

Impacto de la obesidad sobre la reproducción humana natural y asistida

Marcos Ferrando Serrano, José Bellver Pradas

*Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI),
Universidad de Valencia*

Correspondencia:

José Bellver Pradas
Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Universidad de Valencia
Pza. de la Policía Local, 3 (46015 Valencia)
Correo electrónico: jbellver@ivi.es

La obesidad es un problema de salud creciente en los países desarrollados. Se ha relacionado con tasas de morbilidad incrementadas como consecuencia de diferentes patologías asociadas. En el campo de la ginecología y la reproducción, la obesidad se asocia a trastornos menstruales, hirsutismo, infertilidad, aborto y complicaciones obstétricas. La alteración en la reproducción humana se produce por diversos mecanismos, como la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la elevación de los niveles de leptina. El manejo del peso y la intervención dietética pueden revertir esta situación y mejorar la función reproductiva. La obesidad puede también empeorar el resultado de las técnicas de reproducción asistida. La menor probabilidad de recién nacido vivo descrita en las mujeres obesas parece ser el resultado de la combinación de una menor tasa de implantación embrionaria y gestación, una mayor tasa de aborto preclínico y clínico, y un aumento de las complicaciones gestacionales maternas y fetales. Los estudios realizados en mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida indican que el ovario juega un papel no exclusivo en el pronóstico de fertilidad de estas pacientes. El ambiente endocrino y me-

tabólico alterado puede afectar no sólo a la calidad ovocitaria, sino también a la calidad espermática en los hombres y, por tanto, al desarrollo embrionario, la implantación y el resultado gestacional. El papel del endometrio parece ser más importante de lo que se pensaba hasta ahora, según recientes estudios realizados en el modelo de donación ovocitaria. El consejo preconcepcional y la intervención dietética son aconsejables para mejorar el resultado gestacional de las mujeres obesas.

Palabras clave: *Obesidad. Concepción natural. Reproducción asistida. Endometrio. Embrión. Resultado gestacional.*

The impact of obesity on natural and assisted human reproduction

Obesity is a rising health problem in Western societies. It has been related to increased morbidity and mortality rates due to several associated pathologies. In the field of gynecology and reproduction, obesity is associated with menstrual disorders, hirsutism, infertility, miscarriage and obstetric complications. Impairment of human reproduction is caused by different mechanisms, such as insulin resistance, hyperandrogenism and el-

evated leptin levels. Weight management and dietary intervention can reverse this situation and improve reproductive function. Obesity can also impair the outcome of assisted reproductive technologies. The lower probability of a healthy liveborn described in obese women seems to be the result of a combination of lower implantation and pregnancy rates, higher preclinical and clinical miscarriage rates and increased complications during pregnancy for both mother and fetus. Studies performed in infertile women undergoing assisted reproduction technologies indicate that the ovary plays a non-exclusive role in the fertility prognosis of these patients. The altered endocrine and metabolic environment may affect not only the oocyte quality but also the sperm quality in males and, therefore, embryo development, implantation and pregnancy outcome. The role of the endometrium seems to be more important than believed up to now, based on studies performed with the ovum donation model. Prenatal counseling and dietary intervention are advisable to improve pregnancy outcome in obese women.

Key words: *Obesity. Natural conception. Assisted reproduction. Endometrium. Embryo. Outcome.*

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema común en la población general, con una prevalencia del 9-15% en los países industrialmente desarrollados^(1,2). La tendencia al incremento de la misma está relacionada con factores como el retraso de la maternidad⁽³⁾, el descenso en la calidad del semen a lo largo de los años^(4,5) y la

exposición a factores ambientales perjudiciales que pueden incluirse bajo el término de “estilo de vida”. Diferentes estudios han establecido una clara relación entre infertilidad y peso corporal anormal^(6,7), hábito tabáquico⁽⁸⁾, estrés psicológico⁽⁹⁾, alteración de las pautas de sueño⁽¹⁰⁾, trabajos sedentarios⁽¹¹⁾, consumo de alcohol⁽¹²⁾, ingesta de cafeína⁽¹³⁾, consumo de marihuana⁽¹⁴⁾ y exposición a contaminantes ambientales^(15,16). De

igual modo, existe una evidencia creciente de la importancia de la infra o sobrenutrición, el hábito tabáquico y el estrés psicológico como factores pronósticos de los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual sobre la conocida influencia negativa de la obesidad en la reproducción humana, en hombres y mujeres, incluyendo tanto la concepción natural como las técnicas de reproducción asistida, desde las más básicas (inducción de ovulación) a las más complejas (fecundación *in vitro*). Asimismo, se mostrará cómo la obesidad influye no sólo en la consecución del embarazo, sino también en el desarrollo del mismo. Por último, se describirán las estrategias destinadas al control de peso que han demostrado mejorar el pronóstico reproductivo de estos/as pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA Y BASES FISIOPATOLÓGICAS

La interacción entre predisposición genética⁽¹⁷⁾, sobrenutrición prenatal (“programación del apetito”)⁽¹⁸⁾ y estilo de vida posnatal (ambiente)⁽¹⁹⁾ conduce a la obesidad, pero estos factores contribuyen de forma diferente en cada individuo. La alta prevalencia de obesidad en los países desarrollados parece ser el resultado de una combinación de ejercicio físico reducido, cambios en la composición de la dieta e incremento en la ingesta calórica⁽²⁰⁾. En Estados Unidos y en muchos países europeos, el 60% de las mujeres presentan sobrepeso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), el 30% obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), y un 6% obesidad mórbida ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$)⁽²⁰⁻²²⁾ (Figura 1).

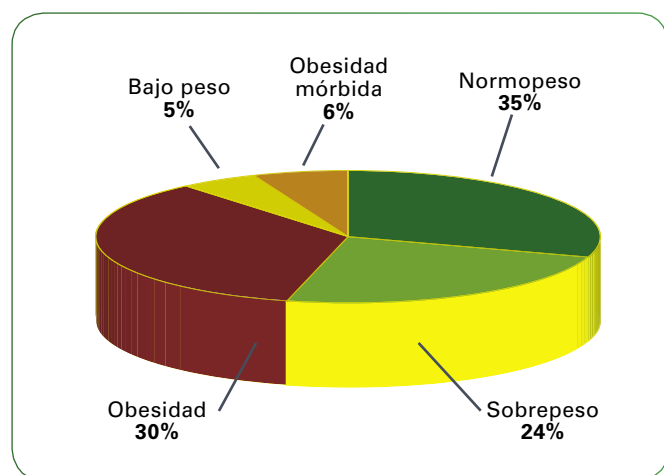


Figura 1. Prevalencia de rangos de índice de masa corporal en países desarrollados.

La obesidad clásicamente ha presentado una mayor prevalencia en rangos poblacionales etarios más avanzados. Sin embargo, su incremento entre la población más joven ha sido drástico en las últimas décadas. En un reciente estudio llevado a cabo en Reino Unido⁽²³⁾ con 36.821 mujeres, se calculó la tendencia a la obesidad materna, entre enero de 1990 y diciembre de 2004, en mujeres jóvenes con una edad media de 24-28 años. La prevalencia de la obesidad fue del 9,9% en 1990, y del 16% en 2004, estimándose en un modelo predictivo que llegaría al 22% en 2010. Este y otros trabajos evidencian, por tanto, que la obesidad está aumentando entre las mujeres en edad reproductiva.

La obesidad incrementa la morbimortalidad como resultado de diversas patologías asociadas, tales como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, diabetes de tipo 2, apnea del sueño, enfermedades gastrointestinales, artrosis y cáncer⁽²⁴⁾. En el área de ginecología y reproducción, la obesidad se ha asociado con alteraciones menstruales, hirsutismo, infertilidad, aborto y complicaciones obstétricas⁽²⁵⁾. Además, entre un tercio y un 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentan sobrepeso u obesidad⁽²⁶⁾.

La infertilidad en los ciclos naturales es casi tres veces más alta en las mujeres obesas⁽²⁷⁾. De igual modo, éstas son más propensas a fracasar a la hora de conseguir un embarazo con técnicas de reproducción asistida^(28,29). La obesidad central conlleva peor pronóstico^(28,30-32). La afectación de la función ovárica y de los resultados reproductivos a consecuencia del exceso de peso parecen ser debidos a las anomalías endocrinas y metabólicas acompañantes, entre las que se han descrito: excesiva producción de estrógenos, alteración de la regulación del metabolismo esteroideo, reducción de la disponibilidad de GnRH, aumento de la actividad opioide y cambios en la secreción y acción de la insulina y otras hormonas de regulación energética como leptina, adiponectina, resistina y ghrelina⁽³³⁻³⁷⁾. Este perfil endocrino conduce a las tres principales características fisiopatológicas por las que la obesidad afecta a la reproducción: el hiperinsulinismo, el hiperandrogenismo funcional y la anovulación^(33,34,36) (Figura 2). Obviamente, el cuadro clínico completo es más frecuente cuando existe obesidad mórbida, sobre todo de distribución central, o cuando hay asociación con un síndrome de ovario poliquístico. Tales alteraciones pueden afectar al crecimiento folicular, al desarrollo embrionario y a la implantación tanto en ciclos de concepción natural como asistida^(34,38,39). Ferlitsch *et al.*⁽⁴⁰⁾ describieron que, por cada aumento en una unidad de índice de masa corporal (IMC) en mujeres obesas, la probabilidad de embarazo disminuía un 16% en fecundación *in vitro*. De igual modo, cada reducción de una unidad en el IMC aumentaba la posibilidad de embarazo en un 19%.

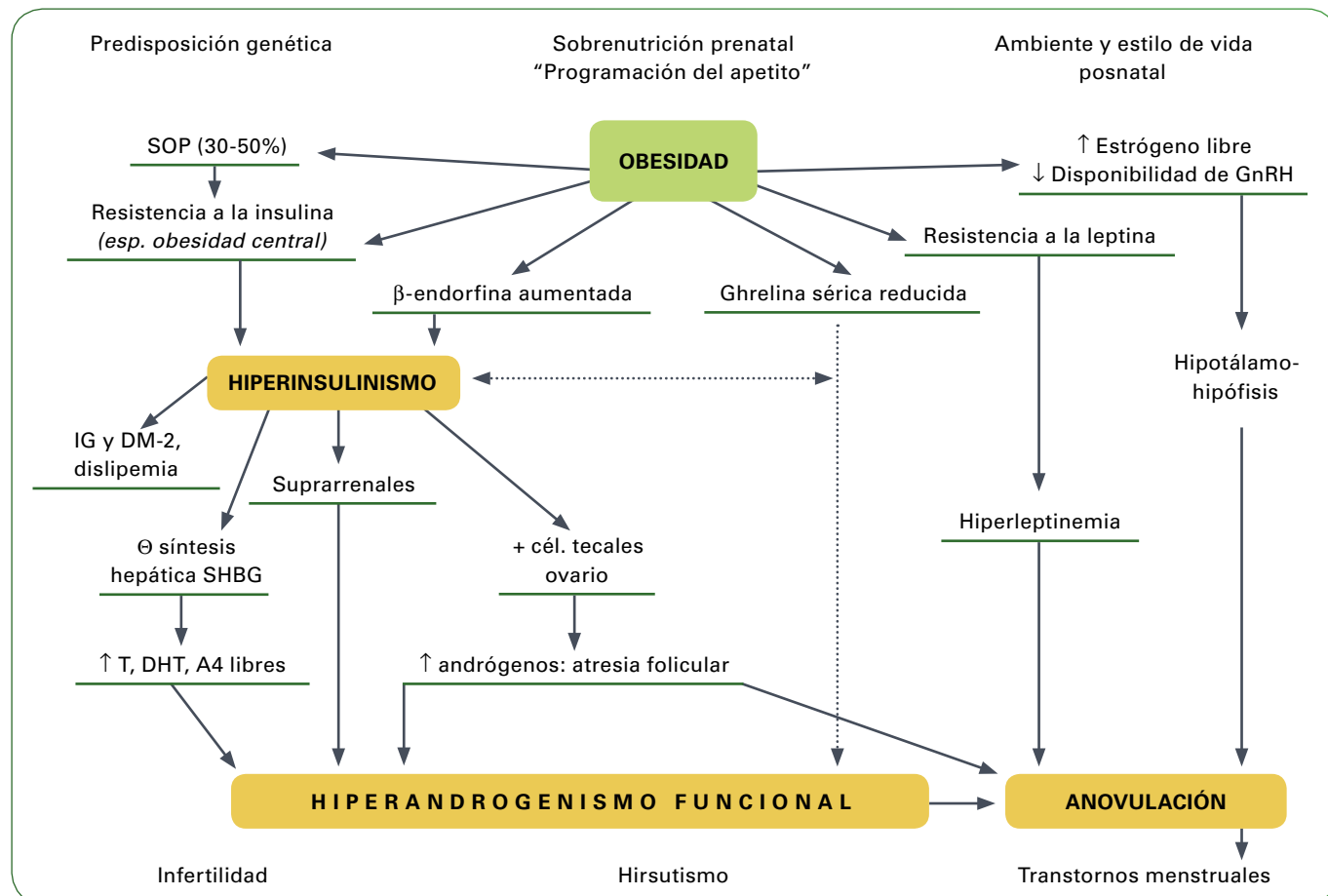


Figura 2. Anomalías endocrinas y metabólicas relacionadas con infertilidad en mujeres obesas. A4: androstenediona; IG: intolerancia a la glucosa; DHT: dehidrotestosterona; DM: diabetes mellitus; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; SOP: síndrome de ovario poliquístico; T: testosterona; Θ: inhibición.

CONSECUENCIA DEL EMBARAZO EN LA MUJER OBESA

Concepción espontánea e inducción de ovulación

Se ha descrito un retraso en la concepción espontánea en las mujeres obesas, principalmente debido a un alto riesgo de infertilidad de causa ovulatoria (anovulación), pero también en mujeres con ciclos regulares en las que la probabilidad de embarazo se reduce en un 5% por cada unidad de índice de masa corporal que supere los 29 kg/m²(41). Estos hallazgos podrían quizá sugerir la presencia de anovulación a pesar de existir menstruaciones regulares, la liberación de ovocitos de peor calidad con un reducido potencial de fecundación o la presencia de alteraciones endometriales(37), hechos que posteriormente serán discutidos.

Por otro lado, la respuesta ovárica a las gonadotropinas (FSH, LH) o al citrato de clomifeno es menor en mujeres obesas bajo estimulación ovárica para tratamientos reproductivos de bajo rango, como los coitos programados o las inseminaciones artificiales, exista o no un síndrome de ovario poliquístico asociado(42-46). Este efecto es producido por la presencia de una llamada “resistencia a las gonadotropinas”, aspecto que trataremos más adelante. Sin embargo, a pesar de asociarse a una menor respuesta ovárica, el efecto de la obesidad sobre las tasas de gestación tras coito programado e inseminación artificial es controvertido. Mientras algunos estudios han sugerido una menor tasa de embarazo que en la población con peso corporal normal(28,44,47), otros han apuntado que, una vez lograda la ovulación mediante la estimulación ovárica, las tasas de embarazo serían similares a las de las mujeres no obesas. Este pronóstico reproductivo tan favorable parece ser más evidente

en mujeres obesas ovuladoras que en las anovuladoras, lo que indica que la presencia de anovulación, al llevar consigo un grado mayor de afectación metabólica y endocrina, conduciría a resultados más desfavorables. Asimismo, los resultados parecen ser peores cuando la obesidad es de distribución central que cuando ésta es periférica.

De todos modos, como posteriormente se comentará, una vez conseguido el embarazo, la evolución gestacional será siempre más complicada si la mujer presenta obesidad, ovuladora o no, y ello deriva en una menor tasa de recién nacido vivo sano.

Fecundación *in vitro*

Los procesos de fecundación *in vitro* (con o sin microinyección espermática de espermatozoides) en mujeres obesas bajo hiperestimulación ovárica controlada requieren altas dosis de gonadotropinas debido a la presencia de una resistencia a la acción de las mismas, que conduce a una peor respuesta ovárica^(33,48,49), también observada cuando se asocia síndrome de ovario poliquístico⁽⁴⁹⁾. Las dosis de gonadotropinas necesitan ser incrementadas a medida que aumenta el IMC, tanto en protocolos largos como cortos de estimulación ovárica⁽⁴⁹⁾. Crosgnani *et al.*⁽²⁹⁾ describieron una respuesta negativa a la hiperestimulación ovárica controlada en el día 7 de estimulación y al final del tratamiento en pacientes obesas sin síndrome de ovario poliquístico en tratamiento para fecundación *in vitro*, lo que mostró que la tasa total de fracaso aumentaba conforme lo hacía la masa corporal o el área de superficie corporal. Estos hallazgos sugerían que la respuesta a la estimulación ovárica se relacionaba inversamente con el IMC. Efectivamente, se ha visto que las pacientes obesas bajo hiperestimulación ovárica controlada requieren periodos más largos de estimulación ovárica y presentan mayores tasas de cancelación tanto en inducción de la ovulación como en fecundación *in vitro*/microinyección espermática de espermatozoides^(33,51-53). También ha sido descrita una mayor incidencia de asincronía folicular en mujeres obesas bajo hiperestimulación ovárica controlada⁽⁵⁴⁾.

Por otro lado, es sabido que las bajas concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) periovulatoria afectan negativamente a las tasas de fecundación. Carrell *et al.*⁽⁵⁵⁾ describieron una relación inversa entre el IMC y la concentración intrafolicular de hCG, que fue significativamente menor en pacientes con un IMC > 30 kg/m² que en aquellas con un IMC de 20-30 o < 20 kg/m². Este hallazgo se relacionó con una peor calidad embrionaria y una menor tasa de gestación en las pacientes con sobrepeso y obesidad. También se ha descrito que

el pico en la concentración de estradiol sérico el día de la administración de hCG, al final de la hiperestimulación ovárica controlada, es menor en mujeres obesas, tanto en estudios que han mostrado repercusión en los resultados del tratamiento⁽⁵⁶⁾ como en aquellos que no lo han evidenciado^(48,57).

Así, en pacientes obesas es frecuente la necesidad de altas dosis de gonadotropinas, largos periodos de estimulación ovárica y altas tasas de cancelación del ciclo por respuesta insuficiente. Esta “resistencia a las gonadotropinas” representaría una respuesta atenuada debida quizá a una absorción reducida del fármaco⁽⁵⁸⁾ o a una distribución anormal del mismo. La farmacocinética alterada de las gonadotropinas llevaría consigo una concentración efectiva de FSH exógena más baja en el ovario⁽⁵⁹⁾. La selección multifolicular durante la estimulación ovárica mediante FSH requiere que la concentración sérica de esta hormona sobrepase un cierto umbral⁽⁶⁰⁾. El efecto umbral de la FSH exógena es menor en las pacientes obesas⁽⁶¹⁾, generando un menor número de folículos reclutados, menos ovocitos recuperados y la necesidad de mayores dosis de FSH durante la estimulación ovárica para obtener una buena respuesta⁽³³⁾. También se piensa que la concentración sérica de leptina induce la resistencia a las gonadotropinas, pues está relacionada con la cantidad de tejido adiposo en el organismo⁽³⁵⁾. En mujeres obesas existe con frecuencia una hiperleptinemia resultante de una resistencia a la acción de la leptina. El efecto estimulador de la FSH sobre la síntesis esteroidea de las células de la granulosa *in vitro* es inhibido por la leptina^(62,63), y se han relacionado altas concentraciones intrafoliculares de leptina con una relativa resistencia a las gonadotropinas durante la estimulación ovárica para fecundación *in vitro* en mujeres con síndrome de ovario poliquístico⁽⁶⁴⁾. En estas mujeres, la alta incidencia de obesidad androide también se ha asociado con peores resultados⁽³¹⁾.

En relación con los resultados gestacionales de la fecundación *in vitro* en pacientes obesas, se han descrito tasas reducidas de recién nacidos vivos, debido a una combinación de bajas tasas de implantación y de gestación, altas tasas de abortos tanto bioquímicos (preclínicos) como clínicos, y mayor frecuencia de complicaciones durante la gestación, tanto maternas como fetales⁽²⁵⁾.

La implantación embrionaria parece verse afectada por la obesidad^(49,56). El papel del ovario y del endometrio a este respecto no está esclarecido. Sin embargo, estudios recientes que utilizan el modelo de donación ovocitaria han proporcionado datos interesantes, como se comentará más adelante. Sin embargo, existen estudios que no han encontrado relación alguna entre el IMC y la tasa de implantación^(33,65,66). Por otro lado, se han descrito tasas menores de embarazo en mujeres obesas

tras la inducción de ovulación o técnicas de reproducción asistida^(49,55,67). Nichols *et al.*⁽⁵⁶⁾ observaron una *odds ratio* (OR) para concepción de 0,53 (IC 95%: 0,32-0,86) en mujeres con sobrepeso sometidas a fecundación *in vitro*. De forma similar, Wang *et al.*⁽⁶⁸⁾ describieron una progresiva reducción de la OR para la fecundidad (definida como la probabilidad de lograr al menos una gestación a través de un tratamiento de reproducción asistida) en pacientes de fecundación *in vitro* desde 25 kg/m² (OR: 0,81; IC 95%: 0,68-0,97) a ≥ 35 kg/m² (OR: 0,50; IC 95%: 0,32-0,77) de IMC. Esto representa una reducción de casi un tercio en mujeres obesas (30-34,9 kg/m²) y del 50% en mujeres muy obesas (≥ 35 kg/m²). Este efecto parece ser más acusado en casos de obesidad central, en las que el índice cintura-cadera es mayor de 0,80⁽³¹⁾.

Sin embargo, otros autores no han encontrado ninguna asociación significativa entre un elevado IMC y la posibilidad de gestación tras fecundación *in vitro*^(33,50,52,57). Estos resultados contradictorios están relacionados con aspectos de la metodología de los estudios, tales como su diseño retrospectivo, el pequeño tamaño muestral empleado y su consiguiente bajo poder estadístico, la incompleta caracterización o la no estratificación adecuada de las pacientes, las inconsistentes definiciones de obesidad y peso normal, la combinación de sobrepeso y obesidad en el mismo grupo de estudio, la no consideración de la influencia del sobrepeso del cónyuge, la no diferenciación entre obesidad central y periférica, y la carencia de homogeneidad en el tipo de tratamiento empleado.

En una reciente revisión sistemática acerca del efecto del sobrepeso y la obesidad sobre las técnicas de reproducción asistida se concluyó que las tasas de gestación en las mujeres sin sobrepeso (20-25 kg/m²) eran significativamente mayores (OR: 1,40; IC 95%: 1,22-1,60) que en aquellas con sobrepeso (> 25 kg/m²). De forma similar, las mujeres sin obesidad (20-30 kg/m²) presentaron tasas significativamente mayores de embarazo (OR: 1,47; IC 95%: 1,20-1,80) que las pacientes obesas (> 30 kg/m²)⁽⁶⁹⁾. Por tanto, considerando la evidencia actual, se puede concluir que la obesidad afecta negativamente a las tasas de gestación tras la fecundación *in vitro*.

EVOLUCIÓN GESTACIONAL

Primer trimestre

Se han descrito mayores tasas de aborto en las mujeres obesas embarazadas, tanto si dicha gestación es espontánea^(30,70,71) como si es fruto de una inducción de la ovulación^(43,70,72) o de una fecundación *in vitro*/microinyección espermática de es-

permatozoides^(33,49,73,74). Estas tasas se refieren tanto a abortos bioquímicos^(33,73) como a abortos clínicos⁽³³⁾ y a abortos de repetición^(71,75). La OR calculada para la pérdida gestacional precoz (por debajo de la sexta semana de gestación) en mujeres obesas tras fecundación *in vitro*, con respecto a pacientes con peso normal, es de 1,69 (IC 95%: 1,13-2,51)⁽³³⁾. Sin embargo, Winter *et al.* relacionaron el mayor riesgo de aborto precoz con la mala calidad embrionaria frecuentemente asociada^(55,73,76) más que con la obesidad en sí⁽⁷⁷⁾.

Sólo unos pocos artículos no han hallado una relación clara entre IMC elevado y aborto, pero podría deberse a la variedad de valores utilizados como punto de corte para el IMC (≥ 25 kg/m²⁽⁵⁰⁾; $\geq 27,9$ kg/m²⁽⁵⁷⁾; ≥ 27 kg/m²⁽⁷⁸⁾; ≥ 28 kg/m²⁽⁵⁶⁾) y al pequeño tamaño muestral empleado. Un IMC ≥ 30 kg/m² es el valor de corte más apropiado para la definición de obesidad, y es el recomendado por la mayoría de los autores y por la Organización Mundial de la Salud^(22,33,79,80). Sin embargo, también se ha descrito un aumento del riesgo de pérdida gestacional precoz cuando se han utilizado valores de corte de IMC más bajos^(73,81). La falta de diferenciación en la distribución de la grasa corporal o en el tipo de obesidad podría explicar también las discrepancias en los resultados de los diferentes estudios⁽⁷⁷⁾.

En la reciente revisión sistemática realizada por Maheshwari *et al.*⁽⁶⁹⁾, en la que se evaluaron 10 estudios acerca de sobrepeso/obesidad y fecundación *in vitro*, la OR para aborto fue significativamente mayor en mujeres con sobrepeso (> 25 kg/m²; OR: 1,33; IC 95%: 1,06-1,68) y mujeres con obesidad (> 30 kg/m²; OR: 1,53; IC 95%: 1,27-1,84) que en mujeres sin sobrepeso (< 25 kg/m²) u obesidad (< 30 kg/m²), respectivamente. Por otro lado, un metaanálisis de 16 estudios llevado a cabo por Metwally *et al.*⁽⁸²⁾ respecto al efecto del IMC sobre el riesgo de aborto tras una gestación espontánea u obtenida mediante técnicas de reproducción asistida determinó que las pacientes con un IMC ≥ 25 kg/m² tenían mayores probabilidades de tener un aborto, independientemente del método utilizado para la concepción (OR: 1,67; IC 95%: 1,25-2,25). Sin embargo, cuando se diferenciaron las técnicas de reproducción asistida, este riesgo incrementado de aborto permaneció sólo en inducción de ovulación y donación ovocitaria, pero no en fecundación *in vitro*.

La alta prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en las mujeres infértiles obesas, que también se ha asociado al aborto, no explicaría completamente la relación entre obesidad y pérdida gestacional en reproducción asistida^(33,73,74). De hecho, Wang *et al.*⁽⁷⁹⁾ sugirieron que la obesidad *per se* sería un factor de riesgo independiente para aborto y atribuyeron el alto número de abortos espontáneos observados en sus pacientes

con síndrome de ovario poliquístico a su grado de obesidad y al tipo de tratamiento que habían recibido, y no al síndrome de ovario poliquístico en sí.

Algunas teorías recientes han postulado que el riesgo incrementado de abortos bioquímicos y clínicos del primer trimestre en mujeres con obesidad podría deberse a factores ováricos o endometriales. En lo que respecta a los factores ováricos, podría influir la presencia de resistencia a la insulina en el momento de la concepción⁽⁷¹⁾, la función anormal del cuerpo lúteo⁽⁷³⁾, una peor calidad ovocitaria (ya que existe una menor tasa de aborto tras microinyección espermática de espermatozoides, en que el factor masculino es la principal indicación)⁽⁸³⁾, o una mala calidad y desarrollo embrionarios^(71,77,84). La receptividad endometrial también parece estar comprometida^(85,86). Quizá, la exposición del útero a altas concentraciones de estradiol producidas por las elevadas dosis de gonadotropinas administradas en las pacientes obesas con el fin de compensar su “resistencia a las gonadotropinas”^(74,87) podría estar detrás de dicha alteración endometrial y de la tendencia al aborto.

Segundo y tercer trimestre

La obesidad está relacionada con el 18% de las causas obstétricas de mortalidad materna y con el 80% de las muertes relacionadas con la anestesia⁽⁸⁰⁾. Las complicaciones gestacionales son superiores en mujeres obesas que en aquellas con normopeso, especialmente durante el tercer trimestre, e incluyen hipertensión, diabetes gestacional, preeclampsia, tromboembolismo, macrosomía fetal, infecciones del tracto urinario, amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino, muerte fetal anteparto *sine causa*, parto vaginal instrumentado, cesárea, distocia de hombros, complicaciones quirúrgicas y anestésicas, hemorragia posparto, infección y dehiscencia de la herida quirúrgica, y endometritis puerperal^(80,88,89).

En mujeres obesas se han descrito con mayor frecuencia defectos congénitos del sistema nervioso central fetal (como defectos del tubo neural), grandes vasos, pared abdominal e intestino⁽⁸⁹⁻⁹²⁾. Éstos podrían estar originados por una absorción o distribución insuficiente de nutrientes esenciales como el ácido fólico, la incipiente hiperglucemia causada por la resistencia a la insulina en el momento de la organogénesis, o la peor visualización de los órganos fetales por ecografía, que llevaría a subsiguientes errores en el diagnóstico ecográfico prenatal⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

La obesidad se ha relacionado también con un riesgo aumentado de enfermedades crónicas en la adolescencia y edad adulta en la descendencia, tales como la obesidad, la enfermedad

cardiovascular y la diabetes de tipo 2⁽⁹⁶⁾. Debido a que la obesidad afecta a todos los aspectos de la salud materna, el manejo del embarazo en las mujeres obesas presenta un coste más elevado, siendo el gasto de los cuidados hospitalarios antenatales cinco veces superior al de las mujeres con IMC normal⁽⁷²⁾.

IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE LOS GAMETOS, EMBRIONES Y ENDOMETRIO

Basándonos en los datos anteriormente citados, la obesidad parece estar relacionada con una fertilidad más baja, tasas menores de implantación y gestación, incremento en las tasas de gestación bioquímica y abortos clínicos, y mayor frecuencia de complicaciones gestacionales del segundo y tercer trimestre, independientemente de cómo se haya logrado dicho embarazo (espontáneamente, mediante inducción de la ovulación o fecundación *in vitro*/microinyección espermática de espermatozoides). La combinación de todas estas tendencias nos lleva a una tasa de recién nacido vivo reducida.

Fedorcsak *et al.*⁽⁷³⁾ (n = 383) describieron una tasa de recién nacido vivo del 75% en mujeres con IMC < 25 kg/m² tras fecundación *in vitro*/microinyección espermática de espermatozoides, que disminuía al 63% (p = 0,04) en pacientes con IMC ≥ 25 kg/m². Lintsen *et al.*⁽⁸¹⁾ (n = 8.457) encontraron un efecto significativo del exceso de peso (definido como un IMC > 27 kg/m²) en la tasa de recién nacido vivo por ciclo de fecundación *in vitro*, calculando una OR de 0,67 (IC 95%: 0,48-0,94). Recientemente, Fedorsak *et al.*⁽³³⁾ (n = 5.019) detectaron una asociación lineal entre IMC elevado y disminución de las tasas de recién nacidos vivos y de recién nacidos vivos acumulada, y describieron una OR de recién nacido vivo de 0,75 (IC 95%: 0,57-0,95) en mujeres con IMC ≥ 30 kg/m² con respecto a aquellas con peso normal. Fedorcsak *et al.*⁽³³⁾ hallaron que las pacientes obesas tenían una media de 3,9 nacimientos menos por cada 100 ciclos de fecundación *in vitro*/microinyección espermática de espermatozoides iniciados que los controles con peso normal. Calculado como efecto acumulativo, 41 de cada 100 mujeres obesas dieron a luz a recién nacidos vivos a lo largo de 3 ciclos de tratamiento, en comparación con 50 de cada 100 mujeres con peso normal.

La mayoría de las complicaciones del segundo y tercer trimestre de la gestación son debidas a las manifestaciones maternas del síndrome metabólico de la obesidad. Sin embargo, todo lo que acontece entre la concepción y el final del primer trimestre parece ser el resultado de un diálogo alterado entre el ovocito (y, por consiguiente, el embrión resultante) y el endometrio. De este modo, el siguiente paso lógico debería ser de-

terminar las influencias de cada uno de esos dos componentes en el resultado final de la ecuación, que no es otro que la tasa de gestación evolutiva por ciclo iniciado.

Ovocito, semen y embrión

Varios estudios han mostrado una disminución significativa del número de ovocitos recuperados en mujeres con sobrepeso y obesidad^(29,33,48,50,69,73,97), debido principalmente a su pobre respuesta ovárica, y que ocurre incluso cuando se asocia un síndrome de ovario poliquístico⁽⁴⁸⁾. La baja biodisponibilidad de la hCG inyectable (intramuscular o subcutánea) descrita en las pacientes obesas⁽⁹⁸⁾ podría ser también responsable, en parte, de este hallazgo. Además, Fedorcsak *et al.*⁽⁷³⁾ encontraron una asociación significativa entre el menor número de ovocitos aspirados en mujeres obesas y su riesgo aumentado de pérdida gestacional precoz.

La calidad ovocitaria podría también afectarse como resultado de la obesidad, con las consiguientes menores tasas de fecundación^(53,99). Dokras *et al.*⁽⁶⁶⁾ describieron un menor número de ovocitos maduros en mujeres obesas sometidas a fecundación *in vitro*. Sin embargo, mientras que algunos autores han descrito una peor calidad ovocitaria y embrionaria en mujeres obesas^(33,55,73,76,100), otros no han hallado tal asociación^(56,68). De forma similar, se ha observado una asociación lineal entre el aumento del IMC, una menor incidencia de transferencia embrionaria y un menor número medio de embriones transferidos en algunos estudios^(33,66,100), pero no en todos^(56,57). Por consiguiente, hay actualmente una falta de consenso con respecto a la supuesta afectación ovocitaria y embrionaria en la paciente obesa, y sobre su grado de alteración.

Algunos autores han supuesto que, en esta línea, las dosis aumentadas de gonadotropinas administradas a las pacientes obesas con la finalidad de compensar la relativa resistencia a las gonadotropinas podría dar como resultado una peor calidad del ovocito/embrión, fallo de implantación y complicaciones gestacionales⁽⁴⁸⁾.

Recientemente se ha evaluado el papel de la obesidad del hombre en los malos resultados de la fecundación *in vitro*. De hecho, tres estudios recientes realizados en poblaciones jóvenes fértiles han descrito una alteración significativa en el patrón hormonal masculino de los hombres obesos, asociada a una reducción significativa de algunos parámetros espermáticos, incluyendo la concentración espermática y el recuento total de espermatozoides, y también una tendencia a presentar peor morfología^(11,101,102). Por tanto, la calidad espermática reducida de los hombres obesos podría también perjudicar la

calidad de los embriones resultantes tras fecundación *in vitro*. De hecho, un reciente estudio sobre 26.303 gestaciones planificadas, tras controlar otras variables de confusión, encontró una OR para infertilidad en hombres con sobrepeso y obesidad significativamente mayor (1,2-1,4) que en hombres con normopeso⁽¹⁰³⁾. De forma similar, Ramlau-Hansen *et al.*⁽¹⁰⁴⁾ (n = 47.835 parejas) observaron una relación dosis-respuesta entre el incremento del IMC y la subfecundidad (definida como un tiempo hasta lograr un embarazo espontáneo superior a 12 meses) en mujeres y hombres con IMC $\geq 18,5$ kg/m². Por tanto, una pareja presentaría un mayor riesgo de infertilidad si ambos miembros fueran obesos. Este hallazgo indica un posible efecto deletéreo sinérgico de la obesidad en ambos sexos. Si consideramos que con frecuencia las parejas comparten hábitos de vida similares, un gran número de mujeres obesas tendrán como pareja a un cónyuge obeso, lo que puede llevar a peores resultados gestacionales como consecuencia de la combinación de dos gametos de baja calidad en un embrión de baja calidad, que podría llegar a un endometrio quizá también de baja calidad.

Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado el estudio unicéntrico más amplio sobre el impacto de la obesidad en los resultados de fecundación *in vitro*⁽¹⁰⁵⁾. Este estudio incluyó 6.500 ciclos de fecundación *in vitro* y 81.581 ovocitos, que fueron analizados en función del IMC femenino, controlando diferentes variables de confusión tales como la edad, el hábito tabáquico, la calidad espermática, el origen y la duración de la infertilidad y el protocolo de estimulación ovárica. En el grupo de mujeres obesas (≥ 30 kg/m²), hubo un incremento significativo en la dosis de gonadotropinas administradas durante la estimulación ovárica controlada, y también de forma significativa una menor implantación (26,4% frente a 32,2% cuando el IMC > 30 kg/m²; p = 0,005), gestación (37,9% frente a 44,4% cuando el IMC > 30 kg/m²; p = 0,029) y tasa de recién nacido vivo (23,7% frente a 30,6% cuando el IMC > 30 kg/m²; p = 0,004) que los otros tres grupos (**Figura 3**). Sin embargo, cuando se evaluó la calidad ovocitaria y embrionaria, no hubo diferencias en función del IMC. Estos resultados indican que los malos resultados reproductivos de las pacientes obesas sometidas a fecundación *in vitro* podrían estar más relacionados con el endometrio (o el ambiente uterino) que con el complejo ovocito-embriionario.

Endometrio

El endometrio podría también verse afectado por la obesidad⁽¹⁰⁶⁾. El mejor modelo humano para diferenciar ambos com-

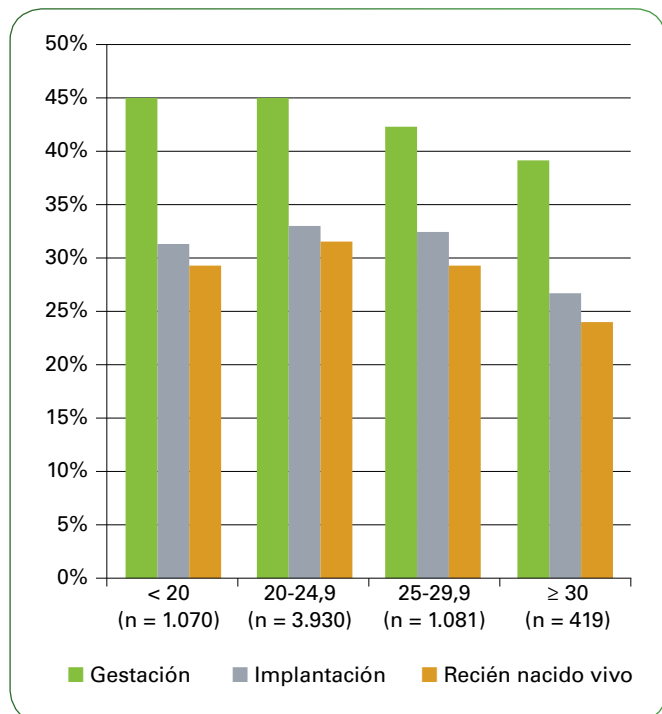


Figura 3. Resultado gestacional en fecundación *in vitro* según el índice de masa corporal (n = 6.500)⁽¹⁰⁵⁾.

ponentes (embrión y endometrio) es el modelo de donación ovocitaria, en el que ovocitos de mujeres sanas, jóvenes y no obesas, son donados a receptoras con diferentes IMC, pudiendo estudiar de este modo los resultados. Sólo cuatro estudios recientes han evaluado las tasas de implantación, gestación y aborto tras donación ovocitaria con respecto al IMC de la receptora⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾. Dichas tasas han variado considerablemente, debido principalmente a defectos estadísticos, incluyendo insuficientes tamaños muestrales, criterios de selección inadecuados o sobreestimación de tasas de pérdida fetal. El primero de estos estudios describió que el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres obesas se cuadruplicaba⁽¹⁰⁸⁾, pero dos publicaciones posteriores no encontraron ningún impacto de la obesidad en los resultados gestacionales^(109,110).

El cuarto estudio desarrollado sobre el modelo de donación ovocitaria fue llevado a cabo por nuestro grupo. En él se corrigieron los problemas estadísticos presentes en las tres publicaciones anteriores y hasta el momento es el que ha incluido un mayor tamaño muestral, con 2.656 receptoras de primeros ciclos de donación de ovocitos sin factores de riesgo de aborto, en el que 122 eran obesas. Se observó una tendencia no significativa hacia una menor tasa de implantación y gestación, y una mayor tasa de aborto y embarazo extrauterino, confor-

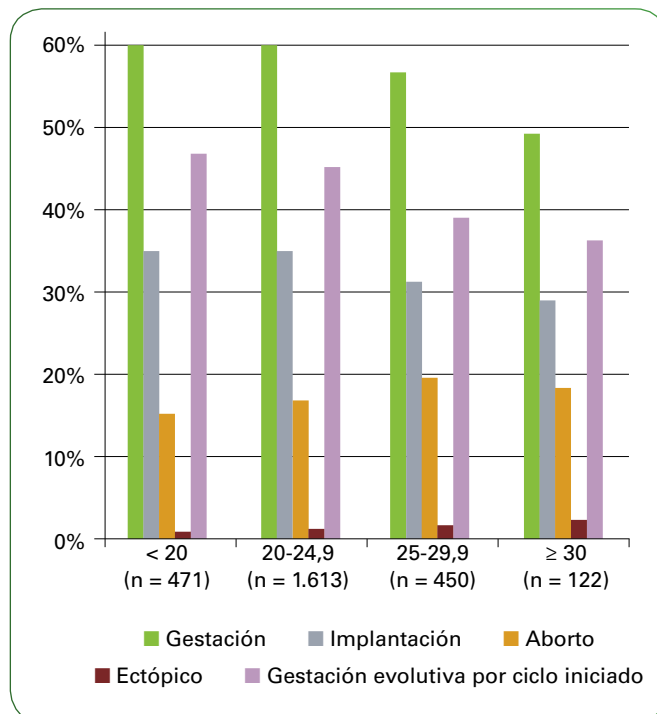


Figura 4. Resultado gestacional en el modelo de donación ovocitaria según el índice de masa corporal (n = 2.656)⁽¹⁰⁷⁾.

me aumentaba el IMC. Sin embargo, la suma de estas tendencias arrojó una tasa de gestación evolutiva por ciclo iniciado significativamente inferior en el grupo de las mujeres obesas (36,1%) que en el grupo de delgadas (IMC < 20 kg/m²) (46,7%; p = 0,032) y en el de aquellas con IMC normal (20-24,9 kg/m²) (45,2%; p = 0,046). Este efecto se acentuó cuando se consideró para las comparaciones el punto de corte de 25 kg/m²⁽¹⁰⁷⁾ (**Figura 4**). Por tanto, este estudio indica que el endometrio, o su entorno, juegan un papel más importante de lo que se pensaba hasta el momento en los malos resultados reproductivos de las mujeres obesas, coincidiendo sus hallazgos con el trabajo comentado en el apartado anterior.

En la **Tabla 1** se resumen todos los efectos deletéreos descritos de la obesidad sobre los resultados de la fecundación *in vitro*.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA EN LA MUJER OBESA

El principal mecanismo de infertilidad en las mujeres obesas es la anovulación⁽⁴¹⁾. A pesar del uso de gonadotropinas o del citrato de clomifeno en ciclos ováricos aislados para inducir la

ovulación en coitos programados o inseminación artificial, la mejor opción es el desarrollo de estrategias que puedan mantener la ovulación crónicamente. Las estrategias más extendidas incluyen la pérdida de peso mediante dieta y ejercicio, el tratamiento farmacológico y la cirugía bariátrica.

La pérdida de peso es la medida aislada más importante para mejorar o incluso restaurar la fertilidad en las mujeres obesas. Con sólo una pérdida $\geq 5\%$ de peso corporal, la situación reproductiva de la paciente puede mejorar de forma significativa⁽³³⁾, especialmente cuando se logra reducir el tejido adiposo de localización abdominal⁽¹¹¹⁾. La pérdida de peso conlleva una disminución de la concentración de testosterona sérica, de la insulinemia en ayunas, de la respuesta de la insulina a la sobrecarga con 75 g de glucosa oral, y de la hiperlipemia, y un aumento de la concentración de SHBG^(32,112,113). Las consecuencias clínicas de la pérdida de peso incluyen la regularización del patrón menstrual, la reducción del hirsutismo y la mejora de las tasas de ovulación y gestación en más del 80-90% de las pacientes⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾. El restablecimiento de los ciclos ováricos parece estar más relacionado con la restricción calórica que con los cambios en la composición de la dieta⁽¹⁹⁾ y podría estar mediado por la reducción de la resistencia a la insulina, más asociada a la obesidad central^(30,33,34,113). La reducción de peso se logra mediante dieta y ejercicio, que deben ser adaptados a la condición física de cada paciente, de manera que el gasto energético exceda la ingesta energética. Sin embargo, estas medidas son a menudo insuficientes cuando no se consideran como parte de una pauta de seguimiento a largo plazo y con apoyo psicológico. Por tanto, en mujeres obesas, y especialmente en mujeres con obesidad mórbida, es aconsejable un enfoque multidisciplinar mediante endocrinólogos, ginecólogos,

psicólogos y nutricionistas. La adquisición de hábitos dietéticos saludables y el cumplimiento a largo plazo de un programa de reducción de peso (que en ocasiones se debe mantener de por vida) son esenciales para lograr un efecto significativo y prolongado en la salud de la paciente, siendo a menudo necesarias técnicas psicológicas basadas en la aplicación de terapias de comportamiento^(20,30).

Los fármacos para el tratamiento de la obesidad (sibutramina, orlistat) parecen ayudar al mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo disminuyendo el apetito o la absorción de grasas. Sin embargo, su uso en lo que concierne a la fertilidad es objeto de controversia y no ha sido bien evaluado, además de presentar efectos secundarios y necesitar un seguimiento estrecho^(19,20,118). Por otro lado, los estudios que evalúan la eficacia a largo plazo de los agentes antiobesidad son aún limitados.

La metformina, antidiabético oral sensibilizador de la insulina, reduce las concentraciones de insulina en ayunas y de andrógenos, con lo que mejora la ovulación, especialmente cuando se asocia hiperandrogenismo^(20,34,119). Se ha descrito una menor eficacia para la ovulación en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico que en mujeres con el síndrome pero con peso normal⁽²⁰⁾. Sus efectos sobre la pérdida de peso parecen ser sólo moderados tras la administración de altas dosis⁽¹²⁰⁾. Tang *et al.*⁽¹²¹⁾ demostraron que la metformina sola no mejoraba la pérdida de peso en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y que sólo la pérdida de peso a través de la modificación del estilo de vida mejoraba la frecuencia menstrual. La metformina puede complementar una dieta hipocalórica y contrarrestar las alteraciones metabólicas y endocrinas de la obesidad, especialmente las irregulares.

Tabla 1. EFECTOS DELETÉREOS DESCRITOS EN MUJERES OBESAS SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Respuesta ovárica	Gametos y embriones	Resultado gestacional
Mayor requerimiento de gonadotropinas ("resistencia a las gonadotropinas")	Menor número de ovocitos	Tasa de implantación reducida
	Peor calidad seminal (hombres obesos)	Tasa de gestación reducida
Estimulaciones ováricas prolongadas	Peor calidad ovocitaria	Tasa de aborto preclínico aumentada
Mayor tasa de cancelación	Menor madurez ovocitaria	Tasa de aborto clínico aumentada
Mayor incidencia de asincronía folicular	Tasa de fecundación reducida	Riesgo aumentado de defectos congénitos
Menor biodisponibilidad de la hCG inyectada	Peor calidad embrionaria	
Concentraciones intrafoliculares periovulatorias de hCG disminuidas	Menor probabilidad de transferencia embrionaria	Aumento de complicaciones gestacionales en 2.º y 3.º trimestre (en madre e hijo)
Menores concentraciones séricas de pico de estradiol	Menor número medio de embriones transferidos	Menor tasa de recién nacido vivo sano

des menstruales⁽¹²²⁾, pero su efecto parece ser limitado cuando existe un peso excesivo⁽¹²³⁾. Por último, en el síndrome de ovario poliquístico, la metformina por sí misma no parece tener más efecto positivo sobre la tasa de ovulación y de recién nacido vivo que el citrato de clomifeno^(124,125), pero podría ser útil cuando se administrase en combinación con éste en mujeres resistentes al clomifeno⁽¹²⁶⁾.

Se ha propuesto la cirugía bariátrica cuando todas las medidas anteriormente citadas fallan y, sobre todo, en casos con IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² asociado a condiciones de comorbilidad⁽¹¹⁸⁾. La derivación (*bypass*) o la banda gástrica podrían restablecer la menstruación y las tasas de gestación^(127,128), pero están asociadas a numerosas complicaciones quirúrgicas incluyendo una tasa de mortalidad al año de la intervención por encima del 4,6%⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾, y problemas maternos y perinatales en la mujer gestante^(96,128), especialmente si hay menos de dos años de intervalo entre la cirugía y la gestación⁽¹³²⁾. Además, la cirugía bariátrica es cara y no hay datos de seguimiento a largo plazo respecto al desarrollo de la descendencia en mujeres sometidas a la misma^(96,130). Por otra parte, un estudio reciente⁽¹³³⁾ mostró mayores tasas de infertilidad (OR: 4,7; IC 95%: 1,9-11,7) en mujeres obesas en tratamiento de reproducción asistida que habían sido intervenidas por este procedimiento. Actualmente, la cirugía bariátrica con fines reproductivos no se recomienda y debería ser considerada como la última línea de tratamiento.

En el contexto de la fecundación *in vitro*, no hay estudios sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida tras el uso de las estrategias de manejo del peso y no se conoce todavía el papel de las diferentes dietas, tratamientos farmacológicos e intervenciones quirúrgicas en la mejora de los parámetros reproductivos.

CONCLUSIONES

Basándonos en la evidencia actual, la reducción de peso a través de la dieta y el ejercicio, y a menudo acompañada por soporte psicológico, es aconsejable en todas las pacientes obesas antes de lograr la concepción, independientemente de cómo se consiga ésta. La pérdida de peso mejora la fertilidad, así como los resultados de las técnicas de reproducción asistida, y aumenta la probabilidad de una evolución gestacional no complicada. Sólo en casos refractarios se valorará el uso de fármacos contra la obesidad y, quizá, de cirugía bariátrica. Por otro lado, el desarrollo de nuevos fármacos antiobesidad y las intervenciones en la vida temprana para luchar contra la obesidad infantil se traducirán en una mejora de los problemas

reproductivos y de salud relacionados con el exceso de peso corporal.

La consideración de la obesidad como una patología y no como una variante de la normalidad por parte de profesionales y de la población general ayudará a mejorar las estrategias preventivas y terapéuticas, llevando a una reducción significativa de la infertilidad y del mal pronóstico reproductivo asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539-44.
2. Boivin J, Bunting L, Collins JA, KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506-12.
3. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 58-65.
4. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281-5.
5. Jensen TK, Carlsen E, Jorgensen N, Berthelsen JG, Keiding N, Christensen K et al. Poor semen quality may contribute to recent decline in fertility rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1437-40.
6. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 2002; 13: 184-90.
7. Davies M. Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 552-61.
8. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81: 384-92.
9. Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 126-31.
10. Bisanti L, Olsen J, Basso O, Thonneau P, Karmaus W. Shift work and subfecundity: a European multicenter study. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 352-8.
11. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteindottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 208-15.

12. Jensen TK, Hjollund HI, Henriksen TB, Scheike T, Koldstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 1998; 317: 505-10.
13. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1353-60.
14. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990; 1: 195-200.
15. Tielemans E, van Kooij R, Looman C, Burdorf A, te Velde E, Heederik D. Paternal occupational exposures and embryo implantation rates after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 690-5.
16. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 43-57.
17. Franks S. Genetic and environmental origins of obesity relevant to reproduction. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 526-31.
18. Mühlhäusler BS. Programming of appetite-regulating neural network: a link between maternal overnutrition and the programming of obesity? *J Endocrinol* 2006; 19: 67-72.
19. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 193-207.
20. Norman R, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 267-80.
21. International Obesity Task Force and European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The case for action. London 2002. www.ietf.org.
22. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of the World Health Organization on obesity. Geneva: WHO; 1997.
23. Helsehurst N, Eells LJ, Simpson H, Batterham A, Wilkinson J, Summerbell CD. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36821 women over a 15-year period. *BJOG* 2007; 114: 187-94.
24. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
25. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 562-8.
26. Gambineri A, Pelusi C, Viccenati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-96.
27. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 171-7.
28. Zaadastra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 306: 484-7.
29. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod* 1994; 9: 420-3.
30. Norman R, Clark A. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 55-63.
31. Wass P, Waldenström U, Rössner S, Hellberg D. An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilisation-embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2057-60.
32. Moran LJ, Norman RJ. The obese patient with infertility: a practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 290-7.
33. Fedocksák P, Dale P, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 11: 2523-8.
34. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 4: 359-72.
35. Budak E, Fernández M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85: 1563-81.
36. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online* 2006; 12 (5): 542-51.
37. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22: 414-20.
38. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535-82.
39. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77: 433-44.
40. Fertlisch K, Sator M, Gruber D, Rücklinger E, Gruber CJ, Huber JC. Body mass index, follicle-stimulating hormone and their predictive value in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2004; 12: 431-6.
41. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23: 324-8.

42. Homburg R, Orvieto R, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. Serum levels of insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-1 and insulin and the response to human menopausal gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 716-9.
43. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotropic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 429-49.
44. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 205-10.
45. Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS. Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86: 642-6.
46. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sorensen P, Helmgard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 2006; 113: 1195-202.
47. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gill-ling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821-4.
48. Fedorcsák P, Dale P, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 6: 1086-91.
49. Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI. Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 382-6.
50. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 547-52.
51. Loh S, Wang JX, Mattheus CD. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 2002; 17: 1207-11.
52. Mulders AG, Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. IVF outcome in anovulatory infertility (WHO group 2) –including polycystic ovary syndrome– following previous unsuccessful ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 50-8.
53. van Swieten E, Leew-Harmsen L, Badings E, van der Linden PJQ. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 220-4.
54. Kably-Ambe A, Barrón-Vallejo J, Limón-Luque L. Effect of Body mass index and follicular synchrony in the ovarian response to ovulation induction with menotropins. *Int J Fertil* 1999; 44: 156-9.
55. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2001; 3: 109-11.
56. Nichols J, Crane M, Higdon H, Miller P; Boone W. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril* 2003; 79: 645-57.
57. Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 712-5.
58. Soderstrom-Antilla V, Foudila T, Hovatta O. A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyperstimulation in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1996; 11: 1864-70.
59. Fridström M, Sjoblom P, Pousette A, Hillensjö T. Serum FSH levels in women with polycystic ovary syndrome during ovulation induction using down-regulation and urofollitropin. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 488-92.
60. Hillier SG. The Parkes lecture: controlled ovarian stimulation in women. *J. Reprod Fertil*; 120: 201-10.
61. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the follicle stimulating hormone threshold for gonadotrophin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 2002; 7: 83-90.
62. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of synergistic action of insulin-like growth factor-I in follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138: 847-50.
63. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1072-6.
64. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Torjesen P, Urbancsek J, et al. Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 649-55.

65. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 88-93.
66. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, Van Voorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 61-9.
67. Ku SY, Kim SD, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, et al. Clinical efficacy of body mass index as predictor of in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 300-3.
68. Wang J, Davies M, Norman R. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000; 321: 1320-1.
69. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology- a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 433-4.
70. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *BJOG* 1992; 99: 128-31.
71. Lashen H, Fear H, Sturdee D. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644-6.
72. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. Obesity and reproduction. *BMJ* 2006; 333: 1159-62.
73. Fedorcsak P, Storeng R, Dale P, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 43-8.
74. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res* 2002; 10: 551-4.
75. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999; 14: 18-20.
76. Cano F, García-Velasco JA, Millet A, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 254-61.
77. Winter E, Wang J, Davies M, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 3220-3.
78. Roth D, Grazi R, Lobel S. Extremes of body mass index do not affect first-trimester pregnancy outcome in patients with infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1169-70.
79. Wang J, Davies M, Norman R. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 2606-9.
80. Hall F, Neubert A. Obesity and pregnancy. *Obstet Gynaecol Surv* 2005; 4: 253-60.
81. Linsten A, Pasker-de Jong P, de Boer E, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* 2005; 20: 1867-75.
82. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90 (3): 714-26.
83. Orvieto R, Ben-Rafael Z, Ashkenazi J, Yoeli R, Messing B, Perri T, et al. Outcome of pregnancies derived from assisted reproductive technologies: IVF versus ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 385-7.
84. Fedorcsák P, Storeng R. Effects of leptin and leukemia inhibitory factor on preimplantation development and STAT3 signaling of mouse embryos in vitro. *Biol Reprod* 2003; 69: 1531-8.
85. Alfer J, Muller-Schottle F, Cassen-Linke I, von Rango U, Happel L, Beier-Hellwig K, et al. The endometrium as a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 595-601.
86. González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 58: 4883-8.
87. Valbuena D, Jasper M, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14: 107-11.
88. Andreasen R, Andersen M, Schantz A. Obesity and Pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1022-9.
89. Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004; 5: 137-43.
90. Waller DK, Mills JL, Simpson JP, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 170: 541-8.
91. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-8.
92. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275: 1089-2092.

93. Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE. Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 339-42.
94. Motjabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1029-36.
95. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 2006; 184: 56-9.
96. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 419-33.
97. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53: 1097-9.
98. Chan CC, Ng EH, Chan MM, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, et al. Bioavailability of hCG after intramuscular or subcutaneous injection in obese and non-obese women. *Hum Reprod* 2003; 18: 2294-7.
99. Krizanovská K, Ulcová-Gallová Z, Bouse V, Rokyta C. Obesity and reproductive disorders. *Sb Lek* 2002; 103: 517-26.
100. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 532-8.
101. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsten E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82: 863-70.
102. Koloszar S, Fejes I, Zavaczki Z, Daru J, Pal A. Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Arch Androl* 2005; 51: 299-304.
103. Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird D. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007; 22: 2488-2493.
104. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007; 22: 1634-7.
105. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Barreto MAM, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs IVF outcome without affecting embryo quality. *En prensa*.
106. Metwally M, Tuckerman EM, Laird SM, Ledger WL, Li TC. Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the peri-implantation period in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 328-34.
107. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88: 446-51.
108. Bellver J, Rossal L, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40.
109. Wattanakumtornkul S, Damario M, Hall S, Thornhill AR, Tummou IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003; 80: 336-40.
110. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott R. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005; 83: 1629-34.
111. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
112. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic, hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173-9.
113. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9.
114. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement on endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105-11.
115. Clark AM, Ledger W, Galletley C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-12.
116. Moran LJ, Norman RJ. The obese patient with infertility: a practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 290-7.
117. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
118. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007; 8: 515-23.
119. Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14: 2963-8.
120. Harbone LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4593-8.

121. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21: 80-9.
122. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. 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: 2767-74.
123. Maciel GA, Soares Jr JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004; 81: 355-60.
124. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.
125. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
126. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 527-37.
127. Deitel M, Stone E, Kassam HA, Wilk EJ, Sutherland DJ. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr* 1988; 7: 147-53.
128. Bilenka B, Ben-Shlomo I, Cozacov C, Gold CH, Zohar S. Fertility, miscarriage and pregnancy after vertical banded gastroplasty operation for morbid obesity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 42-4.
129. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1454-60.
130. Mehri ZO. Weight loss by bariatric surgery and subsequent fertility. *Fertil Steril* 2007; 87: 430-2.
131. Flum DR, Salem L, Elrod JA, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 1903-8.
132. Patel JA, Colella JJ, Esaka E, Patel NA, Thomas RL. Improvement in infertility and pregnancy outcomes after weight loss surgery. *Med Clin North Am* 2007; 91: 515-28.
133. Sheiner E, Menes TS, Silverberg D, Abramowicz JS, Levy I, Katz M, et al. Pregnancy outcome of patients with gestational diabetes mellitus following bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 431-5.