



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Obesidad: epidemia del siglo XXI y su relación con la fertilidad

Obesity: an epidemic of the 21st century and its relation to fertility

Rodrigo Enríquez-Reyes^a✉

^a Ginecólogo. Unidad de Medicina Reproductiva. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 14 06 2020.

Aceptado: 18 11 2020.

Palabras clave:

Obesidad; Infertilidad;
Fertilidad.

Key words:

Obesity; Infertility;
Fertility.

RESUMEN

En Chile, la obesidad y el sobrepeso han presentado un constante incremento, en las últimas décadas. Cifras del Ministerio de Salud (MINSAL) dan cuenta de un aumento de prevalencia, desde un 61% en 2003, hasta una preocupante estimación de 74% de la población adulta, en 2019 según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) estimó que 4 millones de adultos chilenos padecían de obesidad en 2019, situando a Chile como el país latinoamericano con el más alto índice de la condición. El porcentaje de la población adulta, en edad reproductiva, que presenta obesidad, se estima en 9 -18% para hombres y 12 -28% para mujeres. El exceso de grasa corporal tiene serias consecuencias adversas, para el potencial fértil y la capacidad reproductiva de las parejas, comprometiendo fecundidad y determinando infertilidad, trastornos de la ovulación, función sexual y peores resultados en técnicas de reproducción asistida y pronóstico obstétrico.

SUMMARY

In Chile, excess weight and obesity have shown a steady increase over the last decades. Data from the ministry of health (MINSAL) show a rise in prevalence from 61% in 2003 to an alarming 74% of the adult population by 2019 according to the Organization for Economic Cooperation and Development (OCDE). The United Nations Food and Agriculture Organization (FAO) estimates that 4 million adult Chileans suffered obesity in 2019, placing Chile as the country in Latin America with the highest incidence of the condition. The percentage of reproductive age adults that suffer obesity is estimated in 9-18% for men and 12-28% for women. The excess body fat has serious detrimental effects on fertility potential and the reproductive capacity of couples compromising fecundity and causing anovulatory infertility and sexual dysfunction as well as poorer results in assisted reproductive technologies and obstetric outcome.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: renriquez@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.11.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La obesidad, en Chile y el mundo, ha presentado un gradual aumento hasta las preocupantes cifras que hoy ostenta. Las mediciones efectuadas por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), han mostrado un incremento de 34,4% de obesos en 2016, hasta un alarmante 74% de la población adulta chilena, que sufre de sobrepeso y obesidad en 2019¹, situando a Chile como el país OCDE con más altos índices de esta condición, por sobre México (72,5%) y Estados Unidos (71%). El porcentaje de individuos en edad reproductiva que es obeso supera el 15-30% de la población^{2,3}. Las consecuencias de esta condición sobre la salud de un individuo y su capacidad fértil son reconocidas y abarcan alteraciones en el más amplio ámbito de la reproducción, alterando factores psicosociales, capacidad coital, libido y ovulación, así como parámetros hormonales, bioquímicos, generando infertilidad y graves consecuencias adversas para la gestación, parto y descendencia. Por ello, el objetivo de este trabajo es discutir los mecanismos mediante los cuales la obesidad afecta la capacidad reproductiva de hombres y mujeres, que son complejos, multifactoriales y con frecuencia no del todo elucidados.

OBESIDAD EN EL HOMBRE

La obesidad afecta la fertilidad masculina, a través de variados mecanismos psicosociales, mecánicos y hormonales. La obesidad determina una disminución de libido, una baja en la frecuencia coital y disfunción eréctil, disminuyendo los niveles de testosterona y alterando los parámetros seminales³⁻⁸.

La obesidad se asocia a mayor estrés oxidativo, inflamación y resistencia a la leptina e insulina, todos implicados en daño vascular y en la disfunción eréctil³. El 67% de los varones con disfunción eréctil son obesos. Un hombre obeso tiene 2-3 veces mayor probabilidad de presentar disfunción eréctil^{3,4}. Una política para bajar de peso y combatir la resistencia a la insulina, contribuyen a la eficacia de las terapias médicas en el manejo de la disfunción^{3,4}.

El rol de la obesidad en generar hipogonadismo hipogonadotrópico secundario y su efecto deletéreo en los niveles de testosterona total y libre y espermatogénesis han sido bien documentados⁹⁻¹². Los hombres obesos presentan mayores índices de fragmentación del ADN espermático¹¹, a pesar de esto, la evidencia disponible de que el sobrepeso y obesidad alteren los parámetros espermáticos es conflictiva debido a la ausencia de estudio controlados correctamente empoderados. Algunos meta-análisis no han reportado una asociación entre índice de masa corporal (IMC) y alteración de parámetros seminales¹³⁻¹⁵, mientras que otros han asociado a la obesidad con una disminución de la motilidad, concentración

y recuento espermático¹⁶ y a un aumento de oligo-azoospermia^{17,18}.

El meta-análisis presentado por Rastrelli G. et al.⁹, encontró que la obesidad masculina no parece tener un impacto adverso sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida. Así mismo, Lee Y. et al. presentaron los resultados de un meta-análisis acerca de los efectos que la cirugía bariátrica tiene sobre niveles endocrinos y parámetros seminales, en hombres obesos. Post cirugía, se observó un incremento de la testosterona total y libre, y una disminución de los niveles de estradiol y prolactina, así como una mejor función eréctil, a pesar de que los resultados no demostraron mejoría, en parámetros seminales cualitativos o cuantitativos¹².

OBESIDAD EN LA MUJER

Obesidad y potencial reproductivo

La reducción de la capacidad fértil en mujeres obesas se ha estimado en 18%¹⁹, independiente de la edad o si ésta presenta ciclos menstruales regulares o anovulatorios¹⁹⁻²². La obesidad femenina aumenta el tiempo requerido para lograr una concepción^{19,20}.

Inducción de ovulación

Las pacientes obesas anovulatorias demoran más en lograr una gestación, producto de terapias de inducción de ovulación, requieren mayores dosis de inductores de ovulación (clomifero y gonadotrofinas) y exhiben un aumento de ciclos cancelados por baja respuesta^{23,24}.

Alteraciones del desarrollo folicular y ovulación

Muchas mujeres obesas presentan hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, con la consecuente disminución en la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumento de andrógenos libres. Éstos a su vez se aromatizan, determinando un incremento de niveles de estradiol que afectan negativamente la síntesis de hormona estimulante del folículo (FSH) por la hipófisis, alterando el reclutamiento folicular y determinando una alta prevalencia de anovulación, en mujeres obesas^{25,26}. La leptina, generada en los adipocitos, altera la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)²⁵. Esta alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario por leptina y otras adipocinas resulta en anovulación e infertilidad anovulatoria^{14,17,25}. Este efecto es mayor a mayores índices de obesidad²¹.

Efectos de la obesidad en la fertilización oocitaria, desarrollo embrionario e implantación

Embriones obtenidos de mujeres obesas, han demostrado tener una calidad inferior que los obtenidos de mujeres con IMC normal^{20,22}. En la medida que el IMC aumenta las tasas de éxito de técnicas de fertilización asistida disminuyen, con

tasas de recién nacido 50% más bajas en mujeres con obesidad mórbida ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$)²⁷⁻²⁹.

La tasa de embarazo observada, en mujeres que sufren obesidad que reciben embriones provenientes de óvulos donados, es menor que en mujeres con IMC normal²³. Provost M.P. et al. publicaron los resultados del efecto de IMC elevado en 22.317 ciclos en receptoras de donación de óvulos, en ciclos frescos, observando una disminución progresiva de la tasa de embarazo, a medida que IMC de la receptora aumentaba³⁰. Estos resultados sugieren que la obesidad está asociada, no solo a una disminución de la calidad oocitaria y embrionaria, sino que también a menores tasas de implantación y recién nacido vivo.

Obesidad y resultados de fertilización asistida

La obesidad aumenta el número de días de estimulación ovárica, genera desarrollo folicular asincrónico, determina un menor número de oocitos obtenidos y un aumento de ciclos cancelados^{19,31}. Con cada punto de aumento de IMC se observa una reducción lineal de 2,2 - 4,3%, en la tasa de embarazo^{28,29,32,33}.

Maheshwari A. et al. revisaron el efecto de sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$), en resultados de fertilización asistida. En su análisis, se observó una reducción en la tasa de embarazo (OR 0,71 IC95% (0,62-0,81)), una mayor tasa de aborto (OR 1,33 IC95% (1,06-1,68)), así como la necesidad de mayores dosis de gonadotrofinas. Este estudio no encontró diferencias en el número de oocitos obtenidos, cancelación de ciclos, tasa de recién nacido o síndrome de hiperestimulación ovárica³⁴. Recientemente, Sermondade N. presentó su meta-análisis de 21 estudios, que evidencia una disminución significativa en la tasa de recién nacido vivo, en ciclos de fertilización asistida, efectuados a mujeres que sufren de obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) (RR 0,71 IC95% (0,82-0,87))³⁵.

Obesidad y embarazo

La prevalencia de obesidad en mujeres embarazadas, en países occidentales, se estima en 30%³⁶. La obesidad determina mayor riesgo de aborto y malformaciones fetales^{34,37,38}. Las embarazadas obesas presentan una mayor incidencia de preeclampsia. La resistencia a la insulina, asociada a obesidad, determina un mayor riesgo de intolerancia a hidratos de carbono, diabetes gestacional, recién nacido macrosómico y trauma en el parto³⁷. Los embarazos, en mujeres que sufren la condición, tienen mayor riesgo de prematuridad espontánea o por indicación médica y muerte fetal in útero. A término, la obesidad incrementa el riesgo de cesárea, infección de herida operatoria y retención de hombros. En el puerperio, aumenta el riesgo de endometritis, tromboembolismo y depresión postparto^{37,38}.

Los recién nacidos, hijos de madres que sufren de obesidad, a su vez tienen mayor riesgo de obesidad infantil y de desarrollar diabetes mellitus tipo II, así como enfermedades cardiovasculares, en la vida adulta^{36,38,39}.

Intervenciones médicas, farmacológicas y quirúrgicas para obesidad

Cambios en estilo de vida, nutrición, restricción calórica y ejercicio, tienen efectos largamente reconocidos en el potencial ovulatorio y fertilidad espontánea en la mujer.

Estudios con la adición de análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), han demostrado resultados auspiciosos. Salamun V. et al. encontraron, en estudio piloto, que la adición de liraglutide a metformina vs metformina sola, logró un aumento significativo en tasa de embarazo, en pacientes sometidas a fertilización asistida (87% vs 28,6% $p=0,03$)⁴⁰, confirmando la necesidad de estudios futuros correctamente empoderados^{40,41}.

La cirugía bariátrica mejoró el balance hormonal y la función sexual, tanto en hombres como mujeres⁴².

En el hombre operado, se observó mejores recuentos seminales, pero ningún estudio evaluó si los hombres sometidos a cirugía bariátrica lograron embarazo espontáneo con sus parejas, posterior al procedimiento⁴².

En la mujer, la cirugía bariátrica incrementa significativamente la probabilidad espontánea de embarazo. Milone M. et al. publicaron un meta-análisis acumulando 589 mujeres que sufrían de obesidad e infertilidad. La probabilidad acumulada de embarazo espontáneo, posterior a una cirugía bariátrica, fue de 58%⁴³. Asimismo, las pacientes operadas, que fueron sometidas a fertilización asistida, requirieron menores dosis de gonadotrofinas, menores tiempos de estimulación ovárica, presentaron una mayor cantidad de folículos y embriones de buena calidad y mejores tasas de embarazo y recién nacido⁴⁴.

Sim K. et al. realizaron una revisión sobre el efecto de las intervenciones médicas (cambio en estilo de vida, dietas, ejercicio) y cirugías bariátricas, previo a fertilización asistida, en mujeres con sobrepeso y obesidad. En 8 de 11 estudios se observó un aumento significativo en la tasa de embarazo y recién nacido vivo. Además de una significativa mejoría en la regularidad menstrual, menores tasas de cancelación de ciclo, mayor número de embriones transferibles y menores tasas de aborto.

A pesar de que la calidad de algunos estudios incluidos fue deficiente, los resultados apoyan una política amplia de recomendación de baja de peso-médica o quirúrgica-previo a tratamientos de fertilización asistida^{40,42,44,45}.

CONCLUSIONES

La obesidad ha mostrado un constante aumento en las últimas décadas, constituyendo una pandemia mundial y un grave problema de salud pública nacional.

Es una condición patológica, que afecta no solo la salud, calidad y expectativa de vida de un individuo, sino que además determina serias consecuencias para la capacidad reproductiva de la pareja y su pronóstico obstétrico. Determina graves efectos adversos para la salud, con aumento de la morbilidad cardiovascular, cánceres, problemas osteo-articulares, así como también un aumento de enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y otras como arritmias, apnea del sueño, tromboflebitis, litiasis biliar, incontinencia de orina y depresión, entre otras. La obesidad afecta adversamente la calidad de vida y acorta la longevidad de un individuo. Esta condición disminuye la fertilidad en

hombres y mujeres, actuando a través de múltiples mecanismos, comprometiendo la función sexual, ovulación, calidad gamética, fertilización e implantación, así como la complejidad y éxito de los tratamientos de medicina reproductiva. Las mujeres obesas presentan un peor pronóstico obstétrico-perinatal y aumentan los riesgos de padecer la condición y su morbilidad asociada en su descendencia. Las parejas, en búsqueda de embarazo, deberán ser informadas de las consecuencias de padecer la condición, su pronóstico reproductivo y las medidas de manejo, que necesitan ser incorporadas en todos los adultos, en edad reproductiva.

La implementación de amplias políticas de prevención a nivel nacional que contemplen educación temprana en relación con sus consecuencias medicas a corto y largo plazo, su prevención con la promoción de cambios en estilo de vida, y manejo médico y quirúrgico podrán frenar sino revertir la pandemia.

Declaración de conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estudios de la OCDE sobre salud pública: Chile. Ministerio de salud. Gobierno de Chile. 2019. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Revisi%C3%B3n-OCDE-de-Salud-P%C3%BAblica-Chile-Evaluaci%C3%B3n-y-recomendaciones.pdf>
2. Atalah E. Epidemiología de la obesidad en Chile. [Epidemiology of obesity in Chile]. *Rev Med Clin Las Condes* 2012; 23(2):117-23. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70287-0.
3. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1329-32. doi: 10.1210/jc.2008-1598.
4. Moon KH, Park SY, Kim YW. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *World J Mens Health*. 2019 May;37(2):138-147. doi: 10.5534/wjmh.180026.
5. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med*. 2012 Dec;30(6):486-95. doi: 10.1055/s-0032-1328877.
6. Stokes VJ, Anderson RA, George JT. How does obesity affect fertility in men - and what are the treatment options? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 May;82(5):633-8. doi: 10.1111/cen.12591.
7. Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2017 Sep;27(5):435-440. doi: 10.1097/MOU.0000000000000426.
8. Steffen KJ, King WC, White GE, Subak LL, Mitchell JE, Courcoulas AP, Flum DR, Strain G, Sarwer DB, Kolotkin RL, Pories W, Huang AJ. Sexual functioning of men and women with severe obesity before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Feb;13(2):334-343. doi: 10.1016/j.soard.2016.09.022.
9. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Sep;14(5):321-334. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827.
10. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al.; EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 20;168(3):445-55. doi: 10.1530/EJE-12-0890.
11. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, Bártfai G, Casanueva FF, Forti G, et al.; EMAS study group. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Oct;89(4):459-469. doi: 10.1111/cen.13756.
12. Lee Y, Dang JT, Switzer N, Yu J, Tian C, Birch DW, et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019 Jan;29(1):334-346. doi: 10.1007/s11695-018-3557-5.
13. Lotti F, Rastrelli G, Maseroli E, Cipriani S, Guaraldi F, Krausz C, et al. Impact of Metabolically Healthy Obesity in Patients with Andrological Problems. *J Sex Med*. 2019 Jun;16(6):821-832. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.03.006.
14. 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 May-Jun;16(3):293-311. doi: 10.1093/humupd/dmp047.
15. Le W, Su SH, Shi LH, Zhang JF, Wu DL. Effect of male body mass index on clinical outcomes following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Andrologia*. 2016 May;48(4):406-24. doi: 10.1111/and.12461.
16. Guo D, Wu W, Tang Q, Qiao S, Chen Y, Chen M, et al. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(30):48619-48634. doi:

- 10.18632/oncotarget.14950.
17. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S; Obesity-Fertility Collaborative Group. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med*. 2012 Mar 12;172(5):440-442. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1382.
18. 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 May-Jun;19(3):221-31. doi: 10.1093/humupd/dms050.
19. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Feb;30(2):90-4. doi: 10.3109/09513590.2013.850660.
20. 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(2):109-111. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61977-3.
21. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Oct;24(1):5-10. doi: 10.1515/hmbci-2015-0023.
22. 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 Nov;15(5):532-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60385-9.
23. 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 Aug;88(2):446-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.162.
24. Gesink Law DC, Macleahose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):414-20. doi: 10.1093/humrep/del400.
25. Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Womens Health (Lond)*. 2008 Mar;4(2):183-94. doi: 10.2217/17455057.4.2.183.
26. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Dec;26(6):455-60. doi: 10.1097/GCO.0000000000000113.
27. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):63-70. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd360.
28. Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ*. 2006 Feb 25;332(7539):434-5. doi: 10.1136/bmj.332.7539.434.
29. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004 Nov;19(11):2523-8. doi: 10.1093/humrep/deh485.
30. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):364-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.015.
31. Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L. Body size and time-to-pregnancy in black women. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2856-64. doi: 10.1093/humrep/det333.
32. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
33. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod*. 1997 Mar;12(3):449-53. doi: 10.1093/humrep/12.3.449.
34. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):433-44. doi: 10.1093/humupd/dmm017.
35. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):439-451. doi: 10.1093/humupd/dmz011.
36. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015 Nov;30(11):1141-52. doi: 10.1007/s10654-015-0085-7.
37. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
38. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1.
39. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;29(3):438-48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.009.
40. Salamon V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal 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 Jul;179(1):1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175.
41. Jensterle M, Janez A, Fliers E, DeVries JH, Vrtacnik-Bokal E, Siegelar SE. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):504-517. doi: 10.1093/humupd/dmz019.
42. Moxthe LC, Sauls R, Ruiz M, Stern M, Gonzalvo J, Gray HL. Effects of Bariatric Surgeries on Male and Female Fertility: A Systematic Review. *J Reprod Infertil*. 2020 Apr-Jun;21(2):71-86.
43. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez 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 Feb;26(2):443-51. doi: 10.1007/s11695-015-1998-7.
44. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Manigrasso M, Elmore U, De Palma GD, et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg*. 2017 Aug;27(8):2106-2112. doi: 10.1007/s11695-017-2614-9.
45. Sim KA, Partridge SR, Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev*. 2014 Oct;15(10):839-50. doi: 10.1111/obr.12217.