

REVISIÓN

Impacto de la sobrenutrición materna sobre el periodo de periconcepción



Miguel Abraham Velázquez

Centre for Biological Sciences, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, Reino Unido

Recibido el 3 de diciembre de 2014; aceptado el 16 de enero de 2015

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Sobrenutrición materna;
Periodo de periconcepción;
Ovocito;
Embrión;
Periodo de preimplantación

Resumen La sobrenutrición puede ocasionar obesidad. La obesidad materna puede afectar la fertilidad no solo a través de la anovulación, sino también por medio de efectos directos en ovocitos y en embriones en la fase de preimplantación, indicando que el periodo de periconcepción es sensible a condiciones de sobrenutrición. El periodo de periconcepción abarca desde la foliculogénesis hasta el momento de la implantación. Estudios en modelos animales indican que ovocitos derivados de hembras obesas usualmente muestran una talla pequeña y anomalías mitocondriales. Estas perturbaciones son probablemente inducidas a través de alteraciones en los componentes del fluido folicular ovárico. La evidencia experimental también indica que la obesidad puede afectar el microambiente en oviductos y útero, lo cual conlleva al desarrollo de embriones en la fase de preimplantación con un número reducido de células y con una regulación ascendente de genes proinflamatorios. Sin embargo, se necesita más investigación para una caracterización a fondo de los efectos de la obesidad materna durante el periodo de periconcepción.

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

KEYWORDS

Maternal overnutrition;
Periconceptional period;
Oocyte;
Embryo;
Preimplantation period

Impact of maternal overnutrition on the periconceptional period

Abstract Overnutrition may lead to obesity. Maternal obesity may affect fertility not only via anovulation, but also through direct effects on oocytes and preimplantation embryos, indicating that the periconceptional period is sensitive to conditions of overnutrition. The periconceptional period includes from folliculogenesis to implantation. Animal model studies suggest that oocytes derived from obese females usually have a small size and mitochondrial abnormalities. These disruptions are probably induced by changes in the components of the ovarian follicular fluid. Experimental evidence also suggests that obesity may affect the microenvironment in oviducts and uterus, resulting in development of preimplantation embryos with reduced cell numbers

Correos electrónicos: M.Velazquez@soton.ac.uk, lestaurus.18@hotmail.com.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.01.004>

1575-0922/© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

and up-regulation of proinflammatory genes. However, further research is needed for in-depth characterization of the effects of maternal obesity during the periconceptual period.

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

Introducción

La sobrenutrición se origina cuando la biodisponibilidad de uno o más macro y/o micronutrientes exceden las cantidades necesarias para una actividad fisiológica y metabólica normal, que usualmente conlleva al sobrepeso u obesidad¹. La obesidad es actualmente un problema global de salud pública²⁻⁵. La etiología de la obesidad es multifactorial⁶⁻⁹ y su fisiopatología aún no está totalmente entendida^{10,11}. Además de causar problemas de salud asociados a enfermedades cardiovasculares y metabólicas^{5,12,13}, la obesidad también puede ocasionar problemas de fertilidad¹⁴. Datos disponibles indican que la probabilidad de concepción espontánea disminuye en mujeres obesas, aun cuando los ciclos menstruales están presentes¹⁵⁻¹⁹. Asimismo, mujeres obesas sometidas a programas de reproducción asistida usualmente responden de manera desfavorable a tales biotecnologías. Así lo indican 3 recientes metaanálisis que examinaron más de 90 artículos de investigación relacionados con el efecto de un alto índice de masa corporal sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida²⁰. De hecho, en la mayoría de los casos se aconseja que mujeres obesas con problemas de fertilidad pierdan peso antes de ser sometidas a programas de reproducción asistida²¹. La infertilidad en mujeres obesas es usualmente atribuida a la ausencia de ovulación^{22,23}. Sin embargo, recientemente, varias líneas de investigación han demostrado que el ovocito y el desarrollo embrionario durante el periodo de preimplantación también pueden ser afectados negativamente por la obesidad, indicando que el periodo de periconcepción es sensible a condiciones de sobrenutrición. En términos generales el periodo de periconcepción abarca desde la foliculogénesis hasta el momento de la implantación¹. El presente artículo tiene como objetivo presentar una revisión actual de los efectos de la sobrealimentación materna sobre el periodo de periconcepción. La mayoría de la información discutida proviene de modelos de obesidad, ya que es el modelo experimental más utilizado en estudios de sobrenutrición.

Efecto de la obesidad en el desarrollo folicular ovárico

La infertilidad observada en mujeres obesas esta usualmente asociada a condiciones de anovulación, la cual a su vez está frecuentemente ligada al síndrome de ovario poliquístico^{24,25}. En un modelo de obesidad inducida por dieta en ratones se observó una falta de desarrollo folicular ovárico y de ovulaciones, indicando la ausencia de ciclos estrales²⁶. Ratones infértiles con obesidad inducida por dieta también presentaron un incremento en las concentraciones séricas de hormonas metabólicas (esto es,

insulina, leptina y adiponectina) y metabolitos (glucosa)²⁶. La fisiopatología de la anovulación en condiciones de obesidad no está totalmente entendida, pero se sabe que alteraciones metabólicas como la hiperinsulinemia e hiperleptinemia son características comunes en mujeres obesas con o sin síndrome de ovario poliquístico^{27,28}. Experimentos en ratas indican que altos niveles de leptina pueden ocasionar ausencia de ovulación^{29,30}. Sin embargo, la ovulación puede ocurrir en condiciones de sobrenutrición, ya que embarazos a término son comunes en mujeres obesas, incluso en casos de obesidad mórbida¹. La foliculogénesis ovárica es un prerrequisito para el proceso de ovulación³¹ que puede estar presente en individuos obesos, aunque en la mayoría de los casos de manera deficiente. Por ejemplo, un bajo recuento de folículos antrales es una característica ovárica presente en mujeres obesas³² y en animales alimentados con dietas altas en lípidos y colesterol³³. Asimismo, un bajo número de ovulaciones o un menor número de folículos ováricos ha sido documentado en genotipos obesos, como es el caso del ratón obeso de Nueva Zelanda³⁴, ratas Zucker obesas³⁵ y el cerdo ibérico mediterráneo³⁶. Esta deficiente actividad folicular ovárica es muy probablemente la causa de la baja tasa de ovocitos obtenidos en mujeres obesas sometidas a programas de fecundación *in vitro*³⁷, y pudiera estar relacionada con los bajos niveles de hormona antimülleriana usualmente detectados en mujeres obesas³⁸⁻⁴⁰. Otros autores consideran que los niveles séricos de hormona antimülleriana no están relacionados con la obesidad⁴¹. Sin embargo, se sabe que la leptina, que usualmente está incrementada en individuos obesos, puede suprimir la expresión génica de la hormona antimülleriana en células de la granulosa a través de la ruta *Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3*⁴².

Otra característica en ratones con obesidad inducida por dieta es el aumento en el porcentaje de folículos ováricos apoptóticos⁴³, especialmente en células de la granulosa y del cumulus⁴⁴. En un modelo de sobrenutrición en conejos alimentados con dietas altas en lípidos y colesterol también se encontró un incremento en la atresia folicular ovárica³³. De manera similar, ratas Zucker obesas (es decir, modelo genético de obesidad) también presentaron un aumento en el porcentaje de folículos atréticos unido a un aumento en los niveles de insulina³⁵. En este modelo de obesidad genética la atresia folicular se asoció a una acumulación de *Forkhead box protein O1* en el núcleo de células de la granulosa que mostraron signos de apoptosis³⁵. *Forkhead box protein O1* es un factor de transcripción que desempeña un papel primordial en el metabolismo energético y muerte celular, y está regulado en gran medida por insulina^{45,46}. Este es un ejemplo en el que un mediador nutricional puede afectar directamente células ováricas. Sin embargo, algunos mediadores nutricionales pueden afectar

indirectamente el desarrollo folicular ovárico. Tal es el caso de la leptina, debido a su asociación con el *vascular endothelial growth factor*, el cual ejerce un papel primordial en la regulación de la angiogénesis ovárica⁴⁷. De hecho, la expresión proteica de *vascular endothelial growth factor* en los ovarios puede ser incrementada por medio de inyecciones intraperitoneales de leptina en ratones⁴⁸. En humanos las concentraciones de leptina en el líquido folicular ovárico pueden estar correlacionadas negativamente con los niveles de oxígeno intrafolicular⁴⁹ y con el flujo sanguíneo del estroma ovárico⁵⁰. Dado que los niveles de oxigenación en fluido folicular ovárico dependen en gran parte del desarrollo vascular perifolicular⁵¹, se cree que altos niveles de leptina en condiciones de obesidad pueden interferir con el suministro de oxígeno y elementos regulatorios críticos para la foliculogénesis²⁵. Sin embargo, dicha hipótesis tiene que ser comprobada con estudios experimentales.

Aunque la información disponible indica que el desarrollo folicular ovárico es afectado en condiciones de sobrenutrición, se necesitan estudios más detallados que aborden el efecto de la obesidad sobre la foliculogénesis ovárica. Importante es el análisis del microambiente ovárico (por ejemplo metabólico y proteómico), incluyendo el fluido intrafolicular y células de la granulosa, ya que estos proporcionarían marcadores de competencia ovocitaria que pudieran tener aplicación clínica en la medicina reproductiva.

Efecto de la obesidad sobre la capacidad de desarrollo del ovocito

Desde el punto de vista de la periconcepción, la capacidad de desarrollo del ovocito se refiere a la habilidad del ovocito para madurar durante los últimos estadios de la foliculogénesis, lograr el proceso de fecundación y desarrollarse hasta el estadio de blastocisto¹. Ratones con obesidad inducida por dieta mostraron una disminución de ovocitos con rotura de la vesícula germinal, lo cual sugiere un efecto negativo de la obesidad sobre la maduración ovocitaria⁴³. De igual manera, ovocitos de talla pequeña están presentes en mujeres obesas⁵² y ratones con obesidad inducida por dieta⁴³. Si el ovocito no alcanza un tamaño adecuado la maduración meiótica es afectada y la frecuencia de fecundaciones poliespérmicas puede ser aumentada⁵³.

El proceso de fecundación también es afectado por la obesidad, ya que ratones superovulados alimentados con una dieta alta en grasa mostraron una baja tasa de fecundación⁴⁴. En un modelo bovino el porcentaje de ovocitos no fecundados aumentó en vacas obesas superovuladas⁵⁴. De manera similar, en pacientes sometidas a fecundación *in vitro* el fallo de la fecundación se incrementó en mujeres obesas⁵⁵. En este último estudio el fallo de la fecundación se asoció a anomalías del huso meiótico y a un mal alineamiento cromosómico⁵⁵. De hecho, en ratones con obesidad inducida por dieta la incidencia de ovocitos aneuploides se incrementa y está aunado con un aumento en la tasa de husos meióticos morfológicamente anormales y de cromosomas con un alineamiento inadecuado⁵⁶.

La obesidad está parcialmente asociada a un alto consumo de lípidos, y la mayoría de los estudios animales que

tratan de dilucidar la fisiopatología de la obesidad utilizan dietas con un alto contenido de grasa⁵⁷. Dietas altas en grasas incrementan el contenido de lípidos en ovocitos, y un excesivo aumento de estos es considerado un biomarcador de lipotoxicidad⁴⁴. Un alto contenido de lípidos en ovocitos es una característica usualmente encontrada en animales obesos con problemas reproductivos^{44,58}. De hecho, la exposición *in vitro* de ovocitos de ratones a fluido folicular humano con altas concentraciones de lípidos resultó en un efecto negativo en la maduración nuclear ovocitaria⁵⁹. Experimentos en ratones indican que dicha lipotoxicidad ovocitaria está asociada a una alteración de la expresión de genes indicadores de estrés del retículo endoplásmico como es *activating transcription factor 4* (ATF4) y *heat shock 70 kDa protein 5* (*glucose-regulated protein, 78 kDa*)⁴⁴. En este último estudio la expresión de ambos genes fue incrementada en complejos cumulus-ovocito, mientras que en células de la granulosa solo ATF4 fue aumentado⁴⁴. De forma similar células de la granulosa de mujeres obesas también mostraron una elevada expresión de ATF4⁴⁴.

Por otro lado, ovocitos y cigotos de ratones con obesidad inducida por dieta presentan una mayor producción de especies reactivas de oxígeno y un estado redox más oxidado, así como una localización anormal de mitocondrias⁶⁰. Otras disfunciones mitocondriales presentes en ovocitos, pero no en cigotos de ratones con obesidad inducida por dieta, son el incremento en el número de copias de ADN mitocondrial y una regulación ascendente de genes nucleares involucrados en la replicación y transcripción de ADN mitocondrial⁶⁰. Ha sido sugerido que la degradación y replicación de ADN mitocondrial que ocurre inmediatamente después de la fecundación en cigotos y embriones de 2 células pudiera ser la razón por la cual los niveles alterados de ADN mitocondrial son normalizados en cigotos de ratones obesos⁶⁰. Asimismo, debido a la degradación de transcritos maternos que precede la activación del genoma embrionario, la normalización de los niveles alterados de genes nucleares asociados con la biogénesis mitocondrial en cigotos de animales obesos refleja la destrucción global del ARN mensajero materno durante la transición materna-embrionaria⁶⁰. Sin embargo, esto no es suficiente para contrarrestar los efectos nocivos de la obesidad en la capacidad de desarrollo del ovocito. Por ejemplo, se sabe que el desarrollo *in vitro* de cigotos provenientes de ratones obesos es afectado, resultando en una menor formación de blastocistos^{61,62}. De igual manera, ovocitos aspirados por ultrasonografía transvaginal en novillas sobrealimentadas mostraron un bajo desarrollo en programas de fecundación *in vitro* asociado a hiperinsulinemia observada en los animales donadores^{63,64}. Tales elevados niveles de insulina pueden llegar a ser similares a los reportados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico⁶³. La formación *in vivo* de embriones también es reducida en ganado bovino obeso superovulado, y ha sido asociada a altas concentraciones sanguíneas de insulina⁶⁵ e *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)⁵⁴. Las alteraciones en ovocitos son inducidas a través de modificaciones en las concentraciones de componentes del fluido folicular ovárico durante episodios de sobrenutrición (fig. 1)¹. Sin embargo, la sobrenutrición no solo afecta el microambiente intrafolicular, sino también el presente en el tracto reproductivo.

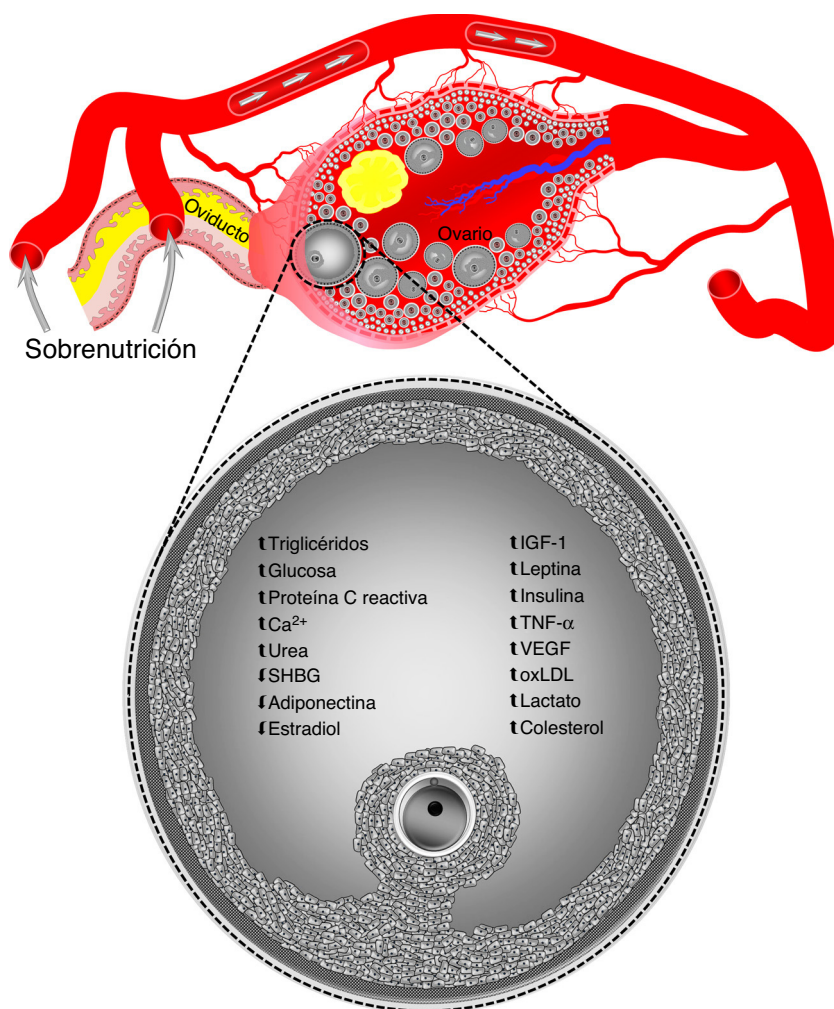


Figura 1 La sobrenutrición puede alterar las concentraciones de componentes del fluido folicular ovárico. Datos obtenidos en humanos, ganado ovino, bovino y porcino.

Ca²⁺: calcio; IGF-1: insulin-like growth factor 1; oxLDL: oxidized low-density lipoprotein; SHBG: sex hormone-binding globulin; TNF-α: tumor necrosis factor-alpha; VEGF: vascular endothelial growth factor;.

Vasos sanguíneos, ovario, folículos ováricos, y oviducto no están dibujados a escala.

Adaptado de Velazquez y Fleming¹.

Efecto de la obesidad en el tracto reproductivo

El microambiente oviductal puede ser afectado por la obesidad. Por ejemplo, se sabe que las concentraciones de leptina en el fluido luminal del oviducto aumentan en ratones obesos⁶⁰. Estudios *in vitro* en ratones han demostrado que altas concentraciones de leptina en el medio de cultivo embrionario pueden reducir la formación de blastocistos⁶⁶ e inducir fragmentación del ADN en los embriones resultantes⁶⁷ (fig. 2).

El *colony stimulating factor 2* (CFS2 [granulocyte-macrophage]) es un importante regulador del desarrollo embrionario temprano, y su expresión en el oviducto, tanto génica como proteica, disminuye en vacas obesas⁶⁸. Sin embargo no está clara la relevancia de estos resultados, ya que la reducida expresión de CFS2 fue observada predominantemente en la ampulla del oviducto⁶⁸, y dicha estructura

es más relevante para el proceso de fecundación que para las primeras divisiones celulares del embrión⁶⁹. No hay literatura disponible que indique un efecto de CFS2 en el proceso de fecundación.

De igual manera el útero puede ser afectado por la sobrealimentación. La baja producción de embriones reportada en vacas obesas está asociada a un incremento en las concentraciones de IGF-1 en fluido luminal uterino⁵⁴. Estudios *in vitro* indican que altas concentraciones de IGF-1 pueden incrementar los niveles de apoptosis y alterar la diferenciación celular en blastocistos bovinos⁷⁰. Dichas alteraciones incluyen la formación de blastocistos con una excesiva proliferación de células en la masa celular interna, lo cual puede incrementar el riesgo de pérdida gestacional temprana⁷¹. Sin embargo, muy probablemente esto último ocurre durante condiciones de sobrenutrición de corto plazo, en las cuales no hay desarrollo de obesidad y los niveles de IGF-1 no son incrementados crónicamente,

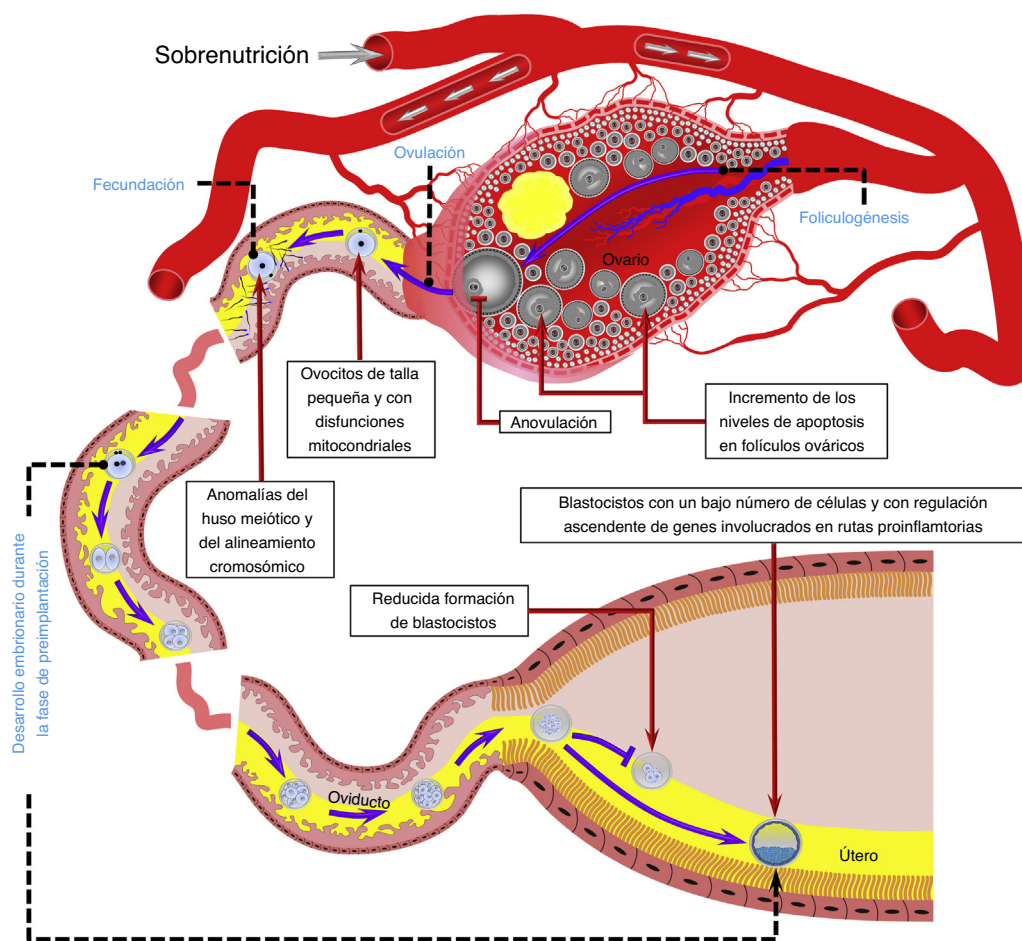


Figura 2 La sobrenutrición puede afectar negativamente varios procesos reproductivos durante el periodo de periconcepción, incluyendo la foliculogénesis, la ovulación, la calidad del ovocito, el proceso de fecundación, así como el desarrollo del embrión en la fase de preimplantación.

Modelo basado en datos obtenidos en humanos^{32,52,55}, rumiantes^{54,63,65} y roedores^{43,44,56,60,72}. El tracto reproductivo es representativo de especies de rumiantes y roedores. Vasos sanguíneos, gametos, embriones y estructuras reproductivas no están dibujados a escala.

ya que durante condiciones de obesidad el número de células en blastocistos no aumenta, sino disminuye⁵⁴. El bajo número de células en embriones bovinos está asociado a una reducida expresión proteica del receptor de IGF-1⁵⁴. Dicha disminución en la expresión proteica del receptor de IGF-1 también ha sido reportada en blastocistos de ratones con obesidad inducida por dieta⁴³.

Experimentos en ratas han mostrado que la obesidad induce una extensa regulación ascendente de genes involucrados en rutas proinflamatorias en el útero⁷². Esta reacción proinflamatoria inducida por obesidad también está presente en el blastocisto y está asociada a una acumulación de lípidos en el útero y el blastocisto⁷². Como se mencionó anteriormente, la hiperlipidemia es considerada un indicador de lipotoxicidad, y un incremento en el contenido de lípidos en embriones bovinos resulta en una apariencia oscura del embrión, y embriones de apariencia oscura pueden reducir la tasa de preñez en programas de transferencia embrionaria en bovinos⁷³.

Actualmente existe controversia en lo concerniente a la importancia de la receptividad endometrial en mujeres obesas, ya que en modelos de donación ovocitaria unos

autores reportaron que los resultados de fecundación *in vitro* fueron afectados negativamente⁷⁴, mientras que otros no encontraron efecto alguno⁷⁵. Sin embargo, los modelos animales muestran que la obesidad perjudica el ambiente uterino. Algo que hay que tomar en consideración es que dichos estudios son análisis retrospectivos llevados a cabo con datos obtenidos usualmente en mujeres con problemas de infertilidad. Este tipo de análisis retrospectivo ha sido criticado, ya que hay evidencia de que resultados inverosímiles pueden producirse con este tipo de análisis⁷⁶. Un ejemplo es el supuesto efecto positivo que puede ejercer la obesidad masculina en los porcentajes de implantación en programas de fecundación *in vitro*⁷⁷. En dicho estudio datos de 700.000 ciclos de fecundación *in vitro* provenientes de 120 clínicas de reproducción asistida fueron utilizados⁷⁷. Estos resultados contrastan directamente con el impacto negativo que ejerce la obesidad sobre la fertilidad masculina y los resultados de fecundación *in vitro* ampliamente reportados en estudios experimentales realizados en humanos y animales⁷⁸⁻⁸⁵.

La información discutida en el presente artículo señala que el microambiente del oviducto y del útero es afectado

por la sobrenutrición, de tal manera que la idea de que los efectos nocivos de la sobrealimentación pueden ser ejercidos directamente en el tracto reproductivo es verosímil. Sin embargo, se necesitan más estudios (esto es, metabólicos y proteómicos) para una caracterización a fondo de los efectos de la sobrenutrición sobre el tracto reproductivo.

Conclusiones

La sobrenutrición a largo plazo normalmente conlleva al desarrollo de la obesidad. La obesidad puede afectar la capacidad reproductiva no solo a través de la anovulación, sino también por medio de alteraciones en el ovario y el tracto reproductivo (fig. 2). Las alteraciones durante el crecimiento folicular ovárico, presentes en condiciones de obesidad, muy probablemente resultan en la ovulación de ovocitos con una deficiente capacidad de desarrollo. La información generada en modelos animales indica que el microambiente en el oviducto y el útero también es afectado por la sobrenutrición. Estas perturbaciones pueden afectar el embrión en la fase de preimplantación, afectando negativamente la posibilidad de una gestación exitosa. No obstante, se necesitan llevar a cabo más estudios experimentales para una caracterización a fondo (es decir, efectos metabólicos, moleculares y celulares) de los efectos de la sobrealimentación durante el periodo de periconcepción. Dichos estudios proporcionarían información relevante para el desarrollo de estrategias preventivas que incrementen la probabilidad de una gestación exitosa en individuos obesos. Este tipo de investigación es, sin embargo, difícil de llevar a cabo en humanos, ya que usualmente los trabajos al respecto son realizados en parejas con problemas de infertilidad, de tal manera que modelos animales son necesarios para llevar a cabo dicha investigación en detalle.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Velazquez MA, Fleming TP. En: Oogenesis, Cotichio, Giovanni, Albertini, David F, De Santis, Lucia, editores. Maternal diet, oocyte nutrition and metabolism, and offspring health. 1.ª ed London: Springer; 2013. p. 329-51.
2. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378:815-25.
3. Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveldzke K, Brown M, McPherson K. High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. *PLoS One*. 2012;7:e39589.
4. Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveldzke K, McPherson K, Brown M. Modelling obesity trends and related diseases in Eastern Europe. *Obes Rev*. 2012;13:744-51.
5. Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayala MA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51:292-9.
6. Bray GA, Champagne CM. Beyond energy balance: There is more to obesity than kilocalories. *J Am Diet Assoc*. 2005;105 Suppl 1:S17-23.
7. Mathes WF, Kelly SA, Pomp D. Advances in comparative genetics: Influence of genetics on obesity. *Br J Nutr*. 2011;106 Suppl 1:S1-10.
8. Selassie M, Sinha AC. The epidemiology and aetiology of obesity: A global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25:1-9.
9. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378:804-14.
10. Hernández-Jiménez S. Fisiopatología de la obesidad. *Gac Méd Méx*. 2004;140 Suppl 2:S27-32.
11. Ayala YR, Ayala AR. Adiposidad, inflamación e infertilidad. *Rev Mex Reprod*. 2009;2:57-62.
12. Cabrerizo L, Rubio MA, Ballesteros MD, Moreno-Lopera C. Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2008;14:156-62.
13. Contreras-Leal EA, Santiago-García J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Biomed*. 2011;22:103-15.
14. Romero RR, Romero GG, Abortes MI, Medina SHG. Factores de riesgo asociados con la infertilidad femenina. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76:717-21.
15. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22:414-20.
16. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22:1634-7.
17. 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;23:324-8.
18. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25:253-64.
19. Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K, Fraser GE. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: The Adventist Health Study-2. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:923-31.
20. Pinborg A, Petersen GL, Schmidt L. Recent insights into the influence of female bodyweight on assisted reproductive technology outcomes. *Womens Health*. 2013;9:1-4.
21. Martínez MRM, Domínguez MA, López-Pardo MM. Influencia de sobrepeso y obesidad sobre la infertilidad: plan de cuidados y programa educacional. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2011;31:28-38.
22. Ferrando M, Bellver J. Impacto de la obesidad sobre la reproducción humana natural y asistida. *Rev Esp Obes*. 2008;6:302-16.
23. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. Prevención de la infertilidad. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79:659-73.
24. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:266-72.
25. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140:347-64.
26. Bermejo-Alvarez P, Rosenfeld CS, Roberts RM. Effect of maternal obesity on estrous cyclicity, embryo development and blastocyst gene expression in a mouse model. *Hum Reprod*. 2012;27:3513-22.
27. Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med*. 2011;25:169-80.
28. Chakrabarti J. Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: Correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3:191-6.
29. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 2000;141:1971-6.

30. Ricci AG, di Yorio MP, Faletti AG. Inhibitory effect of leptin on the rat ovary during the ovulatory process. *Reproduction*. 2006;132:771–80.
31. De Tomasi JB, Crespo AA, Crespo AF. Desarrollo folicular en el ovario. *Rev Sal Quintana Roo*. 2012;5:12–8.
32. Malhotra N, Bahadur A, Singh N, Kalaivani M, Mittal S. Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:161–6.
33. Cordier AG, Léveillé P, Dupont C, Tarrade A, Picone O, Larcher T, et al. Dietary lipid and cholesterol induce ovarian dysfunction and abnormal LH response to stimulation in rabbits. *PLoS One*. 2013;8:e63101.
34. Radavelli-Bagatini S, Blair AR, Proietto J, Spritzer PM, Andrikopoulos S. The New Zealand obese mouse model of obesity insulin resistance and poor breeding performance: Evaluation of ovarian structure and function. *J Endocrinol*. 2011;209:307–15.
35. Kajihara T, Uchino S, Suzuki M, Itakura A, Brosens JJ, Ishihara O. Increased ovarian follicle atresia in obese Zucker rats is associated with enhanced expression of the forkhead transcription factor FOXO1. *Med Mol Morphol*. 2009;42:216–21.
36. Gonzalez-Añover P, Encinas T, Torres-Rovira L, Pallares P, Muñoz-Frutos J, Gomez-Izquierdo E, et al. Ovulation rate, embryo mortality and intrauterine growth retardation in obese swine with gene polymorphisms for leptin and melanocortin receptors. *Theriogenology*. 2011;75:34–41.
37. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1533–40.
38. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2007;87:101–6.
39. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: Relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E238–43.
40. Van Dorp W, Blijdorp K, Laven JS, Pieters R, Visser JA, van der Lely AJ, et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very long-term female survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:905–12.
41. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoğlu M, Küçük M, Atakul N, et al. Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:661–5.
42. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S Jr, et al. Leptin suppresses anti-mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2013;28:1661–9.
43. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Loudon ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: Abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology*. 2010;151:4039–46.
44. Wu LL, Dunning KR, Yang X, Russell DL, Lane M, Norman RJ, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*. 2010;151:5438–45.
45. Kousteni S. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone*. 2012;50:437–43.
46. Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival. *Cardiovasc Res*. 2013;97:393–403.
47. Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology-an overview. *Reprod Biol*. 2005;5:111–36.
48. Joo JK, Joo BS, Kim SC, Choi JR, Park SH, Lee KS. Role of leptin in improvement of oocyte quality by regulation of ovarian angiogenesis. *Anim Reprod Sci*. 2010;119:329–34.
49. Barroso G, Barrionuevo M, Rao P, Graham L, Danforth D, Huey S, et al. Vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and leptin follicular fluid levels correlate negatively with embryo quality in IVF patients. *Fertil Steril*. 1999;72:1024–6.
50. Wu MH, Tsai SJ, Pan HA, Hsiao KY, Chang FM. Three-dimensional power doppler imaging of ovarian stromal blood flow in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:480–5.
51. Van Blerkom J. Intrafollicular influences on human oocyte developmental competence: Perifollicular vascularity, oocyte metabolism and mitochondrial function. *Hum Reprod*. 2000;15 Suppl 2:173–88.
52. Marquard KL, Stephens SM, Jungheim ES, Ratts VS, Odem RR, Lanzendorf S, et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2011;95:2146–9.
53. Velazquez MA, Zaraza J, Oropeza A, Webb R, Niemann H. The role of IGF1 in the in vivo production of bovine embryos from superovulated donors. *Reproduction*. 2009;137:161–80.
54. Velazquez MA, Hadeler KG, Herrmann D, Kues WA, Ulbrich SE, Meyer HH, et al. In vivo oocyte developmental competence is reduced in lean but not in obese superovulated dairy cows after intraovarian administration of IGF1. *Reproduction*. 2011;142:41–52.
55. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod*. 2012;27:3198–207.
56. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One*. 2012;7:e49217.
57. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*. 2010;23:270–99.
58. Awasthi H, Saravia F, Rodríguez-Martínez H, Bâge R. Do cytoplasmic lipid droplets accumulate in immature oocytes from over-conditioned repeat breeder dairy heifers? *Reprod Domest Anim*. 2010;45:e194–8.
59. Yang X, Wu LL, Chura LR, Liang X, Lane M, Norman RJ, et al. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus-oocyte complexes. *Fertil Steril*. 2012;97:1438–43.
60. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR, et al. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One*. 2010;5:e10074.
61. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology*. 2008;149:2646–56.
62. Ma W, Yang X, Liang X. Obesity does not aggravate vitrification injury in mouse embryos: A prospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:68.
63. Adamiak SJ, Mackie K, Watt RG, Webb R, Sinclair KD. Impact of nutrition on oocyte quality: Cumulative effects of body composition and diet leading to hyperinsulinemia in cattle. *Biol Reprod*. 2005;73:918–26.
64. Freret S, Grimard B, Ponter AA, Joly C, Ponsart C, Humblot P. Reduction of body-weight gain enhances in vitro embryo production in overfed superovulated dairy heifers. *Reproduction*. 2006;131:783–94.
65. Kadokawa H, Tameoka N, Uchiza M, Kimura Y, Yonai M. Short communication: A field study on the relationship between body

- condition and embryo production in superovulated yearling heifers. *J Dairy Sci.* 2008;91:1087–91.
66. Herrid M, Nguyen VL, Hinch G, McFarlane JR. Leptin has concentration and stage-dependent effects on embryonic development in vitro. *Reproduction.* 2006;132:247–56.
 67. Fedorcák P, Storeng R. Effects of leptin and leukemia inhibitory factor on preimplantation development and stat3 signaling of mouse embryos in vitro. *Biol Reprod.* 2003;69:1531–8.
 68. Nahar A, Maki S, Kadokawa H. Suppressed expression of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in oviduct ampullae of obese cows. *Anim Reprod Sci.* 2013;139:1–8.
 69. Coy P, García-Vázquez FA, Visconti PE, Avilés M. Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *Reproduction.* 2012;144:649–60.
 70. Velazquez MA, Hermann D, Kues WA, Niemann H. Increased apoptosis in bovine blastocysts exposed to high levels of IGF1 is not associated with downregulation of the IGF1 receptor. *Reproduction.* 2011;141:91–103.
 71. Velazquez MA, Hadelér K-G, Herrmann D, Kues WA, Rémy B, Beckers JF, et al. In vivo oocyte IGF-1 priming increases inner cell mass proliferation of in vitro-formed bovine blastocysts. *Theriogenology.* 2012;78:517–27.
 72. Shankar K, Zhong Y, Kang P, Lau F, Blackburn ML, Chen JR, et al. Maternal obesity promotes a proinflammatory signature in rat uterus and blastocyst. *Endocrinology.* 2011;152:4158–70.
 73. Velazquez MA. The role of nutritional supplementation on the outcome of superovulation in cattle. *Anim Reprod Sci.* 2011;126:1–10.
 74. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: Clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril.* 2013;100:1050–8.
 75. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, Deugarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28:2720–7.
 76. Austin PC, Mamdani MM, Juurlink DN, Hux JE. Testing multiple statistical hypotheses resulted in spurious associations: A study of astrological signs and health. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:964–9.
 77. Kupka MS, Gnoth C, Buehler K, Dahncke W, Kruessel JS. Impact of female and male obesity on IVF/ICSI: Results of 700,000 ART-cycles in Germany. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:144–9.
 78. Binder NK, Hannan NJ, Gardner DK. Paternal diet-induced obesity retards early mouse embryo development, mitochondrial activity and pregnancy health. *PLoS One.* 2012;7:e52304.
 79. Binder NK, Mitchell M, Gardner DK. Parental diet-induced obesity leads to retarded early mouse embryo development and altered carbohydrate utilisation by the blastocyst. *Reprod Fertil Dev.* 2012;24:804–12.
 80. Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse. *Fertil Steril.* 2011;95:1349–53.
 81. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:E768–80.
 82. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl.* 2013;15:622–5.
 83. Hajshafiha M, Ghareaghaji R, Salemi S, Sadegh-Asadi N, Sadeghi-Bazargani H. Association of body mass index with some fertility markers among male partners of infertile couples. *Int J Gen Med.* 2013;6:447–51.
 84. McPherson NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Improving metabolic health in obese male mice via diet and exercise restores embryo development and fetal growth. *PLoS One.* 2013;8:e71459.
 85. Merhi ZO, Keltz J, Zapantis A, Younger J, Berger D, Lieman HJ, et al. Male adiposity impairs clinical pregnancy rate by in vitro fertilization without affecting day 3 embryo quality. *Obesity.* 2013;21:1608–12.