



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
ISSN: 1870-0195
rmcf@afmac.org.mx
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Barrios-De-Tomasi, Jorgelina; Barrios-De-Tomasi, Eliana; Vergara-Galicia, Jorge
Efecto de la obesidad en la reproducción femenina
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 44, núm. 3, julio-septiembre, 2013, pp. 8-18
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57929953002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Revisión bibliográfica

Efecto de la obesidad en la reproducción femenina

Obesity effects on female reproduction

Jorgelina Barrios-De-Tomasi,¹ Eliana Barrios-De-Tomasi,² Jorge Vergara-Galicia¹

¹ Departamento de Ciencias Biomédicas, División de Ciencias de la Salud,
Universidad de Quintana Roo

² Instituto de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias,
Universidad de Guadalajara

Resumen

La obesidad es una epidemia multifactorial que involucra factores genéticos, fisiológicos, ambientales y sociales. El presente trabajo discute el efecto de la obesidad en la reproducción femenina. Actualmente se sabe que el tejido adiposo es un órgano endocrino, que regula la producción de diversas hormonas involucradas en el metabolismo, la homeostasis del individuo y a su vez también en la reproducción tanto en la mujer como en el varón. En este trabajo se describen los diversos cambios que tiene el aparato reproductor femenino bajo la influencia de las alteraciones hormonales que suceden cuando hay sobrepeso u obesidad en la mujer.

Abstract

Obesity is a multifactorial global epidemic involving genetic, physiological, environmental and social factors. In this review article we discuss the impact of obesity on female reproduction. As we know, adipose tissue is an endocrine organ that regulates hormone production involved in metabolism, homeostasis and reproduction in women as well as in men. We describe changes in female reproductive organs under the influence of hormonal changes that happen in overweight or obese women.

Palabras clave: Obesidad, reproducción femenina, ovario, endometrio.

Key words: Obesity, female reproduction, ovary, endometrium.

Correspondencia:

Dra. Jorgelina Barrios-De-Tomasi
Departamento de Ciencias Biomédicas
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Quintana Roo
Av. Erick Paolo Martínez esq. 4 de Marzo,
Col. Magisterial, 77039, Chetumal, Quintana Roo,
México.
Teléfono: +52 (983) 835 0300 ext. 241
E-mail: jorgelina@uqroo.mx

Fecha de recepción: 24 de junio de 2013

Fecha de recepción de modificaciones:

06 de septiembre de 2013

Fecha de aceptación: 13 de septiembre de 2013

Introducción

La nutrición es uno de los determinantes del estado de la salud, del desempeño físico, mental y de la productividad de un individuo, mientras que la obesidad es el resultado de un desequilibrio en la nutrición entre la ingesta y el gasto energético. Este desequilibrio en general es consecuencia de un aumento en el consumo de dietas de alta densidad energética, alta en carbohidratos y grasas y baja en fibras, en combinación con una escasa actividad física. La actividad física en una persona obesa se asocia al estilo de vida y recreación que tienden a ser sedentarios y a la actual tecnología que facilita diversos aspectos, pero con efectos adversos en el estado de salud del individuo.¹

La prevalencia de la obesidad continúa incrementándose a nivel mundial, particularmente en los países en vías de desarrollo, incluyendo a México. La obesidad es una epidemia multifactorial que involucra factores genéticos, fisiológicos, ambientales y sociales. Existen genes específicos que se han vinculado con el desarrollo de la obesidad.^{2,3} Aunado a que en los últimos 50 años se dieron algunos cambios en los estilos de vida que han contribuido a la acumulación de grasa en el tejido adiposo. Por lo que los factores genéticos por sí solos no pueden explicar este problema epidemiológico. La obesidad se caracteriza por un exceso en el almacenamiento de lípidos. La definición de obesidad es muy variada, sin embargo es aceptada la definición dada por la Organización Mundial de la Salud sobre el Índice de Masa Corporal (IMC). Alternativamente se emplea la circunferencia de la cintura y la relación cintura/cadera.^{4,5}

El objetivo del presente trabajo es la recopilación y el aporte de un compendio de información amplia, relevante y actualizada acerca del efecto de la obesidad en la reproducción femenina mediante una revisión limitada de literatura científica. Actualmente se sabe que el tejido adiposo es un órgano endocrino, que regula la producción de diversas hormonas involucradas en el metabolismo, la homeostasis del individuo y a su vez también en la reproducción tanto en la mujer como en el varón. En este trabajo se describen los diversos cambios que tiene el aparato reproductor femenino bajo la influencia de las alteraciones hormonales que suceden cuando hay sobrepeso u obesidad en la mujer. Iniciaremos con una descripción del efecto de las hormonas involucradas en la reproducción de la mujer en la regulación de eventos como el hambre, el cambio de humor, los antojos, etc., que pueden llevar al sobrepeso y a largo plazo a la obesidad. Posteriormente se analizará el efecto de la obesidad en la producción de hormonas involucradas en los procesos reproductivos en la mujer y la consecuencia de estas alteraciones en los órganos reproductores: en el ovario y el endometrio.

Factores y hormonas que regulan la reproducción e influyen en la conducta alimentaria.

Los estrógenos y la Progesterona (P), esteroides sexuales producidos durante el ciclo menstrual desempeñan un papel en la regulación de los procesos reproductivos en la mujer, a su vez en el equilibrio energético del organismo y son mediadores inclusive de la conducta alimentaria. Durante las fases del ciclo menstrual con los cambios en la secreción de estas hormonas, se registran cambios significativos en el patrón de consumo de alimentos, tanto en humanos como en otros primates y en roedores. El patrón en el consumo de alimentos registra una disminución alrededor del tiempo de la ovulación cuando los niveles de estrógenos son elevados y la P está disminuida y se incrementa después de la ovulación cuando los niveles de P son predominantes.^{6,7}

Desde hace varias décadas ya se realizaban diversos estudios para comprobar los cambios en el patrón de consumo de alimentos a lo largo del ciclo menstrual en primates y roedores. En roedores, por ejemplo, los cambios en la concentración de esteroides ováricos alteran el patrón de consumo de los alimentos. Es más, en un estudio elaborado con ratas ovariectomizadas presentan hiperfagia, aumento de peso y obesidad a diferencia de los controles *sham* (falsas ovariectomizadas).

Este efecto fue reversible con la administración de estrógenos, a su vez, el efecto anorexigénico de los estrógenos fue contrarrestado con la co-administración de P.⁸⁻¹² Esto también fue confirmado en monos,¹³ y en humanos, donde se ha observado que la reducción en la concentración de estrógenos está asociada a cambios en el peso corporal y en la distribución de grasa corporal. Actualmente se sabe que los estrógenos controlan el balance energético, el consumo de alimentos y la distribución de grasa corporal probablemente mediante su interacción con factores orexigénicos y anorexigénicos en el cerebro.^{6,14,15}

El control del apetito es un comportamiento sumamente complejo que no está regulado exclusivamente por el encendido y apagado de señales originadas por ciertas hormonas, sino por un sistema mucho más complejo influenciado inclusive por la voluntad del individuo. El placer derivado del gusto, olor y textura de los alimentos, por ejemplo, promueven el apetito a pesar de que el cerebro haya recibido señales para inhibirlo. Entre las señales inhibidoras del apetito podemos mencionar el aumento en las concentraciones de leptina, insulina, glucosa, péptido YY, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), oxintomodulina, así como las disminución en la concentración de ghrelina. Las hormonas y moduladores que ejercen el control neuroendocrino del apetito se encuentran en la tabla 1.^{6,7,16-18}

Tabla 1. Lista parcial de factores involucrados en la regulación del balance energético y el apetito. ^{6,7,16-18}

Nombre	Origen	Características principales
Leptina ^{6,18}	Adipocitos, mucosa gástrica	Inhibe el consumo de alimentos. Niveles altos de concentración de leptina sérica en obesos. Provoca resistencia a la Insulina lo que contribuye a la dificultad para perder peso.
Adiponectina ^{6,17}	Adipocitos	Se correlaciona inversamente a la cantidad de grasa corporal. Niveles altos de concentración de adiponectina sérica en personas delgadas. Implicada en el síndrome metabólico. Incrementa la sensibilidad a la insulina. Tiene acciones antiinflamatorias y antiateroscleróticas.
Colecistocinina (CCK) ⁶	Células intestinales	Se libera minutos después de comer. Involucrada en la saciedad. Inhibe el vaciado gástrico y el consumo de alimentos a nivel hipotalámico. La administración en pacientes obesos no tuvo efecto en la reducción de peso o en el consumo de alimentos.
Péptido YY (PYY) ^{6,18}	Células L del ileón distal y del colon	Regulador fisiológico del apetito. La administración inhibe el consumo de alimentos en roedores y primates, incluido el ser humano. Los niveles circulantes de PYY en obesos son bajos y se encuentran aumentados en mujeres anoréxicas y con otros desórdenes alimenticios.
Péptido similar al Glucagón I (GLP-I) ^{6,18}	Células intestinales en respuesta a los carbohidratos	Inhibe el vaciado gástrico, la secreción de glucagón y el consumo de alimentos en roedores y en humanos. Regula la homeostasis de la glucosa, ayuda en la reducción de peso.
Oxintomodulina ^{6,18}	Células L del intestino	Se libera durante el postprandio, inhibe el vaciado gástrico y reduce el consumo de alimentos suprimiendo el apetito e incrementando el gasto energético.
Amilina ⁶	Células β del páncreas	Péptido de 37 aminoácidos que se secreta junto con la insulina, disminuye la velocidad del vaciado gástrico e inhibe la secreción de glucagón. Previene el aumento de peso.
Ghrelina ^{6,18}	Células fúndicas del estómago	Péptido de 28 aminoácidos, se une al receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento. Regulador fisiológico del apetito. Las concentraciones séricas aumentan después de comer y disminuyen momentos después. Bajos niveles de concentración sérica en obesos y se ha implicado en la hiperfagia de algunos síndromes.
Insulina ¹⁶	Células β del páncreas	Disminuye las concentraciones de glucosa en sangre. Promueve la glucólisis dentro de las células. Eleva la producción de leptina, actúa a nivel de hipotálamo ejerciendo un efecto anorexigénico. La administración sistémica de insulina produce hipoglicemia, la cual aumenta el apetito y el consumo de alimentos. Control a largo plazo del consumo de alimentos y en el balance energético.
Esteroides sexuales ⁷	Células foliculares del ovario y células somáticas del testículo	Modulan el apetito y el balance energético. Interactúan con los péptidos gastrointestinales y con los neurotransmisores en el control central del apetito y el gasto de energía.
Resistina ¹⁷	Células mononucleares periféricas de la sangre	Ejerce un efecto inhibitorio en la diferenciación de los adipocitos. Se asocia con la resistencia a la insulina. Regula esteroidogénesis y proliferación celular de células de la granulosa en el ovario.

A su vez, se sabe que la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor de gran importancia en el sistema biológico relacionado con el comer. Se encuentra implicada en los efectos de la composición nutricional de la dieta en la función cerebral, y en el control de los patrones de alimentación así como en la urgencia por comer.¹⁹ La serotonina está involucrada tanto en los síntomas físicos como en los cambios de humor que ocurren durante el ciclo menstrual y se le considera el factor mediador que relaciona el apetito con el humor. Esta hipótesis se basa en la evidencia que reporta bajos niveles en la concentración de serotonina que inducen el trastorno disfórico premenstrual (TDP).⁶ El TDP se define como una forma severa del síndrome premenstrual (SPM). Se ha sugerido que el antojo por ciertos productos alimenticios, tales como los carbohidratos, se consumen para aumentar los niveles de serotonina en el cerebro e inclusive pudieran ser un mecanismo adaptativo para compensar la falta relativa de

serotonina unos días antes del inicio del flujo menstrual. Así, comer carbohidratos es una forma de automedicación para mejorar el estado de ánimo. Desde los años 70's se conocen los mecanismos por los cuales los carbohidratos de la dieta influyen en el consumo de triptófano, precursor de la serotonina, en el cerebro.²⁰ Inclusive hoy se sabe que la administración deliberada de carbohidratos en la dieta puede atenuar la depresión premenstrual en mujeres con SPM y mejora su humor en la fase lútea. Sin embargo, aun se requieren estudios que confirmen esta hipótesis. Un aumento en el consumo de carbohidratos a su vez puede ser un riesgo de aumento de peso.

Ahora bien, los esteroides ováricos tienen probablemente un papel modulador en el sistema serotoninérgico. En modelos animales se ha demostrado que hay cambios en los niveles de serotonina durante el ciclo estral en respuesta a la administración de estradiol (E2). Mientras que en las mujeres, la concentración

de serotonina se encuentra disminuida unos días antes del inicio del flujo menstrual, y se observa lo mismo con la secreción de melatonina, una hormona sintetizada a partir de serotonina.¹⁴

Así, el E2 disminuye el consumo de alimentos y la cantidad de comida consumida, eventos que a su vez son regulados por la serotonina. El E2 mantiene la anorexia originada por un incremento en la neurotransmisión de serotonina y disminuye la hiperfagia inducida por un decremento en la misma.¹⁴

También se sabe que, la serotonina regula la producción de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la prolactina a nivel hipotalámico, específicamente es un proceso mediado por el receptor de 5-HT₃. También hay evidencia del papel regulador de la serotonina en el ciclo estral de roedores, los esteroides ováricos tienen un efecto a nivel serotoninérgico y este a su vez modula la secreción de gonadotropinas.¹⁹

Así, durante las fases premenstruales, las mujeres son susceptibles a diversos estímulos, tanto internos como externos, los cuales facilitan el consumo de ciertos alimentos y favorecen los antojos. La fase premenstrual debe ser considerada como un tiempo en que las mujeres son vulnerables al sobreconsumo de alimentos, al antojo, al sobrepeso y a su vez a la depresión.¹⁹

Efectos adversos de la obesidad

Se sabe que la obesidad acarrea diversos trastornos médicos a lo largo del ciclo de vida del individuo. Perjudica la salud al incrementar el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, y hasta cáncer. A su vez, incide en el desarrollo psicológico con diversas repercusiones personales y sociales; y también tiene repercusiones en la fertilidad femenina.

Existen diversos factores que determinan la ganancia de peso en mujeres: la conducta alimentaria, los patrones de consumo de alimentos, los antecedentes genéticos, la edad, los efectos secundarios de medicamentos tales como anticonceptivos hormonales y antidepresivos, el embarazo, la lactancia, estilos de vida, etc. Estos factores alteran la producción de las hormonas involucradas en el ciclo reproductivo. En consecuencia, la obesidad aumenta el riesgo de infertilidad, ovarios poliquísticos, pre-eclampsia/eclampsia, diabetes gestacional y complicaciones obstétricas en el momento del parto en la mujer en edad reproductiva.²¹

La obesidad afecta a la población en general, sin embargo, en este trabajo nos interesa el enfoque en las mujeres en edad reproductiva; ya que en algún momento podrían ser candidatas al uso de estrategias de reproducción asistida, debido a la frecuencia que presentan las mujeres obesas problemas relacionados

con la fertilidad.^{22,23} Es importante recalcar que las mujeres obesas no son infériles, sin embargo, la obesidad tiene un impacto perjudicial en la fecundidad y en la fertilidad. Las mujeres obesas tienen tres veces más probabilidad de tener una disminución de su fertilidad a diferencia de mujeres no obesas, tanto en ciclos naturales de ovulación espontánea como en ciclos de ovulación inducida en reproducción asistida.^{22,24}

Los efectos de la obesidad en la fecundidad pueden ser: 1) a nivel endocrino, donde hay un efecto en la producción de hormonas, 2) a nivel del ovario, donde hay un efecto en la calidad/cantidad de óvulos/embriones producidos, y; 3) a nivel del útero/endometrio, donde hay un efecto en las tasas de implantación del embrión.²²

Efecto de la obesidad en la secreción endocrina

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado que se encuentra constituido por células adiposas: los adipocitos, que pueden estar aislados o en grupos, rodeados de fibras de colágeno, fibroblastos, vasos sanguíneos, preadipocitos, pericitos, macrófagos, y otras células del sistema inmune. Los adipocitos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética.

Para su supervivencia el organismo necesita asegurar que el aporte de energía sea constante aunque la disponibilidad de sustancias nutritivas desde el medio externo sea variable. Para cumplir con las exigencias energéticas del organismo cuando escasean los alimentos, el tejido adiposo almacena con eficiencia el exceso de energía. La capacidad corporal de almacenar carbohidratos y proteínas es limitada, por lo que las reservas de energía se almacenan dentro de gotitas de lípidos en los adipocitos en forma de triglicéridos. La energía almacenada en los adipocitos puede liberarse con rapidez para su uso en otros sitios del organismo que así lo requieran.²⁵

La respuesta fisiológica cuando hay una acumulación excesiva de energía y/o disminución en el gasto energético, es producto del incremento en el número o tamaño de adipocitos en el compartimento subcutáneo. Los adipocitos pueden crecer hasta 20 veces en diámetro y varios miles en volumen. Cuando los adipocitos son muy grandes se liberan señales de estrés.²⁶ A su vez, cuando el tejido aumenta en cantidad, ocasiona una hipoxia en el tejido. La hipoxia ocurre cuando la vascularización no irriga el exceso de tejido adiposo.

Intracelularmente, la hipoxia provoca un estrés en el retículo endoplásmico (RE). El RE es el sitio de síntesis, plegamiento y control de calidad de las proteínas recién formadas. Dentro del lumen del RE, algunas proteínas chaperonas tales como BiP (GRP78), calnexina y calreticulina, participan en el plegamiento

correcto de las proteínas recién sintetizadas y a su vez previenen un mal plegamiento. Ahora bien, como consecuencia del estrés provocado por la hipoxia, el RE elabora y almacena proteínas que se encuentran mal plegadas, esto activa una serie de eventos inflamatorios mediante la producción de citocinas y quimiocinas involucradas en la resistencia a la insulina.²⁶

Los adipocitos no solo son receptáculos para el almacenamiento de grasas. También regulan el metabolismo energético mediante la secreción de moléculas involucradas en la comunicación paracrína y endocrina. Estas funciones secretoras y moduladoras, han cambiado el conocimiento sobre el tejido adiposo, considerándose en la actualidad como el órgano endocrino más abundante del organismo.

La principal hormona secretada y sintetizada por los adipocitos es la leptina (gr. *Leptos*, delgado). La leptina es una hormona peptídica de 16 kDa codificada por el gen *ob*, el cual se localiza en el cromosoma 7 en la región q31.1 en el humano.²⁷

La leptina interviene en la regulación de la homeostasis energética, inhibe la ingesta de alimentos y controla el peso corporal a la vez que estimula el ritmo metabólico.

A su vez, la leptina informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros en el cerebro que regulan la captación de nutrientes. El género del individuo es un factor determinante en la concentración plasmática de la leptina; las mujeres tienen concentraciones mucho más altas que los varones independientemente de la cantidad de grasa corporal.²⁸ Sin embargo, aún es necesario elucidar si estas diferencias varían los patrones y conductas alimentarias entre ambos sexos.

Entre otros moduladores secretados por los adipocitos podemos mencionar: el angiotensinógeno (Agt), hormona encargada de regular la tensión arterial; la adiponectina, que estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuye los triglicéridos plasmáticos y aumenta la sensibilidad de las células a la insulina; la resistina, la cual vincula la obesidad con la diabetes mellitus tipo 2, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y adipocitocinas (interleucina 6 y prostaglandinas)²⁹⁻³² (Ver Tabla 2). En la obesidad el aumento en la secreción de estos factores están vinculados con alteraciones metabólicas, resistencia a la insulina y la aparición de la diabetes mellitus tipo 2.²⁹

Tabla 2. Factores secretados por el tejido adiposo a la circulación. Modificado de 29-32.

Molécula	Función
Leptina ²⁹⁻³²	Envía señales al encéfalo sobre de los depósitos de grasa del cuerpo. Regula el apetito y el gasto de energía en el organismo. Aumenta la formación de vasos sanguíneos, regula el tono vascular e inhibe la osificación. Señal de saciedad. Inhibe lipogénesis, estimula la lipólisis. Aumenta la sensibilidad a la insulina.
Factor de necrosis tumoral α (TNF- α) ²⁹⁻³²	Interfiere con el mecanismo de señalización del receptor de la insulina y es una causa probable del desarrollo de la resistencia a la insulina en la obesidad. Estimula la lipólisis. Incrementa el gasto energético.
Interleucina 6 (IL-6) ²⁹⁻³²	Implicada en la defensa del organismo. Proinflamatoria. Regula el metabolismo de la glucosa y de lípidos. Estimula la lipólisis y reduce la resistencia a la insulina.
Inhibidor del activador de plaquetas 1 (PAI-1) ²⁹	Potente inhibidor del sistema fibrinolítico, inhibe la activación del plasminógeno. A concentraciones altas aumenta la formación de coágulos.
Tissue factor ^{29,30}	Principal iniciador celular de la cascada de coagulación.
Angiotensinógeno (Agt) ²⁹	Precursor de la angiotensina II. Regulador de la tensión arterial y la concentración sérica de electrolitos.
Adipsina ^{29,30}	Serina proteinasa que regula el tejido adiposo, facilita el almacenamiento de ácidos grasos y estimula la síntesis de triglicéridos.
Proteína estimulante de la acilación (ASP) ²⁹	Estimula la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. Inhibe la lipólisis.
Adipofilina ²⁹	Probable marcador de la acumulación de lípidos en las células.
Adiponectina/AdipoQ ²⁹⁻³¹	Estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuyen los triacilgliceroles plasmáticos, aumentan la sensibilidad de las células a la insulina. Participan en la patogenia de la hiperlipidemia combinada familiar, se correlaciona con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.
Prostaglandinas I ₂ y F ₂ α (PGI ₂ y PGF ₂ α) ²⁹	Regulan la inflamación, la coagulación de la sangre, la ovulación, la menstruación y en la secreción de ácidos.
Factor de crecimiento transformante β (TGF- β) ^{29,30}	Regula una amplia variedad de respuestas biológicas como la proliferación de los preadipocitos, diferenciación, apoptosis y desarrollo de los adipocitos.
Factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-I) ^{29,30}	Estimula la proliferación de una gran variedad de células, media varios de los efectos de la hormona del crecimiento. Estimula la proliferación y diferenciación de los adipocitos.
Factor inhibidor de macrófagos (MIF) ^{29,30}	Involucrado en los procesos proinflamatorios y en la inmunoregulación del tejido adiposo blanco.
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ²⁹	Estimula la angiogénesis (proliferación vascular) del tejido adiposo blanco.
Resistina ³⁰⁻³²	Vincula la obesidad con la diabetes mellitus tipo II. Promueve la disfunción endotelial. Incrementa la resistencia a la insulina.

A su vez los adipocitos, producen hormonas esteroides (testosterona, estrógenos y glucocorticoides) las cuales no se sintetizan de *novo* dentro del adipocito, sino que surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos e influyen en el perfil de esteroides sexuales en los obesos. En el tejido adiposo se encuentran dos enzimas involucradas en el metabolismo de esteroides sexuales: la 17 β -hidroxiesteroido oxidoreductasa (17 β -reductasa) y la p450 citocromo aromatasa (p450arom). La androstenediona, un andrógeno producido en las glándulas suprarrenales es convertido por la 17 β -reductasa a testosterona, a su vez esta enzima transforma algunos estrógenos como la estrona en E2. La aromatización es el mecanismo por el cual los andrógenos son transformados en estrógenos mediante la enzima p450arom en el tejido ovárico y en el tejido adiposo. Los andrógenos circulantes producidos por las glándulas suprarrenales son transformados en E2 en el tejido adiposo mediante la enzima p450arom. La presencia de estrógenos en el plasma de mujeres postmenopáusicas llevó al descubrimiento del tejido adiposo como un productor activo extra glandular en la formación de ciertas hormonas esteroides.^{29,33} En mujeres obesas se observa un hiperandrogenismo que pudiera tener efectos fisiopatológicos en la función ovárica y que contribuyan a desórdenes menstruales y oligo/anovulación.³⁴

Cuando el tejido adiposo se encuentra en exceso, por ende, se perturba el balance hormonal de las moléculas que regulan tanto el metabolismo del individuo como su reproducción. A continuación describiremos el efecto de la obesidad en los niveles de concentración de otras hormonas (además de los esteroides sexuales) y factores implicados en los procesos reproductivos:

Glicoproteínas (FSH y LH): La hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) pertenecen a un grupo de hormonas glicoproteicas producidas en la adenohipófisis y son las encargadas de regular la función ovárica. A su vez, estimulan la maduración de las células foliculares (granulosas) que rodean al ovocito.²⁸ Las células de la granulosa junto con las células de la teca actúan en conjunto y producen estrógenos que: 1) estimulan a que el endometrio uterino entre en fase proliferativa o folicular; 2) generan moco cervical para permitir el paso de los espermatozoides, y 3) estimulan a la hipófisis a que secrete LH.³⁵

A mitad del ciclo menstrual hay un pico de secreción de LH que: a) eleva las concentraciones del factor promotor de la maduración, que lleva al ovocito a completar la meiosis I y a iniciar la meiosis II; b) estimula la producción de P por las células del estroma folicular (luteinización) y c) provoca la ruptura folicular y la ovulación. La hipersecreción de LH y/o el aumento en la proporción de LH:FSH durante la fase folicular,

ha sido asociada con un decremento en la función ovárica, con procesos de infertilidad, abortos y con el desarrollo de tumores ováricos. Estas condiciones se encuentran con frecuencia en el síndrome de ovarios poliquísticos y en mujeres obesas infértilas. En mujeres delgadas con ovarios poliquísticos se ha observado que las altas concentraciones de LH promueven un hiperandrogenismo patofisiológico, mientras que en pacientes obesas con ovarios poliquísticos se ha observado un aumento de la resistencia a la insulina, siendo esta la principal causa de un hiperandrogenismo y como consecuencia un efecto en el desarrollo folicular y en la ovulación.^{22,36}

Insulina: El ovario, como muchos órganos, es un órgano diana para la insulina. Actúa mediante la interacción con los receptores de insulina y receptores de factores de crecimiento similares a insulina que se encuentran tanto en las células de la granulosa, de la teca y en el estroma ovárico en humanos. La insulina estimula la esteroidogénesis en las células de la teca y en las de la granulosa, aumenta el efecto estimulador de la LH mediante el aumento de la expresión de receptores para LH. La insulina también actúa a nivel de la hipófisis aumentando la sensibilidad de los gonadotropos a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y por lo tanto incrementa la esteroidogénesis ovárica. A su vez, la insulina modula la biodisponibilidad de esteroides sexuales mediante la inhibición de la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG).²²

La obesidad induce hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. En respuesta a la resistencia a la insulina hay un incremento en la secreción de insulina. El metabolismo alterado de insulina reduce las concentraciones de SHBG, promueve el hiperandrogenismo e incrementa la posibilidad de alteraciones en los ciclos menstruales y ovulatorios. Inclusive, en mujeres obesas con pérdida de peso significativa y cuyos ciclos se regularizan se observa una reducción de la resistencia a la insulina.^{22,37}

Leptina: Su producción aumenta postprandialmente y disminuye en el ayuno. Induce una reducción del apetito a nivel hipotalámico, tiene un papel en el metabolismo de lípidos y es una señal de almacenamiento de energía, tiene un efecto estimulador de la foliculogénesis cuando se encuentra dentro de los valores de referencia y puede ser inhibitoria de la foliculogénesis cuando sus concentraciones están elevadas.^{22,38} Los niveles séricos de leptina varían sutilmente a lo largo del ciclo menstrual con una concentración máxima cercana al medio ciclo.³⁹ También se han encontrado receptores para leptina en el hipotálamo y en la hipófisis, por lo que se la ha implicado en la regulación de la secreción de gonadotropinas.⁴⁰ La leptina regula directa o indirectamente la foliculogenésis mediante el control de la secreción de la LH y la FSH.

Las células foliculares y el ovocito también tienen receptores para leptina, por lo que se piensa que la leptina tiene un papel fisiológico en la regulación de la maduración folicular, en el desarrollo del ovocito y en el proceso de segmentación embrionaria al inicio del desarrollo.⁴¹ Es más, los ratones transgénicos *Ob/Ob*, los cuales son deficientes en la producción de leptina, son animales hipogonadotrópicos, infériles y extremadamente obesos. La administración de leptina recombinante reestablece la producción hormonal y la fertilidad en estos animales.⁴²

La mayoría de las personas obesas presentan, contrario a lo esperado, un aumento en los niveles de concentración sérica de leptina. Sin embargo, esta hiperleptidemia no reduce el apetito ni incrementa el gasto de energía en los obesos. En roedores se ha observado que las células presentan resistencia a la leptina. Sin embargo, la resistencia a la leptina en humanos se encuentra actualmente en debate, a pesar que hay evidencia de ésta en modelos animales.⁴³

Otro estudio de Fungfuang y cols (2013) describen que el incremento tanto de la expresión de mRNA como de los niveles séricos de leptina, son inducidos por estrógenos durante la fase del proestro en la rata y sugieren que pueden jugar un papel importante en la regulación de la conducta apetitiva.⁴⁴

En resumen, en mujeres obesas se encuentra un aumento en la producción sérica de esteroides sexuales, LH, insulina y leptina, mientras que las concentraciones de adiponectina, PYY, ghrelina y de SHBG se encuentran disminuidas. Todos estos cambios en el patrón hormonal en mujeres obesas tienen efecto en sus órganos diana, principalmente en el ovario y en el endometrio.

Efectos de la obesidad en el ovario

Para observar los efectos de la obesidad en el ovario, hay que recurrir a los estudios elaborados en clínicas de infertilidad, donde la función del ovario se evalúa mediante la producción de óvulos, tasas de fecundación y calidad embrionaria. Se ha observado que las mujeres obesas o con sobrepeso: 1) Requieren mayores dosis o responden menos a la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas,⁴⁵⁻⁴⁹ 2) tienen un deterioro significativo en la calidad embrionaria incluyendo una disminución en el número de ovocitos obtenidos tras la punción folicular,^{22,45,48,50-55} 3) presentan un menor número de ovocitos maduros (en Metafase II),⁵⁴⁻⁵⁶ 4) presentan una menor calidad de ovocitos reflejada en una menor tasa de fecundación,^{49,57,58} 5) presentan un menor número de embriones transferidos,^{46,53,56} y; 6) presentan menores tasas de embarazo así como nacimientos de productos vivos que las mujeres con rangos de IMC normales.⁴⁹ Un marcador empleado en la definición de la calidad embrionaria es la tasa de fecundidad.

Van Swieten y cols demostraron que la obesidad en 162 mujeres presenta una tasa de fecundidad 45% menor a mujeres con rangos de peso dentro de los intervalos normales.⁵⁹ Otro estudio de cohortes con 50 mujeres con sobrepeso también demuestra una reducción significativa en la tasa de fecundidad en comparación con mujeres con peso dentro de los intervalos normales (46.2% vs 61.3% respectivamente, $P<0.05$)⁵⁸

Sin embargo, también hay estudios que demuestran que no hay diferencias significativas en los parámetros anteriormente descritos entre mujeres obesas y mujeres con IMC dentro de los intervalos normales.⁶⁰⁻⁶⁵ Un estudio retrospectivo más reciente, reporta una reducción en la implantación, en la tasa de embarazo y en los nacimientos de productos vivos de mujeres obesas, concluyendo que la obesidad femenina tiene un efecto en el éxito de la FIV (fertilización *in vitro*), sin ser afectada la calidad embrionaria, por lo que apuntan a una alteración del ambiente uterino más que el ambiente ovárico.⁶⁶

Esta heterogeneidad en los resultados puede ser debido al empleo de diferentes diseños de estudio y variaciones en la definición de obesidad.

Por otra parte, el aumento en el IMC materno ha sido relacionado con un aumento en el número de abortos recurrentes.⁶⁷ Algunos autores sugieren que las tasas altas de abortos y pérdidas en el embarazo temprano en mujeres obesas son debido a una disminución en la calidad de los ovocitos obtenidos.^{22,68} Los defectos en el ovocito pudieran a su vez desarrollar defectos en el embrión, el cual a su vez pudiera desarrollar defectos en la implantación. Esto ha sido observado en ratones obesos cuyos ovocitos fueron fertilizados y cultivados *in vitro*. Los embriones provenientes de ovocitos de ratones obesos tuvieron un desarrollo más lento, una menor calidad embrionaria, una menor supervivencia de blastocistos y una menor diferenciación celular embrionaria.⁶⁸

Efectos de la obesidad en el endometrio

El endometrio es la mucosa dinámica de varias capas que recubre el miometrio en el útero. En el momento de la implantación, la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora o lútea, durante la cual las glándulas uterinas y las arterias se hacen tortuosas y el tejido se torna congestivo. Cuando hay un fallo en la implantación se atribuye a dos causas, a una baja calidad embrionaria o a un fallo en la capacidad de implantación del endometrio. Bajo la influencia de los esteroides ováricos, una compleja red de moduladores locales actúan regulando la receptividad en el endometrio.²² El éxito de la implantación a su vez depende del desarrollo adecuado del embrión y de su invasión en el estroma decidual uterino. La implantación del blastocisto provoca una reacción similar a una

reacción inflamatoria aséptica intrauterina. Entre estos factores endócrinos e inmunes podemos mencionar a las prostaglandinas y ciclooxygenasas (COX-1 y 2), moléculas de adhesión celular (CAM), mucinas, citocinas, hormona liberadora de corticotropina (CRH), factores de crecimiento, etc.^{69, 70} Se requieren una mayor cantidad de estudios que permitan elucidar los cambios de expresión de estos factores en mujeres obesas, así como la estandarización de modelos *in vivo* e *in vitro* para evaluar la interacción entre el embrión y el endometrio. Es probable que el estado de hiperestrogenismo observado en mujeres obesas pueda tener un efecto perjudicial en la receptividad del endometrio.⁵ La obesidad se encuentra asociada a la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, a su vez, los niveles altos de insulina están asociados a una reducción en la producción de glicodelina y una reducción en la IGFBP1 (proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina). La glicodelina que es una glicoproteína secretada por las células endometriales y el epitelio glandular decidual, es considerada un regulador paracrino del embarazo en el endometrio. Su concentración se encuentra disminuida en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazos, independientemente de su IMC. La IGFBP1 ha sido involucrada en procesos de adhesión del embrión en el tejido materno.^{71,72} También hay estudios que demuestran el incremento

en la concentración de marcadores inmunes como citocinas (IL-6, PAI1 y TNF) en mujeres obesas.^{54,71,72} Se requieren estudios para demostrar los efectos de estos moduladores locales en el endometrio de mujeres obesas o con sobrepeso.

Por último, el modelo empleado para observar los efectos de la obesidad en el endometrio es la donación de óvulos, donde los ovocitos de mujeres jóvenes, no obesas y sanas donan sus óvulos a mujeres con diferentes IMC. Este tipo de estudios sugieren que hay cambios significativos en el endometrio de mujeres obesas. Un estudio retrospectivo con 2656 ciclos de donación de óvulos describe el efecto de la transferencia de embriones clasificados de buena calidad a úteros de mujeres obesas. Las mujeres que recibieron los embriones se subdividieron con base en su IMC. El análisis de regresión lineal demostró una tendencia negativa en las tasas de embarazo con el aumento del IMC, sin embargo no se demostraron diferencias en las tasas de implantación en los grupos. Los autores también demuestran un incremento en la tasa de abortos en mujeres obesas.⁷³

En resumen, los efectos potenciales de la obesidad en el eje hipotálamo hipófisis ovario presentados en este trabajo se encuentran en la Figura 1.²²

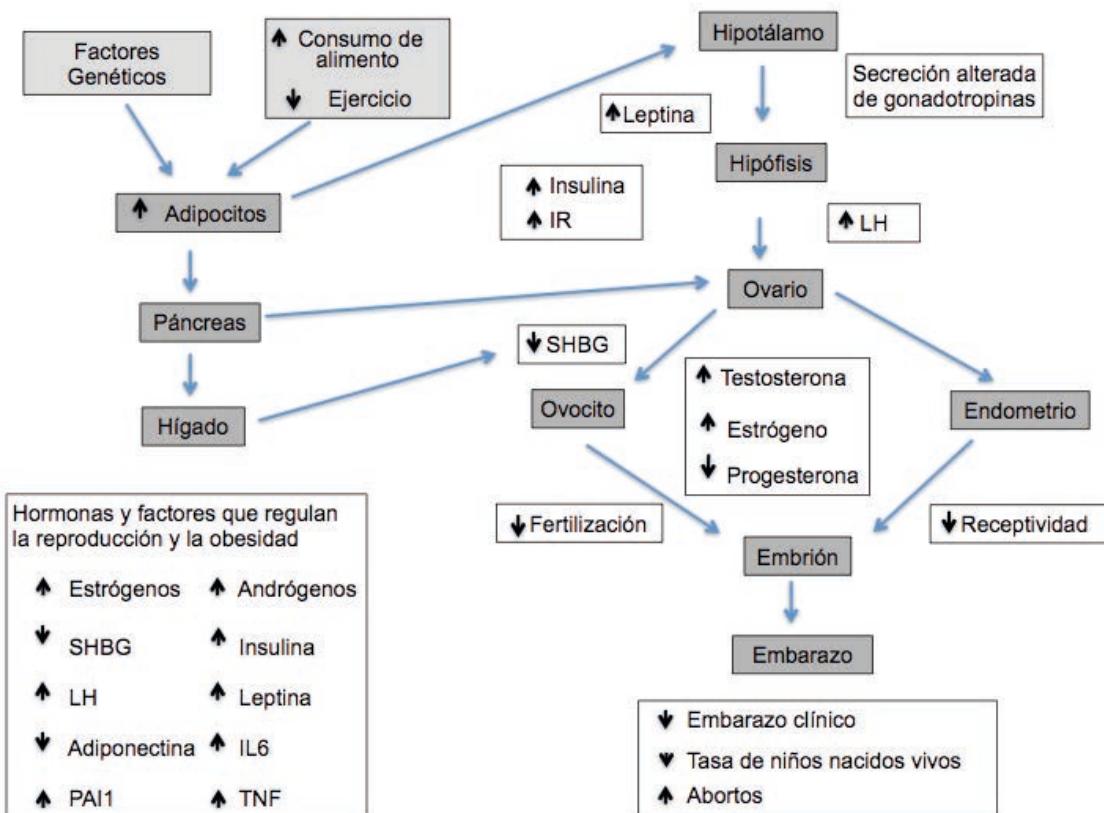


Figura 1. Resumen de los efectos de la obesidad en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario sobre el potencial reproductivo. Las flechas hacia arriba indican un incremento en el potencial o la concentración del regulador, mientras que las flechas hacia abajo representan una disminución en el potencial o en la concentración. IR: resistencia a la insulina, LH: hormona luteinizante, SHBG: globulina transportadora de esteroides sexuales, IL6: Interleucina-6, PAI1: inhibidor del activador de plaquetas, TNF: factor de necrosis tumoral α .²²

Conclusiones

Actualmente se le considera al tejido adiposo un órgano complejo cuyas funciones van más allá de ser una reserva y almacén de lípidos implicado en los procesos de termorregulación, almacenamiento y liberación de ácidos grasos. Las funciones endocrinas del tejido adiposo involucran una serie de vías de señalización hormonal que controlan el metabolismo del individuo. Las alteraciones de estas señales, una de las consecuencias de la obesidad, tiene alteraciones en el metabolismo y desarrollo de los órganos, afectando a su vez los órganos involucrados en la reproducción. Así, la interacción entre las hormonas esteroides tales como los glucocorticoides y los niveles elevados de concentración de andrógenos, presentes en las mujeres obesas, tienen un papel importante en la patofisiología de la obesidad abdominal y en la resistencia a la insulina. Ahora bien, todos estos cambios hormonales en la obesidad perjudican el éxito reproductivo de la mujer. La obesidad afecta la ovulación, la maduración del ovocito, el desarrollo del endometrio, la receptividad uterina, la implantación, la calidad del embrión y la probabilidad de aborto. Considerando que la obesidad va en aumento en los últimos años y más en nuestro país, es de gran importancia el diseño de nuevas estrategias de prevención y tratamiento para disminuir la incidencia de pacientes obesos en las clínicas de infertilidad. La pérdida de peso, en consecuencia, ya sea mediante ejercicio o dieta, debe ser el tratamiento inicial en mujeres obesas que asistan a clínicas de reproducción asistida.

Agradecimientos

El resultado del estudio que se publica se financió con recursos de PIFI 2012. P/PIFI-2012-23MSU014OZ-09DCS.

Referencias

1. Grothe KB, Roach J, Low A, Himes S, Craft JM, Norman GJ, Dubbert PM. Sedentary behavior and food cravings in diverse overweight women: a pilot study. *Women Health*. 2013; 53(4):405-18.
2. Hill JO, Trowbridge FL. Childhood obesity: future directions and research priorities. *Pediatrics*. 1998; 101(3):570-4.
3. González Jiménez E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(9):492-6.
4. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(1):47-51.
5. Tamer Erel C, Senturk LM. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gyn*. 2009; 21(3):228-235.
6. Van Vugt DA. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(3):276-292.
7. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behavior in women. *Maturitas*. 2012; 71:248-256.
8. Tarttelin MF, Gorski RA. The effects of ovarian steroids on food and water intake and body weight in the female rat. *Acta Endocrinol*. 1973; 72:551-68.
9. Jankowiak R, Stern JJ. Food intake and body weight modifications following medial hypothalamic hormone implants in female rats. *Physiol Behav*. 1974; 12:875-79.
10. Wade GN. Some effects of ovarian hormones on food intake and body weight in female rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1975; 88:183-193.
11. Blaustein JD, Wade GN. Ovarian influences on the meal patterns of female rats. *Physiol Behav* 1976; 17:201-8.
12. Wade GN, Gray JM, Bartness TJ. Gonadal influences on adiposity. *International Journal of Obesity*. 1985; 9 (Suppl.1):83-92.
13. Kemnitz JW, Eisele SG, Lindsay KA, Engle MJ, Perelman RH, Farrell PM. Changes in food intake during menstrual cycles and pregnancy of normal and diabetic rhesus monkeys. *Diabetologia*. 1984; 26:60-4.
14. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122(1-3):65-73.
15. Schneider JE, Wise JD, Benton NA, Brozek JM, Keen-Rhinehart E. When do we eat? Ingestive behavior, survival, and reproductive success. *Horm Behav*. 2013. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.07.005.
16. Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol*. 2012; 45:1-16.
17. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2013; 50,R21-R37.
18. Vincent RP, Ashrafian H, leRoux CW. Mechanisms of disease: the role of gastrointestinal hormones in appetite and obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008; 5(5):268-77.
19. Dye L, Warner P, Bancroft J. Food craving during menstrual cycle and its relationship to stress, happiness of relationship and depression; a preliminary enquiry. *J Affect Dis*. 1995; 34(3):157-64.
20. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: Increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*. 1971; 174:1023-1025.

21. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenic mechanisms. *Exp Diabetes Res.* 2012; en prensa.
22. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010; 140(3):347-64.
23. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39(4):479-93.
24. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(6):507-13.
25. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Peppers MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol.* 2013. doi: 10.1016/j.ejcb.2013.06.001.
26. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007; 48(9):1905-14.
27. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1995; 270(46):27728-33.
28. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 967:379-88.
29. Fruehbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol-Endoc M.* 2001; 280:E827-E847.
30. Harwood HJ. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012; 63:57-75.
31. Gosman GG, Katcher HI, Lergo RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2006; 12:585-601.
32. Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2(1):19-28.
33. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppock SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes.* 1998; 22:1145-58.
34. Bizarri C, Benevento D, Rava L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, Giannone G, Cappa M. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril.* 2011; 96(6):1497-1502.
35. Barrios De Tomasi J, Nayudu PL, Brehm, RH, Heistermann M, Zariñan T, Ulloa-Aguirre A. Effects of human pituitary FSH isoforms on mouse follicles *in vitro*. *RBM Online (Reino Unido).* 2006; 12(4):428-441. doi:10.1016/S1472-6483(10)61995-5.
36. Balen A, Homburg R, Franks S. Defining polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 2009; 13: 338:a2968.
37. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995; 10:2705-2712.
38. Messinis IE, Miligos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1996; 5:52-63.
39. Brannian JD, Hansen KA. Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med.* 2002; 20:103-112.
40. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002; 77:433-444.
41. Brannian JD, Hansen KA. Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med.* 2002; 20:103-12.
42. Chehab FF. A broader role for leptin. *Nat Med.* 1996; 2:723-724.
43. Emriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity.* 2006; 14(Suppl 5):254S-258S.
44. Fungfuang W, Nakada T, Nakao N, Terada M, Yokosuka M, Gizuranson S, Hau J, Moon C, Saito TR. Serum leptin concentrations, leptin mRNA expression, and food intake during the estrous cycle in rats. *Lab Anim Res.* 2013; 29(1):1-6.
45. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod.* 1994; 9:420-3.
46. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004; 19:2523-8.
47. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 127:88-93.
48. 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 Gen.* 2000; 17:547-552.
49. 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; 118(1):63-70.
50. Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Womens Health (Lond Engl).* 2008; 4(2):183-94.
51. Fedorcsak P, Storeng R, Dale P, Tanbo T, Abyholm T. Obesity risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79:43-8.

52. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproduction technology – a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007; 13:433-44.
53. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15:532-8.
54. Esinler I, Bozdag G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reprod Biomed Online*. 2008. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60249-0.
55. Bellver J, Busso C, Pellicer A, Remón J, Simon C. Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biom Online*. 2006; 12(5):562-8.
56. 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.
57. Krizanovska K, Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Rokyta Z. Obesity and reproductive disorders. *Sb Lek*. 2002; 103:517-26.
58. Salha O, Dada T, Sharma V. Influence of body mass index and self administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Hum Fertil*. 2001; 4:37-42.
59. Van Swieten EC, van der Leeuw-Harmsen L, Badings EA, van der Linden PJ. Obesity and clomiphene challenge test as predictors of outcome of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Obstet Inves*. 2005; 59:220-224.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Wang JX, Davie MJ, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000; 321:1320-1.
64. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001; 16:1086-1091.
65. Wu LL, Norman RL, Robker RL. The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms. *Reprod Fertil*. 2011; Dev. 24(1):29-34.
66. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M. Female obesity impairs *in vitro* fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010; 93(2):447-54.
67. Lo W, Raj R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med*. 2012; 19(3):167-71.
68. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activator receptor-γ agonist Rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology*. 2008; 149(5):2646-2656.
69. Koot YEM, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(12):1943-50.
70. Makrigiannakis A, Petsas G, Toth B, Relakis K, Jeschke U. Recent advantages in understanding immunology of reproductive failure. *J Reprod Immunol*. 2011; 90(1):96-104.
71. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gyn*. 2005; 17:591-7.
72. Levens ED, Skarulis MC. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fert Steril*. 2008; 89:1606-08.
73. 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.