

بررسی ارتباط شاخص توده بدنی با میزان شکست درمان های کمک باروری در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: مطالعه همگروهی گذشته نگر

دکتر رضا عمانی سامانی^۱، مهدی سپیدار کیش^۲، امیر الماسی حشایی^{۲*}

۱. استادیار، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
 ۲. دانشجوی دکتری، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۱

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک در افرادی که به دنبال روش های درمانی کمک باروری هستند، مشاهده می شود و شیوع چاقی در این زنان ۵۰٪ می باشد. شاخص توده بدنی می تواند در نتیجه سیکل درمانی IVF تأثیرگذار باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین شاخص توده بدنی با حاملگی شیمیایی بعد از سیکل درمانی IVF و یا تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در پژوهشگاه رویان انجام شد. **روش کار:** در این مطالعه هم گروهی گذشته نگر تعداد ۹۸۳ سیکل درمانی IVF/ICSI مربوط به زوجین نابارور مراجعه کننده به پژوهشگاه رویان در سال های ۹۲-۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفت. تعداد ۱۱۵ نفر از آنها مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بوده و وارد مطالعه شدند. شاخص توده بدنی افراد با اندازه گیری قد و وزن تعیین شد و بعد از دریافت سیکل درمانی متناسب، زنان دچار اضافه وزن و چاق با زنان نرمال از نظر حاملگی شیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری Stata (نسخه ۱۳) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از کل بیماران که شامل ۹۸۳ سیکل درمانی بود، ۱۱/۷٪ مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند. در این افراد، بعد از کنترل متغیرهای مخدوش کننده و در مقایسه با زنان با شاخص توده بدنی نرمال، احتمال شکست درمان در افراد دارای اضافه وزن ۱/۰۴ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۵۸-۱/۸۷، $p=0/883$) و در افراد چاق ۰/۹۸ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۵۱-۱/۸۶، $p=0/961$) بود. **نتیجه گیری:** در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، احتمال حاملگی بعد از درمان کمکی برای ناباروری، در افراد نرمال، اضافه وزن و چاق اختلاف آماری معنی داری ندارد.

کلمات کلیدی: حاملگی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، شاخص توده بدنی، ناباروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: امیر الماسی حشایی؛ مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۷۰۶۷۲۹۱؛ پست الکترونیک: amiralmasi2007@gmail.com

مقدمه

بر اساس کمیته بین المللی پایش تکنولوژی روش های کمک باروری^۱ و همچنین سازمان جهانی بهداشت، ناباروری (یک بیماری سیستم تولید مثل) به عنوان عدم حاملگی به دنبال داشتن رابطه جنسی به مدت ۱۲ ماه و یا بیشتر در صورتی که فرد از هیچ روش جلوگیری از بارداری استفاده نکرده باشد، تعریف می شود (۱، ۲). ناباروری از طرف سازمان جهانی بهداشت به عنوان یکی از مهم ترین مشکلات بهداشت عمومی مطرح می باشد؛ به گونه ای که حدود ۸۰ میلیون نابارور در سراسر دنیا وجود دارند (۳، ۴). بر اساس مطالعه بووین و همکاران (۲۰۰۷)، ۷۲ میلیون و ۴۰۰ هزار نفر زن نابارور (حداقل برآورد ۴۰/۲ میلیون و حداکثر برآورد ۱۲۰/۶ میلیون) در سنین بین ۲۰ تا ۴۴ سال (۱۰ میلیون و ۹۸۰ هزار نفر در کشورهای پیشرفته و ۶۱ میلیون و ۴۰۰ هزار نفر در کشورهای در حال توسعه) وجود دارد (۴).

بر اساس مطالعه ملی ناباروری در ایران (NIS)^۲ در سال های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵، میزان شیوع ناباروری اولیه موجود ۳/۴٪ برآورد شده است (۵). ناباروری یک اختلال چند عاملی در سیستم تولید مثل می باشد. یکی از علل ناباروری، ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۳ می باشد (۶). سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی در سنین باروری به شمار می رود که میزان شیوع آن ۵ تا ۱۰٪ برآورد شده است (۷). میزان شیوع PCOS در ایران بر اساس تعریف مؤسسه ملی سلامت (NIH)^۴ ۷/۱٪، بر اساس معیارهای (AES)^۵ ۱۱/۷٪ و بر اساس روتردام (Rott)^۶ ۱۴/۶٪ برآورد شده است (۸، ۹).

چاقی و اضافه وزن نیز یکی از مشکلات مهم مرتبط با سلامتی در سراسر جهان می باشد (۱۰) که در سال های اخیر به عنوان یک اپیدمی نوظهور مطرح

می باشد که منجر به مشکلات فراوانی از قبیل مشکلات قلبی - عروقی (۱۱)، دیابت (۱۲)، آسم (۱۳)، آرتریت (۱۴)، دردهای مزمن (۱۵) و آلزایمر (۱۶) می شود. شیوع چاقی در ایالات متحده در سال های ۲۰۰۹ و ۲۰۱۰ بیش از ۳۵٪ گزارش شده است (۱۷). در ایران نیز بر اساس مطالعه بخشی و همکاران (۲۰۱۱)، شیوع چاقی تقریباً ۲۲٪ گزارش شده است (۱۸). بر اساس نتایج مطالعه والیانی و همکاران (۲۰۱۳) نیز شیوع اضافه وزن و چاقی در زنان نابارور به ترتیب برابر با ۳۳/۴۸٪ و ۲۵/۶۷٪ گزارش شده است (۱۹). همچنین در مطالعه ویتمر (۲۰۰۰) در فرانسه شیوع چاقی و اضافه وزن به ترتیب ۲۱/۸٪ و ۲۲/۳٪ گزارش شد (۲۰).

برخی مطالعات نشان داده اند که شاخص توده بدنی و همچنین کاهش وزن می تواند در نتیجه سیکل درمانی IVF^۷ تأثیرگذار باشد؛ به گونه ای که احتمال حاملگی بالینی^۸ در زنان چاق مبتلا به PCOS، ۶۹٪ کمتر از زنان لاغر می باشد (۲۱). از این رو مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین شاخص توده بدنی با حاملگی شیمیایی بعد از سیکل درمانی IVF و یا تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)^۹ در زنان نابارور مبتلا به PCOS در پژوهشگاه رویان انجام شد.

روش کار

در این مطالعه هم گروهی گذشته نگر تعداد ۹۸۳ سیکل درمانی IVF/ICSI در سال های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ مربوط به زوجین نابارور مراجعه کننده به پژوهشگاه رویان مورد بررسی قرار گرفت. داده های مورد نیاز در زمان مراجعه بیماران به پژوهشگاه جمع آوری شد. افراد شرکت کننده در این مطالعه افراد نابارور اولیه یا ثانویه بودند که یکی از روش های درمانی ناباروری شامل IVF یا ICSI را دریافت کردند. مواجهه مورد نظر در این مطالعه

¹ The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology

² National Infertility Study

³ Polycystic Ovary Syndrome

⁴ National Institute of Health

⁵ Androgen Excess Society criteria

⁶ Rotterdam consensus

⁷ In Vitro Fertilization

⁸ Clinical pregnancy

⁹ Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

در ادامه آنالیز از رگرسیون پواسون استفاده شد که به این دلیل که مدل رگرسیون پواسون برای پیامدهای شمارشی کاربرد دارد، در این مطالعه از مدل رگرسیون پواسون تغییر یافته^۲ که اولین بار توسط Zou (۲۲) معرفی شده است، برای کنترل مخدوش کننده‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری Stata (نسخه ۱۳) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه رویان رسید.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۹۸۳ سیکل درمانی با روش لقاح خارج رحمی (IVF)^۳ و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)^۴ در پژوهشگاه رویان مورد بررسی قرار گرفت که از این بین ۸۶۸ مورد (۸۸/۳٪) نمای سونوگرافی فاقد سندرم تخمدان پلی کیستیک داشتند و ۱۱۵ مورد (۱۱/۷٪) مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بوده و وارد مطالعه شدند. در این ۱۱۵ مورد، میانگین سن افراد مورد مطالعه 34.07 ± 4.60 سال (دامنه سنی بین ۲۵ تا ۴۷ سال) بود (جدول ۱). میانگین شاخص توده بدنی در بین بیماران 25.46 کیلوگرم بر متر مربع بود. از نظر شاخص توده بدنی 35 نفر (30.43 ٪) نرمال، 57 نفر (49.57 ٪) اضافه وزن و 23 نفر (20 ٪) چاق بودند. نتیجه حاملگی شیمیایی در بین 54 نفر (46.96 ٪) مثبت و در 61 نفر (53.04 ٪) منفی بود. میانگین سن بین افراد باردار شده (34.31 سال) و باردار نشده (33.86 سال) اختلاف معنی داری نداشت ($p=0.60$). 69 نفر (60 ٪) از زنان سن زیر 35 سال و 46 نفر (40 ٪) سن بالای 35 سال داشتند. همچنین میانگین شاخص توده بدنی بین زنان نابارور با نتیجه حاملگی شیمیایی مثبت (26.39 کیلوگرم بر متر مربع) و حاملگی شیمیایی باردار نشده (26.35 کیلوگرم بر متر مربع) اختلاف معنی داری نشان نداد ($p=0.95$). از نظر کیفیت اسپرم همسران آن‌ها، 77 نفر (66.6 ٪) نرمال، 30 نفر (26.3 ٪) الیگواسپرم و تقریباً 8 نفر (7 ٪)

شاخص توده بدنی بود. شاخص توده بدنی در زمان مراجعه افراد به پژوهشگاه و اقدام به تشکیل پرونده برای آنان اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی با اندازه گیری دقیق قد و وزن افراد در زمان تشکیل پرونده برای آن‌ها اندازه گیری شد و از تقسیم وزن به قد افراد بر حسب متر مربع به دست آمد. پیامد مورد نظر، رخداد حاملگی شیمیایی در زنان نابارور بود که با استفاده از سطح β -HCG تعیین شد. برای تعیین حاملگی شیمیایی نیز از سطح هورمون beta-hCG استفاده شد و beta-hCG بزرگ تر یا مساوی 200 به عنوان رخداد حاملگی شیمیایی در نظر گرفته شد.

در مورد تعیین حجم نمونه، با توجه به اینکه مطالعه بر روی زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد و تعداد این موارد تقریباً نادر می باشد، در مدت زمان انجام مطالعه تمامی زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک وارد مطالعه شدند.

زنان نابارور مراجعه کننده به رویان که مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند و واجد دریافت روش های کمک باروری بودند وارد مطالعه شدند و افرادی که وضعیت شاخص توده بدنی آن‌ها و یا پیامد (حاملگی شیمیایی) آن‌ها در پرونده ثبت نشده بود، از مطالعه خارج شدند.

متغیرهای مخدوش کننده در این مطالعه شامل: سن، نوع ناباروری (اولیه و ثانویه)، مدت زمان پیشگیری از بارداری، مدت زمان ناباروری، هیپرآندروژنیسم، تعداد آمپول های دریافتی، ضخامت آندومتر، روز تحریک، کیفیت اسپرم، تعداد اووسیت های تزریق شده، روز تقسیم سلولی، تعداد جنین گرید A و تعداد جنین های منتقل شده بود. نقش این متغیرهای مخدوش کننده با استفاده از مدل سازی آماری کنترل شد.

برای بررسی ارتباط بین شاخص توده بدنی و رخداد حاملگی شیمیایی در زنان مبتلا به PCOS، از روش رگرسیون لگاریتم دو جمله ای^۱ استفاده شد. برای کنترل کنترل متغیر مخدوش کننده نیز متغیرهای مذکور وارد مدل شدند، اما به عنوان یک مشکل شناخته شده، با ورود این متغیرها مدل رگرسیونی همگرا نشد. بنابراین

² Modified Poisson Regression Approach

³ In Vitro Fertilization

⁴ Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

¹ Log Binomial Regression Model

دچار آواسپرمی بودند. از نظر نوع ناباروری نیز ۸۹ نفر (۷۷/۵۴٪) ناباروری اولیه و ۲۶ نفر (۲۲/۴۶٪) ناباروری ثانویه داشتند. همچنین ۳۷ نفر (۳۲/۱۷٪) هیرسوتیسم داشتند.

مدل رگرسیون پواسون تغییر یافته نشان داد که در مقایسه با زنان با شاخص توده بدنی نرمال، احتمال شکست درمان در افراد دارای اضافه وزن ۱/۱۹ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۷۹-۱/۷۹، $p=0/399$) و در افراد چاق ۰/۹۸ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۵۶-۱/۷۰، $p=0/956$) بود. با کنترل متغیرهای مخدوش کننده شامل: سن، نوع ناباروری (اولیه و ثانویه)، مدت زمان پیشگیری از بارداری، مدت

زمان ناباروری، هیپرآندروژنیسم، تعداد آمپول های دریافتی، ضخامت آندومتر، روز تحریک، کیفیت اسپرم، تعداد اووسیت های تزریق شده، روز کلیواژ، تعداد جنین گرید A و تعداد جنین های منتقل شده ارتباط معنی داری بین شاخص توده بدنی با حاملگی شیمیایی مشاهده نشد؛ به طوری که بعد از کنترل متغیرهای مخدوش کننده و در مقایسه با زنان با شاخص توده بدنی نرمال، احتمال شکست درمان در افراد دارای اضافه وزن ۱/۰۴ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۵۸-۱/۸۷، $p=0/883$) و در افراد چاق ۰/۹۸ برابر (حدود اطمینان ۹۵ درصدی: ۰/۵۱-۱/۸۶، $p=0/961$) بود.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد مطالعه بر اساس وضعیت حاملگی شیمیایی

متغیر	حاملگی شیمیایی	
	مثبت	منفی
سن	۳۴/۳۱ (۴/۹)	۳۳/۸۶ (۴/۳)
مدت زمان ناباروری (سال)	۷/۲ (۴/۵)	۶/۴ (۵/۲)
تعداد آمپول های دریافتی	۲۳/۹ (۹/۶)	۲۳/۴ (۸/۳)
ضخامت آندومتر	۱۰/۶ (۲/۴)	۱۰/۵ (۱/۹)
روز تحریک	۱۰/۳ (۱/۸)	۹/۸ (۱/۶)
تعداد اووسیت های تزریق شده	۹/۷ (۴/۱۳)	۱۰/۳ (۵/۶)
روز کلیواژ	۱/۶ (۰/۷۲)	۱/۴۸ (۰/۶۲)
تعداد جنین گرید A	۰/۲۲ (۰/۶۳)	۰/۳۱ (۱/۰)
تعداد جنین های منتقل شده	۲/۴۶ (۰/۶۶)	۲/۳۴ (۰/۷۰)

*آزمون تی مستقل

بحث

در این مطالعه بعد از کنترل متغیرهای مخدوش کننده، احتمال شکست درمان در افراد دارای اضافه وزن ۱/۰۴ برابر افراد با شاخص توده بدنی نرمال بود، همچنین احتمال شکست درمان در افراد چاق ۰/۹۸ برابر افراد با شاخص توده بدنی نرمال بود. نتایج این مطالعه اختلاف معنی داری را در میزان شکست درمان در سطوح مختلف شاخص توده بدنی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نشان نداد. از آنجایی که در مطالعه حاضر اندازه گیری شاخص توده بدنی در ابتدای مطالعه انجام شد و ممکن است در فاصله زمانی بین دریافت سیکل درمانی تا سنجش پیامد مورد نظر (حاملگی شیمیایی) تغییراتی در آن رخ داده باشد و این

تغییرات بر روی نتیجه سیکل درمانی مؤثر باشد، تفسیر نتایج می بایست به صورت محتاطانه انجام شود. سندرم تخمدان پلی کیستیک در تعداد زیادی از افرادی که به دنبال روش های درمانی کمک باروری هستند مشاهده می شود (۲۱، ۲۳) و از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، حدوداً ۵۰٪ چاق (شاخص توده بدنی مساوی یا بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع) هستند (۶)، سندرم تخمدان پلی کیستیک یک بیماری چند عاملی است که پاتوفیزیولوژی های مختلفی دارد (۲۱). در مطالعه حاضر، از نظر شاخص توده بدنی ۳۵ نفر (۳۰/۴۳٪) از زنان نرمال، ۵۷ نفر (۴۹/۵۷٪) اضافه وزن و ۲۳ نفر (۲۰٪) چاق بودند و در مجموع تقریباً ۸۰ نفر (۷۰٪) از زنان شاخص توده بدنی بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند.

مطالعه بود که از داده‌های موجود استفاده شد و در برخی موارد، همه متغیرهای مخدوش کننده ثبت نشده بود. همچنین حجم نمونه کم (۱۱۵ مورد) زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه به شمار می‌رود که می‌تواند دلیل معنی دار نشدن نتایج باشد، بنابراین پیشنهاد می‌شود این مطالعه با حجم نمونه بیشتر به منظور افزایش توان مطالعه در یافتن اختلاف واقعی بین گروه‌ها (به صورت چند مرکزی و یا در مدت زمان طولانی تری) تکرار شود. همچنین دریافت پروتکل درمانی متفاوت و عدم ثبت و کنترل هورمون آنتی مولرین از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بود. در مورد تعمیم پذیری این مطالعه باید گفت که با توجه به اینکه زوجین نابارور مراجعه کننده به رویان از تمامی استان‌های کشور و با وضعیت‌های اقتصادی اجتماعی متفاوت می‌باشند، نمونه انتخاب شده، نمونه معرفی از سطح کشور می‌باشد اما از طرفی در تعمیم این نتایج به تمام زوجین نابارور باید این نکته را در نظر گرفت که معمولاً مشکلات مراجعین به پژوهشگاه رویان شدیدتر می‌باشد و معمولاً کسانی را شامل می‌شود که به درمان‌های اولیه پاسخ مناسبی نداده‌اند.

نتیجه گیری

احتمال حاملگی بعد از درمان کمکی برای ناباروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، در افراد نرمال، اضافه وزن و چاق اختلاف آماری معنی داری ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پروپوزال مصوب در پژوهشگاه رویان می‌باشد، بدین وسیله از معاونت پژوهشی پژوهشگاه رویان به دلیل حمایت‌های مالی تشکر و قدردانی می‌شود.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در زنان چاق، نتایج IVF بدتر از سایر زنان می‌باشد (۲۴، ۲۵) که این می‌تواند ناشی از ارتباط بین چاقی با اووسیت‌های بارور شده نرمال کمتر و سطح پایین تر استرادیول باشد. البته لازم به ذکر است که این مطالعات اختصاصاً در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام نشده است، بلکه بر روی تمام زنان نابارور بوده است. همچنین مطالعه بایلی و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که شاخص توده بدنی و همچنین کاهش وزن می‌تواند در نتیجه سیکل درمانی IVF تأثیرگذار باشد؛ به گونه‌ای که احتمال حاملگی بالینی در زنان چاق مبتلا به PCOS، ۶۹٪ کمتر از زنان لاغر می‌باشد. در مطالعه بایلی تعداد ۱۰۱ سیکل از ۷۹ زن نابارور زیر ۴۰ سال مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفت (۲۱).

مطالعه حاج شفیها (۲۰۱۲) که بر روی ۱۸۰ مرد انجام شد، نشان داد که شاخص توده بدنی مردان با عواملی از قبیل استرادیول، تستوسترون، گلوبولین اتصال هورمون‌های جنسی (SHBG) و نسبت تستوسترون به استرادیول ارتباط دارد، اما با پارامترهای اسپرم در مردان ارتباط معنی داری نشان نداد (۲۶).

چاقی با مشکلات متعددی در سلامتی همراه است که عمده ترین آن‌ها شامل دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. همچنین یکی از مشکلات مرتبط با چاقی مربوط به ناباروری می‌باشد؛ به طوری که ناباروری در مردان و زنان چاق و دارای اضافه وزن بیشتر از افراد با شاخص توده بدنی نرمال می‌باشد.

بر اساس مطالعات انجام شده، افزایش وزن مادر در دوران بارداری می‌تواند با خطرانی از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون و متابولیک همراه باشد. بارداری در زنان چاق معمولاً به نتایج نامطلوبی نظیر مرگ و میر نوزادان و ماکروزومی منجر می‌شود (۲۷، ۲۸). از محدودیت‌های این مطالعه ماهیت گذشته نگر بودن

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; 24(11):2683-7.
2. Chirputkar R, Vaidya A. Understanding infertility and the potential role of stem cells in infertility treatment: a short communication. *Int J Reprod Fertil Sex Health* 2015; 2(1):37-40.
3. Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012; 27(3):738-46.
4. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22(6):1506-12.
5. Kazem M, Ardalan A. An overview of the epidemiology of primary infertility in Iran. *J Reprod Infertil* 2009; 10(3):213-6.
6. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370(9588):685-97.
7. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1223-36.
8. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4):219-31.
9. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92(5):1163-92.
10. für Europa WR. The challenge of obesity in the WHO European Region and strategies for response, Summary. Copenhagen: World Health Organization; 2007.
11. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(21):1925-32.
12. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol* 2004; 159(12):1150-9.
13. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):897-909.
14. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999; 10(2):161-6.
15. McCarthy LH, Bigal ME, Katz M, Derby C, Lipton RB. Chronic pain and obesity in elderly people: results from the Einstein aging study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(1):115-9.
16. Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr* 2008; 13(7):606-13.
17. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2012.
18. Bakhshi E, Koohpayehzadeh J, Seifi B, Rafei A, Biglarian A, Asgari F, et al. Obesity and related factors in Iran: the STEPS Survey, 2011. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(6):e22479.
19. Valliani RR, Jehan M, Parveen S. Obesity among infertile women. *Med Channel* 2013; 19(1):48-50.
20. 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 Genet* 2000; 17(10):547-52.
21. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, Correia KF, Yanushpolsky EH. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2):163.e1-6.
22. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7):702-6.
23. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2745-9.
24. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2012; 98(1):102-8.
25. 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.
26. Hajshafiha M, Gharaghaji R, Salemi S, Sadeghasadi N. A survey of association among BMI with semen factors and sex hormones in men. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2012; 55(2):102-9.
27. Galtier-Dereure F, Boulot P. Obstetrical complications of maternal overweight. *Contracept Fertil Sex* 1994; 22(2):113-6.
28. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(4):170-8.