



Obesidad y reproducción

John Fidel Cano Franco

Gineco-obstetra CES
Subespecialista en Endocrinología Reproductiva y
Técnicas de Reproducción asistida
Instituto Valenciano de Infertilidad. España

Natalia Lucía Gómez Marulanda

Gineco-obstetra
Universidad de Antioquia

Introducción

La obesidad y el sobrepeso son serios problemas de nuestra sociedad actual, pues se estima que actualmente 300 millones de personas alrededor del mundo son obesas. (1)

Esta epidemia afecta no sólo los países desarrollados, sino países en vía de desarrollo como el nuestro, de modo que este es un problema al que nos tendremos que enfrentar diariamente. En encuesta elaborada por el ICBF en el 2005, se encontró una incidencia de sobrepeso en el 28% de la población colombiana, sin diferencia de género o estrato social clasificado por nivel de SISBEN. Esto quiere decir que la obesidad es un problema que no depende de los niveles de ingresos económicos, lo que haría fácil su intervención mediante educación.

La vida actual va a un ritmo muy acelerado, ya no hay tiempo de llevar un estilo de vida saludable, se hace poco ejercicio y la alimentación está colmada de carbohidratos; todo esto ha hecho que el exceso de peso vaya en ascenso en todo el mundo.

Para el 2002, 54% de los americanos tenían sobrepeso y 22% eran obesos. En el caso de los australianos, 56% tenían sobrepeso y 18% obesidad. (2)

La obesidad se ha asociado a un aumento en el riesgo en la salud en general, debido a patologías como la diabetes mellitus, osteoartritis, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, entre otros. (1)

Aparte de estos problemas compartidos con los hombres, las mujeres tienen algunos propios de género, ocasionados por la obesidad. Estos problemas inician en la pubertad con amenorrea y trastornos ovulatorios y continúan en la menopausia con la alta incidencia de cáncer de endometrio y mama. (3)

El peso corporal tiene un efecto de "U" invertida sobre la reproducción. De modo que ambos extremos, bajo peso y sobrepeso contribuyen a infertilidad, desordenes menstruales y pobre resultado reproductivo (4). El exceso de peso puede llevar a anormalidades menstruales, infertilidad, mayor porcentaje de abortos y dificultades en los programas de reproducción asistida. (4) Además, la mujer obesa tiene alto riesgo de complicaciones durante el embarazo tales como enfermedad hipertensiva, diabetes gestacional, mayores tasas de cesárea y parto prolongado. (5).

El objetivo de esta revisión es identificar los factores involucrados en la infertilidad de las mujeres con trastornos alimenticios específicamente la obesidad.

Definición de obesidad

Se han planteado varios métodos para determinar la localización y cantidad de grasa tales como el pliegue cutáneo, dilución isotópica, densitometría por inmersión, entre otros. Sin embargo era necesario un método más simple y reproducible para definir obesidad.

Aunque no discrimina entre masa magra y grasa, el índice de masa corporal (IMC) es una herramienta útil y se correlaciona razonablemente bien con la adiposidad. Es definido como normal un IMC entre 18.5 y 24.9, sobrepeso entre 25 y 30 y obeso > 30.

Además del índice de masa corporal, la distribución grasa juega un importante papel desde el punto de vista reproductivo y en cuanto a riesgo metabólico, ya que es la obesidad de tipo central la que mayor riesgo confiere. En este sentido es muy útil la determinación de la relación cintura-cadera. Una relación cintura- cadera mayor de 0.9 en hombres y mayor de 0.8 en mujeres, define un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Zaadstra et al encontraron un 30% de disminución en la posibilidad de concepción por cada 0.1 de aumento en el índice de cintura cadera en pacientes en edad reproductiva de programas de reproducción asistida. (6)

Obesidad e infertilidad

El vínculo entre obesidad e infertilidad es complejo y al parecer multifactorial. Hay una serie de factores descritos en la literatura tales como la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, el exceso de andrógenos, el aumento en la aromatización de andrógenos a estrógenos, alteración en la secreción de gonadotropinas, disminución en la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), disminución de la hormona del crecimiento (GH), aumento de la leptina, entre otros. (4)

Resistencia a la insulina

El más importante cambio endocrino de la obesidad es la elevación del nivel basal de insulina y la resistencia periférica a la insulina. Los niveles circulantes de insulina son proporcionales al volumen de grasa corporal. (7).

La insulina disminuye el metabolismo hepático de SHBG; de esta manera se aumentan las fracciones libres de andrógenos y estrógenos. (8). Al parecer, la insulina tiene mayor poder que los esteroides sexuales sobre la regulación de la producción de SHBG.

El aumento de los niveles de insulina también disminuye la producción hepática de la globulina ligadura del factor del crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1); así, hay mayor cantidad del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) disponible para actuar en su propio receptor, el cual se encuentra en las células de la teca del ovario. (9) Al actuar sobre su receptor, el IGF-1 potencia la acción que tiene la LH sobre la producción de andrógenos ováricos.

Los andrógenos ováricos producidos en exceso en las células de la teca pasan a las células de la granulosa donde son aromatizados a estrógenos, de manera que se presenta un aumento en los niveles ováricos de estrógenos. Este aumento, podría ocasionar un pico prematuro de LH, alterando el normal desarrollo folicular. (7)

Cuando hay aumento en los niveles de insulina y resistencia periférica a ésta, la insulina puede actuar sobre el receptor del IGF-1 y así contribuir al aumento de los niveles de andrógenos. (7).

La insulina tiene acciones sobre la esteroidogénesis, actuando sobre su propio receptor en las células de la teca, contribuyendo a la producción de andrógenos. (10)

Sin embargo, esto no fue confirmado en análisis de la actividad de 17-20 liasa en cultivos de fibroblastos de mujeres con ovarios poliquísticos. (11). La insulina interfiere también con el metabolismo de andrógenos a nivel de la suprarrenal, ya que incrementa la sensibilidad de la glándula a la ACTH. Moghetti y cols reportaron que la hiperinsulinemia estimula la actividad de la citocromo P450c 17a en la glándula suprarrenal de mujeres con ovarios poliquísticos. (12)

El tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo es un importante sitio de esteroidogénesis: es capaz de convertir andrógenos a estrógenos, estradiol a estrona y dehidroepiandrosterona a androstendiol. De manera que la mujer obesa tiene mayor materia prima para la esteroidogénesis periférica. (4)

Leptina

En 1940 se estableció el centro del apetito a nivel del hipotálamo. Se creía que este estaba ubicado a nivel del núcleo ventromedial, ya que al producir lesiones bilaterales en este centro en ratas, les ocasionaba hiperfagia y disminución de la actividad física y finalmente obesidad.

Sin embargo, la hiperfagia y la obesidad no son consecuencia del daño del núcleo ventromedial, sino de la destrucción del haz noradrenérgico contiguo. (13)

Las señales que llegan a estos centros del SNC provienen de los tejidos periféricos. Existen muchos posibles candidatos para ser los mediadores de esta comunicación, tales como los opiáceos, la sustancia P, los metabolitos, la glucosa, la insulina, los ácidos grasos entre otros. Surge entonces como un excelente candidato la leptina.

La leptina fue aislada por primera vez en 1994, a partir de investigaciones en ratones con mutación en el gen *ob* ubicado en el cromosoma 6 que codifica esta hormona. La palabra leptina, proviene del griego *leptos* que significa delgado. La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, secretada por el tejido adiposo. En los humanos el gen está en el cromosoma 7 y se llama *lep*. (7)

Es bien establecido que la reproducción es muy sensible al estado nutricional. El bajo peso retarda la maduración sexual y los extremos de peso traen consigo trastornos reproductivos. Se postuló entonces que la leptina podría informar al eje reproductivo acerca del estado nutricional, permitiendo el proceso reproductivo si suficientes reservas son disponibles, o bloqueándolo si las reservas son bajas o el sistema metabólico está en estrés. (14) Esta hipótesis surgió de la observación de los ratones con mutación en el gen de la leptina: *ob/ob* o en su receptor: *db/db* los cuales son obesos e infértiles. La administración de leptina restaura la fertilidad en los ratones *ob/ob*. (14). Hallazgos similares han sido reportados en humanos. (15)

Es importante destacar que la fertilidad en los ratones *ob/ob* no se restaura con la sola pérdida de peso, indicando que el efecto de la fertilidad es ocasionado sólo por la leptina.

Aunque la leptina claramente influencia la reproducción, no está muy claro dónde específicamente actúa. Muchos datos soportan la teoría de que actúa a nivel del hipotálamo. Se han encontrado receptores de leptina en el núcleo ventromedial y arcuato del hipotálamo (16), que son áreas importantes en el control de la liberación de GnRH y de la conducta sexual, respectivamente. *In Vitro*, la leptina estimula la liberación de GnRH de células hipotalámicas en cultivo (17). La administración intraventricular de anticuerpos contra la leptina disminuye la liberación pulsátil de LH. (18).

Hasta ahora no se han encontrado receptores de leptina en las neuronas productoras de GnRH, lo cual favorece la teoría de que su acción sobre la liberación de GnRH se ejerce a través de intermediarios neuronales.

Se han descrito también receptores de leptina y acciones de la misma en hipófisis (19) y en las gónadas (20).

Prácticamente todos los pacientes obesos tienen niveles altos de leptina. (21). Esto suena algo paradójico ya que la leptina ejerce su efecto a nivel del centro hipotalámico del apetito, disminuyendo la

ingesta y aumentando consumo metabólico. Pareciera entonces que en los individuos obesos existiera una resistencia a la leptina. Esta resistencia pareciera ser más un problema de transporte hacia el cerebro, ya que en los ratones obesos la leptina administrada intracerebral es funcional. (22)

En los obesos la mayor parte de la leptina está libre y, supuestamente, activa. Esto es compatible con la hipótesis de la resistencia. (23)

Neuropeptido Y

Se ha encontrado aumento en los niveles plasmáticos de neuropeptido Y en individuos obesos. (24) El neuropeptido Y es una sustancia que actúa principalmente a nivel del hipotálamo, ejerciendo efectos contrarios a la leptina, ya que aumenta el apetito y disminuye el consumo metabólico. La leptina tiene un efecto negativo sobre el neuropeptido Y.

Esta sustancia regula la secreción de gonadotropinas posiblemente a través de un efecto sobre las neuronas productoras de GnRH o amplificando la respuesta de la hipófisis a la GnRH. (24)

Factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral α es una citoquina producida por los macrófagos activados y células mesenquimales. Tiene un efecto negativo sobre la foliculogénesis (25) y estimula apoptosis de folículos antrales en cultivo. (24)

Se ha encontrado aumentado en los obesos. (24)

Inhibinas

Son péptidos gonadales importantes dentro del proceso de foliculogénesis, ya que inhiben la liberación de FSH.

Pigny y col. encontraron una correlación negativa entre el índice de masa corporal y los niveles de inhibina en mujeres con ovarios poliquísticos. (26)

Efecto de la pérdida de peso

El primer paso en el tratamiento de la infertilidad en las mujeres obesas debe ser la disminución de peso. Diversos investigadores han encontrado mejoría en la función menstrual y en la fertilidad en mujeres obesas que pierden peso. (27, 28, 29).

Efectos similares se han visto en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). La pérdida de peso produce incremento en las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (30, 31), reducción en los niveles de testosterona (30), mejoría en la función menstrual, en la tasa de concepción (31, 32) y reduce porcentaje de aborto. (32)

La pérdida de peso necesaria para restaurar el potencial reproductivo en estas pacientes, no es muy exagerada. Se consigue restaurar la ovulación con pérdidas de 6 a 7 Kg. (31, 32). Pérdidas de 2- 5% de peso en mujeres obesas con SOP, reducen en un 11% la grasa abdominal, incrementa en un 71% la sensibilidad a la insulina y restaura ovulación. (33)

Perder peso de por sí no es una tarea fácil y cuando se logra perderlo, la mayoría de los individuos lo recuperan nuevamente. Por esa razón el instituto nacional de salud de USA (NIH) recomienda una aproximación multidisciplinaria a estos pacientes; además insistir en los cambios en los hábitos alimentarios, recomienda actividad física programada, modificación de estilo de vida, soporte social por la familia, dejar de fumar, evitar consumo de fármacos para bajar de peso y acompañamiento continuo por parte del profesional de la salud durante todo el proceso. (34)

El grupo de fertilidad de la universidad de Adelaida en Australia tiene un programa bien diseñado para bajar de peso, teniendo en cuenta los principios antes mencionados, el cual ha demostrado ser muy efectivo. (31,32, 33). Este programa incluye ginecólogo, siquiátra, especialista en deporte, enfermera y nutricionista. En un período de 6 meses, una pérdida de 13.6 libras fue asociada con la restauración de la ovulación en 12 mujeres anovulatorias y embarazo en 11 de ellas. Estas mujeres continuaron perdiendo peso después de este período de 6 meses, lo que indica que se lograron cambios a largo plazo en el estilo de vida. (31). En otro estudio, 60 pacientes perdieron un promedio de 22.4 lb, 60 restauraron ovulación y 52 se embarazaron. El porcentaje de aborto se redujo de 75 a 18%. (32)

Resultado de las pacientes obesas en los programas de reproducción asistida

La obesidad, especialmente la de tipo central, se ha asociado a una mala respuesta en los programas de reproducción asistida. Diversos estudios de programas de reproducción asistida han encontrado una relación inversa entre la obesidad, la tasa de embarazo y la tasa de implantación. (35, 36, 37, 38) Además, se ha encontrado un aumento

en la incidencia de abortos en pacientes que experimentan FIV o ICSI (39, 40, 41).

Cuando se evalúan las pacientes obesas en los programas de reproducción asistida, se encuentra que requieren mayores dosis de gonadotropinas para la inducción, requieren mayor tiempo de estimulación, el número de ovocitos captados es menor y el número de embriones disponibles para transferir es menor (42, 43).

Con respecto a las pacientes con SOP también se ha encontrado un impacto negativo de la obesidad en los resultados de inducción de la ovulación y en la tasa de embarazo (44, 45).

La pregunta es, ¿cuál es el mecanismo que explica cómo la obesidad afecta la fertilidad? ¿Es solamente un efecto sobre el desarrollo folicular o tiene algún efecto sobre la implantación?

Para resolver esta pregunta se ha utilizado en la literatura el modelo de donación de ovocitos.

Cano (46), Wattanakumtornkul (47) y Styne-gross (48), no encontraron asociación entre IMC y tasa de embarazo o abortos entre pacientes receptoras de donación de ovocitos. Sin embargo Bellver y col. (49) en su trabajo, encontró un mayor porcentaje de abortos entre las pacientes obesas, aunque con respecto a la tasa de embarazo y de implantación no encontró diferencias estadísticamente significativas.

No queda entonces muy claro el papel que tiene la obesidad sobre la receptividad endometrial; hacen falta más estudios para establecer una conclusión al respecto.

Lo que sí está sustentado en los estudios, es que la obesidad deteriora los resultados de los programas de reproducción asistida cuando se utilizan los ovocitos propios de la paciente. Esto nos llevaría a inferir, a la luz del conocimiento actual, que podría ejercer un efecto deletéreo sobre el desarrollo folicular.

Referencias Bibliográficas

1. Internacional Obesity task force. <http://www.ionf.org/>
2. L.J Moran. The obese patient with Infertility: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Nutr Clin Care* 2002; 6:290-297

3. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1997; 42: 184-97
4. M. Parihar. Obesity and infertility. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3: 120-126
5. Y. Linné. Effect of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004; 5: 137-143
6. Zaadstra BM Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br Med J*. 1993; 306: 484-487
7. Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6 ed. 1999
8. Diamanti- Kandarakis E, Dunaif A. A New Perspectives in polycystic ovary. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 267-271
9. Jalkanen J, Suikkari Am Koistinen R, Butzow R, Ritvos O, Seppala M, Ranta T. Regulation of insulin-like growth factor- binding protein-1 production in human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1174-1179
10. Gillig-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstendiona by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1158-1165
11. Conley A, Bird I. The role of cytochrome P450 17 α hydroxylase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the integration of gonadal and adrenal steroidogenesis via the D5- and D4-pathways of steroidogenesis in mammals. *Biol Reprod* 1997; 56: 789
12. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17- α -hydroxy-corticosteroid intermediate response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 881-886.
13. Gold RM. Hypothalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science* 1973; 182: 488

14. Ilona A. Barash, Clement C. Cheung, David S. Weigle et cols. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137(7): 3144 – 3147
15. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903–908.
16. Elmquist JK, Bjørbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distribution of leptin receptor m RNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 395:535–547.
17. Yu WH, Kimura A, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:1023–1028.
18. Carro E, Pinilla L, Seoane LM, et al. Influence of endogenous leptin tone on the estrous cycle and luteinizing hormone pulsatility in female rats. *Neuroendocrinology* 1997; 66:375–377.
19. Dieterich KD, Lehnert H. Expression of leptin receptor mRNA and the long form splice variant in human pituitary and pituitary adenoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998; 106:522–525.
20. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in the pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod*. 1997; 3:467– 472.
21. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL & Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334:292-295.
22. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis Jr HR. Diet induced obese mice develop peripheral , but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99:385
23. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin

- in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98:1277
24. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2(4):231–8.
 25. Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Burrello N, Ciotta L, Palumbo G, Bernardini R. Relationship between tumor necrosis factor and sex steroid concentrations in the follicular fluid of women with immunological infertility. *Human Reprod* 1996; 11:265–268.
 26. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibin are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome; effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000; 73: 972–977.
 27. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod*. 1996;11:1884–1891.
 28. Mitchell GW, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *N Engl J Med*. 1953;249:835–837.
 29. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril*. 1982;38:406–409.
 30. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2586–2593.
 31. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. 1995;10:2705–2712.
 32. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results

- in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998;13:1502–1505.
33. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470–1474.
 34. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51S–209S.
 35. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Brit Med J* 2000; 321:1320–1.
 36. Loveland JB, McClamrock H, Malinow A, Sharara F. Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:382–6.
 37. 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.
 38. H. D. McClamrock, J. B. Loveland, A. M. Malinow, F. I. Sharara. Effect of body Mass Index on outcome of in vitro Fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72(3)Suppl 1: S38
 39. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obstet Res* 2002;10: 551–4
 40. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14:18–20.
 41. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:43–8.
 42. 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;19:2523–8.

43. Fedorcak 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;16:1086–91.
44. Majedah Al-Azemi, Florence E. Omu, Alexander E. Omu. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270:205-210
45. Per O. Dale, Tom Tanbo, Egil Haug, Thomas Abyholm. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulation hormone in women with polycystic ovary syndrome. . *Hum Reprod* 1998; 13(3): 567-70
46. Cano F, Landeras J, Molla M, Gomez E, Ballesteros A, Remohi J. The effect of extreme of body mass on embryo implantation at oocytes donation program. *Fertil Steril* 2001;76:S160–1.
47. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003;80:336–40.
48. Allison Styne-Gross, Karen Elkind-Hirsch, Richard T. Scott. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1629-34
49. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136–40