

EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA

SÍNDROME METABÓLICO Y FERTILIDAD FEMENINA: IMPLICACIONES CLÍNICAS, ENDOCRINOLÓGICAS Y METABÓLICAS

METABOLIC SYNDROME AND FEMALE FERTILITY: CLINICAL, ENDOCRINOLOGICAL AND METABOLIC IMPLICATIONS

Bonilla Chaves, Guillermo¹; Dobles Bermúdez, Eliott²; Muñoz Calderón, Laudy³ y Obando Monge, Rodolfo⁴

¹Departamento de Fisiología, Escuela de medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5316-1196> Correo: guillebc14@hotmail.com

²Departamento de Fisiología, Escuela de medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-3927> Correo: eliott_dobles@yahoo.com

³Departamento de Fisiología, Escuela de medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2423-2303> Correo: laudymariam03@gmail.com

⁴Departamento de Fisiología, Escuela de medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1137-6022> Correo: jose.obandomonge@gmail.com

Resumen: El síndrome metabólico representa una condición clínica de elevada complejidad, cuyos principales mecanismos causantes siguen siendo debatidos inclusive actualmente, lo cual ha provocado que existan múltiples criterios diagnósticos que varían según las distintas autoridades de salud a nivel mundial. Sin embargo, a pesar de dichas discrepancias, se ha observado cómo generalmente las alteraciones en la homeostasis energética, en el aumento de la grasa corporal y en la resistencia a la insulina relacionadas con el mismo afectan directamente eventos fisiológicos en la vida de las mujeres tales como la pubertad, el embarazo y la menopausia. También, a pesar de lo anteriormente descrito, por el momento pocos estudios han evaluado el impacto de este síndrome en la fertilidad de las mujeres que lo presentan; esto si bien en investigaciones relacionadas con este tema se ha descrito que se ha visto relacionado con aumento en las tasas de infertilidad femenina. Respecto a este último punto, han surgido distintos mecanismos que lo explican y que son propuestos actualmente, motivo por el cual se lleva a cabo la presente revisión donde se

citan los mismos; así como las perspectivas desde unos puntos de vista clínicos, metabólicos y endocrinológicos relacionados con estos.

Palabras clave: síndrome metabólico, infertilidad, obesidad, presión arterial alta, hiperglicemia. **Fuente:** MeSH.

Recibido: 16 Octubre 2020. Aceptado: 7 Febrero 2021. Publicado: 24 Abril 2021.

Abstract: Metabolic syndrome represents an overly complex clinical condition whose main causative mechanisms continue to be debated even today, leading to the existence of multiple diagnostic criteria that vary according to different health authorities worldwide. However, despite these discrepancies, it has generally been observed that alterations in energy homeostasis, the increase in body fat and insulin resistance related to it directly affect physiological events in the life of women such as puberty, pregnancy, and menopause. Nevertheless, nowadays few studies have evaluated the impact of this syndrome on the fertility of women who develop it; even if in research related to this issue, it has been described that it has been related to an increase in the rates of female infertility. Regarding this last point, different mechanisms explaining it have arisen and are currently proposed, which is why this review is carried out, looking forward to explaining the perspectives from a clinical, metabolic and the endocrinological point of view related to all of these corporal processes.

Key words: metabolic syndrome, infertility, obesity, high blood pressure, hyperglycemia. **Source:** MeSH.



INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es un trastorno que involucra a un grupo de factores como, por ejemplo, dislipidemias (triglicéridos, apo B y HDL elevados), aumento de la presión arterial, sobrepeso y obesidad, así como alteraciones en la homeostasis de la glucosa y/o resistencia a la insulina. Todo ello, en conjunto, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y otras enfermedades cardiovasculares (1-5).

Realizar una definición del síndrome metabólico como tal es sumamente complejo y no existe un mecanismo patogénico aceptado universalmente, por lo que, se han desarrollado múltiples criterios diagnósticos según distintas autoridades de salud a nivel mundial (4). A dicha dificultad se le suma su alta prevalencia. En este sentido, actualmente, según la OMS, el 39% de los adultos de todo el mundo posee sobrepeso (IMC mayor o igual 25 kg/m²) y el 13% son obesos (IMC de 30 kg/m²) (6, 7, 8). Solo en EE.UU., según datos de la CDC, en 2017 aproximadamente el 12.2% de la población mayor de 18 años poseía diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esta prevalencia, además creciente tanto en la infancia como en la edad adulta, representa una carga sobre los sistemas de salud global (2, 3, 9, 10).

Las alteraciones dentro de la homeostasis energética, el aumento de la grasa corporal y la resistencia a la insulina que se producen en el síndrome afectan directamente a eventos fisiológicos de la vida de las mujeres, tales como la pubertad, el embarazo y la menopausia (2, 9, 10). Entre pacientes que consultan por infertilidad se ha descrito una incidencia hasta del 25% de sobrepeso y obesidad (11). Pero ¿cuáles son los mecanismos mediante los cuales el síndrome metabólico afecta la fertilidad de las mujeres?

METODOLOGÍA

El trabajo a continuación consiste en una revisión bibliográfica descriptiva que aporta información actualizada sobre el síndrome metabólico y sus efectos sobre la fertilidad femenina partiendo del funcionamiento ovárico normal para

posteriormente explicar, desde un punto de vista clínico, endocrinológico y metabólico, cómo las alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular que acompañan este síndrome pueden incidir sobre la fertilidad femenina. Esta investigación fue elaborada a partir de información consultada en las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (New England Journal of Medicine, Clinical Key, ScienceDirect, PubMed, EBSCOHost, Scopus). La búsqueda bibliográfica se limitó a artículos publicados a partir de enero 2006 y hasta agosto 2020. Es importante mencionar que las referencias más antiguas se utilizaron para establecer un contexto general de la patología y posteriormente, profundizar en las vías de señalización relacionadas con el tema desarrollado. En total se encontraron 72 artículos, de los cuales se utilizaron 60.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los artículos incluyen: fertilidad femenina normal, foliculogénesis, ovulación, infertilidad, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial.

Criterios de inclusión: se incluyeron en la revisión todos los artículos del 2006 al 2020 que incluyeran alguna de las palabras clave.

Criterios de exclusión: se excluyeron artículos sobre síndrome de ovarios poliquísticos que no se relacionaran con fertilidad o síndrome metabólico. También artículos específicos de vías de señalización, receptores de membrana y producción y liberación de hormonas que no tuvieran relación con foliculogénesis, ovulación y fertilidad femenina tales como: hipertensión y diabetes inducida por el embarazo, fertilidad masculina y alteración en la liberación de hormonas sexuales por la presencia de adenomas hipofisarios, hipotiroidismo, hipertiroidismo o hipogonadismo.



RESULTADOS

La información obtenida más relevante acerca del síndrome metabólico y sus efectos sobre la fertilidad femenina es producto de la revisión de información en el SIBDI. En este sentido, se seleccionaron 60 artículos publicados entre el período que va desde enero del 2006 hasta agosto del 2020. Dichos artículos incluían información sobre el síndrome metabólico y sus efectos clínicos, endocrinológicos y metabólicos relacionados con la fertilidad femenina.

Como se mencionó anteriormente, uno de los pilares del síndrome metabólico es la obesidad. Pero, más que un simple aumento de peso con un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m² (12), en la fisiopatología del síndrome metabólico se habla de un aumento en la masa de tejido adiposo con una distribución central o visceral (ver Figura No. 1) (13).

Existen tipos funcionalmente distintos de tejido adiposo, a saber, el pardo y el blanco. En este sentido, el tejido adiposo blanco es el que se relaciona con el síndrome metabólico. Es un tejido metabólicamente activo que, ante largos períodos de superávit calórico (alta ingesta calórica-poco gasto energético), sufre hipertrofia e hiperplasia inicialmente subcutánea, sin embargo, cuando este tejido subcutáneo se vuelve incapaz de almacenar el exceso de lípidos, se produce una acumulación ectópica de grasa, predominantemente alrededor de las vísceras abdominales (14).

Los adipocitos del tejido adiposo blanco presentan la capacidad de liberar citoquinas, las cuales alteran el metabolismo y la función inmune. Una de las adipoquinas más estudiadas es la leptina: a mayor masa grasa, mayor concentración de leptina en sangre. En condiciones fisiológicas, la leptina actúa directamente sobre el sistema nervioso central (SNC) por unión con su receptor LEPR-B. Este receptor es expresado por las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) y por las neuronas productoras de péptido. Además,

está relacionado con el gen Agouti (AgRP) y neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuado del hipotálamo, en donde regula la baja ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético (15, 16, 17). La activación de la cascada de señalización posterior a la unión de la leptina al LEPR-B provoca una retroalimentación negativa que disminuye la actividad del receptor, lo que explica el hecho de que en personas en estado de obesidad se observe un estado de resistencia a la leptina (16).

Ahora bien, la leptina está descrita como una molécula proinflamatoria, puesto que induce al aumento de la producción de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), estimula la proliferación de células T y actúa directamente sobre los hepatocitos produciendo un aumento en la concentración de proteína C reactiva (PCR) (18). También, se relaciona con la homeostasis de la glucosa, debido a que mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo esquelético y regula la función de las células β . Además, disminuye la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético. Sin embargo, en estos tejidos periféricos también se han descrito mecanismos de resistencia a la leptina (19).

1. ¿QUÉ ES LO QUE SUCEDE EN EL SÍNDROME METABÓLICO?

Específicamente a nivel reproductivo, se ha visto que la delección completa del gen *ob*, encargado de codificar para leptina, se asocia con infertilidad o con un retraso en el inicio de la pubertad y, aunado a ello, también se ha visto que el restablecimiento de concentraciones normales de leptina por vía exógena restaura la fertilidad. Las neuronas productoras de GnRH no tienen receptores LEPR-B. Se han observado poblaciones de neuronas de kisspeptina con receptores de leptina, sin embargo, la ablación de estas poblaciones no inhibe la pubertad ni la fertilidad, por lo que se habla de otras vías neuroendocrinas que pueden influir sobre el eje de las gonadotropinas (17, 20).

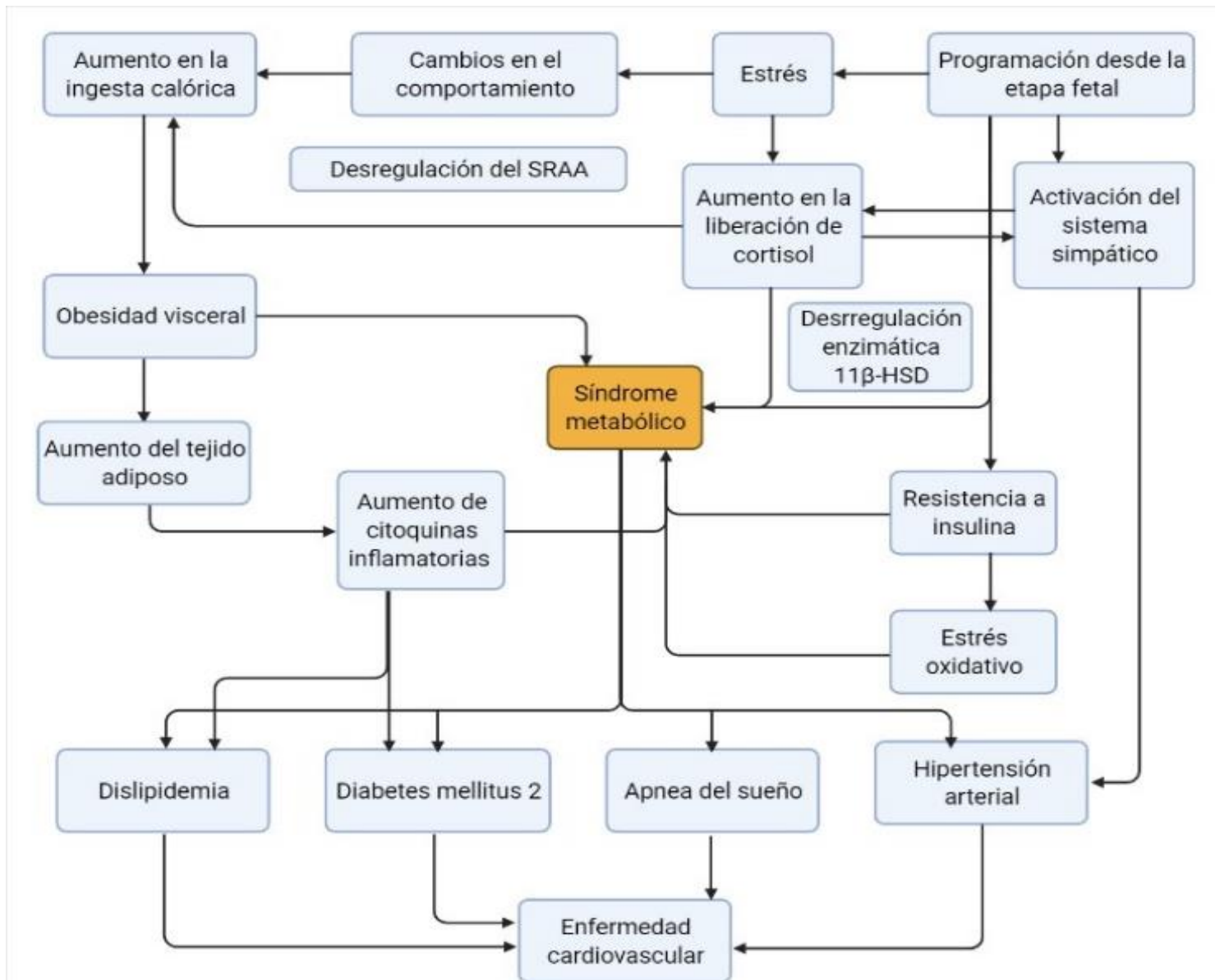


Figura No. 1. Esquema de las condiciones implicadas en la fisiopatología del síndrome metabólico y sus potenciales interacciones (3).

Otra de las adipoquinas con mayor relevancia dentro del síndrome metabólico es la adiponectina. Esta produce un aumento en la sensibilidad a insulina, disminuye la gluconeogénesis hepática y estimula la oxidación de ácidos grasos y gasto energético, pero, a diferencia de la leptina, sus niveles son inversamente proporcionales a la masa grasa abdominal (15, 19).

La adiponectina puede encontrarse en la sangre en varias isoformas, pero es predominantemente

la isoforma de mayor peso molecular la que se asocia a la mejora en la sensibilidad a la insulina (21, 22). Ejerce su función a través de la unión y activación de sus receptores AdipoR1 y AdipoR2, ambas isoformas del receptor son de tipo 7TM acopladas a proteína G (GPCR). Además de sus efectos en el metabolismo, las vías de señalización activadas por la unión de esta molécula a sus receptores se relacionan con la modulación de la reproducción en las gónadas, tanto masculinas como femeninas. Siguiendo con lo anterior, al

unirse a una proteína adaptadora, la tirosina fosforilada interactúa con el dominio de homología de pleckstrina (PH) y con la cremallera de leucina 1 (APPL1), desencadenando las principales vías de señalización intracelular **(1, 23)**. Específicamente en las mujeres, tiene un papel preponderante en la esteroidogénesis ovárica, puesto que actúa a través de AdipoR2, que conlleva a una activación de MAPK/ERK1/2 en las células de la granulosa **(1, 23)**.

La quemerina es otra adipoquina que, además, se produce también en el hígado, cumple funciones como quimioatrayente para macrófagos y se ha visto relacionada en procesos de resistencia a insulina en músculo esquelético **(18)**. La quemerina ejerce su efecto principalmente a través de la unión y activación de GPR/CMKLR1, pero también sirve como ligando para otros receptores GPR1 y CCRL2. Actúa como un inhibidor en la acumulación de AMPc, esto da como resultado una activación dependiente de dosis de Akt y ERK1/2 que es clave en la supervivencia celular de células endoteliales humanas. Aunada a esta función en la cascada angiogénica, la quemerina es fundamental en la inmunidad y el metabolismo de los adipocitos y cumple un rol importante en relación con la reproducción **(1, 23)**. La quemerina y sus receptores (CMKLR1, GPR1 y CCRL2) se han localizado y expresado en el ovario humano en las células de la granulosa, las células de la teca y el líquido folicular. Su efecto directo en las células de la granulosa da como resultado una disminución en la incorporación de timidina inducida por IGF-1 y la producción de progesterona y estradiol a través de una disminución en la fosforilación de la subunidad beta del receptor de IGF-1 (IGF-1R) y de elementos de señalización tales como MAPK/ERK1/2 **(1, 23)**.

El tejido adiposo, además de adipocitos, contiene una gran cantidad de células inmunológicas **(13, 18)**. De hecho, se ha demostrado que la cantidad de mastocitos presentes en el tejido adiposo de personas con síndrome metabólico incluso dobla la cantidad de mastocitos en el tejido adiposo de personas sanas **(24)**. La presencia incrementada

de estas células en el síndrome metabólico también se correlaciona positivamente con niveles elevados de glicemia, HbA1c, triglicéridos plasmáticos, además de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y quemerina, entre otros, y con marcadores de fibrosis **(24)**. Además, los monocitos y macrófagos tisulares presentes expresan un fenotipo proinflamatorio, ya que, ante un estado de aumento de la masa grasa, se produce un incremento de los ácidos grasos saturados, los cuales actúan directamente sobre los macrófagos tisulares y favorecen la polarización hacia macrófagos M1 o proinflamatorios. Por lo tanto, se habla de un estado de inflamación crónica de bajo grado en los sujetos que presentan síndrome metabólico **(12, 15, 25)**.

La resistencia a la insulina es otro factor clave en el síndrome metabólico y una vez que inicia tanto la inflamación asociada a obesidad como a resistencia a insulina pueden exacerbarse una a la otra **(26)**.

Ahora bien, la insulina, en condiciones fisiológicas, actúa sobre los adipocitos estimulando la captación de lipoproteínas circulantes, el almacenamiento de triglicéridos, el aumento de la lipogénesis, la estimulación de los transportes de glucosa, la síntesis de triglicéridos y la supresión de la lipólisis **(27)**. Sin embargo, los altos niveles de moléculas proinflamatorias en el tejido adiposo contribuyen a la resistencia a insulina, tanto local como sistémica, porque desencadenan vías de señalización intracelulares que afectan el funcionamiento de la insulina **(26, 27)**. Se ha observado, además, que los efectos adversos de la inflamación en el metabolismo de los preadipocitos y los adipocitos pueden acelerar los depósitos ectópicos de grasa en músculo esquelético y en el hígado, lo que también aumenta la resistencia a la insulina en esos tejidos **(26)**.

El aumento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una de las moléculas proinflamatorias documentada ampliamente en pacientes obesos y se ha relacionado con el aumento de la resistencia a insulina, ya que tratamientos con TNF- α inducen



la resistencia a la insulina y la delección de TNF- α o sus receptores mejoran la sensibilidad en sujetos obesos (22, 25, 28). Sin embargo, un bloqueo selectivo de TNF- α mediante el fármaco etanercept en sujetos con síndrome metabólico provoca una disminución en otros marcadores de inflamación como la PCR y un aumento de la adiponectina, pero sin diferencia en lo que respecta a sensibilidad a la insulina. (28). En estudios posteriores se documentó que el aumento de la adiponectina en sujetos con síndrome metabólico en tratamiento con etanercept no correspondía a la adiponectina de alto peso molecular, que es la que se correlaciona con la sensibilidad a la insulina (22). Por lo tanto, a pesar de que existe asociación entre el aumento de TNF- α y la disminución en la sensibilidad en la insulina, la causalidad entre estas aún es controversial y corrobora que la resistencia a insulina es aún poco comprendida y multifactorial (26).

2. FERTILIDAD FEMENINA

Primeramente, se abordará la fisiología normal de la foliculogénesis en la mujer. El desarrollo folicular femenino se origina en la etapa embrionaria durante el segundo trimestre de embarazo, aproximadamente a las 20 semanas de gestación, por mitosis de células germinales primordiales. Se alcanza un máximo de 6 millones de ovogonias y, a partir de este momento, lo que sucede es atresia. De hecho, solo 1 millón de células germinales sobreviven al nacer (29, 30, 31).

2.1. SUPRESIÓN DE LA ACTIVACIÓN DE FOLÍCULOS PRIMORDIALES POR SEÑALES INHIBIDORAS DENTRO DEL OOCITO

La vía de señalización más importante identificada hasta la fecha que controla la activación de los folículos primordiales es la vía PI3K/Akt/PTEN: existe un delicado equilibrio entre los factores inhibitorios y estimuladores para preservar los folículos primordiales del agotamiento prematuro. Múltiples estudios respaldan el papel central de la vía de señalización PI3K/Akt/PTEN en el control inicial del crecimiento del folículo primordial, por lo tanto, el tamaño del folículo primordial está

determinado por la actividad dinámica de esta vía (29-33, 60).

PI3K está compuesto por un heterodímero de la subunidad reguladora p85 y la subunidad catalítica p110 y, en respuesta a los factores de crecimiento, estas subunidades reguladoras interactúan con el sustrato receptor de insulina (IRS-1) y, por lo tanto, activan la subunidad catalítica. Esta interacción induce la fosforilación de fosfolípidos de membrana de tipo fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2). Posteriormente, PIP2 se convierte en fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato (PIP3), que luego cumple funciones como segundo mensajero al unirse al dominio de homología de pleckstrina (PH) para permitir la activación de la quinasa 1 dependiente de fosfatidilinositol (PDK1), la cual, al activarse, lleva a cabo la posterior fosforilación de Akt en el residuo de treonina 308 y sufre una segunda fosforilación por el objetivo mamífero del complejo de rapamicina 2 (mTORC2) en la serina 473, produciendo su activación completa, que luego regulará una serie de objetivos aguas abajo (33).

Como parte del proceso de supresión de folículos primordiales, el oocito dominante expresa fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN), el cual, invierte todo este proceso al convertir PIP3 a PIP2 (33).

Otro modulador clave de la vía PI3K/Akt/PTEN es el factor de transcripción de Forkhead (FOXO3), ya que, al no ser fosforilado, es transportado desde el citoplasma al núcleo, suprimiendo la función transcripcional que conduce a la activación de folículos primordiales. Por lo tanto, puede considerarse como un guardián de folículos que mejora la reserva ovárica y mantiene la capacidad reproductiva (29, 31-33, 60).

Por otra parte, mTORC1 fosforila la proteína quinasa S6 (S6K1), la cual promueve el crecimiento y la proliferación celular y activa la proteína ribosómica S6 (rpS6) que aumenta la traducción de proteínas. La mTORC1 es otro sustrato aguas abajo de Akt y se encuentra regulado por el complejo



heterodimérico de esclerosis tuberosa 1 (TSC1) y 2 (TSC2) (33). Este complejo suprime la activación de mTORC1 y, por lo tanto, regula negativamente la activación de los folículos primordiales al inhibir la activación de la S6K1 y la rpS6 en los oocitos (29-33).

2.2. ACTIVACIÓN DE FOLÍCULOS PRIMORDIALES POR SEÑALES FUERA DEL OOCITO

La inhibición de la señalización de mTORC1 en las células de la granulosa de los folículos primordiales impide su diferenciación y mantiene los oocitos inactivos en su estado latente, lo que conduce a su posterior muerte (29-33, 60).

La diferenciación de las células de la granulosa en los folículos primordiales desencadena el despertar de los oocitos inactivos a través del ligando KIT (KITL) que, posteriormente, activa la vía de señalización de la PI3K en los oocitos. De ahí que exista una red de comunicación entre las células de la granulosa y las células germinales basada en la señalización mTORC1/KITL. Esto inicia la vía de señalización KIT/PI3K en los oocitos, induciendo, a su vez, su activación (30). De hecho, el nivel de expresión y/o actividad de PI3K en los ovocitos determina el grado de supervivencia y desarrollo folicular más allá de la etapa folicular primaria. Otros estudios demuestran también la influencia de varios factores paracrinos sobre la activación de los folículos primordiales, entre ellos: el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (BFGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), las neurotrofinas y la hormona anti-Mülleriana (AMH); un miembro de la superfamilia TGF- β expresado en las células de la granulosa del folículo en crecimiento. Curiosamente, se sabe que al menos, parte de estos factores, activa la cascada de señales del PI3K. Por último, se ha demostrado que las proteínas morfogenéticas óseas 4 y 7 (BMP4 y BMP7) son importantes para la transición de

folículos primordiales a primarios (Ver Figura No. 2) (29-33, 60).

2.3. FOLICULOGÉNESIS PREANTRAL

El ovocito posee un papel fundamental en la regulación de la tasa de crecimiento folicular, mediante el control en la proliferación y la diferenciación de las células de la granulosa y la teca. De hecho, aunque el crecimiento de los folículos preantrales es independiente de las gonadotropinas, este se rige por la comunicación bidireccional entre el ovocito y las células de la teca circundantes. Muchas de las moléculas de señalización que participan en este diálogo pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) tales como: la proteína morfogenética ósea (BMP), el factor de crecimiento y diferenciación (GDF), la activina/inhibina, el factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF), y varios miembros adicionales como la hormona anti-Mülleriana (AMH). Todas son proteínas conservadas estructuralmente y expresadas de forma ubicua que funcionan como ligandos extracelulares en diversos procesos fisiológicos como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la migración celular; los cuales se unen a receptores de tipo serina/treonina de tipo I y II específicos, iniciando una cascada de señales que causa la translocación nuclear de las proteínas SMAD (acrónimo del gen SMA del inglés: small del nematodo *Caenorhabditis elegans* y del gen Mad del inglés: Mothers against decapentaplegic de la mosca *Drosophila spp.*). Todo ello genera como resultado la activación transcripcional de genes objetivo (29-33). Sobre la base de sus vías de señalización activadas, las proteínas pueden dividirse en dos grupos principales: las BMP, que activan SMAD1, 5 y 8, y las activinas, las TGF- β y las GDF9 que activan SMAD2 y 3 (29-33).

2.4. FOLICULOGÉNESIS PRE-OVULATORIA

La FSH es necesaria para la supervivencia de los folículos antrales, la proliferación de las células de la granulosa, la expresión de los receptores de LH y la producción de estradiol. Su vía de señalización intracelular se encuentra acoplada a una proteína



que inicia la clásica vía de la AC/AMPC/PKA y da lugar a la fosforilación y activación del factor de transcripción de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), con lo que se

estimula la transcripción de varios genes diana como el gen de la aromatasa y el gen del receptor de la LH (29-34).

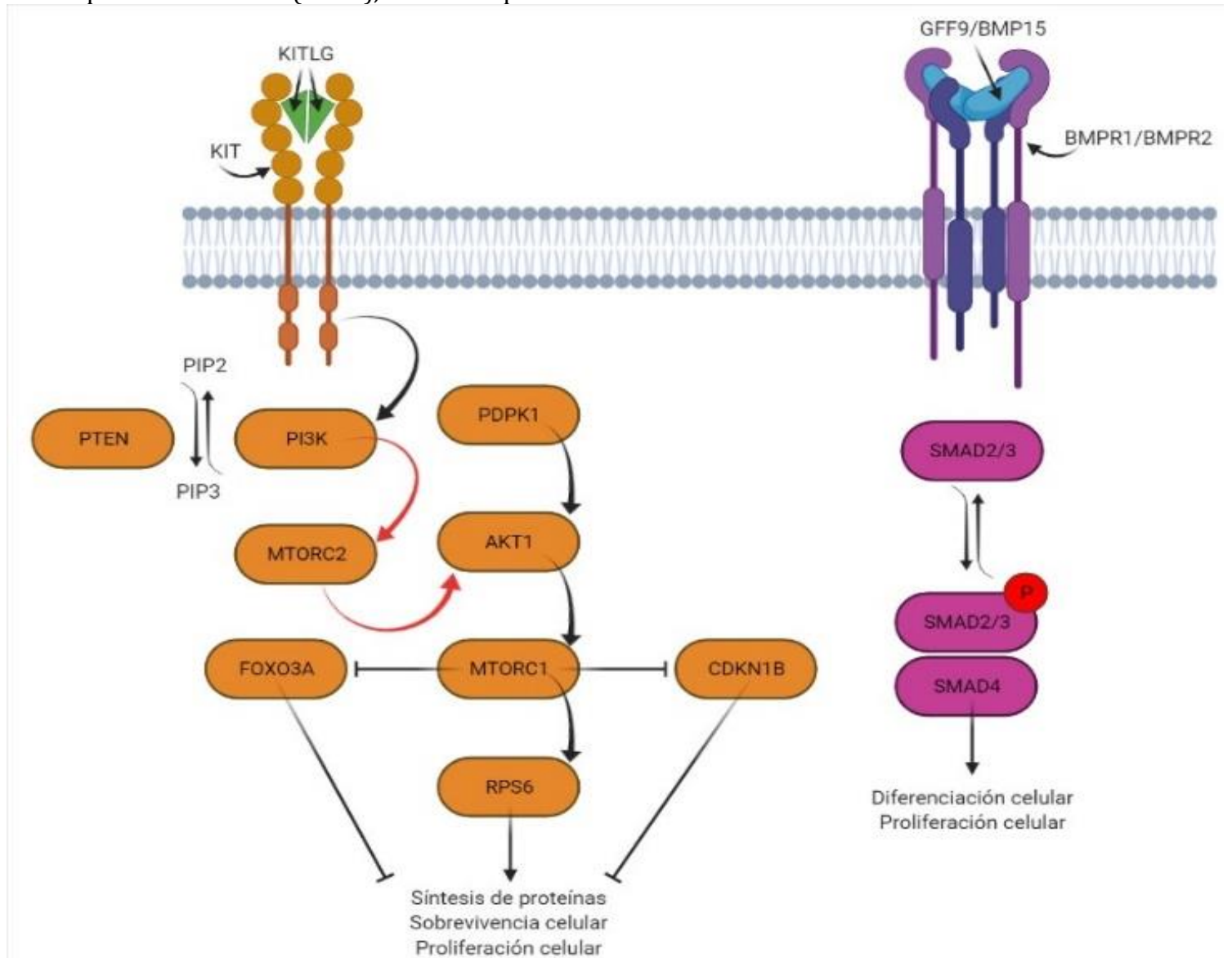


Figura No. 2. Dos vías principales de señalización intracelular que regulan los mecanismos de activación. La vía de señalización KIT/PI3K (izquierda) controla las primeras etapas de la activación del folículo en las células de la granulosa y los ovocitos. En esta vía de señalización, el complejo mTORC2 no participa en la activación del folículo primordial, pero controla la supervivencia de los folículos en crecimiento (vía molecular representada por flechas rojas). La vía de señalización GDF9/BMP15/ SMAD (derecha) controla la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa durante las etapas finales de la activación del folículo y el crecimiento folicular temprano (32).

Las células de la teca son capaces de producir andrógenos *de novo* a partir del colesterol, pero, requieren de ciertas enzimas clave para la síntesis, como lo son: StAR (transportador de colesterol a la

membrana mitocondrial interna), CYP11A1 (convierte el colesterol en pregnenolona), CYP17A1 (convierte la pregnenolona en deshidroepiandrosterona o DHEA), y 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3β-HSD,

convierte la DHEA en androstenediona). Todas estas enzimas están bajo el control de la unión de la LH con su receptor, sin embargo, las enzimas necesarias para la conversión de androstenediona en estradiol, CYP19A1 (aromatasa) y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD), son enzimas que se expresan en las células de la granulosa y están reguladas por la FSH (29-34).

Las células de la teca expresan el receptor de LH (LHr) desde la etapa del folículo secundario, incluso antes de que el estradiol sea necesario para el crecimiento folicular. Por lo anterior, la biosíntesis andrógena se modula en los folículos preantrales y antrales mediante la secreción de factores inhibidores como las activinas, producidas por las células de la granulosa, así como por la inhibición autocrina de los factores secretados por las propias células de la teca, entre ellos, el TGF- β , TGF- α , y el FGF7. Además de las vías de señalización activadas por la FSH y la LH, los factores producidos localmente, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), también participa en la proliferación y diferenciación de las células de la granulosa y, por lo tanto, son necesarios para la supervivencia de los folículos antrales y la promoción de la ovulación (29-34).

2.5. SELECCIÓN DEL FOLÍCULO DOMINANTE

Los folículos dominantes poseen varios rasgos característicos:

- Producen más estrógenos que los folículos subordinados y, por ello, son más eficaces para provocar la retroalimentación negativa sobre la producción de FSH, lo que da como resultado una reducción de la circulación de esta (30-34).
- Contienen más células de la granulosa y un nivel más alto de FSHr en comparación con los folículos subordinados. Por lo tanto, al ser estimulados por la FSH, las células de la granulosa expresan factores anti-apoptóticos, tales como el inhibidor de la apoptosis ligado al X (XIAP) y el inhibidor celular proteico de FLICE (FLIP) (30-34).

En ausencia de FSH, las células de la granulosa expresan el receptor de apoptosis y el ligando FAS, por lo tanto, los folículos dominantes son capaces de prosperar en un entorno reducido de FSH, mientras que los folículos subordinados no pueden. Además, la producción de estrógenos en los folículos dominantes media el efecto de la FSH sobre la expresión de los receptores de LH en las células de la granulosa mientras que los folículos subordinados solo tienen receptores de LH en las células de la teca, de esta forma, el folículo dominante se vuelve menos dependiente de la FSH y adquiere una mayor capacidad de respuesta a la LH al expresar receptores de LH en las células de la granulosa (29-34).

Por otra parte, los niveles de ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina II y su biodisponibilidad aumentan en el folículo dominante, lo que estimula la esteroidogénesis (29-34).

Ahora bien, una de las principales hipótesis sobre el mecanismo de selección de los folículos dominantes sugiere que su ventaja sobre los demás folículos se logra mediante el desarrollo de una vascularización más rica que permite la exposición a mayores concentraciones de gonadotropinas (29-34).

Lo importante es que la mayoría del pool de folículos sufrirá de atresia y solo un subconjunto de la población de folículos antrales alcanzará la etapa preovulatoria y responderá a la LH, activando las vías de transducción de señales descendentes mediadas por el AC y el AMPc y, finalmente, ocurrirá la ovulación (29-34).

2.6. OVULACIÓN

La selección del folículo dominante es seguida por el proceso de ovulación. Este proceso de varios pasos se produce como respuesta al aumento preovulatorio de LH, generado por el sistema de retroalimentación positiva del hipotálamo, la hipófisis y el ovario. Lo anterior ocurre de la siguiente manera: la FSH induce el crecimiento de

los folículos antrales, asociado a una elevada producción de estradiol. Así, los altos niveles de estradiol que fueron producidos por las células de la granulosa aumentan los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina hipotálamica (GnRH) desencadenando, de esta forma, el aumento en la liberación de LH (30-33, 35).

La respuesta ovulatoria a la LH consiste en la reanudación de la meiosis en el oocito, la expansión/mucificación del complejo cúmulo-oocito, la ruptura del folículo y la liberación del oocito fecundable (29-33, 35). Una vez liberado el oocito, tanto las células foliculares residuales, las células de la granulosa como las células de la teca se someten a una reprogramación en su proceso de diferenciación terminal para convertirse en células luteínicas, esto mediante un proceso definido como luteinización. Como consecuencia de lo anterior, el programa de expresión génica, iniciado por la FSH, se desactiva y se sustituye por genes que controlan la formación de la matriz y la luteinización (29-33, 35).

La unión de la LH a su receptor acoplado a la proteína G en las células de la granulosa activa la vía AC/AMPC/PKA, así como las cascadas de señalización PI3K/AKT/RAS, cada una de las cuales es esencial para que se produzca el proceso de ovulación (29-33).

Aguas abajo de la vía AC/AMPC/PKA, las células de la granulosa expresan factores similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF), tales como la anfirregulina (AREG), beta-celulina (BTC) y la epiregulina (EREG). Posteriormente, el EGFR, activado por estos factores, inicia la vía ERK1/2, induciendo así la expresión de los genes diana responsables de la mucificación del cúmulo-oocito, la esteroidogénesis, la maduración de los ovocitos y la ovulación (29-33).

3. SÍNDROME METABÓLICO Y FERTILIDAD FEMENINA

3.1. IMPLICACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO SOBRE LA FERTILIDAD FEMENINA

En sí, el sobrepeso y la obesidad son condiciones patológicas difusas durante la edad reproductiva de la mujer. Se estima que entre el 9% y el 25% de las mujeres de los países industrializados son obesas y tienen una mayor probabilidad de dar a luz niños obesos. También se ha observado que hasta una cuarta parte de las mujeres que consulta por infertilidad presenta sobrepeso u obesidad (11). Si estas mujeres logran quedar embarazadas, muestran un mayor riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia, aborto espontáneo, nacimiento de productos macrosómicos e, incluso, malformaciones fetales (predominantemente neurológicas y cardiovasculares) (6-8).

Se ha documentado que la pérdida de peso se asocia con una mejora en las tasas de fertilidad en este tipo de población, en donde la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz, pero, también, una de las opciones terapéuticas que debe ser tomada con mayor cautela a la hora de la gestación, ya que durante el primer año postquirúrgico se espera una rápida pérdida de peso y quedar embarazada en este marco de tiempo catabólico podría conducir a un suministro nutricional alterado al feto en crecimiento (aunque se señala que aún hacen falta pruebas que respalden este hecho) (6).

También, se ha evidenciado (de forma limitada) que recomendaciones tales como hacer ejercicio físico de intensidad moderada unos 20 a 30 minutos diarios en este grupo de personas puede ayudar a mejorar la fertilidad. Dentro de las contraindicaciones para el ejercicio en mujeres embarazadas se encuentra el padecer de una enfermedad cardíaca o pulmonar, cuello uterino incompetente, gestación múltiple con riesgo de parto prematuro, sangrados persistentes durante el segundo o tercer trimestre de gestación, placenta previa después de las 26 semanas de gestación o cuadros de preeclampsia (11, 36). Además, resulta relevante que una de las patologías más relacionadas con la presencia de



síndrome metabólico es el síndrome de ovario poliquístico, puesto que se ha descrito que las mujeres con dicha condición presentan un aumento importante en la prevalencia de dicho síndrome en comparación con controles emparejados por edad **(10)**.

Conviene subrayar que el síndrome de ovario poliquístico es una endocrinopatía relativamente frecuente, pues afecta del 6% al 13% de las mujeres en edad reproductiva (si bien otros autores señalan que dicho rango puede ser de inclusive un 5 a un 20%). Este síndrome se asocia, generalmente, con resistencia a la insulina, obesidad abdominal (en un 33-88% de las ocasiones), hiperandrogenismo, un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (hasta cuatro veces mayor que mujeres que no presentan dicho síndrome), infertilidad (hasta en un 75% de los casos) y reducción de adiponectina **(8-42)**.

Asimismo, se ha visto que en mujeres con síndrome de ovario poliquístico el tratamiento con metformina mejora la ciclicidad ovárica y reduce la diabetes gestacional sin afectar la incidencia de cesáreas o nacimientos prematuros. Sobre esto, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) indica que la seguridad de la metformina durante el embarazo aún no resulta clara **(43, 44)**.

En síntesis, es relevante señalar que, por el momento, pocos estudios han evaluado el impacto del síndrome metabólico en la fertilidad de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Con relación a lo anterior, se ha señalado que, en el caso del primer síndrome mencionado, el estado de inflamación crónica junto con la dislipidemia (que suele presentarse en el mismo), pueden contribuir a los resultados reproductivos adversos conocidos. Se ha visto que un metabolismo anormal de los lípidos induce daño endotelial que puede reducir la perfusión placentaria y conducir a la preeclampsia o al nacimiento prematuro que, anteriormente se señaló, se presentaba con una mayor frecuencia en este tipo de circunstancias respecto a mujeres consideradas como sanas (esto además tomando

en cuenta que la resistencia a la insulina ha demostrado presentar efectos nocivos sobre el desarrollo endometrial y la implantación de los fetos) **(45)**.

3.2. RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Las anomalías que se presentan en la frecuencia y duración de los pulsos de GnRH se demuestran en la disminución en el número de pulsos de LH más anchos y la disminución en la amplitud del pulso en pacientes con diabetes en relación con aquellas con ciclos menstruales normales. Lo anterior implica que cierto grupo de pacientes diabéticos es propenso al hipogonadismo, esto explica un origen hipotalámico en la disminución de los niveles de gonadotropina en estas pacientes. A causa de ello, se ha propuesto un efecto tóxico de la hiperglucemia en las neuronas del hipotálamo, lo que determina una respuesta de LH reducida a estímulos de GnRH.

Los efectos tóxicos también se han demostrado por el aumento de la apoptosis en la línea celular productora de GnRH expuesta a hiperglucemia. De esta manera, estos hallazgos sugieren que la hiperglucemia crónica, probablemente, desencadene la glucotoxicidad. Asimismo, se cree que la hiperglucemia afecta la función ovárica a través de la glicosilación de productos y receptores existentes en las células de la teca y la granulosa, además, se ha asociado que las mujeres que presentan una falta de secreción residual de insulina presentan una insuficiente producción y liberación de LH y FSH **(23, 46)**.

La hiperglucemia desencadena una resistencia periférica a la insulina. En este sentido, se conoce que la acción de la insulina sobre la función reproductora humana se destaca por la expresión del receptor de insulina en varios tejidos, incluidos entre ellos: los ovarios, el útero, el hipotálamo y la hipófisis. Así, la insulina promueve la esteroidogénesis ovárica y el desarrollo folicular a través de los receptores de insulina en las células de la granulosa. También, se ha demostrado que la insulina aumenta la secreción de esteroides



estimulada por FSH, además de sus efectos gonadotrópicos sobre la foliculogénesis, estos efectos promueven el reclutamiento y el crecimiento folicular pre-ovulatorio (9, 10, 46).

La glucosilación de proteínas ováricas, proceso descrito con anterioridad, favorece el envejecimiento ovárico. Esta observación sugiere efectos nocivos directos de la hiperglucemia y los bajos niveles de insulina en las funciones ováricas, las cuales, a su vez, poseen un impacto directo en la fertilidad de las mujeres (9, 46).

Ahora bien, se ha demostrado que, debido a las alteraciones en la liberación pulsátil de LH, se produce una interrupción de la retroalimentación positiva en las mujeres y esto causa una ovulación retrasada o ausente. Además, los informes han sugerido que algunos de los déficits reproductivos asociados con la diabetes en las mujeres podrían ser el resultado de alteraciones ováricas. En este sentido, se han observado anormalidades en el crecimiento y supervivencia folicular, entre las que se incluyen: aumento de la granulosa y apoptosis folicular, comunicación deteriorada entre los oocitos y la granulosa y alteración en la maduración de los oocitos y en el desarrollo de folículos ováricos (9, 46).

3.3. RELACIÓN CON LA OBESIDAD

Las mujeres obesas en su mayoría tienen una sensibilidad a la insulina disminuida, lo que las pone en mayor riesgo de varios resultados adversos en el embarazo, como se mencionó anteriormente (47, 48, 49, 56, 58, 59).

Se ha demostrado que las mujeres obesas tienen concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales más bajas que las delgadas, lo que ocasiona subfertilidad, atribuida en parte a la ausencia completa o la frecuencia reducida de la ovulación (9, 23, 46, 56, 58, 59).

Otro elemento digno de ser mencionado es que estudios en humanos han demostrado el efecto

de la obesidad sobre la calidad de los ovocitos, la obesidad se ha asociado con niveles más bajos de hormona anti-Mülleriana (AMH), la cual puede indicar una disminución de la reserva ovárica o folículos secundarios disponibles en mujeres obesas (3, 4, 6).

Finalmente, las mujeres obesas también tienen niveles más bajos de LH que las mujeres de peso normal y se ha demostrado la existencia de una asociación positiva independiente entre los niveles de LH y AMH. Lo anterior podría explicar los niveles más bajos de AMH en mujeres obesas. Además, esta población tiene una menor excreción de gonadotropinas y metabolitos de progesterona en la fase lútea, lo que implica que la obesidad posee un efecto negativo en la función del cuerpo lúteo, por lo tanto, la disfunción folicular existe en mujeres obesas (9, 23, 46, 56, 58, 59).

3.4. PAPEL DE LA ADIPONECTINA Y QUEMERINA EN LAS ALTERACIONES REPRODUCTIVAS RELACIONADAS CON EL SÍNDROME METABÓLICO

La adiponectina, en una perspectiva amplia, posee una estrecha asociación con la obesidad, puesto que se mantienen niveles bajos durante este estado. Esta disminución puede asociarse con la patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos. De hecho, en estudios recientes se informó sobre la acción directa de la adiponectina en la mejora de las 2 características más importantes de este síndrome: el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina. La administración de adiponectina sola o junto con LH al ovario con síndrome de ovarios poliquísticos resultó en una disminución de la síntesis de testosterona y estradiol, junto con una disminución significativa en la expresión de marcadores esteroideogénicos. Además del estudio anterior, otros estudios sobre complicaciones asociadas como la endometriosis y el cáncer de endometrio han mostrado niveles disminuidos de adiponectina sérica, por lo tanto, la adiponectina y sus receptores (AdipoR1/R2s) son vitales para diversas funciones reproductivas como la implantación y el desarrollo embrionario. Así las cosas, cualquier alteración en su expresión puede



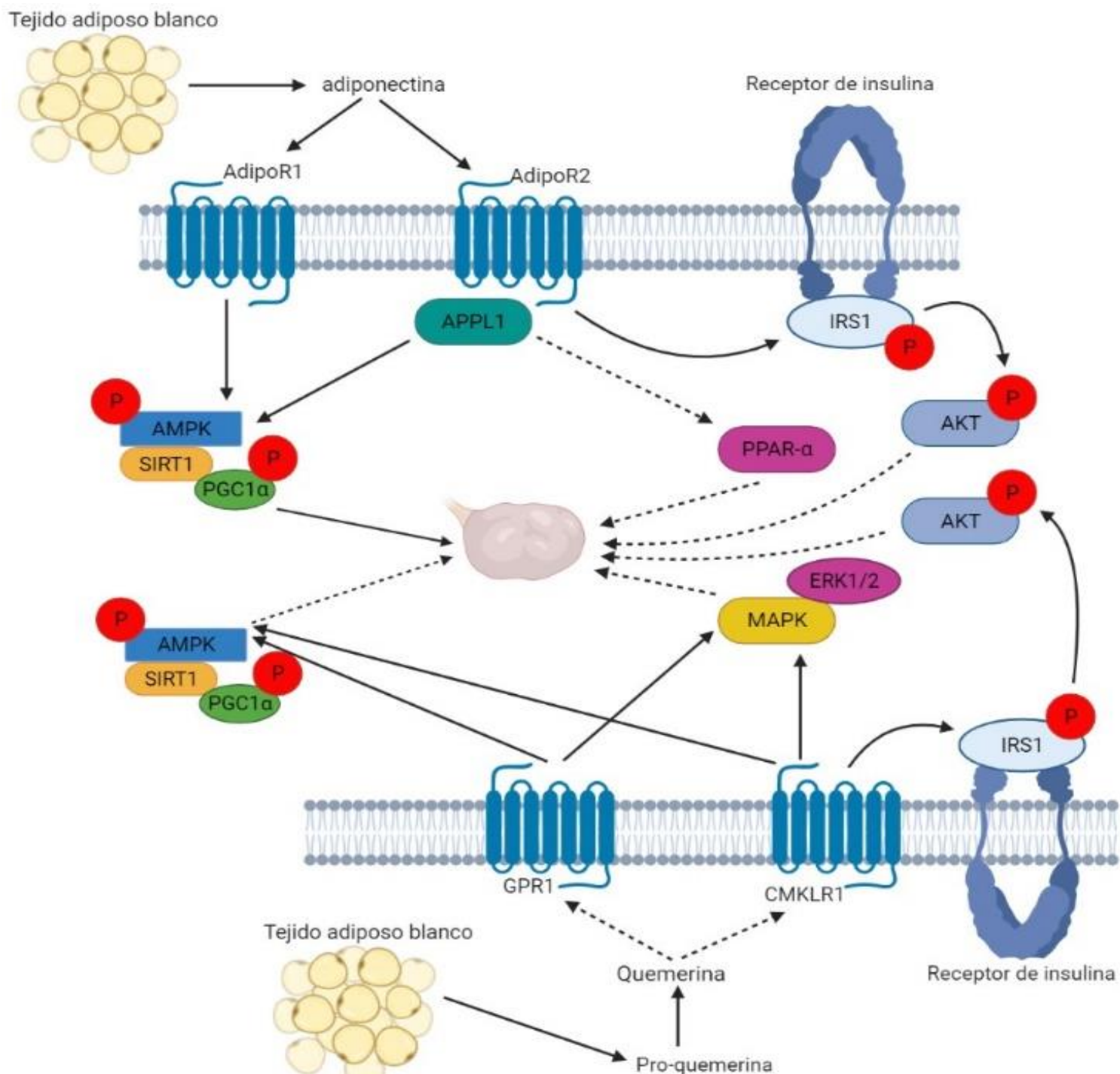


Figura No. 3. La acción pleiotrópica de la adiponectina y la quemerina evoca su efecto sobre el ovario principalmente por la activación de múltiples vías de señalización aguas abajo a través de la participación de 2 isoformas de receptor conocidas AdipoR1 y AdipoR2 de adiponectina y 2 receptores principales CMKLR1 y GPR1 de quemerina. La adiponectina interactúa con la proteína adaptadora APPL1 para impartir sus efectos beneficiosos. Dependiendo del tipo de célula gonadal, la estimulación de estos receptores da como resultado la modulación de diferentes funciones gonadales como el gasto de energía, esteroidogénesis y metabolismo gonadal, foliculogénesis, maduración de ovocitos y estrés oxidativo celular. (1, 52, 53).

desencadenar factores que resultan en la aparición de cierta situación patológica que conduce a la pérdida del embarazo y patologías relacionadas con la implantación **(1, 23)**.

Los textos académicos también sugieren que la adiponectina está involucrada dentro de la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, ya que, ante una deficiencia, parece presentarse un aumento repentino de la LH y una reducción en la síntesis de GnRH. Hasta ahora este mecanismo de acción no está claro y se requiere una investigación más extensa para comprender completamente el papel directo y la contribución relativa de tales adipocinas producidas localmente en la progresión de los trastornos metabólicos **(1, 23, 50-55, 57, 60)**.

La quemerina es considerada un buen marcador clínico para la disfunción metabólica en el síndrome de ovario poliquístico, ya que es el trastorno endocrino y metabólico más frecuentemente asociado con afecciones heterogéneas comunes, como la detención del crecimiento del folículo, la proliferación mínima de células de la granulosa, el desequilibrio en el perfil de hormonas sexuales, la hipertecosis y la resistencia a la insulina. En estudios posteriores se observó un nivel significativamente mayor de quemerina en el tejido adiposo sérico, subcutáneo y omental en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, en donde el nivel de quemerina aumentó aún más ante la infusión de insulina y disminuyó con el tratamiento con metformina. En estudios recientes, se demostró que la angiogénesis ovárica se convierte en un evento clave para el crecimiento folicular, la ovulación y el posterior desarrollo y regresión del cuerpo lúteo, estos eventos pueden desregularse debido al nivel perturbado de factor angiogénico que juega un papel vital en la fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos. Por su parte, el tratamiento con quemerina in vitro estimuló el proceso de angiogénesis. Por lo tanto, se puede plantear la hipótesis de que el aumento de la expresión de la proteína de quemerina ovárica en sujetos

femeninos con este síndrome puede causar alteraciones en la esteroidogénesis y angiogénesis ovárica que, a su vez, pueden desencadenar el desarrollo y la progresión del trastorno reproductivo relacionado con el metabolismo **(1, 23, 50-57, 60)**.

Estudios previos en sujetos con síndrome de ovarios poliquísticos indican una asociación positiva con respecto a la quemerina en relación con la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, además de la obesidad y la inactividad física (dos factores de riesgo principales para el desarrollo de hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia), observándose niveles elevados de esta hormona en estas pacientes. Lo anterior, se asoció significativamente con un incremento en la PCR de alta sensibilidad, marcadores inflamatorios, niveles aumentados de leptina y resistina y una asociación positiva con la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y niveles basales de insulina **(1, 23, 50-55, 57, 60)**.

CONCLUSIONES

A través de la revisión de los distintos textos académicos se concluye que el síndrome metabólico, así como distintas condiciones relacionadas con el mismo (tales como el síndrome de ovario poliquístico, la diabetes, la obesidad, entre otras) conllevan mayores tasas de infertilidad femenina. En este sentido, es de suma importancia recalcar que todo lo anteriormente citado debe de ser interpretado con la precaución necesaria del caso, esto debido a que los mecanismos por los cuales todas estas condiciones afectan la fertilidad femenina son tan variados tanto en su fisiología como en su preponderancia los unos sobre los otros a la hora de disminuir las tasas de embarazo de mujeres en edad reproductiva.

Cabe resaltar en todo caso que, a pesar de las discrepancias hasta aquí mencionadas, se propone que son los estados de inflamación crónica junto con la dislipidemia asociados al síndrome



metabólico los que suelen contribuir a los resultados reproductivos adversos anteriormente señalados.

A la luz de todo esto, resulta relevante, entonces, señalar que debido a la alta prevalencia de condiciones tales como la obesidad y la dislipidemia en el mundo actual, es que los autores citados proponen que estrategias tales como el ejercicio físico y la implementación de planes nutricionales, así como la utilización de fármacos tales como la metformina e, inclusive, la realización de cirugías bariátricas entre otras estrategias, pueden mejorar la expectativa de embarazo en las mujeres que presenten índices de masa corporales aumentados respecto al prototipo, así como llevar a mejores desenlaces a la hora de concebir un feto. Esto se indica no sin acotar que en esta investigación se descubrió que sea necesario llevar a cabo una mayor cantidad de estudios científicos que apoyen dichos factores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a las personas involucradas en la confección, redacción y revisión del presente manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

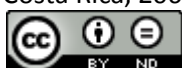
En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada con fondos públicos, los cuales en su totalidad provenían de la Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina

BIBLIOGRAFÍA

- Singh A, Choubey M, Bora P, Krishna A. Adiponectin and Chemerin: Contrary Adipokines in Regulating Reproduction and Metabolic Disorders. *Reprod Sci.* 2018; 25(10): 1462–473.
- Vryonidou A, Paschou S, Muscogiuri G, Orio F, Goulis D. Mechanisms in endocrinology: Metabolic syndrome through the female life cycle. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(5): 1–40.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G. and Chrousos, G., 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*, 9(1).
- Alberti K, Zimmet O, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469–80.
- Chandrasekaran S, Sagili H. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2018;20: 245–52.
- Falcone V, Stopp T, Feichtinger M, Kiss H, Eppel W, Husslein PW, et al. Pregnancy after bariatric surgery: a narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 1–13.
- Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens).* 2015; 14(4): 549–62.
- Vander M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62:2–10.
- Cardozo E, Pavone M, Hirshfeld-Cytron J. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22(3): 103–109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2010.12.002>. Consultado: 02 de agosto de 2020.
- Madani T, Hosseini R, Ramezani F, Khalili G, Jahangiri N, et al. Metabolic syndrome in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(3): 199–204.
- Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 1–13.
- Saklayen M. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 1–8.
- Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod toxicol.* 2017; 68: 3–33.
- Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(1): 36–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.135>. Consultado: 02 de agosto de 2020.



15. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta*. 2019; 496: 35–44.
16. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Nov 1; 21(11): 643–651. Consultado: 01 de agosto de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.002>.
17. Parker CG, Cheung E. Metabolic control of teleost reproduction by leptin and its complements: Understanding current insights from mammals. *Gen Comp Endocrinol*. 2020; 292: 1-9. Consultado: 01 de agosto de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113467>.
18. Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 33(1):1–6.
19. Dyck DJ, Heigenhauser GJF, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006; 186(1): 5–16.
20. Lainez NM, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology*. 2019; 160(11): 2719–736.
21. Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel PJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its Oligomers in the Metabolic Syndrome: Evaluation of New Laboratory-Based Biomarkers. *Am J Clin Pathol*. 2009; 129(5): 815–22.
22. Lo J, Bernstein LE, Canavan B, Torriani M, Jackson MB, Ahima RS, et al. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007; 293(1): 102-09
23. Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(11): 1249–1258. Consultado: 31 de julio de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0872-6>. Consultado: 31 de julio de 2020.
24. Gurung P, Moussa K, Adams-Huet B, Devaraj S, Jialal I. Increased mast cell abundance in adipose tissue of metabolic syndrome: relevance to the proinflammatory state and increased adipose tissue fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(3): 504-09.
25. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(4): 6184–223.
26. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020; 126(11):1549–564.
27. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019; 234(6): 8152–161.
28. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2006; 166(8): 902–908.
29. Simonneaux V, Bahougne T, Angelopoulou. Daily rhythms count for female fertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(5): 505-19.
30. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 873–909.
31. Rimon N, Heinemann L, Alyagor L, Dekel N. Ovarian folliculogenesis. Department of Biological Regulation, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Springer International Publishing. 2016; 58: 167-84.
32. Monniaux D. Driving folliculogenesis by the oocyte-somatic cell dialog: Lessons from genetic models. *Theriogenology*. 2016; 86(1): 41-53.
33. Maidarti M, Anderson RA, Telfer EE. Crosstalk between PTEN/PI3K/Akt Signalling and DNA Damage in the Oocyte: Implications for Primordial Follicle Activation, Oocyte Quality and Ageing. *Cells*. 2020; 9(1): 200.
34. Sen A, Hoffmann HM. Role of core circadian clock genes in hormone release and target tissue sensitivity in the reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol*. 2020; 501: 110655. Consultado: 31 de julio de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110655>.



35. Rumi MA, Singh P, Roby KF, Zhao X, Iqbal K, Ratri A, et al. Defining the Role of Estrogen Receptor β in the Regulation of Female Fertility. *Endocrinology*. 2017; 158(7): 2330–343.
36. Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. *Semin Reprod Med*. 2016; 34(2): 28–37.
37. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, et al. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7): 1–37.
38. Louwers YV, Laven JS. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Heal*. 2020; 14: 1–9.
39. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 745–63.
40. Puttabyatappa M, Padmanabhan V. Developmental Programming of Ovarian Functions and Dysfunctions. En: Capítulo Catorce. *Vitamins and Hormones*. Estados Unidos: Elsevier Inc; 2018. Consultado 02 de agosto de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.017>.
41. Reyes-Muñoz E, Sathyapalan T, Rossetti P, Shah M, Long M, Buscema M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Implication for Drug Metabolism on Assisted Reproductive Techniques—A Literature Review. *Adv Ther*. 2018; 35(11): 1805–815.
42. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1): 1–23. Consultado: 03 de agosto de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>.
43. Faure M, Bertoldo MJ, Khoueiry R, Bongrani A, Brion F, Giulivi C, et al. Metformin in Reproductive Biology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 1–12.
44. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 1–9.
45. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2): 138.e1-138.e12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>. Consultado: 31 de julio de 2020.
46. Al Awlaqi A, Alkhayat K, Hammadeh ME. Metabolic syndrome and infertility in women. *Int J Women's Heal Reprod Sci*. 2016; 4(3): 89–95. Consultado: 31 de julio de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15296/ijwhr.2016.23>.
47. Broughton D, Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017; 107(4): 840-847.
48. Sakic Z. Obesity As A Disruptor Of The Female Fertility. [Tesis de Graduación para Licenciatura]. Universidad de Zagreb; 2019:1-31.
49. Merchand P, Lozano JM, Mera R, Axtle Z. The Impact of Obesity on Fertility. *J Reprod Med Gynaecol Obstet*. 2018; 3(1):1–3.
50. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*. 2018; 49: 114–30.
51. Sneha S. Effect of High Levels of Testosterone on Cardiovascular Risk in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int J Res Rev*. 2020;7(7):285-89.
52. Fontana R, Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: A view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients*. 2016; 8(2): 1 – 34.
53. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the female reproductive tract. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014 (1): 1–11.
54. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau PH, Froment P, et al. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 1–45.
55. Ranjan A. Adipokines As a Modulator of Reproductive Function. *J Sci Res* 2017;61: 131–40. Consultado: 31 de julio de 2020. Disponible en: http://www.bhu.ac.in/research_pub/jsr61/_pdf_files/09.AshutoshRanjan.pdf.
56. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1): 1–13.



57. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, et al. Mechanisms of adiponectin action in fertility: An overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7): 1-37.
58. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones.* 2015; 14(4): 549-62.
59. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turkish Gynecol Assoc.* 2015;16(2): 111-17.
60. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N, Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;24(1): 11-24.

Autor de correspondencia:

Dobles Bermúdez, Elliott.
eliott_dobles@yahoo.com

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Bonilla Chaves, Guillermo:

Encargado del resumen y del abstract, la 2º corrección de la bibliografía, la sección relacionada con las implicaciones clínicas, las conclusiones y el formato en general.

Dobles Bermúdez, Elliott: Encargado de la coordinación con respecto a la elaboración del artículo, proponer el tema, la revisión del formato inicial, la sección relacionada con fertilidad femenina e implicaciones hormonales y las figuras del artículo.

Muñoz Calderón, Laudy: Encargada de colaborar con la 1º corrección de la bibliografía y la sección relacionada con implicaciones metabólicas.

Obando Monge, Rodolfo: Encargado de la revisión general del artículo y edición.

