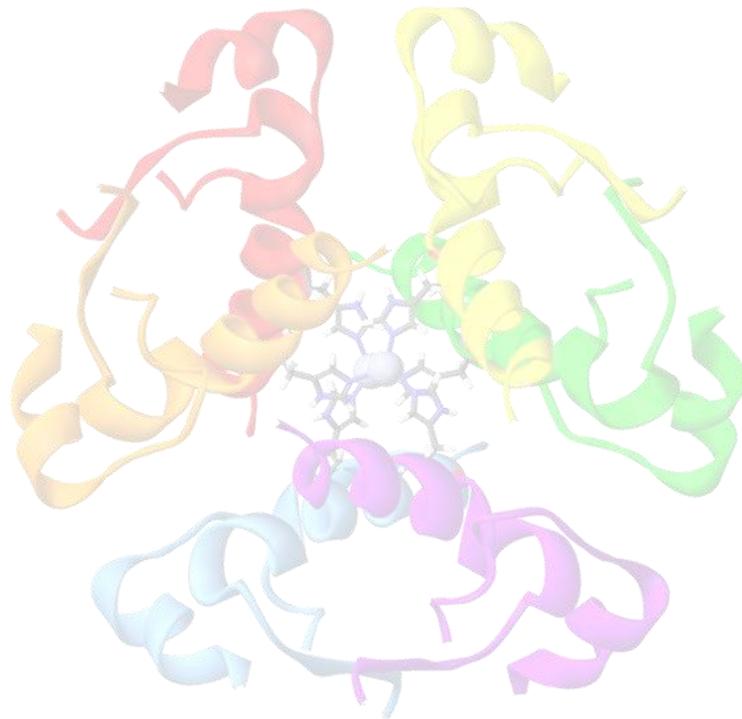




Universidad de Oviedo

Relación entre inflamación y resistencia a la insulina en casos de infertilidad femenina.

Máster en Biología y Tecnología de la Reproducción



Alumna: Elvira Menéndez González

Tutora: Ana Alonso García

Junio de 2014

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar y, sobre todo, quiero agradecer a mi tutora y directora de este trabajo fin de Máster, la Dra. Ana Alonso García su ayuda y dedicación a la realización del mismo.

En segundo lugar, agradezco a la Dra. Lourdes Sánchez Castro, a Vanesa Castañón Bernardo y a todo el personal de la Unidad FIV del Hospital Universitario Central de Asturias el interés y dedicación mostrados durante mi periodo de prácticas.

Doy gracias también a mis padres, que me han transmitido, entre otras muchas cosas, su entusiasmo y optimismo durante toda mi carrera; a mis hermanos, porque sin ellos no sería quién soy; y a Tomás, por aconsejarme y apoyarme constante e incondicionalmente.

Por último, pero no menos importante, doy las gracias a mis amigos de siempre por ayudarme en los momentos difíciles y a Alea, compañera de batalla durante este intenso año lectivo y responsable, en no pocas ocasiones, de que haya conservado la cordura.

Gracias a todos por estar ahí.

Índice

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS (Página 5).
2. LA FUNCIÓN REPRODUCTORA FEMENINA (Página 6).
 - A. Breve revisión de la neuroendocrinología de la reproducción (Página 6).
 - B. Eje neuroendocrino reproductor e infertilidad (Página 9).
 - C. ¿Qué es la infertilidad? Definición, etiología y epidemiología (Página 10).
3. LA INSULINA: FISIOLOGÍA, PATOLOGÍA Y PAPEL EN LA REPRODUCCIÓN (Página 12)
 - A. Qué es la insulina y cómo funciona (Página 12).
 - B. Resistencia a la insulina (Página 17).
 - C. Papel de la insulina en la reproducción (Página 19).
4. ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN Y PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO (Página 21).
 - A. Bases de la inflamación (Página 21).
 - B. El tejido adiposo es mucho más que un mero depósito de grasa (Página 23).
 - C. Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina (Página 26).
5. OBESIDAD Y PCOS: DOS EJEMPLOS DEL NEXO ENTRE INFLAMACIÓN, RESISTENCIA A LA INSULINA E INFERTILIDAD (Página 32)
 - A. LA OBESIDAD FEMENINA (Página 32).
 - I. Efectos de la obesidad en el balance hormonal (Página 34).
 - II. Efectos de la obesidad en la fertilidad femenina (Página 38).
 - III. Infertilidad asociada a obesidad: ¿Cómo abordar la situación? (Página 41).
 - B. EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (Página 42).
 - I. Qué es y qué consecuencias tiene para la fertilidad (Página 42).
 - II. Tratamientos para prevenir las alteraciones metabólicas, corregir los cambios hormonales y mejorar la fertilidad (Página 44).
6. CONCLUSIONES (Página 46).
7. PERSPECTIVAS DE FUTURO (Página 46).

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

Según ciertos estudios epidemiológicos, como el desarrollado por Boivin y cols., una de cada 6 parejas en edad reproductiva en los países occidentales es estéril, lo que representa a un 15% de la población. La prevalencia aumenta año tras año por causas tanto sociales como fisiológicas y ambientales.

La fertilidad puede verse afectada por diversos factores (ambientales, fisiológicos, genéticos, etc.), pero por lo general suele ser resultado de la combinación de varios de ellos, resultando a menudo complicado establecer una causa definida. Con el fin de encontrar una respuesta al interrogante de si ciertos casos de infertilidad femenina pueden ser causa o consecuencia de desarreglos metabólicos y endocrinos como son la resistencia a la insulina y la activación de la respuesta inflamatoria, en el presente trabajo se llevará a cabo una revisión bibliográfica que se desarrollará de acuerdo a los siguientes objetivos:

1. Revisar, de forma general, los factores principales implicados en la función reproductora femenina, caracterizando los aspectos relacionados con el correcto desarrollo de la misma y poniendo de manifiesto las principales causas de infertilidad.

2. Definir los conceptos de resistencia a la insulina e inflamación y, según criterios actualizados, destacar su implicación en el contexto de la función reproductora.

3. Valorar la posible relación entre infertilidad, resistencia a la insulina e inflamación y considerar diferentes estrategias terapéuticas para solventar el problema de infertilidad causado por las alteraciones mencionadas.

2. LA FUNCIÓN REPRODUCTORA FEMENINA.

A. Breve revisión de la neuroendocrinología de la reproducción.

La función reproductora de la mujer depende, fundamentalmente de la ovulación regular de un óvulo maduro a mitad de cada ciclo menstrual. Un ciclo dura aproximadamente 28 días y su correcta función depende tanto del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO) como de los estímulos aferentes de otros sistemas. Todos ellos se comunican y regulan entre sí con el fin de obtener un ovocito maduro y preparar el endometrio para el posible embarazo.

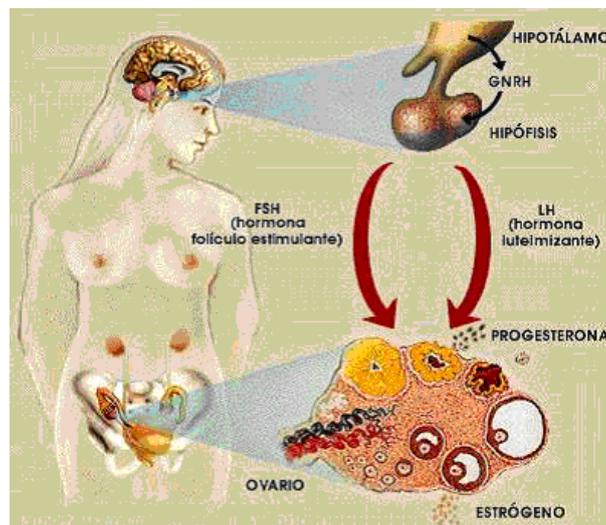


Fig. 1 Resumen de la anatomía y función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (tomado de www.tuendocrinologo.com)

El *hipotálamo* es una región cerebral compuesta por varios núcleos de sustancia gris que forma parte del diencefalo y se considera el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas, ya que controla y coordina conductas esenciales para la supervivencia, como la temperatura corporal, la sensación de hambre y saciedad o el sueño. Además, produce sustancias (neurohormonas) que regulan la liberación hormonal en la hipófisis.(figura 2A)

La *hipófisis* o glándula pituitaria se sitúa en la base del cerebro, protegida por una estructura llamada silla turca en el cuerpo del esfenoides. Conecta con el hipotálamo (del cual su función depende en gran medida) a través del tallo hipofisario y consta de dos partes: el lóbulo anterior o adenohipofisis y el lóbulo posterior o neurohipófisis, ambas separadas por la pars intermedia. (figura 2B)

Los *ovarios* son órganos pares situados en la parte baja de la cavidad abdominal femenina, a ambos lados del útero al que se unen por los ligamentos útero-ováricos. Son las gónadas femeninas y se encargan de la producción de hormonas sexuales y de óvulos maduros.

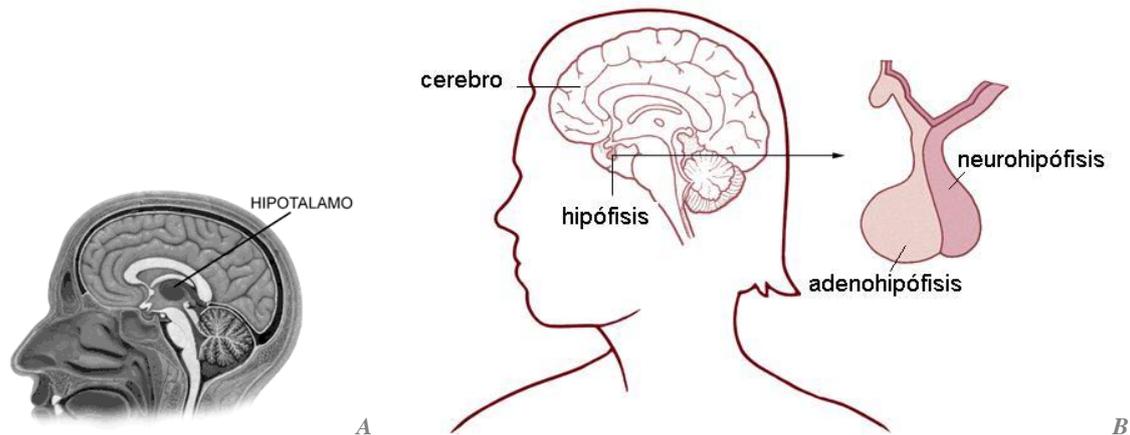


Fig. 2. A) Localización anatómica del hipotálamo (tomado de www.eju.tv). B) Situación y partes de la hipófisis (tomado de www.genomasur.com).

En el núcleo arcuato del hipotálamo se encuentran las neuronas gonadotropas, productoras de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Esta hormona actuará sobre la hipófisis regulando la producción y liberación de gonadotropinas, que a su vez controlarán la producción de las hormonas sexuales en el ovario y, por consiguiente, el ciclo menstrual (Figura 1).

La GnRH hipotalámica tiene una secreción pulsátil cuya frecuencia y amplitud varía sustancialmente a lo largo del ciclo ovárico, siendo esta forma de secreción la responsable de que una sola hormona sea capaz de modular la producción de dos gonadotropinas diferentes a nivel de la hipófisis: la FSH (hormona folículo estimulante) y la LH (hormona luteinizante). Cuando la frecuencia de los pulsos disminuye, aumenta la secreción de FSH; cuando aumenta la frecuencia de los pulsos, lo hacen también los niveles de LH. De esta forma se regula el ciclo ovárico (Figura 3A).

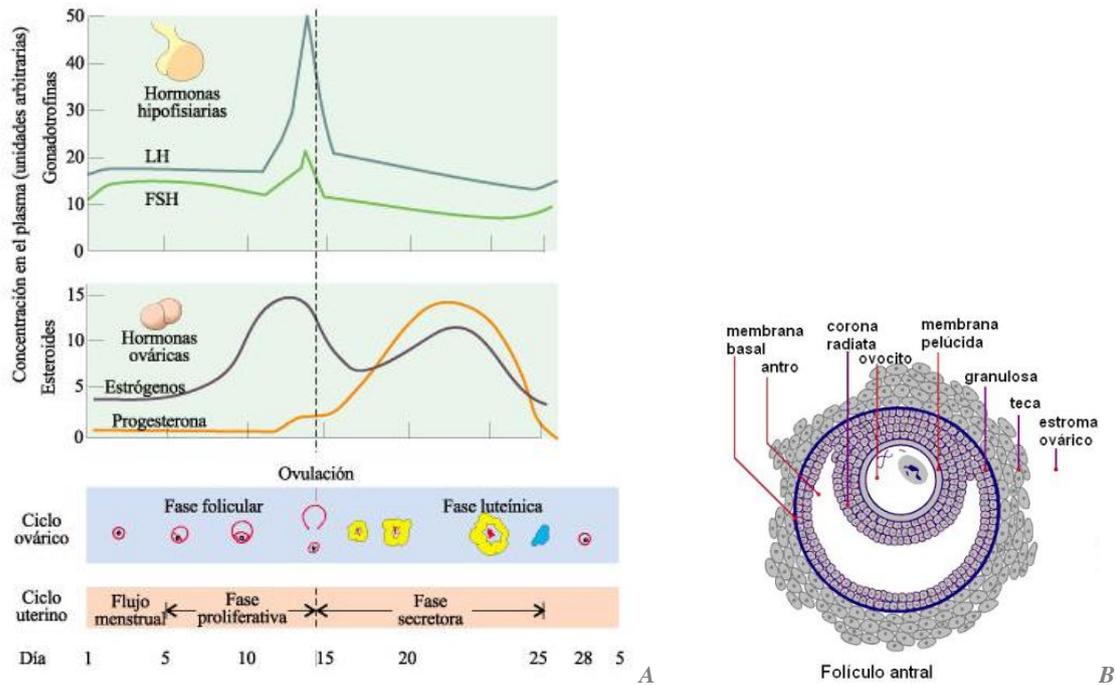


Fig. 3: A) Resumen fases del ciclo menstrual, niveles hormonales y eventos (tomado de www.efn.uncor.edu). B) Estructura de un folículo antral (tomado de www.genomasur.com).

Las gonadotropinas, pese a compartir parte de su estructura proteica, tienen funciones muy diferentes determinadas por sus regiones moleculares específicas. La FSH es esencial para el desarrollo folicular tardío, estimula la multiplicación celular de la granulosa (la capa de células que rodea al ovocito inmaduro dentro del folículo ovárico y que participa en su desarrollo y maduración) y aumenta la cantidad de receptores para LH en la misma, preparándola para la producción de progesterona durante la fase lútea. Además, la FSH aumenta la capacidad de aromatización del folículo, favoreciendo la transformación de precursores androgénicos en estrógenos. Por su parte, la LH favorece la esteroidogénesis aumentando la producción de precursores androgénicos en la teca (capa celular que recubre la granulosa) y también en la granulosa después de la ovulación; favorece el desarrollo folicular y la ovulación (obsérvese en la figura 3A cómo un pico en la secreción de LH es responsable de la expulsión del ovocito maduro).

El funcionamiento del eje HHO está regulado tanto por mecanismos de retroalimentación, en los que el producto regula su propia secreción, como por sustancias relativamente ajenas al eje. Entre ellas, cabe destacar la actividad de dos hormonas, la kisspeptina y la leptina, cuyo papel es esencial en el correcto establecimiento y desarrollo de la función reproductora.

La kisspeptina es una neurohormona (hormona hipotalámica) que coordina la secreción de GnRH, interviene en el feedback positivo y negativo de los estrógenos a lo largo del ciclo menstrual, controla el inicio de la pubertad e informa del estado energético del organismo a centros nerviosos superiores, controlando así la fertilidad³. Es un potente estimulador del eje HHO. Actúa directamente sobre las neuronas productoras de GnRH, estimulando la liberación de dicha hormona y controla los pulsos de secreción de la misma modulando la actividad del generador de pulsos en el núcleo arcuato del hipotálamo^{4,5}.

Recientemente se ha descubierto que la kisspeptina constituye el nexo entre los estrógenos y las neuronas gonadotropas en los procesos de feedback que tienen lugar durante el ciclo menstrual, ya que se ha comprobado que los estrógenos no pueden actuar directamente sobre estas neuronas al no haber receptores estrogénicos en las mismas.

La leptina, a diferencia de la kisspeptina, se produce en los adipocitos. Sin embargo, comparte con la kisspeptina su papel en la regulación de la homeostasis energética y en el inicio y correcto desarrollo de la pubertad⁶. La leptina es un indicador del nivel de depósitos grasos del organismo, ya que su secreción es directamente proporcional al mismo, informando de esta forma a los centros superiores del estado de las reservas energéticas. La kisspeptina modifica la pauta de secreción de GnRH en función de estas reservas⁷. Se han encontrado receptores para leptina en neuronas productoras de kisspeptina, por lo que se cree que ésta podría regular la acción de la leptina⁸.

Debido a las evidencias que relacionan a la leptina con procesos tan diversos y generales como la esteroidogénesis ovárica, la resistencia a la insulina y la inflamación, y a su papel en diversas alteraciones del eje HHO relacionadas con la infertilidad, se hablará de ella con más detalle en apartados posteriores.

B. Eje neuroendocrino reproductor e infertilidad.

La alteración, a cualquier nivel, del eje hipotálamo-hipófisis-ovario puede producir una situación de infertilidad aguda o crónica. Existen diversos factores ambientales, genéticos, fisiológicos, psicológicos y de otra índole que pueden afectar de algún modo al correcto funcionamiento del eje. A lo largo de este trabajo se analizarán e

interrelacionarán varios de estos factores, entre ellos la regulación del metabolismo glucídico y la inflamación crónica, ambos asociados fundamentalmente a la obesidad femenina.

No obstante, además de factores relacionados con el estilo de vida, también existen patologías complejas capaces de alterar el eje neuroendocrino reproductor, de entre las cuales merece especial mención por su relativamente elevada prevalencia el síndrome del ovario poliquístico (PCOS ó SOP).

De todas estas alteraciones potencialmente inductoras de infertilidad se hablará con más detalle en posteriores apartados.

C. ¿Qué es la infertilidad? Definición, etiología y epidemiología.

La capacidad de la mujer para procrear puede verse disminuida por causas muy diversas y numerosas que, a menudo, tienen relación con la alteración del eje neuroendocrino regulador del proceso reproductivo, el ya mencionado eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

La terminología en medicina reproductiva puede ser confusa y engañosa, sin embargo, es de vital importancia estandarizar las definiciones de uso común para manejar de manera eficaz los casos de infertilidad.

Generalmente se distinguen tres conceptos referentes a la pérdida en mayor o menor grado de la capacidad reproductiva:

•*Subfertilidad*: se refiere a una disminución de la capacidad para concebir, caracterizada por un largo periodo de anticoncepción no deseada.

•*Infertilidad*: se entiende como la incapacidad para conseguir gestaciones evolutivas cuyo resultado sea la viabilidad fetal.

•*Esterilidad*: la definición más actualizada considera la esterilidad como la incapacidad de conseguir un embarazo tras un año de mantener relaciones sexuales durante la fase fértil del ciclo menstrual y sin usar ningún método anticonceptivo.⁹

Esterilidad e infertilidad son conceptos a menudo considerados sinónimos por muchos profesionales de la reproducción, sin embargo, muestran un ligero matiz que los

diferencia: las parejas estériles no son capaces de lograr un embarazo en el tiempo estipulado, mientras que las parejas infértiles pueden lograrlo pero sufren una “pérdida gestacional recurrente” (aborto de repetición, muerte fetal intrauterina, parto prematuro, etc.).¹⁰

Es evidente el hecho de que la principal característica que diferencia los tres conceptos antes definidos es el tiempo que tarda la pareja en conseguir un embarazo. Se habla de TTP (tiempo hasta la gestación) para determinar umbrales y grados de subfertilidad, infertilidad y/o esterilidad. Así, se puede clasificar a las parejas en poco, moderadamente o completamente infértiles, estudiar la prevalencia de cada grado de infertilidad y determinar, retrospectivamente, las probabilidades de concepción espontánea (Tabla 1).¹¹

Tiempo	Prevalencia/grado	Oportunidades para concebir espontáneamente en el futuro
6 ciclos sin éxito	20% parejas, ligeramente subfértiles	El 50% de estas parejas concebirá espontáneamente en los siguientes 6 meses. El resto son moderadamente subfértiles.
12 ciclos sin éxito (infertilidad)	10% parejas, moderada o seriamente subfértiles	El 50% de estas parejas concebirá espontáneamente en los siguientes 36 meses. El resto son completamente infértiles.
48 ciclos sin éxito	5% parejas, completamente infértiles	Parejas estériles con alguna concepción espontánea esporádica.

Tabla 1: Definición y prevalencia de la subfertilidad e infertilidad según TTP¹¹

La esterilidad afecta a un 15% de la población en edad reproductiva en los países occidentales, es decir, una de cada 6 parejas es estéril. La prevalencia aumenta año tras año por causas tanto sociales como fisiológicas y ambientales. Se considera que en el 25-35% de los casos la esterilidad de la pareja se debe al varón, sin embargo, actualmente la causa aceptada como principal es la avanzada edad a la que las mujeres deciden cumplir su deseo reproductivo. Teniendo en cuenta que la máxima fecundidad de una mujer se da entre los 20 y los 30 años y que, cada vez más, existe una separación entre la “edad reproductiva social” y la “edad reproductiva biológica”; se acepta que, salvo que exista alguna patología adicional, la razón fundamental por la que una pareja occidental no consigue procrear es fisiológica, por causa de la edad.¹⁰

La ruptura entre la edad reproductiva social y biológica se debe, sobre todo a que la perspectiva vital de las mujeres en los países desarrollados ha sufrido un cambio drástico en las últimas décadas. La creciente adquisición de derechos y libertades ha permitido un cambio de mentalidad y perspectiva vital en la mujer occidental, que

prioriza cada vez más sus aspiraciones intelectuales, culturales y laborales en detrimento de las reproductivas.

Si bien en más del 50% de las parejas que acuden a consulta por esterilidad está presente este factor cronológico, existen otras causas que, combinadas o no con el mismo, pueden determinar la no consecución de un embarazo a término. Dentro de estos posibles factores causales adicionales, de mayor a menor frecuencia encontramos los siguientes:

- *Factor tubárico*: afecta a un 17-20% de las pacientes que acuden a técnicas de reproducción asistida y se deben a alteraciones en las trompas de Falopio o estructuras asociadas.

- *Endometriosis*: es el crecimiento de tejido endometrial fuera del útero, principalmente en el ovario. Es el principal factor de esterilidad en el 5-15% de las parejas y altera tanto la función ovárica como la tubárica.

- *Factor ovulatorio*: afecta al 25% de las pacientes, que tienen alterada la función ovulatoria por diferentes causas funcionales y orgánicas.

- *Factor idiopático*: es decir, desconocido. Representa hasta un 20% de los casos de esterilidad, en los que no se consigue encontrar la causa de la incapacidad para procrear de forma natural.

Mención aparte merece la *esterilidad de causa mixta o combinada*, que implica a más de un factor causal y que puede encontrarse en hasta un 60% de los pacientes. Así, en la mayor parte de los casos de esterilidad es una combinación de varios factores, no necesariamente relacionados con alteraciones en el tracto reproductivo (endocrinos, psico-sociales¹², etc.), lo que impide a las parejas cumplir su deseo reproductivo.¹⁰

3. LA INSULINA: FISIOLOGÍA, PATOLOGÍA Y PAPEL EN LA REPRODUCCIÓN.

A. Qué es la insulina y cómo funciona.

La insulina es una hormona peptídica liberada en respuesta a niveles elevados de nutrientes en sangre por las células beta, que forman los islotes de Langerhans en el páncreas. Su función principal es el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango normal de entre 80 y 105 mg/dl. Para ello, favorece el

almacenamiento de este nutriente principalmente en las células del músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado donde, además, inhibe su producción. Así mismo, la insulina regula el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas y estimula la división y el crecimiento celular¹³.

La insulina ejerce su acción en las células de los tejidos diana gracias a la presencia de receptores específicos en la membrana plasmática de éstas (figura 4). El receptor de insulina (IR) es una glucoproteína con actividad tirosín-quinasa intrínseca, esto es, que al ser estimulado por su ligando se autofosforila en residuos de tirosina (Tyr)¹³. El IR está presente virtualmente en todos los tejidos del organismo, sin embargo, se encuentra mayor densidad en los ya mencionados tejidos adiposo, muscular y hepático, de ahí que estos tejidos se comporten como las dianas principales de la acción de la insulina¹⁴.

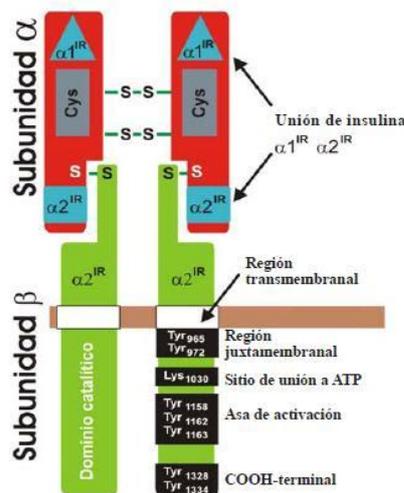


Fig. 4: Estructura del receptor de insulina (tomado de <http://s1237.photobucket.com/user/sandrak994/media/Receptordeinsulina.jpg.html>)

No obstante, cabe destacar en el contexto de este trabajo que existen receptores de insulina en el ovario y, que este hecho será crucial para comprender la influencia de la resistencia a la insulina en el funcionamiento del mismo y, por tanto, en el proceso reproductivo. En condiciones fisiológicas normales, la insulina actúa mediante la interacción con los receptores IR o con receptores de IGFs (factores de crecimiento similares a insulina) que se encuentran tanto en las células de la teca como de la granulosa y en el estroma ovárico. A través de ellos, estimula la esteroidogénesis ovárica y aumenta el efecto estimulante de LH incrementando el número de receptores para esta hormona. A nivel central aumenta la sensibilidad de las células gonadotropas a

la GnRH y por tanto estimula de esta forma también la esteroidogénesis en el ovario. Por otra parte, modula la disponibilidad de esteroides sexuales mediante la inhibición de la síntesis hepática de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales)¹⁵.

El IR (Figura 4) está formado por dos subunidades α y dos subunidades β unidas entre sí por puentes disulfuro formando un heterotetrámero. Las subunidades α constituyen el dominio extramembranal de la molécula y contienen los sitios de unión para la insulina. Las subunidades β son transmembrana, es decir, tienen una región externa, otra en la propia membrana y otra en el lado citoplasmático. En la región intracelular se encuentra el dominio con actividad tirosín-quinasa, que se divide a su vez en tres regiones funcionales y estructurales¹⁶:

- Región yuxtamembranal: es importante en la transmisión de señales y consta de dos residuos Tyr.
- Región reguladora: contiene tres residuos Tyr y su activación aumenta la actividad del receptor.
- Región carboxi-terminal: incluye dos residuos Tyr y su papel es regulador.

Cuando el receptor está inactivo, es decir, cuando no se encuentra unido a insulina, las subunidades α inhiben la autofosforilación de las subunidades β , ejerciendo una función reguladora sobre ellas. Tras la unión de la insulina, las subunidades α sufren un cambio conformacional que impide que ejerzan esta acción reguladora y, por tanto, las subunidades β se activan autofosforilándose en sus residuos de Tyr¹⁷.

Una vez que el receptor está activado, se desencadenan una serie de cascadas de señalización intracelulares mediadas por interacciones proteicas. Existen dos vías principales de señalización por las cuales se regulan la mayor parte de las acciones de la insulina sobre el metabolismo energético, la transcripción genética y el crecimiento celular: la vía de las MAP quinasas (MAPK, quinasas activadas por mitógenos) y la vía de la PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa).

A través de la *vía de las MAPK* la insulina ejerce funciones, fundamentalmente, de regulación de la expresión génica, por lo que esta ruta no está implicada en la regulación del metabolismo de la glucosa. Tras la activación del receptor por autofosforilación, la vía comienza con la unión al mismo de la proteína Shc que, a continuación, colabora en la formación del complejo Grb2/SOS. Este complejo es un

intercambiador de nucleótidos de guanina que activa la proteína Ras. Esta, a su vez, se une y activa a Raf-1, que activa a MEK (quinasa de MAPK). MEK activa a las proteínas ERK 1 y 2 que se unen a sustratos como factores de transcripción a nivel del núcleo celular, provocando la transcripción de genes específicos implicados en diversas funciones como la regulación de la síntesis de proteínas^{18,19}. Alternativamente, la insulina puede activar las proteínas ERK1 y 2 mediante la activación de IRS (sustrato del receptor de insulina), que se une al complejo Grb2/SOS favoreciendo la activación de la misma cascada que Shc. (Figura 5A)

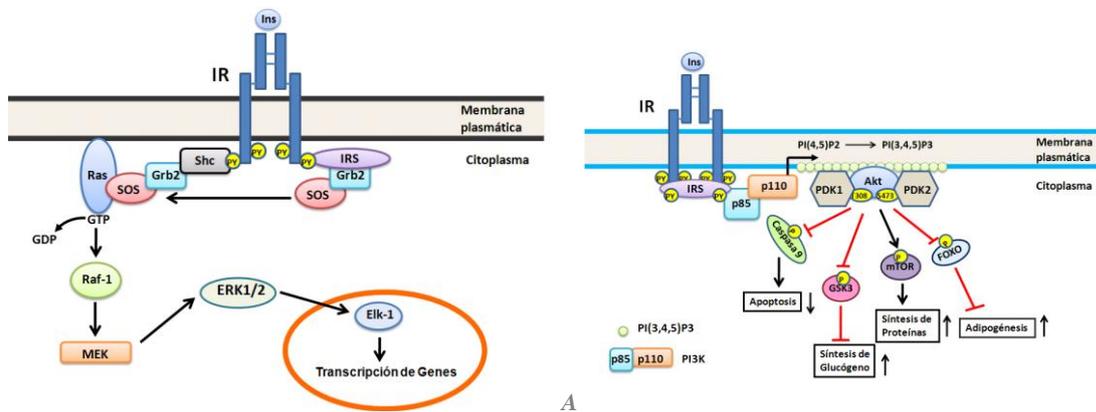


Fig. 5: Mecanismo de acción de la insulina. A) Activación de la vía de las MAP quinasas. B) Activación de la vía de la PI3K.¹³

La vía de la PI3K es la responsable de las acciones de la insulina relacionadas con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. En este caso, el receptor activo se une a IRS y lo fosforila, activando sitios de unión a proteínas que contienen dominios SH2 (dominios de homología al dominio 2 de la proteína Src), como son PI3K¹⁹. A pesar de que existen numerosas isoformas de IRS en función al número de sitios de fosforilación que contienen, sólo la isoforma 1 (IRS-1) está implicada en el transporte de glucosa.

Las PI3K están formadas por una subunidad reguladora (p85) y una subunidad catalítica (p110) unidas en un heterodímero. La subunidad reguladora contiene dos dominios SH2 que se unen a IRS-1 provocando al hacerlo cambios conformacionales que activan la subunidad catalítica. De esta forma, p110 se acerca a la membrana y fosforila sus sustratos: PI4-P (fosfatidilinositol 4-fosfato) y PI4,5-P₂ (fosfatidilinositol 4,5- bisfosfato). Estas fosforilaciones tienen como resultado los productos: PIP₂ (fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato) y PIP₃ (fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato), respectivamente. El PIP₃ favorece la doble fosforilación de Akt (proteín-quinasa B)²⁰

por acción de los complejos proteicos PDK1 y PDK2. Akt tiene numerosos sustratos a través de los cuales regula diversos efectos metabólicos de la insulina^{13,20}(Figura 5B).

En relación con el transporte de glucosa al interior de las células durante la regulación de los niveles de este nutriente en sangre, la función que lleva a cabo la insulina a través de la vía de la PI3K es promover la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 desde compartimentos intracelulares hasta la membrana plasmática, de forma que la glucosa presente en el medio extracelular pueda ser incorporada al citoplasma de forma eficaz²¹ (Figura 6).

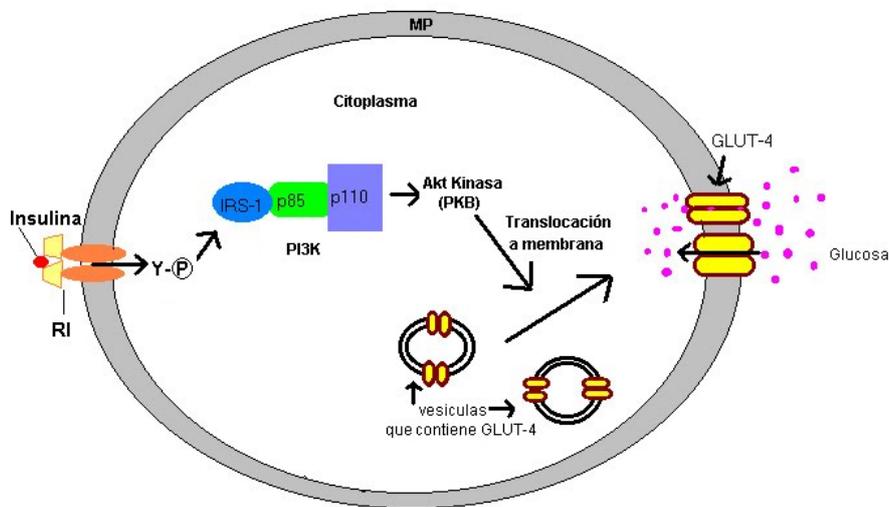


Fig. 6 Traslocación del transportador de glucosa GLUT4 por acción de la insulina (tomado de http://4.bp.blogspot.com/_VzQFQHi0eQ0/S-m3DiK2nnI/AAAAAAAAAco/GAuNwBIt0oY/s1600/PKB-Via+insulina.bmp).

Las numerosas acciones de la insulina son reguladas a través de diferentes mecanismos entre los que destacan: la endocitosis y reciclaje de los IR, controlando así su número en la membrana celular; la acción de proteínas tirosín-fosfatasa, que defosforilan residuos de Tyr de proteínas clave de la señalización; y la fosforilación de residuos de serina o treonina del IR y del IRS. Todos estos mecanismos regulan la señal de la insulina a distintos niveles de la cascada de señalización, alterando su actividad. Puede verse un resumen de todo ello en la figura 7.

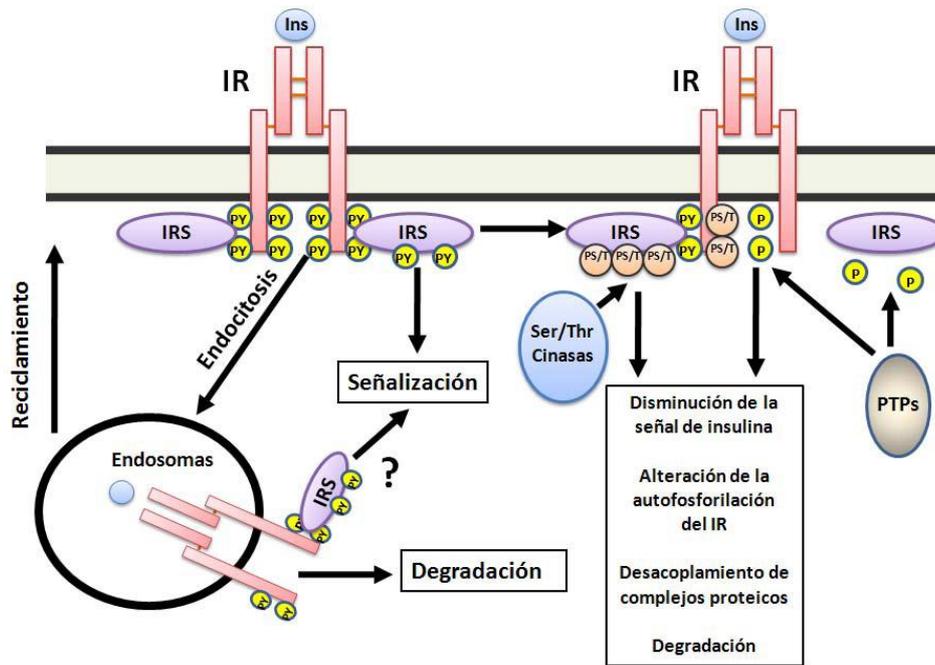


Fig. 7: Resumen de los mecanismos de regulación de la señal de insulina.¹³

B. Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina es un estado patológico en el que las células dejan de responder a dicha hormona. Se manifiesta por una disminución en el transporte de glucosa en los adipocitos y el músculo esquelético. Además, aumenta la producción de glucosa en el hígado y se producen alteraciones en el metabolismo de los lípidos tanto en el tejido adiposo como en el hepático²².

Los individuos con resistencia a la insulina presentan una mayor predisposición a padecer *diabetes mellitus* tipo 2. De hecho, la resistencia a la insulina se considera un paso previo al desarrollo de esta patología, de forma que, en ocasiones y si no hay otras complicaciones asociadas, pasa desapercibida hasta que se produce el diagnóstico de diabetes tipo 2. A estos pacientes, así mismo, se les asocian otros desórdenes de la salud como la obesidad, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular o infecciones crónicas asociadas a la inflamación. La ADA (*American Diabetes Association*) ha definido una serie de factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina entre los que se encuentran el sobrepeso, los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, el síndrome

de ovario poliquístico o el sedentarismo, así como factores genéticos. En la tabla 2 se resumen los factores de riesgo más importantes.

Factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina

- Sobrepeso
 - Poca actividad física
 - Mujeres con medida de cintura al nivel del ombligo de más de 90 centímetros (35 pulgadas)
 - Hombres con una medida de cintura de más de 100 centímetros (40 pulgadas)
 - Padres, hermanos o hermanas padecen de diabetes tipo 2
 - Síndrome de ovario poliquístico
 - Mayor de 45 años
 - Presión de la sangre mayor de 140/90 mmHg
 - Niveles de colesterol HDL bajos (35 mg/dl o menos)
 - Niveles de triglicéridos altos en sangre (250 mg/dl o más)
-

Tabla 2. Resumen de los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina según la ADA.²³

Los mecanismos moleculares por los que se genera la resistencia a la insulina varían de un individuo a otro pero son consecuencia de una señalización deficiente que se produce por mutaciones en los genes o modificaciones post-traduccionales del receptor de insulina o de otras moléculas implicadas en la cascada de señalización de esta hormona. Aunque puede deberse a un defecto en la unión de la insulina a su receptor, en la mayoría de los casos es atribuible a alteraciones que ocurren tras esta unión y que modifican el correcto funcionamiento de la vía de señalización^{24,25}.

Alteraciones posteriores a la unión de la insulina y su receptor

- Disminución en el número de receptores y su actividad quinasa.
 - Aumento en el estado de fosforilación en residuos Ser/Thr de proteínas clave.
 - Disminución de la actividad de PI3K y Akt.
 - Defectos en la expresión y función del transportador GLUT4.
-

Tabla 3. Posibles alteraciones en la vía de señalización susceptibles de producir resistencia a la insulina tras su unión al receptor.²⁶

De las posibles alteraciones resumidas en la tabla 3, el aumento en la fosforilación de residuos de serina y treonina a nivel del receptor de insulina y de la proteína IRS resulta clave en el desarrollo de resistencia a la insulina. Esto se debe a que de esta manera se altera la asociación de estos factores con otras proteínas, se bloquean sitios de fosforilación de Tyr y, por tanto, se disminuye su activación y se induce su degradación²².

Se ha documentado mediante estudios clínicos que en pacientes obesos hay una expresión de IRS-1 disminuida en aproximadamente un 54% por un aumento de su degradación en tejidos típicamente relacionados con el desarrollo de resistencia a la insulina, como son el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Se cree que esta elevada degradación está favorecida por un aumento en la fosforilación de IRS en residuos de serina y treonina. Como inductores de esta situación se ha implicado particularmente a los ácidos grasos libres, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas hormonas producidas en el tejido adiposo.

El aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres se asocia a estados de resistencia a la insulina como la obesidad o la diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente). En estos casos la resistencia se produce en un principio por la inhibición del transporte de glucosa al interior de las células y, a continuación por la reducción de la síntesis de glucógeno muscular y la degradación de glucosa en el músculo. Además, el incremento en los niveles de ácidos grasos libres en sangre puede causar alteraciones en la expresión y la función del IR y puede inhibir la activación de PI3K y Akt²².

C. Papel de la insulina en la reproducción.

La reproducción en las hembras de mamíferos y, por extensión, en las mujeres, es altamente sensible a la disponibilidad de combustibles metabólicos. A pesar de ser esenciales para la supervivencia de la especie, las actividades reproductivas son muy costosas en términos energéticos y no representan una necesidad apremiante para el individuo. Por ello, reciben una baja prioridad frente a otros procesos como son la respiración celular o la termorregulación y tanto en condiciones de exceso (obesidad) como de defecto (desnutrición, anorexia, gasto energético elevado) de nutrientes, la fertilidad puede verse afectada. A esta idea de la existencia de una relación entre la homeostasis energética y la reproducción se la conoce como “hipótesis metabólica”²⁷.

Alternativamente existe la “teoría adipostática”, que propone que la reproducción estaría coordinada por un monitor del contenido en grasa corporal y, por tanto, del nivel de reservas energéticas del organismo, que sólo permitiría la reproducción cuando éstas fuesen las adecuadas. De esta forma, la fertilidad requeriría la integración de señales metabólicas y reproductivas²⁸.

La insulina es la principal hormona reguladora del metabolismo de los hidratos de carbono y desempeña un papel primordial en la homeostasis de los combustibles metabólicos. Se ha considerado (junto con la leptina, de la que se hablará más adelante) como la principal hormona adipostática por tres motivos: es secretada de forma proporcional al almacén de grasa corporal, tiene acceso al sistema nervioso central e interviene en la regulación del apetito y el peso corporal²⁹.

En apartados anteriores se ha puesto de manifiesto que la insulina tiene como principal función la regulación de la homeostasis de la glucosa y que lo hace estimulando su captación en tejidos periféricos e inhibiendo la secreción de ácidos grasos en el tejido adiposo y la producción de glucosa en el hígado. Aunque se considera que el músculo, el tejido adiposo y el hígado son los principales tejidos diana para la insulina, se sabe que ésta ejerce una acción directa sobre la fisiología del ovario, actuando de forma sinérgica a las gonadotropinas para estimular la esteroidogénesis y regulando el desarrollo folicular^{30,31}. Además, el receptor de insulina se expresa también en el sistema nervioso central, a nivel del hipotálamo y la hipófisis, donde se sabe que existe este receptor en la membrana de las neuronas gonadotropas, productoras de GnRH³². Por todas estas evidencias se piensa que la insulina participa tanto en la homeostasis energética como en el control neuroendocrino de la reproducción, resultando un nexo vinculante entre ambos procesos. Estudios hechos con ratones indican que miembros de la familia de IRS (principalmente IRS-2) estarían implicados en la regulación de las rutas fisiológicas requeridas para la reproducción, involucradas de manera crítica en la regulación del combustible metabólico y en la fertilidad³³.

Es interesante destacar que existen homólogos al sistema de señalización de la insulina en una amplia representación de organismos de diversos grupos taxonómicos, indicando que se trata de un mecanismo conservado evolutivamente, lo cual podría considerarse una prueba de su eficacia a la hora de regular la homeostasis energética y la función reproductora³⁴. Por tanto, parece lógico pensar que aquellas situaciones en las que se vea afectada la sensibilidad a la acción de la insulina pueden afectar a la función reproductora.

4. ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN Y PAPEL DEL TEJIDO ADIPOSO.

A. Bases de la inflamación.

La inflamación es un tipo de respuesta innata e inespecífica que el sistema inmune pone en marcha frente a las agresiones del medio que rodea al organismo. Es un mecanismo primario para luchar contra las infecciones y reparar el daño producido. Tradicionalmente se sabe que en ella participan diferentes sustancias y tipos celulares, entre los que cabe destacar a los *macrófagos* (del griego “gran comedor”). Son células cuya principal función es fagocitar cualquier cuerpo extraño que se encuentre en el organismo, como bacterias o desechos del metabolismo celular. Ejercen una acción de “limpieza” del medio extracelular pero, además, tienen la capacidad de ser atraídos y desplazarse hacia determinados tejidos en presencia de ciertas sustancias que se producen durante la invasión de los mismos por un agente infeccioso (quimiotaxis). Gracias a estas dos capacidades, la fagocitosis y la quimiotaxis, estas células son de vital importancia en el proceso inflamatorio, siendo además los principales productores de una serie de sustancias mediadoras de la inflamación llamadas citoquinas³⁵. (Figura 8).

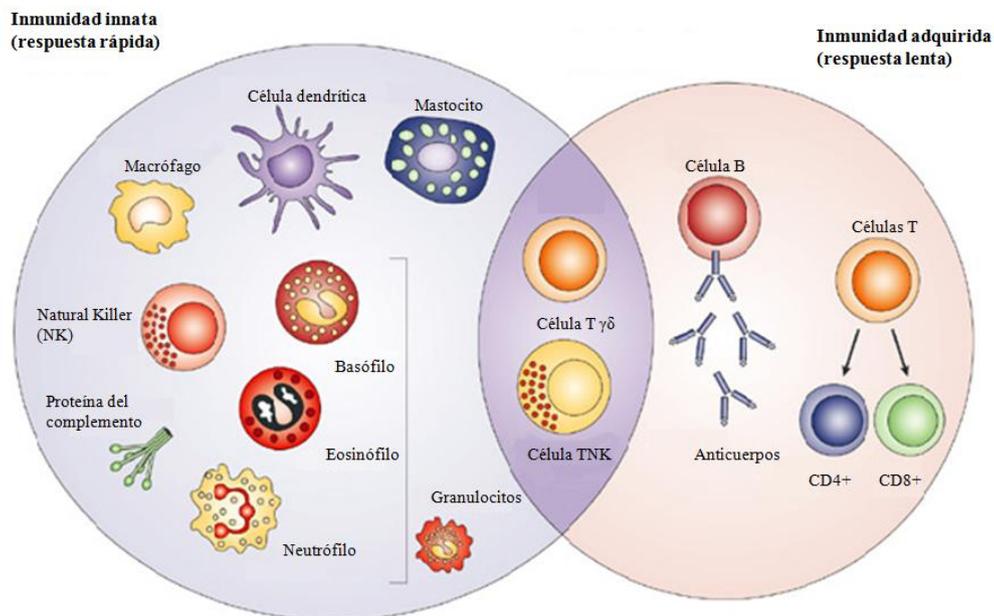


Fig. 8: Tipos celulares y sustancias mediadoras de la respuesta inmune innata frente a adaptativa (tomado de <http://1.bp.blogspot.com/-KAIpHIugp7c/Twu48brsdqI/AAAAAAAAAVE/vaZf5T0um4w/s640/Captura.PNG>).

Las *citoquinas* son un grupo de proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular que, una vez secretadas, se unen a receptores en la membrana de las células sobre las que van a ejercer su función y activan cascadas de transducción de señales que producen una determinada respuesta biológica en dichas células³⁶. En la Tabla 4 se muestran las principales citoquinas y sus efectos.

Factores	Efectos
TNF-α	Favorece resistencia a insulina
IL-6	Favorece resistencia a insulina; acción anti obesidad central
Leptina	Efectos múltiples en la función inmune; suprime apetito; favorece oxidación de ácidos grasos
Adiponectina	Antiinflamatorio; favorece sensibilidad a insulina; estimula oxidación de ácidos grasos
Visfatina	Factor de crecimiento para células B;
Resistina	Favorece resistencia a insulina; regula nivel de glucosa en sangre
IL-1	Proinflamatorio; regula secreción de insulina
IL1Rα	Antiinflamatoria; acción contraria a leptina
IL-8	Proaterogénico
IL-10	Antiinflamatorio
IL-18	Proaterogénico
MCP-1	Proaterogénico; Favorece resistencia a insulina
MIF	Inhibe migración de macrófagos
M-CSF	Diferenciación de macrófagos; estimula lipogénesis
TGF-β	Inhibe diferenciación y desarrollo del tejido adiposo
TNER soluble	Proinflamatorio
Proteína C-reactiva	Proinflamatorio; aterogénico; factor de riesgo de diabetes
Haptoglobina	Proinflamatorio

Tabla 4. Principales citoquinas y sus efectos.³⁷

B. El tejido adiposo es mucho más que un mero depósito de grasa.

La producción de mediadores de la inflamación no es un mecanismo exclusivo de los macrófagos y otras células del sistema inmune, sino que existen otros tejidos capaces de producir sustancias similares, cuyos efectos se asemejan en gran medida a los ya conocidos para las citoquinas típicamente inmunológicas. En este sentido, numerosos estudios se han centrado en el tejido adiposo blanco (TAB), que ha demostrado ser mucho más que un mero depósito de grasa. De hecho, en la actualidad se sabe que el TAB produce más de 50 factores con actividad parecida a la de las citoquinas. A estos factores se les denomina *adipoquinas* por su origen en el adipocito y su acción como citoquinas en los tejidos diana. Participan en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación^{38,39} (Figura 9).

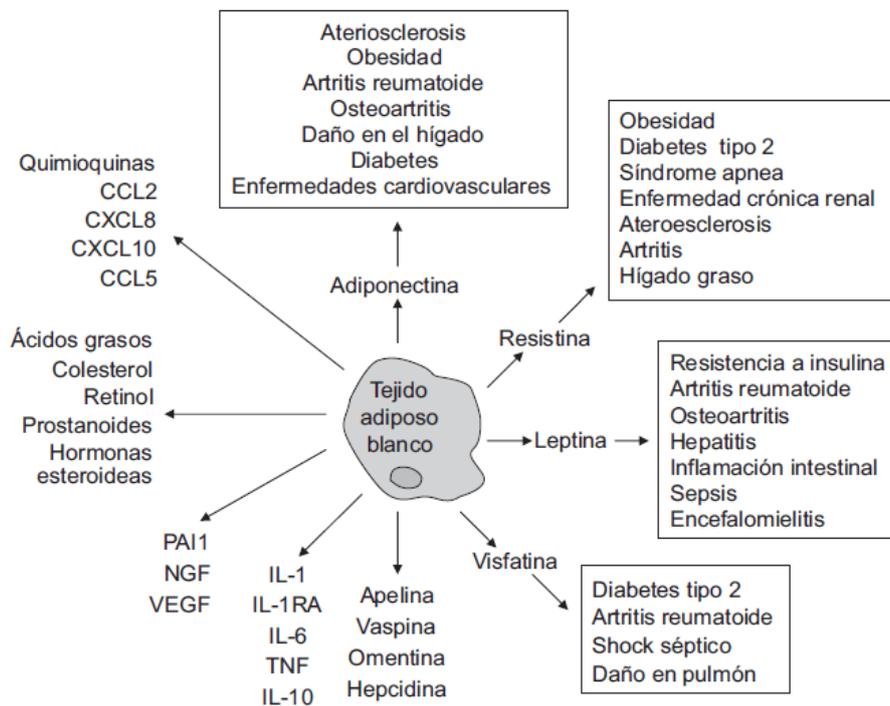


Fig. 9. Representación esquemática de las múltiples funciones del TAB y de sus interacciones con enfermedades inflamatorias o autoinmunes.⁴⁰

Actualmente, se sabe que tanto el exceso de tejido adiposo en la obesidad como su escasez en la anorexia pueden tener consecuencias negativas para la función reproductora. Así, el tejido adiposo se ha convertido en un factor importante en la compleja ecuación por la que el estado nutricional regula la fertilidad.

La adiponectina, la visfatina, la omentina y la vaspina son adipoquinas consideradas “beneficiosas” debido a que son capaces de actuar de forma sinérgica a la acción de la insulina en los tejidos reproductores, o bien, de mimetizar su actividad actuando como análogos y contribuyendo a favorecer la sensibilidad a la insulina.

La *adiponectina* es una proteína fundamentalmente antiinflamatoria y protectora contra la obesidad. Entre sus acciones destacan el incremento de la oxidación de ácidos grasos y la reducción de la síntesis de glucosa en el hígado⁴¹⁻⁴³. Los niveles de adiponectina circulante se correlacionan negativamente con el IMC, estando drásticamente disminuidos en pacientes obesos y en aquellos en los que coexista una situación de resistencia a la insulina^{44,45}. La adiponectina actúa a través de dos receptores. AdipoR1 y AdipoR2, presentes en numerosos tipos tisulares entre los que destaca el tejido reproductivo⁴⁶ donde actúa directamente estimulando la síntesis ovárica de esteroides sexuales, siendo su acción sinérgica a la de las gonadotropinas⁴⁷ e indirectamente potenciando la acción de la insulina. Sin embargo y, pese a su importancia en el mantenimiento de la correcta función reproductora, no se considera una hormona esencial para la fertilidad femenina, sino que su principal importancia reside en su capacidad para incrementar la sensibilidad a la insulina en los tejidos⁴⁵.

De las otras tres adipoquinas consideradas beneficiosas para la reproducción se conocen pocos datos. Parece que la *visfatina* actúa mimetizando la acción de la insulina y disminuyendo de esta forma los niveles de glucosa en sangre⁴⁸. La *omentina* parece expresarse fuertemente en el ovario y la placenta y podría incrementar la captación de glucosa en los adipocitos⁴⁹. La *vaspina* es la única de las cuatro que parece mostrar especificidad respecto al tejido que la produce, el adiposo, ya que las demás pueden encontrarse en menor medida en otros tejidos. Esta última podría inhibir ciertas proteasas que a su vez inhiben la acción de la insulina, potenciándola de forma indirecta⁵⁰.

A pesar de la existencia de numerosas adipoquinas y de sus más o menos relevantes papeles en relación a la reproducción, al hablar de TAB es imprescindible

hacer referencia a la *leptina*. Se trata de una hormona peptídica no glucosilada, perteneciente a la familia de citoquinas de clase I. Es producida principalmente por los adipocitos siendo sus valores circulantes directamente proporcionales a la masa de TAB. Sus acciones en la respuesta inmune incluyen la regulación de monocitos y macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos NK y células dendríticas; siendo su papel eminentemente proinflamatorio⁵². La leptina interviene en la regulación de la homeostasis energética inhibiendo la ingesta de alimentos y controlando el peso corporal a la vez que estimula el ritmo metabólico. Además, informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros cerebrales que regulan la captación de nutrientes. Los valores de leptina son dependientes del sexo, siendo más elevados en mujeres que en hombres, independientemente de su masa corporal^{11,51}.

Más recientemente se ha propuesto el papel de la leptina en el mecanismo de activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que da inicio a la pubertad. Esta fase del desarrollo se caracteriza por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el aumento de la velocidad de crecimiento hasta alcanzar la talla final del individuo y el establecimiento de la capacidad reproductora⁵³. Se sabe desde hace tiempo que en humanos parece existir una relación entre el peso (grasa corporal), el desarrollo puberal y la reproducción, sobretodo en mujeres. La aparición de la menarquia se ha relacionado estrechamente con la obtención de un cierto peso corporal más que con la edad cronológica y el mantenimiento de los ciclos menstruales requiere también un nivel mínimo de grasa corporal⁵⁴. La leptina actuaría a nivel central regulando la secreción de GnRH como parte de dos estrategias: en primer lugar como mecanismo iniciador que permite que la pubertad tenga lugar cuando los recursos metabólicos sean adecuados para procrear⁵⁵; y en segundo lugar, en la mujer adulta regularía el sistema endocrino durante el ayuno, evitando embarazos en situaciones de reservas nutricionales inadecuadas para el correcto desarrollo fetal, tanto por exceso (obesidad), como por defecto (anorexia, extrema delgadez)⁵⁶.

Además de en el hipotálamo y la hipófisis, esta hormona tiene receptores en el ovario y en el endometrio sobre los que ejerce acciones de regulación de la síntesis y secreción de gonadotropinas y en la esteroidogénesis ovárica.

C. Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) define la obesidad y el sobrepeso como una “acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”⁵⁷. Es el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo y es un importante factor de riesgo para otras enfermedades como la *diabetes mellitus* o las cardiopatías. La principal causa de obesidad es un desequilibrio energético, en el gasto calórico. En las últimas décadas se han producido cambios en el estilo de vida de la sociedad occidental que han supuesto un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos y un descenso en la actividad física como resultado, este último, del creciente sedentarismo, la evolución de los medios de transporte y el abandono progresivo del medio rural.⁵⁷

La grasa se acumula en el organismo dentro de los adipocitos, un tipo de células que forman el tejido graso o adiposo. El depósito en exceso provoca la hiperplasia (aumento en el número) e hipertrofia (aumento en el tamaño) de los adipocitos y esto puede interferir en el normal funcionamiento del organismo, provocando patologías y/o alteraciones asociadas a la obesidad, como por ejemplo, resistencia a la insulina (RI/IR), subfertilidad, cardiopatía, etc.

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Valores principales	Valores adicionales
Infrapeso	<18,50	<18,50
Delgadez severa	<16,00	<16,00
Delgadez moderada	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
Delgadez no muy pronunciada	17,00 - 18,49	17,00 - 18,49
Normal	18,5 - 24,99	18,5 - 22,99
		23,00 - 24,99
Sobrepeso	≥25,00	≥25,00
Preobeso	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
Obeso	≥30,00	≥30,00
Obeso tipo I	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
Obeso tipo II	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
Obeso tipo III	≥40,00	≥40,00

Tabla 5. Clasificación del IMC según la Organización Mundial de la Salud.⁵⁸

El índice de masa corporal (IMC) es el indicador más utilizado en la práctica clínica diaria para estimar el grado de obesidad en adultos. Se calcula mediante el

cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m²). La OMS considera que un IMC superior a 25 determina sobrepeso, mientras que un IMC superior a 30 determina obesidad (Tabla 5).

El IMC no varía en función del sexo ni de la edad, y aunque mantiene una buena correlación con la acumulación de grasa corporal no es una medida directa de esta al no diferenciar entre tejido graso y otros tejidos. Es por eso que como medida complementaria se utiliza el perímetro del abdomen o su relación con el perímetro de la cadera. El perímetro abdominal, o perímetro de la cintura (PC) es un buen indicador del nivel de adiposidad central. En 1995, Han et al demostraron que valores por encima de 80 y 88 cm para las mujeres y encima de 94 cm y de 102 cm para los hombres indicaban riesgo aumentado y muy aumentado, respectivamente, de complicaciones metabólicas⁵⁹.

Las poblaciones difieren entre sí respecto al nivel de riesgo que supone un determinado valor de PC, de forma que existen puntos de corte diferentes para cada etnia⁶⁰ (Tabla 6).

Etnia	Perímetro de la cintura (cm)	
	Hombres	Mujeres
América Central y del Sur (amerindios)	≥ 90	≥ 80
China	≥ 90	≥ 80
Europa	≥ 94	≥ 80
Japón	≥ 85	≥ 90
Sur asiático	≥ 90	≥ 80

Tabla 6. Puntos de corte para clasificación de obesidad a partir del perímetro de la cintura.⁶⁰

Las implicaciones para la salud que tiene la acumulación exagerada de tejido graso dependen en gran medida de la distribución corporal de dichos depósitos. Cuando existe un exceso de grasa a nivel abdominal, se habla de una obesidad de tipo *androide*, superior o central, mientras que cuando la acumulación se produce en zonas por debajo del abdomen (caderas, muslos, glúteos), estamos ante una obesidad de tipo *ginecoide* o inferior. En lenguaje cotidiano se denomina a ambos tipos “forma de *manzana* y de *pera*”, respectivamente (Figura 10). La importancia de distinguir ambas situaciones estriba en las diferencias metabólicas entre los adipocitos de una y otra localización, siendo más activos y más sensibles los situados a nivel abdominal, que además se suelen vincular a estados de resistencia a la insulina.



Fig. 10: Obesidad androide o de manzana frente a obesidad ginecoide o de pera (tomado de <http://www.masquemagrasasabdominal.com>).

Existe en la sociedad actual una gran preocupación respecto a la elevada prevalencia, de la obesidad en todo el mundo, especialmente en occidente. En España, según la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012 (ESNE 2011/12) realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística, la obesidad ha pasado de afectar a un 7,4% de la población de más de 18 años en 1987 a superar el 17% en esta misma población, siendo mayor la prevalencia en hombres (18%) que en mujeres (16%). Un 53% de la población mayor de 18 años padece obesidad o sobrepeso y estos afectan en mayor medida a las clases sociales menos favorecidas. A pesar de que la encuesta muestra que el consumo de frutas y verduras por parte de la población española es elevado, uno de cada tres hombres y casi una de cada dos mujeres se declaran sedentarios.⁶¹

Como se puede deducir de los datos hasta ahora mostrados, la obesidad es un problema de salud a gran escala y, dada la gravedad de ciertas patologías asociadas al exceso de peso (p.ej. cardiopatías) el tejido adiposo ha sido en los últimos años objeto de numerosos estudios y hallazgos, cuyo objetivo ha sido y es entender cómo se comporta este tejido para prevenir o paliar los efectos deletéreos del exceso de depósitos grasos en el organismo.

Hoy en día se considera la obesidad como un estado proinflamatorio crónico, particularmente en la grasa abdominal. Como ya se ha indicado anteriormente, las adipocinas producidas en los depósitos grasos incluyen gran variedad de péptidos proinflamatorios como el TNF- α ⁶², que contribuyen a este estado de inflamación subclínico y promueven alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina.

La producción de adipocinas en individuos obesos se debe en gran medida a la presencia de macrófagos infiltrados en el TAB, que son una fuente adicional de mediadores que promueven el mantenimiento de la inflamación sistémica y local⁶³.

Las evidencias disponibles actualmente sugieren que la inflamación es una causa primaria de resistencia a la insulina en individuos obesos, mientras que la hiperglucemia (nivel elevado de glucosa en sangre) y la hiperlipidemia (nivel elevado de lípidos libres en sangre) parecen ser consecuencias. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se establece un proceso inflamatorio ligado a la obesidad no están claros. Se especula con varias teorías que tienen en común la idea de que la inflamación comienza en los propios adipocitos, ya que son las primeras células afectadas por el exceso de acumulación de grasas que lleva a la obesidad³⁷. Partiendo de esa premisa, actualmente se barajan principalmente dos mecanismos como responsables de la respuesta inflamatoria:

Activación de las vías inflamatorias por estrés del retículo endoplasmático (ER): el ER es el lugar de síntesis, plegamiento y “control de calidad” de las proteínas recién formadas. En pacientes obesos el tejido adiposo sufre una expansión más o menos acelerada debido al aumento en el depósito graso. La hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos provoca la liberación de señales de estrés. A su vez, cuando aumenta el número de adipocitos se ocasiona una hipoxia debido a que la vascularización no resulta suficiente para irrigar el exceso de tejido adiposo. Como consecuencia, se produce un estrés en el ER, que producirá y almacenará proteínas mal plegadas. Esto activa una serie de eventos inflamatorios mediante la producción de citoquinas involucradas a su vez en la resistencia a la insulina^{64,65,66}.

Activación de las vías inflamatorias por estrés oxidativo: en situaciones de incremento de peso u obesidad, se produce un estado de hiperglucemia debido al aumento de la ingesta. Esto hace que tanto los adipocitos como las células endoteliales del tejido adiposo capten mucha más glucosa de lo fisiológicamente normal y que, en consecuencia, sus mitocondrias funcionen a marchas forzadas produciendo un exceso de especies reactivas del oxígeno, o ROS (iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos que se producen de forma normal en el metabolismo pero que producidos en exceso pueden dañar los tejidos). El daño oxidativo activa señales inflamatorias dentro de las

células y, además, atrae por quimiotaxis a los macrófagos hacia el tejido adiposo agravando aun más la situación⁶⁷ (figura 11).

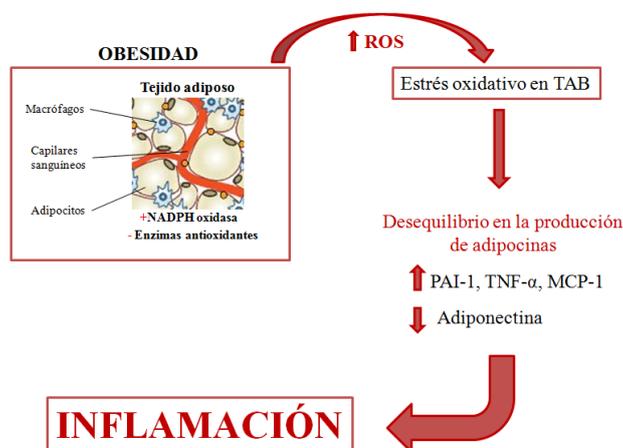


Fig. 11. Comportamiento del TAB frente al daño oxidativo producido por la obesidad.

Una consecuencia importante de la respuesta inflamatoria causada por la obesidad es que ésta, junto con la hiperlipidemia (aumento en el nivel de ácidos grasos libres en la sangre que se produce, entre otras, en situación de obesidad) puede originar resistencia a la insulina en diferentes tejidos aparte del adiposo, como son el músculo esquelético y el hígado. Obsérvese que estos tejidos constituyen, como se ha denotado en apartados anteriores, las principales dianas de la acción de la insulina.

En el hígado la expresión de genes inflamatorios se incrementa con el aumento de la adiposidad, lo que sugiere que la acumulación de lípidos en los hepatocitos (esteatosis) induce una respuesta inflamatoria subaguda similar a la producida en el tejido adiposo. Por otro lado, el TAB (sobre todo los depósitos abdominales) secreta a la circulación sanguínea sustancias proinflamatorias que pueden contribuir a la inflamación hepática. A diferencia del tejido adiposo, donde los macrófagos son reclutados a raíz de la activación de las vías inflamatorias por parte de los adipocitos y las células endoteliales, en el hígado existe de antemano una población de macrófagos, conocidos como células de Kupffer, que no se ve incrementada en número sino que aumenta su actividad en respuesta a mediadores inflamatorios⁶⁸.

El músculo esquelético es otro punto importante de resistencia a la insulina en situaciones de obesidad. Sin embargo, en este caso el aumento de la adiposidad no activa la respuesta inflamatoria, sino que las sustancias proinflamatorias producidas en

otros puntos del organismo provocan en el músculo un estado de resistencia a la insulina⁶⁹.

El mecanismo por el cual las citoquinas inflamatorias y los ácidos grasos libres producen resistencia a la insulina en los diferentes tejidos diana de la misma implica que las señales intracelulares activadas en respuesta a la inflamación inhiben las vías de señalización de la insulina. Como se ha visto anteriormente, la insulina al unirse a su receptor activa una cascada de señales intracelulares que lleva a la activación de las MAPK. Sin embargo, estas pueden ser activadas de forma alternativa e independiente por agentes externos, entre ellos las citoquinas inflamatorias, que inhiben la señalización activada por el receptor de insulina generando resistencia a la misma³⁷.

Entre estas quinasas que pueden ser activadas por las citoquinas inflamatorias destacan la JNK (quinasa amino-terminal Jun) y la PKC (proteína quinasa C). A continuación se describe cómo estas moléculas inhiben la señal de la insulina.

La JNK es una quinasa de serina-treonina considerada como uno de los principales reguladores metabólicos centrales. En la obesidad se detecta una sobreexpresión de esta proteína en los tejidos diana de la insulina. En respuesta a estímulos inflamatorios como el estrés del ER, los ácidos grasos libres o las citoquinas, JNK fosforila IRS1 en la posición serina 307, bloqueando así la señal e impidiendo la acción de la insulina⁷⁰.

De la misma forma que JNK, PKC (concretamente la isoforma θ) se sobre expresa en situación de obesidad y actúa fosforilando tanto el IRS1 como el propio receptor de insulina, inactivándolos por disminución de su capacidad de autofosforilarse. Además, PKC θ es capaz de activar otras quinasas de serina-treonina como la propia JKN o IKK β (quinasa de I κ B). Esta última puede alterar la señal de insulina por al menos dos vías: fosforilando directamente IRS1 o fosforilando el inhibidor de NF- κ β , lo que activa a NF- κ β que es un factor de transcripción que entre otros blancos estimula la producción de múltiples mediadores de la inflamación como el TNF α . La vía de IKK sólo es importante en el hígado respecto a la producción de resistencia a la insulina, pero no tanto en el músculo⁷¹.

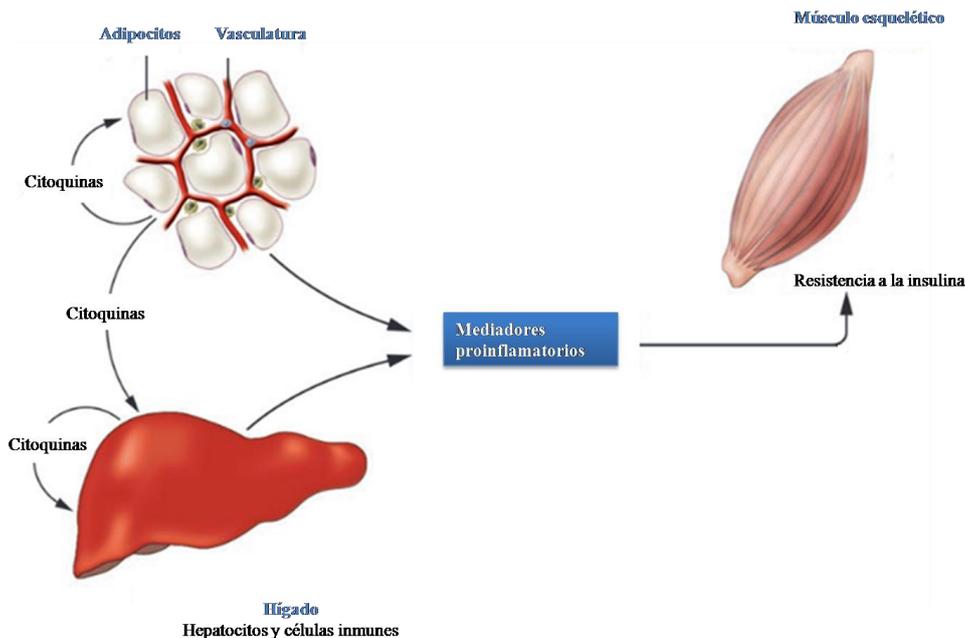


Fig. 12 Resistencia a la insulina en diferentes tejidos.⁶⁹

En conclusión, la inflamación y la resistencia a la insulina son dos procesos patológicos que pueden aparecer conjuntamente en individuos obesos y generar gran diversidad de complicaciones metabólicas con consecuencias más o menos graves para la salud general del paciente. En adelante este aspecto se tendrá en cuenta para determinar de qué modo influye la obesidad en ciertos casos de infertilidad femenina en los que la resistencia a la insulina y el estado proinflamatorio generalizado causado por el exceso de peso parecen jugar un papel crucial.

5. OBESIDAD Y PCOS: DOS EJEMPLOS DEL NEXO ENTRE INFLAMACIÓN, RESISTENCIA A LA INSULINA E INFERTILIDAD:

A. La obesidad femenina.

Ya desde tiempos de Hipócrates (460 a.C.), se sabía que la constitución física afectaba de alguna manera a la fertilidad femenina: *“Las chicas se vuelven increíblemente flácidas y regordetas (...). La gente de tal constitución no puede ser prolífica (...). La gordura y la flacidez son las culpables. El útero es incapaz de recibir al semen y menstrúan poco y con poca frecuencia. Como buena prueba de la clase de características físicas que son favorables para la concepción, considérese el caso de las*

servientas. Tan pronto como tienen relaciones sexuales con un hombre se quedan embarazadas debido a su robusto físico y su delgadez”⁷².

La relación entre la obesidad y sus consecuencias metabólicas, como la resistencia a la insulina o la inflamación crónica, y la infertilidad femenina se estableció hace más de 50 años, cuando Rogers y Mitchell publicaron un estudio en el que encontraron que un 43% de las mujeres afectadas por alteraciones menstruales, infertilidad y aborto recurrente eran obesas⁷³. Esta relación parece ser más fuerte cuando el sobrepeso comienza a establecerse durante la pubertad, alrededor del momento de la menarquia, debido al papel de la leptina en el inicio de la vida reproductiva. El elevado nivel circulante de esta adipocina en condiciones de obesidad o sobrepeso en pleno desarrollo puberal puede tener efectos en el mismo y en el posterior funcionamiento del eje reproductivo en la edad adulta⁷⁴.

Es cierto que muchas mujeres multíparas son obesas, de hecho, la mayoría de mujeres obesas son capaces de conseguir un embarazo sin dificultad. La infertilidad como consecuencia del exceso de peso se debe a anomalías endocrinas y metabólicas asociadas, más que al sobrepeso en sí mismo (Figura 13). La producción excesiva de estrógenos, la alteración de la regulación del metabolismo esteroideo, la reducción de la disponibilidad de GnRH y los cambios en la secreción de la insulina y otras hormonas reguladoras del metabolismo energético como la leptina o la adiponectina conducen a tres características fisiopatológicas por las que la fertilidad se ve afectada en mujeres obesas: el hiperinsulinismo (resistencia a la insulina), el hiperandrogenismo funcional y la anovulación. Evidentemente la situación será más grave y, por tanto, la infertilidad más probable cuanto más se aleje el IMC del normo peso y cuantas más complicaciones asociadas se presenten conjuntamente⁷⁵.

Si bien una mujer obesa puede ser capaz de concebir de manera espontánea sin dificultad, de hacerlo, es más probable que sufra abortos o complicaciones gestacionales del segundo y tercer trimestre. Estas últimas se deben principalmente a las manifestaciones maternas del síndrome metabólico de la obesidad, junto con la inflamación subclínica y la vasculopatía subyacente. Lo que ocurra desde la concepción hasta el final del primer trimestre parece estar más relacionado con alteraciones en el ovocito, el embrión o el endometrio⁷⁶.

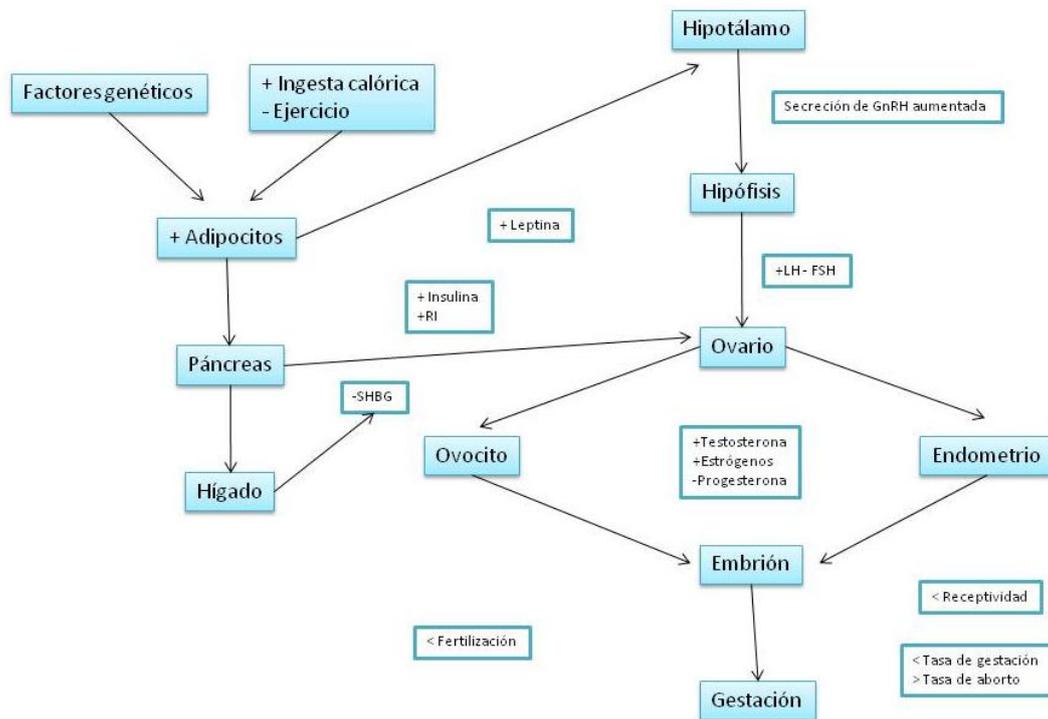


Fig. 13 Efectos de la obesidad sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios y su repercusión en el área reproductiva en la mujer.⁷⁷

I. Efectos de la obesidad en el balance hormonal.

El aumento de peso y de tejido adiposo se acompaña de varias alteraciones en el equilibrio de las hormonas sexuales. Influyen fundamentalmente la secreción de estrógenos y andrógenos y la secreción y metabolismo de su transportador principal, SHBG⁷⁸.

Como se ha descrito anteriormente, el ovario es un órgano diana para la *insulina*. Si bien en condiciones fisiológicas normales estimula la esteroidogénesis ovárica, potenciando la acción de la LH sobre el ovario y la sensibilidad de las células gonadotropas a la GnRH e inhibe la síntesis hepática de SHBG modulando la disponibilidad de esteroides sexuales; en condiciones patológicas su acción puede verse alterada provocando una disfunción reproductiva como se verá a continuación.

HIPERINSULINEMIA

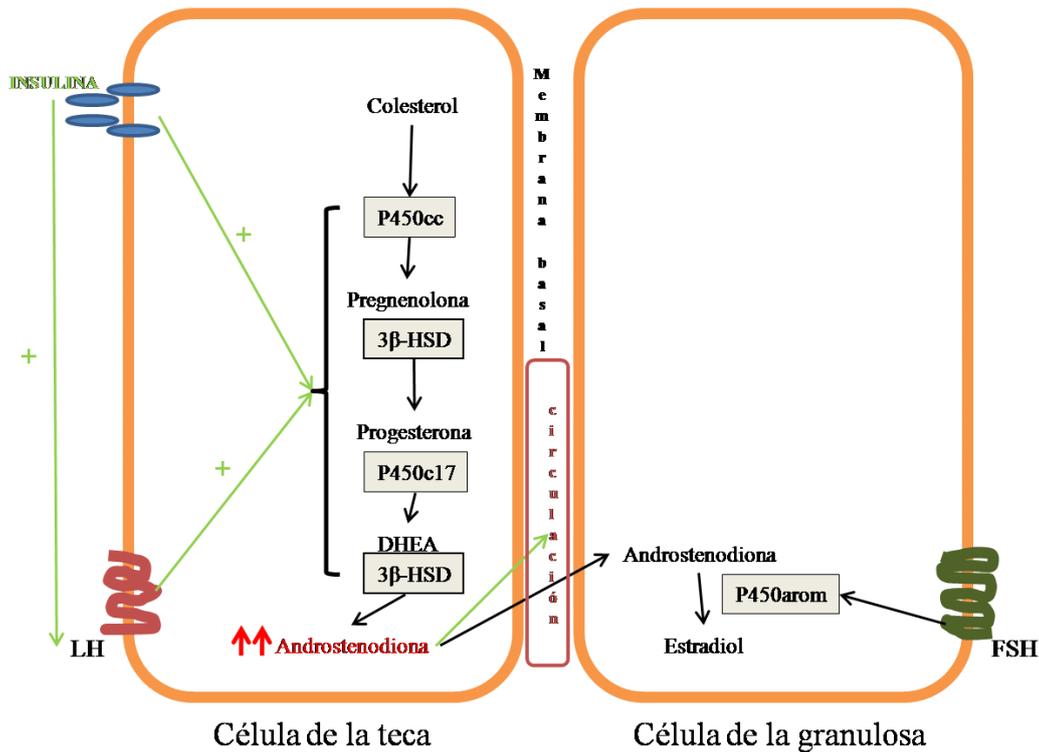


Fig. 14: Efecto de la hiperinsulinemia en la esteroidogénesis ovárica.

La resistencia a la insulina (como la inducida por la obesidad) causa hiperandrogenismo a través de diferentes mecanismos: directamente, a través de sus receptores en el ovario, induce una respuesta funcional estimulando la síntesis y la acumulación de androstenodiona, ya sea tras activar directamente el sistema del citocromo P450 o al inducir positivamente los receptores a la LH⁷⁹. A falta de una correcta señalización, los andrógenos producidos en exceso no pueden ser convenientemente aromatizados y transformados en estrógenos, de forma que se acumulan en el ovario y se liberan a la circulación causando hiperandrogenismo (figura 14).

Indirectamente, ejerce un efecto depresor sobre la síntesis de proteínas SHBG en el hígado y a nivel neuroendocrino central, influyendo en la síntesis y secreción de gonadotropinas⁸⁰. El grado de obesidad está inversamente relacionado con los niveles de SHBG; en esta relación tiene especial importancia como se distribuye la grasa corporal. Las mujeres con obesidad central tienen concentraciones más bajas de SHBG en

comparación con las mujeres con obesidad periférica, tal vez por la mayor cantidad de insulina circulante en aquellas con obesidad abdominal⁸¹.

En apartados anteriores se ha denotado la importancia de la *leptina* en la homeostasis energética pero también su intervención en procesos reproductivos como el inicio de la pubertad. En la mujer adulta tiene, además, un efecto estimulador de la foliculogénesis cuando se encuentra dentro de los valores de referencia, pero este efecto puede volverse inhibitorio cuando sus concentraciones están elevadas, como ocurre en situaciones de obesidad^{15,82}. La leptina tiene receptores en el hipotálamo y la hipófisis, por lo que se la ha implicado en la regulación de la secreción de gonadotropinas. Así mismo, se han hallado receptores para leptina en las células foliculares y el ovocito, por lo que podría jugar un papel en la maduración folicular. Todas estas acciones se verán alteradas de uno u otro modo cuando la concentración de la hormona se desvíe de sus valores normales.

Por otro lado, como se ha indicado anteriormente, la leptina tiene receptores en las neuronas productoras de kisspeptina a nivel hipotalámico, de forma que un exceso de leptina provocará resistencia a la misma en dichas neuronas, afectando negativamente a la correcta secreción de kisspeptina y, por tanto, a la pulsatilidad de GnRH y al funcionamiento del eje HHO al completo con las consecuentes repercusiones en la capacidad reproductiva de la paciente.

La *adiponectina*, como se ha visto en el apartado 5A, ejerce un papel importante en la regulación de la función del ovario, el útero y la placenta, siendo en condiciones normales beneficiosa para la reproducción. Sin embargo, no se han encontrado evidencias significativas de que esta hormona sea esencial para la reproducción femenina. Quizás su principal efecto en la función ovárica y en la fertilidad esté relacionado con su papel en la sensibilización a la insulina, aunque no parece ser el único mecanismo por el que la adiponectina influye en los tejidos reproductivos⁴⁵. Los bajos niveles de adiponectina apreciados en mujeres obesas pueden disminuir la sensibilidad a la insulina, hecho que condicionaría el desarrollo folicular normal.

Otras adipoquinas implicadas en procesos patológicos y en la regulación endocrina del organismo son el TNF- α (factor de necrosis tumoral) y la IL-6 (interleuquina). El TNF- α se encuentra en niveles más elevados cuando hay un exceso de tejido adiposo y, en mujeres, tiene un efecto inhibitorio sobre la esteroidogénesis

ovárica. Además disminuye la producción de adiponectina e inhibe la acción de la insulina. La *IL-6* en concentraciones altas puede acompañarse de una disminución en la producción de estradiol por bloqueo del estímulo gonadotropo sobre las células de la granulosa y además actuar directamente a nivel central disminuyendo la producción de hormona luteinizante (LH).

En la tabla 7 se detallan los efectos que la desregulación en la producción de estas adipocinas, asociada a un exceso de TAB, puede tener en la fertilidad femenina.

Adipoquina	Cambio en la obesidad	Acción
Leptina	Aumenta	Disregulación en la secreción de GnRH Alteración de la esteroidogénesis ovárica Alteración en la foliculogénesis y del flujo sanguíneo perivascular
Adiponectina	Disminuye	Incrementa la insulinoresistencia Interfiere en la foliculogénesis Modula la secreción esteroidea
Interleuquina 6	Aumenta	Incrementa la insulinoresistencia Altera la secreción y respuesta a la LH Inhibe la producción de estradiol
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Aumenta	Favorece la insulinoresistencia Inhibe la secreción de GnRH Perjudica la esteroidogénesis Favorece la regresión del cuerpo lúteo Altera el desarrollo endometrial

Tabla 7 Principales adipoquinas del tejido adiposo: cambios en la obesidad y principales mecanismos de acción en el sistema reproductivo.⁷⁷

Por otra parte, los adipocitos producen a su vez cierta proporción de *las hormonas esteroideas* que circulan en cualquier momento a nivel sanguíneo. Estas hormonas (entre ellas estrógenos y testosterona) no se sintetizan de novo, sino que surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos, como son la 17 β -reductasa y la p450arom (p40 citocromo aromatasa). La aromatización es el proceso por el cual los andrógenos circulantes (producidos en parte en las glándulas suprarrenales) son transformados en estrógenos tanto en el tejido ovárico como en el adiposo, siendo este considerado como un productor activo extra glandular^{83,84}. Cuando el tejido adiposo se encuentra en exceso, se perturba el balance hormonal y este hecho contribuye a que las mujeres obesas tengan concentraciones totales de esteroides sexuales mucho más elevadas que las mujeres con un peso normal⁸⁵.

II. Efectos de la obesidad en la fertilidad femenina.

Teniendo en cuenta que la obesidad afecta al balance hormonal del organismo e interfiere en el correcto funcionamiento del metabolismo del individuo que la padece, cabe preguntarse si estas alteraciones consecuencia del exceso de tejido adiposo afectarán, de algún modo, a la fertilidad. En este apartado se hará una revisión de los distintos niveles a los que podría afectar la obesidad a la función reproductora femenina.

¿Se ve afectada la calidad ovocitaria?: en estudios realizados con pacientes obesas sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA), se postula que la obesidad puede perjudicar la calidad y maduración ovocitaria. Un marcador indirecto de la calidad ovocitaria es la tasa de fertilización, que se encontró reducida entre un 10 y un 45% en las pacientes obesas, al compararlas con las que tenían un peso normal⁸⁶. Además, también podría verse alterada la calidad de los embriones resultantes, ya que se descartan un mayor número de embriones, que no se destinarán ni a una transferencia intrauterina ni a la criopreservación. La insulinoresistencia y el hiperinsulinismo secundario desempeñarían aquí un papel determinante.

No obstante, un amplio estudio sobre impacto de la obesidad en los resultados de FIV (Fecundación in Vitro) realizado por Bellver y cols.⁸⁷ mostró que, si bien las pacientes obesas necesitaban una dosis mayor de gonadotropinas durante la estimulación ovárica controlada y mostraban una tasa de implantación y de embarazo a término significativamente menores, no hubo diferencias significativas cuando se evaluó la calidad ovocitaria y embrionaria en el grupo de pacientes obesas. Esto tal vez indica que los malos resultados reproductivos podrían estar relacionados con factores endometriales, o bien, que las alteraciones embrionarias y ovocitarias no pudieron ser evaluadas correctamente por los parámetros utilizados.

La heterogeneidad en los resultados podría ser debida al empleo de diferentes diseños experimentales y a variaciones en la definición de obesidad, ya que muchos estudios difieren en la situación del punto de corte del IMC a partir del cual consideran que existe obesidad (desde 25kg/m² en unos casos hasta 35kg/m² en otros).

Efectos de la obesidad en el endometrio: se ha descrito que la obesidad se podría acompañar de una tasa de implantación menor y de una mayor proporción de abortos⁸⁷. Cuando hay un fallo en la implantación se atribuye bien a la baja calidad embrionaria, o

bien a un fallo en la capacidad de implantación del endometrio. La receptividad del endometrio está regulada por un conjunto de moduladores locales fuertemente influidos por los esteroides ováricos¹⁵. La implantación provoca una reacción similar a la inflamación, de forma que se secretan citoquinas y factores de crecimiento que en situación de desequilibrio hormonal como es el hiperandrogenismo causado por la obesidad pueden tener un efecto perjudicial en la receptividad endometrial⁸⁸.

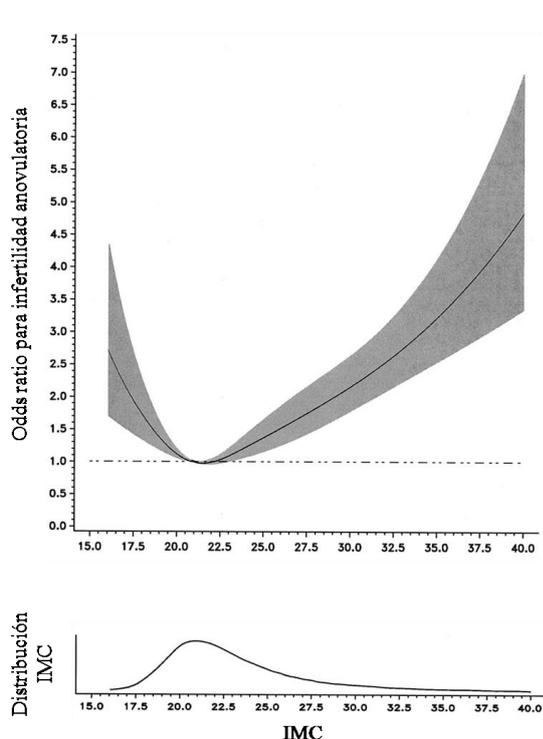
La obesidad se asocia, como se ha visto en otros apartados a la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. A su vez, ésta se relaciona con una disminución en la producción de glicodelina y de IGFBP1 (proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a insulina). La glicodelina es un regulador paracrino del embarazo secretado por el endometrio y la decidua, mientras que la IGFBP1 está involucrada en procesos de adhesión del embrión al tejido materno. Por todo ello, se cree que el endometrio y, por tanto, el proceso de implantación embrionaria en mujeres obesas podría estar comprometido. No obstante se requieren estudios que demuestren los efectos de los moduladores locales de una forma significativa.

En este sentido, el mejor modelo humano para evaluar de forma aislada la implicación del endometrio en los fallos reproductivos en mujeres obesas es el de la donación de ovocitos de mujeres sanas, jóvenes y no obesas a receptoras con diferentes IMC. Siguiendo este modelo se ha descubierto que las mujeres obesas tienen tendencia a una menor tasa de implantación y gestación, y a una mayor tasa de aborto y embarazo extrauterino conforme aumenta el IMC, de forma que se concluye que el endometrio está de alguna manera comprometido por la obesidad femenina⁸⁹. Sin embargo, no parecen existir diferencias en relación a la morfología endometrial o la presencia de receptores esteroideos.

Entre los cambios que podrían justificar los problemas de receptividad endometrial se han descrito el efecto negativo de la obesidad sobre el factor inhibidor de la leucemia (LIF- Leukemia Inhibitory Factor), que regula el proceso de implantación. El LIF es un mediador de comunicación celular con actividad de citoquina perteneciente a la familia de la IL-6. Actúa sobre diversos linajes celulares entre los que destacan los macrófagos, los adipocitos y diversos tejidos del tracto reproductivo femenino⁹⁰. Su papel es amplio, pero en este contexto cabe destacar que es clave para la placentación y posee acciones tanto en el embrión pre-implantación como en el útero, enfocándose su

actividad en particular tanto en la preparación uterina para la receptividad como en el anclaje del blastocisto. LIF es producido en altos niveles durante el proceso de implantación embrionaria y decidualización (previa a la formación de la placenta) tanto por el embrión como por el endometrio. Esta producción está regulada por la actividad de la IL-1 β , quien a su vez está bajo el influjo de la leptina⁹¹. En condiciones fisiológicas la leptina actúa estimulando la producción de IL-1 β , que estimulará la producción de LIF favoreciendo la implantación. Sin embargo, la sobreproducción de leptina en condiciones de obesidad puede producir resistencia a esta hormona, interfiriendo en el correcto funcionamiento de este sistema de control.⁹²

Por otro lado, el aumento de insulina asociado a la obesidad podría favorecer niveles subóptimos de glicodelina (asociada a abortos de repetición) y de IGFBP1. También se ha especulado sobre el papel negativo que tendrían algunas adipoquinas como la interleuquina 6 o el TNF- α sobre el endometrio o la disminución de la expresión de transportadores de glucosa, que inducirían a un estado de insulino resistencia a nivel local, influyendo negativamente en la concepción y desarrollo de un embarazo a término.^{93,94}



Efectos de la obesidad en la ovulación:

según varios estudios, la subfertilidad anovulatoria se incrementa a medida que aumenta el IMC. La esterilidad en las mujeres obesas y con sobrepeso es en la mayoría de casos resultado de alteraciones en el desarrollo folicular y anovulación hiperandrogénica⁹⁵. Aproximadamente un 50% de mujeres con IMC patológico presentarán alteraciones menstruales. Cabe destacar, no obstante, que los problemas ovulatorios se producen tanto por encima como por debajo del IMC normal, como puede observarse en la figura 15.

Fig. 15: Odds ratio para infertilidad causada por desórdenes ovulatorios según el IMC. Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95%⁹⁵.

III. Infertilidad asociada a obesidad: ¿Cómo abordar la situación?

Dado que, como hemos visto, las mujeres obesas y con comorbidez asociada (resistencia a la insulina, inflamación), tienen mayor dificultad para concebir y un riesgo incrementado de problemas obstétricos durante un supuesto embarazo, parece obvio que una pérdida de peso preconcepcional será de gran ayuda para tratar de paliar estos problemas. De hecho, para cualquier mujer obesa con deseo de concepción espontánea o asistida, la primera intervención debe ser la reducción de peso. Cualquier reducción será beneficiosa, pero si se logra salir del rango de obesidad y cuanto más se acerque al peso normal, la probabilidad de embarazo y la evolución de este serán más favorables⁷⁷.

La pérdida de peso conlleva una disminución de los andrógenos circulantes y de los niveles de insulina en sangre, así como un aumento en la concentración de SHBG. Como consecuencia hasta un 90% de las pacientes ven regulado su patrón menstrual y mejoradas las tasas de ovulación y gestación.^{96,97}

Existen en la bibliografía infinidad de dietas y métodos para perder peso, sin embargo, todavía no se conoce completamente el papel de cada una de ellas en la mejora de los parámetros reproductivos. Lo que sí parece evidente es que las dietas de choque para la disminución rápida de peso en pacientes que acuden a técnicas de reproducción asistida son más perjudiciales que beneficiosas y deben evitarse⁹⁸. Actualmente, una dieta hipocalórica que restrinja en 500-1000 Kcal/día la dieta habitual de la paciente y con un bajo contenido en grasas (sobre todo saturadas) parece ser la opción óptima, no importando tanto la composición de la dieta (contenido en proteínas y carbohidratos) como la restricción calórica en sí⁷⁷. De esta forma, la situación reproductiva de la paciente puede mejorar significativamente con tan sólo una pérdida de aproximadamente un 5% del peso corporal, especialmente si se reduce la grasa abdominal⁹⁹.

Junto con una dieta hipocalórica, el ejercicio físico de moderado a intenso (adaptado a la condición física de la paciente) ha demostrado ser beneficioso para aumentar la reducción de peso, gracias a que incrementa el gasto calórico, pero sus efectos se han asociado más al mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso obtenida mediante los cambios en la dieta. Para que sea efectiva, la actividad física debe realizarse durante unos 30 minutos cada día, preferiblemente todos los días. Además,

debe introducirse gradualmente e incrementarse poco a poco para evitar problemas de salud¹⁰⁰.

Además de la reducción de peso, otra ventaja de la actividad física es el aumento de la sensibilidad a la insulina directamente debido a la acción sobre el metabolismo muscular e indirectamente porque evita la pérdida de masa muscular⁹⁹.

Si bien parece ser que la combinación de dieta y ejercicio ofrecen grandes beneficios para la restauración de la fertilidad, en ocasiones estas medidas no resultan suficientes. Se considera que este tipo de terapias, conocidas como “terapias de estilo de vida”, han fracasado cuando en un periodo de 6 meses la paciente ha perdido menos del 10% de su peso corporal, siendo su IMC ≥ 30 o ≥ 27 ¹⁰¹. En estos casos se pueden asociar tratamientos farmacológicos con agentes sensibilizadores de la insulina, como la metformina, o con supresores del apetito e inhibidores de la absorción de grasas de los que se hablará en apartados posteriores.

B. El síndrome del ovario poliquístico.

I. Qué es y qué consecuencias tiene para la fertilidad.

El *síndrome de ovario poliquístico* (PCOS/SOP) es el trastorno endocrino que más frecuentemente afecta a las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia del 4 al 8%¹⁰². Es la causa endocrina más común de infertilidad anovulatoria, no obstante, tiene también efectos en el metabolismo general de la paciente y representa un factor de riesgo para otras patologías como la enfermedad cardiovascular.

Las características principales del PCOS son la anovulación crónica y el hiperandrogenismo (niveles excesivos de hormonas sexuales masculinas como la testosterona), así como irregularidades menstruales, hirsutismo (crecimiento excesivo del vello en la mujer, siguiendo un patrón de distribución masculino) o acné y obesidad central¹⁰³. La resistencia a la insulina se encuentra fuertemente asociada a este síndrome, aunque no se considera un criterio diagnóstico. Los criterios diagnósticos actuales fueron definidos por la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embriology*) y la ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) en 2003 y se imponen a los anteriormente adoptados por el NIH (*National Institute of Health*) en 1990 (Tabla 8). La diferencia entre ambos consensos es la descripción morfológica de los ovarios mediante ultrasonidos.

Consenso	Criterios
NIH, 1990	Debe incluir todos los siguientes: Hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos. Anovulación. Exclusión de otras afecciones relacionadas.
ESHRE/ASRM, 2003	Debe incluir dos de los siguientes, además de la exclusión de otras afecciones relacionadas: Anovulación. Signos clínicos, bioquímicos o ambos de hiperandrogenismo. Ovarios poliquísticos por ultrasonido.

Tabla 8. Criterios pasados y actuales para el diagnóstico de SOP¹⁰³

La anovulación y la oligoovulación se manifiestan como alteraciones menstruales; el 76% de las pacientes con PCOS tienen oligomenorrea (la mujer menstrua cada 36-90 días) y un 24%, amenorrea (los ciclos duran más de 90 días o hay ausencia de menstruación)¹⁰⁴. El hiperandrogenismo se diagnostica en base a síntomas clínicos como el acné o el hirsutismo, a mediciones hormonales o a ambos. El ovario de apariencia poliquística (12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2 y 9 mm de diámetro o un incremento en el volumen ovárico¹⁰³) puede observarse en mujeres sin anomalías metabólicas ni endocrinas¹⁰⁵, además no todas las mujeres con hirsutismo y otros síntomas tienen hiperandrogenismo y viceversa¹⁰⁶. Por ello, el diagnóstico exige que en la paciente se observen al menos dos de los criterios establecidos.

Como causa del PCOS, no se ha identificado ningún gen o factor ambiental, aunque hay evidencias de la tendencia a la presencia de este síndrome en varios miembros de una misma familia. En estas mujeres se produce una alteración del eje HHO, caracterizado por un aumento de la actividad hipotalámica, que produce un mayor número de pulsos de GnRH, lo que a su vez estimula la producción de niveles elevados de LH. De esta forma, la relación LH/FSH cambia a favor de la primera. Al predominar la LH en el ovario se sintetizan predominantemente andrógenos, lo que provoca la hipertrofia e hiperplasia de los folículos en el ovario, síntoma típico que da nombre al síndrome.

La resistencia a la insulina podría desempeñar una función central en la causa del síndrome, de hecho, en estas mujeres el músculo esquelético es fuertemente resistente, mientras que otros tejidos (entre ellos el hipotálamo y el ovario) conservan su sensibilidad¹⁰⁷. La hiperinsulinemia compensadora produce una disminución en los niveles circulantes de SHBG y, así mismo, estimula la producción de andrógenos en el

ovario y en localizaciones secundarias como las glándulas suprarrenales. A nivel del hipotálamo, la insulina estimulará la secreción de gonadotropinas. Por otro lado, la hiperinsulinemia contribuye a la inhibición de la producción de SHBG en el hígado, lo que contribuyen al hiperandrogenismo aumentando las concentraciones circulantes de andrógenos, que no pueden ser correctamente distribuidos a sus tejidos diana¹⁰⁸.

El PCOS se asocia frecuentemente a la obesidad, ya que aproximadamente un 50% de las pacientes con este síndrome tienen sobrepeso en diferentes grados, observándose hasta un 64% de obesidad de tipo androide, o adiposidad abdominal¹⁰⁹. Además, el historial de aumento de peso suele preceder al establecimiento de las manifestaciones clínicas del síndrome. Las mujeres obesas con PCOS tienen una resistencia a la insulina y un hiperandrogenismo más severos, irregularidades menstruales más frecuentes y menores tasa de ovulación (tanto espontánea como estimulada) y gestación¹¹⁰. Aunque los mecanismos por los cuales la obesidad interfiere en la patofisiología del PCOS son complejos y no se han dilucidado completamente, se sabe que la obesidad *per se* representa una condición de hiperandrogenismo funcional caracterizada por la inflamación crónica y la resistencia a la insulina, lo que, como ya se ha visto anteriormente, puede ser causa de anovulación e infertilidad. En las mujeres con peso normal y PCOS se observan las mismas características que en aquellas con obesidad, aunque en formas más leves. Esto se explica porque, si bien estas pacientes no sufren una franca obesidad, en la mayor parte de ellas existe una adiposidad central, lo que podría causar el estado proinflamatorio e insulino-resistente¹¹¹.

II. Tratamientos para prevenir las alteraciones metabólicas, corregir los cambios hormonales y mejorar la fertilidad.

La pérdida de peso en mujeres con PCOS mejora su perfil endocrino, su regularidad menstrual, su tasa de ovulación y su posibilidad de conseguir un embarazo⁹⁹. Por tanto, dada su sencillez y su bajo coste, la pérdida de peso debe ser la primera medida terapéutica en estas pacientes, antes que los tratamientos farmacológicos que ayudan a restaurar los ciclos ovulatorios y la respuesta ovárica pero que implican una monitorización que en ocasiones puede resultar complicada debido a la naturaleza de estas pacientes (mala visualización ecográfica por el exceso de tejido adiposo).

A pesar de que en la mayor parte de las mujeres obesas, la reducción de grasa corporal tiene un efecto beneficioso directo sobre la fertilidad, las pacientes con PCOS en ocasiones no observan mejoras en las alteraciones menstruales y las tasas de ovulación tras el seguimiento de una terapia de “estilo de vida”, siendo necesario para ellas el uso de fármacos¹¹¹.

Debido a la importancia de la hipersinsulinemia en el desarrollo de hiperandrogenismo que causa infertilidad, el uso de agentes sensibilizadores de la insulina ha cobrado gran relevancia en los últimos tiempos. La droga más utilizada para esta función es la *metformina*, ya que ha demostrado su efectividad en la reducción de la hiperinsulinemia y la mejora de otros aspectos clínicos relacionados con el PCOS, incluyendo el ciclo menstrual y las tasas de ovulación. Los beneficios de la metformina van más allá de los logrados mediante la dieta hipocalórica y el ejercicio, sin embargo, la opinión general es que debe combinarse todo ello para lograr resultados satisfactorios¹¹⁰.

Otros posibles efectos favorables de la metformina incluyen la reducción en la tasa de abortos durante el primer trimestre, que en el caso de pacientes de PCOS es tres veces mayor que en la población normal¹¹². Además, es posible que sea efectiva en el control del metabolismo glucídico y la diabetes gestacional¹¹³.

Un tipo de medicamentos que generan cierta controversia son los anti-andrógenos, como la *flutamida*. Se han utilizado en el tratamiento del PCOS para reducir los niveles de andrógenos y las manifestaciones clínicas relacionadas con los mismos, como el hirsutismo y las anormalidades menstruales¹¹⁴. Los andrógenos son importantes mediadores del metabolismo y su exceso en mujeres se asocia a la insulino-resistencia y a alteraciones lipídicas, así como a la predominancia del fenotipo de obesidad central. En pacientes con PCOS, los anti-andrógenos han demostrado su efectividad en cuanto a la reducción de andrógenos y la mejora en la secreción de gonadotropinas y el hirsutismo. Además, han mejorado el perfil lipídico aunque no se ha demostrado su efecto en la reducción de la resistencia a la insulina. Sin embargo, no está claro todavía el impacto de los anti-andrógenos en los desórdenes menstruales, la ovulación y la fertilidad¹¹⁵ y, por otro lado, algunos de sus componentes muestran una toxicidad potencial (aunque poco común) sobre el desarrollo fetal, por lo que su utilización como drogas para favorecer la fertilidad se ha desaconsejado¹¹⁶.

6. CONCLUSIONES.

1. La función reproductora femenina es un mecanismo complejo, en el que intervienen tanto factores ambientales como fisiológicos. Por ello, a pesar de los avances que en los últimos tiempos se han hecho en materia de endocrinología reproductiva, continúa siendo complicado establecer las causas concretas de la infertilidad.

2. En la bibliografía existen datos suficientes que avalan la existencia de una relación estrecha entre resistencia a la insulina e inflamación, así como de la influencia de ésta relación en la fertilidad femenina. Sin embargo, los mecanismos moleculares implicados en la interacción entre estos procesos aun no han podido ser identificados.

3. Se ha comprobado la relación de resistencia a la insulina e inflamación en situaciones patológicas potencialmente causantes de infertilidad, en las que las terapias que mejoran el estilo de vida de las pacientes tienen un efecto beneficioso para la fertilidad. La identificación del nexo entre estos tres procesos facilitará el desarrollo de alternativas farmacológicas a estas terapias.

7. PERSPECTIVAS DE FUTURO.

Teniendo en cuenta que un elevado porcentaje de casos de infertilidad tienen origen idiopático o son causados por la combinación de diversos factores, influidos en gran medida por el creciente desajuste entre la edad cronológica y reproductiva de la mujer, se hace inevitable pensar que en este campo queda mucho por hacer. Sin perder de vista que cada vez se descubren más factores relacionados con la esterilidad, se hace necesario ahondar en el estudio de otros ya conocidos, como son la resistencia a la insulina o la inflamación, tratando de esclarecer los detalles más significativos de las rutas moleculares de señalización implicadas en estos procesos patológicos. Así, las alteraciones asociadas a estas patologías podrán ser diagnosticadas de forma precoz y podrán determinarse con mayor exactitud las posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A. & Nygren, K. G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **22**, 1506–1512 (2007).
2. Aznar F., Botija J. & Lorente J. *Regulación neurohormonal de la función reproductora. El eje diencefalo-hipófisis-gónadas*. En: Fundamentos de Obstetricia. Madrid: SEGO, 2007:79-84.
3. Pinilla, L., Aguilar, E., Dieguez, C., Millar, R. P. & Tena-Sempere, M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* **92**, 1235–1316 (2012).
4. Clarke, I. J. & Cummins, J. T. GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes. *J. Reprod. Fertil.* **73**, 425–431 (1985).
5. Li, X.-F. *et al.* Kisspeptin signalling in the hypothalamic arcuate nucleus regulates GnRH pulse generator frequency in the rat. *PLoS One* **4**, e8334 (2009).
6. Han, S.-K. *et al.* Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **25**, 11349–11356 (2005).
7. Wahab, F., Ullah, F., Chan, Y.-M., Seminara, S. B. & Shahab, M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **43**, 81–85 (2011).
8. Smith, J. T., Acohido, B. V., Clifton, D. K. & Steiner, R. A. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinol.* **18**, 298–303 (2006).
9. Gnoth, C. *et al.* Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum. Reprod.* **20**, 1144–1147 (2005).
10. SEF & Claudia Ranucci. *Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida*. [En línea]. Madrid: SEF (Sociedad Española de Fertilidad), 2011. [Consulta: 29/04/2014]. Disponible en <http://nuevo.sefertilidad.com/spr_sef_fertilidad.pdf>.
11. Habbema, J. D. F. *et al.* Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertil. Steril.* **82**, 36–40 (2004).

12. Louis, G. M. B. *et al.* Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil. Steril.* **95**, 2184–2189 (2011).
13. Reyes, J. A. O. & Plancarte, A. A. Bases Moleculares De Las Acciones De La Insulina. *Rev. Educ. Bioquímica* **27**, 9–18 (2008)
14. White, M. F. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* **40 Suppl 2**, S2–17 (1997).
15. Brewer, C. J. & Balen, A. H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reprod. Camb. Engl.* **140**, 347–364 (2010).
16. Ebina, Y. *et al.* The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell* **40**, 747–758 (1985).
17. Youngren, J. F. Regulation of insulin receptor function. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **64**, 873–891 (2007).
18. Avruch, J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol. Cell. Biochem.* **182**, 31–48 (1998).
19. Virkamäki, A., Ueki, K. & Kahn, C. R. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **103**, 931–943 (1999).
20. Engelman, J. A., Luo, J. & Cantley, L. C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 606–619 (2006).
21. Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y. & Tanti, J.-F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* **87**, 99–109 (2005).
22. Bhattacharya, S., Dey, D. & Roy, S. S. Molecular mechanism of insulin resistance. *J. Biosci.* **32**, 405–413 (2007).
23. American Diabetes Association. *Todo sobre la resistencia a la insulina*. [en línea]. (2002). [Consulta: 29/04/2014]. Disponible en <<http://professional.diabetes.org/userfiles/file/make%20the%20link%20docs/cvd%20toolkit/spanish/05.sp.insulinresistance.pdf>>.
24. Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* **414**, 799–806 (2001).
25. Grunberger, G. & Zick, Y. (2003). *Insulin Signaling: From Cultured Cells to Animal Models*. CRC Press.

26. Sesti, G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **20**, 665–679 (2006).
27. Wade, G. N. & Schneider, J. E. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **16**, 235–272 (1992).
28. Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R. & Burn, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* **269**, 546–549 (1995).
29. Baskin, D. G. *et al.* Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res.* **848**, 114–123 (1999).
30. Franks, S., Gilling-Smith, C., Watson, H. & Willis, D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **28**, 361–378 (1999).
31. Zhao, J., Taverne, M. A., Van Der Weijden, G. C., Bevers, M. M. & Van Den Hurk, R. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates the development of cultured rat pre-antral follicles. *Mol. Reprod. Dev.* **58**, 287–296 (2001).
32. Unger, J. W. & Betz, M. Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: a review on morphological findings and functional implications. *Histol. Histopathol.* **13**, 1215–1224 (1998).
33. Burks, D. J. *et al.* IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* **407**, 377–382 (2000).
34. Tissenbaum, H. A. & Ruvkun, G. An insulin-like signaling pathway affects both longevity and reproduction in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* **148**, 703–717 (1998).
35. Enrique Lánuez Pareja. *Programa Inmunología Biológicas Granada*. [En línea]. (2000). [Consulta: 8/5/2014]. Disponible en <<http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/Programa97.htm>>.
36. MV, A. de A., R, Q. & N, B. *Citoquinas*. [En línea]. (2002). [Consulta: 8/5/2014]. Disponible en <<http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/citoquinas.pdf>>.
37. Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* **115**, 1111–1119 (2005).
38. Otero, M. *et al.* Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett.* **579**, 295–301 (2005).
39. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 911–919; quiz 920 (2005).

40. Gómez, R., Conde, J., Gómez Reino, J. J., Lago, F. & Gualillo, O. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol. Clínica* **5**, 6–12 (2009).
41. Oh, D. K., Ciaraldi, T. & Henry, R. R. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* **9**, 282–289 (2007).
42. Kadowaki, T. & Yamauchi, T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* **26**, 439–451 (2005).
43. Matsuzawa, Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* **3**, 35–42 (2006).
44. Sada, K.-E. *et al.* Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **33**, 1545–1552 (2006).
45. Campos, D. B., Palin, M.-F., Bordignon, V. & Murphy, B. D. The ‘beneficial’ adipokines in reproduction and fertility. *Int. J. Obes.* **2005** **32**, 223–231 (2008).
46. Kadowaki, T. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* **116**, 1784–1792 (2006).
47. Ledoux, S. *et al.* Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology* **147**, 5178–5186 (2006).
48. Fukuhara, A. *et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* **307**, 426–430 (2005).
49. Schäffler, A. *et al.* Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta* **1732**, 96–102 (2005).
50. Hida, K. *et al.* Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 10610–10615 (2005).
51. Matarese, G., Moschos, S. & Mantzoros, C. S. Leptin in immunology. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **174**, 3137–3142 (2005).
52. Jéquier, E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **967**, 379–388 (2002).
53. Kulin, H. E. Puberty: when? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **76**, 24–25 (1993).
54. Frisch, R. E. & Revelle, R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* **169**, 397–399 (1970).

55. Cheung, C. C. *et al.* Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* **138**, 855–858 (1997).
56. Ahima, R. S. *et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* **382**, 250–252 (1996).
57. OMS (Organización Mundial de la Salud). *Obesidad y sobrepeso*. [En línea]. (2012). [Consulta: 30/04/2014]. Disponible en <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>>.
58. WHO (World Health Organization). *Global Database on Body Mass Index*. [En línea]. (2004). [Consulta: 29/04/2014]. Disponible en <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>.
59. Han, T. S., van Leer, E. M., Seidell, J. C. & Lean, M. E. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* **311**, 1401–1405 (1995).
60. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **23**, 469–480 (2006).
61. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Encuesta Nacional*. [En línea]. (2011). [Consulta: 28/05/2014]. Disponible en <<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>>.
62. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).
63. Tilg, H. & Moschen, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 772–783 (2006).
64. Ozcan, U. *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* **306**, 457–461 (2004).
65. Nakatani, Y. *et al.* Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J. Biol. Chem.* **280**, 847–851 (2005).
66. Gregor, M. F. & Hotamisligil, G. S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid Res.* **48**, 1905–1914 (2007).
67. Lowell, B. B. & Shulman, G. I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* **307**, 384–387 (2005).

68. Cai, D. *et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* **11**, 183–190 (2005).
69. Shoelson, S. E., Lee, J. & Goldfine, A. B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **116**, 1793–1801 (2006).
70. Paz, K. *et al.* A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **272**, 29911–29918 (1997).
71. Perseghin, G., Petersen, K. & Shulman, G. I. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* **27 Suppl 3**, S6–11 (2003).
72. Various, Lloyd, G. E. R. & Chadwick, J. (1984). *Hippocratic Writings*. Penguin Classics.
73. ROGERS, J. & MITCHELL, G. W., Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N. Engl. J. Med.* **247**, 53–55 (1952).
74. Pasquali, R. & Gambineri, A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod. Biomed. Online* **12**, 542–551 (2006).
75. J, Bellver. (2008) *Impact of Bodyweight and Lifestyle on IVF Outcome: Bodyweight*. at <http://www.medscape.org/viewarticle/579840_2>
76. Catalano, P. M. Management of obesity in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **109**, 419–433 (2007).
77. SEF Sociedad Española de Fertilidad. (2012). *Estilo de vida y fertilidad*. Madrid: Medica Panamericana, 2012.
78. Pasquali, R. & Casimirri, F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **39**, 1–16 (1993).
79. Homburg, R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **22**, 261–274 (2008).
80. Poretsky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks, Z. & Giudice, L. C. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* **20**, 535–582 (1999).
81. Samojlik, E., Kirschner, M. A., Silber, D., Schneider, G. & Ertel, N. H. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59**, 949–954 (1984).

82. Messinis, I. E. & Milingos, S. D. Leptin in human reproduction. *Hum. Reprod. Update* **5**, 52–63 (1999).
83. Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J. & Burrell, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **280**, E827–847 (2001).
84. Mohamed-Ali, V., Pinkney, J. H. & Coppack, S. W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* **22**, 1145–1158 (1998).
85. Kirschner, M. A. *et al.* Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **70**, 473–479 (1990).
86. Matalliotakis, I. *et al.* Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reprod. Biomed. Online* **16**, 778–783 (2008).
87. Bellver, J. *et al.* Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil. Steril.* **93**, 447–454 (2010).
88. Tamer Erel, C. & Senturk, L. M. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **21**, 228–235 (2009).
89. Bellver, J. *et al.* Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil. Steril.* **88**, 446–451 (2007).
90. Auernhammer, C. J. & Melmed, S. Leukemia-inhibitory factor-neuroimmune modulator of endocrine function. *Endocr. Rev.* **21**, 313–345 (2000).
91. Gonzalez, R. R. *et al.* Leptin-induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling. *Endocrinology* **145**, 3850–3857 (2004).
92. Fukuda, J. *et al.* Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil. Steril.* **80 Suppl 2**, 783–787 (2003).
93. Carrington, B., Sacks, G. & Regan, L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **17**, 591–597 (2005).
94. Levens, E. D. & Skarulis, M. C. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil. Steril.* **89**, 1606–1608 (2008).
95. Rich-Edwards, J. W. *et al.* Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiol. Camb. Mass* **13**, 184–190 (2002).

96. Moran, L. J. & Norman, R. J. The obese patient with infertility: a practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr. Clin. Care Off. Publ. Tufts Univ.* **5**, 290–297 (2002).
97. Clark, A. M., Thornley, B., Tomlinson, L., Galletley, C. & Norman, R. J. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **13**, 1502–1505 (1998).
98. Tsagareli, V., Noakes, M. & Norman, R. J. Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil. Steril.* **86**, 227–229 (2006).
99. Norman, R. J. *et al.* Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum. Reprod. Update* **10**, 267–280 (2004).
100. Gray, A. D., Power, M. L., Zinberg, S. & Schulkin, J. Assessment and management of obesity. *Obstet. Gynecol. Surv.* **61**, 742–748 (2006).
101. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil. Steril.* **90**, S21–29 (2008).
102. Chang, R. J. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **191**, 713–717 (2004).
103. Julio Francisco de la Jara Díaz & Carlos Ortega González. Síndrome de ovario poliúístico. *Rev. Mex. Med. Reprod.* **4**, 51–62 (2011).
104. Lane, D. E. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet. Gynecol. Surv.* **61**, 125–135 (2006).
105. Murphy, M. K., Hall, J. E., Adams, J. M., Lee, H. & Welt, C. K. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 3878–3884 (2006).
106. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **81**, 19–25 (2004).
107. Azziz, R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 781–785 (2006).
108. Vignesh, J. P. & Mohan, V. Polycystic ovary syndrome: a component of metabolic syndrome? *J. Postgrad. Med.* **53**, 128–134 (2007).
109. González, F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* **77**, 300–305 (2012).

110. Pasquali, R., Pelusi, C., Genghini, S., Cacciari, M. & Gambineri, A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum. Reprod. Update* **9**, 359–372 (2003).
111. Pasquali, R. *et al.* Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **68**, 173–179 (1989).
112. Glueck, C. J., Phillips, H., Cameron, D., Sieve-Smith, L. & Wang, P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil. Steril.* **75**, 46–52 (2001).
113. Glueck, C. J., Wang, P., Goldenberg, N. & Sieve-Smith, L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **17**, 2858–2864 (2002).
114. Carmina, E. Anti-androgens for the treatment of hirsutism. *Expert Opin. Investig. Drugs* **11**, 357–363 (2002).
115. Dahlgren, E., Landin, K., Krotkiewski, M., Holm, G. & Janson, P. O. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **13**, 2706–2711 (1998).
116. Imperato-McGinley, J., Sanchez, R. S., Spencer, J. R., Yee, B. & Vaughan, E. D. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology* **131**, 1149–1156 (1992).