



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

Importancia del síndrome metabólico en la salud reproductiva

Importance of metabolic syndrome in reproductive health



Trabajo de Fin de Grado

NADYA YANES ALONSO

Tutorizado por Julio Tomás Ávila Marrero

Grado en Biología. Septiembre de 2022

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract	1
Introducción	2
Ciclo reproductivo humano: reproducción femenina	2
Anatomía del ovario	2
El ciclo menstrual	3
Proliferación celular y células que acompañan al oocito	6
Inflamación metabólica	8
Objetivos	10
Material y métodos	10
Diseño.....	10
Bases de datos utilizadas.....	10
Estrategias de búsqueda	10
Criterios	10
Relación entre el síndrome metabólico y las principales patologías que afectan a la salud reproductiva	12
Síndrome de ovario poliquístico (SOP).....	12
Endometriosis.....	16
Respuesta ovárica deficiente	21
Conclusiones:.....	23
Conclusions:.....	23
Bibliografía.....	24

Resumen

El síndrome metabólico se define como el conjunto de factores de riesgo que aumentan el desarrollo de enfermedades, tales como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. La inflamación desempeña un papel primordial en los mecanismos fisiológicos reproductivos de la mujer. Sin embargo, una inflamación desmesurada puede tener consecuencias fatales en la salud reproductiva. El presente estudio tiene como finalidad hacer una revisión del conocimiento que se posee sobre la fertilidad de la mujer y establecer relaciones entre el síndrome metabólico, los principales marcadores proinflamatorios y las patologías de interés actual que afectan a la reproducción femenina.

Palabras claves: fertilidad, inflamación, citoquinas, síndrome metabólico, estrés oxidativo

Abstract

Metabolic syndrome is defined as the set of risk factors that increase the development of diseases, such as obesity, insulin resistance, diabetes, cardiovascular diseases, etc. Inflammation plays a major role in the reproductive physiological mechanisms of women. However, excessive inflammation can have fatal consequences for reproductive health. The purpose of this study is to review the knowledge about women's fertility and to establish relationships between the metabolic syndrome, proinflammatory cytokines, and the main pathologies of current interest that arise in female reproduction.

Key words: fertility, inflammation, cytokines, metabolic syndrome, oxidative stress

Introducción

Ciclo reproductivo humano: reproducción femenina

La reproducción es necesaria para la preservación de la especie y para la contribución de variación genética en la misma (Skinner, 2018). El sistema reproductor femenino está constituido por los pares de ovarios y oviductos, el útero, la vagina y las glándulas mamarias. La evolución ha llevado a que todas estas estructuras medien las funciones primarias de la ovulación, la fecundación del óvulo por un espermatozoide, el desarrollo de un ambiente uterino que permita la implantación del embrión en caso de que ocurra la fecundación, el posterior desarrollo del feto y su nacimiento (Jones & Lopez, 2014). En caso de que no ocurra, cada ciclo finalizará con el sangrado menstrual (Heffner & Schust, 2014). Este sistema tan complejo se encuentra regulado principalmente por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (Hadley & Levine, 2007).

Anatomía del ovario

Las gónadas femeninas encargadas de la generación de los gametos (ovocitos) y de la síntesis de hormonas (incluidas estrógenos, progesterona e inhibina) que regulan funciones reproductivas, son los ovarios. El conocimiento de su anatomía, formación y función endocrina es la clave para comprender la generación de la vida (Skinner, 2018).

Los ovarios son órganos dinámicos, de estructura ovalada, color blanquecino y superficie grumosa que se encuentran localizados a ambos lados de la cavidad pélvica superior, contra la parte posterior de la pared pélvica (Jones & Lopez, 2014). Estos permanecen anclados suavemente en su lugar gracias a tres tipos de ligamentos que los conecta a los órganos cercanos (Skinner, 2018). Estos son: el ligamento ovárico, ligamento suspensorio y ligamento ancho. Los ovarios están inervados por nervios autónomos (adrenérgicos y colinérgicos) y reciben un gran suministro de sangre, considerándose por ello, uno de los órganos más vascularizados (Jones & Lopez, 2014). Desde el punto de vista histológico, el ovario está constituido por el epitelio ovárico cúbico (derivado del peritoneo), la corteza externa, formada por el estroma, donde encontramos fibroblastos, células del músculo liso y folículos ováricos de diferentes tamaños y estadios de desarrollo, y la médula interna, altamente vascularizada dentro del tejido conectivo fibroelástico laxo (Skinner, 2018). Bajo el epitelio superficial, existe una capa protectora de tejido conjuntivo denso fibroso, la túnica albugínea. Esta es la que le da al ovario su color blanquecino (Jones & Lopez, 2014).

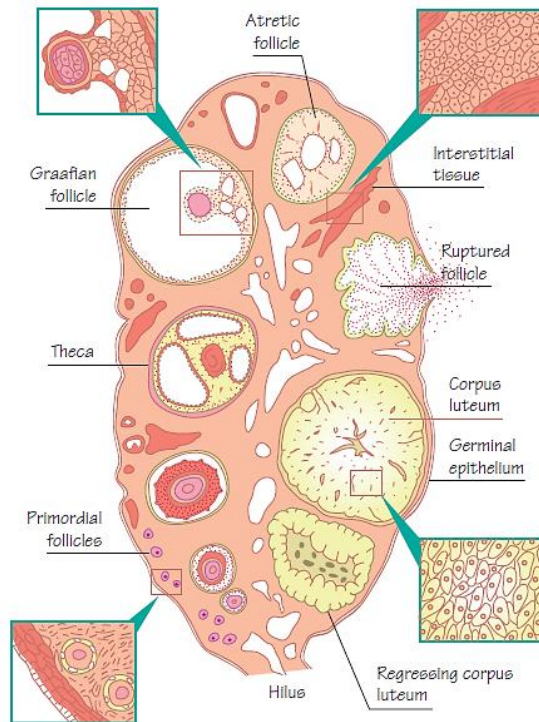


Figura 1. Sección transversal de un ovario humano. En esta ilustración se muestran los folículos en diferentes etapas de desarrollo, la ruptura del folículo y el cuerpo lúteo. Adaptada de *The Reproductive System at a Glance* (p.28), por Heffner, L. J., & Schust, D. J., 2014. Wiley.

El ciclo menstrual

El ciclo menstrual se da en primates antropoides y es el resultado de la coordinación de los ciclos ovárico y uterino. Teniendo en cuenta los cambios funcionales y morfológicos que ocurren en ambos, el ciclo menstrual se puede dividir en 3 fases: la fase folicular o proliferativa, la fase lútea o secretora y la fase menstrual (Skinner, 2018).

Fase folicular o proliferativa

El folículo es la unidad funcional del ovario formada por un ovocito, la pared folicular que lo rodea y la zona pelúcida, que se encuentra entre ambas. Dependiendo de la etapa de desarrollo en la que se encuentre, las células de la granulosa del folículo cambiarán en número y función (Skinner, 2018). Los primeros signos que nos indicarán que se está produciendo el crecimiento del folículo son: un aumento en el tamaño del ovocito; la transición de las células de la granulosa circundantes de planas a cuboidales, así como un aumento en número de estas y el surgimiento de la zona pelúcida alrededor del ovocito (Heffner & Schust, 2014). Así, los folículos primordiales, localizados en la periferia de la corteza ovárica, pasan a convertirse en folículos primarios. A medida que el folículo primario sigue creciendo, pasará a convertirse en

folículo secundario y más tarde a folículo preantral. La etapa folicular finaliza con la formación del folículo antral. Al final del proceso será el único folículo que podrá liberar un ovocito durante la ovulación (Figura 1) (Skinner, 2018; Jones & Lopez, 2014).

A nivel hormonal, en esta fase ocurre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo, estimulando en la glándula pituitaria anterior la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), que a su vez actúan sobre el ovario. La FSH va a inducir el crecimiento de los folículos, ayudado por la LH, que comienzan a producir estrógenos. En el momento que ocurre un pico de LH se produce la ovulación, con la liberación del ovocito del folículo y la formación del cuerpo lúteo. El resto de los folículos sufrirán atresia (Heffner & Schust, 2014). Por otra parte, en el endometrio ocurre un engrosamiento debido a la proliferación de células epiteliales uterinas. Además, las glándulas uterinas aumentan de tamaño, se alargan y se enrollan notablemente antes de la ovulación. Todos estos cambios dependen de las hormonas estradiol y progesterona, que son sintetizadas en el ovario.

Se ha teorizado que, durante la ovulación, el ovocito actúa como centro de una notable reacción inflamatoria. Por esta razón, es tratado como cuerpo extraño y expulsado del nido (Skinner, 2018). A lo largo del proceso de la ovulación se produce, entre otras cosas, hiperemia, vasodilatación, colagenólisis, edemas y proliferación celular; todas estas son el reflejo de las acciones directas e indirectas del proceso inflamatorio. Un ejemplo es el aumento de la hormona luteinizante (LH) que induce la producción de diferentes mediadores inflamatorios. También, las prostaglandinas potencian la reacción inflamatoria y activan a los fibroblastos localizados en la teca (Boots & Jungheim, 2015).

Fase lútea o secretora

Tras la ovulación, del folículo ovárico surge una estructura transitoria, el cuerpo lúteo (Skinner, 2018). Primero, se forma el denominado *corpus hemorrhagicum*. Aquí, la pared folicular subsiste como un saco colapsado y en su superficie aparece un coágulo de sangre, producto del desgarro de los vasos sanguíneos del estigma. Más tarde, las células lúteas se dividen e invaden la antigua cavidad antral, formando así el cuerpo lúteo (“cuerpo amarillo”). Posteriormente en la capa tecal, los vasos sanguíneos crecen e ingresan en la masa central de células lúteas (Jones & Lopez, 2014). Todo este proceso es estimulado por la LH (Skinner, 2018). La fase lútea se caracteriza por la producción de grandes cantidades de estrógeno (estradiol y progesterona) e inhibina (Heffner & Schust, 2014). La presencia de estradiol y progesterona inhibe la secreción de FSH y LH. Si no ha habido fecundación, el cuerpo lúteo

retrocede espontáneamente, cesa la síntesis de progesterona y estrógenos, se desintegra y continúa el desarrollo folicular comenzando un nuevo ciclo. Sin embargo, si esta se produce, el mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona serán primordiales para que la gestación temprana sea exitosa. En el endometrio, los altos niveles de progesterona estimulan la maduración endometrial (crecimiento y mantenimiento del revestimiento) que puede permitir la implantación del embrión (Jones & Lopez, 2014). Las células epiteliales uterinas en esta fase se diferencian y se vuelven altamente secretoras. Estas glándulas secretan fluidos con nutrientes para sustentar al embrión antes de la implantación (Skinner, 2018). Cabe destacar que la implantación del blastocisto se produce como resultado de un equilibrio entre inmunotolerancia e inflamación, en el que participan una serie de moléculas complejas como hormonas, factores de crecimiento y las citocinas IL-1, IL-6 y TNF-a, entre otras (Tabla 1) (Ferrazzi & Sears , 2015).

Cytokines	Effect on implantation of blastocyst	Description
IL-1	+	IL-1 stimulates endometrial IL-6 protein production, regulating the activity of this interleukin
IL-6	+	The crucial role of IL-6 during implantation is defined using IL-6 deficient mice, which show reduced implantation sites and reduced fertility. Leukemia inhibitory factor (LIF), a member of IL-6 family, is secreted from the uterus, and it is regarded as an important factor in both adhesive and invasive phases of implantation due to its anchoring effect on the trophoblast
TNF-a	-	TNF-alpha restricts the number of implantation sites, and TNF-a induced inflammation has been shown to inhibit progesterone production in mouse ovaries, and TNF-a receptor knockout mice have an increased fertility

Tabla 1. *Efectos de las citocinas en la implantación del blastocisto.* Modificado de Metabolic Syndrome and Complications of Pregnancy (p.25), por Ferrazzi, E., & Sears , B., 2015. Springer.

Fase menstrual

El comienzo del siguiente ciclo lo marca el primer día de la menstruación (Skinner, 2018). Este fenómeno es, en líneas generales, un acontecimiento endometrial, ocasionado por la pérdida de soporte de progesterona del cuerpo lúteo cuando no se ha producido la concepción (Heffner & Schust, 2014). El endometrio está constituido por dos capas bien diferenciadas: el estrato funcional y el estrato basal. Durante esta fase, en el endometrio se producen cambios estructurales drásticos que dará como resultado final el desprendimiento de la capa funcional superior. Esta última se regenerará de nuevo en el siguiente ciclo.

Al inicio de la menstruación se produce también una respuesta inflamatoria que da lugar al reclutamiento y activación de leucocitos y varias células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas, células NK y mastocitos), así como a un aumento de la expresión de mediadores inflamatorios (interleucinas y proteínas quimioatrayentes) (Skinner, 2018). Asimismo, parecen estar involucradas las proteasas y los lisosomas que degradan la matriz que son reguladas hormonalmente (Heffner & Schust, 2014). La disminución drástica de progesterona circulante va a provocar diferentes sucesos. Por un lado, induce que las células inmunitarias se activen y que a su vez desencadenen una cascada de metaloproteinasas de matriz (MMP). Por otro lado, causa la vasoconstricción de las arterias espirales en el endometrio basal, que provoca una hipoxia local y con ello una mayor degradación del tejido. Finalmente, conduce a una disminución de la actividad de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa. En consecuencia, ocurre un aumento de $\text{PGF2}\alpha$, un potente estimulador de la contractilidad miometrial, que agiliza el desprendimiento endometrial y el cese del sangrado (Skinner, 2018).

Proliferación celular y células que acompañan al oocito

Se sabe que es en las primeras etapas del desarrollo embrionario cuando comienzan las interacciones entre las células somáticas (foliculares) y las germinales (ovocito). Así, aquellos ovocitos que no se unen a la capa de células de la granulosa escamosas y aplanadas para formar folículos primordiales, degeneran y mueren por apoptosis. Este proceso es irreversible. Por ello, diferentes autores consideran esencial conocer la interacción que se produce entre los distintos tipos celulares del ovario para la generación de gametos (Saatcioglu, Cuevas, & Castrillon, 2016).

En los humanos, los ovocitos y las células pregranulosas de los folículos primordiales corticales, se mantienen latentes durante décadas. Luego, los folículos primordiales pasan a formar los folículos primarios. Durante esta transición, las células de la granulosa aplanadas

que la constituyen pasan a convertirse en células de la granulosa cuboidales. La interacción entre las células aplanadas de la granulosa y el ovocito es fundamental para la activación del folículo primordial (Saatcioglu et al., 2016; Zhang y Liu, 2015). A medida que el folículo primario sigue creciendo, se van formando múltiples capas de células de la granulosa alrededor del ovocito, como resultado de la mitosis que sufren las mismas. Ahora el folículo primario se transforma en folículo secundario (Jones & Lopez, 2014). Posteriormente, el folículo secundario se convierte en el folículo preantral, constituido por un ovocito y por al menos dos capas de células de la granulosa que lo rodea y una capa de células de la teca (Skinner, 2018). En la teca ocurre una invasión de vasos sanguíneos que permite el suministro de nutrientes y otros compuestos. En cambio, la capa granulosa queda completamente avascular. Finalmente, se formará el folículo antral; este folículo tiene un solo ovocito con múltiples capas de la granulosa, una capa de células de la teca interna y otra externa y una cavidad llena de líquido antral llamada antro. Cabe destacar que durante este proceso los macrófagos se infiltran en la capa tecal contribuyendo así la foliculogénesis (Popovic, Sartorius, & Christ-Crain, 2019). El antro se caracteriza por contener hormonas esteroideas y proteínas, además de anticoagulantes, enzimas y electrolitos (Jones & Lopez, 2014). El establecimiento de dicha cavidad depende de las gonadotropinas, cuya función es estimular que las células de la granulosa sintetizen y secreten las sustancias. Esta etapa final de formación del folículo es inducida principalmente por la proliferación de las células de la granulosa.

Las células de la granulosa se encuentran separadas físicamente por el antro, que las divide en dos poblaciones de células funcionalmente distintas: cúmulo y mural. Las células del cúmulo son las que se localizan más cerca del ovocito, rodeándolo y participando activamente en su maduración (Skinner, 2018). La zona pelúcida separa al ovocito de las células del cúmulo. Alrededor del ovocito, encapsulándolo se encuentra la primera capa de células mural conocida como corona radiata (Plant & Zeleznik, 2015). Tanto éstas como las células del cúmulo, se comunican con el ovocito a través de proyecciones.

Las células del cúmulo son distintas en muchos aspectos. Estas nutren al ovocito proporcionándole diferentes sustratos para la biosíntesis del colesterol a través de uniones comunicantes (Skinner, 2018). Además, tienen una finalidad distinta: durante la mucificación o expansión del complejo cúmulo-ovocito (COC), generan una matriz extracelular rica en hialuronano, se incrustan dentro de la matriz expandida, producen factores inflamatorios y muchas citocinas, y en el momento de la ovulación, se liberan del ovario acompañando al

ovocito. Es importante destacar que las funciones de las células del cúmulo también se encuentran controladas por los factores del interior de la matriz. Por ello, se considera que cada COC es un microambiente muy especializado con respuestas de tipo inflamatorio que controlan la conformación y estabilización de la matriz. Otra de las características de la matriz expandida del COC es su pegajosidad, esencial para que los COC ovulados se adhieran a la superficie del ovario. Luego, la fibria, revestida con cilios, de la trompa de Falopio recoge los COC para transportarlos al útero y que así ocurra la fecundación. Se sabe que, cuando COC se encuentra en el oviducto, algunas de las citocinas liberadas por las células del cúmulo pueden afectar a las células que conforman el conducto. Las citocinas también pueden afectar a la función del espermatozoides durante la fecundación (Plant & Zeleznik, 2015). Esto quiere decir que las células del cúmulo tienen la capacidad de controlar tanto su entorno dentro del folículo como en el exterior (Skinner, 2018). En las células del cúmulo, se expresan y son funcionales algunos receptores conservados evolutivamente, miembros de la superfamilia de receptores Toll (TLR), que también se expresan en las células que forman parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores pueden reconocer y responder a factores específicos tales como lipopolisacáridos (LPS), así como a fragmentos de hialuronano (Skinner, 2018; Chen et al., 2017). Lo que lleva a la inducción de genes relacionados con la inmunidad innata y la inflamación. Algunos de los genes son: *Ptgs2*, *Il-6*, *TNF- α* , *ip6*, *TNF- α* y *Pdcd1* los cuáles son necesarios para la expansión del cúmulo. Los propios LPS ocasionan una marcada inducción de *IL-6* en las células del cúmulo (Skinner, 2018).

Inflamación metabólica

El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) define el síndrome metabólico como el conjunto de factores de riesgo que aumentan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares e intestinales, obesidad, diabetes y artrosis (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2022). La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico que puede desencadenarse por diferentes causas e implica la activación coordinada de diferentes vías de señalización, más comúnmente las vías *NF-kB*, *MAPK* y *JAK-STAT* (Figura 2) (Zavatta et al., 2022; Chen et al., 2017). La respuesta inflamatoria debe mantenerse en equilibrio. Un desequilibrio en la homeostasis de esta, que implique una respuesta desmesurada, o en su defecto, una resolución insuficiente de la respuesta inflamatoria generará un daño inflamatorio crónico en diferentes órganos y tejidos, incluido el sistema reproductivo (Zavatta et al., 2022; Ferrazzi & Sears, 2015). Estos tejidos dañados activarán las diferentes vías de

señalización antes mencionadas, además reclutarán diferentes células inmunitarias. Todo esto se llevará a cabo a través de la liberación de factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas. Algunas de las citocinas inflamatorias secretadas son: IL-1, IL-6 y TNF- α , las cuales regulan la proliferación celular, diferenciación, supervivencia celular y apoptosis. IL-1 β y TNF- α , son esenciales para el crecimiento folicular y la maduración de los ovocitos (Boots & Jungheim, 2015). Además, IL-1 β tiene un papel importante en la ovulación al aumentar la biosíntesis proteoglicanos y de ácido hialurónico (Rostamtabar, y otros, 2021). Se ha informado sobre elevados niveles de IL-6 y TNF- α en sangre y decidua de mujeres con pérdida recurrente de embarazo. También, se ha observado una correlación entre los niveles de IL-6 y TNF- α , y el número de hijos. (Zavatta et al, 2022). Adicionalmente, en diferentes estudios se han observado altos niveles de citocinas inflamatorias tanto en mujeres con endometriosis, como en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y mujeres con respuesta ovárica pobre (Vaisi-Raygani & Asgari, 2021). Como hemos expuesto, las citocinas son los principales mediadores de las enfermedades del aparato reproductivo relacionadas con la inflamación y podrían usarse como biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas (Chen et al., 2017).

A lo largo de la vida de la mujer, la inflamación y la senescencia celular están implicadas en diferentes procesos fisiológicos relacionados con la fertilidad: desde el desarrollo folicular y la menstruación, hasta la implantación del embrión en el endometrio (Zavatta et al, 2022). En este análisis se intentará integrar este conocimiento y proponer modelos que resuman la implicación de este proceso en la salud reproductiva femenina.

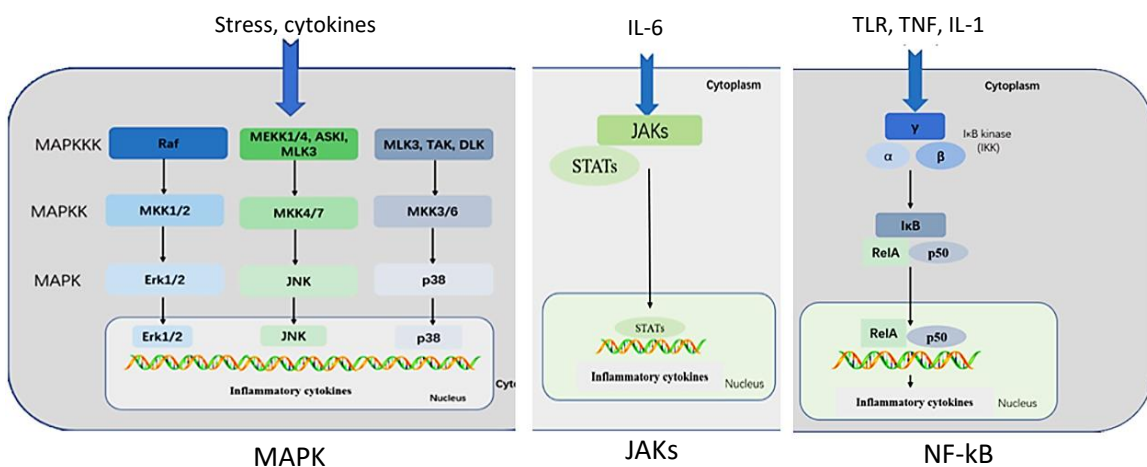


Figura 2. Vías de señalización MAPK, JAKs y NF-kB. Modificado de “Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs”, por Chen et al., 2017, Oncotarget, 9(6).

Objetivos

En base a lo planteado, se ha propuesto como objetivo general del trabajo realizar una revisión bibliográfica sobre la fertilidad femenina y establecer relaciones entre el síndrome metabólico, los principales marcadores proinflamatorios, el síndrome de ovario poliquístico, la endometriosis y la respuesta ovárica deficiente.

Material y métodos

Diseño

Este trabajo es un estudio de investigación en el cual se ha realizado una búsqueda exhaustiva de información sobre inflamación y síndrome metabólico y su relación con las patologías principales que afectan a la salud reproductiva de la mujer. Para ello, se ha propuesto una búsqueda bibliográfica de diversos artículos científicos y libros relacionados con el tema. Finalmente se seleccionaron un total de 6 libros, 2 páginas web (NIH) y 59 artículos.

Bases de datos utilizadas

PudMed, Medline, Elsevier, PuntoQ, y WOS (web of science)

Estrategias de búsqueda

Esta se basó en la combinación de las siguientes palabras claves en la búsqueda avanzada: “*female fertility*”, “*inflammation*”, “*obesity*”, “*insulin resistance*”, “*metabolic síndrome*”, “*oxidative stress*”, “*IL-1*”, “*IL-6*”, “*TNF-a*”, “*PCOS*”, “*endometriosis*”, “*poor response*”, “*FIV*”. Los resultados de la búsqueda fueron ordenados por año de publicación. Además, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y los artículos similares que te recomendaban las bases de datos.

Criterios

Criterios de inclusión: Estudios publicados en los últimos 15 años (del 2007 al 2022), que estuviesen en inglés o español (excepcionalmente, se consultó un artículo en ruso) y que fuesen estudios realizados a humanos, en concreto a mujeres.

Criterios de exclusión: Estudios de fertilidad en animales de investigación

Relación entre el síndrome metabólico y las principales patologías que afectan a la salud reproductiva

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino común en mujeres de edad reproductiva, que se asocia con la infertilidad (Awlaqi, Alkhayat, & Hammadeh, 2016 ; Hsieh, Yang, & Chen, 2021). Alrededor de aproximadamente el 30% de los casos de infertilidad en mujeres se debe al síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, se ha informado que el 72 % de las mujeres que presentan el SOP sufren de infertilidad (Ali, 2015). Se trata de una afección heterogénea donde se manifiestan multitud de síntomas y signos como: irregularidades menstruales, hiperandrogenismo subyacente, oligo/anovulación y ovarios de morfología poliquístico (Vaisi-Raygani & Asgari , 2021 ; Hsieh, Yang, & Chen, 2021). La anatomía de un ovario con SOP se caracteriza por presentar un mayor volumen estromal, así como un aumento en el número de folículos antrales. Estas variaciones en su morfología, también se reflejan en diferentes alteraciones de su función. Por ejemplo, las células de la granulosa sintetizan grandes cantidades de hormona antimülleriana y las células de la teca, producen mayores cantidades de andrógenos (Boots & Jungheim, 2015). Como ya hemos comentado, la inflamación está involucrada en el proceso de ovulación. Sin embargo, una inflamación descontrolada puede resultar en el desarrollo del SOP (Vaisi-Raygani & Asgari , 2021). Además, el SOP puede estar asociado con muchos de los trastornos que caracterizan al síndrome metabólico, como son: aumento de la resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia y el aumento de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Hsieh, Yang, & Chen, 2021). Algunos investigadores han sugerido que el SOP no solo subsiste con otras características del síndrome metabólico, sino que puede representar una de las características del propio síndrome (Garruti, et al, 2009). Otros plantean considerar al SOP una enfermedad de inflamación crónica de bajo grado (Hsieh, Yang, & Chen, 2021). Por otra parte, se ha demostrado que mujeres con SOP presentan elevados niveles de marcadores y mediadores proinflamatorios, incluidos PCR, leucocitos, citocinas y ROS. Asimismo, se ha observado que el factor de transcripción inflamatorio NF-kappa B provoca un aumento del nivel de estrés oxidativo en mujeres con SOP (Vannuccini, et al, 2016). Dada la alta frecuencia del SOP en la mujer y sus implicaciones en la fertilidad, algunos autores consideran que podría ser de gran importancia para el manejo de la infertilidad femenina, la asociación de este trastorno con el síndrome metabólico y la inflamación (Vaisi-Raygani & Asgari, 2021).

Estrés oxidativo en el SOP

El estrés oxidativo se define como un aumento de ROS que produce una alteración del equilibrio entre oxidantes y antioxidantes, por la ausencia de este último, y que supone un incremento de la cantidad de especies oxidantes. El estrés oxidativo se puede observar en muchos trastornos como diabetes, obesidad, SOP, endometriosis y otras afecciones vinculadas al síndrome metabólico. Diferentes evidencias sugieren que el SOP se asocia a un desequilibrio entre antioxidante y oxidante, a favor de este último, conduciendo eventualmente a condiciones de estrés oxidativo (Rostamtabar, et al., 2021). Las principales ROS son el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el superóxido (O_2^-). Ambas pueden ser producidas por distintos orgánulos en la célula, incluidos el retículo endoplasmático, las mitocondrias y los peroxisomas (Snider & Wood, 2019). Se sabe que las ROS inducen una reacción en cadena de marcadores inflamatorios (Boots & Jungheim, 2015). Por ejemplo, en el caso del H_2O_2 , este puede viajar libremente desde el orgánulo al citoplasma y aquí activar a NF κ B-p65 a través de la fosforilación, aumentando así la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF α (Snider & Wood, 2019). El tejido adiposo, la oxidación de ácidos grasos y la hiperglucemia son algunos de los factores involucrados en el desarrollo del estrés oxidativo. Aparentemente, se ha observado que el aumento en la producción de ROS es más significativo en los casos de mujeres obesas con SOP (Rostamtabar et al., 2021). Además, en pacientes obesas se ha observado en el líquido folicular un aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR). Esto denota la presencia de un efecto directo del metabolismo de la mujer en el microambiente de los folículos ováricos y constituye un marcador de estrés oxidativo e inflamación (Дьяконов, 2016). El aumento de la cantidad de grasa corporal se ha asociado con la disfunción ovárica que presentan las mujeres con SOP. Para estos casos, se sabe que las modificaciones en la dieta y estilo de vida pueden disminuir los niveles de LH y andrógenos, mejorar la sensibilidad a la insulina y restaurar la fertilidad en muchos casos (Maged, et al., 2019). Por último, las ROS también se han asociado con el aumento de riesgo de aneuploidía de los ovocitos debido a su relación con la disfunción mitocondrial, las perturbaciones en el establecimiento del huso y la disposición anormal de los cromosomas (Boots & Jungheim, 2015).

IL-1 en el SOP

En la familia de citocinas IL-1, la cascada de señalización involucra, de forma general, la unión del ligando al receptor de IL-1 (IL-1RI e IL-1RII), la activación de MAPK quinasas, la quinasa 4 que se encuentra asociada al receptor de IL-1 (IRAK4), el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MYD88), los factores de transcripción NF- κ B y la proteína

activadora (Rostamtabar, et al., 2021). Uno de los papeles propuestos para la IL1 es su participación en la inhibición de la producción de androstenediona estimulada por gonadotropina. Por esta razón, algunos investigadores sugieren que la baja regulación de IL1 puede estar involucrada en los niveles elevados de andrógenos que caracteriza al SOP (Boots & Jungheim, 2015).

La IL-1 β es una potente citocina proinflamatoria que juega un papel importante en la ovulación y la fecundación. Esta es secretada por células epiteliales, monocitos y macrófagos (Rostamtabar, et al., 2021). En un estudio realizado en 2014 por Schmidt et al. se demostró la regulación de IL-1 β y de otros marcadores inflamatorios en las células de la granulosa. En consecuencia, dichos investigadores propusieron la hipótesis de que la expresión temprana de estos marcadores puede deteriorar la maduración y posterior ovulación, a causa de la inducción de afluencia prematura de los leucocitos que median estos (Schmidt, et al., 2014). Otros datos confirmaron la asociación del SOP con el aumento de los niveles de IL-1 β y la expresión del receptor. Asimismo, se ha demostrado que la expresión en las células de la granulosa, de IL-1 β aumenta bajo la influencia de las gonadotropinas (Rostamtabar et al., 2021). Una desventaja de esta citocina es la dificultad de medirla con análisis regulares. Se sabe que la PCR refleja la actividad de la IL-1 β en el contexto de enfermedad inflamatoria aguda y crónica de bajo grado. Por ello, como marcador de la actividad de IL-1 β se podrían usar los niveles elevados de PCR (Popovic, Sartorius, & Christ-Crain, 2019).

IL-6 en el SOP

La IL-6, como una de las principales citocinas proinflamatoria, presenta un papel esencial en el proceso de inflamación aguda y crónica, mediante el reclutamiento de células inmunitarias (Vaisi-Raygani & Asgari , 2021 ; Rostamtabar, et al., 2021). Su actividad es inducida por diferentes moléculas promotoras de la inflamación, entre ellas TNF α , el interferón- γ y la IL-1. La IL-6 es producida por varios tipos celulares, como son: monocitos, linfocitos, macrófagos, fibroblastos, neutrófilos, células endoteliales, células estromales del endometrio, células de la granulosa del ovario y células tumorales (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021). Además, regula la síntesis de PCR en el hígado, la secreción de esteroides producida por las gónadas, la función del cuerpo lúteo, la implantación y el desarrollo del embrión (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021 ; Rostamtabar, et al, 2021).

En cuanto a su vinculación con las afecciones que caracterizan al síndrome metabólico, se ha demostrado que los niveles de IL-6 se encuentran relacionados estrechamente con la resistencia a la insulina (IR), las enfermedades cardiovasculares y con la obesidad. Asimismo, se sabe que los niveles séricos de IL-6, son mayores en mujeres con SOP que en mujeres sanas (Vaisi-Raygani & Asgari, 2021; Rostamtabar et al., 2021). Por otra parte, se ha observado que la secreción de IL-6 en los adipocitos está asociada con su tamaño. Por ello, se secreta más IL-6 tras un aumento de peso. Así, las mujeres obesas con SOP presentan una mayor expresión de IL-6 en comparación con las mujeres no obesas con SOP (Rostamtabar, et al., 2021). Por lo tanto, en un estado de obesidad, los andrógenos provocan una respuesta inmunitaria en pacientes con SOP (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021). Asimismo, en un estudio realizado por Lin et al., se observó que las concentraciones altas de IL-6 estaban relacionadas con los niveles de resistencia a la insulina (RI), sobre todo en la población de mujeres con las variantes alélicas de Asp RIS-2 homocigótico. Además, observaron que, al administrar metformina en estas mujeres, que también presentaban SOP, se redujo significativamente los niveles de IL-6 (Lin, et al., 2011). Del mismo modo, diferentes autores han mostrado que la disfunción ovárica está relacionada a un aumento en el nivel de IL-6 (Rostamtabar, et al, 2021). Por último, algunos estudios sugieren que las mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico tienen una concentración mayor de IL-6 respecto a los controles (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021).

TNF- α en el SOP

La citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es generada por diferentes células como los neutrocitos, los macrófagos activados y los fibroblastos, las células endoteliales de los ovarios y células epiteliales (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021; Rostamtabar, y otros, 2021). Esta se puede detectar en el fluido folicular durante la ovulación en la mujer, así como, en ovocitos, células de la teca y células de la granulosa. Asimismo, la sobreexpresión de TNF- α es detectada en los tejidos ováricos y líquido folicular de pacientes con cáncer de ovario (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021). El mecanismo del TNF- α lo lleva a cabo a través de la activación de la vía JNK. Una de las implicaciones sugeridas de este en el aparato reproductor femenino es la inhibición de la expresión de genes implicados en la producción de progesterona, lo que provocaría una disminución en la producción de dicha hormona y con ello una reducción de la ovulación. Por otra parte, los altos niveles de TNF- α pueden motivar la proliferación de las células de la teca y así provocar una hiperplasia en los folículos. También, TNF- α inhibe a

la adenil ciclasa afectando a la esteroidogénesis de las células de la teca y la granulosa y a la regresión del cuerpo lúteo (Rostamtabar, et al., 2021). De este modo, se ha mostrado que los niveles de expresión de TNF- α en el líquido folicular (FF) son mayores en mujeres infértiles con SOP (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021).

En relación con el síndrome metabólico y el SOP, los resultados de un estudio realizado en 2014 sugirieron que el sistema TNF- α podría contribuir a la patogénesis de obesidad, RI e hiperandrogenismo en mujeres con SOP (Thathapudi, et al., 2014). Además, los altos niveles séricos de esta citocina muestran un estado de inflamación crónica con posibles implicaciones en el futuro relacionadas con la aparición de cáncer, enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares en adolescentes con SOP (Pawelczak, Rosenthal, Milla, Liu, & Shah, 2014). Se sabe que el TNF- α bloquea la fosforilación de la tirosina quinasa del receptor de insulina, implicándose por ello en la RI asociada a la obesidad. En añadidura, este marcador inflamatorio contribuye a la patogenia de obesidad y RI en mujeres con SOP (Abraham Gnanadass, Divakar Prabhu, & Valsala Gopalakrishnan, 2021). En un metaanálisis realizado por Gao et al., se sugirió que la concentración circulante de TNF- α elevada en mujeres con SOP estaba relacionada con la resistencia a la insulina y el exceso de producción de andrógenos, pero no con el índice de masa corporal (Gao, Gu, & Yin, 2016). Algunos investigadores han revelado una correlación positiva entre los niveles de IL-6 y TNF- α con los de leptina. Así, se ha observado que mujeres con SOP presentan una concentración de leptina más alta que los sujetos sanos. De hecho, se tiene en conocimiento que un aumento en la sangre de las concentraciones de leptina es un factor de riesgo potencial para el desarrollo del síndrome metabólico (Rostamtabar, et al., 2021). Por último, un estudio piloto identificó una correlación positiva entre el cáncer de endometrio y el TNF- α , cuyo desarrollo podría ser más habitual en mujeres con SOP (Pawelczak, Rosenthal, Milla, Liu, & Shah, 2014).

Endometriosis

Otra afección relacionada con efectos indeseables en la reproducción femenina, es la endometriosis, un trastorno crónico e inflamatorio que se caracteriza por la formación de parches de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad uterina, normalmente en ovarios, trompas de Falopio y detrás del útero (National Institute of Mental Health, 2020) ; Vannuccini et al., 2016). Se ha informado que esta afecta del 30 al 71% de las mujeres con infertilidad y al 10% de las que se encuentran en edad reproductiva. También se tiene en conocimiento que del 30 al 50 % de las mujeres que tienen endometriosis, son infértiles (Vannuccini et al., 2016;

Vaisi-Raygani & Asgari , 2021). Esta enfermedad puede tener un impacto en la foliculogénesis, la ovulación, la fecundación y en el desarrollo embrionario. Además, puede disminuir la capacidad de implantación y en mujeres embarazadas aumentar el riesgo de pérdida del embarazo o parto prematuro, preeclampsia, muerte fetal y neonatal, problemas de placenta, hipertensión, diabetes mellitus y colestasis gestacional (Vaisi-Raygani & Asgari , 2021) (Frincu, et al., 2021). De hecho, se cree que los malos resultados de los embarazos en mujeres con endometriosis se podrían explicar con el aumento de las vías inflamatorias locales y sistémicas y las especies reactivas de oxígeno (Reis, Petraglia, & Taylor, 2013). También se ha visto que las mujeres con endometriosis tienen un mayor riesgo de alergia, enfermedad autoinmune, infección, cáncer (de ovario, de mama y melanoma), enfermedades coronarias y síndrome metabólico (Terzic, et al., 2021).

En las mujeres con endometriosis, el microambiente de los parches se encuentra repleto de componentes inmunológicos. Las células inmunitarias, ante la imposibilidad de eliminar las células endometriales, liberan mediadores inflamatorios, de la angiogénesis y factores de crecimiento, produciendo una inflamación crónica local, además de aumentar la invasión y proliferación de las células del endometrio (Vaisi-Raygani & Asgari , 2021). Del mismo modo, en estas mujeres también se ha observado un ambiente hiperinflamatorio a nivel sistémico (Farland et al., 2021). Asimismo, en diferentes investigaciones han encontrado niveles elevados de marcadores inflamatorios en pacientes con endometriosis, incluidos IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , VEGF y MAC (Sikora et al., 2018; Farland et al., 2021; Jin et al., 2022). Además, se ha sugerido que en las adherencias de mujeres con endometriosis, la expresión continuada de estas citocinas promueven la activación de NF-kappa (Bruner-Tran et al., 2013) la cual a su vez fomenta la patogenia de dicha enfermedad al estimular la inflamación y la proliferación e inhibir la apoptosis de las células en los sitios de crecimiento endometrial ectópico (González-Ramos, Defrère, & Devoto, 2012).

Un signo característico del síndrome metabólico es un alto índice de masa corporal (IMC) o una cintura muy ancha. En diferentes estudios se ha observado una relación inversa entre el IMC y la endometriosis (Liu & Zhang, 2017; Holdsworth-Carson et al., 2018). A su vez, se ha visto una mayor gravedad de la enfermedad asociada a mujeres con obesidad y una baja frecuencia de endometriosis en estadio I en mujeres obesas (Holdsworth-Carson et al., 2018). De manera similar, una investigación reciente sugiere que un alto IMC podría estar vinculado a un riesgo relativamente menor de endometriosis (Liu & Zhang, 2017). En contraposición, algunos autores consideran que el IMC no es una medida ideal, dado que no

refleja muchos de los factores que establecen el exceso de peso, la tendencia familiar, la influencia del género y la genética (Pantelis, Machairiotis, & Lapatsanis, 2021). Sin embargo, otros plantean usar esta medida para subclasificar la endometriosis (Westerman & Kuhnt, 2022). Por otra parte, con relación al riesgo de padecer diabetes tipo 2, unos hallazgos recientes indicaron que, en general, las mujeres con endometriosis no poseen un mayor riesgo de sufrir esta afección. No obstante, entre los subgrupos de este mismo estudio que presentaban bajo riesgo de diabetes tipo 2 (mujeres sin antecedentes de infertilidad o diabetes gestacional y mujeres no obesas), la endometriosis se relacionó con un aumento moderado del riesgo de diabetes tipo 2 (Farland et al., 2021). También, se ha relacionado la endometriosis con un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares (Rafi et al., 2021 ; Okoth et al., 2021). En una investigación realizada en 2021, revelaron que las pacientes de estudio con endometriosis presentaban un estado de hipercoagulabilidad debido a la inflamación, lo que promovía la aterosclerosis y las complicaciones asociadas (Rafi et al., 2021).

IL1 en la endometriosis

Como se ha venido tratando, la IL-1 es una citocina proinflamatoria importante y crítica en la endometriosis (Mehrabadi et al., 2022). Se ha demostrado que esta citocina favorece el crecimiento de las células endometriales ectópicas al estimular la síntesis de factores angiogénicos por parte de estas. Además, se ha visto que tanto estas células como las células eutópicas en mujeres con endometriosis, muestran una mayor sensibilidad a IL-1. Esto hace que reaccionen de forma desmedida y secreten quimiocinas, factores angiogénicos y factores de remodelación tisular como las metaloproteinasas de la matriz (Akoum, Al-Akoum, Lemay, Maheux, & Leboeuf, 2008). De hecho, Mehradabi et al., mostraron que un desequilibrio en la expresión de la proteína accesoria del receptor de IL-1 soluble (sIL-1RAcP) podría afectar a la progresión de la enfermedad (Mehrabadi et al., 2022).

Por otra parte, se ha notificado ampliamente la sobreexpresión de IL-1 β así como sus acciones en mujeres con endometriosis (Yu, Berga, Zou, & Taylor, 2019). Algunos investigadores plantean incluso la posibilidad de que sean la IL-1 β y niveles elevados de TNF- α , los responsables del inicio de los componentes patógenos de la endometriosis a través de un mecanismo desconocido (Mu et al., 2018). Al mismo tiempo, se sabe que esta citocina puede perturbar la fertilidad al interrumpir la decidualización del endometrio. Conjuntamente, la IL-1 β se ha relacionado con la infertilidad primaria idiopática, aborto espontáneo recurrente, preeclampsia y parto prematuro (Yu, Berga, Zou, & Taylor, 2019). También se ha informado sobre los efectos embriotóxicos que producen la citocina IL-1 (Akoum, Al-Akoum, Lemay,

Maheux, & Leboeuf, 2008). Finalmente, algunos autores consideran los elevados niveles circulantes de IL-1 β como el marcador plasmático más predictivo para esta enfermedad (Mu et al., 2018).

IL6 en la endometriosis

La citoquinina multifuncional IL-6 se incrementa en el suero y en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis según diferentes estudios (Kang, et al, 2014; Mu, et al., 2018; Jiang, Jiang, & Xue, 2019). Además, se ha demostrado que las altas concentraciones séricas de esta citocina están relacionadas con la aparición de infertilidad asociada a la endometriosis. (Malvezzi, Hernández, Piccinato, & Podgaec, 2019). Algunos autores incluso consideran que, la dolorosa patogenia de esta afección podría estar asociada al aumento de IL-6 en el líquido folicular de mujeres con endometriosis, así como a diferentes factores de riesgo, como la dispareunia, los ciclos menstruales irregulares y la dismenorrea (Ghodsi, Hojati, Attaranzadeh, & Saifi, 2022). En un estudio realizado en 2018, los investigadores dedujeron que los elevados niveles de IL-6 observados previamente en mujeres, más que ser un factor causal era fruto de la propia enfermedad (Mu, et al., 2018). Sin embargo, en estudios anteriores se observó que la etiología de la endometriosis estaba correlacionada con las perturbaciones relacionadas con IL-6 e IL-6R. Lo que otearon estos investigadores fue que el incremento en el líquido peritoneal de sIL-6R potenciaba la actividad de IL-6 y a su vez se promovía el desarrollo de la endometriosis (Li, et al, 2017). Además, esta citocina también juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad al interferir con la inmunidad celular. En pacientes con endometriosis se ha visto que los macrófagos activados aumentan en número y liberan más IL-6. Esto a su vez aumenta la secreción de haptoglobina, formándose un bucle de retroalimentación positiva que facilita la supervivencia del endometrio ectópico, al permitirse la adhesión de las células endometriales ectópicas a la superficie de los macrófagos y disminuir la fagocitosis, promoviéndose así la aparición y el desarrollo de la enfermedad (Li, et al, 2017; Kang, et al, 2014). Tal y como se ha comentado con anterioridad, el desarrollo de los parches se ha asociado con inflamación, proliferación celular e invasión. Recientemente se ha comprobado que las proteínas E de las células del epitelio glandular ectópicas median la expresión de NOTCH1 inducida por IL-6, lo que podría promover el desarrollo de lesiones endometriósicas (Song, et al, 2020). Finalmente, los resultados de una investigación realizada en 2019 sugieren que tanto los niveles de IL-6 como los de IL-37 podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico de endometriosis (Jiang, Jiang, & Xue, 2019).

TNF- α en la endometriosis

Como comentamos con anterioridad, TNF- α es una citoquina proinflamatoria fundamental en diferentes procesos inflamatorios y se cree que desempeña un papel clave en la patogenia de la endometriosis (Scholl, Bersinger, Kuhn, & Mueller, 2009). Esta citoquina se encuentra en el líquido folicular y generalmente se expresa en los ovocitos y en el cuerpo lúteo, jugando un papel importante en el desarrollo folicular ovárico, la ovulación, la remodelación de los tejidos ováricos, la esteroidogénesis, la lisis del cuerpo lúteo y la atresia (Yamamoto, et al., 2015). También se tiene en conocimiento su expresión en las células de las lesiones endometriósicas (Nothnick & Alali, 2016). Se ha demostrado que TNF- α , se encuentra elevada tanto en el suero, como en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis (Nothnick & Alali, 2016; Wang, Ma, & Song, 2018). Mu et al. observaron que los elevados niveles de esta citocina en sangre estaban relacionados positivamente con el riesgo de endometriosis entre las mujeres menores de 40 años (Mu, et al., 2018). Además, en estudios in vitro se ha demostrado que TNF- α estimula diferentes sucesos celulares, como la adhesión e inducción de proteasas y mediadores inflamatorios, que llevan al establecimiento y progresión de la endometriosis (Nothnick & Alali, 2016). También, media la expresión de genes regulados por estrógenos a través del receptor de estrógeno α (ER α), implicados en la proliferación, crecimiento e invasión de tejidos y aumentan la actividad transcripcional en las células del endometrio (Gori, et al., 2011). Por otro lado, en un estudio realizado en 2013, encontraron que las altas concentraciones de TNF- α y de otras citoquinas en los embriones incubados de pacientes con quistes de chocolate, estaban relacionadas con la disminución significativa de la tasa de desarrollo de blastocistos y con el aumento del porcentaje de células apoptóticas en estos embriones (Chen, et al., 2013). Adicionalmente, en cultivos de células de la granulosa de mujeres con endometriosis se observó un aumento significativo de la producción TNF- α . Esto les indicó a los investigadores que, el ambiente proinflamatorio producido por esta citocina podría influir en la calidad del ovocito (Falconer, et al, 2009). En otra investigación, se mostró que existía una correlación causal entre los niveles de TNF-a en el líquido folicular y la extensión del dolor en la endometriosis (Scholl, Bersinger, Kuhn, & Mueller, 2009). Finalmente, se ha informado que el polimorfismo -1031 T/C en el promotor del gen TNF- α podría utilizarse como marcador para identificar a las mujeres en riesgo de desarrollar esta enfermedad (Abutorabi, Baradaran, Sadat Mostafavi, Zarrin, & Mardanian, 2015).

Respuesta ovárica deficiente

La respuesta ovárica deficiente (POR) hace referencia a la escasa obtención de ovocitos ante una estimulación ovárica controlada en un tratamiento de fecundación in vitro (FIV) o de transferencia de embriones (Abu-Musa, Haahr, & Humaidan, 2020). Esto lleva a una disminución de las tasas de implantación, embarazo y aumento de la tasa de abortos espontáneos (Rittenberg, et al., 2011; Gong, et al., 2020). Las mujeres con esta afección se suelen distribuir según la clasificación POSEIDON que divide a las pacientes en cuatro subgrupos de acuerdo con una combinación de elementos: edad, marcadores de reserva ovárica y marcadores de respuesta ovárica (Abu-Musa, Haahr, & Humaidan, 2020). En la actualidad, a pesar del uso de diferentes protocolos de estimulación y otros tratamientos, los resultados de FIV de pacientes con POR siguen siendo bajos (Gong, et al., 2020).

En relación con el síndrome metabólico, diferentes estudios han explorado el efecto en la FIV de la obesidad. Por un lado, se ha visto que las mujeres con obesidad y POR presentan bajas tasas de fertilización y embarazo clínico. Además, en este mismo estudio se observó que la obesidad disminuyó significativamente los resultados de la FIV en mujeres con POR (Vural, Vural, & Çakıroğlu, 2015). Rittenberg et al, encontraron una asociación entre el IMC elevado y los resultados adversos de embarazo en mujeres con sobrepeso u obesas que se sometían a un tratamiento de FIV/ICSI, incluidas una disminución de las tasas de nacidos vivos (Rittenberg, et al., 2011). Finalmente, diferentes estudios han vinculado al estrés oxidativo en el envejecimiento ovárico con la patogénesis de POR (Luddi, et al., 2016). Un estudio reciente reveló niveles elevados de estrés oxidativo en mujeres con POR que se sometieron a FIV (Gong, et al., 2020). Además, en los ovocitos de mujeres con baja respuesta ovárica se observaron morfologías anormales, disfunción y un bajo número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) (Gong, et al., 2020).

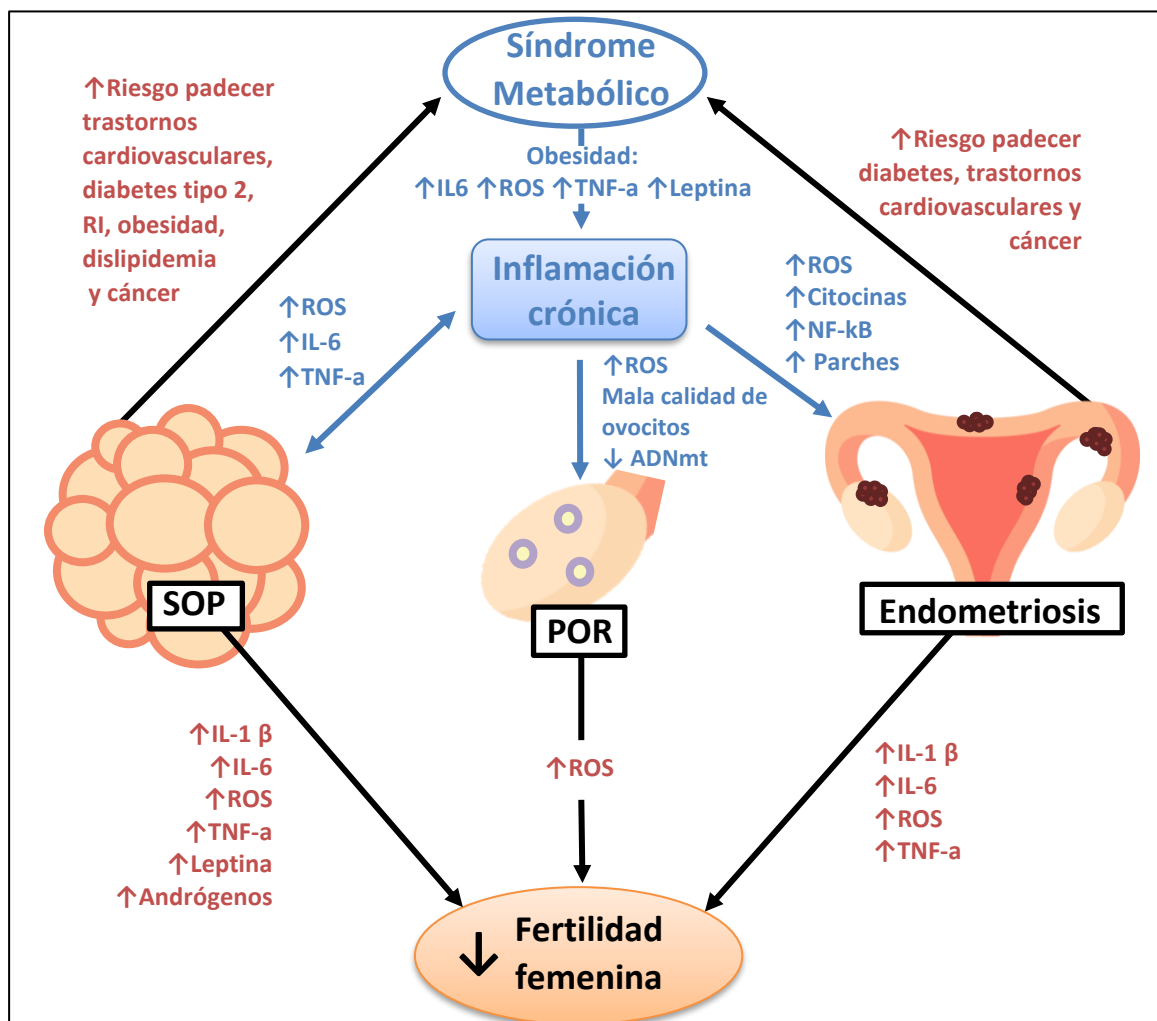


Figura 3. Resumen de las relaciones entre el síndrome metabólico, la inflamación crónica y las principales afecciones que afectan a la reproducción femenina.

Conclusiones:

1. El SOP está asociado con muchos de los trastornos que caracterizan al síndrome metabólico. En mujeres con SOP los niveles de TNF-a, IL6 e IL-1 β se encuentran elevados.
2. Las mujeres con endometriosis tienen mayor riesgo de aparición de síndrome metabólico. En estas los niveles de TNF-a, IL6 e IL-1 β también se encuentran elevados.
3. La obesidad y el sobrepeso están relacionadas con la endometriosis, con el SOP y con la POR.
4. El aumento de ROS se asocia con la disfunción ovárica tanto en mujeres con SOP como en mujeres con la POR.
5. Las altas concentraciones de IL-6 están relacionadas con la infertilidad de mujeres con SOP o con endometriosis.
6. TNF-a contribuye a la patogenia de la endometriosis y la patogenia de la obesidad y RI en mujeres con SOP.

Conclusions:

1. PCOS is associated with many disorders that characterize the metabolic syndrome. In women with PCOS, TNF-a, IL6, and IL-1 β are elevated.
2. Women with endometriosis are at increased risk of metabolic syndrome. In this women TNF-a, IL6, and IL-1 β are elevated.
3. Obesity and overweight are related to endometriosis, PCOS, and POR.
4. Increased ROS is associated with ovarian dysfunction in women with PCOS and those with POR.
5. High concentrations of IL-6 are related to infertility in women with PCOS or endometriosis.
6. TNF-a contributes to the pathogenesis of endometriosis and the pathogenesis of obesity and IR in women with PCOS.

Bibliografía

- Abraham Gnanadass, S., Divakar Prabhu, Y., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2021). Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Archives of gynecology and obstetrics*, 303(3), 631–643. doi:10.1007/s00404-020-05951-2
- Abu-Musa, A., Haahr, T., & Humaidan, P. (2020). Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2110. doi:10.3390/ijms21062110
- Abutorabi, R., Baradaran, A., Sadat Mostafavi, F., Zarrin, Y., & Mardanian, F. (2015). Evaluation of Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphism Frequencies in Endometriosis. *International journal of fertility & sterility*, 9(3), 329-337. doi:10.22074/ijfs.2015.4548
- Akoum, A., Al-Akoum, M., Lemay, A., Maheux, R., & Leboeuf, M. (2008). Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertility and sterility*, 89(6), 1618-1624. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.019
- Ali, A. T. (2015). Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska gynekologie*, 80(4), 279–289. Obtenido de <https://www.prolekare.cz/en/journals/czech-gynaecology/2015-4-3/polycystic-ovary-syndrome-and-metabolic-syndrome-52866>
- Awlaqi, A. A., Alkhayat, K., & Hammadeh, M. E. (2016). Metabolic Syndrome and Infertility in Women. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 4(3), 89-95.
- Boots, C. E., & Jungheim, E. S. (2015). Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Seminars in reproductive medicine*, 33(4), 270-275. doi:10.1055/s-0035-1554928
- Bruner-Tran, K. L., Herington, J. L., Duleba, A. J., Taylor, H. S., & Osteen, K. G. (2013). Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva ginecologica*, 65(2), 199-213.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., . . . Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. Obtenido de <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chen, Y. J., Wu, H. H., Liao, W. T., Tsai, C. Y., Tsai, H. W., Chao, K. C., . . . Li, H. Y. (2013). A tumor necrosis factor- α inhibitor reduces the embryotoxic effects of endometriotic peritoneal fluid. *Fertility and sterility*, 100(5), 1476-1485. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1985
- Falconer, H., Sundqvist, J., Gemzell-Danielsson, K., von Schoultz, B., D'Hooghe, T. M., & Fried, G. (2009). IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*, 18(4), 582-588. doi:10.1016/s1472-6483(10)60138-1
- Farland, L. V., Degnan, W. J., Harris, H. R., Tobias, D. K., & Missmer, S. A. (2021). A prospective study of endometriosis and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 64(3), 552-560. doi:10.1007/s00125-020-05347-6
- Ferrazzi, E., & Sears, B. (2015). *Metabolic Syndrome and Complications of Pregnancy*. New York: Springer. doi:10.1007/978-3-319-16853-1

- Frincu, F., Carp-Veliscu, A., Petca, A., Badiu, D. C., Bratila, E., Cirstoiu, M., & Mehedintu, C. (2021). Maternal-Fetal Outcomes in Women with Endometriosis and Shared Pathogenic Mechanisms. *Medicina*, 57(11), 1258. doi:10.3390/medicina57111258
- Gao, L., Gu, Y., & Yin, X. (2016). High Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS one*, 11(10), e0164021. doi:10.1371/journal.pone.0164021
- Garruti, G., Depalo, R., Vita, M. G., Lorusso, F., Giampetruzzi, F., Damato, A. B., & Giorgino, F. (2009). Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 19(4), 552-563. doi:10.1016/j.rbmo.2009.05.010
- Ghodsi, M., Hojati, V., Attaranzadeh, A., & Saifi, B. (2022). Evaluation of IL-3, IL-5, and IL-6 concentration in the follicular fluid of women with endometriosis: A cross-sectional study. *International journal of reproductive biomedicine*, 20(3), 213-220. doi:10.18502/ijrm.v20i3.10713
- Gong, Y., Zhang, K., Xiong, D., Wei, J., Tan, H., & Qin, S. (2020). Growth hormone alleviates oxidative stress and improves the IVF outcomes of poor ovarian responders: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 18(1), 91. doi:10.1186/s12958-020-00648-2
- González-Ramos, R., Defrère, S., & Devoto, L. (2012). Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertility and sterility*, 98(3), 520-528. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.021
- Gori, I., Pellegrini, C., Staedler, D., Russell, R., Jan, C., & Canny, G. O. (2011). Tumor necrosis factor- α activates estrogen signaling pathways in endometrial epithelial cells via estrogen receptor α . *Molecular and cellular endocrinology*, 345(1-2), 27-37. doi:10.1016/j.mce.2011.06.043
- Hadley, M. E., & Levine, J. E. (2007). *Endocrinology* (sexta ed.). Upper Saddle River, NJ : Pearson Prentice Hall.
- Heffner, L. J., & Schust, D. J. (2014). *The Reproductive System at a Glance* (cuarta ed.). Wiley.
- Holdsworth-Carson, S. J., Dior, U. P., Colgrave, E. M., Healey, M., Montgomery, G. W., Rogers, P. A., & Girling, J. E. (2018). The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 10(2), 79-87. doi:10.1177/2284026518773939
- Hsieh, Y. C., Yang, P. K., & Chen, M. J. (2021). Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility & Reproduction*, 3(4), 125-135. doi:10.1142/S2661318221500158
- Jiang, J., Jiang, Z., & Xue, M. (2019). Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(7), 571-575. doi:10.1080/09513590.2018.1554034
- Jin, L., Ruan, X., Jin, J., Wang, Y., Zhang, Y., Zhou, Q., . . . Mueck, A. O. (2022). Infertile women with endometriosis possess differences in cytokine levels in various tissues. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 1-5. doi:10.1080/09513590.2022.2060961

- Jones, R. E., & Lopez, K. H. (2014). *Human Reproductive Biology* (cuarta ed.). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-382184-3.01001-1.
- Kang, Y. J., Jeung, I. C., Park, A., Park, Y. J., Jung, H., Kim, T. D., . . . Yoon, S. R. (2014). An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Human reproduction*, 29(10), 2176-2189. doi:10.1093/humrep/deu172
- Li, S., Fu, X., Wu, T., Yang, L., Hu, C., & Wu, R. (2017). Role of Interleukin-6 and Its Receptor in Endometriosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 3801–3807. doi:10.12659/msm.905226
- Lin, Y. S., TSai, S. J., Lin, M. W., Yang, C. T., Huang, M. F., & Wu, M. H. (2011). Interleukin-6 as an early chronic inflammatory marker in polycystic ovary syndrome with insulin receptor substrate-2 polymorphism. *American journal of reproductive immunology*, 6, 527-533. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01059.x
- Liu, Y., & Zhang, W. (2017). Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(29), 46928–46936. doi:10.18632/oncotarget.14916
- Luddi, A., Capaldo, A., Focarelli, R., Gori, M., Morgante, G., Piomboni, P., & De Leo, V. (2016). Antioxidants reduce oxidative stress in follicular fluid of aged women undergoing IVF. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 14(1), 57. doi:10.1186/s12958-016-0184-7
- Maged, A. M., Fahmy, R. M., Rashwan, H., Mahmood, M., Hassan, S. M., Nabil, H., . . . Darwish, M. (2019). Effect of body mass index on the outcome of IVF cycles among patients with poor ovarian response. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 144(2), 161-166. doi:10.1002/ijgo.12706
- Malvezzi, H., Hernández, C., Piccinato, C. A., & Podgaec, S. (2019). Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*, 158(1), 1-12. doi:10.1530/REP-18-0618
- Mehrabadi, A. Z., Aghamohamadi, N., Khoshmirsafa, M., Aghamajidi, A., Pilehforoshha, M., Massoumi, R., & Falak, R. (2022). The roles of interleukin-1 receptor accessory protein in certain inflammatory conditions. *Immunology*, 166(1), 38-46. doi:doi.org/10.1111/imm.13462
- Mu, F., Harris, H. R., Rich-Edwards, J. W., Hankinson, S. E., Rimm, E. B., Spiegelman, D., & Missmer, S. A. (2018). A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis. *American journal of epidemiology*, 515-522.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (18 de mayo de 2022). *National Institutes of Health;U.S. Department of Health and Human Services*. Recuperado el 16 de junio de 2022, de NHLBI: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome>
- National Institute of Mental Health. (2020). *About Endometriosis*. Recuperado el 3 de abril de 2022, de <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/endometri/conditioninfo>
- Nothnick, W., & Alali, Z. (2016). Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. *F1000Research*, 5. doi:10.12688/f1000research.7504.1

- Okoth, K., Wang, J., Zemedikun, D., Thomas, G. N., Nirantharakumar, K., & Adderley, N. J. (2021). Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom: a retrospective matched cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 1598–1609. doi:10.1111/1471-0528.16692
- Pantelis, A., Machairiotis, N., & Lapatsanis, D. P. (2021). The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity. *TheScientificWorldJournal*, 6653677.
- Pawelczak, M., Rosenthal, J., Milla, S., Liu, Y. H., & Shah, B. (2014). Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 27(6), 356-359. doi:10.1016/j.jpog.2014.01.104
- Plant, T. M., & Zeleznik, A. J. (2015). *Knobil and Neill's physiology of reproduction* (4 ed., Vol. 1). (A. Press, Ed.) Elsevier Science & Technology.
- Popovic, M., Sartorius, G., & Christ-Crain, M. (2019). Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: is there a (patho)-physiological role for interleukin-1? *Semin Immunopathol*, 447-459. doi:10.1007/s00281-019-00737-4
- Rafi, U., Ahmad, S., Bokhari, S. S., Iqbal, M. A., Zia, A., Khan, M. A., & Roohi, N. (2021). Association of Inflammatory Markers/Cytokines with Cardiovascular Risk Manifestation in Patients with Endometriosis. *Mediators of inflammation*, 3425560. doi:10.1155/2021/3425560
- Reis, F. M., Petraglia, F., & Taylor, R. N. (2013). Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Human reproduction update*, 19(4), 406-418. doi:10.1093/humupd/dmt010
- Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., & El-Toukhy, T. (2011). Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 23(4), 421-439. doi:10.1016/j.rbmo.2011.06.018
- Rostamtabar, M., Esmaeilzadeh, S., Tourani, M., Rahmani, A., Baei, M., Shirafkan, F., . . . Nouri, H. R. (2021). Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *Journal of cellular physiology*, 236(4), 824-838. doi:10.1002/jcp.29912
- Saatcioglu, H., Cuevas, I., & Castrillon, D. (2016). Control of Oocyte Reawakening by Kit. *PLoS genetics*, 12(8). doi:10.1371/journal.pgen.1006215
- Schmidt, J., Weijdegård, B., Mikkelsen, A. L., Lindenberg, S., Nilsson, L., & Brännström, M. (2014). Differential expression of inflammation-related genes in the ovarian stroma and granulosa cells of PCOS women. *Molecular human reproduction*, 20(1), 49-58. doi:10.1093/molehr/gat051
- Scholl, B., Bersinger, N. A., Kuhn, A., & Mueller, M. D. (2009). Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 25(11), 701-706. doi:10.3109/09513590903159680
- Sikora, J., Smycz-Kubańska, M., Mielczarek-Palacz, A., Bednarek, I., & Kondera-Anasz, Z. (2018). The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. *Immunology letters*, 31-37. doi:doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011
- Skinner, M. K. (2018). *Encyclopedia of Reproduction* (segunda ed.). Gezondheidszorg: Elsevier Inc.

- Snider, A. P., & Wood, J. R. (2019). Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*, 158(3), 79-90. Recuperado el 17 de marzo de 2022, de <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/158/3/REP-18-0583.xml>
- Song, Y., Su, R. W., Joshi, N. R., Kim, T. H., Lessey, B. A., Jeong, J. W., & Fazleabas, A. T. (2020). Interleukin-6 (IL-6) Activates the NOTCH1 Signaling Pathway Through E-Proteins in Endometriotic Lesions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(5), 1316-1326. doi:10.1210/clinem/dgaa096
- Terzic, M., Aimagambetova, G., Kunz, J., Bapayeva, G., Aitbayeva, B., Terzic, S., & Laganá, A. S. (2021). Molecular Basis of Endometriosis and Endometrial Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9274. doi:10.3390/ijms22179274
- Thathapudi, S., Kodati, V., Erukkambattu, J., Katragadda, A., Addepally, U., & Hasan, Q. (2014). Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 18(9), 605-609. doi:10.1089/gtmb.2014.0151
- Vaisi-Raygani, A., & Asgari, R. (2021). Association of inflammation with female reproductive system disorders. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*, 1(2), 67-73. doi:10.22034/CAJMPSI.2021.02.03
- Vannuccini, S., Clifton, V. L., Fraser, I. S., Taylor, H. S., Critchley, H., & Giudice, L. C. (2016). Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 104-115. doi:10.1093/humupd/dmv044
- Vural, F., Vural, B., & Çakiroğlu, Y. (2015). The Role of Overweight and Obesity in In Vitro Fertilization Outcomes of Poor Ovarian Responders. *BioMed research international*, 781543. doi:10.1155/2015/781543
- Wang, X. M., Ma, Z. Y., & Song, N. (2018). Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(9), 2513-2518. doi:10.26355/eurrev_201805_14899
- Westerman, R., & Kuhnt, A.-K. (2022). Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*, 66-74. doi:10.1016/j.rbms.2021.09.002
- Yamamoto, Y., Kuwahara, A., Taniguchi, Y., Yamasaki, M., Tanaka, Y., Mukai, Y., . . . Irahara, M. (2015). Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries. *Reproductive medicine and biology*, 14(3), 107-115. doi:10.1007/s12522-014-0201-5
- Yu, J., Berga, S. L., Zou, W., & Taylor, R. N. (2019). Interleukin-1 β inhibits estrogen receptor- α , progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: implications for endometriosis. *Molecular human reproduction*, 25(10), 625-637. doi:10.1093/molehr/gaz045
- Zavatta, A., Parisi, F., Mandò, C., Scaccabarozzi, C., Savasi, V., & Cetin, I. (2022). Role of Inflammation on the Reproductive Function and Pregnancy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 1–16. doi:10.1007/s12016-021-08907-9

Дьяконов, С. А. (2016). Метаболический синдром и репродуктивная система женщин. *Проблемы репродукции*, 22(2), 37-43. doi:10.17116/repro201622237-43