

## DOCUMENTO DE CONSENSO

## Obesidad y fertilidad. Documento de posicionamiento

## Obesity and fertility. Position statement



I. Miñambres<sup>a,♦</sup>, A. de Hollanda<sup>b,\*,♦</sup>, N. Vilarrasa<sup>c</sup>, S. Pellitero<sup>d</sup>, M.A. Rubio<sup>e</sup>,  
L. Flores<sup>f</sup>, A. Caixàs<sup>g</sup>, S. Lobo<sup>h</sup>, J.I. Martínez Salamanca<sup>i</sup>, B. Acevedo<sup>j</sup>, V. Moizé<sup>k</sup>,  
A. Andreu<sup>l</sup>, J. Escalada<sup>m</sup> y en representación SEEN, SEEDO, SEF, AEU, SEGO, SEDYN<sup>♦</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona, Centro de Investigación biomédica en red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació, Badalona, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, IDISSC. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, SEEDO, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Departamento de Medicina Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, SEEDO, España

<sup>h</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Grupo de Interés de Endocrinología Reproductiva, Sociedad Española de Fertilidad (SEF), España

<sup>i</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Lyx Instituto de Urología, Universidad Francisco de Vitoria, Asociación Española de Urología, España

<sup>j</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Reproducción Asistida, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), España

<sup>k</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, Sociedad Española de Dietética y Nutrición (SEDYN), España

<sup>l</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, Sociedad Española de Dietética y Nutrición (SEDYN), Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, España

<sup>m</sup> Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), España

Recibido el 12 de octubre de 2022; aceptado el 13 de octubre de 2022

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amdehol@clinic.cat (A. de Hollanda).

♦ Han contribuido de forma similar en este manuscrito.

Este documento de posicionamiento que surge como iniciativa de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), a través de su Grupo de trabajo de Obesidad (GOSEEN), tiene como objetivo resaltar la relación entre la obesidad y la infertilidad, y proponer un abordaje y tratamiento específico con base en la evidencia científica, sin pretender hacer una revisión exhaustiva de la obesidad y la infertilidad. A este posicionamiento se han adherido otras sociedades implicadas en la atención de estos pacientes: la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Asociación Española de Urología (AEU), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Dietética y Nutrición (SEDYN). Es nuestra intención poner en evidencia que las personas con obesidad e infertilidad requieren un tratamiento especializado y multidisciplinar y en caso de ser candidatas a cirugía bariátrica se debería considerar como grupo prioritario cuando la probabilidad de embarazo se vea disminuida a corto plazo por la edad.

## Infertilidad como enfermedad asociada a la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica de tendencia epidémica en el mundo occidental y se ha convertido en uno de los retos más difíciles en salud pública. En España, la prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta (25-64 años) es del 39,3% y la de obesidad del 21,6% (el 22,8% en los varones y el 20,5% en las mujeres), aumentando esta con la edad de la población<sup>1</sup>. De seguir con el ritmo de crecimiento actual, en el 2030 en España habrá un 29,4% de adultos con obesidad<sup>2</sup>.

La obesidad se asocia o es directamente la causa de muchos otros trastornos y enfermedades bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia, el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, la esteatosis hepática, la enfermedad osteoarticular o el riesgo de desarrollo de distintas neoplasias<sup>3</sup>. Esto conlleva que las personas con obesidad tengan un riesgo cardiovascular y una morbilidad aumentadas<sup>4</sup>. Además, la obesidad es causa de enfermedades menos conocidas, como es la infertilidad, tanto femenina como masculina, que puede comprometer de forma significativa la salud y la calidad de vida de las personas afectadas<sup>5</sup>. En España, dependiendo de la definición, la infertilidad de causa femenina puede alcanzar hasta el 17,5%, entre los 30 y los 49 años<sup>6</sup>. Alrededor de 23% de las mujeres que se someten a técnicas de fertilización in vitro tienen sobrepeso u obesidad<sup>7</sup>. El peso que la obesidad supone en la etiología de la infertilidad es difícil de determinar debido a su contribución multifactorial.

## Obesidad e infertilidad femenina

Las mujeres con obesidad tienen una menor probabilidad de lograr una gestación de forma espontánea. El exceso de peso se asocia con ciclos menstruales anovulatorios, estimándose que la probabilidad de infertilidad anovulatoria en mujeres con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup> es más del doble respecto a mujeres con peso normal (RR 2,7 [2-3,7])<sup>8,9</sup>. Es frecuente la asociación entre obesidad y

síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), siendo esta la causa más frecuente de esterilidad por anovulación<sup>10</sup>. La obesidad exacerba diferentes aspectos reproductivos y metabólicos del SOPQ, contribuyendo a incrementar la probabilidad de irregularidad menstrual y de oligo/anovulación y ejerciendo un impacto negativo en la fertilidad de estas pacientes. En este contexto, la obesidad condiciona un estado de resistencia a la insulina, aumento de andrógenos, disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, entre otros cambios, que a su vez son los causantes de la alteración en la secreción de gonadotropinas por parte del hipotálamo y dificulta la formación de folículos<sup>11,12</sup>.

No obstante, la anovulación no es la única causa de la subfertilidad asociada a la obesidad. Se estima que por cada punto de incremento en el IMC por encima de 29 kg/m<sup>2</sup>, se reduce la probabilidad de embarazo espontáneo en un 5%, en mujeres con ciclos ovulatorios<sup>13</sup>. Algunas posibles causas de este fenómeno podrían ser el impacto de la obesidad sobre el deseo sexual, sobre la calidad de los óvulos y su capacidad de fecundación, así como alteraciones en el endometrio que dificultan la implantación y contribuyen a una mayor tasa de abortos.

La obesidad parece tener un impacto negativo sobre las técnicas de reproducción asistida (TRA). Las pacientes con obesidad tratadas mediante estimulación ovárica controlada requieren dosis hormonales mayores en los tratamientos, más días de estimulación y mayor tasa de cancelación de los mismos por respuesta inadecuada<sup>14</sup>. Según datos de la Society for Assisted Reproductive Technology (SART)<sup>15</sup>, el aumento en el IMC condiciona una disminución en el número de ovocitos recuperados y de la calidad de los embriones, así como una reducción en la tasa de fecundación e implantación y de recién nacidos vivos que pasa a ser del 31,4% en mujeres con IMC en rango normal al 21,2% en casos de IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup>. Las causas del menor éxito de la reproducción asistida en mujeres con obesidad son múltiples y podrían implicar alteraciones en la folículoogénesis, defectos de implantación, así como alteraciones en el desarrollo embrionario, entre otras<sup>14</sup>. Una reciente revisión sistemática concluye, sin embargo, que el impacto negativo de la obesidad sobre las tasas de embarazo clínico, nacido vivo y aborto espontáneo tras TRA es débil en términos absolutos y se necesitan estudios más consistentes sobre el tema<sup>16</sup>.

Aunque no es el foco del documento, la obesidad pregestacional aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas como la diabetes gestacional, la hipertensión inducida por la gestación, el riesgo de cesárea, la macrosomía, entre otras, intrincando la finalización del embarazo, además de aumentar el riesgo de obesidad en la descendencia<sup>17</sup>.

## Obesidad e infertilidad masculina

El factor masculino puede explicar entre el 20-50% de los casos de infertilidad de pareja<sup>18</sup> y la obesidad podría desempeñar un papel relevante. Dos revisiones sistemáticas objetivan que la presencia de obesidad en el varón conlleva una mayor probabilidad de presentar esterilidad (OR: 1,66 [IC del 95%, 1,53-1,79]) y peores resultados en las TRA<sup>19,20</sup>. Las causas son múltiples y se detallan a continuación.

En primer lugar, la obesidad en el varón, de manera similar a lo que ocurre en la mujer, es causante de una cascada de alteraciones hormonales que pueden conducir al hipogonadismo hipogonadotrofo funcional. Las causas del mismo son el descenso de SHBG, la aromatización de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo, que, junto a la resistencia a la insulina, la hiperleptinemia y el estado inflamatorio de bajo grado, entre otros mecanismos, provocan una disminución en la secreción de gonadotropinas<sup>21,22</sup>.

Además, la obesidad en el varón se relaciona con una mayor tasa de disfunción eréctil, que se puede presentar hasta en el 75% de los varones con obesidad grado 2 y 3<sup>23</sup>. Esta relación puede ser debida a los cambios hormonales descritos, a la presencia de síndrome metabólico o sus tratamientos o al daño vascular secundario.

En cuanto a la calidad seminal, los datos son menos concluyentes, aunque algunos estudios indican una mayor prevalencia de oligozoospermia y astenozoospermia<sup>19,24,25</sup>, alteraciones en el ADN, una reducción de la actividad mitocondrial y un incremento del estrés oxidativo seminal en personas con obesidad<sup>26-28</sup>. Se ha postulado que estos cambios podrían ser secundarios al propio hipogonadismo hipogonadotrofo funcional, a un aumento en la temperatura escrotal secundaria al aumento de adiposidad o al efecto deletéreo del estado proinflamatorio y el estrés oxidativo sobre la espermatogénesis<sup>29</sup>.

## Impacto de la pérdida de peso sobre la fertilidad

En la mujer, la pérdida ponderal mediante cambios en el estilo de vida o mediante cirugía bariátrica ha demostrado restaurar la ovulación, regularizar los ciclos menstruales y mejorar la fertilidad<sup>30,31</sup>. Por otra parte, aunque el impacto de la pérdida de peso sobre el éxito de los tratamientos de fertilidad es menos claro, la evidencia actual indica que podría ayudar a lograr un mayor número de gestaciones espontáneas, además de disminuir la dosis necesaria de tratamiento con gonadotropinas<sup>5,32,33</sup>.

Aunque el tratamiento farmacológico de la obesidad ofrece beneficios demostrados en salud<sup>34</sup>, la información disponible sobre la mejoría de la fertilidad es limitada y solo estudiada en mujeres<sup>35-37</sup>. Se necesitan, por lo tanto, estudios que evalúen si la pérdida de peso mediante fármacos antiobesidad mejora los resultados de fertilidad, además de definir para cada fármaco en concreto, según su farmacocinética y farmacodinámica, el momento preciso de su suspensión antes de planificar el embarazo.

En hombres, el descenso de peso, bien sea mediante cambios en el estilo de vida o cirugía bariátrica, conlleva una mejoría clara de los cambios hormonales característicos del hipogonadismo funcional secundario a la obesidad<sup>38-42</sup> y de la función eréctil<sup>43</sup>. Por el momento, los datos sobre parámetros espermáticos son menos claros. Se ha observado mejoría de la espermatogénesis tras intervención sobre estilos de vida en estudios aislados<sup>44</sup>, pero los efectos de la cirugía bariátrica no parecen observar un beneficio<sup>45</sup>.

Las pérdidas de peso necesarias para observar beneficios en los parámetros relacionados con la fertilidad son variables. No obstante, con las pérdidas de peso del 5-10% conseguidas con dieta y ejercicio se observa una mejoría

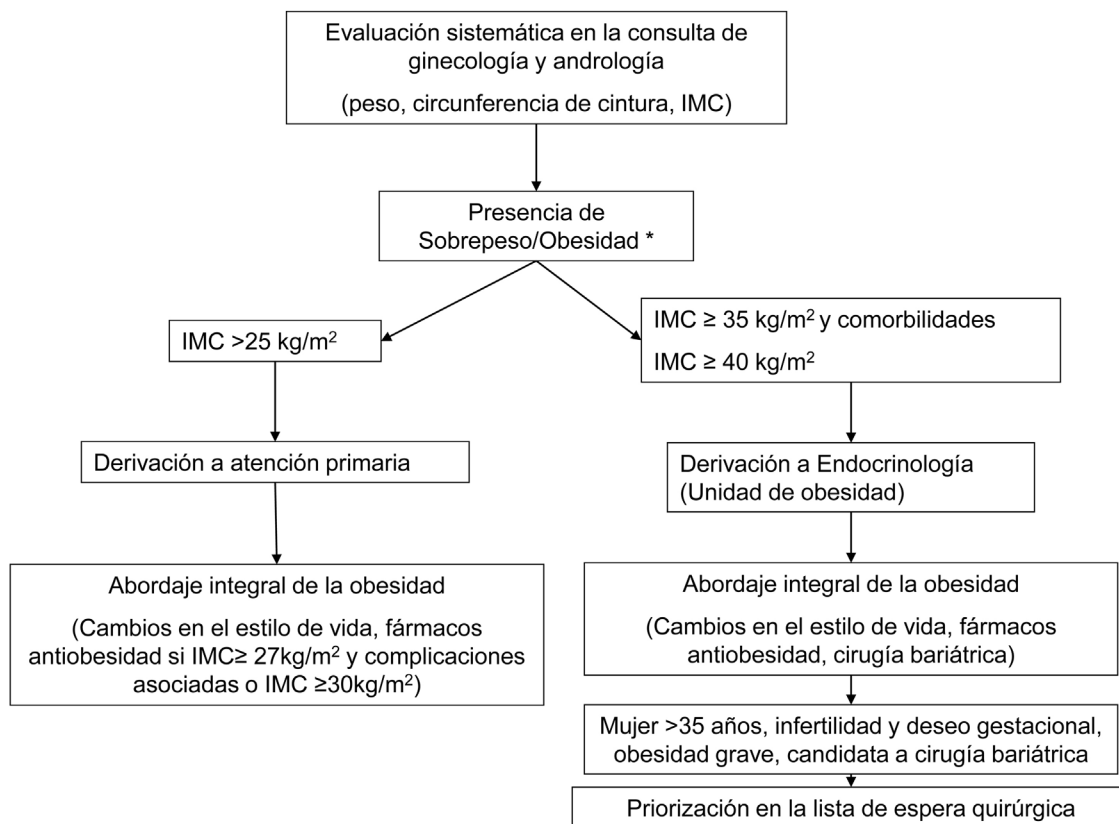
en el hipogonadismo funcional asociado a la obesidad, de la irregularidad menstrual y la anovulación asociada al SOPQ e incluso en la tasa de embarazos<sup>5,40,46</sup>.

## Recomendaciones sobre el tratamiento del sobrepeso y obesidad en personas con infertilidad

Dadas las evidencias actuales, la evaluación de la presencia de sobrepeso u obesidad será mandatoria en las consultas por infertilidad en Andrología o Ginecología. Para ello, será suficiente con la determinación del peso, talla y cintura (fig. 1). En presencia de obesidad e infertilidad, su tratamiento debe enfocarse, en primer lugar, a conseguir una pérdida de peso saludable y mantenida en el tiempo mediante cambios en el estilo de vida que incluyan la modificación de la dieta, el ejercicio físico y cambios conductuales. Este primer abordaje es la base de toda intervención con objetivo de pérdida de peso y debería plantearse a todo paciente con sobrepeso y obesidad que acuda a la consulta de Ginecología o Andrología por infertilidad. Dado que se ha observado un efecto sinérgico negativo sobre la fertilidad cuando ambos miembros de la pareja tienen obesidad<sup>47,48</sup>, se recomienda la pérdida de peso a ambos miembros de la pareja, aunque el efecto sobre la fertilidad masculina sea menos concluyente. Debe tenerse en cuenta además que un enfoque preventivo probablemente ofrezca una ventana más amplia de actuación. Dado que la consulta de Ginecología para revisión rutinaria constituye a menudo el único contacto de la mujer en edad fértil con el sistema sanitario, esta consulta es un punto clave en la prevención del sobrepeso y la obesidad, por lo que recomendamos la evaluación sistemática de la presencia de sobrepeso y obesidad y su derivación al médico de familia o al especialista de Endocrinología y Nutrición para establecer un plan de tratamiento consensuado.

En personas con  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  con complicaciones asociadas o  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , junto con las modificaciones en el estilo de vida, se deberá valorar añadir fármacos para reducir el peso corporal, teniendo en cuenta que su evidencia en cuanto a mejoría de la fertilidad es limitada y que deberán suspenderse antes de la búsqueda de gestación o de iniciar un tratamiento de fertilidad de acuerdo con las características farmacocinéticas y ficha técnica de cada fármaco. Por otra parte, ante la presencia de obesidad grado 2 ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) con enfermedades relacionadas con la obesidad u obesidad grado 3 ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), se contemplará la posibilidad de cirugía bariátrica, teniendo en cuenta que los resultados sobre fertilidad son más claros en la mujer y con menos evidencias en el varón.

En la figura 1 se resume al abordaje de la prevención y el tratamiento de la obesidad asociada a infertilidad. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que, a pesar del impacto negativo de la obesidad sobre la fertilidad, en mujeres con edad igual o superior a los 38 años el impacto negativo de la edad es muy superior y en estos casos debe priorizarse la consecución de embarazo a la pérdida de peso<sup>49</sup>.



**Figura 1** Esquema del abordaje la prevención y el tratamiento del sobrepeso u obesidad asociado a infertilidad.

## Áreas de mejora en el tratamiento de la obesidad asociada a infertilidad

El abordaje del sobrepeso y la obesidad será, por lo tanto, necesariamente multidisciplinar incluyendo tanto al médico de familia, endocrinólogos, dietistas-nutricionistas, psicólogos, especialistas en ejercicio físico, enfermería, ginecólogos y urólogos. La comunicación fluida entre los distintos profesionales en salud será clave de cara a consensuar el mejor abordaje en cada caso. Desafortunadamente, estos programas multidisciplinarios son muy escasos y las unidades de obesidad están limitadas al tratamiento de la obesidad grave. Será fundamental impulsar la creación de estos programas en Atención Primaria en coordinación con endocrinólogos especialistas en el tratamiento de la obesidad, para dar respuesta a la creciente demanda y donde puedan ser atendidos los pacientes con menor grado de obesidad.

En el caso del tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad, y teniendo en cuenta que se espera la aprobación de nuevos agentes con mayor potencia en cuanto a consecución de pérdida de peso, se necesitarán estudios que evalúen su impacto sobre la fertilidad y valorar la realización de estudios farmacoeconómicos de forma a conseguir su financiación por el Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, las largas y restrictivas listas de espera para cirugía bariátrica suponen otra limitación para el tratamiento de la obesidad en el contexto de la infertilidad. Dado el impacto ya mencionado de la edad sobre la fertilidad, este documento de posicionamiento propone concretamente la priorización en las listas de espera de cirugía bariátrica a

las mujeres con obesidad grave, infertilidad y edad superior a los 35 años de edad, teniendo en cuenta que se recomienda buscar la gestación pasados un mínimo de 12 meses después de la intervención bariátrica.

Este documento, además, reivindica que, a pesar de la gran repercusión en salud de la obesidad, esta continúa siendo una enfermedad crónica con poco reconocimiento y estigmatizada, tanto a nivel de la sociedad como sanitario. Existen en la actualidad pocas unidades para su correcto tratamiento, ausencia de financiación de su tratamiento farmacológico por el Sistema Nacional de Salud y largas listas de espera para cirugía bariátrica. Esta situación contribuye al deterioro en la calidad y expectativa de vida de las personas con obesidad. En el caso de la asociación entre obesidad e infertilidad, existe un escaso reconocimiento de la misma y solo a través de la formación del profesional sanitario, de las personas con obesidad y de la sociedad en general, implicando también a las autoridades sanitarias, se podrán impulsar nuevas estrategias para mejorar su correcta evaluación y la implantación de un tratamiento que sea eficaz en la mejoría de la fertilidad tanto femenina como masculina. El abordaje multidisciplinar de esta enfermedad es clave para mejorar la atención de estos pacientes.

## Información para pacientes

La obesidad puede considerarse una enfermedad epidémica en todo el mundo, tanto en países occidentales como en vías de desarrollo. Esta enfermedad crónica se asocia o

es directamente la causa de muchos otros problemas de salud y enfermedades bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, los problemas respiratorios o articulares e incluso un aumento en el riesgo de cáncer. Esto conlleva que las personas con obesidad tengan un riesgo cardiovascular y una mortalidad aumentadas. Además, la obesidad es causa de enfermedades menos conocidas, como son la infertilidad, tanto femenina como masculina, que pueden llegar a comprometer mucho la salud y la calidad de vida de las personas afectadas. Este documento conjunto entre las sociedades SEEN, SEEDO, SEGO, SEF, AEU y SEDYN pretende llamar la atención sobre el impacto de la obesidad sobre la fertilidad, tanto masculina como femenina, y consensuar un abordaje común. Concretamente propone la priorización en la lista de espera de la cirugía bariátrica de las mujeres con obesidad grave y edad mayor a 35 años. Se pretende visibilizar la necesidad de destinar recursos desde el Sistema Nacional de Salud para la creación de unidades multidisciplinarias para el abordaje de la obesidad, tanto a nivel hospitalario como de Atención Primaria, la necesidad de reducir las listas de espera de cirugía de la obesidad, valorar la financiación de los fármacos antioesidad y el desarrollo de estrategias con potencial impacto sobre la fertilidad en pacientes con obesidad.

## Bibliografía

- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:579-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.02.009>.
- World Obesity Atlas 2022. [consultado 27 Abr 2022]. Disponible en: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/WorldObesityAtlas2022.pdf>.
- Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. The SEEN comprehensive clinical survey of adult obesity: Executive summary. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68:130-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.05.003>.
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50-71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:763-78, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055643>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org); Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116:1266-85. [10.1016/j.fertnstert.2021.08.018](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.018).
- Cabrera-León A, Lopez-Villaverde V, Rueda M, Moya-Garrido MN. Calibrated prevalence of infertility in 30- to 49-year-old women according to different approaches: a cross-sectional population-based study. *Hum Reprod*. 2015;30:2677-85, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev226>.
- Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010;93:447-54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.032>.
- Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:171-7, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90465-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0).
- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994;5:247-50, <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-199403000-00016>.
- Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, la Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-92, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv029>.
- Norman JE. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction*. 2010;140:343-5, <http://dx.doi.org/10.1530/REP-10-0297>.
- Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:542-51, [http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61179-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61179-0).
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23:324-8, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem371>.
- Mahutte N, Kanga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:950-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogsc.2018.04.030>.
- Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016;105:663-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.008>.
- Ribeiro LM, Sasaki LMP, Silva AA, Souza ES, Oliveira Lyrio A, Figueiredo CMG, et al. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271:117-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.019>.
- Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, García-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS ONE*. 2013;8:e80410, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080410>.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6:811-6, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433>.
- Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Bio Med Online*. 2015;31:593-604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>.
- Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:459-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.002>.
- Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism —Pathophysiology, clinical implications and management. *Eur Endocrinol*. 2019;15:83-90, <http://dx.doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>.
- Ruiz S, Vázquez F, Pellitero S, Puig-Domingo M. ENDOCRINE OBESITY: Pituitary dysfunction in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2022;186:R79-92, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-21-0899>.
- Pizzol D, Smith L, Fontana L, Caruso MG, Bertoldo A, Demurtas J, et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: A systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:657-66, <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-020-09541-0>.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:221-31, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms050>.



25. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: A systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:293–311, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp047>.
26. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, BuckLouis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: Data from the LIFE study. *Hum Reprod*. 2014;29:193–200, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det428>.
27. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int*. 2012;110:863–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10813.x>.
28. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia*. 2011;43:121–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01032.x>.
29. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*. 2017;154:R123–31, <http://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0161>.
30. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.6.1502>.
31. Casals G, Andreu A, Barral Y, Ventosa S, Redondo M, Torres F, et al. Bariatric surgery on reproductive outcomes: The impact according to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome and surgical procedures. *Obes Surg*. 2021;31:2590–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-021-05297-x>.
32. Milone M, de Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, SosaFernandez LV, Campana G, et al. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes Surg*. 2016;26:443–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1998-7>.
33. Grzegorzczak-Martin V, Fréour T, de Bantel Finet A, Bonnet E, Merzouk M, Roset J, et al. IVF outcomes in patients with a history of bariatric surgery: A multicenter retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 2020;35:2755–62, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa208>.
34. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019;92:170–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>.
35. Salamun V, Jensterle M, Janez A, VrtacnikBokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: A pilot randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:1–11, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0175>.
36. Tong J, Xiang L, Niu Y, Zhang T. Effect of orlistat intervention on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcome in overweight/obese infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2022;1–5, <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2022.2028769>.
37. Hazlehurst JM, Singh P, Bhogal G, Broughton S, Tahrani AA. How to manage weight loss in women with obesity and PCOS seeking fertility? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14726>.
38. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:1835–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-012-0734-9>.
39. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JL. Prevalence of "obesity-associated gonadal dysfunction" in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:390–408, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx012>.
40. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:829–43, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0955>.
41. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *World J Mens Health*. 2020;38:256–70, <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.190061>.
42. Mora M, Aranda GB, de Hollanda A, Flores L, Puig-Domingo M, Vidal J. Weight loss is a major contributor to improved sexual function after bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2013;27:3197–204, <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-2890-y>.
43. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, Glina S, Bernardo WM. What is the impact of bariatric surgery on erectile function? A systematic review and meta-analysis. *Sex Med Rev*. 2017;5:393–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.03.008>.
44. Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*. 2011;8:24, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-8-24>.
45. Gao Z, Liang Y, Yang S, Zhang T, Gong Z, Li M, et al. Bariatric surgery does not improve semen quality: Evidence from a meta-analysis. *Obes Surg*. 2022;32:1341–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-022-05901-8>.
46. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2017;23:681–705, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx027>.
47. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Noh EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22:1634–7, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem035>.
48. Petersen GL, Schmidt L, Pinborg A, Kamper-Jørgensen M. The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: A nationwide register-based cohort study. *Fertil Steril*. 2013;99:1654–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.092>.
49. Johnson JA, Tough S, SOGC Genetics Committee. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34:80–93, [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35138-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35138-6).