creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

간호학박사 학위논문

비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재가 임신·출산 결과에 미치는 효과:

체계적 문헌고찰과 메타분석

2021년 8월

서울대학교 대학원

간호학과 간호학 전공

김 서 연

비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재가 임신 · 출산 결과에 미치는 효과:

체계적 문헌고찰과 메타분석

지도 교수 김 혜 원

이 논문을 간호학박사 학위논문으로 제출함
2021년 4월

서울대학교 대학원
간호학과 간호학 전공
김 서 연

김서연의 간호학박사 학위논문을 인준함
2021년 6월

위 원 장	정 재 원
부위원장	이 경 숙
위 원	허 익 수
위 원	김 수
위 원	김 혜 원

본 박사학위 논문은 Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis 라는 제목으로 International Journal of Environmental Research and Public Health 에 게재 확정되었음을 밝히는 바이다.

Kim, S. Y., Park, E. S., & Kim, H. W. (2020). Effectiveness of non-pharmacological interventions for overweight or obese infertile women: a systematic review and meta-analysis. International journal of environmental research and public health, 17(20), 7438. doi: 10.3390/ijerph17207438

본 연구는 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 '생애주기 고위험 임신 예방 인식 및 고위험 임신여성의 맞춤형 간호중재 개발: 양성평등 접근' 과제의 일부로 진행된 연구로서 책임연구자의 지도하에 본 연구자가 연구담당자로서 참여하였다.

본 박사학위 논문은 게재된 논문에 문헌고찰을 보강하여 서울대학교 간호대학 박사학위 청구심사논문의 형식을 갖추어 작성하였다.

국문초록

가임기 여성의 비만은 체내 지방의 증가가 호르몬 변화, 월경 장애 및 배란 장애 등을 유발하여 여성의 난임에 영향을 미치는 주요 위험 요인이고, 산모 및 태아와 신생아에 대한 부정적인 임신·출산 결과의 가능성을 증가시킬 수 있기 때문에 중요한 건강 문제이다. 임신을 원하는 비만 여성에게 건강한 임신과 출산을 도모하기 위해서 임신 전에 적절한 중재를 통해 체중을 조절하는 것은 중요하다. 비만 난임여성에게 비약물적 중재는 수술 이나 약물요법과 비교할 때 상대적으로 효과적이고 안전한 방법으로 일차적 치료로 권고 되고 있지만, 임신·출산 결과를 어느 정도 향상시키는지에 대한 통합적인 근거는 부족하다.

본 연구의 목적은 비만 난임 여성을 대상으로 수행된 비약물적 중재 연구의 특성을 파악하고, 임신·출산 결과에 대한 무작위 대조군 연구의 효과를 종합하고 분석하여 비약물중재의 객관적 유용성을 확인하고자 시도 되었다.

본 연구는 PRISMA의 체계적 문헌고찰 보고 지침에 준거하여 수행되었으며, 연구계획 단계에서 연구의 핵심질문인 PICO-SD를 선정하고 이를 기반으로 검색 전략을 수립하고 2019 년 8월 16일에 국외 데이터베이스(Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, CINAHL, PsycINFO, Web of Science)를 이용하여 최종 검색을 완료하였다. 언어 및 출판 연도에 제한을 두지 않았다. 본 연구에서 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 비뚤림 위험 평가도구를 활용하여 시행하였다.

선택 및 배제 기준에 따라 문헌을 선정한 결과, 총 21 편의 문헌이 추출되었으며, 그 중에서 9편의 문헌이 메타분석 연구에 포함되었다. 메타분석에서 효과 크기 분석을 위하여 랜덤효과모형을 사용하였다. 메타분석 결과, 비만 난임 여성에게 비약물적 중재를 적용한 실험군에서

임신율을 유의한 증가 효과를 확인하였다(RR=1.36, 95% CI: 1.04, 1.78). 비약물적 유형별로 하위 분석 결과, 식이와 운동 복합 중재를 적용한 실험군에서 임신율에 유의한 증가를 확인하였다(RR=1.63, 95% CI: 1.21, 2.20). 비만 난임 여성에게 비약물적 중재를 적용하여 실험군에서 자연 임신율의 유의한 증가를 확인하였으며(RR=2.15, 95% CI: 1.41, 3.27), 하위 분석결과 식이 요법을 적용한 실험군에서 자연 임신율이 유의하게 증가하였고(RR=4.23, 95% CI: 1.55, 11.56), 식이 · 운동 · 행동 수정 복합 중재를 적용하여 실험군에서 자연 임신율이 유의하게 증가하였다(RR=1.64, 95% CI: 1.18, 2.27). 한편, 비만 난임 여성에게 비약물적 중재를 적용한 실험군에서 출산율의 증가가 통계적으로 유의하지 않았으나(RR= 1.35, 95% CI: 0.94, 1.94), 하위 분석 결과, 식이와 운동 복합 중재를 적용하여 실험군에서 출생율에 유의한 증가를 보였다(RR=1.57, 95% CI: 1.11, 2.22). 한편, 비만 난임 여성에게 비약물적 중재를 적용하여 실험군에서 유산율이 유의하게 증가하였는데(RR=1.57, 95% CI: 1.05, 2.36), 중재의 유형에 따라 하위 분석한 결과 식이 · 운동 · 행동 수정 복합 중재를 수행한 실험군에서 유산율에 유의한 증가한 것으로 나타났다(RR=1.61, 95% CI: 1.03, 2.52).

본 연구의 결과, 비만 난임 여성에게 비약물적 중재를 적용하여 실험군에서 임신율, 자연 임신율의 증가에 유의한 효과를 확인하였다. 비약물적 중재의 유형 중 특히, 식이와 운동 복합 중재는 비만 난임 여성의 임신율 증가에 긍정적인 영향을 미칠 수 있으며, 식이 단독 요법과 식이 ·운동 및 행동 수정 복합 중재가 자연 임신율 증가에 효과적임을 확인하였다. 한편, 비약물적 중재가 출생률 증가에 영향을 미치는 경향은 확인하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

본 연구에서 제시된 결과를 근거로 비만 난임 여성의 건강한 임신과 출산을 위한 비약물적 중재 요법의 적용 가능성을 확인하였다. 특히, 식이를 포함한 운동 및 행동 수정 중재를 복합적으로 활용하여 임신 준비부터 임신 전기간에 걸친 통합된 간호 중재를 개발하여

지역사회까지 연계된 간호사-임신 여성 파트너십 프로그램을 적용할 것을 제언한다. 향후 비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재의 통합적 효과를 확인하기 위해서는 중재의 결과 변수로서 임신·출산 관련 지표들뿐만 아니라 정신·심리적 결과지표들에 대한 효과를 포함하는 다양한 연구의 축적이 필요하다.

주요어 : 비만, 과체중, 임신 전 관리, 건강한 생활양식, 체중 감소, 체계적 문헌고찰, 메타분석

학 번 : 2017-37244

목 차

I. 서론 1
1. 연구의 필요성 1
2. 연구의 목적 4
3. 용어 정의 5

II. 문헌고찰 8
1. 비만 여성의 난임 현황 8
2. 비만이 여성의 난임에 미치는 영향 13
3. 비만 난임 여성의 임신·출산 결과 19
4. 비만 난임 여성을 위한 중재 22

III. 연구의 개념적 기틀 31
1. 연구의 개념적 기틀 31
2. 연구 질문 32

IV. 연구방법 33
1. 연구 설계 33
2. 핵심 질문 33
3. 검색 용어와 방법 36
4. 자료 선정 38
5. 자료 추출 40
6. 비뚤림 위험 평가 41
7. 자료 분석 및 합성 42

V. 연구결과 44
1. 자료 선정 44
2. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 특성 47
3. 비약물적 중재의 효과 68
4. 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가 77
5. 출판 편향 검정 79

VI. 논의 81
1. 비약물적 중재의 효과 81
2. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 특성 86
3. 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가 92
4. 간호학적 의의 93
5. 연구의 제한점 94

VII. 결론 및 제언 95

참고문헌 97
부록 117
Abstract 163

List of Tables

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies 49
Table 2. General Characteristics and Research Methodology 61
Table 3. Characteristics of the Outcome Variables.. 65

List of Figures

Figure 1. Conceptual framework(PICO) of this study 32
Figure 2. PRISMA flow diagram for process of selecting included studies in the systematic review. 46
Figure 3. Forest plot of non-pharmacological interventions on pregnancy rate 70
Figure 4. Forest plot of non-pharmacological interventions on natural conception rate 72
Figure 5. Forest plot of non-pharmacological interventions on livebirth rate 74
Figure 6. Forest plot of non-pharmacological interventions on miscarriage rate 76
Figure 7. Risk of bias graph 77
Figure 8. Risk of bias summary 78
Figure 9. Funnel plots of the effects of non-pharmacological intervention on pregnancy rate 80

List of Appendixes

Appendix 1. Search Strategy on the Specific Databases 117
Appendix 2. List of the Included Studies 139
Appendix 3. List of the Excluded Studies with Reasons..... 141
Appendix 4. Post hoc Sensitivity Analysis−Pregnancy Rate..... 160
Appendix 5. Post hoc Sensitivity Analysis−Livebirth Rate 161
Appendix 6. Post hoc Sensitivity Analysis−Miscarriage Rate 162

Ⅰ. 서론

1. 연구의 필요성

전 세계적으로 난임은 임신을 시도하는 가임기 부부의 8~12 %에게 발생하는 주요 건강 문제이다(Vander Borght & Wyns, 2018). 늦은 결혼, 지연된 출산 연령, 출산 기피, 변화된 생활 습관, 스트레스, 다양한 환경적 요인 등으로 난임 인구는 지속적으로 증가하는 추세이다(Joham, Palomba, & Hart, 2016). 우리나라의 여성 난임진단율은 13.2%으로 영국, 독일, 미국 등 주요 선진국의 난임율 6.7~8.6% 보다 높다(강성호 & 김동겸, 2018).

난임과 관련하여 비만 인구 증가는 중요한 이슈인데, 2020년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 통계에 따르면 성인의 39%가 과체중, 13%가 비만으로 나타나 성인인구의 절반 이상이 과체중 이상의 지표를 보였다(WHO, 2020b, 2020c). 특히, 가임 여성의 비만 또한 증가하는데 미국에서 임신 전 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)가 비만에 해당되는 임부는 전체 임부의 29% (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020b), 국내에서도 21%으로 나타났다(한국마더세이프, 2016). 또한, 국내 가임기 연령에 해당하는 젊은 연령층에서 BMI 30kg/㎡ 이상에 해당하는 고도 비만이 꾸준히 늘고 있는 것은 주목해야할 현상이다(대한비만학회, 2020). 특히 가임기

여성의 비만은 체내 지방의 증가가 호르몬 변화, 월경 장애 및 배란 장애 등을 유발하여 여성의 난임에 영향을 미치는 주요 위험 요소 중 하나로 여겨지기 때문에 그 중요성이 크다(Broughton & Moley, 2017; Silvestris, de Pergola, Rosania, & Loverro, 2018).

비만 여성의 난임율이 증가함에 따라 여성이 임신을 위해 배란 유도 및 체외 수정 (In Vitro Fertilization, IVF), 세포질 내 정자 주입 (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)과 같은 보조 생식 요법의 도움을 받는 것이 점점 보편화되고 있다(Kupka et al., 2014). 그러나, 이러한 여성은 난임 치료 후에도 예후가 좋지 않은데, 배란이 일어나지 않거나 자연 임신할 가능성이 낮았고, 체외수정 후에도 임신율과 출산율이 감소하는 것으로 나타났다(Koning et al., 2012; Pandey, Pandey, Maheshwari, & Bhattacharya, 2010; Rittenberg et al., 2011). 임신한 경우에도 비만한 임부는 임신 전 정상체중 임부에 비해 임신성 고혈압 질환 2.16배, 임신성 당뇨 2.89배, 제왕절개분만 1.77배 위험이 높았고(Frankenthal et al., 2019), 거대아 1.7배, 임신기간에 비해 과체중아 1.45배, 사산 1.27배, 신생아 중환자실 입원 위험이 1.29배 높은 것으로 나타났다(Liu et al., 2016).

비만 난임 여성을 위한 중재로써 수술 및 약물적 치료는 비만 난임 여성에게 제한적으로 사용되고 있다. 그 이유는 수술 또는 체중 조절 약물이 임부와 태아에게 미치는 영향에 대한 안전성이 면밀히 연구되지 않아 잠재적인 위험이 있기 때문이다(Johansson et al., 2015; Källén, 2014; Kominiarek et al., 2017). 반면 비약물적 중재는 상대적으로

안전한 방법으로 여겨지므로, 최근의 국제 지침에서도 비만 난임 여성에게 식이 및 신체 활동과 같은 임신 전 생활 방식 중재를 통해 체중을 감량을 적극적으로 권장하고 있다(American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 2015). 현재 비만 난임 여성을 대상으로 비약물적 중재로는 식이, 운동, 행동 수정, 건강보조 식품 및 대체 보완 요법(침술 등)과 이를 혼합한 중재를 적용하여 체중감소와 생식 결과에 대한 효과를 확인하는 개별 연구가 다양하게 시도 되고 있다(Arentz et al., 2017; Becker, Passos, & Moulin, 2015; Legro, 2015; Rothberg et al., 2016; Smith et al., 2018; Wu et al., 2017). 현재까지 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 통해 개별 연구를 통합하려는 시도가 있었으나, 연구의 대상을 보조생식요법을 받는 비만 여성이나(Sim, Partridge, & Sainsbury, 2014), 다낭성 난소 증후군(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 여성만으로 제한하거나(Pundir et al., 2019), 중재의 유형을 일부 생활양식조절 중재로 한정하여 시행된 것(Best, Avenell, & Bhattacharya, 2017a)이 전부이다. 또한 비약물적 중재의 임신·출산 결과에 대한 일관되지 않은 결과를 제시하고 있어 이에 대한 연구결과를 통합할 필요가 있다. 따라서 비만 난임 여성의 비약물적 중재에 대한 현재의 근거를 종합하고 임신 및 출산 결과에 미치는 영향을 명확하게 확인할 필요가 있다.

이상에서 살펴본 바와 같이, 임신을 원하는 비만 여성에게 건강한 임신과 출산을 도모하기 위해서 임신 전에 적절한 중재를 통해 체중을 조절하는 것은 중요하다. 따라서 본 연구는 비만 난임 여성을 대상으로

수행된 비약물적 중재 연구의 특성을 파악하고, 임신과 출산 관련 결과에 대한 무작위 대조군 연구의 효과를 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 비약물중재의 객관적인 효과를 확인하고자 한다. 이 연구의 결과는 임신을 원하는 비만 여성의 비약물적 중재 요법을 적용하여 임신 관련 결과가 어느 정도 개선될 수 있는지에 대한 정보를 제공함으로써 간호사를 포함한 보건 전문가의 교육 및 상담의 향후 방향에 대한 통찰력을 제공할 수 있을 것이다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재에 대한 무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trials, RCTs)의 특성을 체계적으로 고찰하고 메타 분석을 통하여 임신·출산 결과에 대한 효과를 확인하는 것으로 구체적인 목표는 다음과 같다.

1) 검색 과정을 통해 선정된 비약물적 중재 연구의 특성을 파악한다.

2) 비약물적 중재 연구의 결과 변수의 특성을 파악한다.

3) 비약물적 중재들이 임신·출산 결과 (임신율, 자연 임신율, 유산율, 출산율)에 미치는 효과를 확인한다.

3. 용어 정의

본 연구에서 사용된 주요한 용어의 정의는 다음과 같다.

1) 비만 난임 여성

본 연구에서 비만 난임 여성은 과체중 또는 비만 난임 여성을 포함하는 용어로 연구대상 문헌에서 최소한 과체중으로 정의된 체질량 지수의 기준을 만족하고, 여성요인으로 난임을 진단받거나 난임 클리닉에서 임신을 시도하고 있는 가임기이면서 성인에 해당하는 연령의 여성(만 18세 이상 49세 이하)을 말한다(Unicef, 2016; WHO, 2006).

비만은 지방 조직이 비정상적으로 또는 과도하게 축적되는 상태를 의미한다(WHO, 2020b). 과체중은 보편적으로 BMI 25kg/㎡ 이상(CDC, 2020a; WHO, 2020c), 아시아인의 경우에는 BMI 23kg/㎡ 이상으로 정의한다(Regional Office for the Western Pacific [WPRO], 2000).

난임이란 불임 이라고도 하며 1년간 피임을 하지 않고 정상적인 성생활을 하고 있음에도 임신이 되지 않는 상태를 의미한다(CDC, 2020c; WHO, 2020a).

2) 비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재

비약물적 중재는 수술요법, 약물적 중재를 제외한 중재로 선행 문헌고찰 연구에서 제시한, 생활습관 조절 중재(식이요법, 운동요법, 행동 수정 중재, 복합 중재), 대체보완요법(침술, 명상, 이완요법 등),

건강보조식품을 포함한다(Pundir et al., 2019; Taghavi, van Wely, Jahanfar, & Bazarganipour, 2017).

3) 비만 난임 여성의 임신· 출산 결과

임신· 출산 관련 결과는 임신과 출산을 포함하여 임신에 따른 모체와 신생아의 건강 결과로 본 연구에서 비만 난임 여성의 임신· 출산 관련 결과는 임신율, 출산율, 자연 임신율, 유산율로 확인한 결과를 말한다.

- 임신율 (Pregnancy rate): 연구대상 문헌에서 전체 대상자 수 중에서 임상적 임신 (임신 진단 검사를 통한 인체 융모성 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)의 농도 상승의 확인과 초음파 상에서 한 개 또는 그 이상의 임신성낭(Gestational Sac) 또는 태아 심장 박동의 확인(Zegers-Hochschild et al., 2017))으로 확인한 대상자수를 말한다.
- 자연 임신율 (Natural conception rate): 연구대상 문헌에서 전체 대상자 수 중에서 자연적 임신 (자연적인 성관계를 통한 임신(National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2013))으로 확인한 대상자수를 말한다.
- 출산율 (Livebirth rate): 연구대상 문헌에서 전체 대상자 수 중에서 출산 (태아가 임신기간에 관계없이 모체를 빠져 나간 후, 탯줄의 절단 또는 태반이 부착되었는지 여부와는 상관없이 자발적인 움직임,

심장 박동 또는 탯줄의 맥박과 같은 생명의 징후나 호흡을 보이는 것(Zegers-Hochschild et al., 2017)을 확인한 대상자수를 말한다.

- 유산율 (Miscarriage rate): 연구대상 문헌에서 전체 대상자 수 중에서 유산 (태아가 생존이 가능한 시기인 20주 이전에 임신의 종결(Dugas & Slane, 2021))을 확인한 대상자수를 의미한다.

Ⅱ. 문헌고찰

본 장에서는 비만 여성의 난임 현황, 비만이 여성의 난임에 미치는 영향, 비만 난임 여성의 임신·출산 결과, 비만 난임 여성을 위한 중재에 대해 문헌고찰을 시행하였다.

1. 비만 여성의 난임 현황

WHO에서는 전세계 여성인구의 10% 이상이 난임으로 고통받고 있으며, 난임을 전세계 젊은 여성의 건강문제 중에서 5번째로 심각한 장애로 선정하였다(WHO, 2020a). 전세계 난임율은 가임기 부부 7쌍당 한 명, 개발도상국에서는 부부 4쌍당 1명으로 추정된다(Mascarenhas, Flaxman, Boerma, Vanderpoel, & Stevens, 2012; Vander Borght & Wyns, 2018; Thoma et al., 2013). 영국, 독일, 미국의 난임율은 차례로 6.7%, 8.0%, 8.6%으로 나타났는데 이와 비교해 보았을 때, 우리나라의 난임율은 13.2%으로 1.5배이상 높은 수준이다(강성호 & 김동겸, 2018). 또한, 국민건강보험공단 통계에 따르면 국내 난임 환자 수는 지난 2006년 14만 8892명에서 2019년 23만 802명으로 지속적으로 증가 하는 추세이다(건강보험심사평가원, 2019a).

난임율의 증가에 따라 임신을 위해서 인위적으로 난자와 정자, 배아를 실험 처치하는 난임 치료 방법인 보조생식기술(Assisted reproductive technology, ART)을 시행하는 난임 부부가 증가하고 있다(ASRM, 2021). 국내의 경우 2006년부터 난임 부부를 위한 경제적 지원사업이 도입된 이래로, 2017년부터 생식보조술이 건강보험이 적용되면서, 생식보조술을 받는 부부가 증가하였으며 2018년 보조생식술을 통해 태어난 출생아는 약 4.2%이었고 2020년에는 8.7%로 2년 동안 두 배 이상 증가하였다.

난임의 원인 제공자는 대체로 여성측 40%, 남성측 30-40%, 양측 요인이 10%, 원인 불명이 10%으로 알려져 있으며(Vander Borght & Wyns, 2018), 여성 난임의 원인은 배란 장애가 40%, 난관 요인이 30%, 자궁 및 자궁경부요인이 15%, 원인 불명이 10% 인 것으로 나타났다(Vander Borght & Wyns, 2018). 국내의 경우 보건복지부에서 난임을 진단받은 1000명을 대상으로 난임의 원인을 조사한 연구결과 남성측 요인이 43.9%, 여성측 요인의 경우 배란 장애가 20.7%, 자궁 요인이 19.5%, 난관 요인은 8.0%를 차지하고 있는 것으로 보고하였다(김석현, 2014). 비만은 여성 난임의 원인 중 절반 정도에 해당하는 배란 장애와 원인불명의 난임과 관계가 있기 때문에(ASRM, 2015), 가임기 여성에게 임신 전 비만 관리의 중요성을 강조하고 있다(ASRM, 2015; Dağ & Dilbaz, 2015; Mahutte, Kamga-Ngande, Sharma, & Sylvestre, 2018; Pandey et al., 2010). 여성 난임과 관련된 대표적인 질환인 PCOS는 만성 무배란, 고안드로겐혈증, 다낭성 난소

등을 특징으로 하는데, 가임기 여성의 5-20%에서 발생하는 가장 흔한 내분비 질환이며, 전체 난임 여성의 20%에서 진단된다(Lizneva et al., 2016). 국내 건강 보험 심사평가원의 통계에서도 PCOS으로 진료받은 환자수는 2014년 2만 7751명에서 2018년 4만 8207명으로 4년사이에 70%이상 증가하였다(건강보험심사평가원, 2019b). 이러한 PCOS 여성의 30-75% 에서 비만을 동반하는 것으로 나타났고, 비만한 여성에게도 PCOS가 많이 발병하는 것으로 알려져 있어서(Fauser et al., 2012), 비만 난임 여성의 건강한 임신 출산을 위해 주목해야 할 대상이다.

난임과 관련하여 비만 인구의 증가는 주목해야 할 현상인데, WHO에 따르면 전 세계 비만의 유병률은 1975년 이후 2016년 까지 약 3배 증가하였고(WHO, 2020b), 18세 이상 성인 인구의 39%(남성의 39%, 여성의 40%)가 과체중이며 13%(남성의 11%, 여성의 15%)가 비만한 것으로 나타나 전세계적으로 심각한 건강문제로 대두되었다(WHO, 2020b, 2020c). 현재 추정에 따르면 2025 년까지 전 세계 여성의 21% 이상이 비만이 될 것으로 예측하고 있다(Zhou et al., 2016). 미국의 비만 유병률은 다른 선진국보다 상당히 높은데, 여성 성인의 2/3가 과체중(66.2%) 또는 비만(38.1%)이고 인종에 따라 흑인이 가장 높고(과체중 82.0%, 비만 56.5%), 아시아 인이 가장 낮은 비율(과체중 34.4%, 비만 11.9 %)을 차지한다. 국내의 경우 동일한 기준을 적용하였을 때 성인 28.4%(남성 34.2%, 여성 22.5%)가 과체중이고 5.9%(남성 6.9%, 여성 4.9%)가 비만한 것으로 나타나

서구의 선진국들에 비해 비교적 낮은 편이다(대한비만학회, 2020). 하지만, 국내에서 BMI 30.0 kg/m^2 이상인 고도비만율이 가임기인 20, 30대 젊은 연령층에서 뚜렷한 증가 추세를 보이는데 2006년 이후 2016년 까지 2.8%에서 5.5%으로 거의 2배 증가한 것으로 나타났다(오상우, 2017). 고도 비만의 경우, 증가된 체내 지방조직에서 분비되는 렙틴(leptin), 비스파틴(visfatin)등의 혈중 수치가 높아지고, 이는 인슐린 저항성을 유발하고 염증 반응을 일으켜 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 뇌심혈관계질환과 같은 합병증의 위험이 더욱 높은 것으로 보고되고 있다 (나연경, 홍해숙, & 석현진, 2014). 또한 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 미국의 501쌍 부부를 대상으로 수행한 연구 결과, 부부가 BMI≥35kg/m^2 이상의 고도 비만인 경우, 성공적으로 임신하는데 걸리는 기간이 정상 부부와 비교하면 59%까지 증가하였다(Sundaram, Mumford, & Buck Louis, 2017). 또한, 가임 여성의 비만도 증가하고 있는데, CDC에 따르면 임신 전 비만율이 2016년 26.1%에서 2019년 29%으로 증가하였으며(CDC, 2020b), 국내의 경우에 한 의료기관에서 2016년에 분만한 4,496명의 자료를 후향적으로 분석하여 보고하였는데, 임신 전에 과체중 또는 비만인 임부가 2014년에 19.7%, 2015년에 20.9%으로 지속적으로 증가하여 2016년에는 전체 임부의 22%로 나타났다(한국마더세이프, 2016).

비만 여성은 정상 체중 여성에 비해서 난임율이 3배 높고, 특히 무배란성 난임률이 더 높은 것으로 나타났다(Gebhardt & Zander-Fox,

2015). 2014년 보건복지부에서는 난임을 진단받은 여성과 전국 출산력 자료에서 정상출산여성을 비교하여 보고하였는데, 비만의 경우 난임율이 1.91배 높은 것으로 나타나(95% CI 1.23 to 2.92) 비만이 난임의 강력한 위험요인임을 시사하고 있다(김석현, 2014). 미국에서 3년간 임상데이터베이스를 사용한 대규모 후향적 코호트 연구에서 IVF를 시술받은 여성중에 22.9%가 과체중 17.8%기 비만이었고(Provost et al., 2016), 남아메리카에서 4년간 IVF를 시술받은 여성중에 16.1%가 과체중 42.4%가 비만이었다(MacKenna, Schwarze, Crosby, & Zegers-Hochschild, 2017).

이와 같이 전세계 비만 인구의 증가와 함께 가임 여성 비만의 증가는 난임율의 증가에 영향을 미치는 주요한 요인이므로 비만 난임 여성은 임신에 적절한 비만 관리를 통해 건강한 임신과 출산을 도모하는 것이 중요하다.

2. 비만이 여성의 난임에 미치는 영향

비만이 여성의 난임에 미치는 영향은 다원적 요인이 복합적으로 작용하는데(Gambineri et al., 2019), 신체계측 결과, 생식력, 생식 호르몬, 대사 결과, 심리 및 인지/행동 관련 결과에 미치는 영향과 기타 부작용 결과 순으로 문헌고찰 하였다.

1) 신체계측 결과에 미치는 영향

비만 여성의 신체계측 결과는 비만을 평가하는데 사용되는데 이러한 신체계측 결과 이상은 여성의 난임에 영향을 미친다. 일반적으로 비만으로 인한 체지방량을 평가 하기 위한 방법으로 사용하는 BMI가 정상이라도 복부에 체지방이 집중되는 복부비만율이 높으면 비만 관련 질환의 위험이 높으며 난임 여성의 임신 출산 결과에도 영향을 미칠 수 있으므로 복부비만은 비만과 함께 평가할 필요가 있다(Li et al., 2019). 복부비만 정도를 평가하기 위하여 주로 허리둘레(Waist circumference, WC)나 허리 대 엉덩이 비율(Waist-to-Hip Ratio, WHR)을 측정하여 평가한다. 비만 여성의 높은 BMI는 난임과 관련이 있으며, 특히 배란 장애를 증가시키는 것으로 알려져 있다(Giviziez et al., 2016). WC와 WHR로 측정되는 체지방 분포는 난임 여성의 이상 호르몬 수치(프로락틴 증가, 황체 형성 호르몬 증가)와 관련 있으며(Owiredu et al., 2019), 난포 수, 성숙한 난모세포 등에 부정적인 영향을 미쳐 보조생식술의 결과에 영향을 미치는 것으로

확인되었다(Christofolini, Maria Christofolini, Zaia, Bianco, & Barbosa, 2020; Li et al., 2019)

2) 생식력에 미치는 영향

비만 여성의 생식력 결과는 생리주기, 배란율, 난임 치료 시 평가 요소 등으로 확인하는데, 생식력의 감소는 여성의 난임에 영향을 미친다. 배란은 호르몬의 복잡한 균형과 상호 작용의 결과로 나타나기 때문에 이러한 메커니즘의 변화는 생리주기에 영향을 미칠 수 있다. 비만 여성, 특히 복부비만여성은 정상체중의 여성보다 불규칙한 생리주기 양상을 보이고(Castillo-Martínez, López-Alvarenga, Villa, & González-Barranco, 2003; Douchi et al., 2002). 배란 장애가 일어날 확률이 정상의 3배 이상이며(ASRM, 2015; Kuchenbecker et al., 2010), 정상적으로 배란을 하는 여성들에서도 비만은 자연 임신 가능성을 낮추고, 임신하는 데 더 오랜 시간이 소요된다(Mahutte et al., 2018). 또한, 많은 비만 여성이 ART의 도움을 받아 임신을 시도 하지만 여성의 비만은 ART의 예후에도 부정적인 영향을 미치는데(Kasum et al., 2018), 그 이유는 비만 여성은 난소가 배란 유도제에 대해 잘 반응하지 않아 성숙한 난포 채취가 어렵기 때문에 상대적으로 높은 용량의 배란 촉진제를 투여하고, 이는 난자 형태 변화, 수정 및 착상율 감소, 배아의 질 저하와 관련이 있는 것으로 나타났다(Kasum et al., 2018; MacKenna, Schwarze, Crosby, & Zegers-Hochschild, 2017).

3) 생식호르몬에 미치는 영향

비만 여성의 체내 과다한 지방이 지방 세포를 비후 및 증식 시키고 생식 호르몬의 변화를 유발하여 시상 하부-뇌하수체-난소 축의 조절에 영향을 미쳐 여성의 난임에 영향을 미친다(Gambineri et al., 2019). 지방 세포는 두가지 성호르몬인 에스트로겐(17-βestradiol, E2; estrone, E1)과, 안드로겐(Testosterone; Dihydrotestosterone, DHT; Androstenedione; Dehydroepiandrsterone, DHEA)의 증가를 유발한다(Gambineri et al., 2019). 그 기전은 지방세포가 직접 남성호르몬인 안드로겐을 합성하여 이를 여성호르몬인 에스트로겐으로 전환하고, 에스트로겐은 난소 기능을 조절하는 뇌 부분에 영향을 미쳐서 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH)의 과잉 분비를 촉진하여 생식기능 이상을 초래한다 (Dağ & Dilbaz, 2015; Gambineri et al., 2019). 또한, 안드로겐과 에스트로겐의 증가로 성호르몬결합글로불린(Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG)의 혈중농도가 감소된다(Dağ & Dilbaz, 2015; Gambineri et al., 2019).

4) 대사 결과에 미치는 영향

비만 여성의 체내 대사 이상도 여성의 난임에 영향을 미치는데, 지방세포는 염증, 인슐린 대사 및 지질 대사에 관여하는 여러 물질(TNFα; interleukin-6; adiponectin; leptin)을 분비하여 체내 대사 이상을 일으킨다. 과다한 지방 대사로 인해 생성된 유리지방산이 간, 근육, 췌장 등의 장기에 축적되고 이는 인슐린 저항성을 유발하고 보상성 고인슐린혈증을 유발하여 고지혈증, 고혈당증 등 대사 이상을 일으키고 이는 안드로겐 과다혈증과 만성 무배란을 유발하여 난임에 영향을 미친다(Gambineri et al., 2019).

5) 심리적 결과 및 인지적/행동 관련 결과에 미치는 영향

여성의 비만은 심리적 요인으로 삶의 질 저하, 높은 우울, 스트레스, 불안과 관련이 있으며 이와 관련하여 인지/행동적 요인으로 신체상, 자기 존중감 저하의 연관성이 있는 것으로 나타났다(Koceł ak et al., 2012). 성인의 우울증 유병율과 비만의 연관성을 평가하기 위한 메타분석 연구에서는 비만 여성에서 우울증의 유병률이 1.36배 높은 것으로 나타났다(Pereira-Miranda, Costa, Queiroz, Pereira-Santos, & Santana, 2017). 기분 장애는 부분적으로 낮은 자아존중감과 관련이 있을 수 있는데, 비만에 대한 사회적 차별, 신의 신체에 부정적인 감정을 갖게 되고 이는 자존감을 저하시킬 수 있고 낮은 자아존중감은 피해의식과 자신감 결여로 심한 스트레스를 유발하고 우울증으로 발전할

수 있다(Kocełak et al., 2012). 비만과 우울간의 관계를 설명하는 기전은 명확하지 않은데, 세로토닌 분비의 교란, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활동 증가, 지방축적으로 인한 과다한 코티졸 분비 와 관련이 있는 것으로 나타났다(Kocełak et al., 2012). PCOS 여성의 부정적인 신체상과 낮은 자아 존중감 모두가 PCOS 여성의 우울증과 불안 발달의 중요한 위험 요인이며, 삶의 질 감소가 나타났다(Angin, Yoldemir, & Atasayan, 2019). 또한, 비만한 PCOS 여성에서 더 높은 우울 정도를 보였다(Celik & Akbulut, 2018). 이러한 기분 장애는 호르몬 변화를 유발하여 난임 치료에 부정적인 영향을 미칠 수 있다(Kocełak et al., 2012). 이와 같이 비만 난임 여성은 비만과 난임 요인이 각각 또는 복합적으로 작용하여 임신과 출산 및 출산 후 여성의 심리적 안녕에도 부정적 영향을 미칠 수 있다.

6) 부작용 결과

부작용 결과는 비만 여성에게 임신 전, 난임 치료, 임신 기간 동안 또는 출산 후에 일어날 수 있는 임신 출산 합병증을 포함한다. 임신 전 BMI는 임신 중 합병증과 태아 및 신생아 합병증과 유의한 관계가 있어 중요한 문제로 다루어지고 있다(Vernini et al., 2016). 캐나다에서 수행된 대규모 코호트 연구에서 출산한 여성의 데이터를 후향적으로 분석하여 임신 전 BMI의 증가(BMI 25~42kg/m^2)에 따른 모성 합병증과 태아 합병증의 위험차(absolute risk, AR)를 확인하였는데, 임신 전 비만 여성은 임신전자간증(8~23.4%), 임신성

당뇨(6.9~18.3%), 조산(1.8~3.7%), 제왕절개분만(35.8~55.6%), 거대아(1.9~4.7%), 사산(0.3~0.5%)의 위험이 증가하는 것으로 나타났다(Vernini et al., 2016). 임신 전 체질량지수와 모성사망률의 관련성을 조사한 코호트 연구에서는 정상체중 여성에 비해서 모성사망률이 임신 전 비만 정도가 증가할수록 1.1에서 1.4배 큰 것으로 나타나 위험도가 약간 증가하는 것으로 나타났다(Lisonkova et al., 2017). 국내 한 의료기관에서 2016년 연간 임신·출산 관련 정보를 분석하여 발표한 통계 보고에 따르면 임신 전 비만이었던 임부의 경우 정상 체중 임부에 비해 과체중아 출산 위험이 2배(18.9% 대 9.2%) 더 높았고, 임신성 고혈압(6.2% 대 1.7%), 임신성 당뇨(14.3% 대 3.2%), 제왕절개분만(60.9% 대 44.1%), 조산(8.1%대 4.8%)의 위험이 높았다(한국마더세이프, 2016).

이와 같이 여성의 비만은 생식 호르몬 이상, 체내 대사의 변화를 유발하여 생리주기 이상, 배란 장애 등의 생식력의 손상을 유발하고, 심리적, 인지적/행동과 관련된 요인이 복합적으로 여성의 난임에 영향을 미치기 때문에 임신을 시도하는 비만 여성에게 적절한 중재를 제공하여 임신 전에 비만 관리하는 것이 중요하다(ASRM, 2015; Dağ & Dilbaz, 2015; Silvestris et al., 2018). 이러한 비만이 난임에 영향을 미치는 복합적인 요인들은 장기적으로 비만 난임 여성들의 임신·출산 결과에 영향을 미친다. 따라서, 비만 난임 여성의 임신·출산 결과에 대하여 다음 장에서 고찰하였다.

3. 비만 난임 여성의 임신·출산 결과

비만으로 인한 내분비 호르몬 및 대사 이상은 난모세포의 질을 저하시키고 배아 발달과 착상에 영향을 미치며, 자궁내막기능 이상으로 인한 자궁 수용력 저하로 임신과 출산 결과에 영향을 미칠 수 있다(Gambineri et al., 2019; Barbara Luke, 2017). 정상적으로 배란을 하는 여성들에서도 비만은 자연 임신 가능성을 낮추고, 임신하는데 더 오랜 시간이 소요된다(Mahutte et al., 2018).

미국 전 지역의 3년 동안의 IVF 클리닉 데이터를 후향적으로 분석한 대규모 코호트 연구에서 비만 여성 군은 대조군에 비해 임신율이 0.75배 출산율 0.52배 감소하였고(Provost et al., 2016), 주목할 만한 것은 같은 정도의 비만이라도 백인 여성보다 아시아 여성의 태아 손실 또는 사산의 위험이 높고 이에 비해 출산율이 0.89배 감소할 확률이 높은 것으로 나타나 아시아 여성에게 비만의 영향력이 더 큰 것으로 나타났다(Lo et al., 2012; Barbara Luke, 2017). 유럽에서 수행된 대규모 코호트 연구에 따르면 BMI 29kg/m^2이상의 여성에게 BMI가 1kg/m^2 증가할수록 임신율이 4%씩 감소하며, 자연 임신율은 선형적으로 감소하여 BMI 35kg/m^2이상의 경우 26%까지 낮아지며 BMI 40kg/m^2이상의 경우 43%까지 낮아지는 것으로 나타났다(Van Der Steeg et al., 2008). 또한, 보조생식요법을 받은 여성의 임신 전 BMI 와 임신·출산 결과 간의 관련성를 확인하기 위한 메타분석 연구에 의하면 보조생식술을 받은 과체중 여성은 정상 체중 여성에 비해 임신율이

0.82배, 출산율 0.81배 저하되고, 비만 여성은 유산율이 1.52배 의미 있게 증가하는 것으로 보고하였다(Supramaniam, Mittal, McVeigh, & Lim, 2018). 다른 메타분석연구에서는 자연 임신 한 경우에 비만 여성이 정상 BMI 여성보다 유산율이 높은 것(13.6% 대 10.7%)으로 나타났다 (Boots & Stephenson, 2011). 또 다른 체계적인 문헌고찰 연구에서, 반복적 인 유산의 병력이 있는 비만 여성은 정상적인 BMI를 가진 여성에 비해 향후 유산 위험이 1.75배 증가하는 것을 확인하였다(Cavalcante, Sarno, Peixoto, Araujo Junior, & Barini, 2019).

한편, 비만 여성의 5~10%정도의 체중 감소는 임신·출산 관련 결과를 향상시키는 것으로 알려져 있다 (Kort, Winget, Kim, & Lathi, 2014). 일부 연구에서는 비만으로 인한 무배란성 난임 여성의 정상적인 배란을 회복하는데 5 % 정도의 체중 감소만으로도 충분할 수 있다고 설명하고 있다(Best & Bhattacharya, 2015; Ryan & Yockey, 2017). 유럽생식의학회(European Society of Human Reproduction and Embryology, [ESHRE], 2016)에서 발표한 연구에 따르면 비만 난임 여성이 5% 체중감소 결과 2년뒤 자연 임신율이 26.1%으로, 대조군 12.6%과 비교할 때 2배 이상 높은 것으로 확인되었다. Sim 등(2014)의 연구에서 초기 체중의 6.9%의 감량이 임신율의 증가 (44 % 대 14 %)를 보고하였으며, Kort 등(2014)의 연구에서는 10% 이상의 체중감소는 그 미만의 체중 감소와 비교 할 때 임신율(88% 대 54%)과 출산율(71% 대 37%)을 개선하는 것으로 나타났다. 이를 근거로 국제

지침에서는 비만 난임 여성에게 임신 전에 최소한 5~10%의 체중감소가 권고되고 있으며(ASRM, 2015a; Gambineri et al., 2019; Mahutte et al., 2018), 체중조절을 위한 중재로써 식이요법, 신체 활동, 행동 수정, 약물적 중재 및 수술을 통하여 비만이 난임에 미치는 영향을 줄이기 위한 연구가 시도되고 있지만 임신·출산 관련 결과를 최적화하기 위한 체중 감소 중재 방법에 대한 근거는 아직 명확하지 않다.

요약하면, 일반적으로 임신 전 비만 여성은 정상체중의 여성보다 임신 가능성이 감소하고 자연임신율이 저하되며 자연 임신한 경우에도 유산율이 높고, 보조생식술을 통해 임신한 경우에도 임신 초기 유산율이 증가하며, 이는 곧 출산율 저하로 이어지는 것을 확인하였다. 따라서, 비만 난임 여성의 수태력을 높이고 임신·출산 관련 합병증을 줄이기 위해 임신 전에 비만 관리를 위한 적절한 중재를 제공하는 것이 중요하다. 본 연구에서는 비만이 난임에 영향을 미치는 복합적인 요인들은 궁극적인 목표인 비만 난임 여성들의 임신·출산 결과에 영향을 미치므로 임신·출산 결과를 주요 변수로 선정하며 메타분석을 시행하고자 하였다.

4. 비만 난임 여성을 위한 중재

비만 난임 여성을 대상으로 다양한 중재가 수행되고 있는데, 수술요법, 약물적 요법, 비약물적 요법으로 나누어 고찰하였다.

1) 수술요법

현재까지 비만 난임 여성의 비만 관리를 위한 수술요법을 시행하는 것에 대한 국제적으로 합의된 사항은 없다(ASRM, 2015a; Gambineri et al., 2019). 비만 수술 방법으로 위 절제술, 복강경 조절 식 위 밴드술, 르와이 위 우회술이 주로 사용되는데, 장의 길이를 줄여 음식 섭취를 제한하고 흡수 장애를 유발한다(ASRM, 2015). 비만 수술 후 2 년 이상 경과했을 때 체중 감량 비율은 63 ~ 49 %이며, 10년, 20년 후 총 체중이 23 %, 16%으로 감소하였으며(Sjöström et al., 2012), 수술 후 여성의 생리 주기와 배란 개선, 임신율의 증가가 확인 되었다(Tan & Carr, 2012). 비만 수술 후 IVF가 안전 할 수 있는데, 1~5년 전 비만 수술 후 IVF를 받은 5명의 여성 (BMI, 23~39kg/m^2) 중 4명의 여성이 이전 수술 과 관련된 합병증없이 만삭 분만 하였다(Doblado, Lewkowksi, Odem, & Jungheim, 2010).

비만 수술은 임신성 고혈압, 임신중독증, 임신성 당뇨, 부정맥, 혈전증, 거대아와 제왕절개 분만의 위험을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 일부 연구에서 자궁내 태아 성장 제한이 증가 하는 것으로 나타났으며

(Lesko & Peaceman, 2012), 조산, 조기양막파열, 유산, 신생아 사망 및 기형 발생률과의 연관성은 명확히 밝혀지지 않았다(ASRM, 2015). 그러나 스웨덴에서 수행된 전국 인구 기반 코호트 연구 에서 조산 1.7배 및 재태 연령에 비해 작은 태아의 위험이 2배 증가하였다(Roos et al., 2013). 또한 비만 수술 후 단백질, 철분, 비타민 B12 및 D, 엽산의 영양 결핍, 칼슘은 태아 기형과 관련이 있다고 보고되고 있다(Devlieger, Jans, Lannoo, Van Der Schueren, & Matthys, 2013).

현재 비만 난임 여성을 위한 수술에 대한 치료적 지침은 비만 난임 여성에게 수술은 생식력을 향상하는 것으로 보고 되고 있지만 태아에 대한 안전성이 충분히 입증되지 않아 BMI가 40kg/m^2 이상이거나 심혈관계 위험을 증가시키는 동반 질환이 있는 BMI 35kg/m^2 이상인 여성의 경우 매우 주의하여 비만 수술을 고려할 수 있지만, 산모의 급속한 체중 감소로 인한 영양 결핍에 대한 태아 노출을 방지하기 위해 수술 후 1~2 년 까지 임신을 연기하도록 권고되고 있다(ASRM, 2015a; Gambineri et al., 2019; Mahutte et al., 2018).

2) 약물요법

비만 난임 여성의 비만 관리를 위해 장기간 사용이 인정된 약물은 orlistat(lipase inhibitors), lorcaserin, naltrexone-bupropion복합제, liraglutide, metformin이 있다(김민경 & 김철식, 2018). 이외에도 미국에서는 phentermine-topiramate복합제제가 2012년 미국 식품의약품안전청에서 승인을 받아 비만 치료제로 사용되고 있다(ASRM, 2015). 그동안 비만 관리를 위한 많은 치료 약물이 개발되어 왔지만 약물의 효과가 적거나 심각한 부작용을 유발하여 장기간 사용이 승인된 약물은 많지 않다. 체중감량 효과가 뛰어난 fenfluramine의 복합제와 (교감신경흥분제), phentermine(세로토닌계)은 심장 판막 이상 부작용으로 사용이 중단되었고, sibutramine 심혈관질환 고위험군의 경우 심혈관계 부작용 위험이 높아 사용이 중단되었으며, rimonabant(canabinoid-1 수용체 길항제)도 심한 우울 및 자살 충동. 위험 증가하는 것으로 나타나 승인이 취소되었다(김민경 & 김철식, 2018). 또한, 선행 메타분석 연구에 따르면 이러한 약물은 5~6개월 이상 지속적으로 사용시 체중감소에 유의한 효과가 있었지만, 모든 약물에서 심혈관계, 신경계 및 소화기계 등 다양한 부작용이 보고되고 있고 임신 및 출산 결과에 대한 안정성이 충분히 입증되지 않아 제한적으로 사용하도록 권장하고 있다(Li et al., 2005).

현재 비만 난임 여성을 위한 약물요법의 치료적 지침은 국제내분비협회에서는 BMI가 30 kg/m^2 이상이거나 심혈관 질환 고위험군이나 동반 질환이 있는 27 kg/m^2 이상인 경우 약물 요법이 권고되고 있다

(Apovian et al., 2015). 대한비만학회에 따르면 BMI 25 kg/m^2 이상인 경우 비약물 치료를 통한 체중 감량을 충분히 시행한 후에도 실패한 경우 약물 사용을 고려할 수 있다(Seo et al., 2019).

3) 비약물적 중재

비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재는 중재 유형에 따라 생활습관 조절 중재(식이요법, 운동요법, 행동 수정 중재, 복합 중재), 대체보완요법(침술, 명상, 이완요법 등), 건강보조식품 중재)으로 고찰하였다.

(1) 생활습관 조절 중재

비만 여성의 임신에 대한 미국, 영국, 캐나다, 호주에서 제시한 4개 국가 지침을 비교하여 발표한 연구에서, 공통적으로 비만 여성을 위한 일차 치료 방법으로 체중조절을 위한 임신 전 생활습관 조절 중재를 제공하도록 권고하고 있다(Vitner, Harris, Maxwell, & Farine, 2019). 현재까지 비만 난임 여성을 대상으로 한 생활습관 조절 중재로는 체중조절을 목표로 한 식이 조절, 운동, 행동 상담과 이를 복합 적용하여 체중감소와 호르몬 변화, 생식 결과의 개선을 확인하는 연구들이 수행되고 있다.

① 식이 조절 중재

비만 난임 여성을 대상으로 한 식이 조절 중재를 단독으로 적용한 연구는 소수에 불과하였는데, 대부분 식이 조절 방법으로 에너지 제한 식이 중재(Very Low Energy Diet, VLED)를 적용하고 있었다(Becker

et al., 2015; Einarsson, Christina, Kluge, & Thurin-Kjellberg, 2018; Qublan, 2007; Turner-McGrievy, Davidson, Wingard, & Billings, 2014). PCOS 여성을 대상으로 한 두 개의 소규모 연구에서 12 주 및 1개월동안 에너지 제한 식이 중재를 적용하여 체중감소와 생식 호르몬 및 대사 호르몬 개선을 확인하였고(Moran et al., 2005; Stamets et al., 2004), 브라질에서 비만한 난임 여성을 대상으로 한 소규모 연구에서 12주 동안 에너지 제한 식이 중재를 적용하여 실험군에서 자연 임신율 및 출산율의 개선(21.4% 대 0%)을 확인하였다(Becker et al., 2015). 한편, 유럽에서 비만한 PCOS여성에게 16주 동안 에너지 제한 식이 중재를 적용하여 실험군에서 자연임신율은 유의하게 증가(10.5%대 2.6%) 하였으나 임신율(24.9%대 30.7)과 출산율(29.6% 대 27.5%)은 유의하게 증가 하지 않은 것으로 나타나(Einarsson et al., 2018), 임신·출산 결과는 일관되지 않은 결과를 보고하였다. 식이 중재의 종류에 따른 효과를 비교한 연구도 있었는데, 비만한 PCOS여성에게 6개월간 동물성 식품(육류, 생선류, 조류, 달걀, 유제품)을 제한한 비건 식이군에서 칼로리 제한 군과 비교하여 3개월 시점에서 의미 있는 체중 감소(-1.8%대 0%)를 확인하였으나 임신율은 차이가 없었다(Turner-McGrievy et al., 2014).

② 운동 중재

비만 난임 여성의 체중감소를 위한 생활습관중재에서 운동 중재는 중요한 요소인데(Vitner et al., 2019), 운동의 종류는 다양 하였으나 대부분 매일 최소 30분이상의 중간 강도의 운동을 적용하고 있었다(Belan

et al., 2019; Espinos et al., 2017; Rothberg et al., 2016). 비만한 PCOS여성을 대상으로 5-6개월간 운동 중재를 제공하여 인슐린저항성을 비롯한 대사 호르몬 변화를 확인한 2편의 연구에서 인슐린 저항성 감소 및 기타 호르몬 변화에 유의한 효과를 확인하지 못하였다(Brown et al., 2009; Randeva et al., 2002). 비만 난임 여성에게 이루어진 운동 중재는 식이요법, 행동 수정 등의 중재와 병행하고 있어 운동 요법 만을 단독으로 적용하여 임신·출산 결과를 확인한 연구는 없었다.

③ 행동 수정 중재

비만 여성의 임신에 대한 국제적 지침에서 행동 수정은 비만 여성이의 임신과 관련된 위험을 인식하고 체중을 감소 및 유지하는데 중요한 중재임을 강조하고 있다(Kominiarek et al., 2017; Vitner et al., 2019). 비만 난임 여성을 대상으로 이루어진 행동 수정 중재는 대부분 동기 강화 상담(Motivational Interviewing, MI) 방법을 적용하고 있었다(Mutsaerts et al., 2016; Oberg et al., 2019; Sim, G. M. Dezarnaulds, Denyer, Skilton, & Caterson, 2014). 행동 수정은 주로 식이, 운동 등의 중재 등과 복합적으로 사용하고 있었으며, Wadden 등(2005)의 연구에서 52 주 동안 개인 또는 그룹 세션을 포함한 지지와 및 동기 부여 상담을 제공하여, 체중을 감량하고 유지하는데 효과가 있음을 확인하였다.

④ 혼합 중재

비만 난임 여성을 대상으로 이루어진 생활습관조절 중재의 대부분은 식이와 운동 또는 식이, 운동과 행동 수정 또는 약물 요법을 복합적으로 적용하고 있었다. 비만한 난임여성에게 식이와 운동을 생활습관조절 중재와 복합적으로 적용하여 체중감소와 자연 배란, 임신과 출산율 증가와 유산율 감소를 보고하였다(Clark, Thornley, Tomlinson, Galletley, & Norman, 1998). 한편, 비만 난임 여성에게 식이, 운동 행동 수정 복합 중재를 적용하여 임신 · 출산과 관련된 효과를 확인한 연구들은 일관되지 않은 연구결과를 보고하는 것으로 나타났다. 네덜란드에서 진행한 대규모 무작위 실험 연구에서 6개월간 식이, 운동 행동 수정 혼합 중재를 적용하여 실험군에서 유의미하게 체중이 감소(−4.4 대 −1.1)하였으며 자연 임신율(26.1 대 16.2)은 실험군이 유의하게 더 높았으나 출산율(43.9% 대 53.9%)은 실험군에서 더 낮았고, 유산율(14.6% 대 9.5%)은 실험군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다(Mutsaerts et al., 2016). 반면, 호주에서 12주간 식이, 운동 행동 수정 혼합 중재를 적용하여 효과를 확인한 소규모 연구에서는 실험군에서 체중이 유의하게 감소하였으며(6.9%) 임신율(48%대 14%), 출산율(44%대 14%)은 유의하게 증가하였으나, 자연임신율과 유산율에는 유의한 차이가 없었다(Sim, G. Dezarnaulds, et al., 2014).

한편, 코크란 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서 PCOS여성을 대상으로 생활습관조절 중재의 효과를 확인하였는데, 체성분, 고 안드로겐등 및 인슐린 저항성 개선에 효과가 있었으나 임신·출산 결과를 확

인한 연구는 없었다(Moran, Hutchison, Norman, & Teede, 2011). 최근 다른 메타분석 연구에서 비만 난임 여성과 남성을 대상으로 수술을 제외한 체중조절 중재의 생식력 개선을 확인하였는데 식이와 운동 복합 중재가 체중의 유의한 감소와 임신율이 1.59배 증가함을 확인하였다(Best et al., 2017a).

(2) 대체보완요법

비약물적 중재에서 대체보완요법에서 'complementary'와 'alternative' 이라는 용어는 서양 의학 접근 방식의 보조 또는 대안으로 선택하는 치료요법을 의미하는데(Kaptchuk, 2001, Straus, 2004), 마사지, 명상, 마음 챙김, 지압, 침술 등이 포함된다. 난임 여성을 대상으로 수행된 대체보완요법 중재는 대부분 침술이었는데, PCOS여성 및 보조생식술을 받는 난임 여성에게 각각 침술을 적용하여, 출생율 증가에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Smith et al., 2018; Wu et al., 2017). 하지만 비만 난임 여성을 대상으로 수행된 연구는 없었다. 한편, 선행 메타분석 연구에서 비만 여성에게 침술을 적용하여 위약이나 생활습관조절 중재에 비해 체중감소에 효과가 있음을 확인하였으나, 임신·출산 결과는 포함하고 있지 않았다(Cho, Lee, Thabane, & Lee, 2009).

(3) 건강보조식품

난임 여성을 대상으로 다양한 건강보조식품 중재를 적용하고 있는 것으로 확인 되었는데, 건강보조식품의 종류로는 허브 보충제, 오메가3, 바타민 D, 이노시톨 보충제의 효과를 확인하고 있었다. 비만 난임 여성을 대상으로 한 Arenz 등(2017)의 연구에서는 허브 보충제를 제공하여 생활습관조절 단독으로 적용한 대조군과 비교하여 LH 수치와 인슐린 수치 감소하였고 임신율이 3.9배 유의하게 증가하였다. PCOS여성을 대상으로 한 최근 메타분석 연구에서 오메가 3, 비타민 D, 이노시톨 보충제를 각각 적용하여 생식 호르몬과 대사 이상, 배란 장애 개선 등을 확인하였으나 임신·출산 결과에 대한 근거는 부족하였다(Fang et al., 2017; Pundir et al., 2018; Sadeghi, Djafarian, Mohammadi, & Shab-Bidar, 2017).

지금까지 문헌고찰을 종합한 결과, 비만한 난임 여성에게 적용된 비약물적 중재는 약물요법과 수술 요법에 비해 상대적으로 안전하고 효과적인 방법으로 간주되고 있다. 비만 난임 여성을 대상으로 다양한 유형의 비약물적 중재를 적용하여 체중 감소, 생식 호르몬 수치 개선, 대사변화, 생식력 개선 등에 대한 단기적인 효과를 확인하는 연구가 주로 이루어 지고 있으나, 비만 난임 여성의 궁극적인 목표인 임신·출산 결과에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하며, 일관된 연구결과를 보이지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재의 임신과 출산 관련 결과에 대한 종합적인 효과를 확인하고, 비약물적 중재의 유형에 따라 명확한 근거를 제시하고자 한다.

Ⅲ. 연구의 개념적 기틀

1. 연구의 개념적 기틀

본 연구는 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재에 대한 결과 변수의 특성을 파악하고 메타 분석을 통하여 임신과 출산 관련 결과에 대한 효과를 확인하기 위하여 문헌고찰을 통하여 다음과 같이 구성하였다 (Figure 1).

본 연구에서 결과 변수의 특성은 문헌고찰을 통해 임신·출산 결과, 신체계측 결과, 생식력, 생식 호르몬, 대사 결과, 심리적 결과, 인지적/행동 관련 결과, 부작용 결과 영역으로 나누어 확인하였다. 그리고 메타 분석을 통해 비약물적 중재가 임신·출산 결과 (임신율, 자연 임신율, 출산율과 유산율)에 미치는 효과를 최종적으로 확인하였다. 특히, 메타분석에서 중재 유형에 따라 하위 분석하고자 하였는데, 선행 문헌고찰을 통하여 중재의 유형을 생활습관 조절 중재(식이요법, 운동요법, 행동 수정 중재), 대체보완요법, 건강보조식품으로 가정하였다.

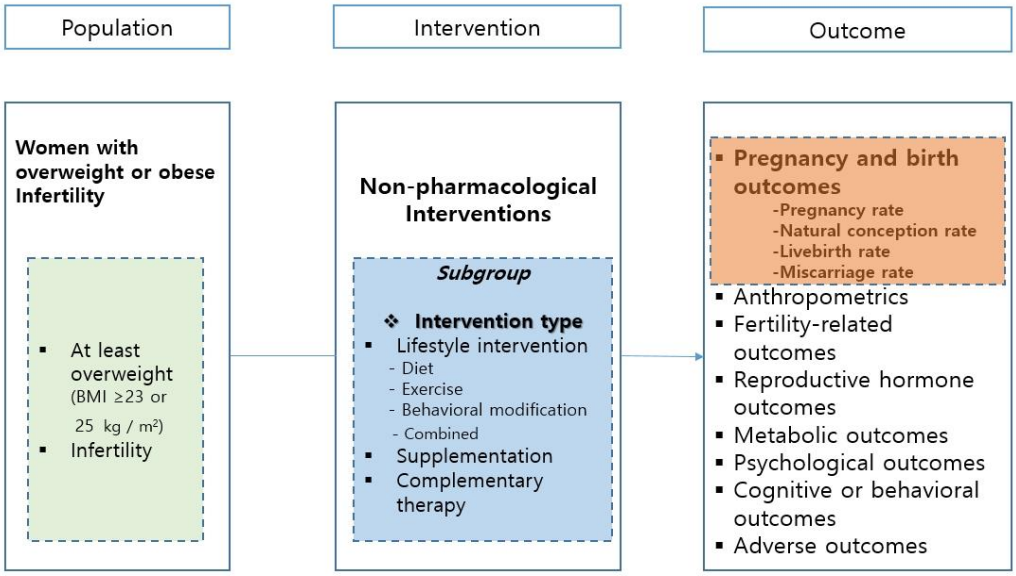


Figure 1. Conceptual framework (PICO) of this study

2. 연구 질문

1. 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재 연구의 특성은 어떠한가?

2. 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재 연구의 결과 변수의 특성은 어떠한가?

3. 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재가 임신·출산 결과 (임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율)에 어떤 영향을 미치는가?

Ⅳ. 연구방법

1. 연구 설계

본 연구는 비만 난임 여성을 대상으로 실시된 비약물적 중재 연구들을 통합하고 분석하여 임신·출산 결과에 미치는 효과를 검증하기 위해 실시한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구이다. 문헌고찰 과정은 코크란 그룹의 체계적 문헌고찰메뉴얼(Higgins et al., 2019)과 체계적 문헌고찰과 메타분석 보고 지침(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)에 준거하여 수행되었다(Moher et al., 2015).

2. 핵심 질문

체계적 문헌고찰에서 문헌을 검색하고 검색된 문헌을 최종분석대상 연구로 선택하고 배제하는 기준을 고려하기 위해 설정한 핵심 질문인 PICO-SD(Participants, Intervention, Comparisons, Outcomes, Study design)는 다음과 같다.

1) 연구대상 (Participants)

연구대상은 연구하고자 하는 질환이나 상태를 서술하는 것으로 본

연구에서는 난임을 진단받거나 난임 클리닉에서 임신을 시도하고 있으며, 기존 문헌에서 최소한 과체중으로 정의된 BMI 기준을 만족하는 가임기 성인 여성(만 18세 이상에서 49세 이하)을 포함하였다.

2) 중재 (Intervention)

중재법으로 비약물적 중재를 적용한 연구를 대상으로 하였다. 비약물적 중재는 수술요법, 약물적 중재를 제외한 중재로, 중재 유형은 선행 체계적 문헌고찰 연구에서 중재 유형 분류에 활용한 카테고리를 수정 보완하여 다음의 3개 유형으로 분류하였다(Pundir et al., 2019; Taghavi et al., 2017); (1) 생활습관 조절 중재(식이요법, 운동요법, 행동 수정 중재, 복합 중재 등), (2)대체보완요법(침술, 명상, 이완요법 등), (3) 건강보조식품 등을 포함하고 이들을 복합적으로 적용한 중재도 포함하였다. 약물적 중재를 부분적으로 포함하고 있으나 비약물적 중재의 효과를 확인하는 복합 중재도 포함하였다.

3) 비교 중재 (Comparators)

비약물적 중재를 실시하지 않은 집단 (usual care or no treatment or pharmacological only or placebo)을 비교대상으로 하였다.

4) 중재 결과 (Outcomes)

중재 결과는 일차 결과로 임신·출산 결과 (임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율)를 확인하였고, 이차 결과로는 신체 계측 결과, 생식력 ,

생식 호르몬, 대사 결과, 심리적 결과, 인지적/행동 관련 결과, 부작용 결과를 포함하였다.

결과 변수는 선행 체계적 문헌고찰 연구에서 결과 변수 분류에 활용한 하위 영역 카테고리를 수정 보완하여 다음의 8개 영역으로 분류하였다(Pundir et al., 2019); (1) 임신·출산 결과(임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율 등), (2) 신체 계측 결과(체중, 체질량지수, 허리둘레 등), (3) 생식력(배란율, 배란 진단, 생리주기 규칙성, 채취 난자 수 등), (4) 생식 호르몬(난포자극호르몬, 황체형성호르몬, 테스토스테론, 안드로스텐다이온, 디하이드로에피안드로스테론, 에스트라디올, 성호르몬결합글로불린, 자유 안드로겐 지수 등), (5) 대사 결과(혈당 수치, 인슐린 수치, 인슐린 저항성 지수, 지질 검사 등), (6) 심리적 결과(우울, 불안, 스트레스, 삶의 질 등), (7) 인지적/행동 관련 결과(자기 효능감, 신체상 등), (8) 부작용 결과(임신 전, 난임 시술 중, 임신 중, 출산 후 발생한 부정적 결과).

5) 연구 유형 (Types of studies)

연구 유형은 무작위 실험연구(Randomized controlled trials, RCTs)로 제한하였다.

3. 검색 용어와 방법

검색 용어 및 검색 전략 수립은 연구자와 체계적 문헌 고찰 연구에 문헌 검색 경험이 풍부한 의학 도서관 사서가 함께 개발하였고 문헌 검색은 연구자와 도서관 사서 2인이 각각 독립적으로 수행하였다. 2019년 8 월 16 일에 자료를 검색하고 수집하였으며, 검색 기간과 언어에 제한을 두지 않았다. 검색원은 미국국립의학도서관(the National Library of Medicine, NLM)이 제시한 COSI(COre, standard, Ideal)모델을 기반으로 국외 데이터베이스를 선정하였다(Bidwell & Jensen, 2004). COre 데이터베이스에 속하는 MEDLINE (OVID), EMBASE, Cochrane library, CINAHL와 PsycINFO를 포함하고, Standard에는 Web of Science, Ideal에 해당하는 ClinicalTrials.gov과 Google Scholar를 통한 수기 검색을 포함하였다. 검색 전략 수립 단계는 다음과 같다.

1) 문헌 검색 시, PICO를 바탕으로 일차 예비 검색을 실시하고, 그 결과 검색되는 문헌의 초록과 색인 용어를 검토한 후 포괄적인 검색어를 선정하였다.

2) 선정된 검색어를 이용하여 MEDLINE과 Cochrane library에서는 MeSH (Medical Subject Headings)용어와 EMBASE에서는 EMTREE 용어, CINAHL에서는 CINAHL headings를 사용하여 Text word와 OR로 연결하는 검색식을 구성하였다. 각 단어가 사용되는 형태를 확인하여 유의어, 절단검색어, 만능어, 인접연산자를 적절히 활용하였다.

3) 난임(P)과 과체중/비만(P)의 검색식과 비약물적 중재(I), 무작위실험

연구(SD)를 나타내는 검색식을 AND로 병합하여, 초록과 제목에서 검색하는 검색식을 구성하였다. 각 데이터베이스의 특성에 따른 검색식은 부록(Appendix 1)에 자세히 제시하였다.

4. 자료 선정

본 연구는 핵심 질문(PICO-SD)과 선택 및 배제 기준에 따라 문헌을 선정하였고 PRISMA 흐름도를 사용하여 단계별 문헌의 선정과정을 기술하였다(Higgins et al., 2019). 먼저 데이터베이스를 통해 검색된 문헌들을 서지 관리 프로그램 (ENDNOTE X9, Clarivate Analytics)을 이용하여 반출하여 중복 자료를 제거하였다. 1차로 논문의 제목과 초록을 통해 관련 논문을 확인하고 관련이 없다고 판단되는 문헌을 배제하고 그 개수를 흐름도에 기록하였다. 2차로 논문의 원문을 철저히 검토하고, 배제된 문헌 각각에 대한 사유를 정리하고 부록(Appendix 2)에 보고하였다. 자료를 선정하고 추출하는 전 과정은 2명의 연구자(H.K., S.K.)가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 일치도를 확인하고 불일치가 있는 경우 원문을 함께 검토하여 최종 결정하였다. 1차, 2차 문헌 선정과 추출 과정에서 확인한 2명의 연구자 간의 일치도는 각각 96.6%, 94.1%이었다. 모든 문헌의 ENDNOTE X9 프로그램을 이용하여 서지 정보를 동일하게 관리하였으며, 최종 선택된 문헌과 배제된 문헌 리스트를 부록(Appendix 3)에 보고하였다. 구체적인 선택기준과 배제기준인 다음과 같다.

1) 선택기준

난임을 진단받거나 난임 클리닉에서 임신을 시도하고 있으며 기존 문헌에서 최소한 과체중으로 정의된 BMI 기준을 만족하는 가임기 성인 여성(만 18세 이상에서 49세 이하)을 대상으로 비약물적 중재를 적용하고 그 효과에 대한 결과를 보고한 무작위 실험 연구를 대상으로 한다. 연구 결과가 보고 된 경우, 컨퍼런스 또는 저널에 발표된 초록 또는 프로토콜 연구도 포함한다.

2) 배제기준

(1) 연구 대상자가 청소년 또는 현재 임신을 시도하고 있지 않은 여성을 대상으로 한 연구는 제외한다.

(2) 연구대상자의 과체중·비만 정도를 체중이나 체질량 지수를 이용하여 측정하지 않았거나 확인할 수 없는 연구는 제외한다.

(3) 약물적 중재 또는 수술적 중재 만을 포함한 연구는 제외한다.

(4) 실험 연구가 아닌 논문(종설, 체계적 문헌고찰 등)이나 출판되지 않은 학위 논문은 제외한다.

(5) 무작위 배정을 사용하지 않은 임상연구, 코호트 연구, 관찰연구, 사례연구 등은 제외한다.

(6) 프로토콜만 제시한 연구는 제외한다.

(7) 연구 결과와 결과표를 제시한 언어가 영어가 아닌 연구는 제외한다.

5. 자료 추출

자료 추출은 자료 추출 양식을 사용하여 두 명의 연구자 (H.K., S.K.)가 독립적으로 추출하고, 의견 불일치가 있는 경우는 원문을 함께 검토하여 합의하여 결정하였다. 자료 추출표는 연구 특성표와 결과제시표로 구성하였다. 연구특성표에는 연구의 일반적인 특성(저자, 출판 국가, 출판 연도, 연구 설계), 연구 대상자의 특성(평균 연령, 평균 체질량 지수, 난임 요인, 난임 기간, 표본 크기), 중재 프로그램, 중재 장소, 중재 단위, 연구 진행자, 중재 기간, 중재 빈도, 추적 기간, 탈락율, 주요 결과 변수가 포함된다. 또한, 결과 제시표에는 주요 결과로 임신 관련 결과(임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율)를 제시한 경우 이분형 변수에 대한 결과 제시표를 구성하였다.

6. 비뚤림 위험 평가

분석 대상 연구의 비뚤림 평가는 코크란 그룹의 무작위대조군 연구 비뚤림 위험 평가 도구 (Cochrane risk of bias, RoB) version 1.0을 이용하여 평가하였다 (Higgins et al., 2011). 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가자에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 기타 비뚤림의 7가지 영역에 대하여 비뚤림 위험이 낮음(low risk of bias), 높음(high risk of bias), 불확실(unclear risk of bias)로 평가하였다. 본 연구에서 기타 비뚤림 영역은 실험군과 대조군의 두 그룹간 사전 동질성과, 잠재적인 교란 변수의 영향으로 평가하였다. 2명의 연구자가 RevMan software 5.3를 활용하여 독립적으로 실시하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 원문을 함께 검토한 후 논의를 통해 최종 일치된 결과를 도출하였다. 논문의 질평가 과정에서 확인한 2명의 연구자 간(H.K., S.K.)의 일치도는 90.5%이었다.

7. 자료 분석 및 합성

체계적 문헌고찰에서 선정된 연구의 일반적 특성을 빈도와 백분율로 제시하였고, 결과 변수의 특성은 빈도로 제시하였다. 선택된 문헌 중 일차 결과 변수인 임신 관련 결과(임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율)에 대해 정량적인 합성이 가능한 경우에 RevMan 5.3(The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom)프로그램을 사용하여 메타 분석을 시행하였다.

메타분석에서 효과크기분석을 위해서 고정효과모형(fixed-effects model)과 변량효과모형(random-effects model)의 두 가지 분석 모형이 사용된다. 변량효과모형은 통합하고자 하는 연구들 사이에 이질성(heterogeneity)이 존재한다는 가정하에 사용되는데, 고정효과모형과 달리 각 연구들의 중재 효과의 참값이 단 하나만 존재하는 것이 아니고 어떤 중재 효과 평균 참값을 중심으로 정규분포를 따른다고 가정하는 모형이다(Higgins et al., 2019). 본 연구에서 선별된 각 연구들 간의 연구 대상자 특성, 중재법, 연구 세팅의 다양성으로 하나의 치료효과크기를 가정하기 어렵기 때문에 이질성이 존재한다고 판단되어 변량효과모형으로 분석하였다. 본 연구에서 일차 결과 변수로 확인된 임신 관련 결과는 이분형 데이터로 각 실험군과 대조군의 임신, 자연 임신, 출산, 유산한 대상자의 수를 발생 빈도로 구하여 메타 분석에 이용하였다. 이분형 결과 변수의 효과 크기는 승산비(Odds ratio, OR), 상대 위험도(risk ratio, RR), 위험차 (risk difference, RD)를

사용하여 주로 분석하는데, OR은 해석이 쉽지 않기 때문에 가능한 경우에 RR과 RD값을 제시하는 것이 권고되고 있으므로(Ahn & Kang, 2018) 본 연구에서는 효과 크기는 효과 추정치(Pooled Risk Ratio, RR)를 산출 하였다. 변량 효과모형에서 가중치를 추정 할 때, 결과 변수가 이분형인 경우 결과의 안정성이나 계산상의 간편성 때문에 주로 사용되는 DerSimonian과 Laird의 추정법을 사용하여 분석하였다(Higgins et al., 2019). 효과추정치는 전체효과검정과 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 계산하였고, 유의수준 5%를 기준으로 통계적인 의미를 판단하였다. 연구들 간의 이질성을 판단하기 위해 먼저 숲 그림(Forest plot)을 통해서 신뢰 구간과 효과추정치에 공통적인 부분이 있는지 여부를 시각적으로 확인하고, 유의수준 5% 미만으로 하여 Higgins의 I^2 통계량을 통해 이질성을 정량적으로 평가하였다. 이때 I^2값은 0%는 '이질성이 없음'으로, 25%는 '이질성이 낮음', 50%는 '이질성이 중간, 75%는 '이질성이 높음'으로 판단하였다(Higgins et al., 2019). 메타 분석에서 출판 편향(publication bias)을 검증하기 위해서 먼저 Funnel plot을 통해 시각적으로 평가하고, Egger의 선형 회귀 검정(Egger, Smith, Schneider, & Minder, 1997)과 Begg및 Mazumdar의 순위 상관 검정(Begg & Mazumdar, 1994)을 통해 비대칭정도의 통계적 유의성을 확인하였다. 이때, Egger검정과 Begg 검정은 Comprehensive Meta-Analysis 3.0(Biostat, Englewood, USA)프로그램을 활용하였다.

V. 연구결과

1. 자료 선정

문헌 검색 결과 비약물적 중재와 관련된 총 6,017편의 논문이 검색되었다. 각 데이터베이스 별로는 Ovid MEDLINE에서 386 편, EMbase에서 1,614 편, Cochrane Library에서 3,802 편, CINAHL에서 152편, Web of Science에서 58편, PsycINFO에서 5편이었다. 이 가운데, 중복된 832편을 제외하고 남은 총 5,185편을 대상으로 선정·배제 기준에 따라 제목과 초록을 검토하고 선정기준에 적합하지 않은 5,018편을 제외하고 167편의 연구가 1차적으로 선정되었다. 1차 선별된 논문 167편의 원문을 검토한 결과, 다음과 같은 이유로 추가 134 편의 논문이 제외되었다. 대상자가 선정 기준에 적합하지 않은 연구는 총 80편이었는데, 구체적으로 난임 기준에 적합하지 않은 연구 59편, 과체중 및 비만 기준에 적합하지 않은 연구 7편, 난임 기준과 과체중 및 비만 기준을 동시에 만족하지 않은 연구 9편, 남성 불임과 관련된 연구 5편이 있었다. 중재 방법이 비약물적 중재가 아닌 연구가 1편이었고, 실험 연구 또는 RCT가 아닌 연구가 15편, 수기로 중복 제거한 논문이 24편, 결과 또는 결과 표를 영어로 제시하지 않은 연구 7편, 연구 결과 제시 하지 않은 프로토콜 연구 7편 이었으며, 이후 데이터 추출 과정에서 동일한 연구 대상자를 공유하고 있는 13편의 연구를 추가로

제외하였다. 전체 원문 검토 후 제외된 모든 연구의 배제 사유에 대해 부록 (Appendix 2)에서 상세하게 기술하였다.

추가로 참고 문헌 리스트, ClinicalTrials.gov와 Google 학술 검색을 통한 수기 검색을 진행하였으며, Google학술 검색에서 1편의 연구가 추가로 선정되었다. ClinicalTrials.gov의 추가 검색을 통해 현재 진행 중인 2편의 관련 연구를 확인했지만 연구 결과가 제시되지 않았기 때문에 본 연구에 포함되지 않았다. 따라서, 최종적으로 21편의 연구가 선별되었고 그 중에서 3편은 결과가 보고된 컨퍼런스 및 저널에 발표된 초록이다. 구체적인 자료 선정과정은 PRISMA 흐름도에 제시하였다(Figure 3).

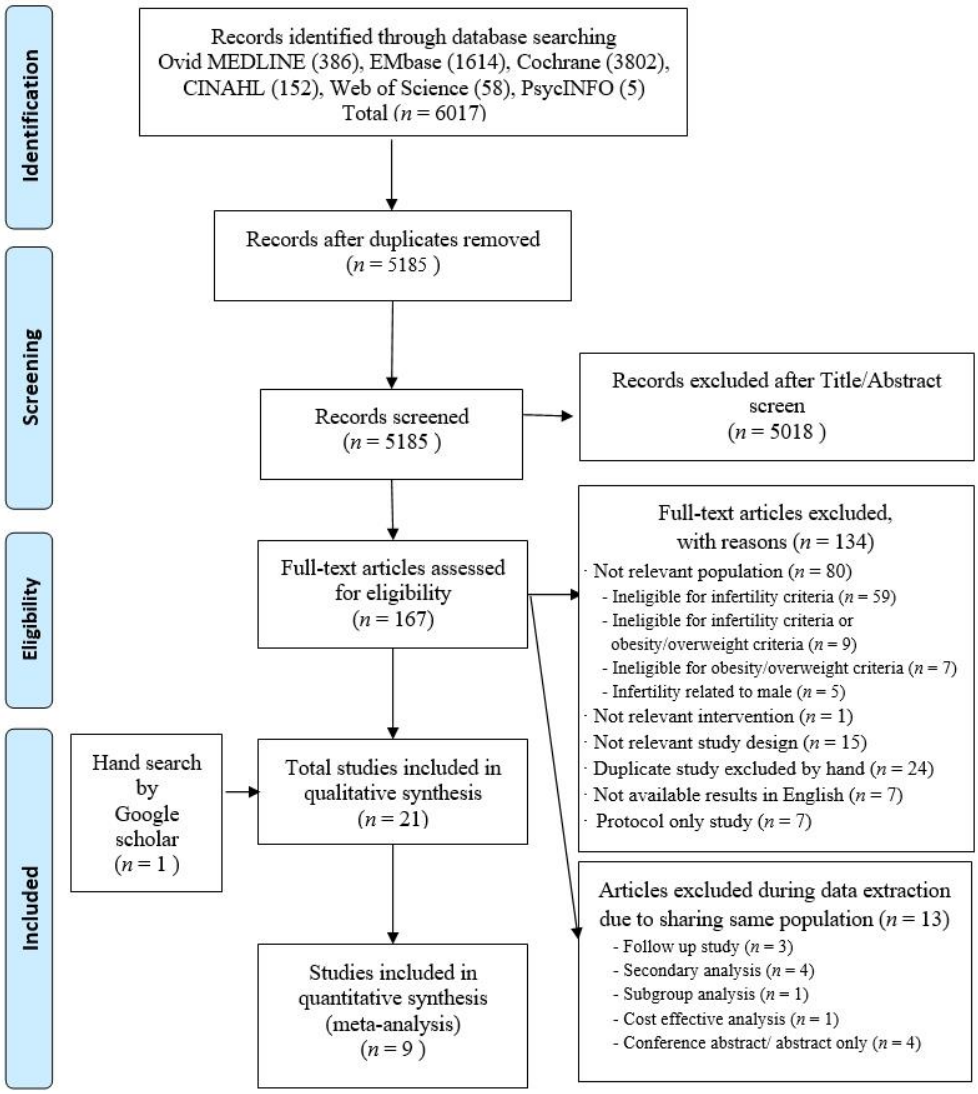


Figure 2. PRISMA flow diagram for process of selecting included studies in the systematic review

2. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 특성

1) 대상 문헌의 일반적 특성 및 연구방법 관련 특성

본 연구에서 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌은 총 21편이었다. 각 연구를 중재 유형별로 분류하여 최종 요약하였고(Table 1), 선정된 연구의 일반적 특성 및 연구방법 관련 특성을 다음에서 제시하였다(Table2). 연구에 포함된 문헌은 연도별로 2007년부터 2019년 사이에 출판되었으며, 2015년부터 2019년까지 출판된 연구가 13편(61.9%)으로 가장 많았다. 연구는 총 14개국에서 수행되었으며 호주가 4편(19%)으로 가장 많았다. 연구 전체 참여자 수는 각 그룹당 최소 5명에서 최대 284명으로 나타났고, 5명에서 29명이 8편(38.1%)으로 가장 많았다. 대상자의 평균 연령은 실험군과 대조군 모두 30세 이상 논문이 10편(27.6%)으로 가장 많았고, 대상자의 평균 BMI는 30.0-34.9kg/m^2이 8편(38.1%)로 가장 많았다. 또한 대상자의 난임 요인으로는 PCOS가 12편(57.1%)으로 과반수 이상을 차지하였다(Table1,2).

2) 대상 문헌의 비약물적 중재의 특성

본 연구에 포함된 비만 난임 여성에게 시행된 비약물적 중재는 대부분이 생활습관조절 중재(n=19, 90.5%)이었으며, 건강보조식품 중재가 2편(9.5%)이었고 대체보완요법 중재는 없었다. 생활습관조절 중재를 다시 하위 범주화 하였는데, 식이요법 단독 중재 (n=5, 23.8%), 식이요법

과 운동 복합 중재 (n=4, 19%), 식이 · 운동과 행동 수정 복합 중재 (n=5, 23.8%), 생활습관조절과 약물요법 복합 중재 (n=5, 23.8%)으로 확인되었다. 중재 제공자는 영양사가 13편(37.1%), 간호사나 조산사가 4편(11.4%), 의사가 4편(11.4%)으로 나타났으며 중재 세팅은 대부분 병원이나 난임클리닉에서 수행 된 것으로 나타났다(n=16, 76.2%). 중재가 제공된 형식은 대부분 직접 대면하여 이루어졌으며(n=20, 69%), 개별 중재로 가장 많이 이루어진 것으로 나타났다(n=9, 31%). 중재를 제공한 기간은 7.5주에서 18개월의 범위를 보이고 있으며 13주에서 6개월까지 실시한 논문이 10편(66.7%)으로 가장 많은 비율을 차지하였다. 중재를 수행한 이후 추적 기간으로는 6주에서 53개월 범위를 보였고, 7-12개월동안 추적 조사한 연구가 6편(28.6%)으로 가장 많았다(Table2).

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies (N=21)

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
I. Lifestyle Intervention												
I-1. Diet-based intervention												
1. Diet vs. Others												
Qublan et al. (2007) [A01]	Jordan	Infertility Primary with PCOS CC-Resistant Age <36 BMI >29	*n* = 24 Age: 31.5 BMI: 32.2 PCOS	N=22 Age: 30.8 BMI: 31.9 PCOS	a: Diet (a 1200-1400 kcal/Day; 25% Proteins; 25% Fat; 50% Carbohydrates per Week) b: Met (850mg Twice Daily)	NR	Hospital (Single Center)	In Person	6 months	6+	12 months	A: BMI B: Pregnancy, Miscarriage Rate C: Ovulation (Rate), Menstrual Cycle D: FSH, LH, T, A, DHEAS, Estradiol E: Fasting Glucose, Fasting Insulin
Becker et al. (2015) [A02]	Brazil	Infertility Planning IVF BMI 25-40	*n* = 14 Age:31.4 BMI:28.7 Multiple Factor	*n* = 12 Age: 31.3 BMI:28.8 Multiple factor	a: Diet (Hypocaloric Diet with Low-Glycemic Index / Low	Dietitian	Hospital (Single Center)	In Person (Individual)	12 weeks	3	24 months	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Natural

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
					Glycemic Load Diet b: Usual Diet							Conception, Live Birth Rate C: Oocytes Retrieved (No.) D: FSH, LH, T, SHBG, Estradiol E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, HOMA-IR, Lipids G: Diet Intake
Einarsson et al. (2017) [A03]	Nordic Countries	Infertility Planning IVF Age 18-38 BMI 30-34.9	*n* = 152 Age:31.5 BMI:33.1 Multiple Factor	*n* = 153 Age: 31.7 BMI:33.0 Multiple Factor	a: LCD Liquid Formula Diet (880kcal/Day for 12 Weeks, Weight Maintenance for 2–5 Weeks) before IVF b: Only IVF	Health Professional, Dietitian	9 Infertility Clinics	In Person (Individual)	16 weeks	6	NR	A: BMI, BW B: Pregnancy, Natural Conception, Live Birth, Miscarriage Rate C: Oocytes Retrieved (No.)

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
2. Diet (Type of diet)												
Turner-McGrievy et al. (2014) [A04]	USA (Pilot Study)	Infertility Due to PCOS Trying to Conceive over 6 mo Age 18–35 BMI 25–49.9	*n* = 9 Age: 28.1 BMI: 42.7 PCOS	*n* = 9 Age: 27.4 BMI: 37.2 PCOS	a: Vegan Diet (a Low-Fat, Low–Glycemic Index Vegan Diet with no Caloric restriction) b: LCD (1200 kcal/Day, <90 kg; 1500 kcal/Day, >90kg)	Dietitian	Local Medical Clinic (Single Center)	In Person (Individual) + Email + Social Media	6 months	27+	6 months	A: BW B: Pregnancy Rate C: Ovulation (Detection), Menstrual Cycle F: QoL G: Diet Intake, Physical Activity
Galletly et al. (2007) [A05]	Australia (Pilot Study)	Infertility Due to PCOS (Including Actively Try to Conceive) BW <140kg	*n* = 12 Age: 33.0 BMI: 37.6 PCOS	*n* = 13 Age: 32.0 BMI:37.2 PCOS	Diet (6000KJ/Day for 12 Weeks, Weight Maintenance for 4 Weeks)+Exercise a: HPLC Diet (30%Protein, 40%Carbohydrate, 30% Fat) b: LPH Diet (15% Protein, 55% carbohydrate, 30% fat)	Dietitian	NR	In Person (Individual + Group)	16 weeks	16+	16 weeks	A: BMI, BW F: Depression and Anxiety G: Self-Esteem

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
I-2. Diet Plus Exercise Intervention												
Moran et al. (2011) [A06]	Australia (Pilot Study)	Infertility Undergoing IVF (Previously had One Round of ART) Age 18–40 BMI 28–45	*n* = 18 Age: 33.8 BMI:34 Multiple Factor	*n* = 20 Age: 32.5 BMI:33.9 Multiple Factor	a: Diet (One Liquid Meal Replacement + 200 ml Reduced Fat Milk (1057 kJ)) + Exercise b: Standard Advice on Diet and Lifestyle Factors	Dietitian	Hospital (Single Center)	In person (Individual) + Phone	52.6 (14.0) /53.5 (16.6) Days	3	NR	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Live Birth Rate
Rothberg et al. (2016) [A07]	USA (Pilot Study)	Infertility due to Ovulation Dysfunction Age 18-40 BMI 35-45	*n* = 6 Age: 33 BMI:41 Multiple Factor	*n* = 5 Age: 30 BMI:41 Multiple Factor	a: VLED (Liquid Meal Replacements, 800 Kcal / Day for 12 weeks) + Low-Calorie Conventional Food-Based Diet (CFD) (for 4 weeks) + Exercise Encouragement b: CFD (for 16 weeks)	Dietitian, Physician	Academic Institution (Single Center)	In Person	16 weeks	12	12 months	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Live Birth, Miscarriage Rate C: Ovulation (Induction, Detection), E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, HOMA-IR, Lipids

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
												F: QoL, Depression
Belan et al. (2019) [A08]	Canada	Infertility Age 18–40 Obesity with BMI ≥30 Overweight if PCOS, BMI ≥27	*n* = 51 Multiple Factor (PCOS, Non-PCOS)	*n* = 57 Multiple Factor (PCOS, Non-PCOS)	a:Interdisciplinary Lifestyle Intervention (Diet + Exercise) before Infertility Treatment b: Standard Fertility Treatments	Dietitian, Kinesiologist, Psychologists	Academic Hospital (Single Center)	In person (Group + Individual) + Phone / Email	18months or Until the End of Pregnancy	25	18 months or Until the End of Pregnancy	A: BW, WC B: Pregnancy, Natural Conception, live birth rate G: Diet Intake, Physical Activity
Espinos et al. (2017) [A09]	Spain (Pilot Study)	Infertility Presenting First IVF Age 18–37 BMI 30-40	*n* = 21 Age:32.0 BMI:34.6 Multiple Factor	*n* = 20 Age:32.9 BMI:34.0 Multiple Factor	a: Diet (Reduce Total Daily Calorie Intake by at least 500–800 kcal) + Exercise before Single IVF or ICSI b: No Intervention	Dietitian, Trained Staff	Hospital	In Person (Individual)	12 weeks	36+	NR	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Live Birth, Miscarriage Rate C: Oocytes Retrieved (No.)
I-3. Diet, Exercise plus behavioral modification intervention												
Mutsaerts et al. (2016)	Netherlands	Infertility Age 18–39 BMI >29	*n* = 280 Age:29.7	*n* = 284 Age:29.8	a: Diet, Exercise, Behavioral	Nurse	6 University Medical	In Person	6 months	10	24 months	A: BW, WC B: Pregnancy, natural

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
[A10]			BMI: †36.0 Multiple Factor	BMI: †36.0 Multiple Factor	Change (Motivational Counselling) before Infertility Treatment b: Conventional Infertility Treatment (with Dutch Infertility Guideline)		Centers and 17 General Hospitals	(Individual) +Phone / Email				conception, live birth, miscarriage rate, C: Ovulation (induction) H: Adverse outcome
Oberg, et al. (2019) [A11]	Sweden (Pilot Study, Pre-Post Design)	Infertility due to PCOS Aged 18–40 BMI ≥27	*n* = 34 Age: 31.0 BMI:33.5 PCOS	*n* = 34 Age: 29.9 BMI:34.3 PCOS	a: Behavioral Modification (Information of Weight Control, Personal Leadership, Mindfulness and Physical Activity) b: Minimal Intervention (General Healthy Lifestyle Recommendations)	Lifestyle Coach (PhD in Endocrinology, Metabolism) and Midwife	Hospital	In Person (Small Groups + Individual)	16 weeks	16	12 months	A: BMI, BW B: Pregnancy, Natural Conception, live Birth, Miscarriage Rate C: Ovulation (Rate), Menstrual Cycle D: FSH, LH, T, A, SHBG, FAI, DHEA, Estradiol

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
												E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, HOMA-IR
Jiskoot et al. (2019) [A12]	Netherlands	Infertility due to PCOS Trying to Conceive over 1 year Age 18–38 BMI >25	a: *n* = 72 PCOS	b: *n* = 77 c: *n* = 60 PCOS	a: CBT Lifestyle Intervention (Diet + Exercise) b: CBT +Short Message Service (SMS) c: (Control) Usual Care (Encouraged to Lose Weight by Publicly Available Services)	Mental Health Professional, Physical Therapist and Dietitian	Academic Hospital	In Person (Group + Individual) + Phone	12months	25	12 months	A: BMI, BW F: Depression G: Self-Esteem, Body Image
Sant'Anna et al. (2017) [A13]	NR	Infertility Age 18–48 BMI >25	*n* = 51 Age: †37.0	*n* = 49 Age: †31.0	a: Mindfulness based Intervention (Diet + Exercise) b: No Intervention All Participants Received Dietary Plan and Physical Exercise	Trained Personnel	Hospital	NR	8 weeks	8	12 weeks	A: BW, WC F: QoL

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
Sim et al. (2014) [A14]	Australia (Evaluator-Blinded)	Infertility Intending to Commence IVF, ICSI or Cryo-Stored Embryo Transfer Age18–37 BMI ≥30	*n* = 27 Age:32.9 BMI:35.1 Multiple Factor	*n* = 22 Age:32.8 BMI:38.0 Multiple Factor	a: Diet (VLED for 6 Weeks then Hypocaloric Diet for 6 Weeks) Exercise and Psychological and Behavioral Advice then ART b: Standard Care (Advised to See their GP for Weight Loss) then ART	Fertility Fellow, Midwife, Fertility Counsellor, Dietitian	Hospital (Single Center)	In Person (Group + Individual)	12 weeks	13	12 months	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Natural Conception, Live Birth, Miscarriage Rate H: Adverse Outcome
I-4. Lifestyle intervention combined medication												
Zhang, and Li (2017) [A15]	China	Infertility due to PCOS Age 22–34	*n* = 51 Age: 28.3 BMI: 23.0 PCOS	*n* = 50 Age: 27.8 BMI:23.4 PCOS	a: Lifestyle Intervention (Low-Fat Diet + Exercise Strengthening) with Met (500 mg, Three Times Daily, 3 Days of Menstruation) + CC (50–100 mg Once Daily, 1st–	NR	Hospital (Single Center)	In Person	6 months	NR	6 months	A: BMI, BW B: Pregnancy Rate C: Ovulation (Rate), Menstrual Cycle D: LH, T E: Fasting Insulin, Lipids (TG)

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
					3rd Days of 3–5 days of Menstruation) b: Met + CC Same Above							
Legro et al. (2015) [A16]	USA	Infertility due to PCOS Planning Pregnancy) Age 18–40 BMI 27–42	a: *n* = 44 Age: a:28.6 BMI: a:35.1 PCOS	b: *n* = 43 c: *n* = 45 Age: b:28.7 c:29.8 BMI: b:35.5 c:35.1 PCOS	a: Lifestyle Intervention (Meal Replacements+ Exercise to Achieve >7% Weight Loss) + Weight Loss Medication (Sibutramine or Orlistat) before Ovulation Induction b: (Combined) a +c c: (Control) OCPs Only before Ovulation Induction	Trained Study Coordinators	Academic Health Centers (Two-Site)	In Person	16 weeks	NR	13 months	A: BW, WC B: Pregnancy Rate, Live Birth Rate, Miscarriage Rate C: Ovulation (Rate) D: T, SHBG E: Glucose (2 h, AUC), Insulin (2 h, AUC), Insulin Sensitivity Index F: QoL H: Adverse Outcome

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
Palomba et al. (2010) [A17]	Italy (Assessor-Blinded)	Infertility due to PCOS with Anovulatory Infertility and Known CC Resistance Overweight (BMI 25–30), Obese (BMI >30)	a: *n*=32 Age: a:27.5 BMI: a:31.3 PCOS	b: *n* = 32 c: *n* = 32 Age: b:28.4 c:26.5 BMI: b:31.1 c:32.3 PCOS	a: Lifestyle Intervention (Structured Exercise Training (SET) + Hypocaloric Diet) b: (Combined) Lifestyle Intervention + CC (One Cycle, for First 2 weeks) c: (control) CC	Cardiologist	NR (Single Center)	In Person	6weeks	21+	6 week	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy Rate C: Ovulation (rate) D: FSH, LH, T, SHBG, FAI, A, DHEAS, Estrogen E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, HOMA-IR
Karimzadeh and Javedani (2010) [A18]	Iran (Double-Blind)	Infertility Primary with PCOS Age 19–35 BMI 25-29.9	a: *n* = 90 b: *n* = 90 Age: a:27.5 b:27.3 BMI: a:27.2 b:27.2 PCOS	c: *n* = 88 d: *n* = 75 Age: c:27.3 d:27.5 BMI:c:28.0 d:.27.9 PCOS	a: CC (100 mg on Days 3-7) b: Met (Initial dose of 500 mg Increased Until 1500 mg/day for 3–6 months) c: CC + Met d: Lifestyle Modification (Low Calorie	Dietician	University-Based infertility Clinic and Research Center	In Person	NR	2+	8 months	A: BMI, WC B: Pregnancy Rate C: Menstrual Cycle D: T, SHBG E: Insulin, Lipids

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
					Diet; + Exercise Advice) only							
Tang et al. (2006) [A19]	UK (Double-Blind)	Infertility due to Anovulatory PCOS Including Desire to Conceive Age 18–39 BMI >30	*n* = 56 Age: 29.7 BMI:37.6 PCOS	*n* = 66 Age: 29.8 BMI:38.9 PCOS	a: Lifestyle Intervention (Hypocaloric Diet; Reduction in Daily Intake by 500 kcal, + Exercise Advice) + Met 850 mg Twice Daily b: Placebo + Lifestyle Intervention	Dietitian, Nurse and Medical Personnel	8 Hospital Infertility Clinics	In Person (Individual)	6 months	6+	6 months	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy Rate C: Menstrual Cycle D: T, SHBG, FAI E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, QICKI, Lipids
II. Supplementation												
Arentz et al. (2017) [A20]	Australia	Infertility due to PCOS) Including Desire to Conceive Age 18–44 BMI ≥24.5	*n* = 60 Age: 29.2 BMI:34.1 PCOS	*n* = 62 Age: 28.9 BMI:35.2 PCOS	a: Herbal Medicine + Lifestyle Intervention (Dietary + Exercise Behaviors) b: Lifestyle Intervention	Dietitian, Exercise Physiologist, Herbal Practitioner	Community	In Person (Individual)	12 weeks	4+	12 weeks	A: BMI, BW, WC B: Pregnancy, Live Birth, Miscarriage Rate C: Menstrual Cycle D: FSH, LH, T, SHBG, FAI

Author (year)	Country (Study Design)	Inclusion Criteria	Population		Intervention						Follow-up Period	Main Outcome Variables
			Intervention at Baseline	Control at Baseline	Description by Group (a~d)	Health Provider	Setting	Format (Individual / Group)	Duration	No. of Contact		
												E: Fasting Glucose, Fasting Insulin, Insulin Sensitivity (QUICKI) F: QoL, Depression, Anxiety, and Stress
Nadjarzadeh et al. (2015) [A21]	Iran (Double Blind)	Referred to Infertility Center Due to PCOS Age 20–40 BMI 25–40	*n* = 39 Age: 26.9 BMI:31.5 PCOS	*n* = 39 Age: 26.9 BMI: 31.9 PCOS	a: Omega-3 (180 mg EPA and 120 mg DHA), 3 Capsules Daily) b: Placebo (1 g Paraffin, 3 Capsules Daily)	NR	Hospital	In Person (Individual) + Phone	8 weeks	10	8 weeks	A: BMI D: FSH, LH

Note: †Median, age: mean age (year), BMI = body mass index (kg/m²), BW = body weight (kg), WC = waist circumference (cm), FSH = follicle stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, T = testosterone, A = androstenedione, DHEAS = dehydroepiandrosterone sulfate, HOMA-IR = homeostatic model of assessment of insulin resistance, SHBG = sex hormone-binding globulin, FAI = free androgen index, QUICKI = insulin sensitivity check index method, IVF = in vitro fertilization, ICSI = intracytoplasmic sperm injection, ART = assisted reproductive technology, PCOS = polycystic ovary symptom, CC = clomiphene citrate, Met = metformin, LCD = low-calorie diet, HPLC = high-protein, low-carbonate, LPHC = low-protein, high-carbonate, VLED = very low energy diet, OCPs = oral contraceptive pills, CBT = cognitive behavioral therapy, No. = number, NR = not reported , QoL = health-related quality of life, A = anthropometric, B = pregnancy and birth outcome, C = fertility-related outcome, D = reproductive hormone, E = metabolic hormone, F = psychological outcome, G = cognitive behavioral outcome, and H = adverse outcome

Table 2. General Characteristics and Research Methodology (N = 21)

Characteristics	Categories	*n* (%)
Year	2007–2009	3 (14.3)
	2010–2014	5 (23.8)
	2015–2019	13 (61.9)
Country	Australia	4 (19.0)
	USA	3 (14.3)
	Netherland	2 (9.5)
	Nordic Countries (Sweden, Denmark, and Iceland)	2 (9.5)
	Iran	2 (9.5)
	Canada	1 (4.8)
	UK	1 (4.8)
	Italy	1 (4.8)
	Spain	1 (4.8)
	China	1 (4.8)
	Brazil	1 (4.8)
	Jordan	1 (4.8)
	Unclear	1 (4.8)
Sample Size of Each Group	5–29	8 (38.1)
	30–49	4 (19.0)
	50–99	6 (28.6)
	100–149	1 (4.8)
	150–200	1 (4.8)
	200–284	1 (4.8)
Mean Age of Participants in Each Group (Year)	25–29.9	9 (42.9)
	30–37	10 (47.6)
	Not reported	2 (9.5)
Mean Body Mass Index of Participants in Each Group (kg / m²)	23.0-29.9	3 (14.3)
	30.0–34.9	8 (38.1)
	35.0–42.7	7 (33.3)
	Not reported	3 (14.3)
Infertility Factor of Participants	Polycystic ovary symptom only	12 (57.1)
	Multiple	8 (38.1)
	Not reported	1 (4.8)
Type of Intervention	Lifestyle intervention	19 (90.5)
	Diet-based intervention	5 (23.8)
	-Diet vs. Others	3 (14.3)
	-Diet (Type of Diet)	2 (9.5)
	Diet plus exercise intervention	4 (19.0)
	Diet, exercise plus behavioral modification	5 (23.8)
	Lifestyle intervention combined medication	5 (23.8)
	Supplementation	2 (9.5)
Health Provider Involvement† (*n* = 35)	Dietitian	13 (37.1)
	Physical professional (Physiologist or Kinesiologist or Physical Therapist)	3 (8.6)
	Nurse or Midwife	4 (11.4)

Characteristics	Categories	*n* (%)
	Physician	4 (11.4)
	Metal health Professional	2 (5.7)
	Trained Personnel	2 (5.7)
	Not specified Health Professional	2 (5.7)
	Herbal Practitioner	1 (2.9)
	Counsellor	1 (2.9)
	Not Reported	3 (8.6)
Setting	Hospitals or Infertility Clinics	16 (76.2)
	Academic Institution	2 (9.5)
	Community	1 (4.8)
	Not Reported	2 (9.5)
Format† (*n* = 29)	In Person	20 (69.0)
	Individual	9 (31.0)
	Mixed (Individual + Group)	5 (17.2)
	Unclear	6 (20.7)
	Phone	4 (13.8)
	Email	3 (10.3)
	Social Media (Facebook)	1 (3.4)
	Not Reported	1 (3.4)
Duration of Intervention (Weeks or Months)	7.5 Weeks–12 Weeks	8 (38.1)
	13 Weeks–6 Months	10 (47.6)
	7–12 Months	1 (4.8)
	13–18 Months	1 (4.8)
	Not Reported	1 (4.8)
Follow-up period (Weeks or Months)	6 Weeks–12 Weeks	4 (19.0)
	13 Weeks–6 Months	4 (19.0)
	7–12 Months	6(28.6)
	13–24 Months	4 (19.0)
	Not Reported	3(14.3)

Note. † Duplicated answers

3) 대상 문헌의 결과 변수 특성

중재의 결과 변수는 8개의 영역(신체계측 결과, 임신·출산 결과, 생식력, 생식 호르몬, 대사 결과, 심리적 결과, 인지적/행동 관련 결과, 부작용 결과 영역)으로 분류하였다. 각각의 영역별 결과 변수는 Table 3과 같다. 신체계측 결과 영역에서 주요 결과 변수는 체중과(n=18), 체질량지수(n=16)가 있었고 임신·출산 결과 영역에서는 임신율(n=17), 자연임신율(n=6), 출산율(n=11), 유산율(n=9)을 보고하였다. 생식력 영역에서 보고하고 있는 주요 결과 변수는 배란과 관련된 변수로 배란율(n=5)과 배란 테스트(n=2)이었으며, 월경의 규칙성(n=7)이 있었다. 생식호르몬으로 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH)를 비롯한 성선자극호르몬(n=16)과 테스토스테론, 안드로스테디온과 같은 안드로겐 호르몬(n=20)등을 측정하였다. 대사 결과 영역에서 혈당(n=9), 인슐린(n=19)과 관련된 변수와 지질 대사(n=14) 등을 측정하였다. 심리적 결과 영역에서 주요 결과 변수는 삶의 질(n=5), 우울 등을 포함한 결과 변수(n=4)가 있었고, 인지적/행동 관련 결과 영역에서는 식이 섭취 행동(n=3), 신체 활동(n=3), 자기 효능감(n=2)등을 보고하였다. 구체적으로 살펴보면, 심리적 결과 영역에서 삶의 질을 결과 변수로 한 문헌은 비약물적 중재(각각 1편; 식이요법, 생활습관조절과 약물 복합 중재, 허브 보충제, 식이와 운동, 식이 · 운동 · 행동 수정)를 적용하여 5편중 4편에서 실험군에서 유의한 삶의 질 증가를 보고하였다. 우울 관련 결과 변

수를 확인한 연구는 비약물적 중재(각각 1편; 식이요법, 식이와 운동, 식이 · 운동 · 행동 수정, 허브 보충제)를 적용하여 4편중 3편에서 실험군에서 유의한 우울 감소를 보고하였다. 인지적/행동 관련 결과 영역에서 자기존중감을 결과 변수로 확인한 문헌은 2편, 신체상은 1편이었으며 비만한 PCOS 여성을 대상으로 비약물적중재(각각 1편; 식이요법, 식이 · 운동 · 행동 수정)를 제공하여 모두 실험군에서 유의한 효과를 확인하였다. 한편, 기타 부작용 결과 영역은 임신 전 시기에서 출산 후 시기에 따라 다양하게 보고하였다(n=11) (Table3).

Table 3. Characteristics of the Outcome Variables

Categories	Outcome Variables [Measurements]	Study ID	*n*
Anthropometrics (*n* = 56)	Body weight	[A2~17,19,20]	18
	BMI	[A1~3,5~7,9,11,12,14, 15,17~21]	16
	Waist Circumference	[A2,6~10,13,14,16~20]	13
	Hip Circumference	[A2,13]	2
	WHR	[A2,15,17,19,20,21]	6
	Ferriman-Gallwey score	[A17]	1
Pregnancy and Birth outcomes (*n* = 62)	Pregnancy rate	[A1~4,6~11,14~20]	17
	Natural conception	[A2,3,8,10,11,14]	6
	Infertility treatments conception (IVF, ICSI, IUI, ovulation induction etc.)	[A8,10,11,14]	4
	Multiple pregnancy	[A1,3,6,9,10,16,18]	7
	Ectopic pregnancy	[A1,10,16]	3
	Miscarriage	[A1,3,7,9-11,14,16,20]	9
	Live birth	[A2,3,6-11,14,16,20]	11
	Gestational age at delivery	[A10,16]	2
	Infant birth weight	[A3,16]	2
	Delivery mode	[A10]	1
Fertility-related outcomes (*n* = 45)	Ovulation		
	-Ovulation rate	[A1,11,15-17]	5
	-Ovulation detection	[A4,7]	2
	Regularity of menstrual cycles	[A1,4,11,15,18-20]	7
	Fertility treatment measures		
	-Number of oocytes retrieved	[A2,3,9]	3
	-Number of medication-induced cycles of ovulation	[A7,11]	2
	-Total dose of FSH used	[A3,9]	2
	-Number of assisted conception cycles	[A10,14]	2
	-Fertilization rate	[A3,9]	2
	-Implantation rate1	[A3,9]	2
	-No. of good quality embryos	[A3,9]	2
	-Fresh transfer (IVF or ICSI)	[A3,9,14]	3
	-Cryo-stored embryo transfer	[A3,9,14]	3
	-Cancelled cycle	[A3,9]	2
	Ultrasound parameters		
	-Antral follicle count	[A11,16]	2
	-Ovarian volume	[A11,15,16]	3
	-Endometrial thickness	[A9,11,15]	3
Reproductive Hormone outcomes (*n* = 58)	Gonadotropin Hormone		
	-FSH	[A1,2,11,17,20,21]	6
	-LH	[A1,2,11,15,17,20,21]	7
	-LH:FSH ratio	[A15,20,21]	3
	Prolactin	[A2,11,17,21]	4
	Androgen Hormone		
	-Testosterone	[A1,2,11,15-20]	9
	-Androstenedione	[A1,11,17]	3
	-DHT	[A11]	1
	-DHEAS	[A1,11,17]	3

Categories	Outcome Variables [Measurements]	Study ID	*n*
	-Free Androgen Index	[A11,17,19,20]	4
	Hirsutism	[A1]	1
	SHBG	[A2,11,16,17,19,20,25]	7
	Anti-Mullerian hormone	[A11,16]	2
	Estrogens		
	-Estrogen	[A17]	1
	-Estradiol	[A1,2,11]	3
	Progesterone	[A2,17]	2
	17-OHP	[A1,17]	2
Metabolic outcomes (*n* = 57)	Glucose		
	-Fasting glucose	[A1,2,7,11,17,19,20]	7
	-2 hour glucose	[A16]	1
	-AUC glucose	[A16]	1
	Insulin		
	-Fasting Insulin	[A1,2,7,11,15,17-20]	9
	-2 hour insulin	[A16]	1
	-AUC insulin	[A16]	1
	-GIR (fasting glucose-to-insulin ratio)	[A17]	1
	-Insulin sensitivity (QUICKI)	[A19,20]	2
	-Insulin sensitivity Index	[A16]	1
	-Insulin resistance (HOMA-IR)	[A2,7,11,17]	4
	Lipid profile		
	-Total cholesterol	[A2,7,19]	3
	-Triglycerides	[A2,7,15,19]	4
	-High-density lipoprotein(HDL)	[A2,7]	2
	-Low-density lipoprotein(LDL)	[A2,7,18]	3
	-Visfatin	[A21]	1
	-Adiponectin	[A21]	1
	Thyroid Hormone		
	-TSH	[A17,]	1
	-Free T4	[A11]	1
	Others		
	-Acylated ghrelin	[A2]	1
	-Leptin,	[A2]	1
	-Hs-CRP	[A10]	1
	Fat mass	[A2,8,11,16]	4
	Blood pressure	[A7,10,14,19,20]	5
	Heart rate	[A14]	1
Psychological outcomes (*n* = 9)	Quality of life		
	-[PCOSQ]	[A4,16,20]	3
	-[EQ-5D)	[A7]	1
	-[PGWBI]	[A13]	1
	Depression		
	-[BDI-II]	[A12]	1
	-[IDS-SR)	[A7]	1
	Depression and anxiety [HAD]	[A5]	1
	Depression, anxiety, and stress [DASS21]	[A20]	1

Categories	Outcome Variables [Measurements]	Study ID	*n*
Cognitive or Behavioral outcomes (*n* = 9)	Self-esteem [SE]	[A5,12]	2
	Body image [FNAES]	[A12]	1
	Physical activity		
	-[PPAQ]	[A4]	1
	-Accelerometer	[A8,11]	2
	Dietary intake		
	-[health eating index]	[A8]	1
	-[ASA24]	[A4]	1
	-Calculated by Nutribase7software (CyberSoft Incorporated,Phoenix, Arizona,USA)	[A2]	1
Adverse outcomes (*n* = 11)	During preconception (diarrhea, steatorrhea, breast pain, abdominal pain, dysmenorrhea, abnormal and uterine bleeding)	[A10,16]	2
	During infertility treatment (headache, OHSS, torsion, bleeding infection, etc.)	[A10,16]	2
	During pregnancy (GDM, gestational HTN, pre-eclampsia, and Cesarean section)	[A7,10,14,16]	4
	During postpartum		
	Adverse postpartum outcome (PPH and total perineal rupture)	[A10,16]	2
	Adverse neonatal outcome (congenital anomalies, premature birth, SGA, LGA, Apgar score <7 at 5 min, death, stillbirth, etc.)	[A10]	1

Note. BMI = body mass index, WHR = waist-hip ratio, IVF = in vitro fertilization, ICSI = intracytoplasmic sperm injection, IUI = intrauterine insemination, FSH = follicle−stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, DHT = dihydrotestosterone, DHEAS = dehydroepiandrosterone sulfate, HOMA−IR = homeostatic model of assessment of insulin resistance, SHBG = sex hormone−binding globulin, FAI = free androgen index, QUICKI = insulin sensitivity check index method, 17−OHP = 17−hydroxyprogesterone, AUC = area under the concentration−time curve, TSH = thyroid−stimulating hormone, Free T4 = free thyroxine, Hs−CRP = high−sensitivity C−reactive protein, PCOSQ = quality of life questionnaire measures for polycystic ovary syndrome, EQ−5D = EuroQoL−5 dimensions, PGWBI = psychological general well−being index, BDI−II = Beck depression inventory II, IDS−SR = the inventory of depressive symptomatology self−report, HAD = the hospital anxiety and depression rating scale, DASS21 = the depression, anxiety, and stress scale, SE = the Rosenberg self−esteem rating scale, FNAES = fear of negative appearance evaluation scale, PPAQ = pregnancy physical activity questionnaire, ASA24 = automated self−administered 24−h recall, OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome, GDM = gestational diabetes mellitus, HTN = hypertension, PPH = postpartum hemorrhage, SGA = small for gestational age, and LGA = large for gestational age

3. 비약물적 중재의 효과

총 21편의 논문 중 주요 결과 변수인 임신 관련 변수 (임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율)에 미치는 효과를 분석하였다. 하위 그룹 분석은 중재 유형에 따라 각각 식이요법 대 평소 식단 또는 중재 없음 또는 약물요법 (Diet intervention vs usual diet or no treatment or medication), 식이와 운동 복합 중재 대 평소 식단 또는 중재 없음 또는 약물요법 (Diet & exercise intervention vs usual diet or no treatment or medication), 식이 · 운동 · 행동 수정 복합 중재 대 일상생활 (Diet, exercise & behavioral modification counselling vs usual care) 로 나누어 효과를 분석하였다.

1) 임신율 (Pregnancy rate)

임신율을 주요 변수로 측정한 연구 17편 중에서 9편의 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였는데, 비약물중재를 대조군에 포함하거나 (n=2), 약물 복합 중재(n=5), 실험군과 대조군을 나누어 제시하지 않은 연구(n=1) 총 8편을 제외하였다. 비약물중재 실험군과 대조군 간의 효과 크기는 실험군이 대조군 보다 임신율 증가에 유의한 효과가 있었으며(310/593(52.3%) vs. 279/595(46.9%); RR=1.36; 95% CI 1.04 to 1.78; p=.03), 이질성이 중간으로 나타나(Higgins I^2 =55%), 하위그룹 분석을 시행하였다(Figure 3).

식이와 운동요법을 수행한 4편의 연구에서는 실험 중재군이 usual

care나 no treatment와 비교할 때 임신율에 유의한 증가를 보였으며 (58/96(60.4%) vs. 37/102(36.3%); RR=1.63; 95% CI 1.21 to 2.20; p=.001), 이질성은 없는 것으로 나타났다(Higgins I^2 =0%).

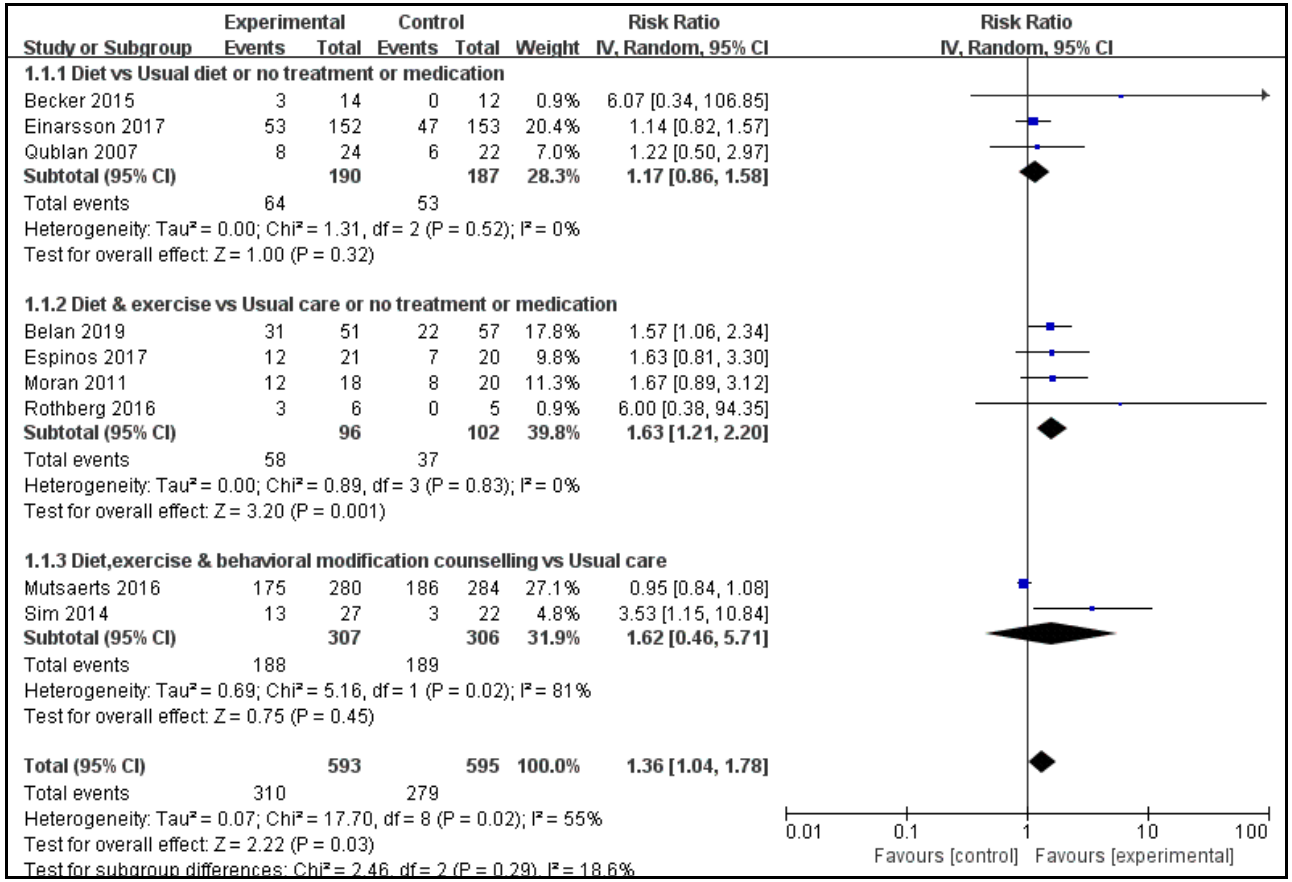


Figure 3. Forest plot of non-pharmacological interventions on pregnancy rate

2) 자연 임신율 (Natural Conception Rate)

자연 임신율을 주요 변수로 측정한 연구 6편 중에서 실험군과 대조군을 나누어 제시하지 않은 연구(n=1) 를 제외하여 5편의 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 비약물중재 실험군과 대조군 간의 효과 크기는 실험군이 대조군 보다 자연 임신율 증가에 유의한 효과가 있었으며 (112/524(21.4%) vs. 57/528(10.8%); RR=2.15; 95% CI 1.41 to 3.27; p=.0004), 이질성이 낮은 것으로 나타났다(Higgins I^2 =17%) (Figure 4). 하위 그룹 분석을 시행한 결과 식이요법만을 수행한 2편의 연구는 실험군이 대조군보다 자연 임신율에 유의한 증가를 보였으며 (19/166(11.4%) vs. 4/165(2.4%); RR=4.23; 95% CI 1.55 to 11.56; p=.005), 이질성은 없는 것으로 나타났다(Higgins I^2 =0%).

식이· 운동· 행동 수정 복합 중재를 수행한 2편의 연구에서 실험군이 대조군 보다 자연 임신율 증가에 유의한 효과를 보였으며 (76/307(23.8%) vs. 46/306(15.0%); RR=1.64; 95% CI 1.18 to 2.27; p=.003), 이질성은 없는 것으로 나타났다(Higgins I^2 =0%).

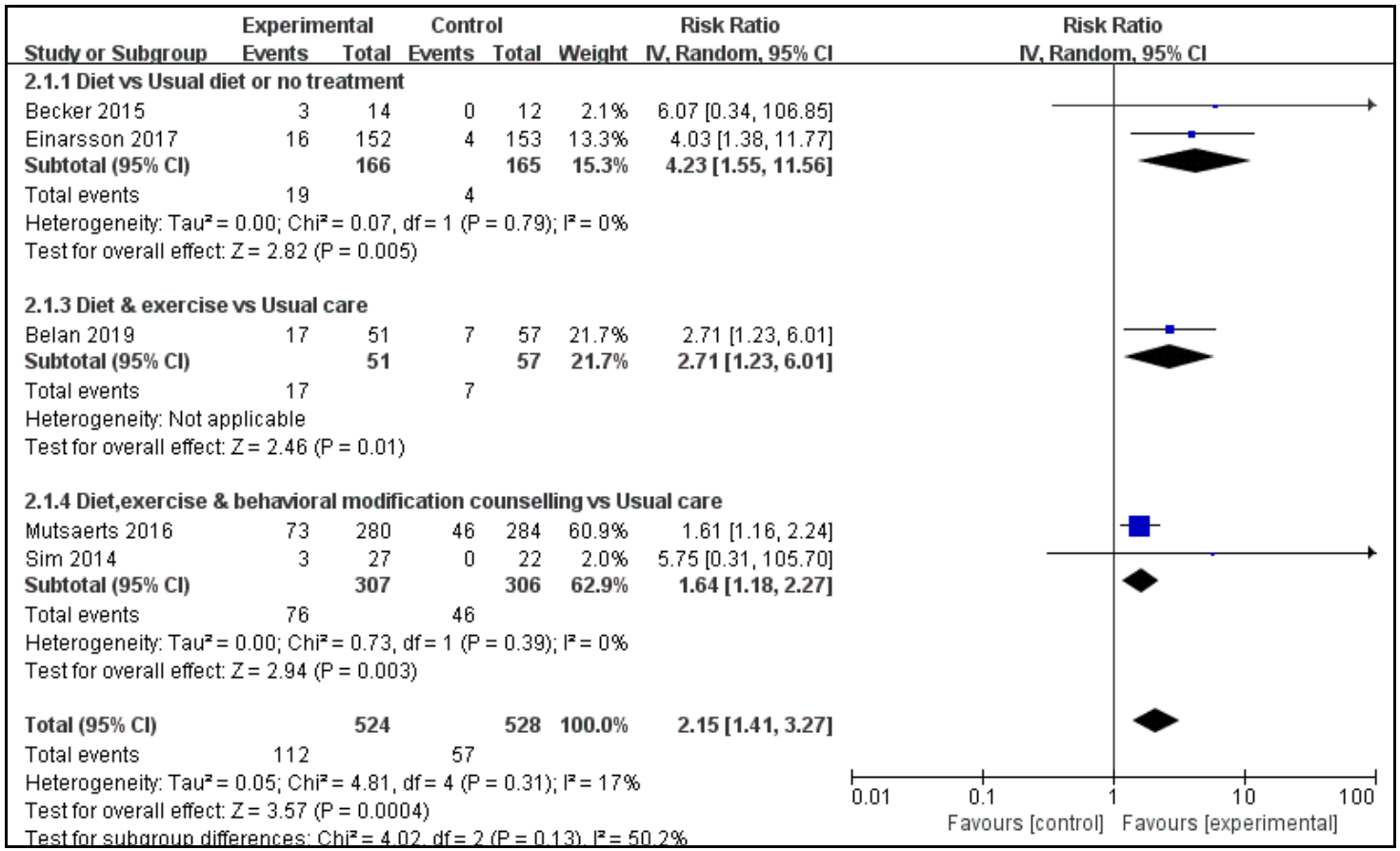


Figure 4. Forest plot of non-pharmacological interventions on natural conception rate

3) 출산율 (Livebirth rate)

출산율을 측정한 11편의 연구 중에서 비약물중재를 대조군에 포함하거나(n=1), 약물 복합 중재(n=1), 실험군과 대조군을 나누어 제시하지 않은 연구(n=1)을 총 3편을 제외하고, 8편의 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 비약물중재 실험군과 대조군 간의 효과 크기는 실험군이 대조군 보다 출산율 증가에 유의한 효과가 없었으며(232/569 (40.8%) vs. 230/573(40.1%); RR=1.35; 95%; CI 0.94 to 1.94; p=.10), 이질성이 중간으로 나타나(Higgins I^2 =64%), 하위 그룹 분석을 시행하였다(Figure 5). 비약물적 중재는 중재의 유형에 따라 식이와 운동요법을 수행한 4편의 연구에서는 실험군과 대조군간 출생율에 유의한 차이를 보였으며 (49/96(51.04%) vs 32/102(31.4%); RR=1.57; 95% CI 1.11 to 2.22; p=.01), 이질성은 없는 것으로 나타났다(Higgins I^2 =0%).

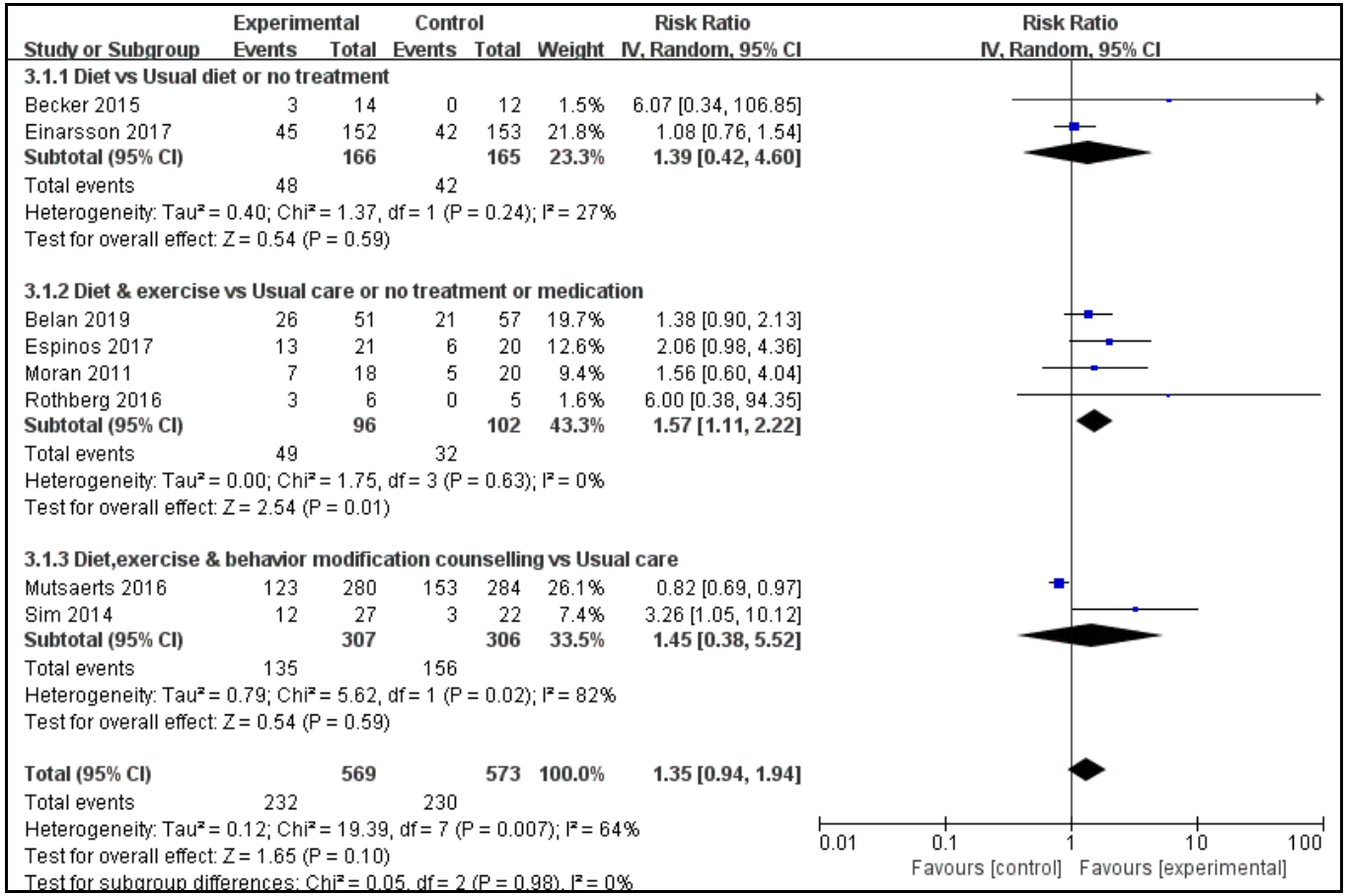


Figure 5. Forest plot of non-pharmacological interventions on livebirth rate

4) 유산율 (Miscarriage rate)

유산율을 주요 변수로 측정한 9편의 연구 중에서 비약물중재를 대조군에 포함하거나(n=1), 약물 복합 중재(n=1), 실험군과 대조군을 나누어 제시하지 않은 연구(n=1), 사건발생 수가 0인 연구(n=1) 총 4편을 제외하고, 5편의 연구를 대상으로 메타 분석을 수행하였다. 비약물중재 실험군과 대조군 간의 효과 크기는 실험군이 대조군 보다 유산율에 유의하게 차이가 있었으며 (56/504(11.1%) vs. 35/501(7.0%); RR=1.57; 95% CI 1.05 to 2.36; p=.03), 이질성은 없는 것으로 나타났다 (Higgins I^2 =0%)(Figure 6). 중재의 유형에 따라 하위 분석한 결과 식이· 운동· 행동 수정 복합 중재를 수행한 2편의 연구에서 usual care와 비교하여 유산율에 유의한 차이가 있었고 (46/307 (44.0%) vs. 28/306 (50.8%); RR=1.61; 95% CI 1.03 to 2.52; p=.04), 이질성은 없는 것으로 나타났다(Higgins I^2 =0%).

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
4.1.1 Diet vs No treatment or medication						
Einarsson 2017	8	152	5	153	13.6%	1.61 [0.54, 4.81]
Qublan 2007	1	24	1	22	2.2%	0.92 [0.06, 13.79]
Subtotal (95% CI)		**176**		**175**	**15.8%**	**1.49 [0.54, 4.11]**
Total events	9		6			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)						
4.1.2 Diet,exercise vs No treatment or medication						
Espinos 2017	1	21	1	20	2.2%	0.95 [0.06, 14.22]
Subtotal (95% CI)		**21**		**20**	**2.2%**	**0.95 [0.06, 14.22]**
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)						
4.1.3 Diet,exercise & behavior modification counselling vs Usual care						
Mutsaerts 2016	41	280	27	284	78.1%	1.54 [0.98, 2.43]
Sim 2014	5	27	1	22	3.8%	4.07 [0.51, 32.35]
Subtotal (95% CI)		**307**		**306**	**81.9%**	**1.61 [1.03, 2.52]**
Total events	46		28			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.81, df = 1 (P = 0.37); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)						
Total (95% CI)		**504**		**501**	**100.0%**	**1.57 [1.05, 2.36]**
Total events	56		35			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.11, df = 4 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.15, df = 2 (P = 0.93), I² = 0%						

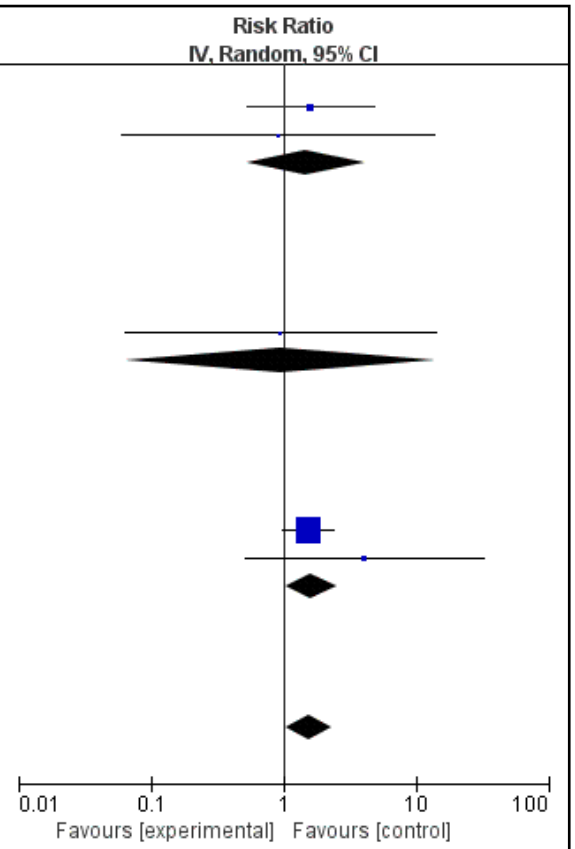


Figure 6. Forest plot of non-pharmacological interventions on miscarriage rate

4. 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가

연구 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가는 먼저 연구 설계 단계에서 실험군과 대조군이 무작위로 배정 되었는지를 평가하였는데, 비뚤림 위험이 낮은 연구는 75% 이상으로 분석되었다. 배정 순서 은폐는 약 38%의 연구에서 비뚤림이 낮은 것으로 평가되었다. 연구 참여자와 연구자 눈가림 영역에서는 10% 이하의 논문에서 비뚤림 위험이 낮고 나머지 연구는 불확실하거나 비뚤림 위험이 높은 것으로 분석되었다. 결과 평가자에 대한 눈가림은 25% 이상에서 비뚤림 위험이 낮고 나머지 연구는 불확실한것으로 나타났다. 탈락 비뚤림은 75%이상의 연구에서 비뚤림이 낮은 것으로 나타났고 약 14%의 연구에서는 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가되었다. 선택적 결과 보고 영역은 95%이상의 연구에서 위험이 낮고, 기타 비뚤림에서는 85% 이상이 낮은 위험성으로 나타났다(Figure 7, Figure 8).

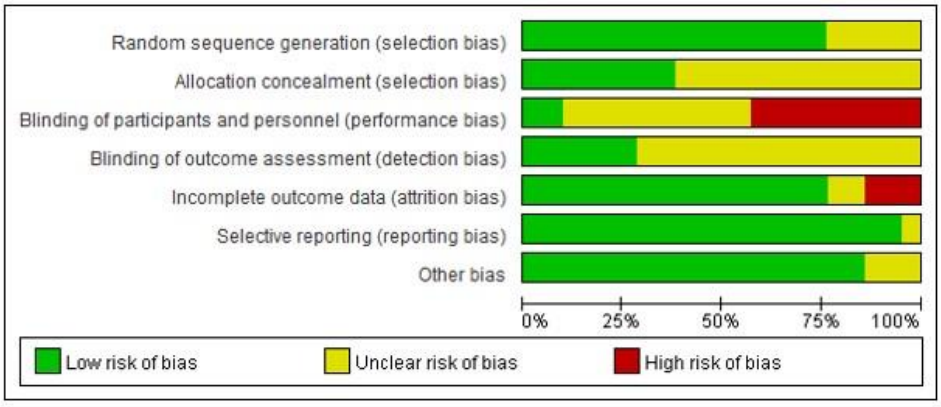


Figure 7. Risk of bias graph

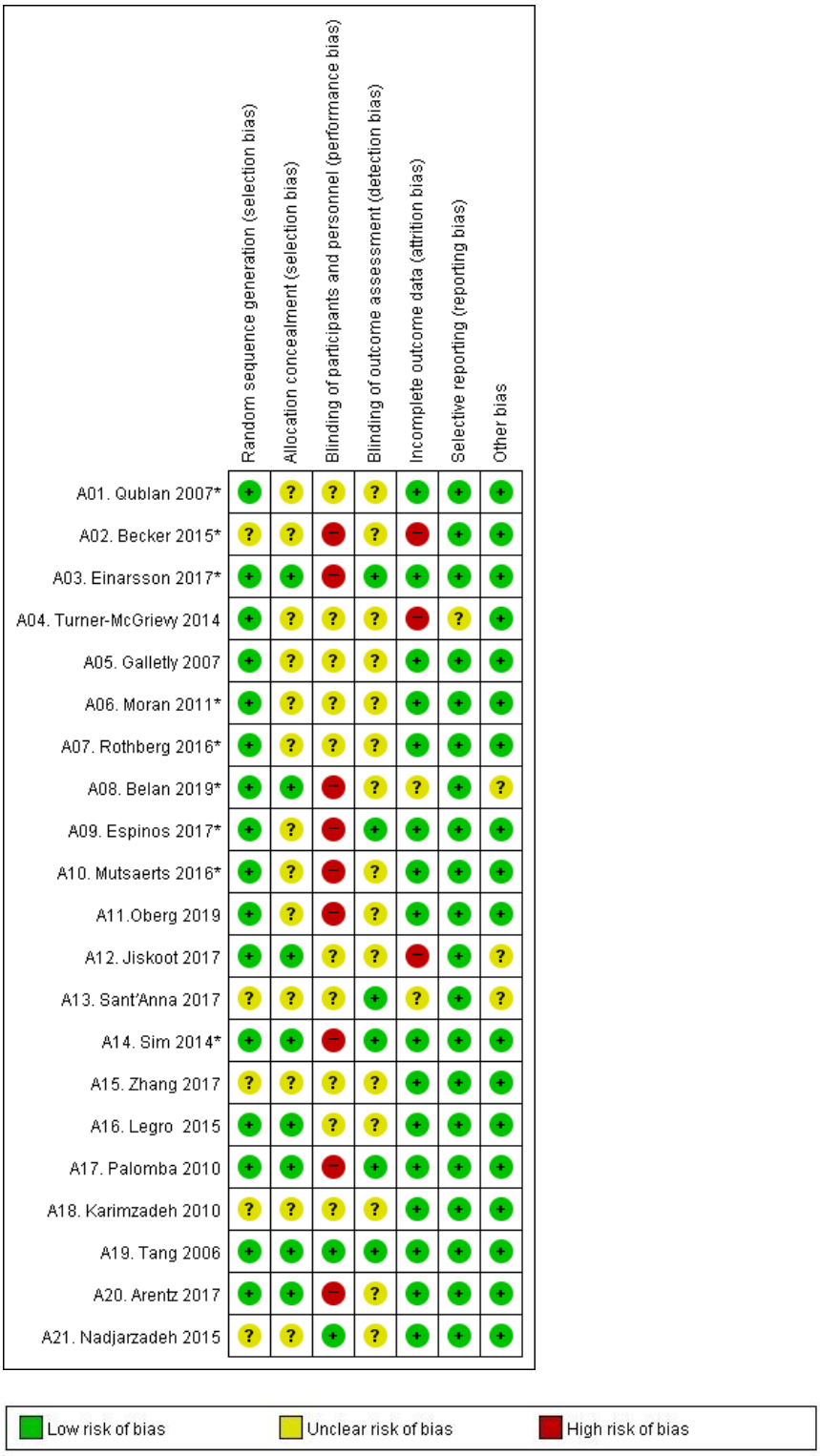


Figure 8. Risk of bias summary

Note. *Included studies in meta-analysis

5. 출판 편향 검정

연구결과의 타당성을 검증하기 위해 먼저 Funnel plot을 이용하여 시각적으로 확인하였다(Figure 9). 효과 크기가 가운데 점선을 중심으로 하여 시각적으로 좌우 대칭이 아니었는데, 몇몇 연구들이 왼쪽 방향으로 누락되어 있어 출판 편향이 의심되었다. 비대칭정도의 통계적 유의성을 검증하기 위하여 Begg Mazumdar의 순위 상관 검정과 Egger의 선형 회귀 검정으로 확인하였다. Egger 검정과 Begg검정의 결과는 큰 차이가 있었는데, Egger 검정 결과는 통계적으로 유의한것으로 나타나 출간 편향이 있다고 할 수 있으나(Intercept 1.74, t = 5.41, p=.001), Begg검정의 결과는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타나 출판 편향이 없는 것으로 나타났다(Kendall's tau 0.14, p=.60).

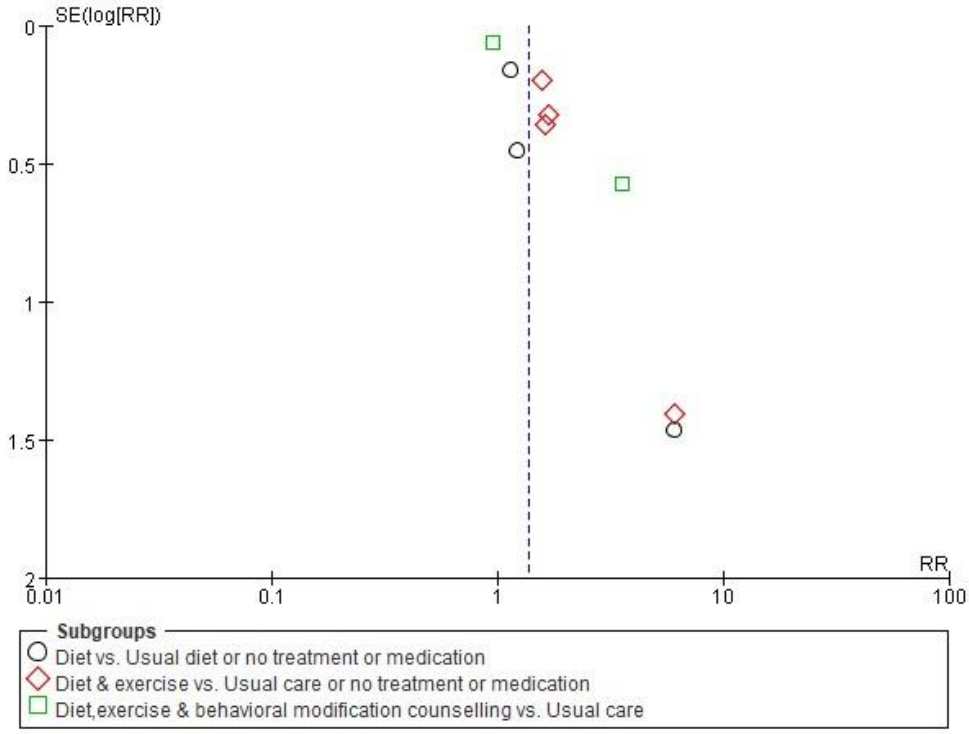


Figure 7. Funnel plot of the effects of non-pharmacological intervention on pregnancy rate

Ⅵ. 논의

본 연구에서 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재에 대한 무작위 실험 연구의 특성을 체계적으로 고찰하고 메타 분석한 결과, 다양하고 복합적인 비약물요법의 종류와 특성이 확인되었으며, 이들 비약물적 중재가 난임 여성에게 임신·출산 결과에 미치는 효과를 확인할 수 있었다. 구체적인 논의는 다음과 같다

1. 비약물적 중재의 효과

본 연구에서 비만 난임여성에게 적용한 비약물적 중재가 임신 · 출산에 미치는 효과로 임신율, 자연 임신율, 출산율, 유산율을 측정하였는데 이에 대한 효과를 순차적으로 논의하고자 한다.

본 연구의 메타분석에 포함된 총 9편의 연구 분석결과, 비만 난임여성에게 적용한 비약물적 중재는 임신율을 유의하게 증가시켰으며 특히, 식이와 운동 복합 중재는 usual care나 no treatment와 비교하여 임신율이 유의하게 증가하였다. 이 결과는 비만 난임 남녀에게 체중 조절 중재를 적용하여 생식력 개선을 확인하기 위해 수행한 선행 메타분석 연구에서 식이와 운동 복합 중재를 적용하여 임신율의 유의한 증가를 확인한 연구결과와 일치하였다(Best, Avenell, & Bhattacharya,

2017). 한편, 비약물적 중재의 임신율에 대한 전체 효과를 탐색하는데 이질성이 중간으로 확인이 되었는데, 이질성의 원인을 탐색하기 위한 민감도 분석을 시행하였다(Appendix 4). 그 결과, 식이 · 운동· 행동 수정 복합 중재를 제공한 Mutsaerts 등(2016)의 연구를 제외하였을 때, 전체 비약물 중재의 효과에 대한 이질성이 감소하고 일관된 결과를 보이는 것으로 나타났는데, 그 이유는 이 연구에서 동일한 24개월의 연구 수행 기간 동안 실험군은 6개월간 생활습관조절 중재를 적용하고 이후 18개월 동안 난임 치료를 받았지만 대조군은 난임 치료를 6개월 이후로 지연시키지 못하여 더 오랜 기간 동안 난임 치료를 받고 임신율에 대한 효과를 확인하였기 때문에 두 군간의 난임 치료 기간 차이가 발생하여 대조군의 임신율 증가에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구에서 비약물적 중재는 자연임신율을 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었다. 자연 임신율은 임신율과 구분하여 이해할 필요가 있는데, 생식보조술을 통한 임신을 제외한 자연적인 성관계를 통한 임신을 전제한다. 즉, 자연 임신율이 여성의 가임 능력을 반영한다고 할 수 있다. 특히, 식이와 운동 중재는 결과를 합성할 수 있는 연구 수가 부족하여 통합된 효과를 확인하기 어려웠지만, 단독 식이요법과 식이 · 운동· 행동 수정 복합 중재를 제공하였을 때 자연 임신율이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. Best 등(2017)의 선행 메타분석연구에서는

식이, 운동 및 복합 중재를 포함한 체중 조절 중재를 적용하여 자연 임신율 증가에 대한 유의한 효과를 확인하지 못하였는데 (Best et al., 2017b), 본 연구에서 비약물적 중재를 적용한 결과 자연 임신율의 증가를 확인한 것은 의미 있는 결과이다. 따라서 비만 난임 여성에게 난임 치료 시작 전에 첫번째 치료요법으로 비약물적 중재를 활용해야한다는 가이드라인을 지지하는 결과이다(Kominiarek & Chauhan, 2016; Mahutte et al., 2018).

비약물적 중재는 출생율 증가에는 유의한 효과가 확인되지 않았다. 그러나 비약물적 중재의 유형에 따른 하위그룹분석결과 식이와 운동 복합 중재에서 usual care나 no treatment와 비교하여 출생율 증가에 효과가 있는 것으로 나타났다. Best 등(2017)의 선행 메타분석 연구에서도 마찬가지로 식이, 운동 및 복합 중재를 적용하여 출생률 증가에 대한 효과를 확인하지 못하였다. 비약물적 중재의 출산율에 대한 전체 효과를 탐색하는데 이질성이 중간으로 확인이 되었는데, 이질성의 원인을 탐색하기 위한 민감도 분석결과(Appendix 5), 임신율에서 보였던 결과와 마찬가지로 Mutsaerts 등(2016)의 연구의 특성이 중재 효과의 이질성을 높인 것으로 확인되었다. 한편, 본 연구 분석 결과, 출산율을 확인한 연구가 상대적으로 적었는데, 이는 일반적으로 비약물중재가 장기간 동안 이루어지므로, 이러한 중재의 특성으로 인하여 중도 탈락 위험이 높고, 임신 이후 출산율까지 미치는 영향을 확인하는 종단적인 연구수행에 어려움이 있었을 것으로 생각된다.

또한 임신은 임신 초기 유산을 제외하면 대부분 출산으로 자연스럽게 이행되므로 임신율이 출산율을 반영 할 것이라는 전제와 관련이 있을 수 있다.

한편, 비약물적 중재는 유산율을 유의하게 증가시키는 것으로 확인되었는데, 특히, 식이 · 운동· 행동 수정 복합 중재가 유산율을 증가시키는 것으로 확인되었다. 특히, 행동 수정 중재는 비만 여성이 임신과 관련된 위험을 스스로 인식하고 체중을 감소하고 유지하는데 중요한 중재로 권고되고 있으므로(Kominiarek et al., 2017; Vitner et al., 2019), 중재로 인한 유산율의 증가 가능성 보다는 유산에 관여하는 여러가지 복합적인 요인을 통제하지 못하였을 수 있다. 예를 들어, Mutsaerts 등(2016)의 연구가 상대적으로 대규모 연구이기 때문에 효과에 대한 가중치가 크게 작용하였는데, 이는 다른 연구와 비교할 때 실험군의 대상자의 실험 이전 측정한 BMI가 35이상으로 상대적으로 높은 데에 비해 6개월의 중재 이후 평균 체중감소 정도가 4.4±5.8kg으로 적었다. 비만 정도가 유산의 위험을 높인다는 선행연구를 고려해 보았을 때(Cavalcante, Sarno, Peixoto, Araujo Junior, & Barini, 2019), 이러한 비만 정도가 유산의 위험의 증가에 영향을 미친 요인일 가능성이 있다. 민감도 분석 결과, Mutsaerts등(2016)의 연구를 제외했을 때 비약물적 중재한 실험군이 대조군 보다 유산율의 위험을 증가에 유의하지 않는 것으로 나타났는데(Appendix 6), 이러한 결과가 체중 감소가 유산율의 위험

증가와 관련이 없다는 최근까지의 선행 연구와 일치하는 결과이다(Best et al., 2017b; Radin et al., 2018). 또한, 본 연구에서 유산율 분석에 포함된 RCT연구의 수는 5편에 불과 하였고, 유산에 영향을 미칠 수 있는 위험 요인을 통제하여 중재의 실제 효과를 확인할 수 없었으므로 이러한 결과는 추가 연구를 통해 신중히 해석되어야 할 것으로 사료된다.

Funnel Plot과 Egger의 검정을 통해 비 약물적 중재의 영향에 대한 출판 편향의 잠재적 가능성이 제기되었다. 그러나 코크란에 따르면 분석에 포함 된 문헌의 수가 10개 이상일 경우, Funnel Plot과 통계적 검정을 권고하고 있는데, 분석에 포함 된 연구의 수가 적을 경우, 이질성의 검정력이 낮아질 수 있기 때문이다(Higgins et al., 2019). 본 연구는 메타분석에 포함된 문헌 수가 총 9편으로 이질성의 정확한 탐색이 제한적이며, 또한 이러한 출판 편향은 이외에 연구들 간의 이질성으로 인해 발생 할 수 있다(Sterne et al., 2011).

2. 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 특성

본 연구에서 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 연도별 특성, 비약물적 중재 제공자, 중재의 유형, 결과 변수의 특성을 논의하고자 한다. 먼저 대상 문헌의 연도별 특성은 다음과 같다.

본 연구 포함된 총 21편의 연구 분석결과, 비만 난임 여성을 대상으로 시행된 RCT 연구가 2007년 이후에 발표되기 시작하여 최근 5년 사이에 그 수가 급격히 증가하였는데, 이는 이전의 연구는 비만 임부에게 주로 임신 기간 동안 적정수준의 체중증가를 중재하기 위한 연구에 중점을 두었지만, 비만한 난임 여성이 증가함에 따라 임신 전 시기에 이들 대상자에게 첫번째 치료요법으로 여겨지는 비약물적 중재를 적용하여 건강한 임신·출산 결과에 미치는 효과를 확인하면서 관련된 연구의 수가 증가하고 있는 것으로 생각된다(Barker et al., 2018; Fleming et al., 2018; Stephenson et al., 2018). 비만으로 인한 산모와 태아의 부정적인 임신출산결과를 줄이기 위해 비만 관리가 필요한데, 임신 중 체중조절은 태아를 고려하여 제한적으로 이루어지기 때문에 비만 여성에게 가장 좋은 체중관리 시기는 임신 전 시기임을 고려할 때(Price, Sumithran, Nankervis, Permezel, & Proietto, 2019), 이러한 추세는 고무적이라고 할 수 있다.

다음으로 비만 난임여성에게 비약물적 중재 프로그램의 중재자는 영양사가 가장 많았으며 간호사 또는 조산사, 의사, 운동 전문가 등의

다양한 건강 전문가가 참여하여 다학제적 비약물적 중재가 제공되고 있는 것으로 확인되었다. 비만 난임 여성을 대상으로 한 대부분의 비약물적 중재는 영양사와 연계하여 식이 또는 운동 상담을 기반으로 하고 있었으며, 다양한 임상 환경에서 간호사 또는 조산사 및 의사의 도움을 받고 있었다. 최근 국제지침에서도 비만 난임 여성이 체중을 감량하고 유지 하기 위해 다학제간 협력을 통한 임신 전 생활방식 중재의 중요성을 강조하고 있는데 이를 지지하는 결과이다(Brauer et al., 2015; Kominiarek et al., 2017). 간호사는 여성의 임신 준비 단계부터 임신 전 기간 동안 산전 관리에 핵심적인 역할을 하는데, 비만 난임 여성의 건강한 임신과 출산을 위해 지역사회에서 다른 의료 전문가들과 협력하고, 주도적으로 간호 리더십을 발휘해야 할 것으로 사료된다.

비약물적 중재의 유형으로는 생활습관조절 중재가 대부분을 차지하였고, 세부 유형을 살펴보면, 식이요법을 단독으로 적용한 경우보다는 식이와 운동 이나 행동 수정 또는 약물요법을 복합적으로 적용한 중재가 많았다. 이는 최근 발표된 메타분석 연구에서 비만 난임 여성에게 수술을 제외한 체중조절 중재 방법으로 식이 단독 요법 보다 복합 중재를 빈번하게 활용하고 있는 결과와 유사하였다 (Best et al., 2017b). 또한, 허브 보충제와 오메가-3의 두 가지 다른 보충제를 제공하는 2편(Arentz et al. , 2017, Nadjarzadeh et al.,2015) 의 연구를 확인했지만 비만 난임 여성을 위한 건강 보조 요법의 사용을 뒷받침 할 근거가 충분하지 않은 것으로 확인 되었다. 이는 현 시점에서

비약물요법으로서 건강 보조 요법의 사용을 평가하기는 어렵다고 보이므로, 추후 더 많은 연구의 축적된 이후 평가될 수 있을 것이다.

비약물적 중재의 기간은 13주-6개월이 가장 많이 이루어 졌는데, 이는 비만 대상자 관리 지침에서도 식이요법 및 운동 중재를 제공하여 초기 체중 감소를 유도하고 대상자 탈락율을 최소화할 수 있는 중재에 대한 대상자의 순응도를 고려한다면 3-6개월의 중재 기간이 적합한 기간으로 논의되고 있으나(Wyatt, 2013), 이에 대한 근거는 아직 명확하지 않다. 또한 중재 후 추적 관찰 기간은 7-12개월이 가장 많았는데, 분석에 포함된 문헌에서 임신·출산에 대한 효과를 확인하는 연구에 비하여 상대적으로 체중 감소를 주요 결과 변수로 확인한 연구들에서 추적 관찰 기간이 짧은 것을 고려해 보았을 때, 이는 분석에 포함된 대부분의 연구는 장기적인 임신·출산 효과까지 확인하는 연구가 많았기 때문인 것으로 생각된다.

비약물중재의 효과를 측정한 결과 변수 고찰 결과, 결과 변수 영역별로 임신 출산 결과 영역(임신율, 자연임신율, 출산율, 유산율), 생식호르몬(LH, FSH, T, SHBG), 대사 결과 영역(혈당, 인슐린, 지질 수치), 신체 계측 결과 영역(체중, 체질량 지수), 생식력 결과 (배란율과 월경 주기 규칙성)의 순으로 가장 많이 활용되었는데, 각 영역별 주요 결과 변수들은 약물요법을 적용하여 효과를 확인하는데 사용한 주요 결과 변수와 유사하였다(Morley, Tang, Yasmin, Norman, & Balen, 2017; Nieuwenhuis-Ruifrok, Kuchenbecker, Hoek, Middleton, &

Norman, 2009; Wang et al., 2018; Wyatt, 2013). 즉, 비만 난임 여성에게 적용한 비약물중재요법들도 약물요법과 마찬가지로 실제 체중 감소 정도를 파악하고 생식 호르몬 및 대사 수치의 변화와 생식력의 개선을 확인하고 궁극적으로 임신과 출산 결과에 미치는 긍정적 효과를 확인하는 것에 초점을 두고 있는 것이다.

한편, 본 연구 분석에 포함된 9편의 문헌에서 약물요법 중재를 적용한 연구들에서는 다루지 않았던, 심리적 결과 변수(삶의 질, 우울 관련 변수)와 인지적/행동 관련 결과 변수(자기 존중감, 신체상)를 보고하고 있었다(Arentz et al., 2017; Becker et al., 2015; Belan et al., 2019; Galletly et al., 2007; Jiskoot et al., 2017; Legro, 2015; Rothberg et al., 2016; Sant'Anna et al., 2017; Turner-McGrievy et al., 2014). 이는 비만 난임여성들이 경험하고 있는 심리적 문제(높은 우울, 불안, 스트레스와 낮은 삶의 질)와 인지적/행동 문제(자아 존중감, 신체상 저하)를 완화하기 위해서는 비약물요법이 주도적으로 접근할 수 있다는 증거로 볼 수 있으므로 매우 고무적이다 (Kocełak et al., 2012). 최근 비만 난임 여성, 특히 PCOS여성을 대상으로 생활습관 조절 중재를 적용하여 우울과 삶의 질 등과 같은 심리적 효과를 확인한 개별 연구들이 지속적으로 발표되고 있는데(Asdaq et al., 2020; van Dammen et al., 2019), 이러한 흐름에 잘 부합된다. 하지만 본 연구에서는 비약물중재의 심리적 결과 변수와 인지적/행동 관련 결과에 대한 메타분석을 수행할 수 없었는데, 구체적으로 논의 해보면 다음과 같다.

Turner-MdGrievy등(2014), Legro 등(2015), Arentz(2017) 의 연구에서는 삶의 질 변수를 PCOSQ(Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire)로 측정하였으며 Rothberg 등(2016)의 연구에서는 EQ-5D(EuroQoL-5 dimensions), Sant'Anna(2017)의 연구에서는 PGWBI(Psychological General Well-Being Index)로 측정하였으며 식이요법, 생활습관과 약물 복합 중재, 허브 보충제, 식이와 운동, 식이·운동·행동 수정 복합 중재를 각각 적용하여 4편의 연구에서 비만 난임 여성의 삶의 질이 증가하는 것으로 나타났다. 우울 관련 변수를 측정하기 위해 Galletly 등(2007)의 연구에서는 HAD(Hospital anxiety and depression rating scale)으로 Rothberg(2016)의 연구에서는 IDS-SR(Inventory of depressive symptomatology self-report)으로, Jiskoot 등(2017)의 연구에서는 BDI-II(Beck depression inventory II)으로, Arentz 등(2017)의 연구에서는 DASS21(Depression, anxiety, and stress scale)으로 모두 다른 측정도구를 사용하였으며 각각 식이요법, 식이와 운동, 식이·운동·행동 수정, 허브보충제를 적용하여 3편에서 유의한 우울 감소를 보고하였다. 한편, 인지적/행동 관련 결과 변수인 자기존중감을 측정하기 위해서 Galletly 등(2007)의 연구와 Jiskoot 등(2017)의 연구에서는 SE(Rosenberg Self-esteem rating scale) 도구를 사용하여 결과를 확인하였는데 비만한 PCOS 여성을 대상으로 식이요법, 식이·운동·행동 수정 복합 중재를 각각 제공하여 모두 실험군에서

유의한 효과를 확인하였다. 즉, 대상 문헌에서 동일한 변수를 서로 다른 측정 도구를 사용하여 측정한 결과값을 제시하고 있었고, 동일한 측정 도구를 사용한 경우에도 비약물요법의 중재의 세부 유형이 각각 상이하였기 때문에 이에 대한 효과를 정량적으로 합성 할 수 없었다. 추후 연구가 축적되면 메타분석연구를 통해 심리적인 효과에 대한 근거를 통합하려는 노력이 필요 할 것으로 사료된다.

3. 대상 문헌의 비뚤림 위험 평가

대상 논문의 비뚤림 위험 평가 결과 전체 21편 중에서 14편의 논문과 메타 분석에 포함된 총 9편의 논문들 중에 7편(Einarsson et al., 2017; Espinos et al., 2017; Moran, Tsagareli, Norman, & Noakes, 2011; Mutsaerts et al., 2016; Qublan, 2007; Rothberg et al., 2016; Sim, Dezarnaulds, Denyer, Skilton, & Caterson, 2014)은 비뚤림 위험이 높지 않아(7개의 영역에서 4개 이상), 연구 결과를 종합하여 제시하는데 적합하였다. 비뚤림 평가 영역별로는 선택적 결과보고 영역에서 비뚤림 위험이 가장 낮은 것으로 평가되었다. 그 이유는 대다수 문헌에서 연구 프로토콜을 확인할 수 있었으며, 이와 비교해 보았을 때 프로토콜에 따라 결과를 비교적 누락하지 않고 잘 보고하고 있는 것으로 생각되었다. 대상자 눈가림이나 연구자 눈가림 영역에서 가장 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났는데, 이러한 결과는 비약물 중재의 특성으로 인해 무작위 배정은 가능하더라도 대상자와 중재를 제공하는 사람들이 해당 중재에 대해 구분하기 쉽기 때문에 눈가림은 어려웠던 한계가 있었기 때문이라 생각된다.

4. 간호학적 의의

본 연구의 간호학적 의의를 간호 연구 및 간호 실무 측면에서 살펴보면 다음과 같다.

간호 연구 측면에서 근거 기반 간호에서 활용 가능한 최상의 과학적 근거를 제시하기 위하여 연구결과를 최상의 근거 수준인 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 이용하여 검정하였다는데 연구의 의의가 있다. 또한, 본 연구는 문헌 선정과 추출과정에서 연구 결과가 보고된 프로토콜 연구와, 컨퍼런스 초록 연구도 모두 포함하여 최신 지견을 통합한 결과를 확인할 수 있었다는 점에서 의의가 있다.

간호 실무 측면에서 비만 난임 여성에게 비약물적 중재 요법을 적용하여 임신율, 자연 임신율의 증가에 효과적이었다. 가임기 여성의 비만 유병율의 증가는 난임율의 증가에 영향을 미치는 중요한 위험 요인인데, 비만 난임 여성의 건강한 임신 출산을 위해 첫번째 치료요법으로 여겨지는 비약물적 중재의 활용도가 실무현장에서 높아지고 있음을 고려할 때, 무작위 대조군 연구의 효과를 종합하기 위해 메타분석을 시도한 본 연구의 결과는 의의가 크다. 임신을 원하는 비만 여성에 대한 비약물적 중재의 적용에 대한 객관적인 근거를 제공함으로써, 간호사를 포함한 보건 전문가의 교육 및 상담의 향후 방향을 계획하는데 기반이 될 것이며, 추후 비만 여성을 위한 효과적인 임신 전 간호중재프로그램 개발의 기초적 근거가 될 수 있을 것으로 기대한다.

5. 연구의 제한점

본 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 본 연구는 체계적 문헌 고찰에 포함된 문헌 수는 21편이었지만, 메타 분석에 포함 된 문헌 수가 총 9편으로 문헌 수가 충분했다고 할 수 없다. 충분하지 못한 문헌 수는 연구들 간 이질성을 탐색하는데 제한이 있었다. 또한, 문헌 수가 충분하지 못한 경우 출판 편향을 정확히 검정하기는 어렵지만 비약물적 중재의 임신·출산 효과에 대한 출판 편향 가능성을 배제할 수 없다.

둘째, 전체 비약물적 중재의 임신율와 출산율의 효과 크기 이질성이 중간 이상으로 나타나 결과 해석에 주의가 요구된다.

셋째, 비약물적 중재의 심리적 결과에 미치는 효과도 확인하고자 하였으나 결과 변수 측정 도구와 중재 유형이 상이하고, 결과 변수 별 해당 논문이 부족하여 비약물적 중재의 심리적인 효과를 충분히 탐색하지 못하였다.

Ⅶ. 결론 및 제언

본 연구는 비만 난임 여성을 대상으로 수행된 비약물적 중재 연구의 특성을 파악하고, 임신과 출산 결과에 대한 무작위 대조군 연구의 효과를 종합하고 분석하여 비약물중재의 객관적 유용성을 확인하고자 시행되었다. 본 연구의 결과, 비만 난임 여성에게 적용한 비약물적 중재가 대조군과 비교하여 임신율, 자연 임신율의 증가에 유의한 효과를 확인하였다. 비약물적 중재 중 특히 식이와 운동 복합 중재는 비만 난임 여성의 임신율 증가에 긍정적인 영향을 미칠 수 있으며 식이 단독 요법과 식이 ·운동 및 행동 수정 복합 중재가 자연 임신율 증가에 효과적임을 확인하였다. 한편, 비약물적 중재가 출생율 증가에 영향을 미치는 경향은 확인하였으나 통합적인 근거는 부족하였다.

이상의 연구결과에 기초하여 다음과 같이 제언하고자 한다.

첫째, 비만 난임 여성의 건강한 임신과 출산을 위해 임신 준비 단계에서부터 임신 전 기간 동안 산전 관리에 핵심적 역할을 하는 간호사가 다양한 의료전문가들과 협력하는 한편, 이들을 위한 장기적이고 통합적인 건강관리를 위해, 주도적으로 간호리더십을 발휘할 필요가 있겠다. 이에, 비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재요법으로 특히, 식이를 포함한 운동 및 행동 수정 중재를 복합적으로 활용하여 통합된 간호 중재를 개발하여 지역사회까지 연계된 간호사-임신 여성

파트너십 프로그램을 적용할 것을 제언한다.

둘째, 비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재 요법이 임신·출산 및 출산 이후 결과에 미치는 효과를 보다 명확하게 증명하기 위해서, 본 연구에서 비뚤림 위험 평가 결과, 비뚤림이 높은 것으로 확인된 중재제공자와 대상자의 눈가림 방법에 대한 다양한 시도를 하는 등의 연구 방법론과 실험 처치 등에서 엄격한 통제를 통한 대규모의 종단적인 무작위 대조군 실험 연구가 시도되어야 할 것이다.

셋째, 향후 비만 난임 여성을 위한 비약물적 중재 요법의 통합적 효과를 확인하기 위해서는 중재의 결과변수로서 임신·출산 관련 지표들뿐만 아니라 심리적 결과지표들에 대한 효과를 포함하는 다양한 연구의 축적이 필요하다.

넷째, 추후 연구에서는 난임에 영향을 미칠 수 있는 연령 변수를 통제하고 비만 여성의 임신·출산 결과를 확인하거나 비약물적 중재를 적용하여 확인한 체중감량 정도를 하위 그룹으로 나누어 분석한 메타 분석 연구를 제언한다.

참고문헌

강성호, & 김동겸. (2018). 저출산 시대 난임 · 불임 증가와 보험의 역할. *KIRI 고령화리뷰, 20*, 11-14.

건강보험심사평가원. (2019a). 보건의료빅데이터 개방시스템 (불임). Retrieved from http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfo.do

건강보험심사평가원. (2019b). 보건의료빅데이터 개방시스템(다낭성난소증후군). Retrieved from https://opendata.hira.or.kr/

김민경, & 김철식. (2018). 비만 약물 치료의 최신 지견. *대한내과학회지, 93*(6). doi:https://doi.org/10.3904/kjm.2018.93.6.501

김석현. (2014). 국내 난임의 원인질환 및 위험인자 현황조사연구. Retrieved from https://scienceon.kisti.re.kr/srch/selectPORSrchReport.do?cn=TRKO201500014249

나연경, 홍해숙, & 석현진. (2014). 비만클리닉을 내원한 성인의 체질량지수에 따른 혈액생화학적 지표, 신체활동, 스트레스 및 수면관리. *Journal of Korean Biological Nursing Science, 16*(2), 133-140.

대한비만학회. (2020). 비만의 진단과 평가. Retrieved from http://general.kosso.or.kr/html/?pmode=obesityDiagnosis

오상우. (2017). 국내 비만의 최신 역학적 변화 양상. *The Korean Journal of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research, 17*(2), 62-65.

한국마더세이프. (2016). 임신 전후의 적절한 체중 관리. Retrieved from http://www.mothersafe.or.kr/archives/40930

Ahn, E., & Kang, H. (2018). Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean journal of anesthesiology, 71*(2), 103.

Angin, P., Yoldemir, T., & Atasayan, K. (2019). Quality of life among infertile PCOS patients. *Archives of gynecology obstetrics, 300*(2), 461-467.

Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., ... & Still, C. D. (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100*(2), 342-362.

Arentz, Smith, C. A., Abbott, J., Fahey, P., Cheema, B. S., & Bensoussan, A. (2017). Combined lifestyle and herbal medicine in overweight women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *Phytother Research, 31*(9), 1330-1340.

Asdaq, S. M. B., Jomah, S., Hasan, R., Al-Baroudi, D., Alharbi, M., Alsubaie, S., ... & Al-Yamani, M. J. (2020). Impact of polycystic ovary syndrome on eating behavior, depression and health related quality of life: a cross-sectional study in Riyadh. *Saudi Journal of Biological Sciences, 27*(12), 3342-3347.

American Society for Reproductive Medicine. (2015). Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility, 104*(5), 1116-1126.

American Society for Reproductive Medicine. (2021). Assisted reproductive technologies [Internet]. Retrieved from https://www.asrm.org/topics/topics-index/assisted-reproductive-technologies/

Barker, M., Dombrowski, S. U., Colbourn, T., Fall, C. H., Kriznik, N.

M., Lawrence, W. T., ... & Skordis-Worrall, J. (2018). Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet, 391*(10132), 1853-1864.

Becker, G. F., Passos, E. P., & Moulin, C. C. (2015). Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1365-1372.

Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics, 50*(4), 1088-1101.

Belan, M., Carranza-Mamane, B., AinMelk, Y., Pesant, M. H., Duval, K., Jean-Denis, F., ... & Baillargeon, J. P. (2019). A lifestyle intervention targeting women with obesity and infertility improves their fertility outcomes, especially in women with PCOS: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterilty., 112*(3), e40.

Best, D., Avenell, A., & Bhattacharya, S. (2017). 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. *Human reproduction update, 23*(6), 681-705.

Best, D., & Bhattacharya, S. (2015). Obesity and fertility. *Hormone Molecular Biology Clinical Investigation, 24*(1), 5-10.

Bidwell, S., & Jensen, M. (2004). *Etext on Health Technology Assessment(HTA) Information Resources. Chapter 3: Using a*

Search Protocol to Identify Sources of Information: The COSI Model [Internet]. Retrieved from https://www.nlm.nih.gov/archive/20060905/nichsr/ehta/chapter3.html#COSI

Boots, C., & Stephenson, M. D. (2011). Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *In Seminars in reproductive medicine,* 29(06), 507-513. Thieme Medical Publishers.

Brauer, P., Gorber, S. C., Shaw, E., Singh, H., Bell, N., Shane, A. R., ... & Canadian Task Force on Preventive Health Care. (2015). Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *Canadian Medical Association Journal*, *187*(3), 184-195.

Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility, 107*(4), 840-847.

Brown, A. J., Setji, T. L., Sanders, L. L., Lowry, K. P., Otvos, J. D., Kraus, W. E., & Svetkey, L. P. (2009). Effects of exercise on lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine Science in Sports Exercise, 41*(3), 497.

Castillo-Martínez, L., López-Alvarenga, J. C., Villa, A. R., & González-Barranco, J. (2003). Menstrual cycle length disorders in 18-to 40-y-old obese women. *Nutrition, 19*(4), 317-320.

Cavalcante, M. B., Sarno, M., Peixoto, A. B., Araujo Junior, E., & Barini, R. (2019). Obesity and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics*

Gynaecology Research, 45(1), 30-38.

Centers for Disease Control and Prevention. (2020a). Defining adult overweight and obesity [Internet]. Retrieved from https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html

Centers for Disease Control and Prevention. (2020b). Increases in prepregnancy obesity: United States, 2016-2019 [Internet]. Retrieved from https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db392.htm

Centers for Disease Control and Prevention. (2020c). What is infertility [Internet]. Retrieved from https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm

Celik, E., & Akbulut, G. (2018). The relationship between obesity and depression in polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition, 37*, S145.

Cho, S., Lee, J., Thabane, L., & Lee, J. (2009). Acupuncture for obesity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity, 33*(2), 183-196.

Christofolini, J., Maria Christofolini, D., Zaia, V., Bianco, B., & Barbosa, C. P. (2020). Body fat distribution influences ART outcomes. *Gynecological Endocrinology, 36*(1), 40-43.

Clark, A., Thornley, B., Tomlinson, L., Galletley, C., & Norman, R. (1998). Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction, 13*(6), 1502-1505.

Dağ, Z. Ö., & Dilbaz, B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association, 16*(2), 111.

Devlieger, R., Jans, G., Lannoo, M., Van Der Schueren, B., & Matthys,

C. (2013). Reproductive outcomes after bariatric surgery. *Transforming Reproductive Medicine Worldwide.*, 59-65.

Doblado, M. A., Lewkowksi, B. M., Odem, R. R., & Jungheim, E. S. (2010). In vitro fertilization after bariatric surgery. *Fertility and Sterility, 94*(7), 2812-2814.

Douchi, T., Kuwahata, R., Yamamoto, S., Oki, T., Yamasaki, H., & Nagata, Y. (2002). Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 81*(2), 147-150.

Dugas, C., & Slane, V. H. (2021). *Miscarriage.* Treasure Island, FL: Stat Pearls Publishing [Internet]. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/. opens in new tab.

Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ, 315*(7109), 629-634.

Einarsson, S., Christina, B., Kluge, L., & Thurin-Kjellberg, A. (2018). The effect of weight intervention on obstetric and neonatal outcome in obese women scheduled for IVF treatment. *Human Reproduction (Oxford, England), 33*, i319-i320.

Espinós, J. J., Polo, A., Sánchez-Hernández, J., Bordas, R., Pares, P., Martínez, O., & Calaf, J. (2017). Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. *Reproductive biomedicine online*, *35*(4), 417-424.

Fang, F., Ni, K., Cai, Y., Shang, J., Zhang, X., & Xiong, C. (2017). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in*

Clinical Practice, 26, 53-60.

Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., ... & Barnhart, K. (2012). Consensus on women' s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*, *97*(1), 28-38.

Fleming, T. P., Watkins, A. J., Velazquez, M. A., Mathers, J. C., Prentice, A. M., Stephenson, J., ... & Eckert, J. J. (2018). Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet, 391*(10132), 1842-1852.

Frankenthal, D., Hirsh-Yechezkel, G., Boyko, V., Orvieto, R., Ron-El, R., Lerner-Geva, L., & Farhi, A. (2019). The effect of body mass index (BMI) and gestational weight gain on adverse obstetrical outcomes in pregnancies following assisted reproductive technology as compared to spontaneously conceived pregnancies. *Obesity Research & Clinical Practice, 13*(2), 150-155.

Galletly, C., Moran, L., Noakes, M., Clifton, P., Tomlinson, L., & Norman, R. (2007). Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome-a pilot study. *Appetite, 49*(3), 590-593.

Gambineri, A., Laudisio, D., Marocco, C., Radellini, S., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Female infertility: which role for obesity? *International Journal of Obesity Supplements, 9*(1), 65-72.

Gebhardt, K., & Zander-Fox, D. (2015). The role of body mass index on assisted reproductive treatment outcome. In *Handbook of Fertility,* 303-312.Academic Press[Internet]. Retrieved from

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128008720000287

Giviziez, C. R., Sanchez, E. G., Approbato, M. S., Maia, M. C., Fleury, E. A. B., & Sasaki, R. S. (2016). Obesity and anovulatory infertility: a review. *JBRA assisted reproduction, 20*(4), 240.

Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration' s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ, 343*, d5928.

Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Oxford, UK: John Wiley & Sons.

Jiskoot, G., Benneheij, S. H., Beerthuizen, A., De Niet, J. E., de Klerk, C., Timman, R., ... & Laven, J. S. E. (2017). A three-component cognitive behavioural lifestyle program for preconceptional weight-loss in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a protocol for a randomized controlled trial. *Reproductive health*, *14*(1), 1-12.

Joham, A. E., Palomba, S., & Hart, R. (2016). Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy. In *Seminars in reproductive medicine*, 34(02), 93-101. Thieme Medical Publishers.

Johansson, K., Cnattingius, S., Näslund, I., Roos, N., Trolle Lagerros, Y., Granath, F., ... & Neovius, M. (2015). Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine*, *372*(9), 814-824.

Källén, B. A. (2014). Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obesity research &*

clinical practice, *8*(6), e571-e576.

Kasum, M., Orešković, S., Čehić, E., Lila, A., Ejubović, E., & Soldo, D. (2018). The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology, 34*(3), 184-188.

Koceł̨ak, P., Chudek, J., Naworska, B., Bąk-Sosnowska, M., Kotlarz, B., Mazurek, M., ... & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2012). Psychological disturbances and quality of life in obese and infertile women and men. *International journal of endocrinology,2012.*

Kominiarek, M. A., & Chauhan, S. P. (2016). Obesity before, during, and after pregnancy: a review and comparison of five national guidelines. *American journal of perinatology*, *33*(05), 433-441.

Kominiarek, M. A., Jungheim, E. S., Hoeger, K. M., Rogers, A. M., Kahan, S., & Kim, J. J. (2017). American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on the impact of obesity and obesity treatment on fertility and fertility therapy Endorsed by the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Obesity Society. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *13*(5), 750-757.

Koning, A. M. H., Mutsaerts, M. A. Q., Kuchenbecher, W. K. H., Broekmans, F. J., Land, J. A., Mol, B. W., & Hoek, A. (2012). Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Human Reproduction*, *27*(2), 457-467.

Kort, J. D., Winget, C., Kim, S. H., & Lathi, R. B. (2014). A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight

population with infertility. *Fertility and Sterility*, *101*(5), 1400-1403.

Kuchenbecker, W. K., Groen, H., Zijlstra, T. M., Bolster, J. H., Slart, R. H., van der Jagt, E. J., ... & Hoek, A. (2010). The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 95*(5), 2107-2112.

Kupka, M. S., Ferraretti, A. P., De Mouzon, J., Erb, K., D'Hooghe, T., Castilla, J. A., ... & Baranowski, R. (2014). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, *29*(10), 2099-2113.

Legro, R. S., Dodson, W. C., Kris-Etherton, P. M., Kunselman, A. R., Stetter, C. M., Williams, N. I., ... & Dokras, A. (2015). Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(11), 4048-4058.

Lesko, J., & Peaceman, A. (2012). Pregnancy outcomes in women after bariatric surgery compared with obese and morbidly obese controls. *Obstetrics Gynecology, 119*(3), 547-554.

Li, M. C., Mínguez-Alarcón, L., Arvizu, M., Chiu, Y. H., Ford, J. B., Williams, P. L., ... & EARTH Study Team. (2019). Waist circumference in relation to outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *220*(6), 578.e1-e13.

Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L. R., ... & Morton, S. C. (2005). Meta-analysis: pharmacologic

treatment of obesity. *Annals of internal medicine*, *142*(7), 532-546.

Lisonkova, S., Muraca, G. M., Potts, J., Liauw, J., Chan, W. S., Skoll, A., & Lim, K. I. (2017). Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA, 318*(18), 1777-1786.

Liu, P., Xu, L., Wang, Y., Zhang, Y., Du, Y., Sun, Y., & Wang, Z. (2016). Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index. *Obesity Reviews, 17*(11), 1091-1102.

Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility, 106*(1), 6-15.

Lo, W., Rai, R., Hameed, A., Brailsford, S. R., Al-Ghamdi, A. A., & Regan, L. (2012). The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Journal of Family Community Medicine, 19*(3), 167.

Luke, B. (2017). Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. *Fertility and Sterility, 107*(4), 868-877.

Luke, B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *American Journal of Obstetrics Gynecology, 217*(3), 270-281.

MacKenna, A., Schwarze, J. E., Crosby, J. A., & Zegers-Hochschild, F. (2017). Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA assisted reproduction,*

21(2), 79-83.

Mahutte, N., Kamga-Ngande, C., Sharma, A., & Sylvestre, C. (2018). Obesity and reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *40*(7), 950-966.

Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine, 9*(12), e1001356.

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, *4*(1),1-9.

Moran, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7).

Moran, L. J., Luscombe-Marsh, N. D., Noakes, M., Wittert, G. A., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2005). The satiating effect of dietary protein is unrelated to postprandial ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(9), 5205-5211.

Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Libr*(11).

Mutsaerts, M. A., Van Oers, A. M., Groen, H., Burggraaff, J. M., Kuchenbecker, W. K., Perquin, D. A., ... & Hoek, A. (2016). Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile

women. The *New English Journal of Medicine*, *374*, 1942-1953.

National Institute for Health and Care Excellence. (2013). Guideline on: fertility problems: assessment and treatment [Internet]. Retrieved from https://www.nice.org.uk/guidance/cg156

Nieuwenhuis-Ruifrok, A., Kuchenbecker, W., Hoek, A., Middleton, P., & Norman, R. (2009). Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update, 15*(1), 57-68.

Oberg, E., Gidlöf, S., Jakson, I., Mitsell, M., Tollet Egnell, P., & Hirschberg, A. L. (2019). Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention—A randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*, *90*(3), 468-478.

Owiredu, W. K., Ofori, P. N., Turpin, C. A., Obirikorang, C., Acheampong, E., Anto, E. O., ... & Adu, E. A. (2019). Weight management merits attention in women with infertility: a cross-sectional study on the association of anthropometric indices with hormonal imbalance in a Ghanaian population. *BMC research notes, 12*(1), 1-7.

Pandey, S., Pandey, S., Maheshwari, A., & Bhattacharya, S. (2010). The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *Journal of Human Reproductive Sciences*, *3*(2), 62.

Pereira-Miranda, E., Costa, P. R., Queiroz, V. A., Pereira-Santos, M., & Santana, M. L. (2017). Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of*

Nutrition, 36(3), 223-233.

Price, S. A., Sumithran, P., Nankervis, A., Permezel, M., & Proietto, J. (2019). Preconception management of women with obesity: A systematic review. *Obesity Reviews, 20*(4), 510-526.

Provost, M. P., Acharya, K. S., Acharya, C. R., Yeh, J. S., Steward, R. G., Eaton, J. L., ... & Muasher, S. J. (2016). 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. *Fertility and Sterility, 105*(3), 663-669.

Pundir, J., Charles, D., Sabatini, L., Hiam, D., Jitpiriyaroj, S., Teede, H., ... & Thangaratinam, S. (2019). Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update, 25(2), 243-256.

Pundir, J., Psaroudakis, D., Savnur, P., Bhide, P., Sabatini, L., Teede, H., ... & Thangaratinam, S. (2018). Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics Gynaecology, 125*(3), 299-308.

Qublan, H. S., Yannakoula, E. K., Al-Qudah, M. A., & El-Uri, F. I. (2007). Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study. *Saudi Medical Journal*, *28*(11), 1694-1699.

Radin, R. G., Mumford, S. L., Sjaarda, L. A., Silver, R. M., Wactawski-Wende, J., Lynch, A. M., ... & Schisterman, E. F. (2018). Recent attempted and actual weight change in relation to

pregnancy loss: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *125*(6), 676-684.

Randeva, H. S., Lewandowski, K. C., Drzewoski, J. z., Brooke-Wavell, K., O' Callaghan, C., Czupryniak, L., ... & Prelevic, G. M. (2002). Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 87*(10), 4496-4501.

Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., & El-Toukhy, T. (2011). Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, *23*(4), 421-439.

Roos, N., Neovius, M., Cnattingius, S., Lagerros, Y. T., Sääf, M., Granath, F., & Stephansson, O. (2013). Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ, 347*.

Rothberg, A., Lanham, M., Randolph, J., Fowler, C., Miller, N., & Smith, Y. (2016). Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. *Fertility and Sterility*, *106*(5), 1212-1220.

Ryan, D. H., & Yockey, S. R. (2017). Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Current Obesity Reports*, *6*(2), 187-194.

Sadeghi, A., Djafarian, K., Mohammadi, H., & Shab-Bidar, S. (2017). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: meta-

analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews, 11*(2), 157–162.

Sant'Anna, E. M., Paiva, S. P. C., Santos, R. P., Rodrigues, A. M., Nery, S. F., Maia, F. P., ... & Reis, F. (2017). Mindfulness-based intervention for lifestyle modification and weight loss in infertile women: randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England), 32*, i398-i399. .

Seo, M. H., Lee, W. Y., Kim, S. S., Kang, J. H., Kang, J. H., Kim, K. K., ... & Committee of Clinical Practice Guidelines. (2019). 2018 Korean society for the study of obesity guideline for the management of obesity in Korea. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, *28*(1), 40.

Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *16*(1), 1–13.

Sim, K. A., Dezarnaulds, G. M., Denyer, G. S., Skilton, M. R., & Caterson, I. D. (2014). Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clinical Obesity*, *4*(2), 61–68.

Sim, K., Partridge, S., & Sainsbury, A. (2014). Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obesity Reviews, 15*(10), 839–850.

Sjöström, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Sjöström, C. D., Karason, K., Wedel, H., ... & Carlsson, L. M. (2012). Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*, *307*(1), 56–65.

Smith, C. A., de Lacey, S., Chapman, M., Ratcliffe, J., Norman, R. J., Johnson, N. P., ... & Fahey, P. (2018). Effect of acupuncture

vs sham acupuncture on live births among women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *JAMA, 319*(19), 1990-1998.

Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., & Legro, R. S. (2004). A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *81*(3), 630-637.

Stephenson, J., Heslehurst, N., Hall, J., Schoenaker, D. A., Hutchinson, J., Cade, J. E., ... & Barker, M. (2018). Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet, 391*(10132), 1830-1841.

Sterne, J. A., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., ... & Higgins, J. P. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ, 343*, d4002.

Sundaram, R., Mumford, S. L., & Buck Louis, G. M. (2017). Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Human Reproduction, 32*(3), 662-668.

Supramaniam, P. R., Mittal, M., McVeigh, E., & Lim, L. N. (2018). The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reproductive Health, 15*(1),34.

Taghavi, S. A., van Wely, M., Jahanfar, S., & Bazarganipour, F. (2017). Pharmacological and non-pharmacological strategies for obese women with subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017*(4).

Tan, O., & Carr, B. R. (2012). The Impact of Bariatric Surgery on Obesity-Related Infertility and In Vitro Fertilization Outcomes. *Semin Reprod Med, 30*(06), 517-528.

Tan, O., & Carr, B. R. (2012). The impact of bariatric surgery on obesity-related infertility and in vitro fertilization outcomes. In *Seminars in reproductive medicine,* 30(06),517-528. Thieme Medical Publishers.

Thoma, M. E., McLain, A. C., Louis, J. F., King, R. B., Trumble, A. C., Sundaram, R., & Louis, G. M. B. (2013). Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and Sterility, 99*(5), 1324-1331. e1321.

Turner-McGrievy, G. M., Davidson, C. R., Wingard, E. E., & Billings, D. L. (2014). Low glycemic index vegan or low-calorie weight loss diets for women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled feasibility study. *Nutrition Research*, *34*(6), 552-558.

Unicef. (2016). Age matters [Internet]. Retrieved from https://agemattersnow.org/downloads/YPL_ Age_ Ma t ers_Final_Report_Oct2016.pdf

van Dammen, L., Wekker, V., de Rooij, S. R., Mol, B. W. J., Groen, H., Hoek, A., & Roseboom, T. J. (2019). The effects of a pre-conception lifestyle intervention in women with obesity and infertility on perceived stress, mood symptoms, sleep and quality of life. *PloS one*, *14*(2), e0212914.

Van Der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J., Habbema, J. D. F., Hompes, P. G., Burggraaff, J. M., ... & Mol, B. W. (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile,

ovulatory women. *Human Reproduction*, *23*(2), 324-328.

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry, 62*, 2-10.

Vernini, J. M., Moreli, J. B., Magalhães, C. G., Costa, R. A. A., Rudge, M. V. C., & Calderon, I. M. P. (2016). Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reproductive health, 13*(1), 1-8.

Vitner, D., Harris, K., Maxwell, C., & Farine, D. (2019). Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine, 32*(15), 2580-2590.

Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Womble, L. G., Sarwer, D. B., Phelan, S., Cato, R. K., ... & Stunkard, A. J. (2005). Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *New England Journal of Medicine, 353*(20), 2111-2120.

Wang, F. F., Wu, Y., Zhu, Y. H., Ding, T., Batterham, R. L., Qu, F., & Hardiman, P. J. (2018). Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*, *19*(10), 1424-1445.

World Health Organization. (2006). *Reproductive health indicators: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2020a). Infertility definitions and terminology [Internet]. Retrieved from https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en

World Health Organization. (2020b). Obesity[Internet]. Retrieved

from http://www.who.int/topics/obesity/en

World Health Organization. (2020c). Obesity and overweight [Internet]. Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Regional Office for the Western Pacific. (2000). *The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment*: Sydney : Health Communications Australia.

Wu, X. K., Stener-Victorin, E., Kuang, H. Y., Ma, H. L., Gao, J. S., Xie, L. Z., ... & PCOSAct Study Group. (2017). Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*, *317*(24), 2502-2514.

Wyatt, H. R. (2013). Update on treatment strategies for obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(4), 1299-1306.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., De Mouzon, J., Sokol, R., ... & Cooke, I. D. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human Reproduction, 32*(9), 1786-1801.

Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., ... & Zuñiga Cisneros, J. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet, 387*(10027), 1513-1530.

부 록

Appendix 1. Search Strategy on the Specific Databases

1) Database: MEDLINE (OVID)

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	exp Embryo Transfer/	15,545
	2	exp Reproductive Techniques/	145,200
	3	exp Fertilization in Vitro/	34,533
	4	exp Infertility/	63,911
	5	exp Insemination, Artificial/	11,471
	6	exp Ovulation Induction/	12,756
	7	exp Sperm Injections, Intracytoplasmic/	6,320
	8	anovulation$.ab,ti.	2,650
	9	artificial insemination$.ab,ti.	6,452
	10	assisted reproduct$.ab,ti.	13,979
	11	(asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).ab,ti.	7,260
	12	childless$.ab,ti.	1,777
	13	COH.ab,ti.	1,651
	14	(desire adj3 child$).ab,ti.	1,294
	15	Embryo Transfer$.ab,ti.	11,368
	16	fecund$.ab,ti.	12,731
	17	fertil$.ab,ti.	161,212
	18	ICSI.ab,ti.	7,935
	19	in vitro fertili?ation.ab,ti.	22,128
	20	infecundit$.ab,ti.	53
	21	infertil$.ab,ti.	57,571
	22	intracytoplasmic sperm injection$.ab,ti.	6,846
	23	IUI.ab,ti.	1,679
	24	IVF.ab,ti.	22,504
	25	IVF-ET.ab,ti.	2,240
	26	(ovari$ adj2 stimulat$).ab,ti.	6,738
	27	(ovari$ adj2 induction).ab,ti.	283
	28	intrauterine insemination$.ab,ti.	2,409
	29	ovulation$.ab,ti.	29,477
	30	reproductive procedure.ab,ti.	17
	31	reproduction techniques.ab,ti.	796
	32	PCOS.ab,ti.	10,336
	33	(polycyst$ adj2 ovar$).ab,ti.	15,671
	34	sexual sterilit$.ab,ti.	17
	35	subfecund$.ab,ti.	143
	36	subfertil$.ab,ti.	4,854
	37	superovulat$.ab,ti.	3,338
	38	OR/1-37	362,548
P2	39	exp Overweight/	205,669
	40	exp Thinness/	5,692

PICOSD	SET	Search History	Results
	41	exp Body Weight/	443,304
	42	exp "Body Weights and Measures"/	581,136
	43	exp Body Mass Index/	119,134
	44	(obesit$ or obese$ or overweigh$or over weigh$ o r adiposit$or corpulen$ or body mass index or B MI or waist hip ratio$).ab,ti.	421,443
	45	(body adj2 (weight$ or size$ or fat$)).ab,ti.	254,733
	46	(waist circumference or skinfold thickness or thinn ess$ or underweigh$ or leanness$ or weight insuff icien$).ab,ti.	40,898
	47	(weight adj2 (reduc$ or los$ or control$ or mana ge$ or gain$)).ab,ti.	172,215
	48	(Low weigh$ or Weight Loss or Low body weigh t$ or low-body-weight or Light-weight).ab,ti.	86,745
	49	OR/39-48	1,010,6 68
	50	exp Body Weight Changes/	67,581
	51	exp Weight Reduction Programs/	1,882
	52	exp Nutrition Therapy/	97,183
	53	exp Diet Therapy/	52,099
	54	exp Health Education/	234,722
	55	exp Health Behavior/	300,443
	56	exp Psychotherapy/	188,560
	57	exp Behavior Therapy/	71,005
	58	exp Cognitive Behavioral Therapy/	26,232
	59	exp Counseling/	42,124
	60	exp Complementary Therapies/	219,329
	61	exp Exercise/	181,688
	62	exp Exercise Therapy/	47,018
	63	exp Life Style/	87,692
	64	exp Social Support/	67,748
	65	exp Nursing Care/	132,350
I	66	(weight adj2 (management$ or intervention$ or pr ogram$ or education$ or counsel$ or advi$ or die t*)).ab,ti.	18,352
	67	(diet$ adj2 (calori$ or energ$ or exercise$ or mod if$ or management$ or intervention$ or therp$ or program$ or education$ or counsel$ or advi$)).ab,t i.	44,972
	68	(nutrition$ adj2 (intervention$ or therp$ or progra m$ or education$ or counsel$ or advi$)).ab,ti.	18,512
	69	(exercise$ or physical activit$ or physical fitnes$). ab,ti.	356,480
	70	(lifestyle$ adj2 (modif$ or change$ or managemen t$ or intervention$ or therp$ or program$ or educ ation$ or counsel$ or advi$)).ab,ti.	24,657
	71	(behavio$ adj2 (modif$ or change$ or managemen t$ or intervention$ or therp$ or program$ or educ ation$ or counsel$ or advi$)).ab,ti.	71,157
	72	(psycho$ adj2 (therp$ or education$ or interventio	21,711

PICOSD	SET	Search History	Results
		n$ or program$)).ab,ti.	
	73	(cogniti$ adj2 (therp$ or education$ or interventio n$ or program$)).ab,ti.	6,530
	74	(cognitive behavio$ adj2 (education$ or interventio n$ or program$)).ab,ti.	2,958
	75	cognitive behavioral therap$.ab,ti.	8,324
	76	CBT.ab,ti.	9,679
	77	social support$.ab,ti.	35,833
	78	directive counsel$.ab,ti.	165
	79	(sex$ adj3 (counsel$ or therap$)).ab,ti.	4,486
	80	prescriptive counsel$.ab,ti.	3
	81	motivational interview$.ab,ti.	3,735
	82	stress management$.ab,ti.	4,354
	83	(complementar$ adj2 (therap$ or treatment$ or tec hni$ or medicine)).ab,ti.	11,842
	84	(alternat$ adj2 (therap$ or treatment$ or techni$)). ab,ti.	54,858
	85	(mind body intervention$ or mind body program $).ab,ti.	332
	86	mindfulness.ab,ti.	6,106
	87	aroma therap$.ab,ti.	50
	88	relaxation therap$.ab,ti.	634
	89	acupuncture$.ab,ti.	20,641
	90	acupressure.ab,ti.	1,012
	91	meditation$.ab,ti.	4,600
	92	yoga$.ab,ti.	4,234
	93	hypno$.ab,ti.	21,507
	94	non?surgical$.ab,ti.	15,321
	95	non?pharmacological$.ab,ti.	3,735
	96	(nursing care$ or nursing intervention$ or Nursing Care Management$).ab,ti.	29,869
	97	OR/50- 96	1,809,6 31
P1+P2+I	98	38 and 49 and 97	3,505
SD	99	exp Random Allocation/	100,017
	100	exp Controlled Clinical Trial/	576,359
	101	exp Randomized Controlled Trial/	487,993
	102	exp Clinical Trial/	833,435
	103	(randomised* or randomized*).ab,ti.	581,281
	104	clinical trial.ab,ti.	129,527
	105	(random* adj25 (trial* or stud* or investigat* or cross over or crossover)).ab,ti.	658,827
	106	Controlled Clinical Trial.ab,ti.	13,715
	107	Random Allocation.ab,ti.	1,553
	108	99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107	1,337,7 46
P1+P2+I+SD	109	98 and 108	620
Limit & Final	110	limit 109 to humans	386

2) Database: EMBASE

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	'embryo transfer'/exp	29,544
	2	'infertility therapy'/exp	115,836
	3	'in vitro fertilization'/exp	88,290
	4	'infertility'/exp	123,128
	5	'reproductive procedure'/exp	1,608
	6	'artificial insemination'/exp	19,306
	7	'ovulation induction'/exp	14,723
	8	'intracytoplasmic sperm injection'/exp	19,564
	9	anovulation*:ab,ti	3,681
	10	'artificial insemination*':ab,ti	6,829
	11	'assisted reproduct*':ab,ti	21,102
	12	asthenozoospermia:ab,ti OR oligospermia:ab,ti OR azoospermia:ab,ti	9,869
	13	childless*:ab,ti	2,109
	14	coh:ab,ti	2,318
	15	(desire NEAR/3 child*):ab,ti	1,667
	16	'embryo transfer*':ab,ti	18,096
	17	fecund*:ab,ti	12,708
	18	fertil*:ab,ti	197,876
	19	icsi:ab,ti	15,156
	20	'in vitro fertili?ation':ab,ti	28,714
	21	infecundit*:ab,ti	44
	22	infertil*:ab,ti	82,162
	23	(infertility NEAR/2 (therap* OR treatment*)):ab,ti	7,116
	24	'intracytoplasmic sperm injection*':ab,ti	9,022
	25	iui:ab,ti	3,051
	26	ivf:ab,ti	37,968
	27	'ivf et':ab,ti	3,068
	28	(ovar* NEAR/2 stimulat*):ab,ti	10,800
	29	(ovari* NEAR/2 induction):ab,ti	360
	30	'intrauterine insemination*':ab,ti	3,583
	31	ovulation*:ab,ti	35,018
	32	'reproductive procedure':ab,ti	26
	33	'reproduction technique*':ab,ti	1,479
	34	pcos:ab,ti	15,663
	35	(polycyst* NEAR/2 ovar*):ab,ti	21,939
	36	'sexual sterilit*':ab,ti	20
	37	subfecund*:ab,ti	138
	38	subfertil*:ab,ti	6,795
	39	superovulat*:ab,ti	3,941
	40	OR/1-39	392,345
P2	41	'obesity'/exp	487,919
	42	'underweight'/exp	12,594
	43	'body weight'/exp	644,837
	44	'weight, mass and size'/exp	1,566,158

PICOSD	SET	Search History	Results
	45	'body mass'/exp	387,793
	46	obesit*:ab,ti OR obese*:ab,ti OR overweigh*:ab,ti OR 'over weigh*':ab,ti OR adiposit*:ab,ti OR corpulen*:ab,ti OR 'body mass index':ab,ti OR bmi:ab,ti OR 'waist hip ratio*':ab,ti	696,706
	47	(body NEAR/2 (weight* OR size* OR fat*)):ab,ti	334,761
	48	'waist circumference':ab,ti OR 'skinfold thickness or thinness*':ab,ti OR underweigh*:ab,ti OR leanness*:ab,ti OR 'weight insufficien*':ab,ti	55,633
	49	(weight NEAR/2 (reduc* OR los* OR control* OR manage* OR gain*)):ab,ti	251,428
	50	'low weigh*':ab,ti OR 'weight loss':ab,ti OR 'low body weight*':ab,ti OR 'low-body-weight':ab,ti OR 'light-weight':ab,ti	136,263
	51	OR/41-50	2,091,153
I	52	'body weight change'/exp	264,002
	53	'weight loss program'/exp	1,817
	54	'diet therapy'/exp	340,545
	55	'health education'/exp	311,842
	56	'health behavior'/exp	388,103
	57	'psychotherapy'/exp	258,468
	58	'behavior therapy'/exp	44,546
	59	'cognitive behavioral therapy'/exp	9,615
	60	'counseling'/exp	157,200
	61	'alternative medicine'/exp	48,277
	62	'exercise'/exp	326,622
	63	'kinesiotherapy'/exp	75,423
	64	'lifestyle'/exp	120,131
	65	'social support'/exp	84,772
	66	'nursing care'/exp	37,067
	67	(weight NEAR/2 (management* OR intervention* OR program* OR education* OR counsel* OR advi* OR diet*)):ab,ti	25,812
	68	(diet* NEAR/2 (calori* OR energ* OR exercise* OR modif* OR management* OR intervention* OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ab,ti	63,281
	69	(nutrition* NEAR/2 (intervention* OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ab,ti	25,250
	70	exercise*:ab,ti OR 'physical activit*':ab,ti OR 'physical fitnes*':ab,ti	476,309
	71	((lifestyle* NEAR/2 (modif* OR change* OR management* OR intervention* OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ab,ti) OR ((behavio* NEAR/2 (modif* OR change* OR management* OR intervention OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ab,ti)	116,914

PICOSD	SET	Search History	Results
	72	(psycho* NEAR/2 (therp* OR education* OR intervention* OR program*)):ab,ti	32,880
	73	(cogniti* NEAR/2 (therp* OR education* OR intervention* OR program*)):ab,ti	9,235
	74	('cognitive behavio*' NEAR/2 (education* OR intervention* OR program*)):ab,ti	4,031
	75	'cognitive behavioral therap*':ab,ti	11,326
	76	cbt:ab,ti	14,549
	77	'social support*':ab,ti	44,364
	78	'directive counsel*':ab,ti	211
	79	(sex* NEAR/3 (counsel* OR therap*)):ab,ti	6,837
	80	'prescriptive counsel*':ab,ti	2
	81	'motivational interview*':ab,ti	5,467
	82	'stress management*':ab,ti	5,869
	83	(complementar* NEAR/2 (therap* OR treatment* OR techni* OR medicine)):ab,ti	15,892
	84	(alternat* NEAR/2 (therap* OR treatment* OR techni*)):ab,ti	77,593
	85	('mind body' NEAR/2 (intervention* OR program*)):ab,ti	585
	86	'mind body intervention*':ab,ti	449
	87	'mindfulness':ab,ti	8,127
	88	'aroma therap*':ab,ti	85
	89	'relaxation therap*':ab,ti	927
	90	acupuncture*:ab,ti	29,578
	91	acupressure:ab,ti	1,329
	92	meditation*:ab,ti	6,400
	93	yoga*:ab,ti	6,133
	94	hypno*:ab,ti	28,947
	95	'non surgical*':ab,ti	17,416
	96	'non pharmacological*':ab,ti	11,799
	97	'nursing care*':ab,ti OR 'nursing intervention*':ab,ti OR 'nursing care management*':ab,ti	33,625
	98	OR/52-97	2,423,550
P1+P2+I	99	40 AND 51 AND 98	10,104
SD	100	'randomized controlled trial'/exp	560,848
	101	'controlled clinical trial'/exp	729,409
	102	'randomization'/exp	83,241
	103	(random* NEAR/25 (trial* OR stud* OR investigat* OR 'cross over' OR crossover)):ab,ti	915,328
	104	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ab,ti	1,485,134
	105	randomised*:ab,ti OR randomized*:ab,ti	827,491
	106	'controlled clinical trial':ab,ti	17,812
	107	'random allocation':ab,ti	1,949
	108	OR/100-107	2,035,695

PICOSD	SET	Search History	Results
P1+P2+I+SD	109	99 AND 108	1,821
Limit & Final	110	109 AND 'human'/de	1,614

3) Database: Cochran Library

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	MeSH descriptor: [Embryo Transfer] explode all trees	1,073
	2	MeSH descriptor: [Reproductive Techniques] explode all trees	3,744
	3	MeSH descriptor: [Fertilization in Vitro] explode all trees	2,046
	4	MeSH descriptor: [Infertility] explode all trees	3,015
	5	MeSH descriptor: [Insemination, Artificial] explode all trees	369
	6	MeSH descriptor: [Ovulation Induction] explode all trees	1,343
	7	MeSH descriptor: [Sperm Injections, Intracytoplasmic] explode all trees	554
	8	(anovulation*):ti,ab,kw	588
	9	("artificial insemination"):ti,ab,kw	230
	10	("infertility therapy"):ti,ab,kw	671
	11	("assisted reproductive" OR "assisted reproduction"):ti,ab,kw	1,494
	12	(asthenozoospermia:ab,ti OR oligospermia:ab,ti OR azoospermia):ti,ab,kw	461
	13	(childless*):ti,ab,kw	41
	14	(coh):ti,ab,kw	402
	15	(desire NEAR/3 child*):ti,ab,kw	57
	16	("embryo transfer"):ti,ab,kw	3,554
	17	(fertil*):ti,ab,kw	9,108
	18	(fecund*):ti,ab,kw	232
	19	("ICSI"):ti,ab,kw	2,608
	20	("in-vitro fertilization" OR "in vitro fertilisation"):ti,ab,kw	3,298
	21	(infecundit*):ti,ab,kw	-
	22	(infertil*):ti,ab,kw	8,241
	23	("intracytoplasmic sperm injection"):ti,ab,kw	1,882
	24	("intrauterine insemination"):ti,ab,kw	1,025
	25	(iui):ti,ab,kw	895
	26	(ivf):ti,ab,kw	5,475
	27	(ivf et):ti,ab,kw	1,020
	28	(ovar* NEAR/2 stimulat*):ti,ab,kw	2,236
	29	(ovari* NEAR/2 induction):ti,ab,kw	26
	30	(ovulation*):ti,ab,kw	4,440
	31	("reproductive procedure"):ti,ab,kw	24
	32	("reproduction techniques"):ti,ab,kw	73
	33	(pcos):ti,ab,kw	2,702
	34	(polycyst* NEAR/2 ovar*):ti,ab,kw	3,465
	35	(sexual sterilit*):ti,ab,kw	10
	36	(subfecund*):ti,ab,kw	3
	37	(subfertil*):ti,ab,kw	930
	38	(superovulat*):ti,ab,kw	223
	39	OR/1-38	

PICOSD	SET	Search History	Results
			132,545
P2	40	MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	14,372
	41	MeSH descriptor: [Thinness] explode all trees	275
	42	MeSH descriptor: [Body Weight] explode all trees	25,151
	43	MeSH descriptor: [Body Weights and Measures] explode all trees	29,252
	44	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	9,681
	45	(obesit* or obese* or overweigh* or over weigh* or adiposit* or corpulen* or "body mass index" or BMI or "waist hip ratio"):ti,ab,kw	93,133
	46	(weight NEAR/2 (reduc* OR los* OR control* OR manage* OR gain*)):ti,ab,kw	34,013
	47	(body NEAR/2 (weight* or size* or fat*)):ti,ab,kw	48,055
	48	("waist circumference" or "skinfold thickness or thinness" or underweigh* or leanness* or weight insufficien*):ti,ab,kw	10,379
	49	("low weigh" or "Weight Loss" or "Low body weight" or low-body-weight or Light-weight):ti,ab,kw	18,188
	50	OR/40-49	126,331
P1+P2	51	39 AND 50	16,569
I	52	MeSH descriptor: [Body Weight Changes] explode all trees	7,804
	53	MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees	604
	54	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees	8,781
	55	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5,487
	56	MeSH descriptor: [Health Education] explode all trees	18,459
	57	MeSH descriptor: [Health Behavior] explode all trees	33,490
	58	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees	22,018
	59	MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees	15,219
	60	MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees	8,092
	61	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4,948
	62	MeSH descriptor: [Complementary Therapies] explode all trees	18,661
	63	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	22,235
	64	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees	12,204
	65	MeSH descriptor: [Life Style] explode all trees	4,862
	66	MeSH descriptor: [Social Support] explode all trees	3,181
	67	MeSH descriptor: [Nursing Care] explode all trees	1,697
	68	(weight NEAR/2 (management* OR intervention* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ti,ab,kw	6,008
	69	(nutrition* NEAR/2 (intervention* OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ti,ab,kw	5,630
	70	(diet* NEAR/2 (calori* OR energ* OR exercise* OR	16,836

PICOSD	SET	Search History	Results
		modif* OR management* OR intervention* OR therp* OR program* OR education* OR counsel* OR advi*)):ti,ab,kw	
	71	(exercise* OR "physical activity" OR "physical activities" OR "physical fitness"):ti,ab,kw	100,919
	72	(lifestyle* NEAR/2 (modif* or change* or management* or ntervention* or therp* or program* or education* or counsel* or advi*)):ti,ab,kw	7,188
	73	(behavio* NEAR/2 (modif* or change* or management* or ntervention* or therp* or program* or education* or counsel* or advi*)):ti,ab,kw	14,046
	74	(psycho* NEAR/2 (therp* or education* or intervention* or program*)):ti,ab,kw	10,034
	75	(cogniti* NEAR/2 (therp* or education* or intervention* or program*)):ti,ab,kw	4,912
	76	(cognitive?behavio* NEAR/2 (therp* or education* or intervention* or program*)):ti,ab,kw	1,004
	77	(cognitive behavioral therap*):ti,ab,kw	16,964
	78	(CBT):ti,ab,kw	6,951
	79	(social support*):ti,ab,kw	14,431
	80	(directive counsel*):ti,ab,kw	523
	81	(sex* NEAR/3 (counsel* or therap*)):ti,ab,kw	1,478
	82	(prescriptive counsel*):ti,ab,kw	15
	83	("Motivational interviewing"):ti,ab,kw	3,088
	84	("stress management" or "stress managements"):ti,ab,kw	2,036
	85	(complementar* NEAR/2 (therap* or treatment* or techni* or medicine)):ti,ab,kw	2,060
	86	(alternat* NEAR/2 (therap* or treatment* or techni*)):ti,ab,kw	8,821
	87	(mind?body intervention*):ti,ab,kw	563
	88	(mind body NEAR/2 (intervention* or program*)):ti,ab,kw	243
	89	(mindfulness):ti,ab,kw	3,905
	90	(aroma therap*):ti,ab,kw	115
	91	(relaxation therap*):ti,ab,kw	5,716
	92	(acupuncture*):ti,ab,kw	13,490
	93	(acupressure):ti,ab,kw	1,176
	94	(meditation*):ti,ab,kw	2,296
	95	(yoga*):ti,ab,kw	2,692
	96	(hypno*):ti,ab,kw	7,244
	97	(non?surgical*):ti,ab,kw	3,419
	98	(non?pharmacological*):ti,ab,kw	3,136
	99	(nursing care* or nursing intervention* or Nursing Care Management*):ti,ab,kw	15,241
	100	OR/52-99	234,677
P1+P2+I	101	51 AND 100	5,106
SD	102	MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees	20,591

PICOSD	SET	Search History	Results
	103	("random allocation"):ti,ab,kw	22,488
	104	MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trial] explode all trees	134
	105	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	125
	106	MeSH descriptor: [Clinical Trial] explode all trees	147
	107	(randomised* or randomized*):ti,ab,kw	794,722
	108	(clinical trial):ti,ab,kw	530,403
	109	(random* NEAR/25 (trial* or stud* or investigat* or cross over or crossover)):ti,ab,kw	790,872
	110	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	200,161
	111	OR/102-110	804,633
P1+P2+I+SD (Final)	112	101 AND 111	3,802

4) Database: CINAHL Plus with Full Text (EBSCO)

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	(MH "Embryo Transfer")	1,864
	2	(MH "Reproduction Techniques+")	11,988
	3	(MH "Fertilization in Vitro")	5,507
	4	(MH "Infertility")	10,175
	5	(MH "Insemination, Artificial")	703
	6	(MH "Ovulation Induction")	1,403
	7	TI anovulation* OR AB anovulation*	339
	8	TI artificial insemination* OR AB artificial insemination*	103
	9	TI assisted reproduct* OR AB assisted reproduct*	3,107
	10	TI asthenozoospermia OR TI oligospermia OR TI azoospermia OR AB asthenozoospermia OR AB oligospermia OR AB azoospermia	492
	11	TI COH OR AB COH OR TI childless* OR AB childless*	710
	12	TI desire for child* OR AB desire for child*	225
	13	TI Embryo Transfer* OR AB Embryo Transfer*	1,810
	14	TI fecund* OR AB fecund*	530
	15	TI infertil* OR AB infertil*	8,795
	16	TI icsi OR AB icsi	1,070
	17	TI infecundit* OR AB infecundit*	4
	18	TI intracytoplasmic sperm injection OR AB intracytoplasmic sperm injection	821
	19	TI (iui or intrauterine insemination) OR AB (iui or intrauterine insemination)	536
	20	TI (ivf or in vitro fertilization) OR AB (ivf or in vitro fertilization)	5,006
	21	TI IVF-ET OR AB IVF-ET	137
	22	TI ovarian stimulation OR AB ovarian stimulation	801
	23	TI ovarian induction OR AB ovarian induction	6
	24	TI ovulation* OR AB ovulation*	1,492
	25	TI fertil* OR AB fertil*	15,078
	26	TI reproductive procedure* OR AB reproductive procedure*	11
	27	TI reproduction techniques* OR AB reproduction techniques*	102
	28	TI (pcos or polycystic ovarian syndrome) OR AB (pcos or polycystic ovarian syndrome)	2,676
	29	TI sexual sterilit* OR AB sexual sterilit*	1
	30	TI sexual sterilization act OR AB sexual sterilization act	938
	31	TI subfecund* OR AB subfecund*	27
	32	TI subfertil* OR AB subfertil*	846
	33	TI superovulat* OR AB superovulat*	82
	34	OR/1-33	34,444
P2	35	(MH "Obesity+")	87,303
	36	(MH "Thinness")	2,636

PICOSD	SET	Search History	Results
	37	(MH "Body Weight")	26,769
	38	(MH "Body Weights and Measures")	36,981
	39	(MH "Body Mass Index")	73,975
	40	TI obesit or TI obese* or TI overweigh* or TI over weigh* or TI adiposit*or corpulen* or TI body mass index or BMI or TI waist hip ratio* or AB obesit* or AB obese* or AB overweigh* or AB over weigh* or AB adiposit*or corpulen* or AB body mass index or BMI or AB waist hip ratio*	125,337
	41	TI (body weight or body size or body fat*) OR AB (body weight or body size or body fat*)	34,924
	42	TI (waist circumference or skinfold thickness or thinness* or underweigh* or leanness* or weight insufficien*) OR AB (waist circumference or skinfold thickness or thinness* or underweigh* or leanness* or weight insufficien*)	13,859
	43	TI (weight reduc* or weight los* or weight control* or weight manage* or weight gain*) OR AB (weight reduc* or weight los* or weight control* or weight manage* or weight gain*)	40,871
	44	TI (Low weigh* or Weight Loss or Low body weight* or low-body-weight or Light-weight) OR AB (Low weigh* or Weight Loss or Low body weight* or low-body-weight or Light-weight)	22,528
	45	OR/35-44	260,573
P1+P2	46	34 AND 45	2,964
I	47	(MH "Body Weight Changes+")	107,549
	48	(MH "Weight Reduction Programs")	2,360
	49	(MH "Nutrition Therapy (Iowa NIC)")	1
	50	(MH "Diet Therapy")	3,269
	51	(MH "Health Education+")	116,606
	52	(MH "Health Behavior+")	89,380
	53	(MH "Psychotherapy+")	168,502
	54	(MH "Behavior Therapy")	10,353
	55	(MH "Counseling")	26,324
	56	(MH "Alternative Therapies+")	206,643
	57	(MH "Therapeutic Exercise+")	49,225
	58	(MH "Life Style+")	196,975
	59	(MH "Support, Psychosocial+")	70,684
	60	(MH "Nursing Care+")	287,195
	61	TI (weight management* or weight intervention* or weight program* or weight education* or weight counsel* or weight advi* or weight diet*) OR AB (weight management* or weight intervention* or weight program* or weight education* or weight counsel* or weight advi* or weight diet*)	4,246
	62	TI (diet calori* or diet energ* or diet exercise* or diet modif* or diet management* or diet intervention* or diet therp* or diet program* or diet education* or diet counsel* or diet advi*) OR AB	3,152

PICOSD	SET	Search History	Results
		(diet calori* or diet energ* or diet exercise* or diet modif* or diet management* or diet intervention* or diet therp* or diet program* or diet education* or diet counsel* or diet advi*)	
	63	TI (nutrition intervention* or nutrition therp* or nutrition program* or nutrition education* or nutrition counsel* or nutrition advi*) OR AB (nutrition intervention* or nutrition therp* or nutrition program* or nutrition education* or nutrition counsel* or nutrition advi*)	5,836
	64	TI (behavior modification or behavior change* or behavior management* or behavior intervention* or behavior therp* or behavior program* or behavior education* or behavior counsel* or behavior advi*) OR AB (behavior modification or behavior change* or behavior management* or behavior intervention* or behavior therp* or behavior program* or behavior education* or behavior counsel* or behavior advi*)	11,698
	65	TI (psychology therp* or psychology education* or psychology intervention* or psychology program*) OR AB (psychology therp* or psychology education* or psychology intervention* or psychology program*)	419
	66	TI (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*) OR AB (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*)	6,749
	67	TI (exercise* or physical activit* or physical fitnes*) OR AB (exercise* or physical activit* or physical fitnes*)	144,141
	68	TI (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*) OR AB (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*)	6,749
	69	TI CBT OR AB CBT	4,635
	70	TI social support* OR AB social support*	23,484
	71	TI (sex counsel* or sex therap*) OR AB (sex counsel* or sex therap*)	338
	72	TI prescriptive counsel* OR AB prescriptive counsel*	2
	73	TI motivational interview* OR AB motivational interview*	2,736
	74	TI directive counsel* OR AB directive counsel*	88
	75	TI stress management* OR AB stress management*	2,633
	76	TI (complementary therap* or complementary treatment* or complementary techni* or complementary medicine) OR AB (complementary	4,878

PICOSD	SET	Search History	Results
		therap* or complementary treatment* or complementary techni* or complementary medicine)	
	77	TI (alternative therapies or alternative treatment* or alternative techni*) OR AB (alternative therapies or alternative treatment* or alternative techni*)	8,161
	78	TI mind body intervention OR AB mind body intervention	179
	79	TI mindfulness OR AB mindfulness	4,885
	80	TI aroma therap* OR AB aroma therap*	25
	81	TI relaxation therap* OR AB relaxation therap*	338
	82	TI acupuncture* OR AB acupuncture*	10,477
	83	TI meditation* OR AB meditation*	3,071
	84	TI yoga* OR AB yoga*	5,094
	85	TI non surgical* OR AB non surgical*	2,532
	86	TI (nursing care* or nursing intervention* or Nursing Care Management*) or AB (nursing care* or nursing intervention* or Nursing Care Management*)	33,587
	87	TI non pharmacological* OR AB non pharmacological*	2,798
	88	TI acupressure* OR AB acupressure*	901
	89	OR/47-88	1,115,345
P1+P2+I	90	89 AND 46	1,195
SD	91	(MH "Random Sample+")	93,285
	92	(MH "Randomized Controlled Trials+")	85,242
	93	(MH "Clinical Trials+")	264,314
	94	TI randomised* OR AB randomised*	40,799
	95	TI randomized* OR AB randomized*	167,443
	96	TI clinical trial OR AB clinical trial	82,604
	97	TI Controlled Clinical Trial OR AB Controlled Clinical Trial	7,653
	98	OR/91-97	437,176
P1+P2+I+SD (Final)	99	90 AND 98	152

5) Database: PsycINFO (EBSCO)

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	(SU "Embryo Transfer")	95
	2	(SU "Reproduction Techniques")	16
	3	(SU "Fertilization in Vitro")	263
	4	(SU "Infertility")	2,485
	5	(SU "Insemination, Artificial")	125
	6	(SU "Ovulation Induction")	26
	7	TI anovulation* OR AB anovulation*	57
	8	TI artificial insemination* OR AB artificial insemination*	246
	9	TI assisted reproduct* OR AB assisted reproduct*	822
	10	TI asthenozoospermia OR TI oligospermia OR TI azoospermia OR AB asthenozoospermia OR AB oligospermia OR AB azoospermia	41
	11	TI COH OR AB COH OR TI childless* OR AB childless*	1,555
	12	TI desire for child* OR AB desire for child*	2,394
	13	TI Embryo Transfer* OR AB Embryo Transfer*	158
	14	TI fecund* OR AB fecund*	1,139
	15	TI infertil* OR AB infertil*	3,198
	16	TI icsi OR AB icsi	69
	17	TI infecundit* OR AB infecundit*	6
	18	TI intracytoplasmic sperm injection OR AB intracytoplasmic sperm injection	53
	19	TI (iui or intrauterine insemination) OR AB (iui or intrauterine insemination)	50
	20	TI (ivf or in vitro fertilization) OR AB (ivf or in vitro fertilization)	813
	21	TI IVF-ET OR AB IVF-ET	18
	22	TI ovarian stimulation OR AB ovarian stimulation	29
	23	TI ovarian induction OR AB ovarian induction	11
	24	TI ovulation* OR AB ovulation*	1,026
	25	TI fertil* OR AB fertil*	11,817
	26	TI reproductive procedure* OR AB reproductive procedure*	23
	27	TI reproduction techniques* OR AB reproduction techniques*	58
	28	TI (pcos or polycystic ovarian syndrome) OR AB (pcos or polycystic ovarian syndrome)	353
	29	TI sexual sterilit* OR AB sexual sterilit*	11
	30	TI sexual sterilization act OR AB sexual sterilization act	6
	31	TI subfecund* OR AB subfecund*	12
	32	TI subfertil* OR AB subfertil*	85
	33	TI superovulat* OR AB superovulat*	6
	34	OR/1-33	20,152
	35	(SU "Obesity")	30,092

PICOSD	SET	Search History	Results
P2	36	(SU "Thinness")	1,104
	37	(SU "Body Weight")	23,430
	38	(SU "Body Weights and Measures")	239
	39	(SU "Body Mass Index")	15,790
	40	TI obesit or TI obese* or TI overweigh* or TI over weigh* or TI adiposit*or corpulen* or TI body mass index or BMI or TI waist hip ratio* or AB obesit* or AB obese* or AB overweigh* or AB over weigh* or AB adiposit*or corpulen* or AB body mass index or BMI or AB waist hip ratio*	55,915
	41	TI (body weight or body size or body fat*) OR AB (body weight or body size or body fat*)	24,528
	42	TI (waist circumference or skinfold thickness or thinness* or underweigh* or leanness* or weight insufficien*) OR AB (waist circumference or skinfold thickness or thinness* or underweigh* or leanness* or weight insufficien*)	6,783
	43	TI (weight reduc* or weight los* or weight control* or weight manage* or weight gain*) OR AB (weight reduc* or weight los* or weight control* or weight manage* or weight gain*)	28,753
	44	TI (Low weigh* or Weight Loss or Low body weight* or low-body-weight or Light-weight) OR AB (Low weigh* or Weight Loss or Low body weight* or low-body-weight or Light-weight)	15,825
	45	OR/35-44	100,194
P1+P2	46	34 AND 45	923
I	47	(SU "Body Weight Changes")	47
	48	(SU "Weight Reduction Programs")	371
	49	(SU "Nutrition Therapy")	114
	50	(SU "Diet Therapy")	254
	51	(SU "Health Education")	20,078
	52	(SU "Health Behavior")	37,356
	53	(SU "Psychotherapy")	122,669
	54	(SU "Behavior Therapy")	45,583
	55	(SU "Counseling")	69,604
	56	(SU "Alternative Therapies")	168
	57	(SU "Therapeutic Exercise")	43
	58	(SU "Life Style")	8,705
	59	(SU "Support, Psychosocial")	30
	60	(SU "Nursing Care")	2,329
	61	TI (weight management* or weight intervention* or weight program* or weight education* or weight counsel* or weight advi* or weight diet*) OR AB (weight management* or weight intervention* or weight program* or weight education* or weight counsel* or weight advi* or weight diet*)	8,302
	62	TI (diet calori* or diet energ* or diet exercise* or	4,717

PICOSD	SET	Search History	Results
		diet modif* or diet management* or diet intervention* or diet therp* or diet program* or diet education* or diet counsel* or diet advi*) OR AB (diet calori* or diet energ* or diet exercise* or diet modif* or diet management* or diet intervention* or diet therp* or diet program* or diet education* or diet counsel* or diet advi*)	
	63	TI (nutrition intervention* or nutrition therp* or nutrition program* or nutrition education* or nutrition counsel* or nutrition advi*) OR AB (nutrition intervention* or nutrition therp* or nutrition program* or nutrition education* or nutrition counsel* or nutrition advi*)	3,633
	64	TI (behavior modification or behavior change* or behavior management* or behavior intervention* or behavior therp* or behavior program* or behavior education* or behavior counsel* or behavior advi*) OR AB (behavior modification or behavior change* or behavior management* or behavior intervention* or behavior therp* or behavior program* or behavior education* or behavior counsel* or behavior advi*)	60,024
	65	TI (psychology therp* or psychology education* or psychology intervention* or psychology program*) OR AB (psychology therp* or psychology education* or psychology intervention* or psychology program*)	17,019
	66	TI (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*) OR AB (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*)	22,758
	67	TI (exercise* or physical activit* or physical fitnes*) OR AB (exercise* or physical activit* or physical fitnes*)	89,682
	68	TI (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*) OR AB (cognitive behavioral therap* or cognitive behavioral education* or cognitive behavioral intervention* or cognitive behavioral program*)	22,758
	69	TI CBT OR AB CBT	12,780
	70	TI social support* OR AB social support*	56,545
	71	TI (sex counsel* or sex therap*) OR AB (sex counsel* or sex therap*)	3,096
	72	TI prescriptive counsel* OR AB prescriptive counsel*	19
	73	TI motivational interview* OR AB motivational interview*	3,457
	74	TI directive counsel* OR AB directive counsel*	273

PICOSD	SET	Search History	Results
	75	TI stress management* OR AB stress management*	5,960
	76	TI (complementary therap* or complementary treatment* or complementary techni* or complementary medicine) OR AB (complementary therap* or complementary treatment* or complementary techni* or complementary medicine)	3,653
	77	TI (alternative therapies or alternative treatment* or alternative techni*) OR AB (alternative therapies or alternative treatment* or alternative techni*)	7,885
	78	TI mind body intervention OR AB mind body intervention	251
	79	TI mindfulness OR AB mindfulness	11,421
	80	TI aroma therap* OR AB aroma therap*	15
	81	TI relaxation therap* OR AB relaxation therap*	1,312
	82	TI acupuncture* OR AB acupuncture*	1,841
	83	TI meditation* OR AB meditation*	7,574
	84	TI yoga* OR AB yoga*	2,610
	85	TI non surgical* OR AB non surgical*	378
	86	TI (nursing care* or nursing intervention* or Nursing Care Management*) or AB (nursing care* or nursing intervention* or Nursing Care Management*)	11,922
	87	TI non pharmacological* OR AB non pharmacological*	2,222
	88	TI acupressure* OR AB acupressure*	155
	89	OR/47-88	518,874
P1+P2+I	90	89 AND 46	123
SD	91	(SU "Random Sample")	69
	92	(SU "Randomized Controlled Trials")	9,778
	93	(SU "Clinical Trials")	21,133
	94	TI randomised* OR AB randomised*	9,473
	95	TI randomized* OR AB randomized*	68,928
	96	TI clinical trial OR AB clinical trial	31,786
	97	TI Controlled Clinical Trial OR AB Controlled Clinical Trial	3,861
	98	OR/91-97	108,761
P1+P2+I+SD (Final)	98	90 AND 98	5

6) Database: Web of Science

PICOSD	SET	Search History	Results
P1	1	TS="embryo transfer"	15,396
	2	TS="infertility therapy"	148
	3	TS="in vitro fertilization"	30,811
	4	TS="infertility"	55,120
	5	TS="reproductive procedure"	14
	6	TS="artificial insemination"	10,123
	7	TS="ovulation induction"	4,515
	8	TS="intracytoplasmic sperm injection"	10,241
	9	TI=anovulation*	417
	10	TI=artificial insemination*	3,253
	11	TI=assisted reproduct*	5,657
	12	TI=asthenozoospermia	207
	13	TI=oligospermi*	472
	14	TI=azoospermia*	2,068
	15	TI=COH	362
	16	TI=childless*	827
	17	TI=Embryo Transfer	8,685
	18	TI=fecund	76
	19	TI=(fertil OR infertilit*)	14,816
	20	TI=icsi	3,918
	21	TI=infecundit*	20
	22	TI=intracytoplasmic sperm injection	2,815
	23	TI=iui	460
	24	TI=intrauterine insemination	1,701
	25	TI=ivf	9,247
	26	TI=in vitro fertilization	8,252
	27	TI=IVF-ET	490
	28	TI=ovarian stimulation	2,948
	29	TI=ovarian induction	837
	30	TI=intrauterine insemination	1,701
	31	TI=ovulation	11,047
	32	TI=reproductive procedure*	126
	33	TI=reproduction technique*	333
	34	TI=pcos	2,402
	35	TI=polycystic ovarian syndrome	1,992
	36	TI=sexual sterilit*	26
	37	TI=sexual sterilization act	0
	38	TI=subfecund*	46
	39	TI=subfertil*	1,580
	40	TI=superovulat*	2,078
	41	OR/1-40	128,775
P2	42	TS="Overweight"	86,366
	43	TS="Thinness"	3,279
	44	TS="Body Weight"	195,516
	45	TS="Body Weights and Measures"	70

PICOSD	SET	Search History	Results
	46	TS="Body Mass Index"	190,261
	47	TI=(Low weigh* OR Weight Loss OR Low body weight OR low-body-weight OR Light-weight)	55,158
	48	TI=(weight reduc* OR weight los* OR weight control* OR weight manage* OR weight gain*)	48,624
	49	TI=(waist circumference* OR skinfold thickness OR thinness* OR underweigh* OR leanness OR weight insufficien*)	4,985
	50	TI=(body weight* OR body size OR body fat*)	44,791
	51	TI=(obesit* OR TI obese* OR TI overweigh* OR over weigh* OR adiposit* OR corpulen* OR body mass index OR BMI OR waist hip ratio*)	131,988
	52	OR/42-51	563,949
P1+P2	53	41 AND 52	4,598
I	54	TS="Body Weight Changes"	1,446
	55	TS="Weight Reduction Programs"	142
	56	TS="Nutrition Therapy"	1,705
	57	TS="Diet Therapy"	1,437
	58	TS="Health Education"	24,450
	59	TS="Health Behavior"	10,468
	60	TS="Psychotherapy"	62,861
	61	TS="Behavior Therapy"	11,901
	62	TS="Cognitive Behavioral Therapy"	17,840
	63	TS="Counseling"	70,897
	64	TS="Complementary Therapies"	2,349
	65	TS="Exercise"	365,719
	66	TS="Exercise Therapy"	3,832
	67	TS="Life Style"	29,131
	68	TS="Social Support"	62,587
	69	TI=(nursing intervention* OR Nursing Care Management*)	4,219
	70	TI=non pharmacological*	1,775
	71	TI=non surgical*	5,323
	72	TI=yoga*	3,579
	73	TI=meditation*	6,052
	74	TI=acupressure*	594
	75	TI=acupuncture*	11,537
	76	TI=relaxation therap*	547
	77	TI=aroma therap*	23
	78	TI=mindfulness*	7,090
	79	TI=mind body intervention*	164
	80	TI=(alternative treatment* OR alternative techni* OR alternative therap* OR alternative treatment* OR alternative techni*)	11,356
	81	TI=(complementary treatment* OR complementary techni* OR complementary medicine OR complementary therap OR stress	9,392

PICOSD	SET	Search History	Results
		management*)	
	82	TI=motivational interview*	1,876
	83	TI=prescriptive counsel*	5
	84	TI=(sex therap* OR sex counsel* OR sex therap*)	1,976
	85	TI=directive counsel*	78
	86	TI=social support*	15,146
	87	TI=CBT	2,004
	88	TI=(cognitive behavioral education* OR cognitive behavioral intervention* OR cognitive behavioral program* OR cognitive behavioral therap* OR cognitive behavioral education* OR cognitive behavioral intervention* OR cognitive behavioral program*)	5,482
	89	TI=(cognitive education* OR cognitive intervention* OR cognitive program* OR cognitive therp* OR cognitive education* OR cognitive intervention* OR cognitive program*)	6,266
	90	TI=(psychology education* OR psychology intervention* OR psychology program* OR psychology therp* OR behavior modification* OR behavior change* OR behavior management* OR behavior intervention* OR behavior therp* OR behavior program* OR behavior education* OR behavior counsel* OR behavior advi*)	33,731
	91	TI=(physical activit* OR physical fitnes* OR exercise* OR physical activit* OR physical fitnes*)	215,352
	92	TI=(nutrition therp* OR nutrition program* OR nutrition education* OR nutrition counsel* OR nutrition advi* OR nutrition intervention* OR nutrition therp* OR nutrition program* OR nutrition education* OR nutrition counsel* OR nutrition advi*)	6,811
	93	OR/54-92	759,916
P1+P2+I	94	53 AND 93	346
SD	95	TS=Random Allocation	7,370
	96	TS=Controlled Clinical Trial	263,232
	97	TS=Randomized Controlled Trial	406,422
	98	TI=Random Allocation	231
	99	TI=Controlled Clinical Trial	12,388
	100	TI=clinical trial	90,611
	101	TI=(randomised* OR randomized*)	240,079
	102	OR/95-101	200161
P1+P2+I+SD(Final)	103	94 AND 102	58

Appendix 2. List of the Included Studies

No	ID	Study
1	[A1]	Qublan, H.S.Y., E.K. Al-Qudad, M.A. El-Uri, F.I. Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. Saudi Med. J. 2007, 28, 1694–1698.
2	[A2]	Becker, G.F.; Passos, E.P.; Moulin, C.C. Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: A randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2015, 102, 1365–1372, doi:10.3945/ajcn.115.117200.
3	[A3]	Einarsson, S.; Bergh, C.; Friberg, B.; Pinborg, A.; Klajnbard, A.; Karlström, P.O.; Kluge, L.; Larsson, I.; Loft, A.; Mikkelsen-Englund, A.L.; et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: A randomized controlled trial. Hum. Reprod. 2017, 32, 1621–1630, doi:10.1093/humrep/dex235.
4	[A4]	Turner-McGrievy, G.M.; Davidson, C.R.; Wingard, E.E.; Billings, D.L. Low glycemic index vegan or low-calorie weight loss diets for women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled feasibility study. Nutr. Res. 2014, 34, 552–558, doi:10.1016/j.nutres.2014.04.011.
5	[A5]	Galletly, C.M., L.; Noakes, M.; Clifton, P.; Tomlinson, L.; Norman, R. Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome-A pilot study. Appetite 2007, 49, 590–593, doi:10.1016/j.appet.2007.03.222.
6	[A6]	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, 455–459, doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01343.x|
7	[A7]	Rothberg, A.; Lanham, M.; Randolph, J.; Fowler, C.; Miller, N.; Smith, Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: A pilot study. Fertil. Steril. 2016, 106, 1212–1220, doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.004.
8	[A8]	Belan, M.; Carranza-Mamane, B.; Ainmelk, Y.; Pesant, M.-H.; Duval, K.; Jean-Denis, F.; Langlois, M.-F.; Baillargeon, J.-P. A Lifestyle Program Targeting Women with Obesity and Infertility Improves Their Fertility: A Randomized Controlled Trial. J. Endocr. Soc. 2019, 3 (Suppl. 1), OR11-2, doi:10.1210/js.2019-OR11-2.
9	[A9]	Espinos, J.J.; Polo, A.; Sanchez-Hernandez, J.; Bordas, R.; Pares, P.; Martinez, O.; Calaf, J. Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: A pilot study. Reprod. Biomed. Online 2017, 35, 417–424, doi:10.1016/j.rbmo.2017.06.019.
10	[A10]	Mutsaerts, M.A.; Van Oers, A.M.; Groen, H.; Burggraaff, J.M.; Kuchenbecker, W.K.; Perquin, D.A.; Koks, C.A.; Van Golde, R.; Kaaijk, E.M.; Schierbeek, J.M. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. N. Engl. J. Med. 2016, 374, 1942–1953, doi:10.1056/NEJMoa1505297.
11	[A11]	Oberg, E.; Gidlof, S.; Jakson, I.; Mitsell, M.; Tollet Egnell, P.; Hirschberg, A.L. Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention—A randomized controlled trial. Clin. Endocrinol. 2019, 90, 468–478, doi:10.1111/cen.13919.
12	[A12]	Jiskoot, G.; Timman, R.; Beerthuizen, A.; de Loos, A.D.; Busschbach, J.;

No	ID	Study
		Laven, J. In the impact of a three-component lifestyle intervention on emotional well-being in women with PCOS. In Reproductive Sciences; SAGE Publication: Thousand Oaks, CA, USA, March 2019; Volume 26, p. 283A.
13	[A13]	Sant'Anna, E.; Paiva, S.; Santos, R.; Rodrigues, A.; Nery, S.; Maia, F.; Ferreira, A.; Reis, F. Mindfulness-based intervention for lifestyle modification and weight loss in infertile women: Randomized controlled trial. In Proceedings of the 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Geneva, Switzerland, 2–5 July 2017; Oxford University Press: Oxford, UK, 2017; pp. i398–i399.
14	[A14]	Sim, K.A.; Dezarnaulds, G.M.; Denyer, G.S.; Skilton, M.R.; Caterson, I.D. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: A randomized controlled trial. Clin. Obes. 2014, 4, 61–68, doi:10.1111/cob.12048.
15	[A15]	Zhang, J.; Si, Q.; Li, J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome. Pak. J. Med. Sci. 2017, 33, 8–12, doi:10.12669/pjms.331.11764.
16	[A16]	Legro, R.S.D., W.C. Kris-Etherton, P.M.; Kunselman, A.R.; Stetter, C.M.; Williams, N.I.; Gnatuk, C.L.; Estes, S.J.; Fleming, J.; Allison, K.C.; et al. A. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015, 100, 4048–4058, doi:10.1210/jc.2015–2778.
17	[A17]	Palomba, S.; Falbo, A.; Giallauria, F.; Russo, T.; Rocca, M.; Tolino, A.; Zullo, F.; Orio, F. 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, 2783–2791, doi:10.1093/humrep/deq254.
18	[A18]	Karimzadeh, M.A.; Javedani, M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2010, 94, 216–220, doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.078.
19	[A19]	Tang, T.; Glanville, J.; Hayden, C.J.; White, D.; Barth, J.H.; Balen, A.H. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Hum. Reprod. 2006, 21, 80–89, doi:10.1093/humrep/dei311
20	[A20]	Arentz, S.; Smith, C.A.; Abbott, J.; Fahey, P.; Cheema, B.S.; Bensoussan, A. Combined lifestyle and herbal medicine in overweight women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A randomized controlled trial. Phytother. Res. 2017, 31, 1330–1340, doi:10.1002/ptr.5858|.
21	[A21]	44. Nadjarzadeh, A.D.-F., R.; Daneshbodi, H.; Lotfi, M.H.; Vaziri, N. Mozaffari-Khosravi, H. Effect of omega-3 supplementation on visfatin, adiponectin, and anthropometric indices in women with polycystic ovarian syndrome. J. Reprod. Infertil. 2015, 16, 212–220.

Appendix 3. List of the Excluded Studies with Reasons

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
1	Kadoura S.A. & Nattouf M. 2019 [B1]	Not relevant population	Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS), ineligible for obesity or overweight criteria
2	Jamilian M.Z. et al. 2018 [B2]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS), ineligible for obesity or overweight criteria
3	Vizza L.S. et al. 2016 [B3]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, ineligible for obesity or overweight criteria
4	Almenning I. et al. 2015 [B4]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, ineligible for obesity or overweight criteria
5	Glueck C.J. et al. 2013 [B5]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, ineligible for obesity or overweight criteria
6	Johansson J. et al. 2013 [B6]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, ineligible for obesity or overweight criteria
7	Jedel E. L. et al. 2011 [B7]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS), ineligible for obesity or overweight criteria
8	Wehr E.P. and Obermayer-Pietsch T. R. 2011 [B8]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, ineligible for obesity or overweight criteria, non-RCT
9	Moran L.J. et al. 2006 [B9]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS), ineligible for obesity or overweight criteria
10	Esmael M. & Nashed G.A. 2019 [B10]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
11	Donne M., Alibrandi D., Papa A. & Benvenga M. 2019 [B11]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
12	Tiwari N., Pasrija S. and Jain S. 2019 [B12]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
13	Hiam D. et al. 2019 [B13]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
14	Munir S. S. et al. 2018 [B14]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
15	Abd Al Samea G.A., Mahmoud N. F. Hamada H.A. Gabr A.A.2018 [B15]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
16	Miranda-Furtado C.L. et al. 2018 [B16]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
17	Mani H. et al. 2018 [B17]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS),
18	Lopes I. P. et al. 2018 [B18]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS), secondary analysis of RCT
19	Lara L. et al. 2018 [B19]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
20	Khan A. A. and Begum W. 2018 [B20]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
21	Foroozanfard F. R. et al. 2017 [B21]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
22	Matsuzaki T. D. et al. 2017 [B22]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
23	Bauer J. L. et al. 2017 [B23]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
24	McBreairty L.E. et al. 2017 [B24]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
25	Lai L. et al. 2017 [B25]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
26	Jafari-Sfidvajani S. et al. 2017 [B26]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
27	Hmedeh C., et al. 2017 [B27]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
28	Foroozanfard F. et al. 2017 [B28]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
29	Azadi-Yazd M. et al. 2017 [B29]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
30	Dokras A. et al. 2016 [B30]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
31	Cooney L. et al. 2016 [B31]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
32	Lai L.F. et al. 2015 [B32]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
33	Sweatt K., et al. 2015 [B33]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
34	Stepto N. 2015 [B34]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
35	Yu L.L. et al. 2013 [B35]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
36	Zello G.R. et al. 2013 [B36]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
37	Thomson R.L. et al. 2013 [B37]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, secondary analysis of cohort study
38	Jakubowicz D.D. and Wainstein Y.B. 2013 [B38]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
39	Zheng Y. H. et al. 2013 [B39]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
40	Nybacka Å. et al. 2013 [B40]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
41	Thomson R. L. et al. 2012 [B41]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, secondary analysis of RCT
42	Nyback A. et al. 2012a [B42]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
43	Li D. 2012 [B43]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
44	Le Donne M. A. et al. 2012 [B44]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
45	Nyback A. et al. 2012b [B45]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
46	Mehrabani H. H. et al. 2012 [B46]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
47	Nybacka A. et al. 2011 [B47]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
48	Moran L.J. et al. 2011 [B48]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
49	Redman L.M. Elkind-Hirsch K. and Ravussin, E. 2011 [B49]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive, non-RCT
50	Moran L.J. et al. 2010 [B50]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
51	Fux Otta C. et al. 2010 [B51]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
52	Thomson R.L. et al. 2009 [B52]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
53	Moro C.P., Elkind-Hirsch M. and Redman K.2009 [B53]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
54	Panidis D. F. et al. 2008 [B54]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
55	Thomson R.L. et al. 2008 [B55]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
56	Florakis D. et al. 2008 [B56]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
57	Bruner B.C. and Chizen, D.2006 [B57]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
58	Gambiner A.P. et al. 2005 [B58]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
59	Gambiner A.P. et al. 2004 [B59]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
60	Vanky E., Salvesen K.A. and Carlsenm S. M. 2004 [B60]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
61	Stamets K. et al. 2004 [B61]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
62	Hoeger K. M. et al. 2004 [B62]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
63	Gambineri A.P. et al. 2003 [B63]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
64	Moran L. J. et al. 2003 [B64]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
65	Pasquali et al. R. G. 2000 [B65]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive (PCOS)
66	Crave J. C. et al. 1995 [B66]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
67	Guzick D. S. et al. 1994 [B67]		Ineligible for infertility criteria or not trying to conceive
68	Pasquali R. F. and Venturoli R. 1986 [B68]		Ineligible for infertility criteria or /not trying to conceive (PCOS)
69	Smith C.A. et al. 2018 [B69]		Ineligible for obesity or overweight criteria,
70	Li J.W. et al. 2018 [B70]		Ineligible for obesity or overweight criteria, secondary analysis of RCT
71	Wu X. K. et al. 2017 [B71]		Ineligible for t obesity or overweight
72	Radin R.M. et al. 2016 [B72]		Ineligible for obesity or overweight
73	Gillerman K. et al. 2016 [B73]		Ineligible for obesity or overweight

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
74	Cochrane S. et al. 2016 [B74]		Ineligible for obesity or overweight criteria
75	Firouzabadi R. D. et al. 2012 [B75]		Ineligible for obesity or overweight criteria
76	Rosety M. Á. et al. 2017 [B 76]		Infertility related to male
77	Maleki B. H. and Tartibian B. 2017 [B77]		Infertility related to male
78	Fontenot G. K. and Podolski, J. 2017 [B78]		Infertility related to male
79	Rafiee B.M. and Rahimi-Ghalati M. H. 2016 [B79]		Infertility related to male
80	Collins C. E. et al. 2013 [B80]		Infertility related to male
81	Machlitt, A.R., Steinheim, E. and Pfueller, B.F.2007 [B81]	Not relevant intervention	Pharmacological intervention
82	Steegers-Theunissen R. P. 2018 [B82]	Not relevant study design	Non-experimental study
83	Deng Y. et al. 2017 [B83]		Non-experimental study
84	Kaya Y. et al. 2016 [B84]		Non-RCT
85	Moore A.K.et al. 2016 [B85]		Non-RCT
86	Swaroop A. et al. 2015 [B86]		Non-RCT
87	Polotsky A.J.et al. 2015 [B87]		Secondary analysis of RCT
88	Miller P.B., Forstein D.A. and Styles S.2008 [B88]		Non-RCT
89	Palomba S.et al.2008 [B89]		Non-RCT
90	Tsagareli V., Noakes, M. and Norman R. J. 2006 [B90]		Non-RCT
91	Crosignani P. G. et al. 2003 [B91]		Non-RCT
92	Stener-Victorin E. et al. 2000 [B92]		Non-RCT
93	Clark A.M. et al. 1998 [B93]		Non-RCT
94	Galletly C. et al. 1996 [B94]		Non-RCT

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
95	Hollmann M. and Runnebaum B. Gerhard I.1996 [B95]		Non-RCT
96	Clark A.M. et al. 1996 [B96]		Non-RCT
97	Munir S. S. et al. 2018 [B97]	Excluded duplicates by hand	Same study as Munir S. S. et al. 2018 [B14]
98	Den Harink T. et al. 2019 [B98]		(Conference Abstract) Follow up study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
99	Van Elten T. M. et al. 2019 [B99]		Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
100	Wekker V. et al. 2018 [B100]		(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
101	Van Elten T. M. et al. 2018 [B101]		Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
102	Einarsson S. et al. 2018 [B102]		(Conference Abstract) Same study as Einarsson S. et al. 2017 [A3]
103	Wekker V. et al. 2017 [B103]		(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
104	Dammen L. et al. 2017 [B104]		(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
105	Arentz S. et al. 2017 [B105]		(Conference Abstract) Same study as Arentz S. et al.2017 [A20]
106	Van Oers A. et al. 2016 [B106]	Excluded duplicates by hand	(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
107	Legro R. S. et al. 2016 [B107]		Same study as Legro R. S. et al. 2015 [A16]
108	Legro R. S. et al.2015 [B108]		(Conference Abstract) Same study as Legro R. S. et al. 2015 [A16]
109	Duval K. et al.2015 [B109)		(Conference abstract) same study as Belan M. et al. 2019 [A8]
110	Belan M et al.2015 [B110)		(Conference abstract) same study as Belan M. et al. 2019 [A8]
111	Van Oers A. et al.2014 [B111]		(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
112	Mutsaerts M.A.et al.2014 [B112]		(Conference Abstract) Same study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
113	Legro R.S. et al. 2014 [B113]		(Conference Abstract) Same study as Legro R. S. et al. 2015 [A16]
114	Sim K.A. et al. 2013 [B114]		(Conference Abstract) Same study as Sim K.A. et al. [A14]

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
115	Jakubowicz D. et al. 2013 [B115]		Same study as Jakubowicz D.D. and Wainstein Y.B. 2013 [B 39]
116	Espinós-Gómez J.J. 2013 [B116]		Same study as Espinos J.J. et al. 2017 [A9]
117	Sim K. Denyer G. and Caterson I. 2012 [B117]		(Conference Abstract) Same study as Sim K.A. et al. [A14]
118	Kjellberg A.T. 2012 [B118]		Same study as Einarsson S. et al.2017 [A3]
119	Ma H. and Zheng Y.H. 2012 [B119]		Same study as Zheng Y. H. et al. 2013 [B39]
120	Palomba S. et al. 2010 [B120)		(Conference Abstract) Same study as Palomba S. et al. 2010. [A17]
121	Yin Y. et al. 2018 [B121]	Not available results in English	Not available results in English
122	Shen L.Y. et al. 2018 [B122]		Not available results in English
123	Cao Y. et al. 2017 [B123]		Not available results in English
124	Nasrekani Z. A. and Fathi M. 2016 [B124]		Not available results in English
125	Lai M. H. et al. 2010 [B125]		Not available results in English
126	Hamayeli Mehrabani H. et al. 2010 [B126]		Not available results in English
127	Esmaeilzadeh S. et al. 2010 [B127]		Not available results in English
128	Baillargeon J.P. 2019 [B128]	Protocol only study	Protocol study (ongoing study) , same study as Belan M. et al. 2019 [A8]
129	Casals G. 2018 [B129]		Protocol study (ongoing study)
130	Sathyapalan T. 2017 [B130]		Protocol study
131	Jiskoot G. et al. 2017 [B131		Protocol study, same study as Jiskoot G. et al.2019 [A12]
132	Duval K. et al. 2015 a [B132]		Protocol study, same study as Belan M. et al. 2019 [18]
133	Santoro N. et al. 2015 [B133]		Protocol study (ongoing study)
134	Mutsaerts M.A. et al. 2010 [B134]		Protocol study, as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
Excluded during data extraction due to sharing same population			
135	van Elten T.M. et al. 2019 [B135]	Sharing same population	Follow up study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]

No	Study [ID]	Category for exclusion	Detail Reason(s) for Exclusion
136	van Dammen L. et al. 2019 [B136]		Follow up study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
137	Einarsson S. et al. 2019 [B137]		Secondary analysis of Einarsson S. et al.2017 [A3]
138	van Elten T.M. et al. 2018 [B138]		Secondary analysis as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
139	Wekker V. et al. 2018 [B139]		Follow up study as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [A10]
140	van Dammen L. et al. 2018 [B140]		Secondary analysis as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [33]
141	van Oers A.M. et al. 2017 [B141]		Cost effective analysis as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [33]
142	van Oers A.M. et al. 2016 [B142]		Subgroup analysis as Mutsaerts M.A. et al. 2016 [33]
143	Moran L.J. et al. 2016 [B143]		Secondary analysis as Moran L. et al. 2011[29]
144	Jiskoot G. et al. 2018 [B144]		(Abstract only) same study as Jiskoot G. et al.2019 [35]
145	Belan M. et al. 2019 a [B145]		(Conference abstract) same study as Belan M. et al. 2019 [31]
146	Belan M.et al. 2019b [B146]		(Conference abstract) same study as Belan M. et al. 2019 [31]
147	Duval K. et al. 2015b [B147]		(Conference abstract) same study as Belan M. et al. 2019 [31]

B1. Kadoura, S. A., M. Nattouf, A. H., Effect of calcium and vitamin d supplements as an adjuvant therapy to metformin on menstrual cycle abnormalities, hormonal profile, and IGF-1 system in polycystic ovary syndrome patients: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Adv Pharmacol Sci* **2019,** *2019*. https://doi.org/10.1155/2019/9680390

B2. Jamilian, M. Z. M., S. Amiri Siavashani, M. Karimi, M. Mafi, A. Ostadmohammadi, V. Asemi, Z., The Influences of Chromium Supplementation on Glycemic Control, Markers of Cardio-Metabolic Risk, and Oxidative Stress in Infertile Polycystic ovary Syndrome Women Candidate for In vitro Fertilization: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research* **2018,** *185* (1), 48-55. https://doi.org/10.1007/s12011-017-1236-3

B3. Vizza, L. S., C. A. Swaraj, S. Agho, K. Cheema, B. S., The feasibility of progressive resistance training in women with polycystic ovary syndrome: A pilot randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil* **2016,** *8* (1). https://doi.org/10.1186/s13102-016-0039-8

B4. Almenning, I.; Rieber-Mohn, A.; Lundgren, K. M.; Lovvik, T. S.; Garnaes, K. K.; Moholdt, T., Effects of high intensity interval training and strength training on metabolic, cardiovascular and hormonal outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *PloS ONE* **2015,** *10* (9) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138793

B5. Glueck, C. J.; Goldenberg, N.; Pranikoff, J.; Khan, Z.; Padda, J.; Wang, P., Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin* **2013,** *29* (1), 55-62. https://doi.org/10.1185/03007995.2012.755121

B6. Johansson, J.; Redman, L.; Veldhuis, P. P.; Sazonova, A.; Labrie, F.; Holm, G.; Johannsson, G.; Stener-Victorin, E., Acupuncture for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2013,** *304* (9), E934-943. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00039.2013

B7. Jedel, E. L., F. Oden, A. Holm, G. Nilsson, L. Janson, P. O. Lind, A. K. Ohlsson, C. Stener-Victorin, E., Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2011,** *300* (1), E37-E45. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00495.2010

B8. Wehr, E. P., T. R. Obermayer-Pietsch, B., Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *J. Endocrinol. Invest.* **2011,** *34* (10), 757-763. https://doi.org/10.3275/7748

B9. Moran, L. J.; Noakes, M.; Clifton, P. M.; Wittert, G. A.; Williams, G.; Norman, R. J., Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006,** *84* (1), 77-87. https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.77

B10. Esmael, M. E. H. A., G. A. Nashed, A. B., Effect of pulsed electromagnetic field versus aerobic exercises on women with polycystic ovary syndrome: A single-blind randomized controlled trial. *ACAM* **2019,** *10* (6), 676-681. https://doi.org/10.4328/ACAM.6101

B11. Donne, M. L. E. M., D. Alibrandi, A. Papa, M. Benvenga, S., Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2019,** *23* (5), 2293-2301. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17278

B12. Tiwari, N.; Pasrija, S.; Jain, S., Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2019,** *234*, 149-154. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.021

B13. Hiam, D.; Patten, R.; Gibson-Helm, M.; Moreno-Asso, A.; McIlvenna, L.; Levinger, I.; Harrison, C.; Moran, L. J.; Joham, A.; Parker, A.; et al., The effectiveness of high intensity intermittent training on metabolic, reproductive and mental

health in women with polycystic ovary syndrome: study protocol for the iHIT- randomised controlled trial. *Trials* **2019,** *20 (1)* 221. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3313-8
B14. Munir, S. S. J., S. Alvi, N. Khan, D. Bin Younis, B. Khan, M., Role of Orlistat Combined With Life Style in the Management of Obese Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *PJMHS* **2018,** *12* (2), 477-480.
B15. Abd Al Samea, G. A. M., N. F. Hamada, H. A. Gabr, A. A., Influence of pulsed electromagnetic field on dermatological symptoms of hyperandrogen in obese women with polycystic ovarian syndrome: Influence of pulsed electromagnetic field on dermatological symptoms of hyperandrogen in obese women. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* **2018,** *9* (6), 493-497. https://doi.org/10.4328/JCAM.5816
B16. Miranda-Furtado, C. L.; Ribeiro, V. B.; Lopes, I. P.; Silva, R. C.; Kogure, G. S.; Pedroso, D. C.; Ferriani, R. A.; Reis, R. M. In *Aerobic physical training reduces anthropometric indexes and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*, 74th annual congress of the american society for reproductive medicine(ASRM 2018), Denver colorado, united states, 2018; Fertil. Steril.: Denver colorado, united states, 2018; p e9.
B17. Mani, H.; Chudasama, Y.; Hadjiconstantinou, M.; Bodicoat, D. H.; Edwardson, C.; Levy, M. J.; Gray, L. J.; Barnett, J.; Daly, H.; Howlett, T. A.; et al., Structured education programme for women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *Endocr Connect* **2018,** *7* (1), 26-35. https://doi.org/10.1530/EC-17-0274
B18. Lopes, I. P.; Ribeiro, V. B.; Reis, R. M.; Silva, R. C.; Dutra de Souza, H. C.; Kogure, G. S.; Ferriani, R. A.; Silva Lara, L. A. D., Comparison of the Effect of Intermittent and Continuous Aerobic Physical Training on Sexual Function of Women With Polycystic Ovary Syndrome: randomized Controlled Trial. *J Sex Med* **2018,** *15* (11), 1609-1619.
B19. Lara, L.; Lopes, I. P.; Dos Reis, R. M.; Ribeiro, V. B.; De Souza, H. C. D.; Silva, R. C., Aerobic physical training improves sexual function and qol of pcos women: randomized conrrolled tria. *Int J Gynaecol Obstet* **2018,** *143*, 357-358. https://doi.org/10.1002/ijgo.12582
B20. Khan, A. A.; Begum, W., Efficacy of Darchini in the management of polycystic ovarian syndrome: a randomized clinical study. *Journal of herbal medicine* **2018**.
B21. Foroozanfard, F.; Rafiei, H.; Samimi, M.; Gilasi, H. R.; Gorjizadeh, R.; Heidar, Z.; Asemi, Z., The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Clin. Endocrinol.* **2017,** *87* (1), 51-58.
B22. Matsuzaki, T. D., T. Oki, T. Ishihara, O. Okagaki, R. Kajihara, T. Tamura, M. Kotsuji, F. Tajima, K. Kawano, M. Ishizuka, B. Irahara, M., Weight reduction by using a formula diet recovers menstruation in obese patients with an ovulatory disorder. *Reproductive Medicine and Biology* **2017**.
B23. Bauer, J. L. A.-S., Z. Malkhasyan, A. Harris, M. Eckel, R. H. Bradford, A. P. Robledo, C. Gee, N. A. Polotsky, A. J. In *Omega-3 fatty acid supplementation improves luteal function in obese women*, 99th Annual Meeting of the Endocrine Society, ENDO 2017, United States, Orlando, FL, April 2017; Endocr. Rev.: United States, Orlando, FL, 2017.
B24. McBreairty, L. E.; Kazemi, M.; Gordon, J. J.; Pierson, R. A.; Chizen, D. R.; Chilibeck, P. D.; Zello, G. A., A randomized clinical trial in women with polycystic ovary syndrome: effects of a pulse-based diet and exercise intervention on blood lipids, body composition and reproductive measures. *FASEB journal* **2017,** *31* (1 Supplement 1).
B25. Lai, L.; Flower, A.; Prescott, P.; Wing, T.; Moore, M.; Lewith, G., Standardised versus individualised multiherb Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. *BMJ open* **2017,** *7* (2), e011709.
B26. Jafari-Sfidvajani, S.; Ahangari, R.; Hozoori, M.; Mozaffari-Khosravi, H.; Fallahzadeh, H.; Nadjarzadeh, A., The effect of vitamin D supplementation in combination with low-calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J.*

Endocrinol. Invest. **2017**, 1-11.
B27. Hmedeh, C.; Ghazeeri, G.; Tinworth, L.; Tewfik, I. In *The effect of 6 months weight -loss/maintenance on anthropometric, biochemical and psychological profile in Lebanese PCOS women: a prospective randomised control study*, 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology., Geneva. Switzerland., July 2017; Hum. Reprod. : Geneva. Switzerland., 2017; pp i451-i452.
B28. Foroozanfard, F.; Rafiei, H.; Samimi, M.; Gilasi, H. R.; Gorjizadeh, R.; Heidar, Z.; Asemi, Z., The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Mullerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Clin. Endocrinol.* **2017,** *87* (1), 51-58.
B29. Azadi-Yazdi, M.; Karimi-Zarchi, M.; Salehi-Abargouei, A.; Fallahzadeh, H.; Nadjarzadeh, A., Effects of Dietary Approach to Stop Hypertension diet on androgens, antioxidant status and body composition in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* **2017,** *30* (3), 275-283.
B30. Dokras, A.; Sarwer, D. B.; Allison, K. C.; Milman, L.; Kris-Etherton, P. M.; Kunselman, A. R.; Stetter, C. M.; Williams, N. I.; Gnatuk, C. L.; Estes, S. J.; et al., Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS. *Int J Clin Endocrinol Metab* **2016,** *101* (8), 2966-2974.
B31. Cooney, L.; Milman, L. W.; Sammel, M.; Allison, K.; Epperson, C.; Dokras, A. In *Cognitive behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)*, ASRM Scientific Congress and Expo Scaling New Heights in Reproductive Medicine, ASRM 2016., Salt Lake City, UT. United States, Oct,2016; Fertil. Steril.: Salt Lake City, UT. United States, 2016; pp e252-e253.
B32. Lai, L. F., A. Prescott, P. Moore, M. Lewith, G., Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: A randomised feasibility study in the United Kingdom. *Integr Med Res* **2015,** *4* (1), 15.
B33. Sweatt, K.; Ovalle, F.; Azziz, R.; Gower, B. In *The effect of diet and exercise in women with polycystic ovary syndrome*, Experimental Biology 2015, EB Boston, MA United States., March2015; FASEB J.: EB Boston, MA United States., 2015.
B34. N., S. The (i)mpact of (H)igh (I)ntensity intermittent (T)raining on health and mechanisms of insulin resistance in women with (P)oly(c)ystic (O)vary (S)yndrome: the iHIT-PCOS randomised control trial. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01842636/full (accessed 20 Sept.).
B35. Yu, L.; Liao, Y.; Wu, H.; Zhao, J.; Wu, L.; Shi, Y.; Fang, J., Effects of electroacupuncture and Chinese kidney-nourishing medicine on polycystic ovary syndrome in obese patients. *J Tradit Chin Med* **2013,** *33* (3), 287-93.
B36. Zello, G. R., K. Rooke, J. J. Serrao, S. Chizen, D. R. Chilibeck, P. D., A pulse-based diet intervention in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): Compliance, and effects on body composition, fertility and metabolic measures. *FASEB J.* **2013,** *27*.
B37. Thomson, R. L. S., S. Brinkworth, G. D. Noakes, M. Buckley, J. D., Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **2013,** *99* (6), 1779-1785.
B38. Jakubowicz, D. D., Y. B. Wainstein, J., The influence of meal timing on glucose metabolism and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **2013,** *62*, A399.
S39. Zheng, Y. H.; Wang, X. H.; Lai, M. H.; Yao, H.; Liu, H.; Ma, H. X., Effectiveness of abdominal acupuncture for patients with obesity-type polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* **2013,** *19* (9), 740-745.
B40. Nybacka, Å.; Carlström, K.; Fabri, F.; Hellström, P. M.; Hirschberg, A. L., Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* **2013,** *100* (4), 1096-1102.

B41. Thomson, R. L. B., G. D. Noakes, M. Clifton, P. M. Norman, R. J. Buckley, J. D., The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* **2012,** *27* (7), 2169-2176.
B42. Nyback, A.; Fabri, F.; Hellstrom, P. M.; Hirschberg, A. L.; Stahle, A., Plasma Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels correlate and predict the response to lifestyle intervention in polycystic ovarian syndrome. *Clinical nutrition, supplement* **2012,** *7* (1), 255.
B43. Li, D., The effect of acupuncture on ovulatory frequency and pituitary gonadotropin hormones in women with polycystic ovarian syndrome. *Focus Altern Complement Ther* **2012,** *17* (2), 121-122.
B44. Le Donne, M. A., A. Giarrusso, R. Lo Monaco, I. Muraca, U., Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: Effects on body composition. *Minerva Ginecol* **2012,** *64* (1), 23-29.
B45. Nyback, A. F., F. Hellström, P. M. Hirschberg, A. L. Sta˚hle, A., Plasma Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels correlate and predict the response to lifestyle intervention in polycystic ovarian syndrome. *Clinical Nutrition, Supplement* **2012,** *7* (1), 255.
B46. Mehrabani, H. H.; Salehpour, S.; Amiri, Z.; Farahani, S. J.; Meyer, B. J.; Tahbaz, F., Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr* **2012,** *31* (2), 117-125.
B47. Nybacka, A. C., K. Stahle, A. Nyren, S. Hellstrom, P. M. Hirschberg, A. L., Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **2011,** *96* (6), 1508-1513.
B48. Moran, L. J.; Harrison, C. L.; Hutchison, S. K.; Stepto, N. K.; Strauss, B. J.; Teede, H. J., Exercise decreases anti-mullerian hormone in anovulatory overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Horm. Metab. Res.* **2011,** *43* (13), 977-979.
B49. Redman, L. M. E.-H., K. Ravussin, E., Aerobic exercise in women with polycystic ovary syndrome improves ovarian morphology independent of changes in body composition. *Fertil. Steril.* **2011,** *95* (8), 2696-2699.
B50. Moran, L. J.; Noakes, M.; Clifton, P. M.; Norman, R. J., The effect of modifying dietary protein and carbohydrate in weight loss on arterial compliance and postprandial lipidemia in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **2010,** *94* (6), 2451-2454.
B51. Fux Otta, C.; Wior, M.; Iraci, G. S.; Kaplan, R.; Torres, D.; Gaido, M. I.; Wyse, E. P., Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol. Endocrinol.* **2010,** *26* (3), 173-178.
B52. Thomson, R. L.; Buckley, J. D.; Moran, L. J.; Noakes, M.; Clifton, P. M.; Norman, R. J.; Brinkworth, G. D., The effect of weight loss on anti-Mullerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum. Reprod.* **2009,** *24* (8), 1976-1978.
B53. Moro, C.; Pasarica, M.; Elkind-Hirsch, K.; Redman, L. M., Aerobic exercise training improves atrial natriuretic peptide and catecholamine-mediated lipolysis in obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009,** *94* (7), 2579-86.
B54. Panidis, D.; Farmakiotis, D.; Rousso, D.; Kourtis, A.; Katsikis, I.; Krassas, G., Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil. Steril.* **2008,** *89* (4), 899-906.
B55. Thomson, R. L.; Buckley, J. D.; Noakes, M.; Clifton, P. M.; Norman, R. J.; Brinkworth, G. D., 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* (9),

3373-3380.
B56. D Florakis , E. D.-K., I Katsikis , GP Nassis , A Karkanaki , N Georgopoulos and D Panidis Effect of Diet Plus Sibutramine on Hormonal and Metabolic Features in Overweight and Obese Women With PCOS. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01514993/full (accessed 20, Sept).
B57. Bruner, B. C., K. Chizen, D., Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* **2006,** *31* (4), 384-391.
B58. Gambineri, A. P., L. De Iasio, R. Cantelli, B. Cognini, G. E. Filicori, M. Barreca, A. Diamanti-Kandarakis, E. Pagotto, U. Pasquali, R., Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005,** *90* (7), 3854-3862.
B59. Gambineri, A. P., C. Genghini, S. Morselli-Labate, A. M. Cacciari, M. Pagotto, U. Pasquali, R., Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* **2004,** *60* (2), 241-249.
B60. Vanky, E.; Salvesen, K.; Carlsen, S. J. H. R., Six-month treatment with low-dose dexamethasone further reduces androgen levels in PCOS women treated with diet and lifestyle advice, and metformin. *Hum. Reprod.* **2004,** *19* (3), 529-533.
B61. Stamets, K.; Taylor, D. S.; Kunselman, A.; Demers, L. M.; Pelkman, C. L.; Legro, R. S., A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **2004,** *81* (3), 630-637.
B62. Hoeger, K. M.; Kochman, L.; Wixom, N.; Craig, K.; Miller, R. K.; Guzick, D. S., A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil. Steril.* **2004,** *82* (2), 421-429.
B63. Gambineri, A. P., U. Tschöp, M. Vicennati, V. Manicardi, E. Carcello, A. Cacciari, M. De Iasio, R. Pasquali, R., Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* **2003,** *26* (7), 629-634.
B64. Moran, L. J.; Noakes, M.; Clifton, P. M.; Tomlinson, L.; Galletly, C.; Norman, R. J., Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003,** *88* (2), 812-819.
B65. Pasquali, R.; Gambineri, A.; Biscotti, D.; Vicennati, V.; Gagliardi, L.; Colitta, D.; Fiorini, S.; Cognigni, G. E.; Filicori, M.; Morselli-Labate, A. M., Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000,** *85* (8), 2767-2774.
B66. Crave, J. C.; Fimbel, S.; Lejeune, H.; Cugnardey, N.; Déchaud, H.; Pugeat, M., Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995,** *80* (7), 2057-2062.
B67. Guzick, D. S.; Wing, R.; Smith, D.; Berga, S. L.; Winters, S. J., Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil. Steril.* **1994,** *61* (4), 598-604.
B68. Pasquali, R. F., R. Venturoli, S., Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1986,** *154* (1), 139-144.
B69. Smith, C. A. D. L., S. Chapman, M. Ratcliffe, J. Norman, R. J. Johnson, N. P. Boothroyd, C. Fahey, P., Effect of acupuncture vs sham acupuncture on live births among women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Surv* **2018,** *73* (8), 466-467.

B70. Li, J. W., Q. Wu, X. K. Zhou, Z. M. Fu, P. Chen, X. H. Yan, Y. Wang, X. Yang, Z. W. Li, W. L. Stener-Victorin, E. Legro, R. S. Ng, E. H. Y. Zhang, H. Mol, B. W. J. Wang, C. C., Effect of exposure to second-hand smoke from husbands on biochemical hyperandrogenism, metabolic syndrome and conception rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Hum. Reprod.* **2018,** *33* (4), 617-625.
B71. Wu, X. K.; Stener-Victorin, E.; Kuang, H. Y.; Ma, H. L.; Gao, J. S.; Xie, L. Z.; Hou, L. H.; Hu, Z. X.; Shao, X. G.; Ge, J.; et al., Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA - journal of the american medical association* **2017,** *317* (24), 2502-2514.
B72. Radin, R. M., S. L. Silver, R. M. Lynch, A. M. Perkins, N. Sjaarda, L. Schisterman, E., Recent weight-control efforts before trying to conceive, fecundability, and ovulation among fecund women. *Fertil. Steril.* **2016,** *106*, e102.
B73. Gillerman, K.; Rehman, N.; Dilgil, M.; Homburg, R. In *The impact of acupuncture on IVF success rates: a randomized controlled trial*, 32nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Helsinki,Filand, July,2016; Hum. Reprod. : Helsinki,Filand, 2016; pp i89.
B74. Cochrane, S.; Smith, C. A.; Possamai-Inesedy, A.; Bensoussan, A., Prior to Conception: the Role of an Acupuncture Protocol in Improving Women's Reproductive Functioning Assessed by a Pilot Pragmatic Randomised Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* **2016,** *2016*.
B75. Firouzabadi, R. D. A., A. Modarresi, S. Sekhavat, L. MohammadTaheri, S., Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* **2012,** *18* (2), 85-88.
B76. Rosety, M. Á. D., A. J. Rosety, J. M. Pery, M. T. Brenes-Martín, F. Bernardi, M. García, N. Rosety-Rodríguez, M. Ordoñez, F. J. Rosety, I., Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutricion hospitalaria* **2017,** *34* (3), 603-607.
B77. Maleki, B. H.; Tartibian, B., High-Intensity Exercise Training for Improving Reproductive Function in Infertile Patients: a Randomized Controlled Trial. *Journal of obstetrics and gynaecology canada* **2017,** *39* (7), 545-558.
B78. Fontenot, G. K. T., J. Podolski, J. In *Diet and exercise results in an increased testosterone, while addition of enclomiphene citrate significantly increases free-testosterone and improves lean body mass*, 99th Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2017), United States, Orlando, FL, April, 2017; Endocr. Rev.: United States, Orlando, FL, 2017.
B79. Rafiee, B. M., M. H. Rahimi-Ghalati, N., Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men. *Urol J* **2016,** *13* (2), 2635-2639.
80. Collins, C. E.; Jensen, M. E.; Young, M. D.; Callister, R.; Plotnikoff, R. C.; Morgan, P. J., Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHED-IT randomized controlled trial. *Obes Res Clin Pract* **2013,** *7* (6), e450-454.
B81. Machlitt, A. R.; Steinheim, E.; Pfueller, B. F., Effects of metformin plus lifestyle modification on menstrual cycle and body mass index are not influenced by insulin resistance: a 16 week, double-blind, controlled, randomised study in PCOS. *Fertil. Steril.* **2007,** *88 Suppl 1*, 15-16, Abstract no: 41.
82. Steegers-Theunissen, R. P. M. In *Preconceptional personalised mHealth lifestyle coaching:\rFirst results of a randomized controlled trial in couples undergoing IVF/ICSI treatment*, the 34rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Bercelona,Spain, July, 2018; Hum. Reprod.: Bercelona,Spain, 2018; pp i74-i75.
B83. Deng, Y.; Xie, L.; Wu, X. K.; Ng, E. H.; Victorin, E. S.; Zhang, H.; Legro, R. S.; Mol, B. W. In *Prediction models for ovulation, conception, pregnancy and live birth in infertile women with polycystic ovary syndrome*, 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. , Geneva. Switzerland, July,2017; Hum. Reprod.: Geneva. Switzerland, 2017; pp i454-i455.

B84. Kaya, Y.; Kizilkaya Beji, N.; Aydin, Y.; Hassa, H., The effect of health-promoting lifestyle education on the treatment of unexplained female infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2016,** *207*, 109-114.
B85. Moore, A. K. R., R. Sandberg, J. Holt-Lunstad, J. Carrell, D. T. Straseski, J. Peterson, C. M. Johnstone, E. B. In *Intensive lifestyle intervention including emotionally-focused couples therapy leads to more pregnancies and weight loss in obese infertile couples*, ASRM Scientific Congress and Expo Scaling New Heights in Reproductive Medicine(ASRM 2016), Salt Lake City, UT,United States, , Oct.2016; Fertil. Steril.: Salt Lake City, UT,United States, , 2016; p e101.
B86. Swaroop, A.; Jaipuriar, A. S.; Gupta, S. K.; Bagchi, M.; Kumar, P.; Preuss, H. G.; Bagchi, D., Efficacy of a Novel Fenugreek Seed Extract (Trigonella foenum-graecum, Furocyst) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int J Med Sci* **2015,** *12* (10), 825-831.
B87. Polotsky, A. J.; Allshouse, A. A.; Krawetz, S.; Santoro, N.; Eisenberg, E.; Zhang, H.; Diamond, M. P. In *Male obesity is an independent risk factor for treatment failure among couples with unexplained infertility in the assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial*, 71st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine(ASRM 2015), Baltimore, MD United States., Oct. 2015 Fertil. Steril.: Baltimore, MD United States., 2015; p e78.
B88. Miller, P. B.; Forstein, D. A.; Styles, S., Effect of short-term diet and exercise on hormone levels and menses in obese, infertile women. *J Reprod Med* **2008,** *53* (5), 315-9.
B89. Palomba, S. G., F. Falbo, A. Russo, T. Oppedisano, R. Tolino, A. Colao, A. Vigorito, C. Zullo, F. Orio, F., Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: A 24-week pilot study. *Hum. Reprod.* **2008,** *23* (3), 642-650.
B90. Tsagareli, V.; Noakes, M.; Norman, R. J., Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil. Steril.* **2006,** *86* (1), 227-229.
B91. Crosignani, P. G. C., M. Vegetti, W. Somigliana, E. Gessati, A. Ragni, G., Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: Parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum. Reprod.* **2003,** *18* (9), 1928-1932.
B92. Stener-Victorin, E. W., U. Tägnfors, U. Lundeberg, T. Lindstedt, G. Janson, P. O., Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2000,** *79* (3), 180-188.
B93. Clark, A. M. T., B. Tomlinson, L. Galletley, C. Norman, R. J., Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod.* **1998,** *13* (6), 1502-1505.
B94. Galletly, C.; Clark, A.; Tomlinson, L.; Blaney, F., A group program for obese, infertile women: weight loss and improved psychological health. *J Psychosom Obstet Gynaecol* **1996,** *17* (2), 125-128.
B95. Hollmann, M. R., B. Gerhard, I., Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum. Reprod.* **1996,** *11* (9), 1884-1891.
B96. Clark, A. M. L., W. Galletly, C. Tomlinson, L. Blaney, F. Wang, X. Norman, R. J., Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* **1995,** *10* (10), 2705-2712.
B97. Munir, S. S.; Jabeen, S.; Alvi, N.; Khan, D.; Younis, B. B.; Khan, M., Role of orlistat combined with life style in the management of obese patients with polycystic ovarian syndrome. *PJMHS* **2018,** *12* (2), 477-480.
B98. Den Harink, T. G., R. B. J. B. Hoek, A. Groen, H. Blom, N. A. Roseboom, T. J. Van Deutekom, A. W. In *Preconception lifestyle intervention in obese women improves echocardiographic indices of cardiovascular function in their offspring: Follow up of a randomised controlled trial*, 53rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Seville,Spain, May15-18,2019; Cardiol Young:

Seville,Spain, 2019; pp S11-S12.
B99. Van Elten, T. M.; Karsten, M. D. A.; Geelen, A.; Gemke, R.; Groen, H.; Hoek, A.; Van Poppel, M. N. M.; Roseboom, T. J., Preconception lifestyle intervention reduces long term energy intake in women with obesity and infertility: a randomised controlled trial *Int J Behav Nutr Phys Act* **2019,** *16* (1).
B100. Wekker, V.; Karsten, M. D. A.; Painter, R. C.; Van De Beek, C.; Groen, H.; Mol, B. W. J.; Hoek, A.; Laan, E.; Roseboom, T. J., Sexual function in obese infertile women 5-6 years after a preconception lifestyle intervention. *Int J Gynaecol Obstet* **2018,** *143*, 402.
B101. van Elten, T. M.; Karsten, M. D. A.; Geelen, A.; van Oers, A. M.; van Poppel, M. N. M.; Groen, H.; Gemke, R.; Mol, B. W.; Mutsaerts, M. A. Q.; Roseboom, T. J.; et al., Effects of a preconception lifestyle intervention in obese infertile women on diet and physical activity; A secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS ONE* **2018,** *13* (11), e0206888.
B102. Einarsson, S.; Christina, B.; Kluge, L.; Thurin-Kjellberg, A. In *The effect of weight intervention on obstetric and neonatal outcome in obese women scheduled for IVF treatment*, he 34rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, July,2018; Hum. Reprod.: 2018; pp i319-i320.
B103. Wekker, V.; Van Dammen, L.; Van Oers, A. M.; Mutsaerts, M. A. Q.; Painter, R. C.; Zwinderman, A. H.; Groen, H.; Van De Beek, C.; Kobold, A. C. M.; Land, J. A.; et al. In *Effect of a lifestyle intervention in obese infertile women on cardiometabolic health and quality of life: results of a randomised controlled trial*, 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Geneva. Switzerland, July,2017; Hum. Reprod.: Geneva. Switzerland, 2017; pp i28-i29.
B104. Dammen, L. W., V.; Oers, A.; Mutsaerts, M.; Painter, R.;; Zwinderman, A. G., H.; Beek, C.; Kobold, A.; Land, J.;; Kuchenbecker, W. G., R.; Oosterhuis, G.; Vogel, N.; Mol, B.;Roseboom, T.; Group, A. In *Effect of a lifestyle intervention in obese infertile women on cardiometabolic health and quality of life*, 24th EuropeanCongress of the European Congress on Obesity(ECO2017), Porto,Portugal, May. 2017; Obes Facts: Porto,Portugal, 2017; pp3-4.
B105. Arentz, S.; Smith, C.; Abbott, J.; Fahey, P.; Cheema, B.; Bensoussan, A. In *Randomized controlled trial of combined lifestyle and herbal medicine in women with polycystic ovary syndrome*, 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Geneva. Switzerland, July.2017; Hum. Reprod.: Geneva. Switzerland, 2017; pp i31-i32.
B106. Van Oers, A. G., H. Mutsaerts, M. Burggraaff, J. Kuchenbecker, W. Perquin, D. Koks, C. Van Golde, R. Kaaijk, E. Schierbeek, J. Verberg, M. Broekmans, F. Mol, B. W. Land, J. Hoek, A. In *Is there a different effect of lifestyle intervention in subgroups of infertile obese women? Prespecified subgroup analyses of the LIFEstyle randomised controlled trial*, the 32nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Helsinki,Filand, July,2016; Hum. Reprod.: Helsinki,Filand, 2016; p i29.
B107. Legro, R. S.; Dodson, W. C.; Kunselman, A. R.; Stetter, C. M.; Kris-Etherton, P. M.; Williams, N. I.; Gnatuk, C. L.; Estes, S. J.; Allison, K. C.; Sarwer, D. B.; et al., Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016,** *101* (7), 2658-2666.
B108. Legro, R. S. D., W. C. Kris-Etherton, P. M. Kunselman, A. R. Stetter, C. M. Williams, N. I. Gnatuk, C. L. Estes, S. J. Fleming, J. Allison, K. C. Sarwer, D. B. Coutifaris, C. Dokras, A., Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015,** *100* (11), 4048-4058.
B109. Duval, K.; Belan, M.; Jean-Denis, F.; Carranza-Mamane, B.; Pesant, M.-H.; Langlois, M.-F.; Hivert, M.-F.; Lavoie, H. B.; Baillargeon, J.-P., An Interdisciplinary Lifestyle Intervention Improves Clinically Relevant Fertility Outcomes in Obese Infertile

Women – Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Can J Diabetes* **2015,** *39* (6), 532-533.
B110. Belan, M.; Duval, K.; Jean-Denis, F.; Pesant, M. H.; Langlois, M. F.; Ainmelk, Y.; Carranza-Mamane, B.; Baillargeon, J. P. In *Impacts of lifestyle and anthropometric changes in male partners of obese infertile women on couples' fertility-preliminary results from a cohort study*, 97th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, (ENDO 2015), San Diego, CA. United States., March, 2015; Endocr. Rev.: San Diego, CA. United States., 2015.
B111. Van Oers, A. M.; Mutsaerts, M. A. Q.; Burggraaff, J. M.; Kuchenbecker, W. K. H.; Perquin, D. A. M.; Koks, C. A. M.; Van Golde, R.; Kaaijk, E. M.; Schierbeek, J. M.; Oosterhuis, G. J. E.; et al. In *Cost-effectiveness of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women. Preliminary data from a randomised controlled trial-the LIFEstyle study*, 30th ESHRE Annual Meeting, Munich, Germany, July,2014; Hum. Reprod.: Munich, Germany, 2014; pp i354-i355.
B112. Mutsaerts, M. A. Q.; Van Oers, A. M.; Groen, H.; Burggraaff, J. M.; Kuchenbecker, W. K. H.; Perquin, D. A. M.; Koks, C. A. M.; Van Golde, R.; Kaaijk, E. M.; Schierbeek, J. M.; et al. In *The effectiveness of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women. Preliminary data from a randomised controlled trial (LIFEstyle study)*, 30th ESHRE Annual Meeting, Munich, Germany, July,2014; Hum. Reprod.: Munich, Germany, 2014; pp i75-i76.
B113. Legro, R. S.; Dodson, W. C.; Kunselman, A. R.; Kris-Etherton, P. M.; Allison, K. C.; Sarwer, D. B.; Dokras, A.; Coutifaris, C. In *Effects of preconception intervention on the PCOS phenotype, ovulation, and live birth rates: a multicenter, multi-phase RCT*, 70th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Honolulu, Hawaii, October 2014; Fertil. Steril.: Honolulu, Hawaii, 2014; p e2.
B114. Sim, K. A. D., G. M. Denyer, G. S. Caterson, I. D. In *Substantial cost savings of a weight-loss programme in obese women undergoing fertility treatment*, 20th European Congress on Obesity, ECO 2013, Liverpool, United Kingdom, May,2013; Obes Facts: Liverpool, United Kingdom, 2013; p 46.
B115. Jakubowicz, D. B., M. Wainstein, J. Froy, O. In *Influence of meal timing on glucose metabolism, ovarian cytochrome P450C17α activity and serum free testosterone in lean women with polycystic ovary syndrome*, 95th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, (ENDO 2013), San Francisco, CA, United States, June,2013; Endocr. Rev.: San Francisco, CA, United States, 2013.
B116. J., E.-G. J. Effect of Hypocaloric Diet and Exercise in Obese Women Who Are Subjected to IVF Cycle. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01490368/full (accessed 20.Sept.).
B117. Sim, K. D., G. Caterson, I., Weight loss improves reproductive outcomes for obese women undergoing assisted reproductive technology. *Obesity Facts* **2012,** *5* (suppl 1), 36.
B118. A.T., K. Weight Management Intervention for Obese Women and the Live Birth Outcome of in Vitro Fertilization (IVF). https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01536498/full (accessed 20.Sept.).
B119. Ma, H., Zheng, Y.H. Evaluate the efficacy of abdominal acupuncture as a treatment for Obesity-type Poly cystic Ovarian Syndrome Patients: a randomized controlled trial. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01832945/full (accessed 20 Sept.).
B120. Palomba, S.; Falbo, A.; Giallauria, F.; Russo, T.; Rocca, M.; Tolino, A.; Zullo, F.; Orio, F., 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* (11), 2783-2791.
B121. Yin, Y.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Jiang, D.; Guo, G., Clinical therapeutic effects

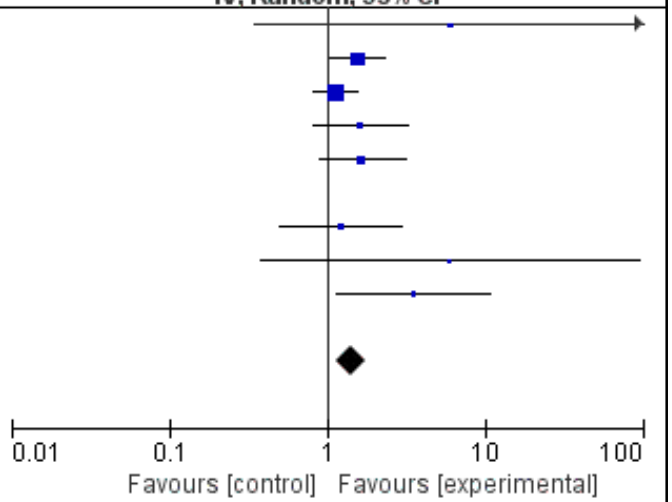
of acupuncture combined with Chinese herbal medicine on infertility of polycystic ovary syndrome in the patients with ovulation induction with letrozole. *Zhongguo zhen jiu* **2018,** *38* (1), 27-32.
B122. Shen, L. Y.; Liang, C. M.; Yang, W. J.; Pan, L.; Li, H.; Hu, H., Acupuncture Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome Patients with Abdominal Obesity by Regulating Dai Meridian: a Randomized Controlled Clinical Trial. *Zhen Ci Yan Jiu* **2018,** *43* (4), 255-259.
B123. Cao, Y.; Zhang, L.; Zhao, D.; Liu, Z., DONG's extraordinary acupoints for the ovarian function of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled pilot trial. *Zhongguo Zhen Jiu* **2017,** *37* (7), 710-714.
B124. Nasrekani, Z. A.; Fathi, M., Efficacy of 12 weeks aerobic training on body composition, aerobic power and some women-hormones in polycystic ovary syndrome infertile women. *Iranian journal of obstetrics, gynecology and infertility* **2016,** *19* (5), 1-10.
B125. Lai, M. H. M., H. X. Yao, H. Liu, H. Song, X. H. Huang, W. Y. Wu, X. K., Effect of abdominal acupuncture therapy on the endocrine and metabolism in obesity-type polycystic ovarian syndrome patients. *Zhen Ci Yan Jiu* **2010,** *35* (4), 298-302.
B126. Hamayeli Mehrabani, H. T., F. Salehpour, S. Hedayati, M. Amiri, Z. Ghassemi, A., Reproductive hormonal changes following two types of hypocaloric diets in overweight and obese polycystic ovary syndrome women. *IJEM* **2010,** *12* (2), 160-168+200.
B127. Esmaeilzadeh, S. G., L. Sharbatdaran, M. Bijani, A. Sajadi, P., Comparison of flutamide and metformin in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome following a hypocaloric dieting. *JBUMS* **2010,** *12* (4), 7-13.
B128. J.P., B. Fit-for-Fertility Multicenter Randomized Controlled Trial. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01919678/full (accessed Sep).
B129. G., C. Multidisciplinary Treatment of Obesity Prior to in Vitro Fertilization: impact on Global Reproductive Outcomes (PRO-FIV Study). https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01559547/full (accessed Sep.).
B130. T., S. A trial to compare the effect of weight loss diets on obese women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01895098/full (accessed Sep.).
B131. Jiskoot, G.; Benneheij, S. H.; Beerthuizen, A.; De Niet, J. E.; De Klerk, C.; Timman, R.; Busschbach, J. J.; Laven, J. S. E., A three-component cognitive behavioural lifestyle program for preconceptional weight-loss in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a protocol for a randomized controlled trial. *Reprod Health* **2017,** *14* (34).
B132. Duval, K.; Langlois, M.-F.; Carranza-Mamane, B.; Pesant, M.-H.; Hivert, M.-F.; Poder, T. G.; Lavoie, H. B.; Ainmelk, Y.; Tribble, D. S.-C.; Laredo, S. J. B. o., The Obesity-Fertility Protocol: a randomized controlled trial assessing clinical outcomes and costs of a transferable interdisciplinary lifestyle intervention, before and during pregnancy, in obese infertile women. *BMC obesity* **2015,** *2* (1), 47.
B133. Santoro N., Z. H., Legro R., Diamond M.,Cedars M., Steiner A., Hansen K., Coutifaris C.and Eisenberg E. Improving Reproductive Fitness Through Pretreatment With Lifestyle Modification in Obese Women With Unexplained Infertility. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01506150/full (accessed Sep).
B134. Mutsaerts, M. A.; Groen, H.; ter Bogt, N. C.; Bolster, J. H.; Land, J. A.; Bemelmans, W. J.; Kuchenbecker, W. K.; Hompes, P. G.; Macklon, N. S.; Stolk, R. P.; et al., The LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* **2010,** *10*, 22.
B135. van Elten, T. M.; Karsten, M. D. A.; Geelen, A.; Gemke, R. J. B. J.; Groen,

H.; Hoek, A.; van Poppel, M. N. M.; Roseboom, T. J., Preconception lifestyle intervention reduces long term energy intake in women with obesity and infertility: a randomised controlled trial. *IInt J Behav Nutr Phys Act* **2019,** *16* (1), N.PAG-N.PAG.
B136. van Dammen, L.; Wekker, V.; de Rooij, S. R.; Mol, B. W. J.; Groen, H.; Hoek, A.; Roseboom, T. J., The effects of a pre-conception lifestyle intervention in women with obesity and infertility on perceived stress, mood symptoms, sleep and quality of life. *PLoS ONE* **2019,** *14* (2).
B137. Einarsson, S.; Bergh, C.; Kluge, L.; Thurin-Kjellberg, A., No effect of weight intervention on perinatal outcomes in obese women scheduled for in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2019**.
B138. van Elten, T. M. K., M. D. A. Geelen, A. van Oers, A. M. van Poppel, M. N. M. Groen, H. Gemke, Rjbj Mol, B. Mutsaerts, M. A. Q. Roseboom, T. J. Hoek, A. L. IFEstyle Study Grp, Effects of a preconception lifestyle intervention in obese infertile women on diet and physical activity; A secondary analysis of a randomized controlled trial. *PloS ONE* **2018,** *13* (11), 15.
B139. Wekker, V.; Karsten, M. D. A.; Painter, R. C.; van de Beek, C.; Groen, H.; Mol, B. W. J.; Hoek, A.; Laan, E.; Roseboom, T. J., A lifestyle intervention improves sexual function of women with obesity and infertility: a 5 year follow-up of a RCT. *PloS ONE* **2018,** *13* (10), e0205934.
B140. van Dammen, L.; Wekker, V.; Van Oers, A. M.; Mutsaerts, M. A. Q.; Painter, R. C.; Zwinderman, A. H.; Groen, H.; van de Beek, C.; Muller Kobold, A. C.; Kuchenbecker, W. K. H.; et al., Effect of a lifestyle intervention in obese infertile women on cardiometabolic health and quality of life: a randomized controlled trial. *PloS ONE* **2018,** *13* (1) (no pagination).
B141. Van Oers, A. M.; Mutsaerts, M. A. Q.; Burggraaff, J. M.; Kuchenbecker, W. K. H.; Perquin, D. A. M.; Koks, C. A. M.; Van Golde, R.; Kaaijk, E. M.; Schierbeek, J. M.; Klijn, N. F.; et al., Cost-effectiveness analysis of lifestyle intervention in obese infertile women. *Hum. Reprod.* **2017,** *32* (7), 1418-1426.
B142. van Oers, A. M.; Groen, H.; Mutsaerts, M. A.; Burggraaff, J. M.; Kuchenbecker, W. K.; Perquin, D. A.; Koks, C. A.; van Golde, R.; Kaaijk, E. M.; Schierbeek, J. M.; et al., Effectiveness of lifestyle intervention in subgroups of obese infertile women: a subgroup analysis of a RCT. *Hum. Reprod.* **2016,** *31* (12), 2704-2713.
B143. Moran, L. J.; Tsagareli, V.; Noakes, M.; Norman, R., Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation. *Nutrients* **2016,** *8* (1).
B144. Jiskoot, G.; Timman, R.; Beerthuizen, A.; Dietz de Loos, A.; van Busschbach, J.; Laven, J., Results Of A Lifestyle Intervention Involving Healthy Diet, Exercise and Cognitive Behavioral Therapy In Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2018**.
B145. Belan, M.; Carranza-Mamane, B.; Ainmelk, Y.; Pesant, M.-H.; Duval, K.; Jean-Denis, F.; Langlois, M.-F.; Lavoie, H. B.; Waddell, G.; Baillargeon, J.-P. J. C. J. o. D., A Lifestyle Intervention Targeting Women With Obesity and Infertility Improves Their Fertility Outcomes, Especially in Women With PCOS: A Randomized Controlled Trial. *Can J Diabetes* **2019,** *43* (7), S2.
B146. Belan, M.; Carranza-Mamane, B.; AinMelk, Y.; Pesant, M.-H.; Duval, K.; Jean-Denis, F.; Langlois, M.-F.; Lavoie, H.; Waddell, G.; Baillargeon, J.-P. J. F.; Sterility, A lifestyle intervention targeting women with obesity and infertility improves their fertility outcomes, especially in women with PCOS: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* **2019,** *112* (3), e40.
B147. Duval, K. B., M. Jean-Denis, F. Baillargeon, J. In *An interdisciplinary lifestyle intervention improves clinically relevant fertility outcomes in obese infertile women-preliminary results*, 71st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, (ASRM 2015), Oct,2015; Fertil. Steril.: 2015; p e97.

Appendix 4. Post hoc Sensitivity Analysis-Pregnancy Rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Becker 2015	3	14	0	12	0.6%	6.07 [0.34, 106.85]
Belan 2019	31	51	22	57	28.0%	1.57 [1.06, 2.34]
Einarsson 2017	53	152	47	153	40.5%	1.14 [0.82, 1.57]
Espinos 2017	12	21	7	20	9.3%	1.63 [0.81, 3.30]
Moran 2011	12	18	8	20	11.5%	1.67 [0.89, 3.12]
Mutsaerts 2016	175	280	186	284	0.0%	0.95 [0.84, 1.08]
Qublan 2007	8	24	6	22	5.9%	1.22 [0.50, 2.97]
Rothberg 2016	3	6	0	5	0.6%	6.00 [0.38, 94.35]
Sim 2014	13	27	3	22	3.7%	3.53 [1.15, 10.84]
Total (95% CI)		**313**		**311**	**100.0%**	**1.44 [1.16, 1.78]**
Total events	135		93			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.20, df = 7 (P = 0.41); I² = 3%
Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)

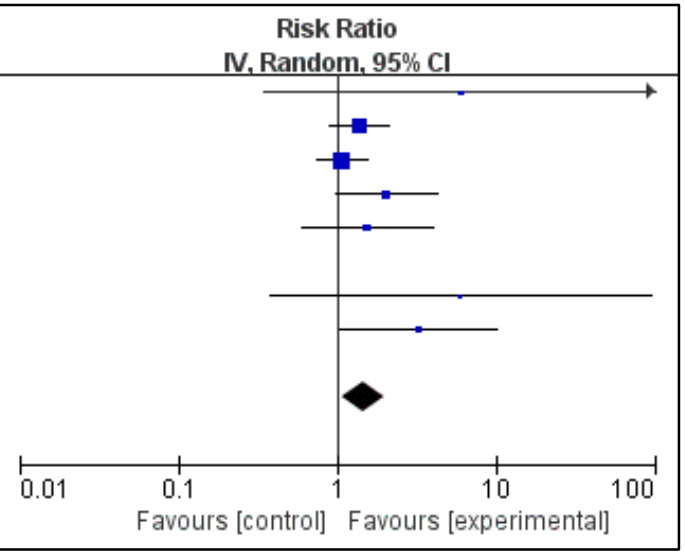


Appendix 5. Post hoc Sensitivity Analysis–Livebirth Rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Becker 2015	3	14	0	12	1.1%	6.07 [0.34, 106.85]
Belan 2019	26	51	21	57	30.4%	1.38 [0.90, 2.13]
Einarsson 2017	45	152	42	153	38.1%	1.08 [0.76, 1.54]
Espinos 2017	13	21	6	20	13.6%	2.06 [0.98, 4.36]
Moran 2011	7	18	5	20	9.0%	1.56 [0.60, 4.04]
Mutsaerts 2016	123	280	153	284	0.0%	0.82 [0.69, 0.97]
Rothberg 2016	3	6	0	5	1.2%	6.00 [0.38, 94.35]
Sim 2014	12	27	3	22	6.6%	3.26 [1.05, 10.12]
Total (95% CI)		**289**		**289**	**100.0%**	**1.47 [1.08, 1.99]**
Total events	109		77			

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 7.34, df = 6 (P = 0.29); I² = 18%

Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)

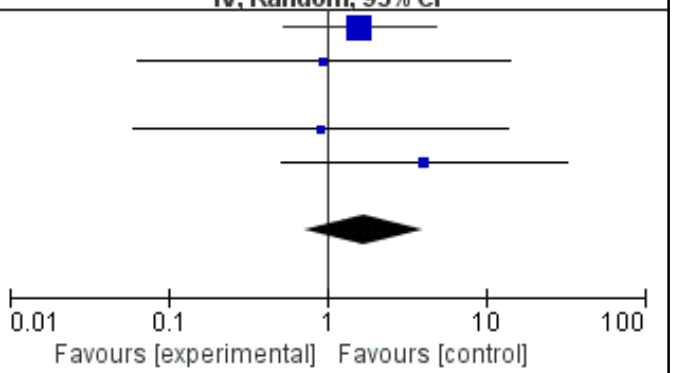


Appendix 6. Post hoc Sensitivity Analysis–Miscarriage Rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Einarsson 2017	8	152	5	153	62.3%	1.61 [0.54, 4.81]
Espinos 2017	1	21	1	20	10.2%	0.95 [0.06, 14.22]
Mutsaerts 2016	41	280	27	284	0.0%	1.54 [0.98, 2.43]
Qublan 2007	1	24	1	22	10.2%	0.92 [0.06, 13.79]
Sim 2014	5	27	1	22	17.4%	4.07 [0.51, 32.35]
Total (95% CI)		**224**		**217**	**100.0%**	**1.69 [0.71, 4.02]**
Total events	15		8			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.07, df = 3 (P = 0.78); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)



Abstract

Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions on Pregnancy and Birth Outcomes for Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

Kim, Seo Yun
Department of Nursing
The Graduate School
Seoul National University
Directed by Professor Kim, Hae Won, PhD, RN

Background: Obesity is a well-known risk factor for infertility, and non-pharmacological treatments are recommended as effective and safe, but evidence is still lacking on whether non-pharmacological interventions improve fertility in obese women.

Purpose: The purpose of this study was to systematically assess the current evidence in the literature and to evaluate the impact of non-

pharmacological interventions on improving pregnancy related outcomes in overweight or obese infertile women.

Method: A systematic search of electronic databases (Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, CINAHL PsycINFO and Web of Science) was conducted for randomized controlled trials (RCTs) of non-pharmacological interventions for infertile women with overweight or obesity through August 16, 2019 with no restriction in language and publication year. A meta-analysis was conducted of the primary outcomes using RevMan 5.3. program.

Result: A total of 21 RCTs were selected and systematically reviewed. Compared to the control group, non-pharmacological interventions significantly increased the pregnancy rate (RR= 1.36, 95% CI: 1.04, 1.78, nine RCTs), especially combination of diet & exercise intervention improved pregnancy rate (RR=1.63, 95% CI: 1.21, 2.20, four RCTs); and increased the natural conception rate (RR=2.15, 95% CI: 1.41, 3.27, five RCTs). However, they had no significant effect on the live birth rate (RR=1.35, 95% CI: 0.94, 1.94, eight RCTs) and increased the risk of miscarriage (RR=1.57, 95% CI: 1.05, 2.36, five RCTs).

Conclusion: Therefore, non-pharmacological interventions could have a positive effect on the pregnancy and natural conception rates, whereas it is unclear whether they improve the live birth rate. Further research is needed to demonstrate the integrated effects of non-pharmacological interventions involving psychological outcomes as well as pregnancy and birth outcomes for obese infertile women.

Keywords: Obesity, Overweight, Preconception Care, Healthy Lifestyle, Weight Loss, Systematic Review, Meta-Analysis

Student Number: 2017-37244