

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Obesidad como factor pronóstico reproductivo en ciclos de fecundación in vitro-inyección espermática intracitoplasmática



Cecilia Oliver Sánchez*, Pilar Matallín Evangelio, Irene Eleno Buendicho, Ana Belén Oliva García, Silvia Inés Delgado García, Nieves Cremades y Juan Carlos Martínez Escoriza

Unidad de Reproducción, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 21 de octubre de 2013; aceptado el 15 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 10 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Resultados ciclos
fecundación in vitro-
inyección espermática
intracitoplasmática;
Embarazo;
Nacido vivo

Resumen

Objetivo: Comparar los resultados reproductivos en función del índice de masa corporal (IMC) en las pacientes sometidas a ciclos de FIV-ICSI.

Sujeto y métodos: Ochocientos sesenta y tres ciclos de FIV-ICSI sometidos a estimulación ovárica controlada con protocolo de antagonistas de la GnRH.

Resultados: Se encontraron diferencias en la edad media de las pacientes de los diferentes grupos, no clínicamente relevantes (± 1 año). No se encontraron diferencias significativas en la duración de la estimulación, ni en la dosis total de gonadotropinas utilizadas entre los diferentes grupos. Sin embargo, hubo menor número de folículos seleccionados, ovocitos recuperados, ovocitos maduros y de embriones disponibles para transferir al incrementarse el IMC, siendo las diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los resultados reproductivos; la tasa de embarazo clínico y nacido vivo se reduce progresivamente a medida que aumenta el IMC, siendo las diferencias estadísticamente significativas (grupo I: 41,4%, grupo II: 32,5%, grupo III: 29,6%; $p < 0,05$).

Conclusiones: El sobrepeso y la obesidad empeoran los resultados reproductivos en ciclos de FIV-ICSI, reduciéndose de forma significativa la tasa de embarazo clínico y nacido vivo a medida que aumenta el IMC.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Obesity;
In vitro fertilization-
intracytoplasmic sperm
injection cycles
outcomes;

Obesity as a reproductive prognostic factor in in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection cycles

Abstract

Objective: To compare reproductive outcomes in our in vitro fertilization (IVF) program according to women's body mass index (BMI).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cecilia_oliver@hotmail.com (C. Oliver Sánchez).

Pregnancy;
Live birth

Subjects and methods: We included a total of 863 IVF-intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles with controlled ovarian stimulation with GnRH antagonists.

Results: Patient age differed among the BMI groups but this difference was not clinically relevant (± 1 year). No significant differences were found among BMI groups in the duration of ovarian stimulation or in the total follicle-stimulating hormone dose used. However, there were significantly fewer selected follicles, retrieved oocytes, mature oocytes and transferred embryos at higher BMIs. Rates of pregnancy and live births were progressively and significantly reduced as BMI increased (group I: 41.4%, group II: 32.5%, group III: 29.6%; $P < .05$).

Conclusions: Female overweight and obesity impair IVF outcomes. Pregnancy and live birth rates were progressively reduced as BMI increased.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es actualmente un problema de salud mundial y una epidemia con un impacto importante sobre la morbilidad por enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea de sueño, enfermedades gastrointestinales y diversos tipos de cáncer (endometrio, mama, ovario y colorrectal)¹. En EE. UU., Australia y muchos países europeos, más del 50% de la población adulta presenta sobrepeso (≥ 25 kg/m²), el 30% obesidad (≥ 30 kg/m²) y un 6% obesidad mórbida (≥ 35 kg/m²)²⁻⁵. En el campo de la reproducción, la obesidad se asocia a esterilidad⁶⁻⁸, subfertilidad (retraso en la concepción)⁹⁻¹¹, aborto¹²⁻¹⁸, complicaciones obstétricas¹⁹⁻²¹ e incremento de la morbilidad perinatal²²⁻²⁵. El mecanismo implicado en los pobres resultados reproductivos de estas pacientes es complejo y probablemente multifactorial. La resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la elevación de los niveles de leptina podrían estar implicados^{7,26}.

La obesidad puede también empeorar el resultado de las técnicas de reproducción asistida (TRA) *in vitro*. Se requieren mayores dosis de gonadotropinas²⁷⁻³⁰, existe un deterioro significativo de la calidad ovocitaria y embrionaria^{12,20,27,30-34} y un incremento de la tasa de aborto^{12-18,21,28}; sin embargo, otros autores no encuentran diferencias en estos parámetros en función del índice de masa corporal (IMC)^{13,35-37}. También el desarrollo endometrial puede verse afectado negativamente por la obesidad¹⁵.

El objetivo del presente trabajo es comparar los resultados reproductivos en función del IMC en las pacientes sometidas a ciclos de fecundación *in vitro* (FIV), en la Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario de Alicante.

Métodos

Este estudio cuenta con la aprobación expresa del comité de ética y de ensayos clínicos del Hospital General Universitario de Alicante.

Población de estudio

De forma retrospectiva, se analizaron un total de 863 ciclos de FIV-ICSI en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada con protocolo de antagonistas de la GnRH, en la Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario

de Alicante desde enero del 2004 hasta diciembre del 2011. Sólo se incluyeron en el estudio ciclos con transferencia embrionaria (1 o 2 embriones). En cada paciente, previo al inicio de la estimulación ovárica, se obtuvo el IMC. Comparamos los resultados reproductivos (tasa de embarazo clínico, tasa de aborto y nacido vivo) en función del IMC (calculado como peso/altura²). Las pacientes fueron divididas en 3 grupos: grupo I: normopeso (IMC 20-24,9 kg/m²) (n = 601; 67,30%); grupo II: sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) (n = 191; 22,13%), y grupo III: obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) (n = 71; 8,22%). Se excluyó a los pacientes con patología uterina (miomas submucosos o intramurales de más de 3 cm, pólipos endometriales, adherencias o malformaciones uterinas congénitas), aborto de repetición o el factor masculino severo (< 5 millones espermatozoides/ml en eyaculado).

Protocolos de estimulación ovárica

Fueron seleccionados únicamente aquellos ciclos en los que en la estimulación ovárica controlada se utilizó un protocolo corto de antagonistas de la GnRH. Se excluyeron, por tanto, aquellos ciclos en los que se utilizaron otros protocolos.

En el protocolo corto con antagonistas, las pacientes, previo a la estimulación ovárica con FSH, recibieron tratamiento con anticonceptivos por vía oral (3 mg de drospirenona con 0,03 mg de etinilestradiol; Dretine® [Teva Pharma, Petaj Tikva, Israel] o Drosure® [Effik]). La estimulación ovárica se inició 5 días después de haber suspendido los anticonceptivos por vía oral. La dosis utilizada de antagonistas fue de 0,25 mg (Cetrotide®, Merck-Serono, Darmstadt, Alemania) que se inició de forma variable los días 5 o 6 del ciclo.

En la estimulación ovárica controlada, se utilizaron tanto FSH recombinantes (Gonal-F® Serono; o Puregon®, Organon, Oss, Holanda) como gonadotropinas urinarias (Menopur®; Ferring, Ferring, Inglaterra) o LH recombinante (Luveris®; Serono). Las dosis de FSH y/o LH seleccionadas fueron elegidas teniendo en cuenta la edad de la paciente, el recuento de folículos antrales, la analítica hormonal basal y la respuesta a ciclos de estimulación previos (en aquellos casos en los que disponíamos de este dato). El primer control tras el inicio de la estimulación ovárica se realizó el quinto día, posteriormente los controles fueron cada 48 horas. La dosis de gonadotropinas se fue ajustando según el nivel de estradiol (E₂) en sangre y la respuesta ovárica medida mediante ecografía transvaginal. La gonadotropina coriónica humana (Ovitrelle®, Serono) se administró de forma subcutánea

cuando al menos 2 de los folículos estimulados tenían una medida igual o superior a 18 mm. La punción ovárica se realizó a las 36 h de la administración de la gonadotropina coriónica humana.

La transferencia embrionaria se realizó en día 2 o 3 tras la punción ovocitaria, vía transvaginal bajo control ecográfico. Posteriormente, se pautó progesterona micronizada intravaginal (400 mg /día; Progeffik®, Laboratorios Effik, o Utrogestan®, SEID) desde el día de la transferencia embrionaria hasta conocer el resultado del test de gestación.

Seguimiento

Trece días después de la punción folicular, se cuantificó la BhCG en sangre, considerando como positivo un valor superior a 10 mU/ml. Tras una resultado positivo de BhCG, se realizaron 2 ecografías vía vaginal; la primera de ellas, en torno a las 5-6 semanas de gestación, para confirmar gestación intrauterina y número de sacos gestacionales, y la segunda en torno a la 7-8 semanas de gestación, para comprobar gestación evolutiva. La administración de progesterona micronizada por vía vaginal se mantuvo hasta finalizar el primer trimestre de gestación.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 15.0 (Chicago, EE. UU.). Los datos están expresados como media $\pm$ desviación estándar. Se utilizaron el test de la t de Student para las variables cuantitativas y el test de la chi al cuadrado para las cualitativas. Consideramos significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En la [tabla 1](#) se analizan las características clínicas y los parámetros de respuesta ovárica a la estimulación en nuestras pacientes. Encontramos diferencias en la edad media de las pacientes de los diferentes grupos de IMC, aunque no fueron clínicamente relevantes (± 1 año). No encontramos diferencias significativas ni en la duración de la estimulación, ni en la dosis total de gonadotropinas utilizadas entre los diferentes grupos; sin embargo, se recuperaron menos ovocitos, hubo menos ovocitos maduros y menor número de embriones disponibles para transferir al incrementarse el IMC, siendo las diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias en la tasa de fecundación, el día de transferencia embrionaria o el número de embriones transferidos.

No encontramos diferencias entre los diferentes grupos de IMC en la tasa de ciclos cancelados por baja respuesta (el 2,8, el 1,8 y el 1,2%, respectivamente) o por no embriones (el 9,5, el 10,5 y el 11,1%, respectivamente). Únicamente analizamos los resultados de los ciclos con transferencia embrionaria.

En la [tabla 2](#) se analizan los resultados reproductivos entre los diferentes grupos de IMC. Encontramos que la tasa de embarazo clínico y nacido vivo, se reduce progresivamente a medida que aumenta el IMC, siendo las diferencias estadísticamente significativas (grupo I: 41,4%, grupo II: 32,5%, grupo III: 29,6%; $p < 0,05$). La tasa de aborto fue en el grupo I: 5,70%, grupo II: 3,70%, y finalmente, en el grupo III: 4,20%. No encontramos, por tanto, diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aborto clínico o embarazo ectópico entre los grupos de estudio.

Tabla 1 Características descriptivas del grupo de estudio (n = 863)

IMC (kg/m ²)	Grupo 1 (n = 601) 20-24,9	Grupo 2 (n = 191) 25-29,9	Grupo 3 (n = 71) > 30
Edad (años)	34,2 $\pm$ 3,5	35,4 $\pm$ 3,6*	34,2 $\pm$ 4,6**
Dosis FSH (UI)	2978 $\pm$ 1225	3122 $\pm$ 1161	2980 $\pm$ 1226
Días	10,63 $\pm$ 1,9	10,85 $\pm$ 1,7	10,9 $\pm$ 1,9
Número de folículos	13,7 $\pm$ 6,6	12,59 $\pm$ 6,3*	12,04 $\pm$ 6,9***
Ovocitos punción	12,49 $\pm$ 6,6	11,28 $\pm$ 6,2*	10,52 $\pm$ 6,7**
Número MIH totales	9,45 $\pm$ 5,4	8,56 $\pm$ 5,05*	7,32 $\pm$ 4,2**
Embriones totales	5,4 $\pm$ 3,4	4,75 $\pm$ 3,0*	3,9 $\pm$ 2,6**

* $p < 0,05$ obtenido de la comparación entre grupo 1 y grupo 2.

** $p < 0,05$ obtenido de la comparación entre grupo 2 y grupo 3.

*** $p < 0,05$ obtenido de la comparación entre grupo 1 y grupo 3.

Se presentan datos de media $\pm$ DE.

Tabla 2 Resultados reproductivos por grupos

IMC	I. 20-24,9 (n = 601)	II. 25-29,9 (n = 191)	III. > 30 (n = 71)	p
Embarazo clínico	41,40%	32,50%	29,60%	$p < 0,01$
Aborto	5,70%	3,70%	4,20%	NS
Ectópico	1,30%	1,60%	0	NS
Nacido vivo	34,40%	27,20%	25,40%	$p < 0,05$
Ciclos cancelados	12,50%	12,80%	12,30%	NS

NS: no significación estadística.

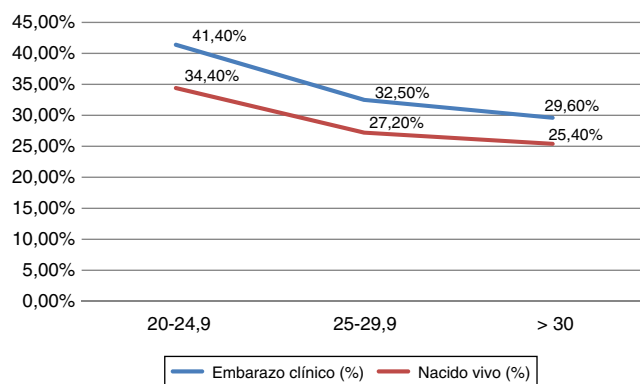


Figura 1 Tasas de embarazo clínico y nacidos vivos según grupos de IMC.

En la [figura 1](#) se muestra gráficamente la disminución significativa en la tasa de embarazo clínico y nacido vivo al incrementarse el IMC.

Discusión

Nuestro estudio demuestra que el sobrepeso y la obesidad afectan negativamente a los resultados reproductivos en ciclos de FIV-ICSI. Las mujeres obesas presentan casi 3 veces más riesgo de esterilidad en ciclos naturales que las mujeres con peso normal³⁸ y también tienen menos probabilidad de conseguir un embarazo con TRA^{27,39}.

La afectación de la función ovárica y de los resultados reproductivos a consecuencia del exceso de peso parecen relacionarse con 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 la acción de la insulina y otras hormonas de regulación energética, como leptina, adiponectina, resistina y ghrelina^{28,40-43}. Este perfil endocrino conduce a las 3 principales características fisiopatológicas por las que la obesidad afecta a la reproducción: el hiperinsulinismo, el hiperandrogenismo funcional y la anovulación^{28,40,42}. Tales alteraciones pueden afectar al crecimiento folicular, el desarrollo embrionario y la implantación tanto en ciclos de concepción natural como asistida^{40,44,45}. Así Fertilish et al.⁴⁶ describieron que, por cada aumento en una unidad de IMC en mujeres obesas, la probabilidad de embarazo disminuía un 16% en FIV. De igual modo, cada reducción de una unidad en el IMC aumenta la posibilidad de embarazo en un 19%.

Se ha descrito que las mujeres obesas bajo estimulación ovárica controlada (EOC) para ciclos de FIV, debido a lo que denominan un estado de resistencia a gonadotropinas, requieren periodos más largos de estimulación ovárica, mayores dosis de gonadotropinas, mayores tasas de cancelación, disminución de la concentración intrafolicular de HCG, menores picos de E2 y menor recuperación ovocitaria^{4,28,33,44,47,48}. Recientemente, Bellver et al.¹⁶, en un amplio estudio unicéntrico, que incluyó 6.500 ciclos de FIV en mujeres obesas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), describen un incremento significativo en las dosis de gonadotropinas administradas

durante la EOC, aunque sin diferencias en la duración de la estimulación, en el número de ovocitos recuperados u ovocitos maduros (metafase II). Otros autores no encuentran estos efectos deletéreos de la obesidad en la respuesta a la estimulación ovárica en ciclos de FIV³⁵⁻³⁷. En nuestro trabajo, no encontramos diferencias significativas ni en la duración de la estimulación, ni en la dosis total de gonadotropinas utilizadas en ninguno de los 3 grupos de estudio. Sin embargo, o quizás por ello, sí encontramos diferencias en cuanto a parámetros de respuesta ovárica, como son el número de folículos estimulados, el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros recuperados (MII) y el número de embriones disponibles para transferir, los cuales van disminuyendo a medida que va aumentando el IMC, al igual que encuentran otros autores^{20,28,32,33,50}. Pese a todo, no hay consenso en la literatura, ya que otros estudios no encuentran esta asociación^{13,16,35}; bien es cierto que en el nuestro solo utilizamos un protocolo de estimulación (antagonistas), mientras que el resto de estudios utilizan ambos protocolos (antagonistas y agonistas) y esto podría crear factores de confusión.

A pesar de encontrar una disminución del número de embriones disponibles para ser transferidos, no hallamos diferencias en el número de embriones transferidos y criopreservados finalmente, ni en la calidad de los mismos, según parámetros morfológicos de calidad ovocitaria y embrionaria. La valoración de la calidad embrionaria sobre la base solo de este tipo de criterios podría explicar, al menos en parte, las discrepancias entre los diferentes estudios y, por ello, sería deseable que se realizasen estudios analizando otros parámetros morfológicos, moleculares o metabólicos que sean más objetivables y, por tanto, con menor variabilidad interobservador.

En relación con los resultados reproductivos en pacientes obesas sometidas a ciclos de FIV, se han descrito tasas reducidas de recién nacidos vivos, debido a una combinación de bajas tasas de implantación y de gestación (no solo en ciclos de reproducción asistida, sino también en mujeres obesas tras inducción de la ovulación)^{16,35,50-53}, altas tasas de abortos, tanto bioquímicos como clínicos, y mayor frecuencia de complicaciones durante la gestación⁵³. En una reciente revisión sistemática sobre el efecto de la obesidad sobre las TRA, se concluyó que las tasas de gestación en mujeres sin sobrepeso ($20-25 \text{ kg/m}^2$) eran significativamente mayores que en aquellas con sobrepeso ($> 25 \text{ kg/m}^2$) u obesidad ($> 30 \text{ kg/m}^2$)³¹. Igualmente, Bellver et al.¹⁶, en un amplio estudio sobre el impacto de la obesidad en los resultados de FIV, también encuentran que las tasas de implantación, embarazo y recién nacido vivo son significativamente menores en mujeres obesas; de hecho, las tasas de embarazo y nacido vivo se reducen progresivamente con cada unidad de IMC, con una *odds ratio* de 0,984 (IC del 95%, 0,972-0,997) y de 0,981 (IC del 95%, 0,967-0,995), respectivamente. En nuestro estudio, encontramos datos que concuerdan con estos autores, ya que la tasa de embarazo clínico y nacido vivo se reduce progresivamente a medida que aumenta el IMC, siendo las diferencias estadísticamente significativas (grupo I: 41,4%, grupo II: 32,5%, grupo III: 29,6%; $p < 0,05$). Sin embargo, pese a estas evidencias sobre el efecto negativo de la obesidad sobre las tasas de gestación; otros autores no han encontrado ninguna asociación significativa entre el incremento del IMC y la posibilidad de gestación tras FIV^{28,30,36,49}.

Se han descrito mayores tasas de aborto, tanto bioquímicos como clínicos, en mujeres obesas embarazadas, tanto si dicha gestación es espontánea^{17,54-56}, como si es resultado de una inducción de la ovulación^{49,55,57} o de ciclos de FIV-ICSI^{12,13,28,52}. En una revisión sistemática³¹ y un reciente metaanálisis³⁴ respecto al efecto del IMC sobre el riesgo de aborto tras una gestación espontánea o tras TRA, encuentran que las mujeres con sobrepeso tenían mayores probabilidades de tener un aborto. Sin embargo, en otros estudios¹⁶, incluido el nuestro, no encontramos diferencias en la tasa de aborto clínico entre los grupos de IMC (normopeso, sobrepeso u obesidad). Winter et al.⁵⁸ relacionaron el mayor riesgo de aborto precoz con la mala calidad embrionaria frecuentemente asociada^{12,50,59} más que con la obesidad en sí⁵⁸.

Algunos autores apuntan a que los malos resultados reproductivos de las pacientes obesas sometidas a FIV podrían estar más relacionados con el endometrio (o ambiente uterino) que con el complejo ovocito-embrión. El mejor modelo humano para diferenciar ambos componentes es el modelo de donación ovocitaria, en el que ovocitos de mujeres sanas, jóvenes y no obesas, son donados a receptoras con diferente IMC. Algunos estudios recientes han evaluado las tasas de implantación, gestación y aborto tras donación ovocitaria respecto al IMC de la receptora^{14,15,60,61}. En el estudio desarrollado por Bellver et al.¹⁵ (que es el que ha incluido un mayor tamaño muestral), se observó una tendencia no significativa hacia una menor tasa de implantación y gestación, y una mayor tasa de aborto y embarazo ectópico, conforme aumentaba el IMC. Otros 2 estudios recientes llegan a resultados similares^{62,63}.

Por tanto, estos estudios parecen indicar que el endometrio, o su entorno, desempeñan un papel más importante de lo que se pensaba hasta el momento en los malos resultados reproductivos de las mujeres obesas. Sin embargo, otros no encontraron impacto de la obesidad sobre los resultados gestacionales^{60,61}. Luke et al.⁶⁴, en un reciente estudio con un gran tamaño muestral (45.163 ciclos con transferencia embrionaria), concluyen que la obesidad se asocia a una reducción significativa de las tasas de gestación cuando se utilizan ovocitos propios, pero no cuando se utilizan ovocitos de donante, lo cual, en contra de lo anteriormente expuesto, indica una peor calidad embrionaria en mujeres obesas.

Por lo tanto, existen discrepancias en la literatura médica actual respecto a la influencia de la obesidad en estos parámetros de calidad ovocitaria y embrionaria o el papel que desempeña el endometrio. Esto podría ser debido a diferencias metodológicas (los diferentes puntos de corte utilizados para definir la obesidad en los que en muchos casos aúnan mujeres con sobrepeso y obesas en el mismo grupo, al tipo de obesidad evaluada, etc.), al hecho de que sean retrospectivos y algunos de ellos multicéntricos, e incluso a diferencias en el patrón endocrino-metabólico de cada mujer, que puede variar entre pacientes pertenecientes al mismo grupo de IMC.

Podemos concluir, por tanto, que el sobrepeso y la obesidad afectan negativamente a los resultados reproductivos en ciclos de FIV-ICSI, reduciéndose de forma significativa la tasa de embarazo clínico y nacido vivo, a medida que aumenta el IMC. Para explicar estos hallazgos habría que investigar más sobre el papel que desempeñan los gametos, los embriones y el endometrio, el cual no está bien

determinado. Aunque el hecho de no encontrar diferencias en la calidad ovocitaria ni embrionaria entre los diferentes grupos de IMC nos invita a pensar que la influencia del endometrio o su entorno podrían desempeñar un papel más importante de lo que se pensaba hasta el momento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriquez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med.* 1999;341:1097–105.
2. Norman RJ, 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.
3. International Obesity Task Force and European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The case for action. London: International Obesity Task Force and European Association for the Study of Obesity, 2002 [consultado Ago 2013]. Disponible en: <http://www.iotf.org>
4. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of the World Health Organization on obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.
5. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *J Am Med Assoc.* 2010;303:235–41.
6. Law DCG, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007;22:414–20.
7. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23:324–8.
8. Awartani KA, Nahas S, Al Hassan SH, Al Deery MA, Coskun S. Infertility outcome in sub groups of obese population. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009. 7:52.
9. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Sáez-Lloret I, Bisi L, and the European Study Group on Infertility and Subfecundity. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1072–9.
10. Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Hum Reprod.* 2009;24:226–32.

11. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hath EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod.* 2010;25:253–64.
12. 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.
13. Wang JX, Davie MJ, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: Retrospective study. *BMI.* 2000;321:1320–1.
14. 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.
15. 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.
16. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome with affecting embryo quality. *Fertil Steril.* 2010;93:447–55.
17. 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.
18. Veleza Z, Tiitinen A, Vilska S, Hydén-Granskog C, Tomás C, Martikainen H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod.* 2008;23:878–84.
19. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103:219–24.
20. 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.
21. Koning AMH, Kuchenbecker WKH, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: A framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update.* 2010;16:246–54.
22. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 1998;228:147–52.
23. Kristensen J, Westergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG.* 2005;112:403–8.
24. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: A study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol.* 2005;106:250–9.
25. Chen A, Feresu SA, Fernandez C, Rogan WJ. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology.* 2009;20:74–81.
26. Diamanti-Kandaraki E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev.* 2001;3:231–8.
27. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotropin for ovulation induction. *Hum Reprod.* 1994;9:420–3.
28. Fedorcsak 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.
29. Dechaud H, Anahory T, Reytman 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.
30. 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.
31. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13:433–44.
32. Krizanovska K, Ulcova-Galova Z, Bouse V, Rokyta Z. Obesity and reproductive disorders. *Sb Lek.* 2002;103:517–26.
33. 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.
34. 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;90:714–26.
35. Nichols JE, Crane MM, Higdon HL, Miller PB, Boone WR. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2003;79:645–7.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Zaadstra 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.
40. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update.* 2003;4:359–72.
41. Budak E, Fernández M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY-36 with the reproductive system. *Fertil Steril.* 2006;85:1563–81.
42. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2006;12:542–51.
43. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007;22:414–20.
44. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535–82.
45. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: A review. *Fertil Steril.* 2002;77:433–44.
46. Fertilish 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.
47. 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.
48. Loh S, Wang JX, Matthews 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.
49. Mulders AG, Laven JS, Imani B, Eijkelmans 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.
50. 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.
51. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod.* 2007;22:2488–93.
52. 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.
53. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006;12:562–8.

54. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:128–31.
55. Norman RJ, Cark AM. Obesity an reproductive disorders: A review. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10:55–63.
56. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. ABC of obesity. Obesity and reproduction. *BMJ.* 2006;333:1159–62.
57. Wang JX, Davie MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res.* 2002;10:551–4.
58. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2002;17:3220–3.
59. Cano F, García-Verlasco 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.
60. Wattanakumtornkul S, Damario M, Hall S, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril.* 2003;80:336–40.
61. 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.
62. Dessolle L, Daraï E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: A multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod.* 2009;24:3082–9.
63. DeUgarte DA, DeUgarte CM, Sahakian V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. *Fertil Steril.* 2010;93:1008–10.
64. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod.* 2011;26:245–52.