

Adipositas und weibliche Fertilität

Pathophysiologie und Folgen für die Reproduktionsmedizin

Adipositas hat weitreichende Folgen für die Fertilität der Frau. Basierend auf verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen geht sie mit einer reduzierten Fertilität einher. Deshalb muss diese Thematik im Rahmen einer präkonzeptionellen Beratung sowohl vor geplanter Spontankonzeption als auch vor jeglicher Kinderwunschtherapie unbedingt aufgegriffen werden.

SUSANNA WEIDLINGER¹, THOMAS STROWITZKI², MICHAEL VON WOLFF¹



Susanna Weidlinger

Der Terminus Adipositas beschreibt eine Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit, die mit einer über die Norm hinausgehenden Vermehrung des Körperfetts verbunden ist. Basierend auf dem Body-Mass-Index (BMI), dem Quotienten aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2), wird die Adipositas nach WHO in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Bei normalgewichtigen Personen liegen die BMI-Werte zwischen 18,5 und 24,9. Zwischen 25,0 und 29,9 besteht ein Übergewicht/eine Präadipositas, zwischen 30,0 und 34,9 eine Adipositas Grad I, zwischen 35,0 und 39,9 eine Adipositas Grad II und > 40 eine Adipositas Grad III (extreme Adipositas/morbide Adipositas/Adipositas permagna).

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ist in den letzten Jahrzehnten global dramatisch gestiegen. Laut einer Schätzung der WHO hat sich die weltweite Prävalenz der Adipositas zwischen 1975 und 2016 verdreifacht. Im Jahr 2016 waren 39% der erwachsenen (≥ 18 Jahre) Weltbevölkerung übergewichtig (39% der Männer, 40% der Frauen) sowie 13% adipös (11% der Männer, 15% der Frauen) (1). Auch in der Schweiz ergab eine nationale Befragung zu Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten von rund 2000 Personen in den Jahren 2014 und 2015 ein besorgniserregendes Bild: Der durchschnittliche BMI der 18- bis 75-jährigen Schweizer Bevölkerung betrug

25,0. 54,3% der erwachsenen Bevölkerung waren normalgewichtig, 30,7% übergewichtig, 12,7% adipös und 2,4% untergewichtig ($\text{BMI} < 18,5$) (2).

Ziel dieses Artikels ist es, die Folgen von Adipositas auf die weibliche Fertilität darzustellen.

Die Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch Adipositas, deren negativen Auswirkungen auf den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt und die damit einhergehenden negativen Langzeiteffekte auf die Gesundheit der betroffenen Frau und ihrer zukünftigen Kinder sind nicht Thema dieses Artikels.

Reduktion der Fertilität – Pathophysiologie

Adipositas bewirkt durch eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen eine Reduktion der Fertilität. Im Folgenden werden die wichtigsten dargestellt (Tabelle 1).

Zentrale Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-(HHO-)Achse durch Östrogenexzess und Hyperandrogenämie

Physiologie

Die 1000 bis 2000 hoch spezialisierten Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)sezernierenden Neurone des Hypothalamus spielen eine zentrale Rolle in der Pubertätsentwicklung sowie in der Aufrechterhaltung einer normalen Reproduktionsfunktion (3). Postpubertär wird GnRH von den GnRH-sezernierenden Neuronen in einem pulsatilem Muster in das hypothalamisch-hypophysäre Portalgefässsystem abgegeben. Die Bindung an den GnRH-Rezeptor der gonadotropen Zellen der Adenohypophyse stimuliert wiederum die Synthese und pulsatile Sekretion der Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH), wobei die Frequenz und Amplitude der Gonadotropinsekretion für eine adäquate Stimulation der gonadalen Gonadotropinrezeptoren von zentraler Bedeutung sind (4). LH und FSH regulieren ihrerseits die Steroidhormonsynthese und Gametogenese in den Gonaden.

Merkmale

- **Adipositas und Infertilität** sind unzertrennlich miteinander verbunden.
- **Adipositas führt über diverse** endokrinologische, metabolische und immunologische Pathomechanismen zur Dysfunktion von sowohl zentralen als auch peripheren in die Reproduktion involvierten Organen.
- **Adipositas führt u. a. zu** ovulatorischer Dysfunktion, reduzierter Oozyten- und Embryoqualität, herabgesetzter endometrialer Rezeptivität, erhöhter Abort- und verringerter Lebendgeburtenrate.
- **Die Effekte und Risiken von Adipositas** müssen im Rahmen einer präkonzeptionellen Beratung vor geplanter Spontankonzeption wie auch vor einer Kinderwunschtherapie unbedingt aufgegriffen werden.

Tabelle 1:

Adipositasassoziierte pathophysiologische Faktoren und beispielhafte Effekte

Faktor	Effekte
Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse	■ Adipositas↑: Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie ■ Insulin↑: Stimulation der Androgensynthese in Thekazellen und Steigerung des FAI via Hemmung der SHBG-Bildung in der Leber ■ Androgene↑: Aromatisierung im Fettgewebe in Östrogene ■ Östrogene↑: Hemmung der FSH-Freisetzung ■ FSH↓: Störung der Follikelrekrutierung und -reifung
Adipokine wie z. B. Leptin	■ Adipositas↑: erhöhte Leptinkonzentrationen ■ Leptin↑: Downregulation der Leptinrezeptoren ■ Leptinrezeptoren↓: Leptinresistenz des GnRH-Pulsgenerators ■ GnRH-Pulsgenerator↓: Reduktion der LH-Freisetzung ■ LH↓: Lutealphaseninsuffizienz
Chronische Inflammation	■ Adipositas↑: Überladung der Adipozyten ■ Überladung↑: oxidativer Stress, ROS-Bildung ■ ROS-Bildung↑: deletäre Zellschäden, die zu mitochondrialer Dysfunktion, Stress des endoplasmatischen Retikulums oder RNA- und DNA-Schäden führen ■ Deletäre Zellschäden↑: Apoptose der Adipozyten ■ Apoptose↑: Inflammation mit Bildung von Entzündungsmediatoren ■ Entzündungsmediatoren↑: ovarielle und oözytäre Dysfunktion

Mit der Ausschüttung der Steroidhormone Östrogen, Progesteron und Testosteron kommt es schliesslich situationsabhängig zu einem positiven oder negativen Rückkopplungsmechanismus auf Ebene von Hypothalamus und Hypophyse (5).

Die neuroendokrinen Regulationsmechanismen der HHO-Achse reagieren sensibel auf das Vorhandensein von Energie- und Nahrungsreserven. Beide Körpergewichtsextreme wirken sich erwiesenermassen nachträglich auf eine optimale Funktion der HHO-Achse aus.

Pathologie

Adipositas geht mit Insulinresistenz und kompensatorischer Hyperinsulinämie einher. Durch die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor kommt es in den folliculären Thekazellen einerseits direkt über eine Aktivitätssteigerung des Enzyms Steroid-17 α -Hydroxylase und andererseits indirekt über eine, via «Upregulation» von LH-Rezeptoren, gesteigerte LH-Sensitivität zur verstärkten Androgenbiosynthese und -sekretion (6–8). Zudem hemmt Insulin in der Leber die Bildung von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG). Die Folge ist ein erhöhter freier Androgenindex (FAI) respektive eine erhöhte bioverfügbare Fraktion an freien und somit biologisch wirksamen Androgenen. Auf Ebene der HHO-Achse reduzieren Androgene die physiologische steroidvermittelte Hemmung der GnRH-Sekretion. Insbesondere die Funktion von Progesteron, die GnRH-Pulsfrequenz zu verlangsamen, ist bei hyperandrogenämischen Patientinnen vermindert (9). Die demzufolge beschleunigte GnRH-Pulsfrequenz führt zu ei-

ner gegenüber FSH bevorzugten Sekretion von LH. Die erhöhten LH-Spiegel wiederum stimulieren die Androgensynthese in den Thekazellen des Ovars (10). Diese Verschiebung der LH/FSH-Sekretion zugunsten von LH (LH-Dominanz) hat eine gestörte Follikelreifung bis hin zu Oligo-/Anovulation und Follikelatresie zur Folge.

Erschwerend kommt hinzu, dass die bei Adipositas reaktive Erhöhung der Östrogenproduktion – als Folge einer Aromatisierung der vermehrt zirkulierenden Androgene im Fettgewebe – über einen negativen Feedbackmechanismus die FSH-Freisetzung aus der Hypophyse supprimiert und somit überdies die Follikelrekrutierung, -reifung und Ovulation beeinträchtigt (11, 12).

Zusammengefasst kommt es bei Adipositas also infolge von Östrogenexzess und Hyperandrogenämie zu einer zentralen Dysregulation der HHO-Achse.

Effekte von Adipokinen auf die Fertilität (Beispiel Leptin)

Adipokine sind eine Gruppe endokrin aktiver Proteine aus dem Fettgewebe. Beispiele für Adipokine sind Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin, Omentin und über 100 weitere. Für zahlreiche Adipokine sind Wechselwirkungen mit der weiblichen und männlichen Fertilität beschrieben. Beispielhaft soll an dieser Stelle näher auf Leptin eingegangen werden.

Physiologie

Leptin, ein von Adipozyten produziertes Proteohormon, spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme, des Energieumsatzes

und des Körpergewichts. Der Leptinspiegel korreliert positiv mit der Körperfettmasse und ist folglich bei Adipositas erhöht, wohingegen er bei Untergewicht erniedrigt ist. Neben seiner appetitregulierenden Wirkung – hohe Spiegel wirken anorexigen, niedrige Spiegel orexigen – stimuliert Leptin den Energieverbrauch und wird folglich auch gern auch als «anti-obesity-hormone» bezeichnet (13).

Es scheint zudem als wichtiges Bindeglied zwischen Körpergewicht und reproduktiver Funktion zu dienen. Im Hypothalamus stimuliert Leptin die pulsatile GnRH-Sekretion und fördert in der Hypophyse die Ausschüttung von Gonadotropinen (14). Die Zusammenhänge zwischen der pubertären Körperfettzunahme und der Pubertätsentwicklung sind noch nicht eindeutig geklärt (15). Es wird jedoch angenommen, dass für die Initiation der Pubertät, die wiederum auf einer Reaktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators aus der infantilen Ruhephase heraus basiert, ein gewisses Mindestmass an Körperfettgewebe mit einem Mindestspiegel an Leptin überschritten werden muss, um dem hypothalamischen GnRH-Pulsgenerator ausreichende Energiereserven für eine erfolgreiche Fortpflanzung zu signalisieren (16).

Pathologie

Abweichungen vom normalen Körpergewicht beeinflussen den Leptinmetabolismus. Bei Patientinnen mit Untergewicht fallen die Leptinspiegel massiv ab. Bei Unterschreiten eines kritischen Körpergewichts tritt unweigerlich ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit konsekutiver Amenorrhö auf. Die reproduktive Funktion wird eingestellt (17, 18).

Jedoch kommt es im Rahmen der Adipositas mit chronisch hohen Leptinspiegeln zu einer Downregulation der Leptinrezeptoren und somit zu einer eingeschränkten Sensitivität des GnRH-Pulsgenerators für endogenes Leptin, mit anderen Worten zu einer Leptinresistenz (19). So konnten Jain und Kollegen (20) bei adipösen Frauen mit regelmässigem Menstruationszyklus im Vergleich zu normalgewichtigen eumenorrhöischen Frauen eine signifikante Amplitudenabnahme der einzelnen LH-Pulse bei jedoch unveränderter Frequenz feststellen. Die Folge hiervon war eine inadäquate Stimulation der Lutealphase mit konsekutiv signifikant niedrigerer Progesteronproduktion des Corpus luteum. Leptin führt somit zu einer Disruption der zentralen Steuerung der HHO-Achse.

Des Weiteren korrelieren die bei adipösen Frauen erhöhten Leptinspiegel im Serum mit erhöhten Leptinspiegeln in der Follikelflüssigkeit. In In-vitro-Studien beeinträchtigt Leptin die Steroidhormonbiosynthese im Ovar auf verschiedenen Ebenen und verunmöglicht damit eine normale Ovarialfunktion. So bewirkt Leptin unter anderem eine Hemmung sowohl der 17 β -Östradiol- als auch der Progesteronsynthese in Granulosazellen (21, 22).

Dass sich die Effekte pathologisch hoher Leptinspiegel auf zentraler und ovarieller Ebene potenziell auch nachteilig auf die Oozytenqualität, die endometriale Rezeptivität sowie die Implantation (usw.) auswirken, bleibt die einzig plausible Schlussfolgerung.

Chronische Inflammation

Adipositas wird von einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion begleitet, die in erster Linie vom Fettgewebe selbst ausgeht (23). Der Ursprung der Fettgewebsentzündung bei Adipositas scheint multifaktoriell bedingt zu sein und ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung. Zusammengefasst führt die dauerhafte Überladung der Adipozyten mit Metaboliten in den Mitochondrien zu hochgradigem oxidativem Stress mit einer damit einhergehenden, überschüssigen Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS – reactive oxygen species) (24). Diese wiederum führen zu mitochondrialer Dysfunktion, lösen die sogenannte «unfolded protein response» des endoplasmatischen Retikulums aus und induzieren neben RNA- und DNA-Schäden weitere deletäre Vorgänge. Letztlich resultiert die Apoptose von Adipozyten (25). Als Folge wandern Immunzellen, vorrangig Makrophagen, in das viszerale mehr noch als in das subkutane Fettgewebe ein (26, 27). Die Anzahl der Entzündungszellen und somit das Ausmass der Inflammation korreliert mit dem Grad der Adipositas (28). Makrophagen schütten wiederum proinflammatorische Zytokine (z. B. Tumor-Nekrose-Faktor α [TNF- α] und Interleukin 6 [IL-6]) aus, die unter anderem den NF- κ B-Signaltransduktionsweg (NF- κ B: nuclear factor «kappa-light-chain-enhancer» of activated B-cells) aktivieren, wodurch die Entzündungsreaktion weiter angeheizt wird. An der Inflammation beteiligt sind des Weiteren einige der von den Adipozyten selbst produzierten Adipokine (u. a. Leptin und Lipocalin), die die Ausschüttung von TNF- α und IL-6 aus Immunzellen zusätzlich fördern (29). Durch den Übertritt der Entzündungsmediatoren aus dem Gewebe in das Gefässsystem kommt es schliesslich zur systemischen Inflammation, die auch vor den in die Reproduktion involvierten Organen nicht haltmacht (30).

Unter *Lipotoxizität* versteht man die dystope Einlagerung/Ablagerung überschüssiger Zwischenprodukte des Lipidstoffwechsels in ektope «Nicht-Fettgewebe-Organen» (wie z. B. Leber, Muskel, Herz oder eben in reproduktive Organe) bei Überschreitung der Speicherkapazität des eigentlichen Fettgewebes und die dadurch hervorgerufene zelluläre Dysfunktion mit resultierender funktioneller Beeinträchtigung der betroffenen Organe (31).

Reduktion der Fertilität – Fakten

Die dargestellten engen Verknüpfungen zwischen den mit Adipositas assoziierten metabolischen

Tabelle 2:

Adipositasassoziierte Sterilitätsfaktoren und beispielhafte Effekte

Faktor	Effekte
Follikelreifung und Ovulation	Follikelreifungsstörung, Follikelatresie, ovulatorische Dysfunktion, Anovulation, Zyklusunregelmässigkeiten
Hormonstimulation	Geringere Response auf eine ovarielle Stimulation
Oozyten/Embryonen	Geringere Oozytenqualität, geringere Fertilisationsrate, geringere Embryoqualität, höhere Aneuploidierate
Endometriale Rezeptivität	Dysreguliertes endometriales Genexpressionsmuster
Aborte	Erhöhung um ca. 30%
Lebendgeburten	Reduktion um ca. 15%

Störungen, dem Immunsystem und den in die Reproduktion involvierten endokrinologischen Vorgängen lassen eine adipositasbedingte Fertilitätseinschränkung vermuten. Und es ist tatsächlich so, dass Adipositas mit einer längeren «time to pregnancy»/Zeitspanne bis zum Eintritt einer Schwangerschaft einhergeht (32–34). Die allgemeine Fertilitätsreduktion bei übergewichtigen und adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen beträgt 8% (OR: 0,92; 95%-KI: 0,84–1,01) bzw. 18% (OR: 0,82; 95%-KI: 0,72–0,95) (35). Das gilt für alle Subgruppen von Frauen, auch für jene mit regelmässigem Menstruationszyklus (32, 36). Die mit Adipositas häufig zusammenhängende ovulatorische Dysfunktion und die damit einhergehende Dys-/Oligo- oder Anovulation scheint also nicht die einzige Ursache für die Fertilitätsreduktion zu sein.

Vielmehr führen die zusammen mit Adipositas auftretenden hormonellen und metabolischen Veränderungen auf unterschiedlichen Ebenen zu einer Einschränkung der Fortpflanzungsfunktion. Gemäss aktueller Datenlage ist Adipositas über verschiedenste Mechanismen beispielsweise auch mit einer verminderten Oozyten- und Embryoqualität (37), einer herabgesetzten endometrialen Rezeptivität (38) sowie einer erhöhten Abortrate (39) assoziiert (Tabelle 2).

Ovulatorische Dysfunktion und Zyklusstörungen

Wie oben geschildert, kommt es infolge von Adipositas über den Zustand des systemischen Östrogenexzesses und der Hyperandrogenämie einerseits zur Dysregulation der HHO-Achse auf zentraler Ebene. Andererseits führen die mit Adipositas einhergehenden metabolischen und endokrinen Abweichungen lokal auf Ebene des Ovars selbst zu Follikelreifungs- und Ovulationsstörungen. So kommt es infolge einer vermehrten ROS-bedingten (ROS: reactive oxygen species) Apoptose von Granulosazellen bei Adipositas zu einer reduzierten Zahl an Granulosazellen in Follikeln und deshalb zu einer verstärkten Follikelatresie. Die reduzierte Zahl an Granulosazellen in Follikeln, die nicht atretisch werden, resultiert wiederum in einer verminderten follikulären Östrogenbiosyn-

these und Sekretion, was wiederum einen abträglichen Einfluss auf das Follikelwachstum und die Ovulation hat (30).

Das relative Risiko für eine ovulatorische Dysfunktion bei adipösen Frauen mit einem BMI > 27 beträgt 3,1 (95%-KI: 2,2–4,4), verglichen mit dem relativen Risiko von 1 der Referenzgruppe normalgewichtiger Pendants mit einem BMI von 20,0 bis 24,9 (40). Das bestätigen unter anderem auch Auswertungen der Nurses-Health-Study, einer Fall-Kontroll-Studie, in der über 2500 verheiratete, ungewollt kinderlose Krankenschwestern mit anovulatorischer Infertilität mit über 46 700 Kontrollen verglichen wurden. Das relative Risiko für die Entwicklung einer ovulatorischen Infertilität betrug 1,3 in der Gruppe mit einem BMI von 20,0 bis 21,9 im Alter von 18 Jahren versus 2,7 in der Gruppe mit einem BMI > 32 im Alter von 18 Jahren (41).

Adipöse Frauen haben folglich eine höhere Inzidenz an Zyklusstörungen sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption, verglichen mit normalgewichtigen (42). Gemäss Lake und Kollegen (43) werden 81,4% der normalgewichtigen Frauen mit Kinderwunsch innert 12 Monaten spontan schwanger, während das bei nur 66,4% der adipösen Pendants der Fall ist.

Reduzierte Effektivität einer Hormonstimulation

Was die die mono- bzw. polyfollikuläre ovarielle Stimulation und/oder die Ovulationsinduktion im Rahmen einer Kinderwunschtherapie betrifft, so besteht bei adipösen Frauen eine generell reduzierte Empfindlichkeit der Ovarien auf medikamentöse Therapien. Sowohl für die mono- und polyfollikuläre ovarielle Stimulation als auch die Ovulationsinduktion sind in zahlreichen Studien reduzierte Erfolgsraten im Sinne längerer Stimulationszeiträume, eines insgesamt höheren Medikamentenverbrauchs, einer geringeren Anzahl gewonnener Oozyten respektive einer reduzierten Ovulationsrate im Vergleich zu Normalgewichtigen beschrieben. Eine Dosisanpassung der Medikation nach oben scheint die reduzierte ovarielle Empfindlichkeit auszugleichen (44).

Reduzierte Oozyten- und Embryoqualität

Adipositas beeinträchtigt die Oozyten- und die Embryoentwicklung auf allen Ebenen. Auch die somatischen Zellen des Ovars, namentlich Granulosa- und Thekazellen, bleiben nicht verschont.

Wie erwähnt, kommt es infolge des mit Adipositas assoziierten chronisch inflammatorischen Milieus sowie der Lipotoxizität über die Entstehung von oxidativem Stress zur Bildung von ROS. Diese wiederum führen zu Zelldysfunktionen und Apoptose diverser Zelltypen, diejenigen des Ovars eingeschlossen (25, 45). Oxidativer Stress wirkt sich über die genannten Mechanismen unter anderem auch negativ auf die meiotische sowie die zytoplasmatische Maturation von Oozyten aus. Störungen der Meiose resultieren in einer Aneuploidie der Eizelle und letztlich in deren Verlust (30). So weisen Embryonen von adipösen Frauen tatsächlich eine höhere Aneuploidierate auf (46).

Überhaupt kommt es bei adipösen Frauen infolge eines veränderten ovariellen Stoffwechsels sowie einer veränderten ovariellen Hormonproduktion und Genexpression zu einem gesamthaft veränderten ovariellen Milieu. In der Follikelflüssigkeit adipöser Frauen können zum Beispiel im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen erhöhte Triglyzerid-, Insulin, Laktat- und CRP-Spiegel nachgewiesen werden (47). Abhängig vom BMI sind Oozyten und Embryonen somit einer veränderten biochemischen, endokrinen und parakrinen Umgebung ausgesetzt (44).

Als Folge all dieser Aspekte zeigen Studien bei adipösen Frauen in IVF-Zyklen eine insgesamt geringere Anzahl gewonnener Oozyten (48), eine geringere Anzahl reifer Oozyten (48), einen höheren Anteil morphologisch abnormaler Oozyten (49), eine geringere Fertilisationsrate (50, 51) und eine reduzierte Embryoqualität (52, 53). Bei Embryonen von Frauen mit einem präkonzeptionellen BMI > 25 kommt es im Vergleich zu jenen normalgewichtiger Frauen signifikant häufiger zu einem Entwicklungsarrest noch vor Erreichen des Blastozystenstadiums. Die Blastozysten von Frauen mit einem präkonzeptionellen BMI > 25 wiederum sind signifikant kleiner, enthalten eine signifikant reduzierte Anzahl an Trophoblastzellen, weisen einen signifikant reduzierten Verbrauch an Glukose, dem Hauptenergiesubstrat von Blastozysten, einen modifizierten Aminosäurestoffwechsel sowie signifikant erhöhte endogene Triglyzeridlevel auf (52). Interessant erscheint zudem die Tatsache, dass die geringere Schwangerschaftsrate adipöser Frauen bei Verwendung eigener/autologer Eizellen in IVF-Zyklen durch die Verwendung von Donor-Oozyten überwunden/ausgeglichen werden kann. Umgekehrt resultierte bei adipösen Eizellspenderinnen eine verringerte klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei den Eizellempfängerinnen (54). Das lässt vermuten, dass die Oozyten- und Embryoqua-

lität die primäre, wenn auch nicht die einzige Ursache für die reduzierte Erfolgschance von IVF-Therapien bei adipösen Frauen ist (55, 56).

Reduzierte endometriale Rezeptivität

Adipöse Empfängerinnen von Spendereizellen normalgewichtiger Eizellspenderinnen haben eine signifikant niedrigere Schwangerschaftschance im Vergleich zu normalgewichtigen Empfängerinnen, so das Resultat einer retrospektiven Analyse von über 9500 ersten Therapiezyklen mit Spendereizellen (57). Eine weitere retrospektive Studie, die den Verdacht eines Einflusses von Adipositas auf die endometriale Rezeptivität erhärtet, vergleicht die Erfolgschance von über 550 Therapiezyklen mit Spendereizellen bei Leihmüttern abhängig von deren BMI. Auch hier ist die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei Leihmüttern mit einem BMI < 35 signifikant höher als bei jenen mit einem BMI ≥ 35 (58). Ursächlich kann beispielsweise bei adipösen Frauen auf genetischer Ebene zum Zeitpunkt der Implantation ein dysreguliertes endometriales Genexpressionsmuster nachgewiesen werden. Bei assoziierter Unfruchtbarkeit ist die Dysregulation noch ausgeprägter (38). Es wird abermals deutlich, dass für den Eintritt einer intrauterinen Schwangerschaft zwei grundlegende Voraussetzungen erfüllt sein müssen: erstens eine ungestörte Entwicklung des Embryos und zweitens eine zeitgerechte Entwicklung eines rezeptiven Endometriums. Adipositas scheint sich auf beide Bereiche negativ auszuwirken.

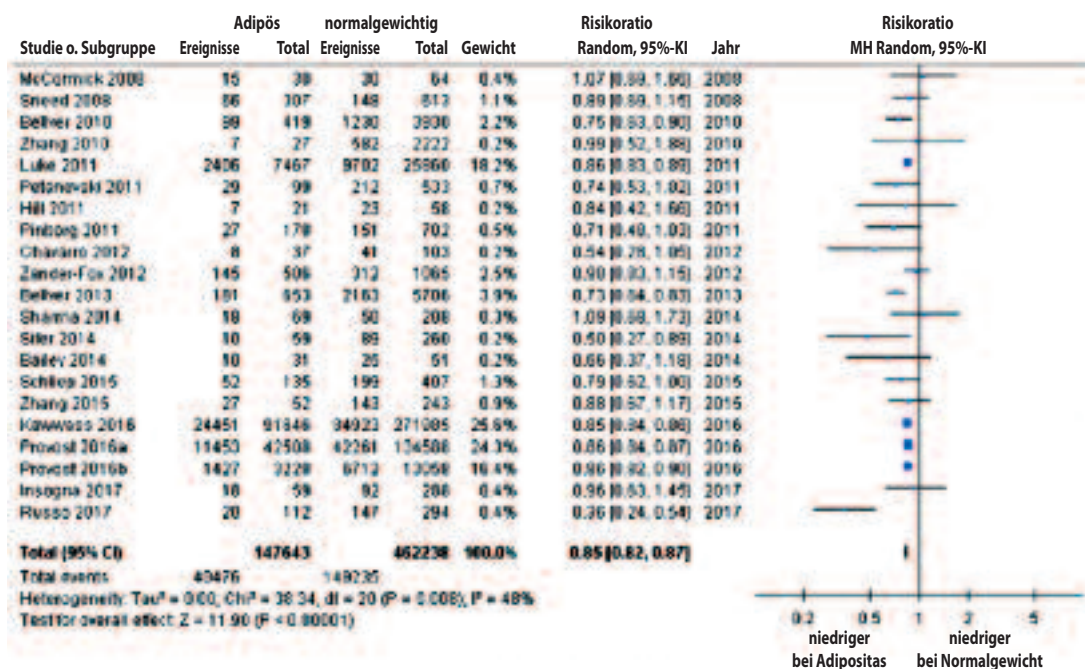
Erhöhtes Abortrisiko und verringerte Lebendgeburtenrate

Zahlreiche Studien belegen das bei Adipositas erhöhte Abortrisiko unabhängig von der Art der Konzeption (natürliche Konzeption wie auch Konzeption via ART) (59–63). Dementsprechend kam auch eine Metaanalyse von 33 IVF-Studien, in die mehr als 47 900 Therapiezyklen einfließen, zu dem Schluss, dass übergewichtige und adipöse Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ein signifikant höheres Abortrisiko aufweisen (RR: 1,31; $p < 0,0001$) (64), wobei die zugrunde liegenden Pathomechanismen vielfältig und zum grossen Teil noch unklar sind (65).

Die eben genannte Metaanalyse bestätigte zudem die Annahmen einer signifikant reduzierten klinischen Schwangerschaftsrate (RR: 0,90; $p = 0,0002$) sowie einer signifikant geringeren Lebendgeburtenrate (RR: 0,84; $p = 0,00002$) bei übergewichtigen und adipösen Frauen im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 25 (64). Sehr deutlich wird das unter anderem in einer retrospektiven Studie von Moragianni und Kollegen (60), in der jeweils der erste IVF-Zyklus von über 4600 Frauen ausgewertet wurde: Adipositas führte zu einer eindrücklichen BMI-abhängigen, al-

Tabelle 3:

Lebendgeburtenrate bei einer IVF-Therapie bei adipösen Frauen (BMI ≥ 30) versus normalgewichtigen Frauen (BMI 18,5–24,9). Die Lebendgeburtenrate bei Adipositas ist ca. 15% niedriger (adaptiert nach 67).



tersadjustierten Reduktion der Lebendgeburtenrate um 37% bei einem BMI von 30,0 bis 34,9, um 61% bei einem BMI von 35,0 bis 39,9 und um 68% bei einem BMI ≥ 40 im Vergleich zu Frauen mit einem BMI von 18,5 bis 24,9.

Unmissverständlich sind auch die Ergebnisse einer dänischen Registerstudie mit mehr als 12 500 Paaren unter IVF-Therapie. Unter den Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus war bei Bestehen von Übergewicht respektive Adipositas mit einer um 12% (95%-KI: 0,79–0,99) respektive um 25% (95%-KI: 0,63–0,90) reduzierten Chance auf eine Lebendgeburt infolge einer IVF-Therapie zu rechnen (Referenz-BMI: 18,5–24,9) (66).

Eine aktuelle Metaanalyse untermauert den Effekt der Adipositas auf die Fertilität (Tabelle 3) (67).

Zusammengefasst sind reproduktionsmedizinische Verfahren im Allgemeinen bei adipösen Frauen weniger erfolgreich als bei normalgewichtigen Pen-dants. ■

Dr. med. Susanna Weidlinger¹
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: susanna.weidlinger@insel.ch

Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki²

Prof. Dr. med. Michael von Wolff¹

¹ Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
3010 Bern

² Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Heidelberg

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

- WHO. Obesity and overweight. Fact sheet no. 311. 2020.
- BAG. Body Mass Index (BMI) in der Schweiz 2014/15. Fachinformation menuCH. 2017.
- Herbison AE.: Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nature reviews Endocrinology*. 2016; 12(8): 452–466. doi: 10.1038/nrendo.2016.70. PubMed PMID: 27199290.
- Coss D.: Regulation of reproduction via tight control of gonadotropin hormone levels. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018; 463: 116–130. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.022. PubMed PMID: 28342855; PMCID: 6457911.
- Laine NM, Coss D.: Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology*. 2019; 160(11): 2719–2736. doi: 10.1210/en.2019-00487. PubMed PMID: 31513269; PMCID: 6806266.
- Poretzky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS.: Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985; 61(4): 728–734. doi: 10.1210/jcem-61-4-728. PubMed PMID: 2993346.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R.: Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998; 338(26): 1876–1880. doi: 10.1056/NEJM199806253382603. PubMed PMID: 9637806.
- Cara JF, Rosenfield RL.: Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology*. 1988; 123(2): 733–9. doi: 10.1210/endo-123-2-733. PubMed PMID: 2969325.
- Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, Evans WS, Marshall JC.: Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol & Metab*. 1998; 83(2): 582–590. doi: 10.1210/jcem.83.2.4604. PubMed PMID: 9467578.
- Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS.: Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol & Metab*. 1994; 79(1): 119–125. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027216. PubMed PMID: 8027216.
- Zain MM, Norman RJ.: Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Women's health*. 2008; 4(2): 183–194. doi: 10.2217/17455057.4.2.183. PubMed PMID: 19072520.
- Klenov VE, Jungheim ES.: Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014; 26(6): 455–460. doi: 10.1097/GCO.0000000000000113. PubMed PMID: 25254319.
- Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A.: Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and sterility*. 2006; 85(6): 1563–1581. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065. PubMed PMID: 16759918.
- Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM.: Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology*. 1997; 138(11): 5055–5058. doi: 10.1210/endo.138.11.5649. PubMed PMID: 9348239.
- Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB.: Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006; 254–255: 8–12. doi: 10.1016/j.mce.2006.04.018. PubMed PMID: 16757103.
- Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M.: Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2018; 48: 37–49. doi: 10.1016/j.ynfe.2017.07.008. PubMed PMID: 28754629.
- Frisch RE.: The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1990; 4(3): 419–439. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80302-5. PubMed PMID: 2282736.
- Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A.: Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996; 81(11): 3861–3863. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923829. PubMed PMID: 8923829.
- Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G.: Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology*. 2018; 16(1): 22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PubMed PMID: 29523133; PMCID: 5845358.
- Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, Gibbs K, Polotsky HN, Feng S, Isaac B, Santoro N.: Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol & Metab*. 2007; 92(7): 2468–73. doi: 10.1210/jc.2006-2274. PubMed PMID: 17440019.
- Brannan JD, Zhao Y, McElroy M.: Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Human reproduction*. 1999; 14(6): 1445–1448. doi: 10.1093/humrep/14.6.1445. PubMed PMID: 10357956.
- Zachow RJ, Magoffin DA.: Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*. 1997; 138(2): 847–850. doi: 10.1210/endo.138.2.5035. PubMed PMID: 9003026.
- Dorfman MD, Thaler JP.: Hypothalamic inflammation and gliosis in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015; 22(5): 325–30. doi: 10.1097/MED.0000000000000182. PubMed PMID: 26192704; PMCID: 4600090.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arigo T.: Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Intern J Molecular Sciences*. 2014; 16(1): 378–400. doi: 10.3390/ijms16010378. PubMed PMID: 25548896; PMCID: 4307252.
- Broughton DE, Jungheim ES.: A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Seminars in reproductive medicine*. 2016; 34(1): 5–10. doi: 10.1055/s-0035-1570032. PubMed PMID: 26696274.
- Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A.: Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49(4): 744–747. doi: 10.1007/s00125-006-0173-z. PubMed PMID: 16496121.
- Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, 2nd, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS.: Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 2007; 56(12): 2910–2918. doi: 10.2337/db07-0767. PubMed PMID: 17848624.
- Olefsky JM, Glass CK.: Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*. 2010; 72: 219–46. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846. PubMed PMID: 20148674.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. 2011; 11(2): 85–97. doi: 10.1038/nri2921. PubMed PMID: 21252989; PMCID: 3518031.
- Snider AP, Wood JR.: Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019; 158(3): R79–R90. doi: 10.1530/REP-18-0583. PubMed PMID: 30999278.
- Garbarino J, Sturley SL.: Saturated with fat: new perspectives on lipotoxicity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2009; 12(2): 110–116. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832182ee. PubMed PMID: 19202381.
- Gesink LW, Maclellan RF, Longnecker MP.: Obesity and time to pregnancy. *Human reproduction*. 2007; 22(2): 414–20. doi: 10.1093/humrep/del400. PubMed PMID: 17095518; PMCID: 1924918.
- Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L.: Body size and time-to-pregnancy in black women. *Human reproduction*. 2013; 28(10): 2856–2864. doi: 10.1093/humrep/det333. PubMed PMID: 23958939; PMCID: 3777573.
- Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE.: An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Human reproduction*. 2010; 25(1): 253–264. doi: 10.1093/humrep/dep360. PubMed PMID: 19828554; PMCID: 2794667.
- Pantasi T, Norman RJ.: The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecological Endocrinol*. 2014; 30(2): 90–94. doi: 10.3109/09513590.2013.850660. PubMed PMID: 24188449.
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaf JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW.: Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reproduction*. 2008; 23(2): 324–328. doi: 10.1093/humrep/dem371. PubMed PMID: 18077317.
- Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM.: Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition reviews*. 2013; 71 Suppl 1: S3–8. doi: 10.1111/nure.12056. PubMed PMID: 24147921; PMCID: 3813308.
- Bellver J, Martinez-Conejero JA, Labarta E, Alama P, Melo MA, Remohi J, Pellicer A, Horcajadas JA.: Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2011; 95(7): 2335–2341. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021. PubMed PMID: 21481376.
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC.: Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility & Sterility*. 2008; 90(3): 714–726. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1290. PubMed PMID: 18068166.
- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW.: Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994; 5(2): 247–250. doi: 10.1097/00001648-199403000-00016. PubMed PMID: 8173001.
- Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE.: Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet & Gynecol*. 1994; 171(1): 171–177. doi: 10.1016/0002-9378(94)90465-0. PubMed PMID: 8030695.
- Linne Y.: Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity reviews*. 2004; 5(3): 137–143. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00147.x. PubMed PMID: 15245382.
- Lake JK, Power C, Cole TJ.: Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Intern J Obesity and related metabolic Disorders*. 1997; 21(6): 432–438. doi: 10.1038/sj.ijo.0800424. PubMed PMID: 9192225.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility & Sterility*. 2015; 104(5): 1116–26. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.018. PubMed PMID: 26434804.
- Sorensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A.: Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects? *Biochimica et biophysica acta*. 2010; 1801(3): 400–404. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.12.011. PubMed PMID: 20045743.
- Goldman KN, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, Flom JD, Grifo JA.: Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertility and sterility*. 2015; 103(3): 744–748. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.029. PubMed PMID: 25576217.
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, Lane M, Norman RJ.: Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol &*

- Metab. 2009; 94(5): 1533–1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648. PubMed PMID: 19223519.
48. Zhang JJ, Feret M, Chang L, Yang M, Merhi Z.: Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. *Gynecological endocrinology*. 2015; 31(5): 409–413. doi: 10.3109/09513590.2015.1014785. PubMed PMID: 25856299.
49. Depalo R, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Vacca MP, Giorgino F, Selvaggi LE.: Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles. *Gynecological Endocrinology*. 2011; 27(11): 880–884. doi: 10.3109/09513590.2011.569600. PubMed PMID: 21500991.
50. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J.: The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Intern J Gynaecol & Obstet*. 2009; 104(1): 53–55. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.08.012. PubMed PMID: 18957271.
51. Zhang D, Zhu Y, Gao H, Zhou B, Zhang R, Wang T, Ding G, Qu F, Huang H, Lu X.: Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women. *Gynecological Endocrin*. 2010; 26(5): 325–332. doi: 10.3109/09513591003632100. PubMed PMID: 20192898.
52. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG.: Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Human Reproduction*. 2015; 30(1): 122–132. doi: 10.1093/humrep/deu276. PubMed PMID: 25391239.
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. *Reproductive Bio-medicine online*. 2007; 15(5): 53253-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60385-9. PubMed PMID: 18044034.
54. Cardozo ER, Karmon AE, Gold J, Petrozza JC, Styer AK.: Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Human Reproduction*. 2016; 31(2): 385–392. doi: 10.1093/humrep/dev298. PubMed PMID: 26677960.
55. 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. *Human Reproduction*. 2013; 28(10): 2720–2707. doi: 10.1093/humrep/det292. PubMed PMID: 23847110; PMCID: 3777569.
56. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, Group SW.: Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human Reproduction*. 2011; 26(1): 245–252. doi: 10.1093/humrep/deq306. PubMed PMID: 21071489.
57. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Ballesteros A, Remohi J, Meseguer M.: Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertility & Sterility*. 2013; 100(4): 1050–1058. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.001. PubMed PMID: 23830106.
58. DeUgarte DA, DeUgarte CM, Sahakian V.: Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. *Fertility & Sterility*. 2010; 93(3): 1008–1010. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1005. PubMed PMID: 19733847.
59. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjørcke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T.: Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Human Reproduction*. 2004; 19(11): 2523–2528. doi: 10.1093/humrep/deh485. PubMed PMID: 15319380.
60. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA.: The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertility & Sterility*. 2012; 98(1): 102–108. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.004. PubMed PMID: 22584023.
61. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC.: Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Human reproduction update*. 2003; 9(5): 429–49. doi: 10.1093/humupd/dmg035. PubMed PMID: 14640376.
62. Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, Oteng-Ntim E, Bolton V, Khalaf Y, Braude P, El-Toukhy T.: Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Human Reproduction*. 2011; 26(10): 2642–2650. doi: 10.1093/humrep/der254. PubMed PMID: 21813669.
63. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ.: Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obesity Research*. 2002; 10(6): 551–554. doi: 10.1038/oby.2002.74. PubMed PMID: 12055331.
64. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T.: Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine online*. 2011; 23(4): 421–439. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018. PubMed PMID: 21885344.
65. Talmor A, Dunphy B.: Female obesity and infertility. *Best practice & research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015; 29(4): 498–506. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014. PubMed PMID: 25619586.
66. Petersen GL, Schmidt L, Pinborg A, Kamper-Jorgensen M.: The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study. *Fertility & Sterility*. 2013; 99(6): 1654–62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.092. PubMed PMID: 23394781.
67. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, Freour T.: Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *HumanReproduction update*. 2019; 25(4): 439–51. doi: 10.1093/humupd/dmz011. PubMed PMID: 30941397.