



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**RELACIÓN ENTRE LA CANTIDAD DE GRASA VISCERAL Y  
LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE HORMONA  
ANTIMÜLLERIANA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUB-ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

DRA. VANIA SANTOVEÑA SANTOVEÑA

**DIRECTOR DE TESIS:**

DR. LORENZO GONZALEZ BERCHELMANN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

MONTERREY, NUEVO LEÓN. FEBRERO 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis representa una meta más alcanzada y con ella culmina otra etapa en este proceso de aprendizaje.

Agradezco a mi familia, especialmente a mi hijo y a mi esposo por estar siempre a mi lado, apoyarme, tenerme paciencia y por impulsarme a ser mejor persona cada día. A mis padres y hermanas por haber confiado siempre en mí y por haberme apoyado en todas mis ocurrencias. A mi familia política por ser mi familia aquí en Monterrey y por siempre hacerme sentir que no estoy sola. Gracias a mis amigos por estar siempre en los momentos más importantes.

Agradezco a mis mentores, en especial al Dr. Pedro Galache Vega por la confianza al aceptarme como parte de este programa de sub-especialidad y por todas sus enseñanzas tanto en el área profesional como personal. Al Dr. Roberto Santos Haliscak, al Dr. Pablo Díaz Spíndola y a todos los profesores por toda la enseñanza y por inspirarme con su ejemplo y profesionalismo.

Agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. Lorenzo González Berchelmann; a nuestro jefe de enseñanza, el Dr. Julio César Rosales De León y al director médico del Centro de Fertilidad IECH, el Dr. Iram Obeso Montoya por compartir sus conocimientos, por ser mis modelos a seguir, por confiar en mí y por enseñarme que el trabajo y profesionalismo puede ir de la mano con la amistad. A la Dra. Ashanti Aguilar y el Dr. Alberto Dávila por todas sus enseñanzas.

Agradezco al personal de laboratorio, principalmente al Biol. Genaro García, Q.C.B. Samuel López y Q.C.B. Oswaldo González por su paciencia y orientación en un área que al inicio resultaba desconocida para nosotros.

A todo el personal del Centro de Fertilidad IECH y de gineco obstetricia integral, tanto a las maestras Lulú y Leo, las enfermeras y personal administrativo y de limpieza por su apoyo y por crear un excelente ambiente de trabajo.

A la Q.C.B. Militza Rogers, a la Lic. Karla Cantú y al Dr. Salomón Alvarado por que sin su apoyo y compromiso esta tesis no hubiera sido posible.

A mis compañeros residentes por hacer del trabajo y el aprendizaje algo divertido, por su amistad y por su complicidad.

Gracias a Dios por ayudarme a cumplir tantas metas y por permitirme seguir en este camino de la vida.

Muchas Gracias.

# ÍNDICE

<b>Tema</b>	<b>Página</b>
1.0 Introducción	6
2.0 Marco teórico	
2.1 Reserva ovárica	7
. Pruebas para determinar la reserva ovárica	
. Determinación sérica de Hormona Folículo estimulante (FSH)	
. Cuenta folicular antral (CFA)	
. Determinación sérica de Hormona Antimülleriana (HAM)	
. Pruebas de reserva ovárica como predictores de edad ovárica o infertilidad	
2.2 Obesidad y reproducción femenina	15
2.3 Composición corporal	16
. Métodos para evaluar la composición corporal	
. Grasa corporal	
. Grasa visceral	
2.4 Estrés oxidativo e inflamación sistémica crónica	21
. Inflamación sistémica crónica y reproducción femenina	
. Inflamación sistémica crónica y envejecimiento	
3.0 Planteamiento del problema	24
4.0 Hipótesis	
4.1 Hipótesis de investigación	25
4.2 Hipótesis nula	
4.3 Hipótesis alterna	

5.0	Objetivos	25
5.1	Objetivo general	
5.2	Objetivos secundarios	
6.0	Materiales y métodos	26
6.1	Diseño del estudio	
6.2	Población y muestra	
6.3	Muestreo y cálculo	
6.4	Grupos de estudio	
7.0	Criterios de selección	28
7.1	Criterios de inclusión	
7.2	Criterios de exclusión	
7.3	Criterios de eliminación	
8.0	Instrumentos y procedimientos	29
8.1	Procesos y métodos de confiabilidad	
	. Pasos iniciales	
	. Primer contacto	
	. Toma de muestra de sangre	
	. Valoración de la composición corporal	
	. Seguimiento	
8.2	Herramientas	
8.3	Análisis estadístico	
9.0	Resultados	32
10.0	Discusión	38
11.0	Conclusión	41
12.0	Bibliografía	42

## 1.0 INTRODUCCION

El hecho de que conforme avanza la edad de la mujer disminuye la reserva ovárica, ha sido ampliamente estudiado.<sup>1</sup> Sin embargo, algunas mujeres presentan una disminución prematura de la reserva ovárica que hasta el momento no está del todo claro por que sucede.

La obesidad provoca efectos sobre el organismo que pueden interferir con la fertilidad de la mujer.<sup>2,3</sup> Se han realizado estudios para valorar si la obesidad también pudiera estar involucrada en la disminución de la reserva ovárica observada en algunas mujeres jóvenes y aun que algunas publicaciones reportan una relación entre el incremento del índice de masa corporal (IMC) y la disminución de la reserva ovárica,<sup>4,5,6,7</sup> otros autores no han encontrado diferencias,<sup>8</sup> por lo que no hay resultados concluyentes.

Algunas áreas de la medicina responsabilizan específicamente a la grasa visceral de los efectos negativos proinflamatorios sobre las células.<sup>9,10,11</sup> El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que en disfunción puede llegar a incrementar niveles de citosinas inflamatorias y ocasionar estrés oxidativo. La presencia continua de un estado inflamatorio altera la función de las células de diversos órganos y puede ocasionar enfermedades. Se ha demostrado una relación entre la elevación de la concentración sérica de marcadores inflamatorios con la disminución de la reserva ovárica, por lo que los ovarios son órganos que pudieran no estar exentos del efecto negativo de la inflamación sistémica crónica.

## 2.0 MARCO TEORICO

### 2.1 Reserva ovárica

La reserva ovárica es un fenómeno clínico complejo que está influenciado por variables como la edad, la genética y el medio ambiente.<sup>12</sup>

Una mujer nace con aproximadamente 2 millones de folículos primordiales y debido a un proceso de atresia folicular natural, para el momento de su menarca tendrá únicamente alrededor de 400,000. Al llegar a los 30 años, el número de folículos habrá disminuido hasta aproximadamente 25,000 y así continuará disminuyendo progresivamente conforme avanza la edad, al igual que la calidad de los ovocitos.<sup>13</sup>

La reserva ovárica disminuida (DOR, por sus siglas en inglés) se refiere a aquellas mujeres en edad reproductiva que están menstruando pero que su fecundidad y respuesta a la estimulación ovárica está reducida en comparación con mujeres de su misma edad.<sup>13</sup> La disminución de la reserva ovárica es irreversible y la velocidad a la que una mujer pierde sus folículos primordiales varía considerablemente.<sup>14</sup>

### **Pruebas para valorar la reserva ovárica**

Las pruebas para valorar la reserva ovárica surgieron en la década de 1980 cuando las técnicas de reproducción asistida empezaron a tener popularidad. La finalidad de medir la reserva ovárica era predecir la respuesta a la hiperestimulación ovárica e intentar predecir la probabilidad de un embarazo.<sup>14</sup>

La primera prueba para medir la reserva ovárica surgió en 1988 y fue la cuantificación de hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) en día 3 del ciclo menstrual, seguido por la prueba de estimulación con citrato de clomifeno en 1989, la estimulación con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) en ese mismo año, la cuantificación sérica de inhibina B junto con la cuenta folicular antral en 1997 y finalmente la determinación sérica de hormona antimülleriana (HAM) en el 2002.

14 15 16  
, ,

La mayoría de estas pruebas tienen un valor predictivo muy bajo debido a que son determinaciones indirectas de la reserva ovárica o a que tienen una variabilidad intraciclo importante. Las pruebas de estimulación se dejaron de utilizar debido a que para determinarlas se requería más de una visita de la paciente al consultorio.<sup>17</sup>

El objetivo de estas pruebas es identificar a las pacientes con DOR que son más propensas a tener una baja respuesta a la estimulación e identificar a las pacientes con mayor riesgo para desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).<sup>17</sup>

### **Determinación sérica de hormona folículo estimulante.**

Consiste en una prueba indirecta para determinar la reserva ovárica y se basa en el principio de que por ausencia de retroalimentación negativa de los estrógenos, la cantidad de FSH incrementará conforme disminuya la reserva. Al inicio del ciclo menstrual, tanto el estradiol como la inhibina B se encuentran bajos por lo que no hay supresión del eje hipotálamo - hipófisis - ovarios. Las mujeres con reserva ovárica normal tienen suficiente producción de hormonas ováricas en esta etapa del ciclo para mantener normales los niveles de FSH; a diferencia de las mujeres con DOR que tendrán una elevación de FSH sugestiva de una

disminución de folículos primordiales y por lo tanto una disminución de la reserva ovárica.<sup>14</sup>

El uso de la determinación sérica de FSH como marcador de reserva ovárica también tiene ciertas limitaciones: tiene variabilidad inter e intraciclo, requiere un eje hipotálamo-hipófisis-ovario funcional y no es suficientemente sensible para uso clínico ya que únicamente las elevaciones tienen significado.<sup>15</sup> Para aumentar la sensibilidad de la prueba, es recomendable acompañarla de una determinación sérica de estradiol. La FSH dentro de rangos normales pero con un estradiol elevado sugiere una disminución de la reserva ovárica debido a que las elevaciones prematuras de FSH en la fase folicular temprana de estas mujeres, pueden desencadenar una elevación del estradiol que retroalimenta a la secreción de FSH y enmascara una elevación anormal. La determinación de FSH junto con estradiol en día 3 del ciclo disminuye la incidencia de resultados falsos negativos.

<sup>18, 19</sup>

La FSH tienen alta especificidad (45-100%) para predecir una pobre respuesta a la estimulación ovárica, sin embargo tiene una baja sensibilidad (11-86%). En cuanto a predecir embarazo, sigue siendo una prueba específica (50-100%) pero mucho menos sensible (3-65%). Tiene un valor predictivo positivo alto pero un valor predictivo negativo bajo. No tiene valor predictivo para síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>18, 19</sup>

### **Determinación de la cuenta folicular antral (CFA)**

La CFA es la suma de los folículos en ambos ovarios observada por medio de ultrasonido en la fase folicular temprana (día 2-4 del ciclo menstrual). Los folículos antrales son aquellos que miden entre 2-10 mm de diámetro en un plano de dos dimensiones. Su precisión depende del equipo de ultrasonido con que se evalúe y del médico que lo maneja. El punto de corte para considerar una baja

reserva ovárica es de 3 - 4 folículos (combinación de ambos ovarios) y tiene una especificidad hasta del 73 - 97% para predecir una pobre respuesta ovárica.<sup>14</sup>

### **Determinación sérica de hormona antimülleriana (HAM).**

La HAM es una glicoproteína dimérica miembro de la súper familia del factor tumoral de crecimiento beta (TGF- $\beta$ , por sus siglas en inglés) que fue aislada y purificada por primera vez en 1984.<sup>20,21</sup> Es secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales y pre antrales y su función consiste en inhibir la activación de los folículos primordiales y regular la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH.<sup>22</sup> La expresión de la HAM en la mujer empieza en la semana 25 de gestación y continúa hasta la menopausia. Sus niveles séricos se correlacionan con la cantidad de folículos antrales presentes.<sup>23</sup> En los folículos primordiales y primarios los niveles de HAM se encuentran bajos. Posteriormente, cuando se convierten en folículos pre antrales y antrales, la HAM incrementa progresivamente hasta sus niveles máximos para después disminuir ya que el folículo alcanza los 9 mm.<sup>24</sup>

La HAM inhibe la expresión del gen de la aromatasa inducido por FSH en las células de la granulosa. La disminución de la producción de HAM coincide con la elevación de la expresión de la aromatasa P450 que inicia cuando los folículos alcanzan los 6 - 8 mm, permitiendo que los andrógenos producidos por la estimulación de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) en las células de la teca se aromaticen a estrógenos por medio de la estimulación de FSH. La HAM producida por los folículos pre antrales y antrales disminuye la sensibilidad a la FSH y limita el número de folículos que crecen mientras que una disminución posterior en el folículo dominante elimina la limitación de la actividad de la aromatasa inducida por FSH para promover la síntesis de estrógeno.<sup>24</sup>

Cuando no hay HAM, los folículos primordiales son reclutados más rápido, resultando en más folículos en crecimiento hasta ocasionar el agotamiento del

“pool” de folículos a edad temprana. La HAM tiene un efecto inhibitorio en el reclutamiento folicular previniendo la entrada de folículos primordiales en el “pool” de los folículos en crecimiento y el agotamiento prematuro folicular. También reduce el número de receptores de LH en las células de la granulosa el cual también es un proceso inducido por FSH.

La medición de los niveles de HAM como marcador de reserva ovárica tiene muchos beneficios sobre los otros marcadores. Sus niveles plasmáticos se mantienen estables de un ciclo a otro e incluso durante el mismo ciclo debido a que el folículo dominante y el cuerpo lúteo no secretan HAM (la CFA y FSH deben ser evaluadas a más tardar el día 5 del ciclo). Además de la poca variabilidad, la HAM es útil cuando la CFA no puede realizarse por vía vaginal y se dificulta su visualización por vía abdominal como es el caso de las pacientes obesas.<sup>25</sup>

Una de las desventajas de la determinación sérica de HAM como marcador de reserva ovárica es la discrepancia de los resultados entre laboratorios debido a la utilización de diferentes técnicas. Los niveles de HAM usualmente se miden por medio de ELISA. Anteriormente, la mayoría de los estudios se hacían utilizando dos tipos de ELISA: el DSL 10-14400 o el inmunotech IOTA11893 IVD, EU. Estas pruebas utilizan diferentes anticuerpos primarios contra la HAM y diferentes estándares por lo que los resultados reportados difieren sustancialmente. Posteriormente salió al mercado la prueba de HAM gen II(A79765) que vino a reemplazar a las otras dos. Esta prueba ya es muy utilizada en todo el mundo por lo que generalizar su uso para estandarizar estudios resultaría más práctico. Los valores de HAM determinados con esta prueba son mayores que los determinados con las otras pruebas. Esto ocasiona que existan discrepancias entre los estudios actuales y los anteriores.<sup>1</sup>

Du *et al.* realizaron un estudio en 1590 mujeres sanas originarias de China y reportaron que los niveles de HAM varían significativamente en las mujeres de la

misma edad cronológica por lo que ellos recomiendan utilizar como referencia los siguientes rangos:

Edad	Niveles séricos de HAM
20 – 25 años	2.06 – 12.66 ng/mL
25 – 30 años	1.77 – 13.83 ng/mL
30 _ 33 años	1.48 – 11.45 ng/mL
33 – 37 años	0.87 – 9.76 ng/mL
37 – 40 años	0.56 – 9.49 ng/mL
40 – 55 años	0.08 – 5.70 ng/mL

Du, X. *et al.* Age-specific normal reference range for serum anti-müllerian hormone in healthy Chinese Han women: a nationwide population-based study. *Reproductive sciences* **23**, 1019–1027 (2016)

Se considera que mujeres con niveles de HAM por debajo del percentil 5 para su grupo de edad, tienen una reserva ovárica disminuida (DOR).<sup>1</sup> El envejecimiento ovárico se relaciona a la calidad y cantidad de la reserva de los folículos ováricos. El número de folículos disminuye de forma no lineal conforme avanza la edad de la mujer.<sup>1</sup>

Du et al. establecieron estos grupos de edad basado en estudios previos que determinaban los niveles de HAM de acuerdo a la edad. Reportaron que los niveles de HAM son estables entre los 8 y 25 años de edad y que disminuyen de forma importante a partir de los 30 años.<sup>26</sup> Otros estudios manejan como punto de corte para observar disminución significativa a partir de los 33 años<sup>27</sup> y con mayor rapidez a partir de los 37 años.<sup>28</sup>

### **Pruebas de reserva ovárica como predictores de edad ovárica e infertilidad.**

Steiner et al demostraron que la determinación de la reserva ovárica con HAM y FSH no predice la probabilidad de padecer infertilidad en una población sin problemas conocidos de infertilidad. Con lo anteriormente mencionado, se

sugiere que la disminución de la reserva ovárica no es la causa de la infertilidad como tal.<sup>29</sup>

Debido a que el ovario de la mujer contiene el suministro de folículos ováricos para toda su vida, su periodo reproductivo depende de su reserva ovárica. Es decir, los óvulos son finitos. La fertilidad de la mujer disminuye varios años antes de la menopausia y generalmente se le atribuye al incremento de errores en el proceso de la meiosis, resultado de la mala calidad ovocitaria relacionada con la edad de la mujer.<sup>30</sup>

El éxito de una fertilización in vitro (FIV) depende de muchos factores, pero dentro de los más importante se encuentra tanto de la cantidad como de la calidad de los ovocitos. El resultado del FIV tienen peores pronósticos en las pacientes de mayor edad y el bajo índice de nacidos vivos en estas pacientes se atribuye a una pobre respuesta a la estimulación ovárica, a la cantidad limitada de ovocitos capturados y a la mala calidad de sus gametos que incrementa el riesgo de aneuploidías, la falla de implantación y los abortos espontáneos.<sup>13, 31, 32</sup>

Aún no queda claro si la disminución de la calidad ovocitaria que ocurre con la edad está relacionada únicamente con la edad cronológica o si el ambiente hormonal del envejecimiento ovárico también juega un papel importante.<sup>30</sup> Una hipótesis propone que la pérdida de los folículos ocasiona cambios hormonales al final de la vida reproductiva (como la elevación de la FSH) que son perjudiciales para el desarrollo ovocitario, produciendo ovocitos de mala calidad con un riesgo incrementado de aneuploidía. De acuerdo a esta hipótesis, la disminución de la calidad ovocitaria relacionada con la edad es el resultado de la reducción de la cantidad de ovocitos.<sup>30</sup>

Generalmente, los marcadores de reserva ovárica se reportan anormales a medida que la cantidad y calidad ovocitaria disminuye con la edad, pero la edad cronológica no siempre refleja el potencial reproductivo. A pesar de la edad

cronológica joven, las mujeres con DOR tienen ambientes hormonales similares a las mujeres mayores. En las mujeres jóvenes con DOR aún no queda claro si los resultados anormales de las pruebas de función ovárica predicen también una pobre calidad ovocitaria.<sup>30,33</sup>

Se ha sugerido que la edad no protege contra los efectos adversos de la disminución de la reserva ovárica por que estas pacientes no solo tienen una pobre respuesta a la estimulación, si no también tienen índices mayores de aborto lo que sugiere que también tienen una pobre calidad ovocitaria.<sup>18</sup> Debido a esto, las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con DOR independientemente de la edad, suelen ir enfocadas a la donación de gametos.<sup>34</sup> Publicaciones más recientes contradicen a estos estudios al encontrar similares tasas de embarazo en pacientes con niveles basales de FSH normales y elevados.<sup>35</sup> Los valores de FSH podrían entonces ser un mal predictor para los resultados de una FIV como se pensaba anteriormente, principalmente en pacientes jóvenes.<sup>36,37,38,39,40,41</sup>

Aunque la disminución de la cantidad de ovocitos se correlaciona con los niveles elevados de FSH conforme avanza la edad, la correlación entre la FSH basal y la calidad ovocitaria aún no está clara. La aneuploidía fetal se atribuye principalmente a un error en la meiosis I materna.<sup>42</sup> Hay dos teorías 1) Influencia de la edad cronológica en el ovario y 2) hipótesis del “pool” ovocitario limitado, que sugiere que la frecuencia de una aneuploidía está inversamente relacionada al tamaño del “pool”.<sup>33</sup> Se ha reportado que la FSH basal elevada tiene un valor predictivo positivo para el riesgo de aneuploidía fetal.<sup>43,44</sup> Sin embargo, estos estudios han sido cuestionados por muchos otros autores que no encontraron dicha relación.<sup>45,46,47</sup>

En el 2017 Bishop *et al.* publicaron que los casos de las pacientes con DOR (evaluada con FSH basal y CFA) no se asociaron con incremento en la tasa de aborto. Tampoco se encontraron asociaciones de la CFA con la pérdida

gestacional.<sup>48</sup> Hay otros estudios más pequeños que reportan resultados contradictorios. Shahine *et al.* encontraron que la tasa de aneuploidía fue mayor en mujeres con DOR.<sup>49</sup> Katz-Jaffe *et al.* reportaron que 35.1% de las pacientes con DOR tuvieron embriones aneuploides en comparación con 14.3% de las mujeres con reserva ovárica normal.<sup>50</sup> Los resultados de estos dos estudios sugieren que la edad ovárica (no la edad cronológica) se relaciona con el riesgo de aneuploidía.<sup>30</sup>

Algunos autores sugieren que los marcadores de reserva ovárica utilizada en el estudio de Bishop *et al.* pudieron haber limitado los resultados y que lo ideal hubiera sido utilizar los valores de HAM.<sup>30</sup> Katz-Jaffe *et al.* reportaron que las mujeres con DOR (definido por FSH >10 junto con HAM <1) tuvieron mayor proporción de blastocistos aneuploides (77.2%) comparado con las mujeres que se clasificaron como DOR únicamente en base a la FSH (58.5%).<sup>50</sup>

## **2.2 Obesidad y reproducción femenina**

La obesidad afecta la reproducción humana tanto en pacientes femeninos como en pacientes masculinos.<sup>2,3</sup> El tejido adiposo tiene influencia sobre el metabolismo de las hormonas esteroideas sexuales. La androgenicidad aumenta conforme incrementa el índice de masa corporal (IMC) debido a una mayor expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de los andrógenos en el tejido adiposo y por lo tanto, hay un aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por la actividad de la aromatasa.<sup>51</sup> La producción aumentada de hormonas esteroideas sexuales y la disminución de la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas esteroideas, incrementa la biodisponibilidad hormonal y ocasiona un efecto de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo - hipófisis - gonadal que afecta la foliculogénesis ovárica.<sup>51</sup> Se cree que la obesidad también tiene un efecto apoptótico en las células de la

granulosa que puede causar atresia de los folículos y disminuir la producción de hormona antimülleriana (HAM).<sup>4</sup>

Diversos estudios han buscado relación entre el IMC con la calidad ovocitaria y embrionaria y reportan que no influye la elevación del IMC en ninguno de los dos parámetros.<sup>52, 53, 54</sup> Sin embargo, hay evidencia de que un IMC bajo si puede afectar la calidad de los ovocitos.<sup>55</sup>

Algunos autores sugieren que la obesidad se relaciona con una disminución de la reserva ovárica.<sup>4, 5, 6, 7</sup> Este dato es apoyado por estudios previos en los que se reportó que las pacientes con mayor IMC tienen menores concentraciones séricas de inhibina B y por lo tanto, disminución de la función de los ovarios.<sup>56</sup> Otras publicaciones reportan que sí existe dicha disminución de la reserva ovárica en las pacientes que aumentan de peso, pero que esta disminución únicamente se observa en aquellas mujeres que ya tenían una DOR previa.<sup>57</sup> Por el contrario, otros estudios reportan que no existe ninguna relación entre el IMC y los niveles séricos de HAM<sup>8</sup> y que incluso la pérdida de peso puede mejorar la función reproductiva pero no modifica los marcadores de reserva ovárica.<sup>58</sup>

### **2.3 Composición corporal**

El análisis de la composición corporal constituye una parte fundamental para la valoración del estado nutricional y la salud de una persona. La composición corporal es definida como una rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación *in vivo* de los componentes del cuerpo y las relaciones cuantitativas entre ellos.<sup>59</sup> A lo largo de la historia se han establecido diversos modelos de composición corporal. Actualmente el modelo de los 2 componentes o bicompartamental es el más utilizado en los seres humanos. Este modelo divide al organismo en la masa grasa total y la masa libre de grasa.<sup>60</sup>

La masa grasa total tiene una densidad de 0,9007 g/ml a una temperatura de 36 grados centígrados y representa un componente esencial para la reserva energética con variaciones en los sujetos según su edad y sexo. Se encuentra compuesta por 83% de tejido graso y aunque se considera que la masa grasa total no contiene proteínas ni agua, en realidad estas representan el 3 y 13% respectivamente. Del total de tejido graso, un porcentaje se encuentra localizado a nivel subcutáneo y otro porcentaje se acumula a nivel visceral. La grasa visceral tiende a tener un crecimiento exponencial con relación a la edad y a acumularse más en los varones en comparación con las mujeres. Así mismo, se ha demostrado que existe un componente hereditario en el patrón de acumulación de grasa a este nivel. <sup>61</sup>

La masa libre de grasa está compuesta por minerales, proteínas, glucógeno y agua. En este compartimento se encuentra agrupada el agua corporal total intracelular y extracelular por lo que presenta un grado de hidratación medio del 73% con una densidad de 1,100 g/ml a 36 grados centígrados de temperatura en el adulto. El contenido de agua corporal total aumenta con la edad y la relación entre los compartimentos extracelular e intracelular disminuye durante el crecimiento de los niños a razón de 0.4% por año. El agua ubicada en el interior de las células representa el compartimento acuoso más importante, suponiendo el 30 a 40% del peso corporal total y entre el 50 - 70% del volumen de agua corporal total. <sup>61</sup>

### **Métodos para la evaluación de la composición corporal**

Existen diversos métodos para evaluar la composición corporal de un individuo, desde los más sencillos y poco específicos hasta los más complejos. Algunos de los más utilizados son la medición de los pliegues cutáneos, los perímetros corporales, la valoración del índice de masa corporal (IMC) y la bioimpedancia.

La determinación de los pliegues cutáneos consiste en un método de análisis de composición corporal sencillo, no invasivo y de bajo costo por lo que es de los más utilizados. Teniendo en cuenta que el 27 al 42% de la grasa corporal total se encuentra a nivel subcutáneo, el grosor que esta ocupa, supondrá un reflejo de la composición corporal. Desafortunadamente se trata de un método de valoración indirecto por lo que cuenta con muchas limitaciones.<sup>62</sup>

La valoración de la composición corporal por medio de los perímetros corporales es otro de los métodos sencillos más utilizados. Son muchos los perímetros que pueden ser valorados, entre ellos el perímetro del brazo para valorar la masa muscular y su correlación con la reserva proteica. Otro de los perímetros más utilizados es el cálculo del índice cintura-cadera, en el que se evalúan los perímetros en ambas áreas para estimar la cantidad de grasa visceral presente en un individuo. Aunque resulta un método muy sencillo, puede ser poco específico debido a que depende de factores como la masa muscular glútea y la edad de la persona.<sup>61</sup>

El índice de masa corporal (IMC) fue descrito en 1835 por Adolph Quetelet y en la actualidad es el método más utilizado para evaluar el estado nutricional de un individuo.<sup>63, 61</sup> La organización mundial de la salud estableció rangos y los correlacionó con el riesgo de mortalidad que presenta el individuo. Un peso normal es aquel entre 18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso es considerado entre 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup> y arriba de 30 kg/m<sup>2</sup> se establece un diagnóstico de obesidad.<sup>64</sup> El IMC es de las medidas más utilizadas para valorar la adiposidad de un paciente, sin embargo puede haber una variación muy importante entre el grado de acumulación de grasa por región corporal y los valores de IMC de cada persona.<sup>65</sup> La bioimpedancia eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés) es un método indirecto, fácil, simple y no invasivo de estimación de la composición corporal que se basa en la relación entre las propiedades eléctricas del cuerpo humano, la composición de los diferentes tejidos y el contenido total de agua en el cuerpo. La BIA permite estimar el agua corporal total (ACT) y por asunciones basadas en las constantes

de hidratación de los tejidos, se obtiene la masa libre de grasa (MLG) y por derivación, la masa grasa (MG), mediante la simple ecuación basada en dos componentes (MLG kg = peso total kg – MG kg).<sup>66</sup>

## **Grasa corporal**

La dieta, el medio ambiente y la edad, son factores que alteran el crecimiento y el metabolismo del tejido adiposo. La grasa tiene diferentes funciones fisiológicas dependiendo de su localización.<sup>67</sup> Anteriormente, el tejido adiposo era considerado como un órgano para el almacenamiento de energía pero hoy en día sabemos que también secreta una gran cantidad de sustancias proinflamatorias.<sup>67</sup>

Algunos patrones de distribución de grasa han sido asociados a la presencia de estrés oxidativo a diferencia de las estimaciones de obesidad estándar como el IMC.<sup>65</sup> La distribución androide de grasa corporal se asocia a mayor porcentaje de grasa visceral, se correlaciona con la presencia de estrés oxidativo sistémico y se ha asociado a un incremento del riesgo de disfunción metabólica, diabetes, enfermedad cardiovascular y a mayor mortalidad.<sup>67,68</sup> Por el contrario, la distribución ginecoide no se relaciona con estrés oxidativo independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>65</sup> Un hecho que soporta esto, es que una reducción de la grasa con distribución androide, se asocia a una disminución del estrés oxidativo después de un año de seguimiento.<sup>65</sup> Por el contrario, la grasa subcutánea, es aparentemente benigna y no se asocia a inflamación sistémica crónica.<sup>67</sup>

## **Grasa visceral**

La presencia de grasa visceral podría ocasionar anomalías metabólicas

debido a que secreta adipocinas inflamatorias como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la proteína quimiotáctica 1 (MCP-1) y la resistina, las cuales inducen resistencia a la insulina y diabetes.<sup>69</sup>

La importancia de la liberación de adipocinas de la grasa visceral en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica no ha sido muy estudiada debido a la dificultad de acceso al flujo de la vena porta. La vena porta es la que drena la grasa visceral y es la responsable del 80% del total del flujo sanguíneo del hígado. Fontona *et al.* realizaron un estudio en el que obtuvieron muestras sanguíneas de la vena porta y la arteria radial durante las cirugías de “*bypass*” gástrico en pacientes obesos con altas cantidades de grasa visceral. Sus resultados reportaron que las concentraciones de IL-6 en plasma son mayores en la vena porta que en sangre arterial periférica en los pacientes con alta grasa visceral, demostrando así que la grasa visceral es una fuente importante de producción de IL-6 en estos pacientes. Las altas concentraciones de IL-6 se correlacionaron con las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR) lo que sugiere una relación entre la grasa visceral y la inflamación sistémica.<sup>69</sup> La secreción de IL-6 tiene importantes consecuencias metabólicas debido a que estimula la producción hepática de reactantes de fase aguda, desequilibra la glucogénesis mediada por insulina y estimula la gluconeogénesis hepática.<sup>69</sup>

Con la edad, la acumulación de grasa visceral o abdominal tiende a ser mayor, por lo que puede contribuir a la fisiopatología de las enfermedades propias de la edad, o asociadas a esta. El tejido adiposo visceral también podría jugar un papel significativo en la regulación del proceso de envejecimiento.<sup>67, 70, 71</sup> Estudios en ratones han demostrado que la extirpación quirúrgica de la grasa visceral puede alargar la vida media de los roedores así como también mejorar la sensibilidad a la insulina.<sup>72, 73</sup>

## **2.4 Estrés oxidativo e inflamación sistémica crónica.**

El estrés oxidativo (EO) se define como el daño macromolecular por radicales libres y la alteración de *tiol* que lleva a un control disfuncional de la oxidación. El estrés oxidativo contribuye a la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares al inactivar el óxido nítrico y ocasionar una disfunción endotelial.<sup>74</sup> Existen diversas formas de estimar el aumento de EO, como son la disminución de los niveles séricos de glutatión, el nivel elevado de cisteína o el aumento del ratio de oxidación-reducción de aminotiols.<sup>65</sup>

La obesidad se ha asociado a un aumento de los niveles de F2-isoprostano urinario.<sup>75,76</sup> Es considerada un estado de estrés oxidativo sistémico crónico que se caracteriza por un desbalance del estado de oxidación-reducción y alteración de los antioxidantes.<sup>77,78</sup> La acumulación de adipocitos genera especies reactivas de oxígeno ("*reactive oxygen species*") (ROS, por sus siglas en inglés) a través de la activación de la NADPH oxidasa que altera la expresión de las adipocinas inflamatorias como la adiponectina, el inhibidor de la activación del plasminógeno 1, interleucina-6 y proteína citoquimotactica 1, así como la disminución de la producción de las enzimas oxidativas.<sup>79,68</sup> El desbalance de las citosinas inflamatorias y anti inflamatorias media los desórdenes metabólicos y cardiovasculares como la resistencia a la insulina, la diabetes y la aterosclerosis a través del daño a las células endoteliales ocasionado por el estrés oxidativo. El EO reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico en las células endoteliales y causa una alteración del flujo sanguíneo con subsecuente desequilibrio del metabolismo de los lípidos y la regulación de la insulina.<sup>65,80</sup>

### **Inflamación sistémica crónica y reproducción femenina**

La inflamación sistémica crónica puede alterar la dinámica ovárica folicular

normal ocasionando mala calidad del ovocito, anovulación e infertilidad asociada. Tanto la obesidad como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) son patologías que han sido asociadas a inflamación crónica.<sup>81</sup>

La asociación entre obesidad e infertilidad es multifactorial, sin embargo se ha observado un papel importante de la inflamación crónica con los defectos de la foliculogénesis.<sup>82</sup> Se cree que la obesidad tiene impacto en la calidad de los ovocitos, debido a que se ha reportado la captura de ovocitos anormalmente pequeños con una tasa de fertilización menor a la esperada para su edad en un peso dentro del IMC normal.<sup>83,84</sup>

Hay una fuerte correlación entre la obesidad y los niveles de proteína C reactiva (PCR), pero posiblemente más que un IMC elevado, es la presencia de grasa visceral independientemente de la adiposidad total. Los adipocitos viscerales tienden a inducir inflamación crónica.<sup>81</sup> Estudios han sugerido que el aumento del nivel de marcadores de estrés oxidativo en líquido folicular juega un papel importante en la fertilidad.<sup>85</sup>

Una dieta alta en grasas saturadas ocasiona daño mitocondrial reflejado por una alteración en la morfología de las mitocondrias con un incremento compensatorio del número de copias de ácido desoxirribonucleico (ADN) y disfunción mitocondrial. La cantidad de ROS de los ovocitos de estas pacientes se reportó significativamente más elevada.<sup>86,87</sup> El aumento del nivel de marcadores de estrés oxidativo en el líquido folicular juega un papel importante en la fertilidad.<sup>85</sup>

Los ROS son necesarios para la ovulación, pero en exceso son citotóxicos y dañan a los ovocitos por lipotoxicidad.<sup>88</sup> La lipotoxicidad y la inflamación crónica inducen estrés oxidativo en el ovocito impactando en su calidad y por lo tanto en los resultados reproductivos.<sup>89,81</sup>

Se ha establecido claramente que una persona con obesidad tiene mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, existen diferentes fenotipos en las personas obesas y aproximadamente una tercera parte de ellos no tiene los múltiples factores de riesgo que generalmente esperaríamos encontrar en los pacientes obesos como son hipertensión arterial, dislipidemia, glicemias alteradas o inflamación sistémica. Del mismo modo, aproximadamente el 25% de las personas que se encuentran dentro de su peso ideal, tienen múltiples alteraciones metabólicas que incrementan los valores de los marcadores de inflamación sistémica y por consiguiente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>90</sup>

Wildman *et al.* realizaron un estudio en el que clasificaron a los diferentes fenotipos de personas en cuatro grupos basados en su IMC y en la presencia de datos de un síndrome metabólico. Dichos autores realizaron pruebas para medir marcadores de inflamación sistémica crónica y reportaron que las personas obesas, con o sin datos de síndrome metabólico, tenían marcadores de inflamación elevados, sugiriendo que las personas obesas sin datos de síndrome metabólico también tienen un riesgo cardiovascular aumentado aunque no hayan desarrollado datos evidentes. En los grupos de las personas con IMC normal, se reportó que aquellos con datos de síndrome metabólico también tienen marcadores de inflamación sistémica elevados y que por lo tanto a pesar de encontrarse dentro de su peso normal, tienen riesgo elevado para enfermedades cardiovasculares. En aquellos del grupo de peso normal sin factores de riesgo, no se detectó la presencia de marcadores de inflamación sistémica.<sup>91</sup>

### **Inflamación sistémica crónica y envejecimiento**

Hace más de 50 años, Denham Harman propuso el concepto de presencia de radicales libres en relación con el envejecimiento y a partir de ahí se han realizado muchos otros estudios.<sup>92</sup> El envejecimiento se caracteriza por una

concentración elevada de especies reactivas a oxígeno (ROS) y actividad antioxidante limitada lo cual ocasiona lesiones oxidativas como peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, inactivación enzimática, oxidación proteica y daño al ADN.<sup>9, 10, 11, 93, 94</sup>

Las células aerobias producen continuamente especies reactivas derivadas de oxígeno como el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno o el radical hidroxilo. En los individuos sanos hay una producción de ROS baja pero constante que proviene de la cadena respiratoria mitocondrial.<sup>95</sup> La producción de radicales libres en las células está contrarrestada parcialmente por los antioxidantes endógenos celulares para producir un equilibrio en el estrés oxidativo compatible con la viabilidad celular.<sup>95</sup>

### **3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La reserva ovárica es un parámetro importante a evaluar durante el estudio de la pareja infértil. Debido a factores socio - económicos, las mujeres cada vez buscan el embarazo a una mayor edad, por lo que en ellas es esperado encontrar una menor reserva ovárica. Sin embargo, se ha detectado una disminución de dicha reserva en mujeres más jóvenes que en caso extremo puede llevarlas a tener que recurrir a la donación de gametos femeninos como única alternativa para lograr un embarazo.

La relación entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados reproductivos ha sido ampliamente estudiada y diversos estudios han reportado que la obesidad se puede asociar a una disminución de los niveles séricos de hormona antimülleriana. Sin embargo, establecer el diagnóstico de obesidad en base al IMC puede algunas veces no ser tan preciso, ya que los porcentajes de

agua, grasa y masa muscular corporal pueden sobreestimar o subestimar los resultados. <sup>96</sup>

## **4.0 HIPOTESIS**

### **4.1 Hipótesis de investigación**

El aumento en el porcentaje de grasa visceral se relaciona con una menor concentración sérica de hormona antimülleriana.

### **4.2 Hipótesis nula**

El aumento en el porcentaje de grasa visceral no se relaciona con cambios en concentración sérica de hormona antimülleriana.

### **4.3 Hipótesis alterna**

El aumento en el porcentaje de grasa visceral se relaciona con una mayor concentración sérica de hormona antimülleriana.

## **5.0 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

Determinar el grado de asociación entre el porcentaje de grasa visceral medido con bioimpedancia eléctrica sobre la concentración sérica de hormona

antimülleriana.

## **5.2 Objetivos secundarios**

Conocer la composición corporal de las pacientes por medio de bioimpedancia eléctrica y determinar si algún parámetro tiene impacto sobre la concentración sérica de hormona antimülleriana.

Conocer si alguno de los parámetros de la composición corporal se relaciona con la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada, a la cantidad de ovocitos aspirados o a la cantidad de ovocitos maduros obtenidos.

Determinar si la valoración de la composición corporal por medio de bioimpedancia eléctrica de las pacientes con infertilidad puede predecir la respuesta reproductiva.

## **6.0 MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño del estudio**

El siguiente estudio es prospectivo, observacional, transversal, analítico inferencial, realizado en un centro de fertilidad privado. Se incluyeron pacientes mayores de edad (18 años o más) que acudieron a realizarse cuantificación del nivel sérico de la hormona antimülleriana durante el periodo comprendido de mayo 2018 a enero 2019.

## **6.2 Población y muestra**

El presente estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de mayo de 2018 a enero de 2019, tomando los casos de mujeres mayores de edad (18 años o más) que acudieron al Centro de Fertilidad IECH Monterrey, Nuevo León a realizarse una determinación sérica de hormona antimülleriana bajo indicación médica, independientemente el motivo. A las pacientes se les pidió su consentimiento para participar en el estudios, así como se les pidió proporcionar algunos datos sobre sus antecedentes médicos y determinar su composición corporal por medio de bioimpedancia eléctrica. El número de pacientes consideradas para este estudio por cumplir con los criterios de inclusión establecidos fueron un total de 125.

## **6.3 Muestreo y Cálculo de muestra**

Se calculó un tamaño de muestra mínimo de 112 pacientes. Para el cálculo de la muestra se estimó la tasa de sobrepeso/obesidad del 30% y tasa de baja reserva ovárica en 10%, considerando un nivel de confianza del 95%.

## **6.3 Grupos de estudio**

Para lograr el objetivo de este estudio se clasificó a las pacientes a partir de su nivel sérico de HAM en mujeres con nivel normal a aquellas que superaron el mínimo esperado para su grupo de edad y pacientes con HAM baja a quienes tenían concentraciones menores a las mínimas esperadas para su grupo de edad. Para llevar a cabo esta clasificación se tomó como referencia los rangos reportados en el estudio publicado por Du X. *et al.* en la revista Reproductive Sciences en el año 2016.

Como parte de los objetivos secundarios, se identificó a las pacientes que posterior a la valoración de parámetro de composición corporal fueron sometidas a hiperestimulación ovárica controlada con posterior aspiración folicular para captura ovocitaria. Con la finalidad de crear un grupo de pacientes más homogéneo, se realizó una segunda base de datos únicamente con las pacientes donadoras del programa de donación ovocitaria del Centro de Fertilidad IECH. Se trata de mujeres aparentemente sanas que se encuentran entre los 18 y 25 años de edad, tienen niveles séricos de HAM dentro de los rangos considerados como normales para su edad y recibieron los mismos medicamentos para llevar a cabo la hiperestimulación ovárica controlada.

## **7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **7.1 Criterios de inclusión**

- Mujeres mayores de edad (18 años o más) que acuden al Centro de Fertilidad IECH Monterrey.
- Pacientes en quienes se solicitó la cuantificación de nivel sérico de hormona antimülleriana en el laboratorio del Centro de Fertilidad IECH Monterrey.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio, proporcionar datos sobre su historial médico y realizar la valoración de composición corporal por medio de bioimpedancia eléctrica.

### **7.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes que se encuentren en proceso de estimulación ovárica.
- Pacientes con antecedente de cirugía abdominal con involucro de ovarios.
- Pacientes con enfermedades oncológicas.

- Pacientes con un peso corporal mayor de 150kg.
- Pacientes que no aceptaron seguir las indicaciones requeridas para determinar la composición corporal.
- Pacientes que refirieron consumo excesivo de bebidas alcohólicas en las últimas 24 horas.
- Pacientes que se encontraban en periodo menstrual.

### **7.3 Criterios de eliminación**

- Expedientes incompletos.
- Expedientes ilegibles.
- Expedientes extraviados.

## **8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS**

### **8.1 Procesos y métodos de confiabilidad**

#### **Pasos Iniciales**

Se adquirió una báscula de bioimpedancia eléctrica para control corporal premium de la marca Omron® modelo HBF-514CLA.

Se realizó una base de datos para capturar las siguientes variables: número de expediente, nombre, fecha, médico, edad, peso, estatura, IMC, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de masa muscular, calorías basales, edad metabólica, grasa visceral, hormona antimülleriana. Para las pacientes que fueron sometidas a procedimiento de fertilización in vitro se agregaron las siguientes variables: medicamentos para la hiperestimulación ovárica, dosis, tipo de protocolo, ovocitos aspirados, día de aspiración, ovocitos maduros, ovocitos inmaduros, vesículas y

ovocitos atrésicos.

### **Primer contacto**

Se identificó a las pacientes que acudieron al laboratorio del Centro de Fertilidad IECH para realizarse niveles séricos de hormona antimülleriana por indicación médica sin importar la causa. Su primer contacto fue con un médico capacitado quien les explicó la metodología y objetivos del estudio para posteriormente solicitar su consentimiento para participar. Se le solicitó información sobre el motivo por el que se le indicó el estudio y sobre sus antecedentes médicos personales, preguntando específicamente por cirugías abdominales con involucro de uno o ambos ovarios. Se registraron los datos de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Toma de la muestra para estudio de sangre**

Una química capacitada tomó las muestras de sangre para la cuantificación sérica de HAM. Estas mediciones fueron realizadas mediante el reactivo Ultrasensitive AMH/MIS con técnica ELISA por AnshLabs®.

### **Valoración de la composición corporal**

Se encendió la báscula de bioimpedancia eléctrica y se programó con los datos generales de cada paciente, los cuales incluyen: edad, sexo y estatura. Se le pidió a la paciente que se retirara su calzado, colocara las plantas de los pies sobre los electrodos de entrada de corriente de la báscula y las manos sobre los electrodos de salida. En una posición erguida con los brazos extendidos al frente formando un ángulo de 90 grados con el torso, la paciente esperó a que la báscula calculara los parámetros de composición corporal, lo cual toma aproximadamente 15 o 20 segundos. Posteriormente se le pidió a la paciente que bajara de la báscula y se capturaron los datos registrados en la pantalla

digital: peso, IMC, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de masa muscular, calorías basales, edad metabólica y grasa visceral. Los datos obtenidos se capturaron en la base de datos de Excel Microsoft Office.

## **Seguimiento**

Se dio seguimiento a cada una de las pacientes para identificar a aquellas que entraron al programa de fertilización *in vitro* en dicho centro. Se recabaron los datos reportados por el laboratorio de embriología sobre el esquema utilizado para la estimulación ovárica, el número total de óvulos aspirados, óvulos maduros, vesículas y ovocitos atrésicos.

## **8.2 Herramientas**

La captura de datos se realizó de manera manual, seleccionando las relacionadas con el perfil sociodemográfico y clínico de las pacientes; los datos fueron capturados manualmente en una base de datos desarrollada en Excel Microsoft Office para posteriormente ser analizados en el programa IBM SPSS v25 ° R STUDIO 1.0.136 – 3.3.5 ° 2016 MSO Excel 16.0.6925.

## **8.3 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo inicialmente mediante la clasificación de las pacientes de la muestra como pacientes con niveles de HAM normales o bajos para su edad y a partir de este punto de comparación se estudiaron las relaciones entre las variables paramétricas y no paramétricas. Se determinaron medidas de tendencia central, media y desviación estándar de cada uno de los grupos. Se realizaron comparaciones de medias con la prueba t de student para variables cuantitativas, tomando como significativo un valor de  $p < 0.05$ . Por otro

lado, se realizaron comparaciones con la prueba Exacta de Fisher, o Chi cuadrada según la característica de la contingencia.

Para los muestreos categóricos a comparar, se empleó una prueba de la distribución  $\chi^2$  según la característica de la contingencia para describir las diferencias entre los grupos de comparación. Se tomó como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Se realizaron modelos de regresión para estudiar la relación entre los niveles de grasa visceral y grasa total con otras variables del estudio. Así mismo, se realizaron curvas ROC y a través de sus coordenadas y la prueba J de Youden se establecieron puntos de corte para dichas variables.

## 9.0 RESULTADOS

Se analizó una muestra de 125 pacientes mayores de 18 años de edad que acudieron al Centro de Fertilidad por diferentes causas para determinar si el estado nutricional es un parámetro asociado a los niveles séricos de hormona antimülleriana. Las mujeres tuvieron una media de edad de  $30.23 \pm 7.47$  años con una máxima de 47 años, un promedio de  $25.3 \pm 5.48$  kg/m<sup>2</sup> de IMC,  $3.44 \pm 3.01$  ng/ml de hormona antimülleriana y una calificación promedio de  $5.44 \pm 2.21$  de grasa visceral medida por medio de bioimpedancia eléctrica, misma que se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Descriptivos de la muestra total.

	M±DE	Mínimo	Máximo
Edad	30.23 ±7.47	19	47
AMH ng/ml	3.44 ±3.01	0.03	15.99
Nivel de grasa visceral	5.44 ±2.01	1	12
IMC kg/m <sup>2</sup>	25.3 ±5.48	14.8	46.5

IMC: índice de masa corporal; AMH: hormona antimuleriana; M: Media; DE: Desviación Estándar.

Se categorizó a las pacientes a partir de sus niveles de HAM en mujeres con niveles normales a aquellas que superaron el mínimo esperado para su grupo de edad y pacientes con HAM baja a quienes tenían concentraciones menores a las mínimas esperadas para su grupo de edad, de acuerdo al estudio publicado por Du et al. en la revista Reproductive Sciences en el 2016. A partir de este punto de corte se observó que las pacientes con niveles de HAM normales para su edad fueron significativamente más jóvenes ( $29.45 \pm 7.49$  vs.  $33.21 \pm 6.65$ ,  $p=0.0261$ ) y tuvieron una media de valores antropométricos menor, entre ellos peso en kg e IMC ( $24.82 \pm 5.14$  vs.  $27.25 \pm 6.47$ ,  $p<0.05$ ), tasa metabólica basal y grasa visceral ( $5.24 \pm 2.13$  vs.  $6.28 \pm 2.32$   $p<0.05$ ), misma que se expresa en la tabla 2.

Tabla 2. Comparativa de niveles de antimülleriana para la edad y datos antropométricos.

	NORMAL N 100 M $\pm$ DE	BAJA N25 M $\pm$ DE	p	t.test
Edad años	29.45 $\pm$ 7.49	33.21 $\pm$ 6.65	<b>0.0261</b>	-2.2519
Peso kg	64.25 $\pm$ 13.67	71.49 $\pm$ 17.03	<b>0.0262</b>	-2.2503
Estatura m	1.61 $\pm$ 0.05	1.62 $\pm$ 0.05	0.2693	-1.1095
IMC kg/m <sup>2</sup>	24.82 $\pm$ 5.14	27.25 $\pm$ 6.47	<b>0.0467</b>	-2.0092
Grasa total %	37.38 $\pm$ 8.48	40.61 $\pm$ 7.52	0.0845	-1.7393
Musculo %	25.22 $\pm$ 2.97	24.92 $\pm$ 3.12	0.6621	0.4380
Tasa metabólica basal	1333.98 $\pm$ 138.43	1404.08 $\pm$ 171.96	<b>0.0332</b>	-2.1534
Edad metabólica	37.1 $\pm$ 13.84	42.28 $\pm$ 14.92	0.1029	-1.6432
Grasa visceral	5.24 $\pm$ 2.13	6.28 $\pm$ 2.32	<b>0.0341</b>	-2.1431
AMH ng/ml	4.14 $\pm$ 2.97	0.64 $\pm$ 0.63	<b>&lt;0.001</b>	5.8623

IMC: índice de masa corporal; AMH: hormona antimuleriana; M: Media; DE: Desviación Estándar. t.test: Nivel de t de student; p: Valor de p, significancia establecida en  $p < 0.05$ .

Así mismo, se realizó un análisis de área bajo la curva, por el cual a través de las coordenadas se determinó un punto de corte con J de Youden en 5.5 de grasa visceral (AUROC 0.630 J 5.5, SEN 52%, ESP 66%) para comenzar a presentar cambios en los niveles hormonales, por lo cual se estableció en 6 el punto de corte. Se realizó un modelo de regresión logística (ver tabla 3), para determinar si existía una relación significativa entre la grasa visceral y la condición de tener hormona antimülleriana normal o baja donde se determinó un incremento

de 1.13 veces la probabilidad de tener niveles bajos de la hormona antimülleriana por grupo de edad conforme la grasa visceral es mayor a 6 (OR 1.13; CI 1.01-1.26; p= 0.036). Observándose un incremento del 25% en la probabilidad de observar dichos cambios (Figura 1.).

Tabla 3. Resumen del modelo de regresión  
Categoría de AMH  
N 125

Predictores	Risk Ratios	IC	p
(intercept)	0.22	0.11-0.44	<0.001
Grasa Visceral	1.13	1.01-1.26	0.036

Cox y Snell R<sup>2</sup> / Nagelkerke's R<sup>2</sup>  
0.034/0.054

IC: Intervalos de confianza; Nivel de significancia en p <0.05.

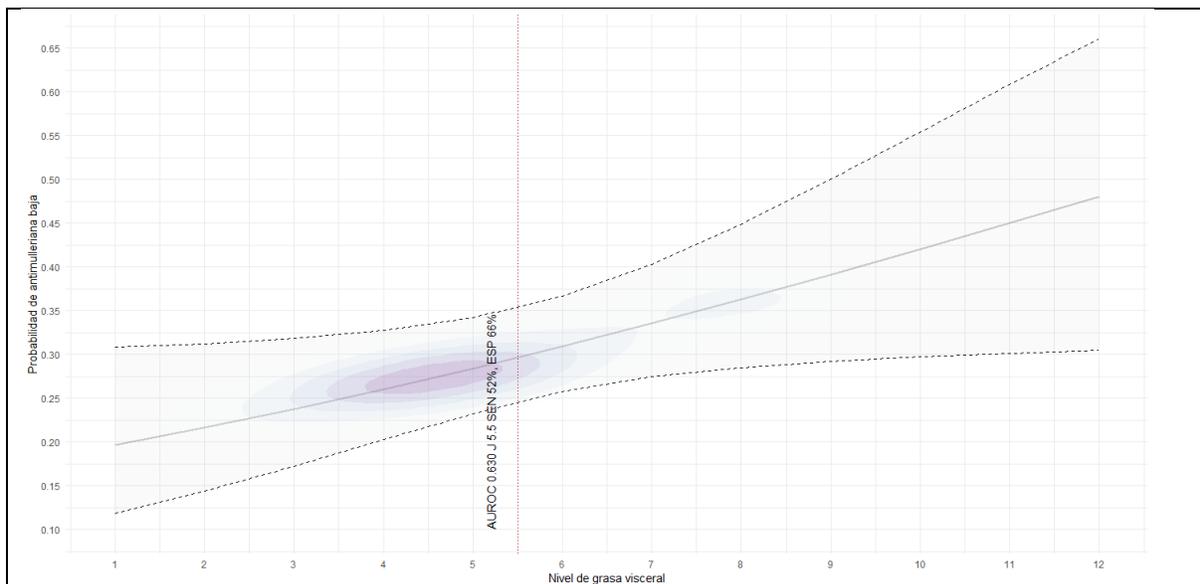


Figura 1. Incremento en la probabilidad de niveles de antimülleriana por debajo del límite bajo para su grupo de edad conforme aumenta la grasa visceral sobre 5.5 AUROC 0.630 J 5.5, SEN 52%, ESP 66%

En dichas comparaciones se observa nuevamente diferencia significativa en las medias de la edad (M 28.01 ±6.82 vs. 35.91 ±5.97, P=<0.001), siendo las mujeres mayores las que mayor cantidad de grasa visceral tienen, así como una

diferencia significativa en los niveles séricos de hormona antimülleriana (M 3.88 ±3.16 vs 2.26 ±2.23, P=0.007).

Tabla 4. Comparaciones a partir de la Cantidad de grasa visceral.

	ABAJO 6	ARRIBA 7		
	M ± DE	M ± DE	p	t.test
Edad años	28.01 ±6.82	35.91 ±5.97	<b>&lt;0.001</b>	-5.9492
Peso kg	59.36 ±9.03	82.67 ±13.17	<b>&lt;0.001</b>	-11.253
Estatura m	1.61 ±0.05	1.61 ±0.06	0.558	0.5874
IMC kg/m <sup>2</sup>	22.74 ±2.76	32.16 ±5.09	<b>&lt;0.001</b>	-
Grasa total %	34.46 ±6.44	47.57 ±4.59	<b>&lt;0.001</b>	10.8628
Musculo %	26.07 ±2.54	22.77 ±2.8	<b>&lt;0.001</b>	6.2590
Tasa metabólica basal	1290.73 ±99.63	1501.29 ±147.11	<b>&lt;0.001</b>	-9.1636
Edad metabólica	31.18 ±8.42	56.41 ±8.81	<b>&lt;0.001</b>	-
Grasa visceral	4.33 ±1.16	8.44 ±1.37	<b>&lt;0.001</b>	16.7933
AMH	3.88 ±3.16	2.26 ±2.23	<b>0.007</b>	2.7430

IMC: índice de masa corporal; AMH: hormona antimuleriana; M: Media; DE: Desviación Estándar.  
t.test: Nivel de t de student; p: Valor de p, significancia establecida en p <0.05.

Adicionalmente, se buscó relación entre las pacientes donadoras del programa de donación ovocitaria del Centro de Fertilidad IECH en donde no se observaron correlaciones (Correlaciones de Pearson) entre datos antropométricos y resultados reproductivos. Sin embargo, a través de un modelo de regresión logística se logró establecer una ligera relación entre el porcentaje de grasa corporal total y la cantidad de ovocitos recuperados (OR= 1.07, IC 1.01-1.15; p=0.034) y ovocitos maduros (OR= 1.09, IC 1.01-1.18, p= 0.036) y a través de las coordenadas de una curva ROC que se realizó, se logró obtener el punto J de Youden, que establece el punto de inflexión o punto de corte donde se observa la probabilidad de que la paciente al tener un % de grasa mayor a 30, obtendrá una menor cantidad de ovocitos aspirados (AUROC 0.713 J 19.5 SEN 63.6% ESP

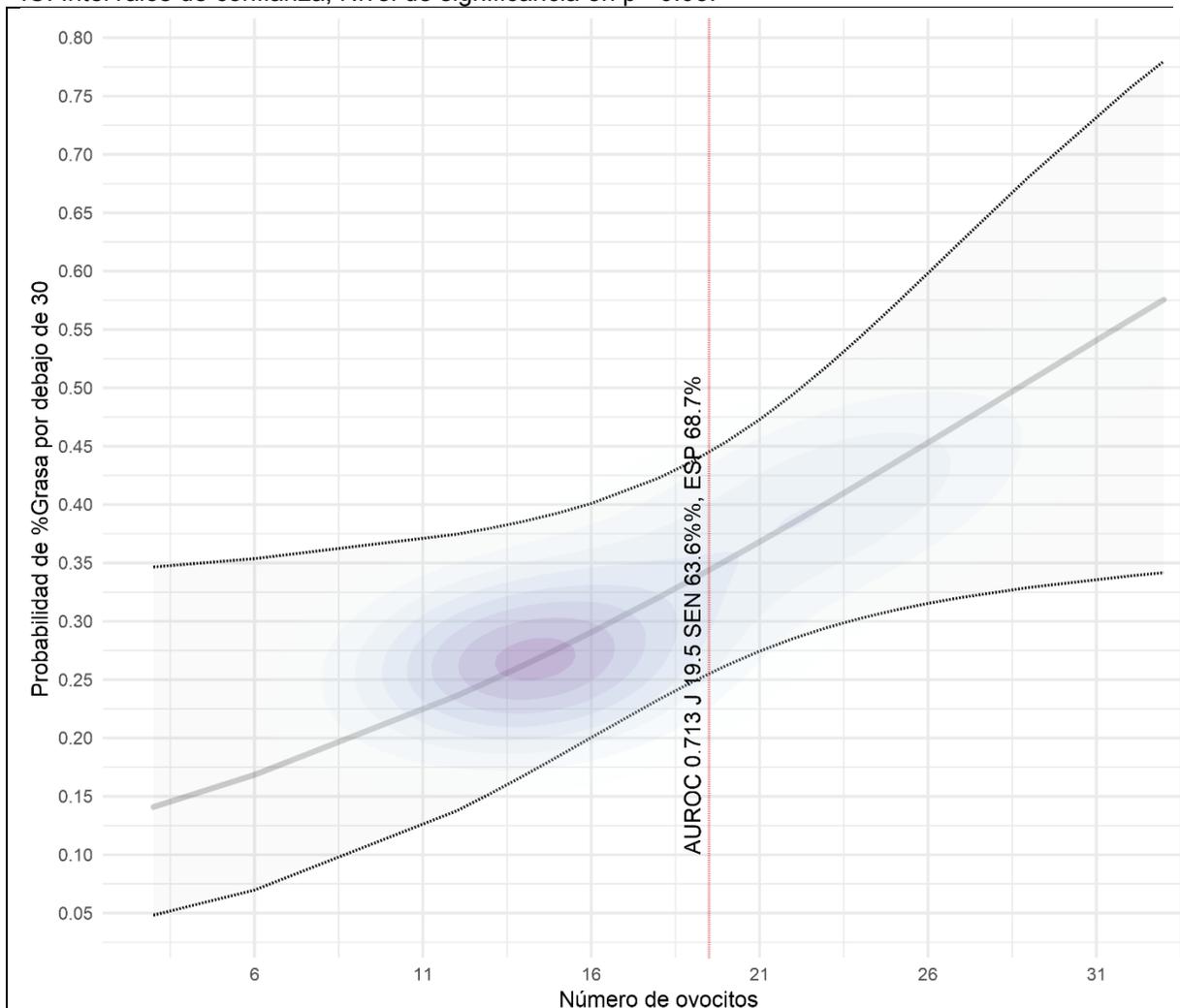
68.7% ), así como ovocitos maduros (AUROC 0.734 J 16.5 SEN 63.6% ESP 78.1%).

Tabla 5. Resumen del modelo de regresión

Categoría de % de Grasa total N 41			
Predictores	Risk Ratios	IC	p
(intercept)	0.13	0.03-0.52	<0.001
Número de ovocitos	1.07	1.01-1.15	0.034

Cox y Snell  $R^2$  / Nagelkerke's  $R^2$   
0.105/0.154

IC: Intervalos de confianza; Nivel de significancia en  $p < 0.05$ .



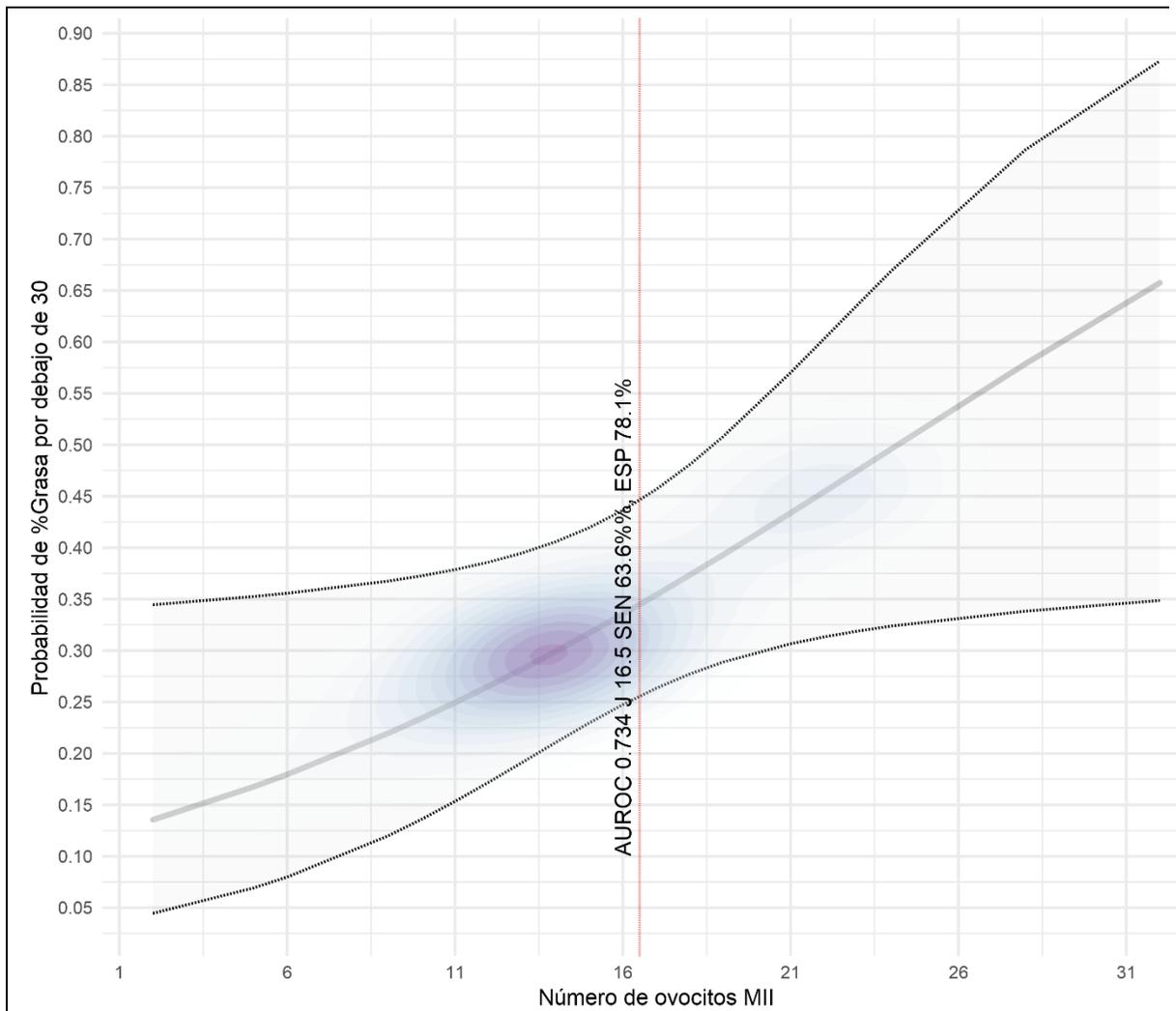
Regresión logística. Pacientes con porcentajes de grasa por debajo de 30% tienen mayores números de ovocitos recuperados con un punto de corte en 19.5 obtenido por medio de las coordenadas de la curva ROC. AUROC 0.713 J 19.5 SEN 63.6% ESP 68.7%.

Tabla 6. Resumen del modelo de regresión  
 Categoría de % de Grasa total  
 N 125

Predictores	Risk Ratios	IC	p
(intercept)	0.13	0.03-0.52	0.004
Número de ovocitos	1.09	1.01-1.18	0.036

Cox y Snell  $R^2$  / Nagelkerke's  $R^2$   
 0.107/0.157

IC: Intervalos de confianza; Nivel de significancia en  $p < 0.05$ .



Regresión logística. Pacientes con porcentajes de grasa por debajo de 30% tienen mayores números de ovocitos recuperados con un punto de corte en 16.5 obtenido por medio de las coordenadas de la curva ROC. AUROC 0.734 J 16.5 SEN 63.6% ESP 78.1%.

## 10.0 DISCUSIÓN

En el área de la medicina reproductiva nos hemos enfrentado a un reto importante con un grupo de pacientes a las que diagnosticamos con infertilidad de causa desconocida. Dentro de estas, se considera que pudieran encontrarse aquellas pacientes jóvenes con los niveles séricos de la hormona antimülleriana (HAM) por abajo del mínimo esperado para su edad.<sup>97</sup> Hasta el momento, se desconoce la causa exacta por la que se produce este posible envejecimiento ovárico prematuro.

No se descarta la presencia de una causa multifactorial; sin embargo, al encontrar alguna relación entre la cantidad de grasa visceral de una mujer y sus niveles séricos de HAM, este estudio pretende acercarse a alguno de los posibles mecanismos de la disminución prematura de la reserva ovárica. Únicamente entendiendo la fisiopatología y el mecanismo por el cual sucede este fenómeno, sería posible crear estrategias preventivas.

Los estudios que se han realizado con la intención de encontrar una relación entre la obesidad y la disminución de la reserva ovárica, han reportado resultados contradictorios.<sup>4, 5, 6, 7, 8</sup> Dichos estudios, clasifican a las pacientes con obesidad en base a su índice de masa corporal (IMC) y aun que éste continúa siendo de los métodos más utilizados para evaluar el estado nutricional de un individuo, es una herramienta que tiende a verse influenciada por diversos factores.

En general, una persona con un IMC mayor debería tener elevado el porcentaje de grasa corporal; pero esto no es necesariamente cierto. Aun que actualmente se sigue utilizando para diagnosticar la obesidad,<sup>64</sup> un IMC elevado únicamente indica que la persona tiene mayor peso en relación a su estatura. La proporción de masa magra, agua y masa grasa corporal puede variar de un individuo a otro y la evaluación por medio del IMC no puede identificar estas diferencias.<sup>61</sup> En cuanto a la cantidad de grasa corporal total, la distribución de grasa subcutánea o visceral tampoco puede ser discriminada por medio de la evaluación del IMC.<sup>64</sup> La importancia de esto, radica en que los efectos proinflamatorios que se

relacionan con la obesidad,<sup>64</sup> no son consecuencia de la cantidad de grasa corporal subcutánea; si no que son desencadenados por las sustancias inflamatorias derivadas de la cantidad de grasa visceral.<sup>67</sup>

Es necesario tener en cuenta que la grasa visceral elevada no es exclusiva de los individuos obesos.<sup>90</sup> Por tal motivo, debiera ser importante identificar principalmente a los pacientes con mayor grasa visceral y mayor potencial a desarrollar inflamación sistémica crónica y no únicamente a los que tienen mayor peso en relación sobre su estatura. Es decir, quizá deberíamos otorgarle mayor importancia a detectar a aquellos pacientes delgados con riesgo elevado de inflamación sistémica crónica.

La presencia de altos niveles de grasa visceral y su efecto en el estrés oxidativo y la inflamación sistémica crónica han sido involucrados en los procesos de envejecimiento celular, al ocasionar lesiones oxidativas como peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, inactivación enzimática, oxidación proteica y daño al ADN.<sup>9, 10, 11, 93, 94</sup>. Los ovarios son órganos que están expuestos a este medio de estrés oxidativo; por lo que sería lógico pensar que el envejecimiento celular descrito en otros órganos, podría afectar también la cantidad y calidad de los ovocitos.

Sabemos que conforme avanza la edad de la mujer, tiende a disminuir su reserva ovárica<sup>1</sup> y también a aumentar sus niveles de grasa corporal.<sup>67, 70, 71</sup> El nivel sérico de HAM esperado para cada mujer puede variar dentro de un amplio rango determinado principalmente por la edad.<sup>1</sup> Aunque la etnia se considera como otro de los factores que pudieran tener influencia sobre los niveles esperados de HAM; hasta donde tenemos conocimiento, no hay suficientes estudios para establecer rangos de normalidad en la población mexicana, por lo que tomamos aquellos considerados como normales de los resultados obtenidos en publicaciones de otros países.<sup>1</sup> Debido a esta variación de los niveles de HAM, no es posible establecer un punto de corte para todas las mujeres de la muestra; por lo que para poder cumplir con los objetivos de este estudio, fue necesario eliminar el factor edad. Para eliminar la edad como un factor que modifica los niveles de HAM, se

clasificó a cada una de las pacientes de la muestra como con niveles séricos de HAM normales o por debajo del mínimo esperado para su edad. Una vez clasificadas, se buscaron relaciones con los parámetros obtenidos en su valoración de composición corporal.

Los resultados obtenidos en este estudio, identificaron una relación significativa entre la cantidad de grasa visceral con la disminución de los niveles séricos de HAM independientemente de la edad. Con estos resultados, sugerimos que la reserva ovárica pudiera verse afectada por algún mecanismo relacionado con la inflamación crónica que deriva de los niveles elevados de grasa visceral.<sup>69</sup> Estos hallazgos pudieran ser importantes en la prevención primaria de los problemas de fertilidad.

Como objetivo secundario de este estudio, se buscó una relación entre los parámetros de la composición corporal y la cantidad de ovocitos totales y ovocitos maduros obtenidos en la aspiración folicular. Con la finalidad de tener una muestra más homogénea para este análisis, se realizó un grupo seleccionando a las pacientes donadoras pertenecientes al programa de donación ovocitaria. Las pacientes de dicho programa de donación de óvulos son mujeres sanas, menores de 25 años de edad con niveles normales de HAM para su edad. En este grupo de pacientes no se pudo establecer alguna relación con la grasa visceral debido a que todas tenían niveles normales tanto de grasa visceral como de hormona antimülleriana. Sin embargo, se estableció una relación significativa entre el porcentaje de grasa corporal total de las pacientes y la cantidad de ovocitos recuperados en la aspiración folicular, así como la cantidad de ovocitos maduros obtenidos. Estos resultados sugieren que en las pacientes con porcentaje alto de grasa corporal total, hay mayor probabilidad de obtener menos ovocitos totales y menos ovocitos maduros. Este hallazgo también sugiere que a pesar de tener grasa visceral normal, la presencia de niveles elevados de grasa corporal total independientemente del IMC, podría influir por algún mecanismo en la hiperestimulación ovárica controlada y la cantidad de ovocitos que se obtienen. Es necesario realizar estudios mayores para poder tener resultados concluyentes.

La relación encontrada entre la cantidad de grasa visceral y la disminución de la reserva ovárica valorada por HAM, podría apoyar a la teoría del daño y envejecimiento celular secundario a estrés oxidativo e inflamación sistémica crónica. Este hallazgo podría ser de utilidad en la prevención primaria para la disminución prematura de la reserva ovárica. Una vez diagnosticada, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico reproductivo son limitados para estas pacientes por lo que este grupo se vería más beneficiado con una estrategia preventiva.

Este estudio tiene como gran limitación el tamaño de la muestra, debido a que no a todas las pacientes se les indica la determinación sérica de la HAM, debido a que se trata de un estudio relativamente costoso que no todos los médicos consideran prioritario. Es necesario llevar a cabo estudios más grandes, con un mayor poder estadístico para poder así brindar datos aun más concluyentes. A pesar de esta limitante, los resultados de este estudio podrían abrir la puerta a otras investigaciones como la relación de la cantidad de grasa visceral y sus efectos con los resultados reproductivos o la disminución de la reserva ovárica relacionada específicamente con la elevación de los marcadores de inflamación sistémica. Considerando al estrés oxidativo como posible factor desencadenante, estudios como estos podrían apoyar a aquellas investigaciones sobre la administración de antioxidantes como medida preventiva o terapéutica en el área de la reproducción humana.

## **11.0 CONCLUSIÓN**

Por lo anteriormente expuesto, el nivel elevado de grasa visceral en el organismo de la mujer pudiera afectar a su reserva ovárica a largo plazo, ocasionando su disminución a una edad temprana. Dicho hallazgos sugiere que además de la obesidad, la presencia específicamente de grasa visceral pudiera ser un elemento importante a tener en cuenta en la prevención primaria para futuros problemas reproductivos en mujeres jóvenes.

## 12.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Du, X. *et al.* Age-specific normal reference range for serum anti-müllerian hormone in healthy Chinese Han women: a nationwide population-based study. *Reproductive sciences* **23**, 1019–1027 (2016).
2. Jungheim, E. S., Travieso, J. L. & Hopeman, M. M. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition reviews* **71**, S3–S8 (2013).
3. Sermondade, N. *et al.* BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human reproduction update* **19**, 221–231 (2012).
4. Moslehi, N., Shab-Bidar, S., Tehrani, F. R., Mirmiran, P. & Azizi, F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause* **25**, 1046–1055 (2018).
5. Moy, V., Jindal, S., Lieman, H. & Buyuk, E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *Journal of assisted reproduction and genetics* **32**, 1305–1311 (2015).
6. Bernardi, L. A. *et al.* Relationship between obesity and anti-Müllerian hormone in reproductive-aged African American women. *Obesity* **25**, 229–235 (2017).
7. Freeman, E. W. *et al.* Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertility and sterility* **87**, 101–106 (2007).
8. Simões-Pereira, J. *et al.* Influence of body mass index in anti-Müllerian hormone levels in 951 non-polycystic ovarian syndrome women followed at a reproductive medicine unit. *Endocrine* 1–5 (2018).

9. Shi, L. *et al.* Long-term moderate oxidative stress decreased ovarian reproductive function by reducing follicle quality and progesterone production. *PLoS one* **11**, e0162194 (2016).
10. Marchi, S. *et al.* Mitochondria-ros crosstalk in the control of cell death and aging. *Journal of signal transduction* **2012**, (2012).
11. Brink, T. C., Demetrius, L., Lehrach, H. & Adjaye, J. Age-related transcriptional changes in gene expression in different organs of mice support the metabolic stability theory of aging. *Biogerontology* **10**, 549–564 (2009).
12. Tal, R. & Seifer, D. B. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. *International journal of endocrinology* **2013**, (2013).
13. Medicine, P. C. of the A. S. for R. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility* **103**, e9–e17 (2015).
14. Tal, R. & Seifer, D. B. Ovarian reserve testing: a user's guide. *American journal of obstetrics and gynecology* **217**, 129–140 (2017).
15. Kwee, J., Schats, R., McDonnell, J., Lambalk, C. B. & Schoemaker, J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Human Reproduction* **19**, 590–595 (2004).
16. Jayaprakasan, K. *et al.* Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertility and sterility* **90**, 2126–2132 (2008).
17. Sharara, F. I., Scott Jr, R. T. & Seifer, D. B. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *American journal of obstetrics and gynecology* **179**, 804–812 (1998).
18. Esposito, M. A., Coutifaris, C. & Barnhart, K. T. A moderately elevated day 3

FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Human Reproduction* **17**, 118–123 (2002).

19. Broekmans, F. J., Kwee, J., Hendriks, D. J., Mol, B. W. & Lambalk, C. B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update* **12**, 685–718 (2006).

20. Pellatt, L., Rice, S. & Mason, H. D. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction* **139**, 825–833 (2010).

21. Chen, M.-J. *et al.* The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* **23**, 952–957 (2008).

22. Chang, H.-M., Klausen, C. & Leung, P. C. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertility and sterility* **100**, 585–592 (2013).

23. Mohammad, M. B. & Seghinsara, A. M. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* **18**, 17 (2017).

24. Guedikian, A. A. *et al.* Reproductive and metabolic determinants of granulosa cell dysfunction in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* **109**, 508–515 (2018).

25. Dumont, A., Robin, G., Catteau-Jonard, S. & Dewailly, D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* **13**, 137 (2015).

26. van Disseldorp, J. *et al.* Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology &*

*Metabolism* **93**, 2129–2134 (2008).

27. Soto, N. *et al.* Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Human Reproduction* **24**, 2838–2844 (2009).

28. Obstetricians, A. C. of & Gynecologists. Female age-related fertility decline. Committee opinion No. 589. *Fertil Steril* **101**, 633–4 (2014).

29. Steiner, A. Z., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W. & Baird, D. Biomarkers of ovarian reserve as predictors of infertility. *Fertility and Sterility* **106**, e65 (2016).

30. Kim, H. H. *Markers of ovarian reserve: is it possible to estimate an ovarian age?* (Elsevier, 2017).

31. Levi, A. J. *et al.* Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertility and sterility* **76**, 666–669 (2001).

32. Bancsi, L. F. *et al.* Basal follicle-stimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertility and sterility* **73**, 552–557 (2000).

33. Massie, J. A., Burney, R. O., Milki, A. A., Westphal, L. M. & Lathi, R. B. Basal follicle-stimulating hormone as a predictor of fetal aneuploidy. *Fertility and sterility* **90**, 2351–2355 (2008).

34. Abdalla, H. & Thum, M. Y. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction* **19**, 893–898 (2004).

35. Haadsma, M. L. *et al.* The predictive value of ovarian reserve tests for miscarriage in a population of subfertile ovulatory women. *Human reproduction* **24**, 546–552 (2008).

36. Luna, M., Grunfeld, L., Mukherjee, T., Sandler, B. & Copperman, A. B. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertility and sterility* **87**, 782–787 (2007).
37. van Rooij, I. A. *et al.* Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertility and sterility* **79**, 482–488 (2003).
38. Check, J. H. & Katsoff, B. Three successful pregnancies with in vitro fertilization embryo transfer over an eight year time span despite elevated basal serum follicle stimulating hormone levels. Case report. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* **32**, 217–221 (2005).
39. Kumbak, B., Oral, E., Kahraman, S., Karlikaya, G. & Karagozoglu, H. Young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive treatments: a preliminary report. *Reproductive biomedicine online* **11**, 294–299 (2005).
40. Tozer, A. J., Al-Shawaf, T., Gillott, C. M. Y., Lower, A. M. & Grudzinskas, J. G. Excessive follicular response to controlled ovarian stimulation in a woman with menopausal FSH levels: Case report. *Human Reproduction* **19**, 107–109 (2004).
41. Sabatini, L., Zosmer, A., Hennessy, E. M., Tozer, A. & Al-Shawaf, T. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *Reproductive biomedicine online* **17**, 10–19 (2008).
42. Hassold, T. & Hunt, P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics* **2**, 280 (2001).
43. Nasser, A. *et al.* Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertility and sterility* **71**, 715–718 (1999).
44. Van Montfrans, J. M. *et al.* Increased concentrations of folliclestimulating

hormone in mothers of children with Down's syndrome. *The Lancet* **353**, 1853–1854 (1999).

45. Havryliuk, Y., Dragisic, K. G., Rosenwaks, Z. & Spandorfer, S. O-49: Baseline serum FSH levels in poor prognostic IVF patients: Do abnormal levels predict fetal aneuploidy? *Fertility and Sterility* **86**, S21 (2006).

46. Weghofer, A., Barad, D., Li, J. & Gleicher, N. Aneuploidy rates in embryos from women with prematurely declining ovarian function: a pilot study. *Fertility and sterility* **88**, 90–94 (2007).

47. Thum, M.-Y., Abdalla, H. I. & Taylor, D. Relationship between women's age and basal follicle-stimulating hormone levels with aneuploidy risk in in vitro fertilization treatment. *Fertility and sterility* **90**, 315–321 (2008).

48. Bishop, L. A. *et al.* Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertility and sterility* **108**, 980–987 (2017).

49. Shahine, L. K., Marshall, L., Lamb, J. D. & Hickok, L. R. Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility* **106**, 1124–1128 (2016).

50. Katz-Jaffe, M. G. *et al.* Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. *Obstetrics & Gynecology* **121**, 71–77 (2013).

51. Barber, T. M., McCarthy, M. I., Wass, J. A. H. & Franks, S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* **65**, 137–145 (2006).

52. Aghajanova, L., Noel, M., Kao, C. & Cedars, M. Effect of body mass index (BMI) on oocyte quality in IVF cycles. *Fertility and Sterility* **104**, e115 (2015).

53. Davies, D. M., Finn, A., Hardy, I. & Hill, J. A. Are IVF patients with an increased body mass index less likely to have good quality embryos? *Fertility and Sterility* **88**, S187 (2007).
54. Beall, S. A. *et al.* Body mass index (BMI) does not impact number of oocytes retrieved or oocyte maturation in women undergoing art. *Fertility and Sterility* **96**, S81–S82 (2011).
55. Brower, M. *et al.* The effect of low body mass index (BMI) on oocyte quality in IVF cycles. *Fertility and Sterility* **100**, S494 (2013).
56. Gracia, C. R., Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H. & Nelson, D. B. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause* **12**, 559–566 (2005).
57. Parveen, N., Sheikh, S. & Javed, S. relationship of body mass index with ovarian reserve status of infertile women measured by antimüllerian hormone level. *Pakistan Journal of Physiology* **10**, 25–7 (2014).
58. Thomson, R. L. *et al.* The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Human Reproduction* **24**, 1976–1981 (2009).
59. Wang, Z.-M., Pierson Jr, R. N. & Heymsfield, S. B. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American journal of clinical nutrition* **56**, 19–28 (1992).
60. Resende, C. M. M. *et al.* Body composition measures of obese adolescents by the deuterium oxide dilution method and by bioelectrical impedance. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **44**, 1164–1170 (2011).
61. Jiménez, E. G. Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinología y Nutrición* **60**, 69–75 (2013).

62. Milanese, C., Piscitelli, F., Lampis, C. & Zancanaro, C. Anthropometry and body composition of female handball players according to competitive level or the playing position. *Journal of Sports Sciences* **29**, 1301–1309 (2011).
63. Welborn, T. A. & Dhaliwal, S. S. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *European journal of clinical nutrition* **61**, 1373 (2007).
64. Organization, W. H. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *WHO Technical Report* **894**, (1999).
65. Kelli, H. M. *et al.* Relation of Changes in Body Fat Distribution to Oxidative Stress. *American Journal of Cardiology* **120**, 2289–2293 (2017).
66. Alvero-Cruz, J. R., Correas Gómez, L., Ronconi, M., Fernández Vázquez, R. & Porta i Manzanido, J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de medicina del deporte* **4**, (2011).
67. Fujita, K., Nishizawa, H., Funahashi, T., Shimomura, I. & Shimabukuro, M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation Journal* **70**, 1437–1442 (2006).
68. Furukawa, S. *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* **114**, 1752–1761 (2017).
69. Fontana, L., Eagon, J. C., Trujillo, M. E., Scherer, P. E. & Klein, S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* **56**, 1010–1013 (2007).
70. Zhang, Y. *et al.* Obesity-induced oxidative stress, accelerated functional decline with age and increased mortality in mice. *Archives of biochemistry and biophysics* **576**, 39–48 (2015).

71. Findeisen, H. M. *et al.* Oxidative stress accumulates in adipose tissue during aging and inhibits adipogenesis. *PLoS One* **6**, e18532 (2011).
72. Tran, T. T., Yamamoto, Y., Gesta, S. & Kahn, C. R. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell metabolism* **7**, 410–420 (2008).
73. Muzumdar, R. *et al.* Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging cell* **7**, 438–440 (2008).
74. Jones, D. P. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **295**, C849–C868 (2008).
75. Keaney, J. F. *et al.* Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **23**, 434–439 (2003).
76. Warolin, J. *et al.* The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatric obesity* **9**, 43–52 (2014).
77. Yamakado, M. *et al.* Plasma amino acid profile is associated with visceral fat accumulation in obese Japanese subjects. *Clinical obesity* **2**, 29–40 (2012).
78. Fernández-Sánchez, A. *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences* **12**, 3117–3132 (2011).
79. Otani, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxidants & redox signaling* **15**, 1911–1926 (2011).
80. Brozinick, J. T., Roberts, B. R. & Dohm, G. L. Defective signaling through Akt-2 and-3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle: potential role in insulin resistance. *Diabetes* **52**, 935–941 (2003).

81. Boots, C. E. & Jungheim, E. S. Inflammation and human ovarian follicular dynamics. in *Seminars in reproductive medicine* **33**, 270 (NIH Public Access, 2015).
82. Robker, R. L., Wu, L. L.-Y. & Yang, X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *Journal of reproductive immunology* **88**, 142–148 (2011).
83. Marquard, K. L. *et al.* Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and sterility* **95**, 2146–2149 (2011).
84. Shah, D. K., Missmer, S. A., Berry, K. F., Racowsky, C. & Ginsburg, E. S. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstetrics & Gynecology* **118**, 63–70 (2011).
85. Borowiecka, M. *et al.* Oxidative stress markers in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Systems biology in reproductive medicine* **58**, 301–305 (2012).
86. Luzzo, K. M. *et al.* High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS one* **7**, e49217 (2012).
87. Carman, G. M. Thematic minireview series on the lipid droplet, a dynamic organelle of biomedical and commercial importance. *Journal of Biological Chemistry* **287**, 2272–2272 (2012).
88. Wu, L. L.-Y., Norman, R. J. & Robker, R. L. The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms. *Reproduction, Fertility and Development* **24**, 29–34 (2011).
89. Gesink Law, D. C., Macle hose, R. F. & Longnecker, M. P. Obesity and time to pregnancy. *Human Reproduction* **22**, 414–420 (2006).

90. Wildman, R. P. *et al.* The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine* **168**, 1617–1624 (2008).
91. Wildman, R. P. *et al.* Body size phenotypes and inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity* **19**, 1482–1491 (2011).
92. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Science's SAGE KE* **2002**, 14 (2002).
93. Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M. & Rodriguez, H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement<sup>1, 2</sup>. *Free Radical Biology and Medicine* **32**, 1102–1115 (2002).
94. Cui, H., Kong, Y. & Zhang, H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Journal of signal transduction* **2012**, (2012).
95. Barja, G. Relación entre el estrés oxidativo mitocondrial y la velocidad del envejecimiento. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* **40**, 243–249 (2005).
96. Knechtle, B., Rüst, C. A., Rosemann, T., Knechtle, P. & Bescos, R. Estimation bias: body mass and body height in endurance athletes. *Perceptual and motor skills* **115**, 833–844 (2012).
97. Gleicher, N. & Barad, D. Unexplained infertility: does it really exist? *Human Reproduction* **21**, 1951–1955 (2006).