



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**Obesidad y su relación con la ovulación y la  
fertilidad en modelos animales: Una revisión  
sistemática.**

Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias  
Biológicas

PRESENTA

Biol. Elizabeth Martínez Pérez

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Angélica Trujillo Hernández

CO-DIRECTOR

Dra. Julieta Azucena Espinoza Moreno



Febrero 2022

*"Nada en la vida debe temerse, solo debe ser entendida. Ahora es el momento de comprender más, para que podamos temer menos"*

**Marie Curie**

## DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y DE NO PLAGIO

Yo **Elizabeth Martínez Pérez** con numero de matrícula **219470573**, aspirante al grado de **Maestra en Ciencias Biológicas** por la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** y autora de la tesis titulada “**Obesidad y su relación con la ovulación y la fertilidad en modelos animales: Una revisión sistemática** “

DECLARO LO SIGUIENTE:

Que el presente trabajo de investigación, tema de tesis presentada para la obtención del grado de Maestra en Ciencias Biológicas es **original**, siendo **resultado de mi trabajo personal**, que **no ha sido copiado**, que no se han utilizado ideas, formulaciones, citas completas “*sensu strictu*” e ilustraciones diversas sacadas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc. (en versión digital o impresa) sin mencionar de forma clara su origen y autor, tanto en el cuerpo del texto como en las figuras, cuadros, tablas u otros que tengan derechos de autor.

Que el trabajo de investigación que pongo a consideración para evaluación no se ha presentado anteriormente para obtener algún grado académico o título, ni se ha publicado en sitio alguno. En este sentido tengo plena consciencia de que el hecho de no respetar los derechos de autor y el plagiar un trabajo, son objeto de sanciones universitarias y/o legales. Por lo anterior **asumo completamente cualquier responsabilidad** (ante la universidad y ante terceros) que pudiera derivarse de alguna irregularidad en este trabajo de tesis, así como en los derechos de este.

**H. Puebla de Z. a 11 de febrero de 2022**



---

**Biol. Elizabeth Martínez Pérez**



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

H. Puebla de Z. a 11 de febrero de 2022

**Asunto: Voto Aprobatorio**

**Comité Académico del Posgrado  
PRESENTE**

Por medio de la presente se hace constar que se revisó y aprobó la tesis titulada:

**“Obesidad y su relación con la ovulación y la fertilidad en modelos animales: Una revisión sistemática”**

Que presenta la estudiante **Elizabeth Martínez Pérez** con número de matrícula **219470573**, aspirante al grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**, de la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento: **Estructura y funcionamiento de los seres vivos**, notificamos que la tesis reúne los requisitos y se aprueba para su réplica oral en el examen de grado.

Por lo tanto, emitimos los **VOTOS APROBATORIOS** como miembros del **Comité de Jurado de Examen de Grado** como a continuación se indica:

Tutor Interno: **Dra. Adriana Berenice Silva Gómez**

Tutor Externo: **Dra. Berenice Venegas Meneses**

Revisor: **M. en C. Juan Carlos Flores Alonso**

Agradecemos de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por la beca número **743314** otorgada para realizar mis estudios de maestría en el periodo 2019 – 2021.

Agradezco a la **Vicerrectoría en Estudios de investigación y Posgrado** por el otorgamiento de beca para la finalización de tesis, proyecto CLAVE **100274222-VIEP2021** a favor del Cuerpo Académico de Neuroendocrinología.

Agradezco a la **Maestría en Ciencias Biológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al cuerpo académico que la integra**, por permitirme formar parte de la tercera generación, por el conocimiento y las atenciones brindadas durante mi estancia en la maestría.

Al **laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de ciencias Biológicas de la BUAP** por recibirme nuevamente para llevar a cabo mi formación en la maestría y brindarme los recursos para elaboración de mi tesis.

Agradezco a mi directora de tesis, la **Dra. Angelica Trujillo Hernández** por confiar en mí y acogerme en su laboratorio, por ser mi guía, por su dedicación, paciencia y disposición a lo largo de mi estancia, pero sobre todo por el amor y respeto a la ciencia que siempre nos ha inculcado.

Agradezco a mi codirectora de tesis, la **Dra. Julieta Azucena Espinoza Moreno** por compartirme todo su conocimiento, por sus consejos, su paciencia y la disciplina que me inculcó a lo largo de mi estancia y sobre todo gracias por tu amistad.

A los miembros de mi jurado, la **Dra. Adriana Berenice Silva Gómez** y la **Dra. Berenice Venegas Meneses** por su dedicación, tiempo y las observaciones tan acertadas a mi tesis, lo aprecio y lo valoro.

A **mi mami Flor**, por siempre estar ahí incondicionalmente, por tu grandioso optimismo, por enseñarme a nunca darme por vencida y a esforzarme por lo que

quiero, por el gran ejemplo de ser humano que eres y por ser mi motor en todo lo que hago. TE AMO.

A mi gran amiga y colega, la **M. en C. Dulce Ma. Manuel Sánchez** por todos los momentos que compartimos en clase, durante los experimentos y fuera de la universidad, por todos los consejos y las risas, te admiro académicamente, pero sobre todo por el maravilloso ser humano que eres. Te quiero mucho amiga del alma. Ni el pan molido nos alejó.

A mi gran amiga y colega, la **Biol. Margarita Calitl Flores**, por su apoyo incondicional, su maravillosa amistad y por demostrarme que a pesar de las adversidades con pasión y dedicación se puede pueden lograr grandes cosas. Gracias por tu gran corazón, te quiero mucho amiga del alma, eres un gran ejemplo de fortaleza.

A **mis compañeros de laboratorio**, aunque fue corto el tiempo, atesoro esos momentos, gracias por su tiempo y el apoyo durante mi estancia en el laboratorio y en los seminarios, trabajen duro y amen lo que hacen.

Al **Bioterio Claude Bernard**, por todo el apoyo brindado durante el desarrollo de mi proyecto.

A **todas las ratitas y animales de laboratorio**, seres hermosos e invaluables, sin ustedes nada de esto sería posible. Todo mi amor y respeto.

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. ANTECEDENTES.....	4
3.1 Ovario .....	4
3.1.1 Foliculogénesis.....	5
3.1.2 Ovulación y cuerpo lúteo .....	7
3.2 Control endocrino del ovario .....	9
3.3 Control nervioso del ovario .....	10
3.4 Evidencias de la inervación simpática sobre la función del ovario .....	11
3.4.1 Rata prepúber .....	12
3.4.2 Rata Adulta .....	12
3.5 Obesidad .....	13
3.6 Obesidad y tono simpático .....	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	15
5. OBJETIVO GENERAL.....	16
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
7. METODOLOGÍA.....	17
7.1 Búsqueda de artículos .....	17
7.1.1 Palabras clave y establecimiento de frases de búsqueda.....	18
7.1.2 Creación de la base de datos 1 en Microsoft Excel.....	19

7.2	Base de datos 2: Definición de criterios de inclusión y exclusión con base en el título del artículo.....	20
7.2.1	Criterios de inclusión.....	20
7.2.2	Criterios de exclusión.....	20
7.3	Base de datos 3: Definición de criterios de inclusión y exclusión con base en el resumen.....	22
7.3.1	Criterios de inclusión.....	22
7.3.2	Criterios de exclusión.....	22
7.4	Base de datos 4: Análisis interno para cada artículo.....	23
8.	RESULTADOS.....	26
8.1.1	Base de datos 1 .....	26
8.2	Selección de artículos con base en los criterios de inclusión y exclusión.	28
8.2.1	Base de datos 2 .....	28
8.2.2	Base de datos 3 .....	29
8.3	Base de datos 4: análisis de la información .....	33
8.3.1	Por especie.....	34
8.3.2	Cepas de ratón.....	35
8.3.3	Cepas de rata.....	37
8.3.4	Modelos de obesidad.....	38
8.3.5	Parámetros metabólicos y reproductivos reportados.....	42
8.4	Relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción. .....	44
9.	DISCUSIÓN .....	46
10.	CONCLUSIONES.....	58
11.	PERSPECTIVAS .....	59



12. ANEXOS .....	60
13. BIBLIOGRAFÍA .....	62

## I. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Partes del ovario (corteza, médula e hilio) y las etapas de desarrollo de los folículos. Tomado y modificado de Pacheco (2007).....	7
<b>Figura 2.</b> Vías simpáticas y sensoriales que inervan el ovario en la rata, NOS (nervio ovárico superior), PO (plexo ovárico) y GC (ganglio celiaco). Tomado y modificado de Lawrence y Burden, (1980).....	11
<b>Figura 3.</b> Diagrama de trabajo para la elaboración de la base de datos 1.....	18
<b>Figura 4.</b> Diagrama de trabajo para la elaboración de la base de datos 2 y 3.....	23
<b>Figura 5.</b> 1) Rubros recopilados de cada artículo, 2) claves numéricas y claves de colores, y 3) hojas de Excel con el valor de las claves numéricas y de colores, señaladas en la base de datos 4. ....	24
<b>Figura 6.</b> Hoja de Excel con el valor de la clave numérica del modelo de obesidad dentro de la base de datos 4.....	25
<b>Figura 7.</b> Número de artículos encontrados en PubMed (n=399) y Science Direct (n=104) que conforman la base de datos 1 (n=503). ....	28
<b>Figura 8.</b> Número de artículos sin repetir de la base de datos 1, que no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el título y número total de artículos aceptados que conforman la base de datos 2.....	29

<b>Figura 9.</b> Número de artículos de la base de datos 2, que no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el resumen y número total de artículos aceptados que conforman la base de datos 3. ....	30
<b>Figura 10.</b> Número total de artículos que conforman la base de datos 3 con base en el modelo animal. A la derecha se indica el número de artículos en donde se utilizó cada modelo animal.....	31
<b>Figura 11.</b> Número de artículos publicados por año que conforman la base de datos 4. ....	34
<b>Figura 12.</b> Número total de artículos por especie de roedor. ....	35
<b>Figura 13.</b> Clasificación de los artículos de ratón con base en el tipo de dieta. ....	41
<b>Figura 14.</b> Clasificación de los artículos de rata con base en el tipo de dieta. ....	41
<b>Figura 15.</b> Parámetros metabólicos medidos mayormente en roedores. El número a la derecha de cada parámetro reproductivo indica el número de artículos en donde se reporta dicho parámetro. ....	42
<b>Figura 16.</b> Parámetros reproductivos medidos mayormente en roedores. El número a la derecha de cada parámetro reproductivo indica el número de artículos en donde se reporta dicho parámetro. ....	43

## II. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Número de artículos encontrados en la base de datos PubMed para cada frase de búsqueda y número total final de artículos. ....	26
--	----

<b>Tabla 2.</b> Número de artículos encontrados en la base de datos Science Direct para cada frase de búsqueda y número total final de artículos. ....	27
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de artículos con base al modelo de obesidad en hembras. ....	32
<b>Tabla 4.</b> Clasificación con base en el tipo de artículo en hembras. ....	32
<b>Tabla 5.</b> Cepas de ratones identificadas en la base de datos 4. ....	36
<b>Tabla 6.</b> Cepas de ratas identificadas en la base de datos 4. ....	37
<b>Tabla 7.</b> Modelos de obesidad inducida en ratas y ratones. La tabla muestra el número del artículo referido en la base de datos 4. ....	39
<b>Tabla 8.</b> Artículos de roedores en donde se analiza la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción. ....	45

### III. ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Base de datos 1 (link web) .....	60
<b>Anexo 2.</b> Base de datos 2 (link web) .....	60
<b>Anexo 3.</b> Base de datos 3 (link web): .....	60
<b>Anexo 4.</b> Base de datos 4 (link web): .....	60
<b>Anexo 5.</b> Actividades académicas complementarias realizadas .....	60

## LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>Ay</b>	Lethal yellow
<b>BAT</b>	Tejido Adiposo Marrón (por sus siglas en inglés)
<b>CGRP</b>	Péptido Relacionado con el Gen que Codifica para la Calcitonina (por sus siglas en inglés)
<b>DIO</b>	Obesos Inducidos por Dieta (por sus siglas en inglés)
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus Tipo 2
<b>DOS</b>	Síndrome de Diabetes-Obesidad (por sus siglas en inglés)
<b>DR</b>	Resistentes a la Dieta (por sus siglas en inglés)
<b>E2</b>	Estradiol
<b>E<math>\alpha</math></b>	Receptor de Estrógenos alfa (por sus siglas en inglés)
<b>FSH</b>	Hormona Folículo Estimulante (por sus siglas en inglés)
<b>GnRH</b>	Hormona Liberadora de Gonadotropinas (por sus siglas en inglés)
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de Alta Densidad (por sus siglas en inglés)
<b>HGNA</b>	Hígado Graso No Alcohólico
<b>HHO</b>	Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario
<b>HOMA-IR</b>	Modelo Homeostático para Evaluar la Resistencia a la Insulina (por sus siglas en inglés)
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>kcal</b>	Kilocaloría
<b>KO</b>	KnockOut (por sus siglas en inglés)
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de Baja Densidad (por sus siglas en inglés)
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante (por sus siglas en inglés)

<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NCBI</b>	National Center for Biotechnology Information
<b>NGF</b>	Factor de Crecimiento Nervioso (por sus siglas en inglés)
<b>NLM</b>	National Library of Medicine
<b>NOS</b>	Nervio Ovárico Superior
<b>NPY</b>	Neuropéptido Y
<b>P4</b>	Progesterona
<b>PO</b>	Plexo Ovárico
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortina
<b>RI</b>	Resistencia a la Insulina
<b>SF1</b>	Factor 1 Esteroidogénico Hipotalámico (por sus siglas en inglés)
<b>SNS</b>	Sistema Nervioso Simpático
<b>SOP</b>	Síndrome de Ovario Poliquístico
<b>SP</b>	Sustancia P
<b>T</b>	Testosterona
<b>TH</b>	Tirosina Hidroxilasa
<b>VIP</b>	Péptido Intestinal Vasoactivo
<b>WAT</b>	Tejido Adiposo Blanco (por sus siglas en inglés)

## 1. RESUMEN

El ovario cumple con dos funciones: la secreción de hormonas esteroideas y la ovulación. Dichas funciones están reguladas por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO). A su vez el ovario recibe inervación simpática, parasimpática y sensorial que junto con el eje HHO regulan las funciones reproductivas. El nervio ovárico superior (NOS) se extiende a lo largo del ligamento suspensorio aportando fibras simpáticas que inervan células tecales e intersticiales del ovario y su principal neurotransmisor es la noradrenalina (NA).

Modificaciones en la regulación que ejerce la inervación simpática sobre las funciones del ovario pueden dar origen al desarrollo de patologías reproductivas. Por ejemplo, en modelos de roedores donde se induce el síndrome de ovario poliquístico y en mujeres que presentan el síndrome, se ha observado un aumento en las concentraciones de NA ovárica y tirosina hidroxilasa (TH) enzima limitante de la síntesis de NA, dando como resultado, un incremento en los niveles de andrógenos y estrógenos y la aparición de folículos quísticos.

México ocupa los primeros lugares con individuos jóvenes y adultos con obesidad y sobrepeso, diversos autores han enfocado sus estudios en los efectos de la obesidad en la reproducción con el fin de dilucidar el impacto negativo de la obesidad sobre los diferentes sistemas incluido el reproductivo para proponer tratamientos que permitan contrarrestar, evitar o disminuir dichos efectos. Es necesario, analizar cuáles son los avances científicos en los últimos años sobre el estudio de los mecanismos involucrados en la regulación de las funciones reproductivas como el desarrollo folicular, la esteroidogénesis, la ovulación, el establecimiento de la preñez, así como el papel de la inervación simpática sobre dichos procesos en individuos con obesidad, ya que la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia con un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático.

El presente estudio tuvo como finalidad realizar una revisión sistemática de los avances científicos sobre la obesidad y su relación con la alteración de las funciones ováricas, de la fertilidad y del sistema nervioso simpático, en modelos animales.

Los resultados de este trabajo de revisión indican que a partir del 01 de enero del 2000 al 30 de junio del 2020 existen tres estudios en la literatura en donde se relaciona la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción lo que sugiere la existencia de un área con un amplio campo de estudio. De estos estudios los autores coinciden en que la obesidad se asocia a cambios significativos tanto en los parámetros metabólicos, como en los parámetros reproductivos, lo que a su vez se relaciona con alteraciones en la actividad del sistema nervioso simpático medido como cambios en los niveles de NA en ovario o en suero.

**Palabras clave:** Obesidad, ovulación, fertilidad, sistema nervioso simpático, ratas

## 2. INTRODUCCIÓN

En los mamíferos el ovario cumple con dos funciones: la secreción de hormonas esteroideas y la ovulación. Dichas funciones son reguladas de manera endocrina por el eje HHO (McGee y Hsueh, 2000). El hipotálamo, es el responsable de la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), dicha hormona actúa en la hipófisis y regula la secreción de gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Adicionalmente, el ovario recibe inervación simpática y sensorial que junto con el eje HHO regulan las funciones reproductivas (Doganay y cols., 2010; Tena-Sempere y Huhtaniemi, 2003). El NOS aporta fibras simpáticas que inervan el ovario y su principal neurotransmisor es la NA, el NOS se encuentra asociado al ligamento suspensorio e inerva a las células intersticiales y tecaes (Aguado, 2002; Araya y cols., 2004).

Por otro lado, la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia con un mayor riesgo de pérdida de la salud. Se sabe que el tejido adiposo regula la producción de diversas hormonas involucradas en el metabolismo, en la homeostasis del individuo y a su vez también en la reproducción tanto en la mujer como en el hombre (Barrios-De-Tomasi y cols., 2013). Actualmente la obesidad se ha asociado con el desarrollo de hiperandrogenismo que resulta en efectos fisiopatológicos en la función ovárica, lo que puede contribuir a desórdenes reproductivos (Bizzarri y cols., 2011) que incluyen alteraciones en el eje HHO, en la producción de hormonas y en la inervación de los ovarios.



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Ovario

En la rata, los ovarios están situados cerca de los riñones a lo largo del borde del músculo lateral y se encuentran rodeados de grasa. En la adultez, la superficie del ovario es nodular y se encuentra cubierta por una capa monoestratificada de células cúbicas, llamada epitelio germinal (Maekawa, 1990). Esta capa está frecuentemente invaginada hacia el tejido conectivo subyacente, es llamada túnica albugínea, y forma pequeños pliegues. Por debajo de la túnica albugínea se encuentran dos zonas: la zona cortical y la zona medular. La zona cortical comprende al estroma ovárico (formado por tejido conectivo laxo, fibroblastos y precursores de células tecales), y folículos en distintos estadios de maduración, atrésicos y cuerpos lúteos. La zona medular que se encuentra muy vascularizada e inervada contiene células de tipo muscular y tejido conectivo laxo (Bloom y Fawcett, 1975).

El ovario en mamíferos cumple dos funciones: 1) la ovulación de ovocitos maduros y 2) la secreción de hormonas esteroideas. En el ovario se lleva a cabo la maduración de los ovocitos para ser fertilizados y las hormonas gonadales participan generando las condiciones adecuadas para la implantación del cigoto (Thibault y cols., 1993; McGee y Hsueh, 2000). Específicamente, la unidad anatómico funcional del ovario es el folículo.

En el ovario de los mamíferos los folículos ováricos se encuentran en distintas fases de crecimiento. Al proceso de maduración del folículo ovárico se le conoce con el nombre de foliculogénesis.

### 3.1.1 Foliculogénesis

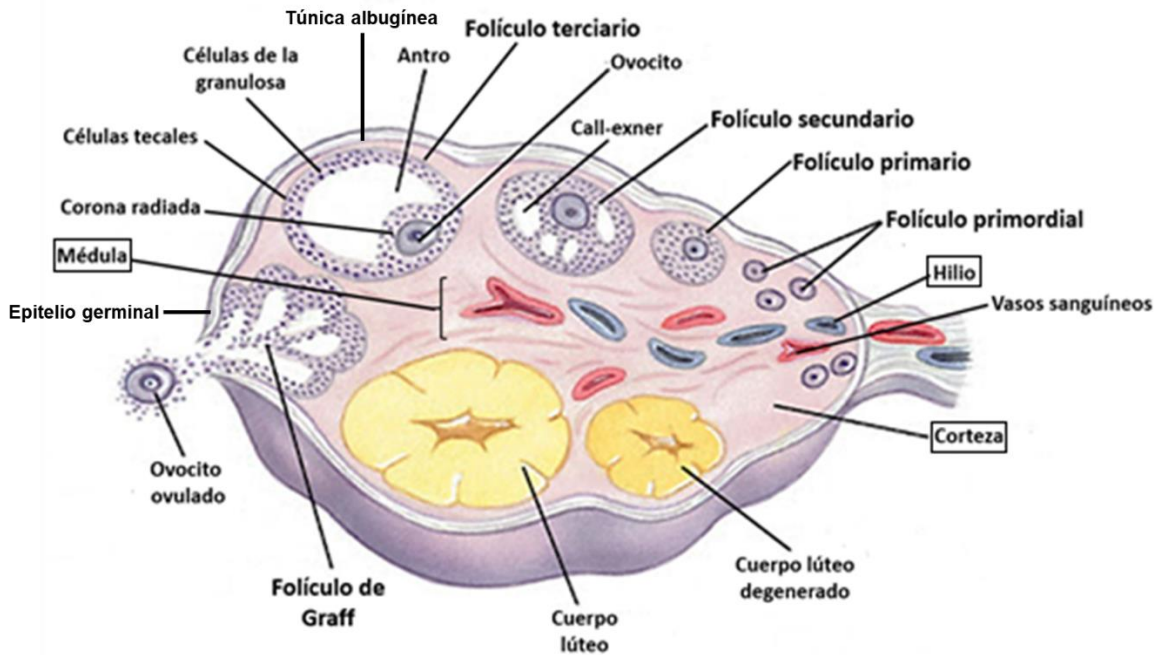
Como ya se mencionó los ovarios de los mamíferos están constituidos por unidades funcionales básicas denominadas folículos. El folículo es la única estructura en la cual la célula germinal, el ovocito, está en íntima asociación con células somáticas especializadas. Los folículos experimentan diferentes etapas de desarrollo (Figura 1), las cuales han sido clasificadas según la morfología, el tipo y el número de células que los componen, en:

*Folículo primordial:* El folículo primordial está compuesto por un ovocito, arrestado en el estadio de diploteno de la profase meiótica. En esta fase los ovocitos se encuentran rodeados por una capa de células foliculares aplanadas, llamadas células de la pregranulosa. El folículo primordial carece de células de la teca y de tejido conectivo. Los folículos primordiales constituyen la reserva de folículos en reposo, los cuales serán progresivamente eliminados durante la vida reproductiva y se encuentran principalmente en la periferia de la corteza, inmediatamente por debajo de la túnica albugínea (Peluffo, 2002).

*Folículo primario:* A medida que el ovocito aumenta de tamaño, las células de la pregranulosa adquieren un aspecto cúbico y mediante mitosis dan origen a las células de la granulosa, las cuales forman un epitelio estratificado. Entre el ovocito y las células de la granulosa circundantes, se originan espacios donde se depositan mucopolisacáridos secretados por las células de la granulosa que representan el inicio de la zona pelúcida. La adquisición de la zona pelúcida es una característica del folículo preantral primario y a medida que los folículos aumentan de tamaño, van desplazándose gradualmente hacia el interior de la corteza. Los folículos primarios representan un reservorio de gametos durante el período fértil de la hembra (Peluffo, 2002).

*Folículo secundario:* La transformación del folículo primario en secundario, implica la multiplicación de las células de la granulosa, formado por dos o más capas alrededor del ovocito (Bloom y Fawcett, 1975). Por fuera de la lámina basal que separa las células de la granulosa del estroma, se diferencia una teca incipiente. En esta etapa se completa la maduración de la zona pelúcida. Cuando el folículo posee de 6 a 12 capas de células de la granulosa aparecen unos espacios llenos de un líquido folicular entre estas células, llamados espacios de call-exner, a medida que aumenta el líquido folicular el folículo aumenta de tamaño y los espacios irregulares que se forman entre las células de la granulosa se unen para formar una sola cavidad, denominada antro (Peluffo, 2002).

*Folículo terciario:* Con la aparición de la cavidad antral, las células de la teca en el folículo terciario se dividen en dos capas: 1) La teca interna, la cual está formada por un tejido glandular y vascularizado y 2) La teca externa, formada por tejido conectivo y células de músculo liso. Las células de la granulosa carecen de vasculatura hasta después de la ovulación. En esta etapa el folículo está tapizado por un epitelio estratificado de células de la granulosa que presentan un engrosamiento localizado en uno de sus lados llamado células del cúmulus, estas células mantienen una estrecha relación con el ovocito (Peluffo, 2002).



**Figura 1.** Partes del ovario (corteza, médula e hilio) y las etapas de desarrollo de los folículos. Tomado y modificado de Pacheco (2007).

### 3.1.2 Ovulación y cuerpo lúteo

Una vez que el desarrollo folicular se ha completado, se lleva a cabo la ovulación la cual consiste en la protrusión del folículo desde la corteza ovárica debido a un ascenso de estrógenos, seguido de un pico de LH y FSH. Luego del pico de LH, la concentración de progesterona en el folículo preovulatorio continúa aumentando, hasta la ovulación. El proceso ovulatorio va acompañado de edema en las células de la teca interna, muerte celular e incremento en las prostaglandinas (Domínguez y cols., 1991). Las células de la granulosa cercanas a la lámina basal, comienzan a soltarse debido a la desaparición de las uniones estrechas que las mantenían unidas. El único sitio donde estas uniones no se ven alteradas es en aquellas células que están formando parte de la corona radiada. Otro evento que ocurre durante la ruptura folicular es la digestión proteolítica de la pared folicular, donde las colagenasas, disuelven la membrana basal y el estroma folicular durante la ovulación (Peluffo, 2002). Durante la degradación de la pared folicular, también se

generan productos inflamatorios que atraen leucocitos y secretan prostaglandinas hacia el interior del folículo. Estas prostaglandinas causan contracción de las células musculares que rodean a las células de la teca externa, provocando la ruptura de la pared folicular (Silverthorn, 2008).

Posteriormente, la formación del cuerpo lúteo se inicia mediante numerosos cambios bioquímicos y morfológicos que ocurren en las células de la teca interna y las células de la granulosa de los folículos post-ovulatorios. Estos cambios determinan el proceso de luteinización, esto ocurre debido al incremento en los niveles séricos de LH asociado al pico preovulatorio de esta hormona. Durante este proceso no todas las células se diferencian sincrónicamente luego de la ovulación (Peluffo, 2002). Adicionalmente, las células del cuerpo lúteo derivan de los dos tipos de células foliculares secretoras de esteroides, de la granulosa y teca. Por lo tanto, esta glándula consta de dos tipos de células luteales; 1) las células luteales grandes y 2) las células pequeñas. Las primeras derivan de la granulosa y contienen todos los elementos de las células secretoras de esteroides como numerosas mitocondrias y abundante retículo endoplasmático liso, mientras que las células pequeñas provienen de la teca y poseen un menor número de mitocondrias, pero abundante retículo endoplasmático liso (Knobil y Neill, 1994).

El número de cuerpos lúteos presentes en el ovario es indicativo del número de ovulaciones que se han llevado a cabo (Tresguerres, 1995).

En mamíferos, entre el 70 y el 99% de los folículos serán eliminados antes de alcanzar la ovulación por un proceso degenerativo denominado atresia (Hsueh y cols., 1984).

### 3.2 Control endocrino del ovario

El control de las funciones del ovario es regulado por el eje HHO. En el hipotálamo se secreta la GnRH, la cual es un decapeptido que se libera de manera pulsátil y es producido por un número relativamente pequeño de neuronas. En la rata, las áreas donde se encuentran las neuronas GnRHérgicas son el *septum* medial, el hipotálamo rostral, el núcleo arcuato y el área preóptica. La actividad pulsátil de las neuronas GnRH puede modularse por la acción de diversas hormonas y neurotransmisores como: la dopamina, la cual actúa suprimiendo directamente la actividad de las neuronas GnRH, además de suprimir la secreción de prolactina en la hipófisis anterior. Se sabe que la NA estimula la liberación de GnRH. Una vez sintetizada la GnRH es liberada a la eminencia media y a través del sistema portal hipotálamo-hipofisiario llega a los gonadotropos que se encuentran en la hipófisis, ubicada en la silla turca, en el cuerpo del esfenoides, y se compone de dos estructuras: la adenohipófisis y la neurohipófisis. Las gonadotropinas FSH y LH, liberadas por la adenohipófisis, son hormonas glucoprotéicas constituidas por 2 subunidades, alfa y beta. La subunidad alfa es común para FSH y LH, mientras que la subunidad beta es específica para cada hormona y en ella residen sus propiedades biológicas. Ambas gonadotropinas llegan al ovario mediante la circulación sanguínea. La FSH es necesaria para el desarrollo folicular, estimula la proliferación de células de la granulosa y estimula la producción de estrógenos. Por otro lado, la LH promueve la producción de andrógenos en las células de la teca. Después de la ovulación también las células de la granulosa adquieren receptores a LH y una mayor capacidad esteroideogénica (Prieto-Gómez y Velázquez-Paniagua, 2002).

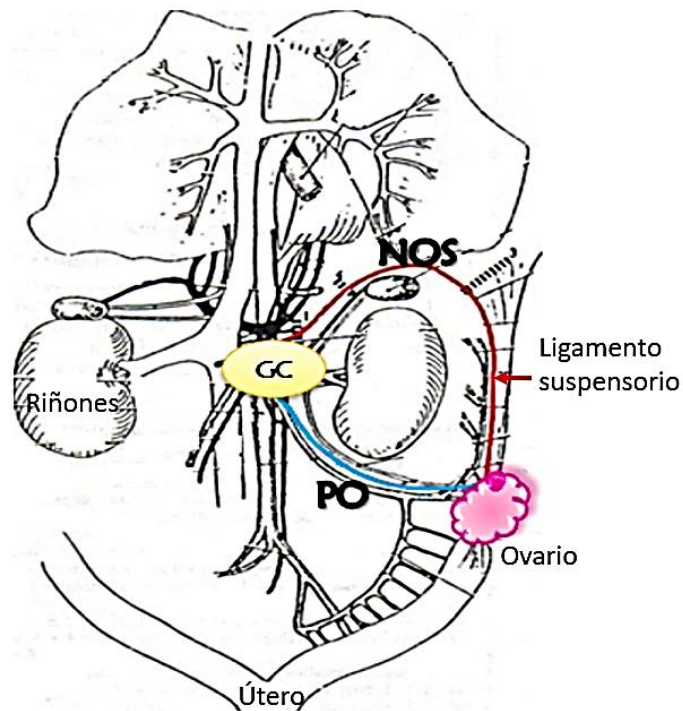
### 3.3 Control nervioso del ovario

El ovario recibe inervación extrínseca mediante proyecciones nerviosas simpáticas y sensoriales, ambas vías derivan de complejo ganglio celiaco-mesentérico superior y éstas reciben información nerviosa proveniente de diversas regiones del sistema nervioso central (SNC) (Baljet y Drukker, 1979, McNeil y Burden, 1987, Klein y Burden, 1988, Berthoud y Powley, 1996). La porción sensorial deriva del ganglio nodoso y el ganglio de la raíz dorsal localizado entre el segmento torácico T9-T11 y L2-L4 lumbar, que arriban por el plexo ovárico (PO) (Apolonio, 2006; Gerendai y cols., 1998).

Las fibras simpáticas que inervan el ovario en la rata emergen de los segmentos T11 a L4 de la médula espinal (Burden y Jones, 1978; Baljet y Drukker, 1979; Nance y cols., 1988; Uchida, 2015). Algunas fibras realizan relevo en ganglios paravertebrales, otras lo hacen en los ganglios prevertebrales, siendo uno de los más estudiados el ganglio celiaco (McNeill y Burden, 1987; Klein y Burden, 1988). Las fibras nerviosas ingresan al ovario a través de dos vías: una es el NOS, el cual se encuentra asociado al ligamento suspensorio e inerva a las células intersticiales y a las células de la teca (Figura 2), teniendo como neurotransmisores principales a la NA, al neuropéptido-Y (NPY) y al péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la segunda vía es el plexo ovárico (PO), el cual se extiende a lo largo de la arteria ovárica, e inerva principalmente la vasculatura ovárica; teniendo como neurotransmisores principales la NA, la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen que codifica para la calcitonina (CGRP) (Aguado, 2002; Araya y cols., 2004; Gerendai y cols., 1998).

El ovario recibe principalmente inervación simpática, siendo NA el neurotransmisor más abundante. Del contenido total de NA en el ovario, cerca del 90% se atribuye a las fibras nerviosas (Lawrence y Burden, 1980, Greiner y cols., 2005), aunque otras fuentes de NA hacia el ovario son, la que llega por la circulación sanguínea y la que se produce en el propio ovario. Cuando las fibras simpáticas

reciben un estímulo, las terminales post-sinápticas liberan NA, esta se une a sus receptores (alfa o beta) que se encuentran tanto en las células intersticiales como en las células de la teca y de la granulosa (Kliachko y Zor, 1981).



**Figura 2.** Vías simpáticas y sensoriales que inervan el ovario en la rata, NOS (nervio ovárico superior), PO (plexo ovárico) y GC (ganglio celiaco). Tomado y modificado de Lawrence y Burden, (1980).

### 3.4 Evidencias de la inervación simpática sobre la función del ovario

Para analizar la participación de la inervación simpática sobre la regulación de las funciones del ovario se han planteado diferentes estrategias experimentales usando como modelos animales principalmente a los roedores (ratas y ratones) (Burden y cols., 1985; Gerendai y cols., 1995, 2000; Gerendai y Halász, 1997). Una de estas estrategias es la sección quirúrgica del NOS, en ratas prepúberes y adultas (Domínguez y Cruz-Morales, 2011; Zhang y cols., 2010; Aguado y Ojeda, 1984; Morales y cols., 1993; Chávez y cols., 1991).



### **3.4.1 Rata prepúber**

En la rata prepúber, se ha observado que cuando se realiza la sección unilateral del NOS, no se modifica la ovulación espontánea, además se ha observado que la gónada ipsilateral a la sección del NOS presenta una respuesta ovulatoria similar a lo que ocurre en un animal hemicastrado en donde se observó una disminución en el número de óvulos desprendidos por el ovario denervado y una ovulación compensadora por el innervado (Chávez y cols., 1991; Morales y cols., 1993, 1998; Morán y cols., 2000). Por otro lado, la sección bilateral del NOS en esta etapa, induce un descenso agudo en las concentraciones séricas de estradiol (Aguado y Ojeda, 1984) y progesterona (Erskine y Weaver, 1988), acompañadas de una disminución de hasta el 60% de la concentración de NA ovárica, sin afectar el inicio de la pubertad (Aguado y Ojeda, 1984; Chávez y cols., 1991; Morales y cols., 1993). En esta etapa, la falta de información simpática que llega al ovario vía el NOS resulta en un incremento en el índice de atresia folicular (Morales y cols., 1998; Morán y cols., 2000). Por otra parte, Morán y cols. (2000) observaron que la sección del NOS derecho a los 16 días de edad, resulta en un incremento en el número de folículos presentes en los ovarios a los 20 o 28 días de edad, en donde del 80% al 90% de los folículos son atrésicos. Estos resultados sugieren que la inervación simpática del ovario a través del NOS tiene un papel estimulante en la regulación y diferenciación del crecimiento folicular.

### **3.4.2 Rata Adulta**

En la rata adulta, se ha observado que la sección bilateral del NOS no afecta la tasa ovulatoria espontánea. Cuando se realiza la sección unilateral del NOS disminuye la tasa ovulatoria por parte del ovario denervado y una respuesta compensatoria por parte del ovario con la inervación intacta. Estos resultados han permitido sugerir que existe una comunicación neural entre el ovario izquierdo y el derecho que podría estar determinada por el NOS (Morales y cols., 1993, 1998). Otros estudios han mostrado que la sección bilateral del NOS resulta en una disminución en el número de ovocitos liberados por el ovario derecho, 20 días después de la denervación

(Chávez y cols., 1991). Por lo tanto, el NOS está involucrado en la regulación del desarrollo folicular y la ovulación, lo que parece depender de la edad del animal, del día del ciclo estral y la hora del día en que se lleve a cabo la sección, , del tiempo transcurrido entre la cirugía y la autopsia, así como del nervio seccionado (Chávez y cols., 1991; Morales y cols., 1993). Debido al efecto compensatorio observado al seccionar unilateralmente el NOS se ha propuesto que el NOS modula la respuesta ovulatoria tanto de manera estimulante como lateralizada (Morales y cols., 1993).

### **3.5 Obesidad**

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia con un mayor riesgo de pérdida de la salud. Se produce por un balance calórico positivo, ya sea por elevado aporte calórico, reducción del gasto energético o por la combinación de ambos. Actualmente es considerada la epidemia del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud reportó que para el año 2014 había en el mundo 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 600 millones eran obesos. En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2018) muestran que el 41.1% de mujeres de entre los 12 y 19 años y el 76.8% de mujeres mayores de 20 años presentan sobrepeso u obesidad.

La obesidad, se asocia a una mayor prevalencia de patologías crónicas, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (RI), hígado graso no alcohólico (HGNA), dislipidemia, cardiopatía coronaria, cáncer, enfermedades respiratorias, psiquiátricas, osteoarticulares y reproductivas, las cuales limitan las expectativas y la calidad de vida de los individuos, lo que representa un serio problema de la salud pública mundial (Kokkoris y Pi-Sunyer, 2003).

### **3.6 Obesidad y tono simpático**

El sistema nervioso simpático (SNS) juega un papel esencial en la regulación de la homeostasis metabólica. Se ha sugerido que la baja actividad del SNS es un factor de riesgo para el futuro aumento de peso y el desarrollo de obesidad (Ravussin y Tataranni, 1996). Por el contrario, la activación del SNS es característica de una serie de trastornos metabólicos y cardiovasculares, muchos de los cuales ocurren con mayor frecuencia en individuos obesos.

El sobrepeso y la obesidad se asocian con un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y una disminución de la actividad parasimpática (Triggiani, 2017; Monda y cols., 2016). La disfunción del sistema nervioso autónomo en individuos obesos se ha relacionado con daño a diversos órganos, lo que provoca enfermedades como disfunción diastólica o hipertrofia ventricular (Straznicky y cols., 2010).

En nuestro laboratorio, recientemente hemos mostrado que la rata Zucker obesa no ovula al primer estro vaginal, presenta un incremento en el tono catecolaminérgico a nivel del ovario y estructuras prequísticas en los ovarios, esta condición se revierte con la sección del NOS derecho, logrando la ovulación al primer estro vaginal (Puga y Colmenares y cols., 2021). Estos resultados proporcionan evidencia de que la inervación simpática periférica está participando de manera directa sobre la regulación de las funciones ováricas en un modelo animal de obesidad genética.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Los reportes en la literatura científica indican que la función ovárica está regulada tanto por el eje HHO y por señales neurales que provienen del sistema nervioso autónomo. En las mujeres obesas se ha mostrado un incremento en patologías reproductivas, además la obesidad se asocia a una disfunción del sistema nervioso autónomo que se ha relacionado con daño a diversos órganos (Straznicky y cols., 2010). Dado que actualmente México ocupa los primeros lugares con individuos jóvenes y adultos con obesidad y sobrepeso, diversos autores han enfocado sus estudios en los efectos de la obesidad en la reproducción con el fin de dilucidar el impacto negativo de la obesidad sobre los diferentes sistemas incluido el reproductivo y poder proponer tratamientos para contrarrestar, evitar o disminuir dichos efectos. Es necesario analizar cuáles son los avances científicos en los últimos años sobre el estudio de los mecanismos involucrados en la regulación de las funciones reproductivas como el desarrollo folicular, la esteroidogénesis, la ovulación, el establecimiento de la preñez, así como el papel de la inervación simpática sobre dichos procesos en individuos con obesidad. Por lo que en el presente trabajo se realizará una revisión sistemática sobre los avances científicos sobre la obesidad y su relación con la alteración de las funciones ováricas, de la fertilidad y del sistema nervioso simpático, en modelos animales.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Analizar mediante una revisión sistemática de la literatura científica, el estado actual de los estudios sobre la obesidad y su relación con las alteraciones del sistema nervioso simpático, la ovulación y la fertilidad en modelos animales.

## **6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

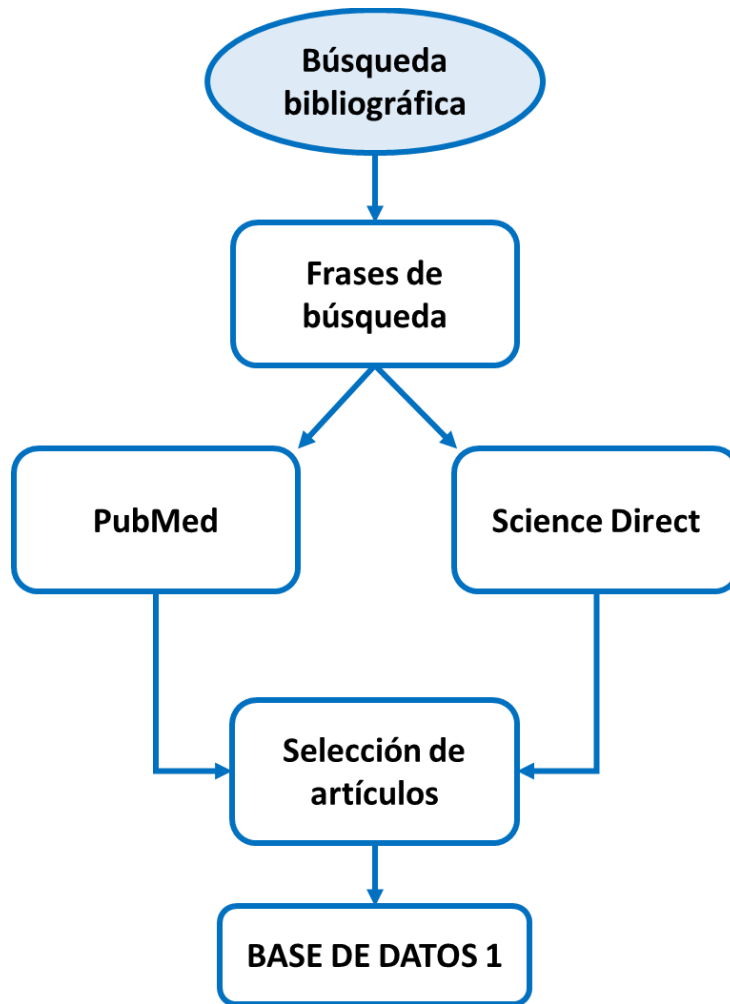
- 1) Identificar artículos científicos relacionados con la obesidad y su relación con alteraciones del sistema nervioso simpático, la ovulación y la fertilidad en modelos animales en las bases de datos PubMed y Science Direct.
- 2) Construir una base de datos que contenga la información relevante de los artículos científicos encontrados.
- 3) Seleccionar de la base de datos los artículos que cumplan con los criterios de inclusión en el título y en el resumen.
- 4) Clasificar los artículos con base en el modelo animal y las estrategias experimentales utilizadas analizando la relación entre la obesidad y las funciones reproductivas.
- 5) Evaluar los resultados de los artículos relevantes.
- 6) Identificar los principales hallazgos del tema y las perspectivas de este.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Búsqueda de artículos

Para la búsqueda de los documentos bibliográficos se seleccionaron 2 bases de datos científicos como se muestra en la figura 3:

1. PubMed: El sistema de búsqueda PubMed es un proyecto desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine (NLM), esta base de datos permite la búsqueda de información científica médica entre 30 millones de referencias bibliográficas aproximadamente (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
2. Science Direct: sitio web que proporciona acceso por suscripción a una gran base de datos de búsqueda científica y médica, operado por el editor anglo-neerlandés Elsevier. Alberga más de 12 millones de referencias bibliográficas de 3500 revistas académicas y 34000 libros electrónicos (<https://www.sciencedirect.com/>).



**Figura 3.** Diagrama de trabajo para la elaboración de la base de datos 1.

### 7.1.1 Palabras clave y establecimiento de frases de búsqueda

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de información científica médica fueron: obesity, sympathetic nervous system, noradrenaline, fertility, ovarian function, ovulation y ovary.

Para la búsqueda de los artículos en las bases de datos, se formaron frases de búsqueda formadas de dos a tres palabras clave:

- Frases de búsqueda
  1. obesity and fertility
  2. obesity and ovarian function
  3. obesity and ovulation
  4. obesity and ovary
  5. obesity and sympathetic nervous system and fertility
  6. obesity and sympathetic nervous system and ovarian function
  7. obesity and sympathetic nervous system and ovulation
  8. obesity and sympathetic nervous system and ovary
  9. obesity and noradrenaline and fertility
  10. obesity and noradrenaline and ovarian function
  11. obesity and noradrenaline and ovulation
  12. obesity and noradrenaline and ovary

### **7.1.2 Creación de la base de datos 1 en Microsoft Excel**

Se seleccionaron los artículos encontrados en PubMed y Science Direct que coincidieron con cada una de las frases de búsqueda.

Posteriormente se creó la base de datos 1 en hojas de cálculo de Microsoft Excel, esta contenía la información de la cita de los artículos encontrados en PubMed y Science Direct, recabándose de cada artículo la siguiente información:

- 1) Título de artículo
- 2) Autores
- 3) Año de publicación
- 4) Revista
- 5) Datos generales (páginas, número de revista, etc).
- 6) DOI
- 7) Resumen



## **7.2 Base de datos 2: Definición de criterios de inclusión y exclusión con base en el título del artículo.**

Se definieron los criterios de inclusión y exclusión, con base en el contenido del título de cada artículo de la base de datos 1, como se muestra en la figura 4.

### **7.2.1 Criterios de inclusión**

- 1) Temporalidad: 01/01/2000 al 30/06/2020
- 2) Que cualquiera de las palabras clave se encuentren en el título
- 3) Especies no humanos
- 4) Idioma: inglés
- 5) Artículo de investigación
- 6) Revista indexada

### **7.2.2 Criterios de exclusión**

- 1) Artículos que no contengan las palabras clave en el título
- 2) Reviews, Metaanálisis, artículos clínicos, tesis, capítulos de libros
- 3) Artículos en donde el modelo experimental sean humanos

En caso de que un artículo apareciera tanto en PubMed como en Science Direct, se conservó solo uno para evitar un conteo repetido.

Cada base de datos cuenta con ciertos filtros de búsqueda los cuales se pueden aplicar al momento de la búsqueda (primer filtro):

- Filtros para PubMed: palabras clave: en título y resumen, temporalidad: 01/01/2000 al 30/06/2020, disponibilidad del texto: todo el texto, especies: otros animales, lenguaje: inglés.

- Filtros para Science Direct: búsqueda de palabras clave en: título y resumen, temporalidad: del año 2000 al año 2020.

Debido a que PubMed y Science Direct no cuentan con los mismos filtros de búsqueda (primer filtro) aplicables directamente en la plataforma, no se pudieron aplicar el mismo número de filtros en ambas bases de datos, entonces se aplicó un segundo filtro de selección de manera manual para que ambas bases de datos cumplieran con los mismos criterios de búsqueda. Los filtros aplicados de manera manual para aceptar una referencia bibliográfica fueron:

- Temporalidad 01/01/2000 al 30/06/2020 (para el caso de Science Direct)
- Modelo animal: no humano (para el caso de Science Direct)
- Tipo de artículo: de investigación (para el caso de PubMed y Science Direct)
- Lenguaje: inglés (para el caso de Science Direct)
- Disponibilidad del texto completo (para el caso de Science Direct)

Para un análisis homogéneo de los datos, la base de datos fue analizada por 3 revisores.

La información de los artículos que cumplieron los criterios de inclusión se colocó en la base de datos 2.

### **7.3 Base de datos 3: Definición de criterios de inclusión y exclusión con base en el resumen.**

Se realizó una revisión de los resúmenes de cada artículo y se establecieron criterios de inclusión y exclusión para definir cuales artículos se aceptaban y cuales artículos se rechazaban como se muestra en la figura 4.

#### **7.3.1 Criterios de inclusión**

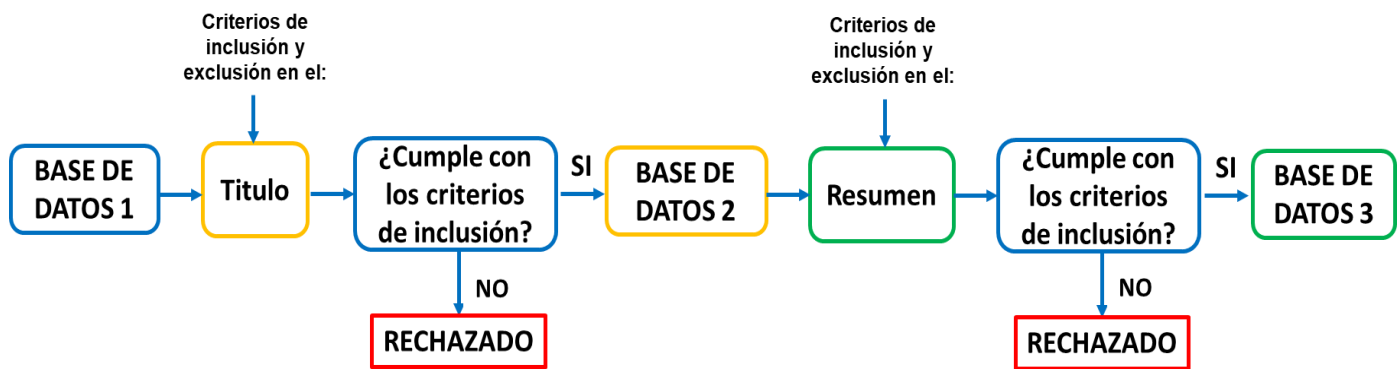
- 1) Que las palabras clave se encuentren en el resumen
- 2) Modelo experimental: indicado en el resumen
- 3) Sexo del modelo experimental: hembra
- 4) Modelo de obesidad
- 5) Tipo de artículo: experimental, descriptivo

#### **7.3.2 Criterios de exclusión**

- 1) Que las palabras clave NO se encuentren en el resumen
- 2) Que el sexo del modelo experimental sea macho o no se defina en el resumen

Aquellos artículos que cumplieron los criterios de inclusión se seleccionaron y la información se concentró en la base de datos 3, la cual contenía lo siguiente:

- 1) Título del artículo
- 2) Autores
- 3) Año de publicación
- 4) Revista
- 5) Datos generales (páginas, número de revista, etc).
- 6) DOI
- 7) Resumen
- 8) Modelo experimental
- 9) Modelo de obesidad
- 10) Tipo de artículo



**Figura 4.** Diagrama de trabajo para la elaboración de la base de datos 2 y 3.

#### 7.4 Base de datos 4: Análisis interno para cada artículo

Se revisó todo el contenido de los artículos y dentro del contenido se identificarón los siguientes rubros:

- 1) Problema o pregunta de estudio
- 2) Intervención o experimento realizado
- 3) Grupo con el que se comparó
- 4) Resultados obtenidos

Dentro de la base de datos 4 tenemos una hoja de Excel correspondiente a los artículos de ratón y otra hoja de Excel con los artículos correspondientes a rata.

Se recopilaron y agruparon los parámetros metabólicos y reproductivos medidos en cada artículo.

Debido al número de artículos y de información recabada, a los rubros de: ID del artículo, cepa, edad, modelo de obesidad, tipo de dieta, grupo control, grupo experimental, y algunos de los parámetros metabólicos y reproductivos se les dio una clave numérica (1, 2, 3,....., etc.), o una clave de colores con la finalidad de poder agrupar aquellos artículos que compartieran dicho rubro y crear categorías para posteriormente llevar a cabo un análisis más puntual (figura 5).

The image shows a screenshot of an Excel spreadsheet with the following features highlighted by red callout boxes:

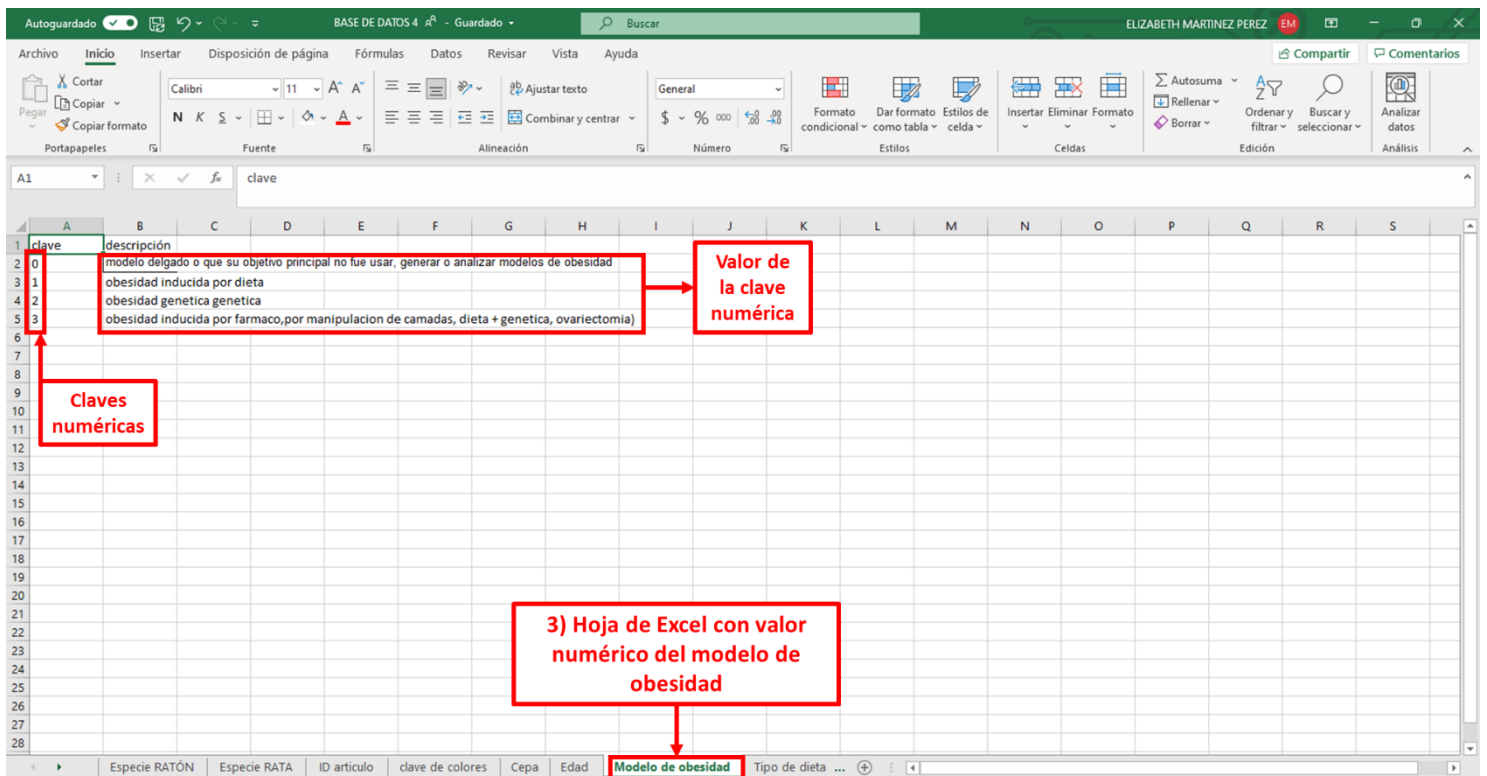
- 1) Rubros de cada artículo:** Points to the header row of the data table.
- 2) Claves numéricas:** Points to the 'No. de Art' column.
- 2) Claves de colores:** Points to the 'ID de Art' column, where some cells are highlighted in yellow.
- 3) Hojas de Excel con el valor de la clave numérica o la clave de colores:** Points to the bottom status bar, which shows 'ID artículo' and 'clave de colores' as active filters.

No. de Art	ID de Art	Cepa	Edad	Tipo de Control	Experim	peso col SEM	SD	Peso col SEM	Peso col SEM	peso col SEM	peso col SEM	Peso col SEM	Peso col SEM	Peso col SEM	Peso col SEM	
3	3	3	2	10	0	11.86	1.19	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
3	3	3	3	10	7.75	0.86	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
3	3	3	3	11	9.47	0.89	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
6	4	5	5	0	31	0.8	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
6	4	5	5	16	41.6	1	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
6	4	5	2	0	17	53.9	3.8	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
7	3	6	4	16	0	21	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
7	3	6	4	17	0	21.5	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
7	3	6	4	0	18	29	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
7	3	6	4	0	19	28	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
8	5	6	5	18	0	22.76	0.81	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
8	5	6	5	19	0	28.63	0.92	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
8	5	6	5	0	25	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
8	5	6	5	0	26	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
8	5	6	5	0	27	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
10	3	8	9	24	0	33	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
10	3	8	9	25	0	34	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD

**Figura 5.** 1) Rubros recopilados de cada artículo, 2) claves numéricas y claves de colores, y 3) hojas de Excel con el valor de las claves numéricas y de colores, señaladas en la base de datos 4.

Para identificar dentro de la base de datos 4 el valor de cada clave numérica se añadieron hojas de Excel en la parte inferior de la ventana con el valor de cada clave numérica o de color (figura 5, paréntesis 3).

Por ejemplo, en la figura 6 se muestra la hoja de Excel correspondiente al modelo de obesidad con la clave numérica 0: correspondiente a modelo delgado o que su objetivo principal no fue usar, generar o analizar modelos de obesidad, la clave numérica 1: correspondiente a obesidad inducida por dieta, clave numérica 2: correspondiente a obesidad genética, clave numérica 4: correspondiente a obesidad inducida por fármaco, o por manipulación de camadas, u obesidad genética + dieta, u ovariectomía.



**Figura 6.** Hoja de Excel con el valor de la clave numérica del modelo de obesidad dentro de la base de datos 4.

Una vez identificados los rubros anteriores se llevó a cabo el análisis de los resultados obtenidos.

## 8. RESULTADOS

### 8.1.1 Base de datos 1

La tabla 1 muestra el número de artículos encontrados en la base de datos PubMed de acuerdo con las palabras clave y frases de búsqueda aplicados en el primer filtro, y además se muestra el número de artículos aceptados después de aplicar el segundo filtro de manera manual. Finalmente, se muestra el total de artículos incluidos en el presente estudio.

**Tabla 1.** Número de artículos encontrados en la base de datos PubMed para cada frase de búsqueda y número total final de artículos.

<b>PubMed 07/10/2020 al 11/10/2020</b>	<b>Primer filtro</b>	<b>Segundo filtro</b>
obesity and fertility	279	190
obesity and ovarian function	49	43
obesity and ovulation	72	50
obesity and ovary	296	188
obesity and sympathetic nervous system and fertility	1	1
obesity and sympathetic nervous system and ovarian function	0	0
obesity and sympathetic nervous system and ovulation	1	0
obesity and sympathetic nervous system and ovary	3	1
obesity and noradrenaline and fertility	0	0
obesity and noradrenaline and ovarian function	0	0
obesity and noradrenaline and ovulation	0	0
obesity and noradrenaline and ovary	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>703</b>	<b>473</b>
<b>Artículos que no cumplieron con los criterios de búsqueda</b>		<b>74</b>
<b>TOTAL FINAL</b>		<b>399</b>

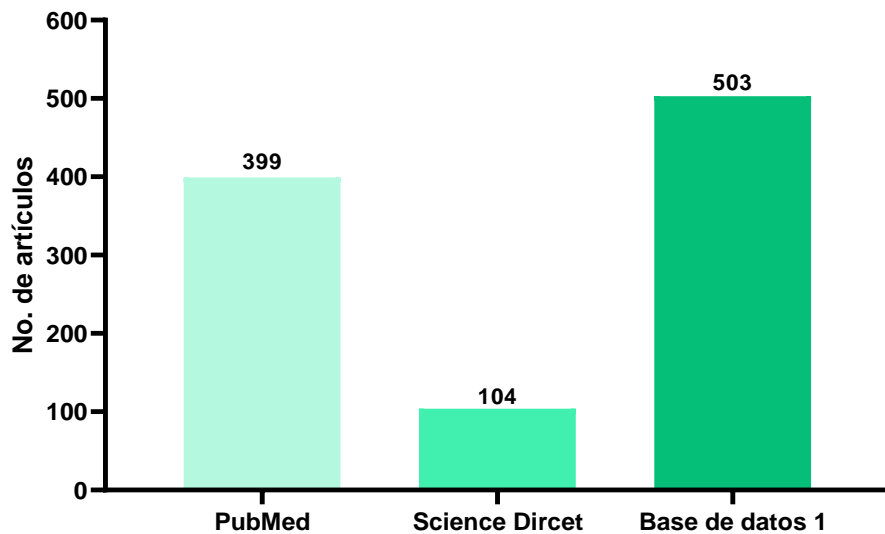
La tabla 2 muestra el número de artículos encontrados en la base de datos Science Direct con base en las palabras clave y frases de búsqueda al aplicar el primer filtro y el número de artículos conservados una vez aplicado el segundo filtro de selección.

**Tabla 2.** Número de artículos encontrados en la base de datos Science Direct para cada frase de búsqueda y número total final de artículos.

<b>Science Direct 16/10/2020 al 21/10/2020</b>	<b>Primer filtro</b>	<b>Segundo filtro</b>
obesity and fertility	199	39
obesity and ovarian function	74	30
obesity and ovulation	101	19
obesity and ovary	636	47
obesity and sympathetic nervous system and fertility	0	0
obesity and sympathetic nervous system and ovarian function	0	0
obesity and sympathetic nervous system and ovulation	0	0
obesity and sympathetic nervous system and ovary	0	0
obesity and noradrenaline and fertility	0	0
obesity and noradrenaline and ovarian function	0	0
obesity and noradrenaline and ovulation	0	0
obesity and noradrenaline and ovary	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>1011</b>	<b>136</b>
<b>Artículos que no cumplieron con los criterios de búsqueda</b>		<b>32</b>
<b>TOTAL FINAL</b>		<b>104</b>

Con la suma de ambas bases de datos PubMed y Science Direct, se obtuvo un total de 503 artículos para la BASE DE DATOS 1 (liga de acceso a la base de datos 1: [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EdTu1ZA1Ke9Ehjl6YUPSmnAB1GQMqUYsD2oAzHnDiM94OQ?e=rJSRFh](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EdTu1ZA1Ke9Ehjl6YUPSmnAB1GQMqUYsD2oAzHnDiM94OQ?e=rJSRFh) (figura 4).



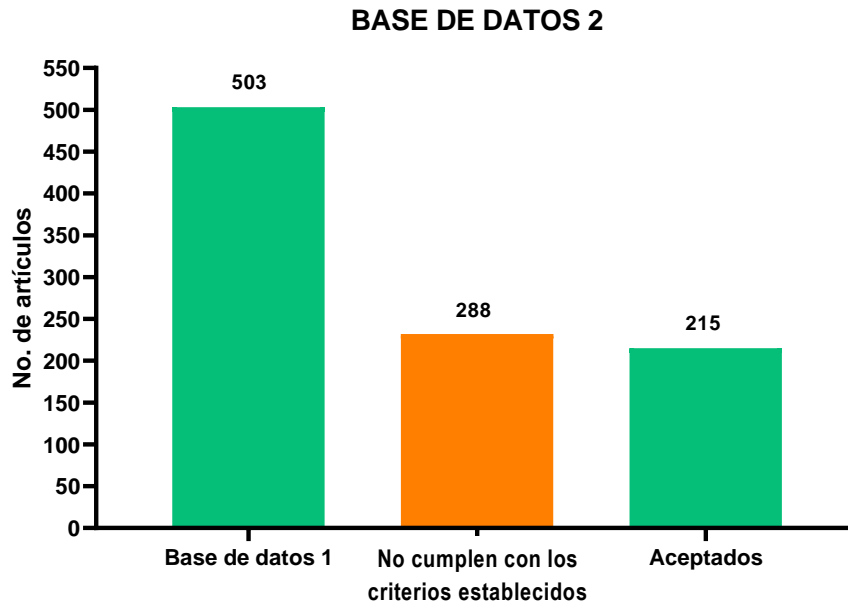


**Figura 7.** Número de artículos encontrados en PubMed (n=399) y Science Direct (n=104) que conforman la base de datos 1 (n=503).

## 8.2 Selección de artículos con base en los criterios de inclusión y exclusión.

### 8.2.1 Base de datos 2

De los 503 artículos que forman la base de datos 1, el análisis mostró que 288 artículos no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el título por lo que fueron descartados, esto nos dejó con un total de 215 artículos que si cumplieron con los criterios de inclusión (figura 6). Estos artículos están contenidos en la base de datos 2 (liga de acceso a la base de datos 2: [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EaYCj5zNgBllloa\\_jPmEZPIB88gt1D16OQ6bQwnB8hvdyw?e=3bzi1Q](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EaYCj5zNgBllloa_jPmEZPIB88gt1D16OQ6bQwnB8hvdyw?e=3bzi1Q))



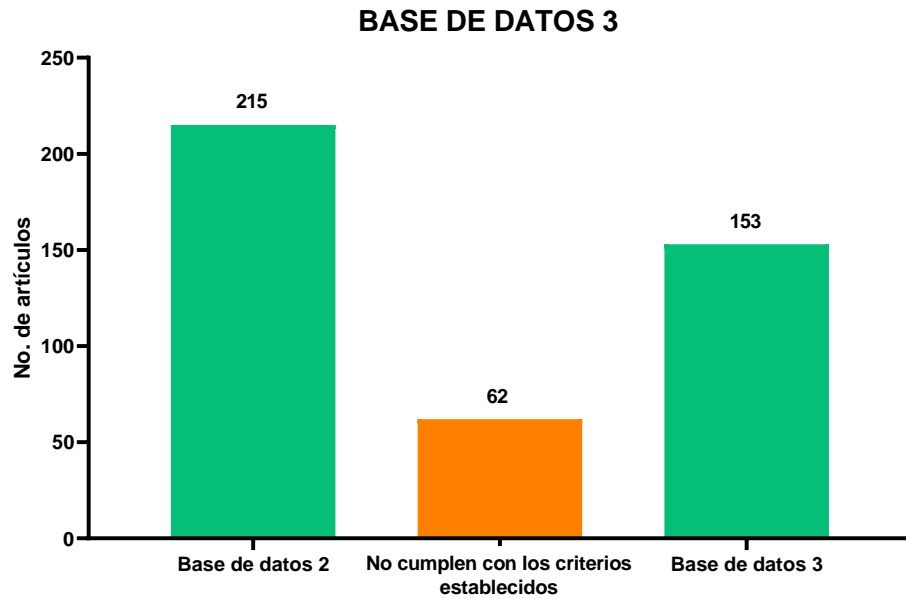
**Figura 8.** Número de artículos sin repetir de la base de datos 1, que no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el título y número total de artículos y número total de artículos aceptados que conforman la base de datos 2.

### 8.2.2 Base de datos 3

Se procedió a hacer una revisión sistemática del contenido de los resúmenes de los 215 artículos que forman la base de datos 2, tomando en cuenta el modelo animal, sexo, tipo de obesidad y tipo de artículo.

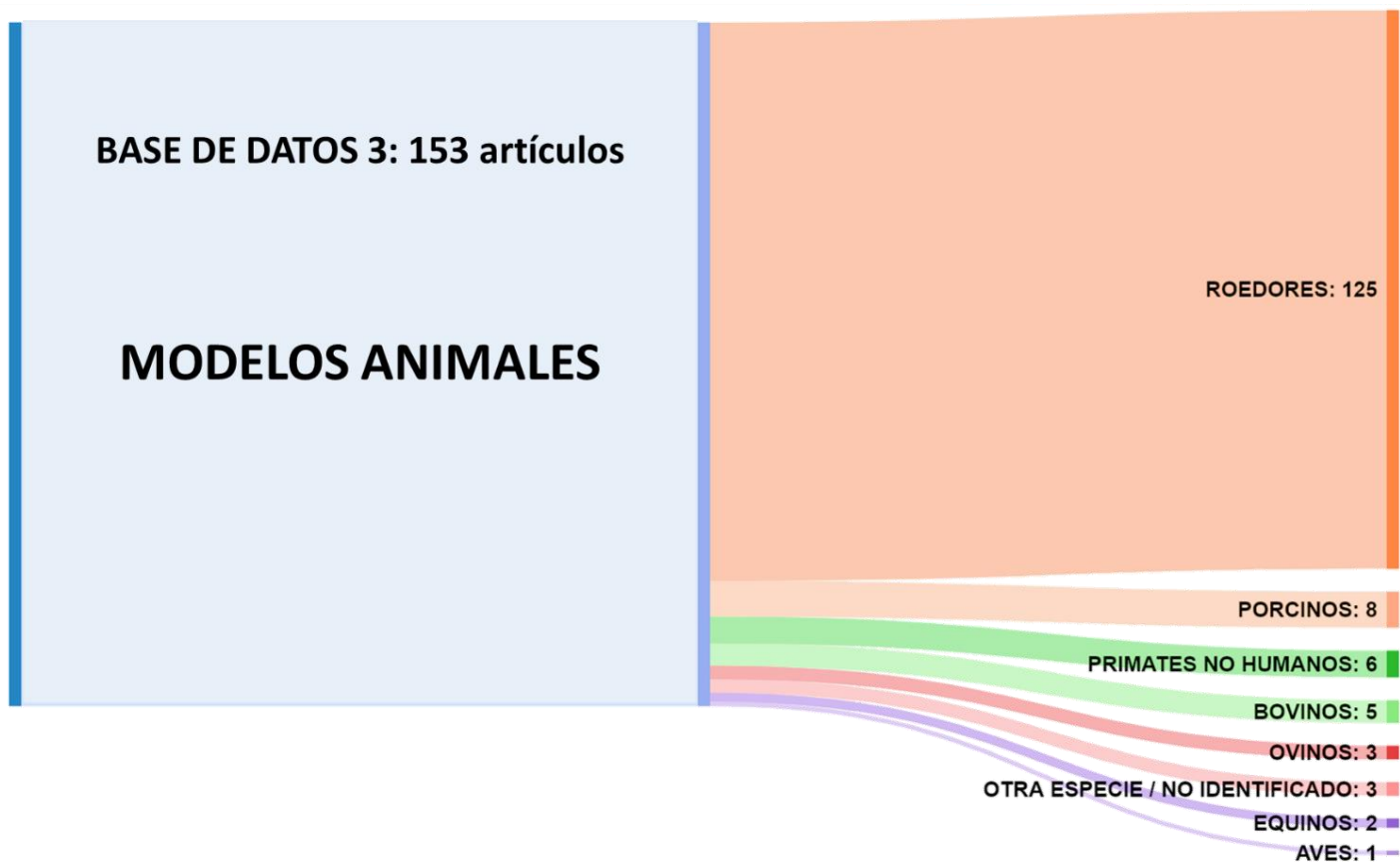
El análisis mostró que 62 artículos no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, por lo que fueron descartados para los propósitos de este proyecto. El total de artículos que cumplieron con los criterios de inclusión es de 153 artículos. Estos artículos fueron seleccionados para formar la base de datos 3, tal y como se muestra en la figura 7), (liga de acceso a la base de datos 3:

[https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/g/personal/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EfLr7LpZQeZPue0GpzYx7i8ByS9-M\\_iYXVp9aNc4uLb55w?e=9Rsa0R](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/g/personal/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EfLr7LpZQeZPue0GpzYx7i8ByS9-M_iYXVp9aNc4uLb55w?e=9Rsa0R)



**Figura 9.** Número de artículos de la base de datos 2, que no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el resumen y número total de artículos aceptados que conforman la base de datos 3.

Posteriormente, los artículos que conforman la base de datos 3 se clasificaron con base en el modelo animal (figura 8).



**Figura 10.** Número total de artículos que conforman la base de datos 3 con base en el modelo animal. A la derecha se indica el número de artículos en donde se utilizó cada modelo animal.

La tabla 3 muestra la clasificación de acuerdo con el modelo de obesidad identificado de manera inmediata en el resumen. Los datos en cero son debido a que en el resumen no se describe si se utilizó, creó o analizó un modelo de obesidad.

**Tabla 3.** Clasificación de artículos con base al modelo de obesidad en hembras.

MODELO ANIMAL	MODELO DE OBESIDAD					
	Inducida por dieta	Genética	Genética y dieta	Inducida por fármaco	Otros (cirugía, etc)	No especificado
Roedores (n=125)	53	19	2	12	2	37
Bovinos (n=5)	1	0	0	0	0	4
Porcinos (n=8)	0	5	3	0	0	0
Primates no humanos (n=6)	6	0	0	0	0	0
Aves (n=1)	1	0	0	0	0	0
Ovinos (n=3)	0	0	0	1	0	2
Equinos (n=2)	1	0	0	0	0	1
Otra especie/no especificado (n=3)	0	0	0	0	0	3

La tabla 4 muestra la clasificación con base en el tipo de artículo: experimental, experimental y descriptivo.

**Tabla 4.** Clasificación con base en el tipo de artículo en hembras.

MODELO ANIMAL	TIPO DE ARTÍCULO	
	Experimental	Experimental y descriptivo
Roedores (n=125)	97	28
Bovinos (n=5)	15	0
Porcinos (n=8)	8	0
Primates no humanos (n=6)	6	0
Aves (n=1)	1	0
Ovinos (n=3)	3	0
Equinos (n=2)	2	0
Otra especie/no especificado (n=3)	3	0

Dado que la mayoría de los estudios utiliza a los roedores para el análisis de la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción, decidimos construir la base de datos 4 con los 125 artículos correspondientes a roedores.

### **8.3 Base de datos 4: análisis de la información**

La base de datos 4 se construyó separando los 125 artículos en función de: la especie y la cepa del roedor utilizado (rata o ratón), la edad, el modelo de obesidad y el diseño experimental. En cada estudio se identificaron los grupos controles y los experimentales, posteriormente se identificaron y se extrajeron los resultados de los parámetros evaluados en cada artículo y con estos se construyó la base de datos 4:

[https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EeauL-ENMxdFAj-FJp8D1ASMBs7cyp9up1YU1R7v5ODzzMg?e=IjkaHn](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EeauL-ENMxdFAj-FJp8D1ASMBs7cyp9up1YU1R7v5ODzzMg?e=IjkaHn).

Al analizar el número de artículos publicados en el periodo de enero del año 2000 al 30 de junio del 2020, observamos que del año 2000 al 2013 se publicaron en promedio 3 artículos por año, en los cuales su objetivo principal fue el estudio de la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción en roedores. A partir del año 2014 incrementó el número de publicaciones aproximadamente a 11 artículos por año, no obstante, no podemos incluir al año 2020 debido a que realizamos la búsqueda solo hasta el 30 de junio (figura 9).

## ARTÍCULOS PUBLICADOS POR AÑO

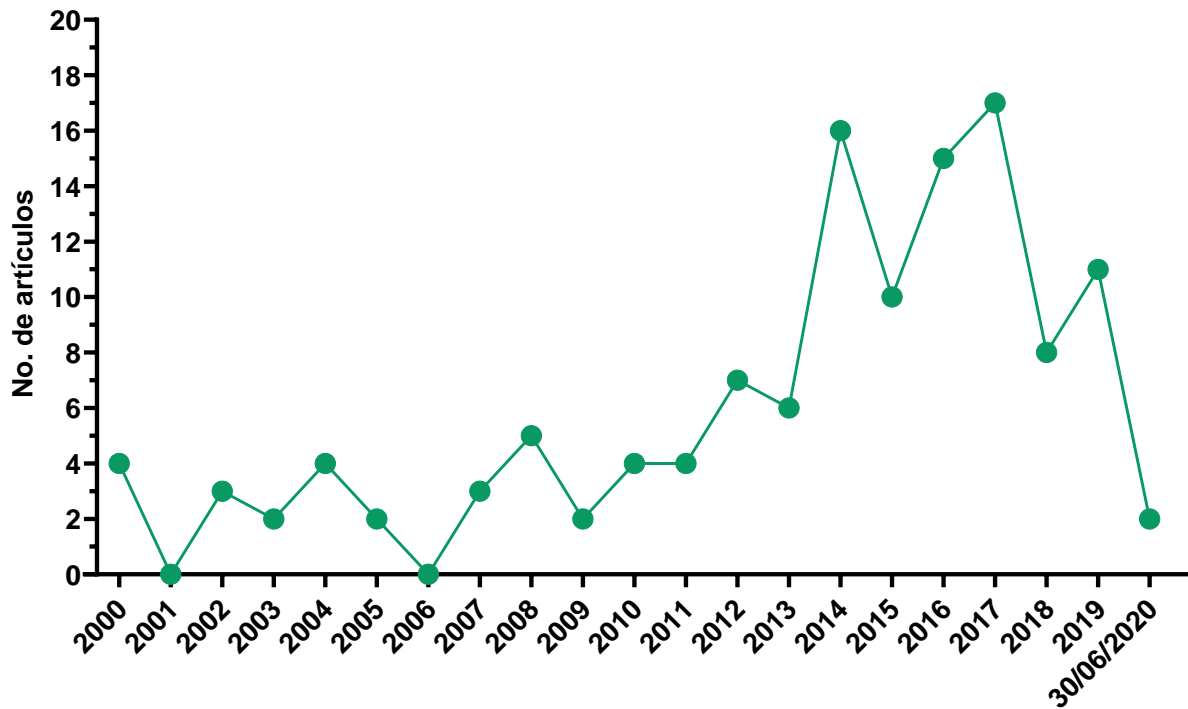
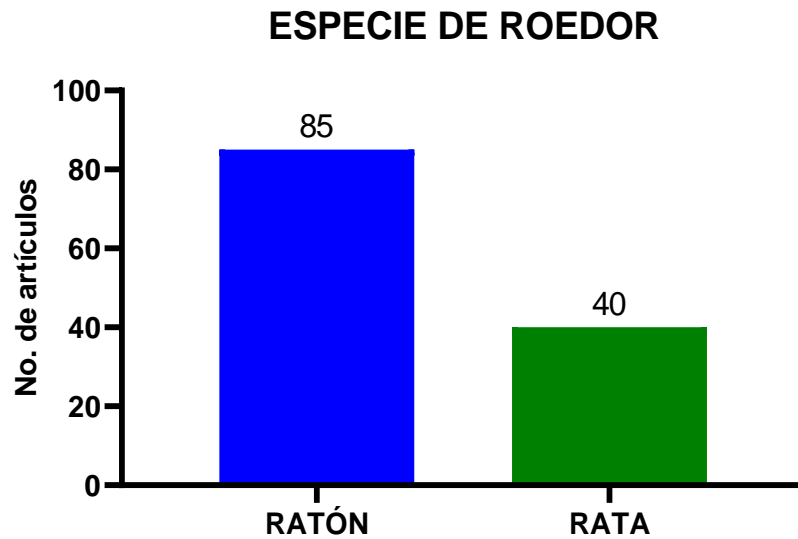


Figura 11. Número de artículos publicados por año que conforman la base de datos 4.

### 8.3.1 Por especie

De los 125 artículos de roedores que conforman la base de datos 4, se identificaron 85 estudios realizados en ratón y 40 en rata (figura 10). Lo que coloca al ratón como el principal roedor utilizado para el análisis de la relación entre la obesidad y la reproducción.



**Figura 12.** Número total de artículos por especie de roedor.

Posteriormente se procedió a identificar las cepas de ratón y de rata utilizadas en cada uno de los 125 artículos de roedores.

### 8.3.2 Cepas de ratón

En los 85 artículos en donde el modelo animal son ratones, se identificaron 36 cepas (tabla 5). La cepa más utilizada es la C57BL/6J con 29 artículos, en donde la obesidad se induce principalmente por la dieta. Seguida de la cepa KK.CG-Ay / J (agouti lethal yellow mice) con 8 artículos y la cepa *ob/ob* con 4 artículos los cuales son modelos de obesidad genética.



**Tabla 5.** Cepas de ratones identificadas en la base de datos 4.

Cepa	Modelo de obesidad	Referencia ID de artículo
C57BL/6J	Inducida por dieta o procedimiento quirúrgico	3, 7, 10, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 32, 33, 34, 37, 40, 41, 43, 47, 48, 51, 52, 76, 83, 99, 103, 116, 119
NIH Swiss	Inducida por dieta	6
B6C3F1	Inducida por dieta	8, 38
ICR consanguínea	Inducida por dieta	16
<ul style="list-style-type: none"> <li>• C57BL/6J</li> <li>• DBA/2J</li> </ul>	Inducida por dieta	26, 27
Cyp17IRKO	Inducida por dieta	30
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD-1</li> <li>• 129SvJ</li> <li>• C57BL/6j</li> </ul>	Inducida por dieta	31
GnIRKO	Inducida por dieta	39
CD-1	Inducida por dieta	49, 112
Kunming	Inducida por dieta	53
NSC-LEPR-B db/db Tg-Tg	Genética	54, 67
db/db (C57BL/6J)	Genética	65, 96
ob/ob (C57BL/6J)	Genética	55, 56, 59, 61
KK.CG-Ay/J (agouti lethal yellow mice)	Genética	57, 58, 63, 64, 69, 95, 102, 73
NZO (ratones obesos de nueva Zelanda)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genética</li> <li>• Genética + dieta alta en grasas</li> </ul>	60, 115
Y4 -/- ob/ob (C57BL/6J)	Genética	66
TKT-/- (C57BL/6J)	Genética	68
SIRT11 sobreexpresado (C57BL/6)	Inducida por dieta	70
Era-KO en neuronas POMC	Genética	71
Lep <sup>rd</sup> b/+ (deficiente del receptor de leptina no reactivable)	Genética	74
BALB/c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármaco</li> <li>• Fármaco + dieta alta en grasas</li> </ul>	78, 86, 92
APN -/- (C57BL/6J)	Genética	93
FORKO	Genética	94, 105
C57BL/6N	Fármaco	98
<ul style="list-style-type: none"> <li>• B6.VLepob/J</li> <li>• ob/ob</li> </ul>	Genética	104
LepRloxTB	Genética	108
Pparg <sup>flox</sup> /flox:Cre	Genética	110
Ttr-Insr -/-	Genética	111
Parkes	Fármaco	113
129T2/SV EmsJ Fshr +/-	Genética	114
NHLH2-KO	Genética	117
ICR exógena	Genética	120
Alms1 <sup>bbb</sup> (ALMS1, centrosoma y cuerpo basal asociados; blobby)	Genética	121
ApoE -/-	Genética	122
Magel2-null	Genética	123
CBAF1	Fármaco	125

### 8.3.3 Cepas de rata

Para el caso de los estudios en rata se identificaron 5 cepas (tabla 6). Las cepas de rata más utilizadas son la cepa Wistar y la Sprague Dawley.

Las cepas de ratas que presentan obesidad genética son: la JCR:LA.cp/cp esta cepa presenta un defecto en el gen *obR* que conduce a un mal funcionamiento del receptor de leptina. Las hembras de esta cepa desarrollan obesidad visceral, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

Por otro lado, el origen de la cepa Sprague-Dawley Crl:CD (SD) IGS BR se da en la octava generación a partir de la cruce de un macho encapuchado híbrido y una rata Wistar hembra. El termino IGS se refiere a animales criados utilizando el Programa de Estandarización Genética Internacional Charles River. Esta cepa es utilizada principalmente para pruebas de seguridad y eficacia, envejecimiento, nutrición, obesidad, oncología, modelo quirúrgico (tabla 6).

**Tabla 6.** Cepas de ratas identificadas en la base de datos 4.

Cepa	Modelo de obesidad	Referencia ID de artículo
Wistar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta alta en grasas</li><li>• Fármaco</li><li>• Manipulación de camadas</li></ul>	1, 4, 5, 24, 28, 45, 46, 62, 75, 77, 79, 80, 81, 82, 84, 91, 106, 107, 118
Sprague Dawley	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta alta en grasas</li><li>• Fármaco</li><li>• Exposición a luz prolongada</li></ul>	2, 9, 11, 15, 29, 35, 36, 42, 44, 50, 85, 87, 88, 89, 90, 101, 109
Long Evans	Dieta alta en grasas	22, 23
JCR:LA-cp/cp	Genética	100
Sprague-Dawley Crl:CD (SD) IGS BR	Genética	124

#### **8.3.4 Modelos de obesidad**

Al clasificar los artículos por modelo de obesidad, se identificaron 6 modelos de obesidad como se observa en la tabla 7. De los 40 artículos donde la especie más utilizada es la rata, en 22 la obesidad fue inducida por dieta, siendo esta la estrategia más usada.

Para el caso de los estudios que utilizan al ratón, el modelo de obesidad más utilizado es el inducido por dieta con 36 artículos, seguido de las cepas con obesidad genética con 30 artículos.

Cabe resaltar que dentro de la base de datos 4 se identificaron cuatro artículos donde se utilizaron modelos delgados, estos suelen ser modelos animales con alteraciones genéticas los cuales son resistentes a la dieta, pero presentan características metabólicas similares a la de animales obesos. Al mismo tiempo se identificaron 19 artículos en donde su objetivo principal no fue usar, generar o analizar modelos de obesidad, estos artículos describen un aumento de peso como efecto secundario, resultado de tratamientos inducidos a sus modelos experimentales. Estos 23 artículos no se incluyeron en la tabla 7 ni en los reportes posteriores ya que no cumplen con el objetivo del presente trabajo. Esto nos deja con un total de 102 artículos en donde su objetivo principal fue analizar, usar o generar modelos de obesidad.

**Tabla 7.** Modelos de obesidad inducida en ratas y ratones. La tabla muestra el número del artículo referido en la base de datos 4.

Modelo de obesidad	Descripción	RATA ID de artículo	RATÓN ID de artículo
1) Inducida por dieta	La obesidad en estos animales se basa en la ingesta excesiva de calorías.	1, 2, 4, 5, 11, 15, 22, 23, 24, 28, 29, 33, 36, 42, 44, 45, 96, 50, 62, 90, 101, 107	3, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 70, 112
2) Genética	Animales con mutaciones específicas, la obesidad y adiposidad que suelen presentar son graves, dando lugar a fenotipos distintos.	100, 124	54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 93, 94, 95, 96, 102, 104, 105, 108, 111, 114, 117, 121, 122, 123
3) Inducida por fármaco	La obesidad se da como resultado de la administración de fármacos como: glutamato monosódico, cloruro de tributilestaño, leptina.	9, 75, 77, 84, 91	SIN ARTÍCULOS
4) Genética + dieta	Animales con obesidad genética se les da una dieta alta en grasas.	SIN ARTICULOS	73, 74, 110, 115, 120,
5) Inducida por manipulación de camadas	En las camadas pequeñas (3-4 crías) tienen mayor acceso al alimento brindado por sus madres en comparación con las crías de camadas grandes.	106	SIN ARTICULOS
6) Inducida por procedimiento quirúrgico	Animales que se les realiza ovariectomía como consecuencia presentan un aumento de peso corporal.	SIN ARTÍCULOS	116

Posteriormente se identificaron 4 tipos de obesidad inducida por dieta (para ratón, figura 11; para rata, figura 12):

- 1) *Dieta alta en grasas*: la característica principal de este tipo de dieta es que el porcentaje de grasa debe ser mayor al del alimento estándar el cual va del 4.5% al 9.5% por cada 100 gr de alimento. Dentro de los artículos encontramos dietas altas en grasa que iban del 20% al 60% de contenido de grasa por cada 100 gr de alimento, el porcentaje restante corresponde a proteínas, hidratos de carbono, fibra, minerales y vitaminas en menor cantidad.
- 2) *Dieta de cafetería*: este tipo de dieta se caracteriza por brindarles a los roedores alimentos que consumirían los humanos (dieta occidental) la cual se basa principalmente en alimentos altos en calorías como: salchichas, queso, bocadillos, maní, galletas, cacahuates, refresco y en algunos casos puede ir acompañada de un porcentaje de comida estándar para roedores.
- 3) *Dieta compuesta*: en este caso a los roedores se les da un 80% de dieta estándar y se les complementa con el 20% de productos altos en grasas como manteca de cerdo, de vaca o bien se complementa con un 20% de dieta líquida rica en carbohidratos y grasas.
- 4) *Dieta alta en carbohidratos*: esta dieta se compone del 52% al 75% de carbohidratos en su mayoría dextrosa y maltodextrina.

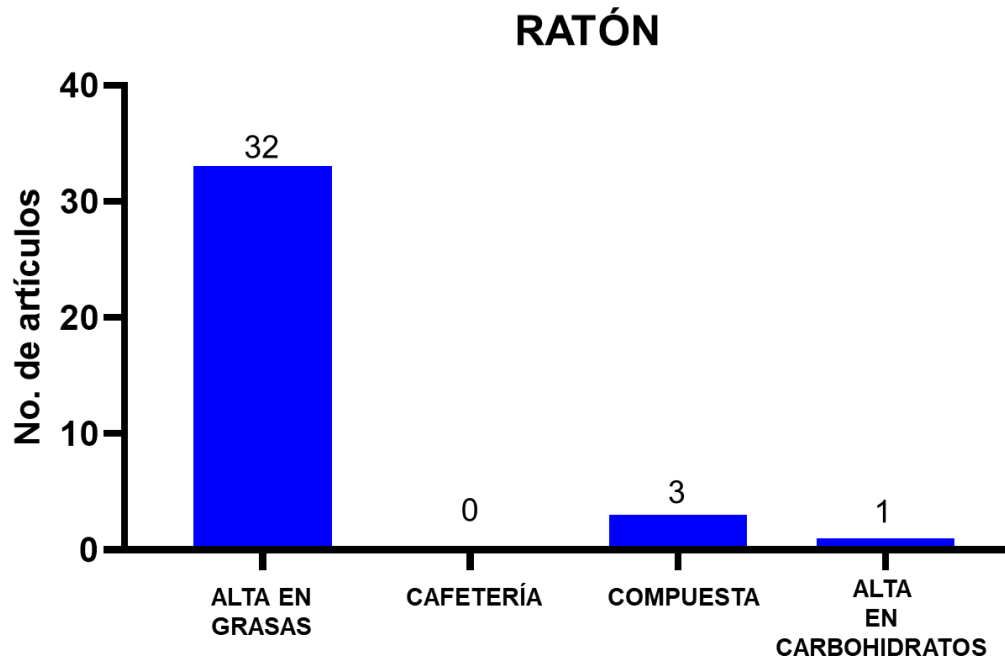


Figura 13. Clasificación de los artículos de ratón con base en el tipo de dieta.

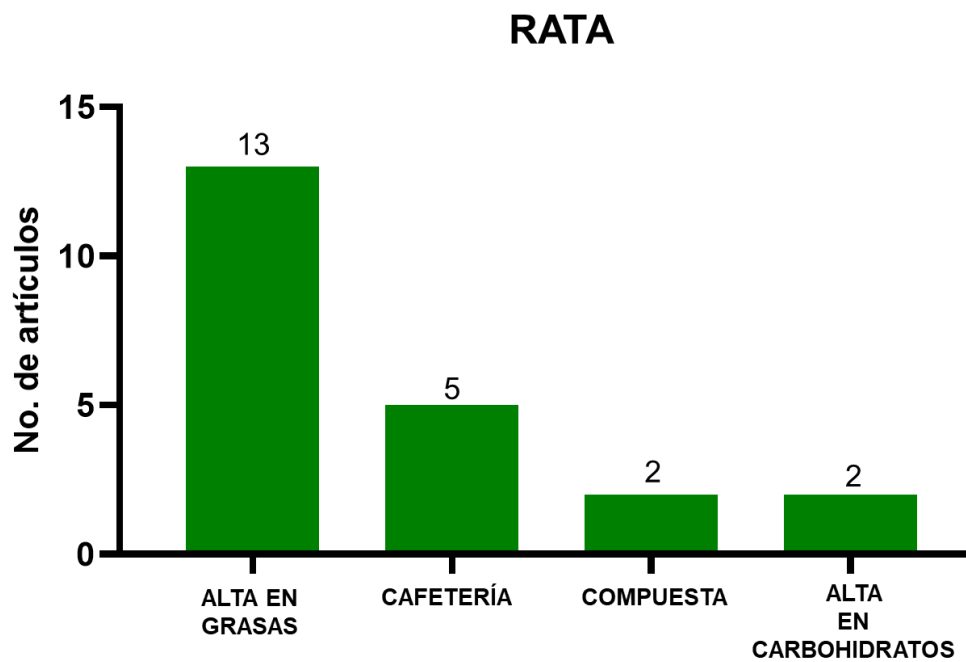
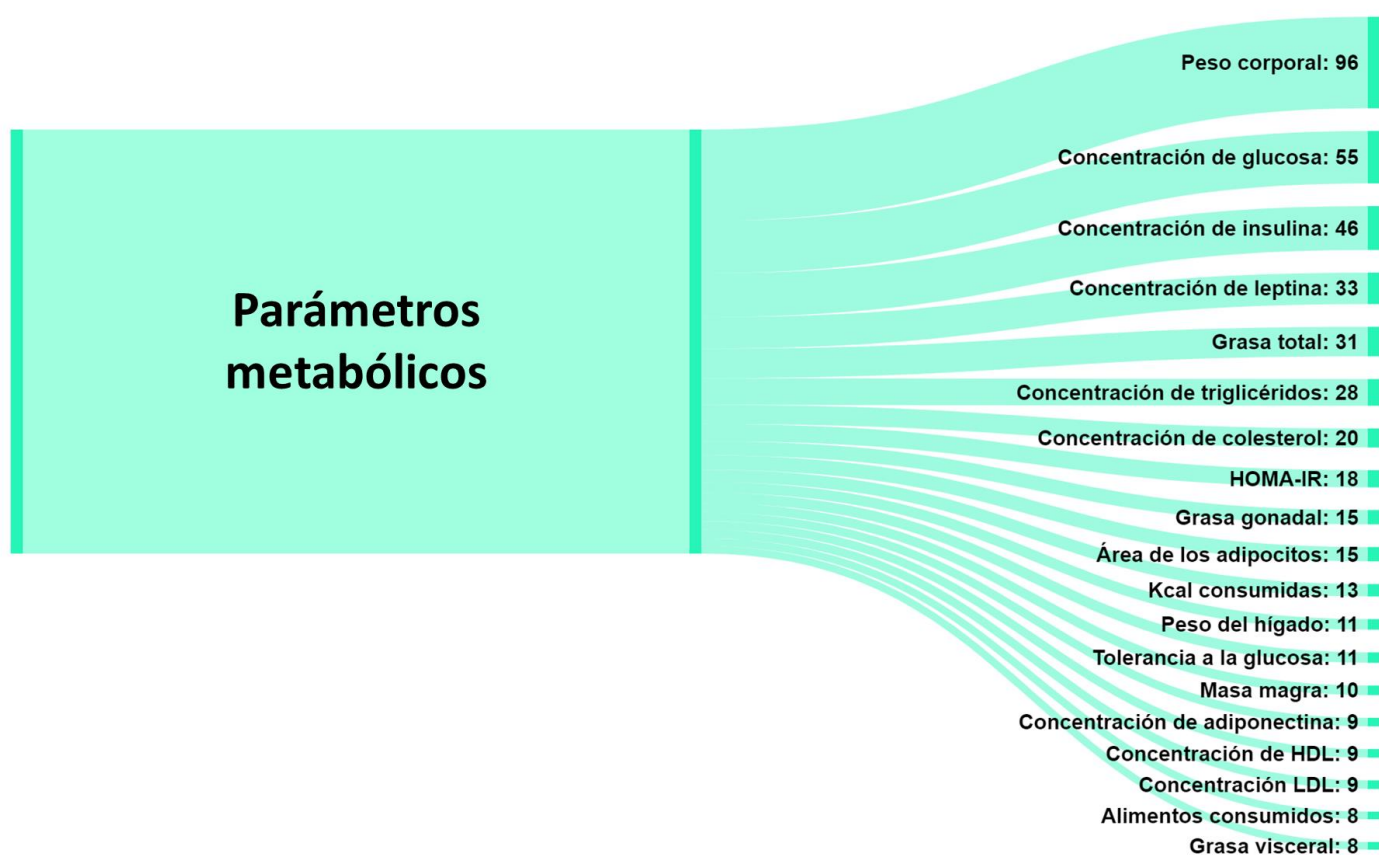


Figura 14. Clasificación de los artículos de rata con base en el tipo de dieta.

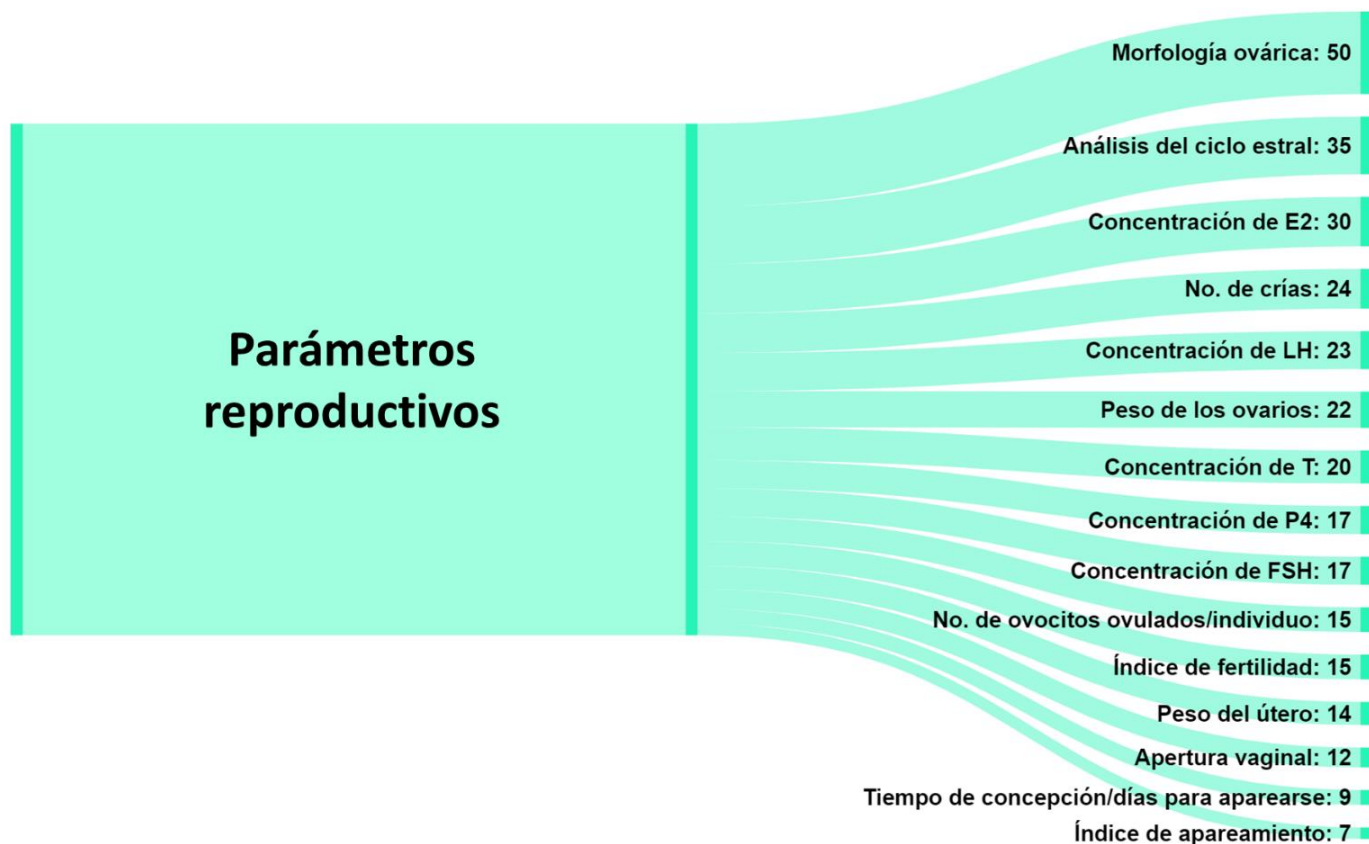
### 8.3.5 Parámetros metabólicos y reproductivos reportados

De los 102 artículos de roedores en donde su objetivo principal fue analizar, usar o generar modelos de obesidad, identificamos 171 parámetros metabólicos reportados por dichos artículos y dentro de estos parámetros 19 se reportan con mayor frecuencia, en decir, de 8 a 96 artículos coinciden en la importancia de analizar y monitorear cambios en dichos parámetros al momento de plantear en sus protocolos de investigación el uso de modelos animales a los cuales se les induce obesidad o bien la presentan de manera genética (figura 13)



**Figura 15.** Parámetros metabólicos medidos mayormente en roedores. El número a la derecha de cada parámetro reproductivo indica el número de artículos en donde se reporta dicho parámetro.

Al mismo tiempo identificamos 176 parámetros reproductivos reportados por dichos artículos, en donde 15 parámetros se reportan con mayor frecuencia, es decir, de 7 a 50 artículos coinciden en analizar la relación de la obesidad sobre estos parámetros reproductivos como se muestra en la figura 14.



**Figura 16.** Parámetros reproductivos medidos mayormente en roedores. El número a la derecha de cada parámetro reproductivo indica el número de artículos en donde se reporta dicho parámetro.



#### **8.4 Relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción.**

De los 102 artículos de roedores solo en 3 artículos se analizó la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción.

En estos artículos se reportan las concentraciones de adrenalina y NA en ovario o en suero, parámetros reproductivos como la concentración sérica de estradiol (E2) y/o progesterona (P4), morfología ovárica, apertura vaginal y parámetros metabólicos como cambios en el peso corporal, niveles de glucosa en la sangre y/o niveles de insulina en suero (tabla 8).

**Tabla 8.** Artículos de roedores en donde se analiza la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción.

Autores	Año	Modelo animal	Cepa	Modelo de obesidad	Medición de adrenalina y/o noradrenalina	Edad	Resultados
Garris y Garris	2003	Ratón	<i>db/db</i> (C57BLIKsJ)	Genética	Noradrenalina en ovario	4-16 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de 4-8 semanas en los niveles de NA ovárica y disminución a las 16 semanas</li> <li>• Aumento del peso corporal</li> <li>• Aumento en los niveles de glucosa en sangre</li> <li>• Aumento en los niveles de insulina en suero</li> <li>• Disminución en los niveles de E2</li> <li>• Disminución en los niveles de P4</li> <li>• Alteraciones en la morfología ovárica</li> </ul>
Xu y cols.	2011	Ratón	Era-KO en neuronas SF1	Genética	Adrenalina y noradrenalina en suero	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de los niveles de NA en suero</li> <li>• Sin cambios en adrenalina</li> <li>• Aumento en el peso corporal</li> <li>• Sin cambios en los niveles de E2, P4, FSH y LH en suero</li> <li>• Anovulación</li> <li>• Infertilidad</li> </ul>
			Era-KO en neuronas POMC	Genética	Adrenalina y noradrenalina en suero	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en los niveles de NA en suero</li> <li>• Sin cambios en adrenalina</li> <li>• Hiperfagia</li> <li>• Aumento en el peso corporal</li> <li>• Aumento en los niveles de E2</li> <li>• Aumento en los niveles de P4</li> </ul>
			Era-KO en neuronas SF1 y POMC	Genética	Adrenalina y noradrenalina en suero	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución en los niveles de NA en suero</li> <li>• Sin cambios en adrenalina</li> <li>• Aumento en el peso corporal</li> </ul>
Álvarez y cols.	2018	Rata	Sprague Dawley	Dieta alta en grasas	Noradrenalina en ovario	8-9 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en los niveles de NA ovárica</li> <li>• Aumento del peso corporal</li> <li>• Aumento en los niveles de insulina en suero</li> <li>• Aumento en los niveles de E2</li> <li>• Apertura vaginal temprana</li> <li>• 50% de animales con apertura vaginal</li> <li>• Alteraciones en la morfología ovárica</li> </ul>

## 9. DISCUSIÓN

El presente estudio nos permitió identificar que únicamente se publicaron 3 artículos del periodo comprendido entre enero del 2000 al 30 de junio del 2020, en donde se analiza la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción. En los 99 artículos restantes los autores solo analizan la relación entre la obesidad y algunos parámetros relacionados con el proceso de reproducción. De estos 102 artículos identificamos los modelos animales, especies y cepas que se utilizan con mayor frecuencia, siendo los roedores, específicamente el ratón, el modelo animal más utilizado; además, se encontró que el modelo de obesidad más usado es el inducido por dieta.

En los últimos 20 años se ha comprobado que el tejido adiposo no sólo almacena lípidos, sino que secreta numerosas hormonas siendo el órgano endocrino de mayor tamaño en el organismo. El tejido adiposo representa del 10 al 60% del peso total de un individuo según su composición corporal e índice de masa corporal (IMC) (Eknoyan, 2008; Tamer y Senturk, 2009).

En los humanos, a diferencia de otras glándulas endocrinas, el tejido adiposo es de masa variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, de la ingesta alimentaria, de la actividad física y de la predisposición genética (Bujalska y cols., 1997). Se sabe que el tejido adiposo a través de la hormona leptina la cual es sintetizada y liberada por los adipocitos no solo actúa regulando el apetito, también en el hipotálamo actúa sobre la síntesis de hormonas como la LH, la testosterona (T), los estrógenos y la P4, involucradas en la reproducción tanto en la mujer como en el hombre. El aumento en la cantidad de tejido adiposo y por lo tanto en la concentración de leptina tiene un efecto negativo sobre la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ocasionando aumento en la concentración de LH en la hipófisis, y a nivel en el ovario resulta en aumento de la concentración de T y E2 y en la disminución de la concentración de P4 (Barrios-De-Tomasi y cols., 2013).

Estudios en mujeres obesas o con sobrepeso, muestran que el incremento de IMC está relacionado con el aumento en el número de abortos recurrentes (Lo y cols., 2012). Algunos autores sugieren que las tasas altas de abortos y pérdidas en el embarazo temprano en mujeres obesas son debido a la disminución en la calidad de los ovocitos obtenidos (Brewer y Balen, 2010). Los defectos en el ovocito pudieran a su vez desarrollar defectos en el embrión, el cual pudiera desarrollar defectos en la implantación. Estas alteraciones han sido observadas en ratones obesos cuyos ovocitos fueron fertilizados y cultivados *in vitro*. Los embriones provenientes de ovocitos de ratones obesos tienen una menor calidad embrionaria, un desarrollo más lento, hay menor sobrevivencia de los blastocistos y una menor diferenciación celular embrionaria (Minge y cols., 2008). Aunado a esto, se sabe que los ácidos grasos tienen un papel importante como fuente de reserva de energía para el ovocito, al mismo tiempo cumplen funciones importantes en la membrana celular y en la señalización celular actuando como precursores de las hormonas esteroides y de las prostaglandinas, por lo que son un componente importante en el microambiente del folículo ovárico (Valckx y cols., 2014). No obstante, una dieta materna alta en grasas puede afectar la composición de ácidos grasos del líquido folicular y como consecuencia alterar la composición de ácidos grasos de las células de la granulosa y del ovocito, influyendo negativamente en la función folicular ovárica, asociado con alteraciones en la maduración de los ovocitos, tasas bajas de fertilización y embriones de mala calidad (Jungheim y cols., 2011; Dunning y cols., 2014). En conjunto, las evidencias anteriores nos llevaron a realizar un análisis sobre la información bibliográfica existente sobre la reproducción en individuos obesos, para ello iniciamos con la búsqueda de artículos siguiendo criterios de inclusión-exclusión.

Los resultados obtenidos al realizar la búsqueda en la base de datos en PubMed arrojaron 399 artículos, mientras que en Science Direct arrojó solo 104 artículos. Esta diferencia podría deberse a que PubMed a la fecha cuenta con 30 millones de referencias bibliográficas de más de 5500 revistas científicas y cuenta con un mayor número de filtros que se pueden aplicar al momento de la búsqueda,

haciéndola más específica a la hora de llevar a cabo la selección de artículos. Entre los filtros de PubMed podemos limitar la búsqueda a la fecha de publicación, tipo de artículo e idioma. Una característica única de PubMed es la posibilidad de filtrar también por características de los modelos de estudio, como especie, género y edad (Trueba-Gómez y Estrada-Lorenzo, 2010). Por otro lado, Science Direct cuenta con 12 millones de referencias bibliográficas de 3000 revistas científicas, menos de la mitad del número de referencias que abarca PubMed. Science Direct proporciona una búsqueda avanzada la cual puede limitarse a campos de búsqueda específicos, revistas, documentos o libros y en un período de tiempo definido (Tober, 2011). Cabe destacar que Science Direct cuenta con menos filtros en comparación con los filtros de PubMed, por lo tanto, tuvimos que aplicar segundos filtros los cuales se realizaron con el fin de hacer la búsqueda de artículos lo más homogénea posible. Si bien PubMed arrojó un mayor número de artículos en donde el objetivo principal fue el análisis de la relación entre la obesidad y la reproducción, Science Direct arrojó artículos diferentes a los arrojados por PubMed, haciendo de nuestra revisión sistemática una revisión más completa.

A partir de los estudios obtenidos de las bases de datos PubMed y Science Direct, construimos la base de datos 3 que contiene 153 artículos en la que se realizó un análisis de los modelos animales utilizados. Los modelos animales se han utilizado en la investigación científica para contribuir al conocimiento humano y encontrar soluciones a cuestiones biológicas y médicas. En este trabajo se pudo identificar que para el estudio de la relación entre la obesidad y la reproducción se utilizan los siguientes modelos animales: bovinos, porcinos, primates no humanos, equinos, aves, ovinos y roedores siendo este último el más utilizado. Los roedores cuentan con características particulares que los hacen adecuados para su uso en el laboratorio, como su pequeño tamaño, su alta prolificidad, su facilidad de manejo, mantenimiento y por razones económicas.

A medida que incrementa la prevalencia de la obesidad y sus consecuencias sobre la salud, también incrementa la búsqueda de conocimiento que permita plantear con claridad cuál es el impacto de la obesidad sobre los diferentes sistemas

incluido el reproductivo, con la finalidad de proponer nuevos tratamientos que permitan evitar, contrarrestar o disminuir los efectos negativos de la obesidad. Para esto, es necesario el uso de modelos animales que asemejen los efectos de la obesidad humana. En este trabajo de revisión mostramos que existe un gran número de modelos animales de obesidad, siendo unos más usados que otros en el ámbito de la investigación. De los 102 artículos que conforman la base de datos 4 se detectó un mayor uso de modelos con obesidad inducida por dieta seguido de los modelos con obesidad genética.

En los modelos con obesidad inducida por dieta, la obesidad es debida a múltiples factores, es decir más de un gen puede estar involucrado en el desarrollo de la obesidad, por lo que relacionan a estos modelos con la obesidad que desarrollan los humanos (Nilsson y cols., 2012). Con la información recabada identificamos que, tanto en el ratón como en la rata, el modelo de obesidad más utilizado es aquel en donde la obesidad es inducida por modificaciones en la composición de la dieta la cual puede ser alta en grasas (alimento estandarizado con un % de grasa elevado), compuesta, alta en carbohidratos o de cafetería.

La obesidad en roedores puede inducirse con dietas menos estandarizadas, como la dieta de cafetería, en esta, los animales pueden elegir entre varios alimentos ricos en calorías como alternativa a la comida estándar (Rothwell y Stock, 1988). La ventaja es que la dieta es apetecible y los individuos tienen mayor propensión a comer en exceso en comparación con una dieta estandarizada y predefinida con alto contenido de grasas. Este comportamiento se asemeja más a la conducta alimentaria en humanos. Sin embargo, es difícil de estandarizar con respecto al contenido nutricional y los animales pueden experimentar deficiencias de proteínas o vitaminas esenciales (Moore, 1987).

En los protocolos de obesidad inducida por dieta, se han observado dos tipos de respuesta: aquellos animales que muestran aumentos significativos en la grasa corporal denominados roedores obesos inducidos por la dieta (DIO), y aquellas cepas de roedores que presentan resistencia al aumento de peso cuando se les

administran las dietas ricas en calorías, modelos denominados resistentes a la dieta (DR) (Speakman y cols., 2007).

Por otro lado, los modelos con obesidad genética resultan de gran utilidad ya que la obesidad y adiposidad que suelen presentar muy evidentes y se presenta desde edades tempranas, lo que brinda una ventaja para ciertos aspectos de la investigación sobre la obesidad. Aunado a esto presentan un fenotipo claro, esto representa una gran ventaja al plantear un protocolo de investigación y a la hora de analizar resultados y proponer vías por las cuales se estarían llevando a cabo los efectos observados en estos modelos de obesidad.

En el caso de los ratones los modelos de obesidad genética son los segundos más utilizados, ya sea que se dé por mutaciones espontáneas de pérdida de función en un único gen que generan obesidad masiva como en el caso de los ratones *ob/ob*, o bien, modelos transgénicos o knockout (KO) con fenotipos obesos (Inui, 2000; Salton y cols., 2000). Dentro de los modelos de obesidad genética, los ratones con mutaciones de un único gen son los más utilizados, siendo las cepas más utilizadas: la KK.CG-Ay/J (agouti lethal yellow mice) y la cepa *ob/ob*. Para el caso de la rata, existen solo 2 estudios en donde utilizan cepas de ratas con obesidad genética la JCR:LA-cp/cp (Leblanc y cols., 2014) y la Sprague-Dawley Crl:CD (SD) IGS BR (Morita y cols., 2008).

La cepa de ratón endogámico KK es un modelo de ratón con sensibilidad periférica a la insulina e intolerancia a la glucosa (Kondo, 1957). La resistencia a la insulina en el ratón KK va seguida de una obesidad moderada (Igel y cols., 1998). Lethal yellow (Ay) es una mutación en el locus agutí del ratón en el cromosoma 2 que causa una serie de efectos pleiotrópicos dominantes, que incluyen un color de pelaje completamente amarillo, obesidad, RI y desarrollo de tumores. Su peso corporal suele alcanzar aproximadamente los 45 gramos a los dos meses de edad, lo que indica una obesidad moderada. El peso corporal se estabiliza de los 4 a los

5 meses de edad en aproximadamente 50-60 gramos, y la grasa constituye aproximadamente el 33% del peso corporal total.

El ratón *ob/ob* es un modelo monogénico de obesidad y diabetes, exhiben una mutación en el gen de la leptina, lo que hace que la leptina no pueda unirse a sus receptores. Este ratón ha sido estudiado en muchos aspectos y es un modelo de uso común en la investigación de la obesidad y la diabetes. Los ratones *ob/ob* carecen de un factor de saciedad humoral pero aún mantienen la sensibilidad a este factor, este factor es la leptina (Coleman, 1973). La mutación *ob/ob* con el cruce con ratones C57Bl / 6J da como resultado un fenotipo con obesidad marcada, hiperfagia, hiperinsulinemia, RI e hiperglucemia leve. También se han descrito diversos trastornos reproductivos los cuales se relacionan con la obesidad que presentan estos ratones.

De acuerdo con la información antes descrita, podemos observar que el uso de modelos de rata con obesidad genética no es tan común a la hora de plantear un protocolo de investigación en donde se analice la relación entre la obesidad y la reproducción. En nuestro laboratorio tenemos acceso a un modelo de obesidad monogénico, la rata Zucker obesa, esta cepa se encuentra mayormente caracterizada en cuanto a la obesidad y sus efectos sobre el metabolismo, a la fecha son pocos los estudios en esta cepa en donde se analiza la relación entre la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción. Estudios como los de Honnma y cols., (2010) en donde se reporta el papel de la obesidad sobre la reproducción y más recientemente un estudio publicado por nuestro grupo (Puga y Colmenares y cols., 2021), en donde se muestran alteraciones en el tono catecolaminérgico y su papel sobre la reproducción en hembras Zucker obesas, a la fecha son los estudios más directos sobre dicho tema.

La rata Zucker es uno de los modelos más utilizados y mejor conocidos de obesidad genética. Presenta obesidad a partir de la tercera a la quinta semana de vida. A las 14 semanas de vida, el 40% de su peso corporal tiene composición



lipídica (Zucker y Zucker, 1962; 1963; Zucker y Antoniades 1972). Las ratas Zucker obesas presentan una mutación en el receptor de leptina, (Chua y cols., 1996; Phillips y cols., 1996). Los animales presentan hiperfagia, disminución del gasto energético y resistencia a la leptina. También presentan RI e hiperproducción de NPY a nivel hipotalámico que resulta en una alteración en el tono simpático periférico (Maggio y Greenwood, 1982; Cleary y cols., 1980). Las alteraciones reproductivas que presentan son retraso de la pubertad, ciclos estrales irregulares, escaso desarrollo folicular, útero poco desarrollado, incremento en el tono catecolaminérgico y comportamiento sexual atenuado con disminución de los receptores estrogénicos en el área preóptica del hipotálamo (Honma y cols., 2010; Puga y Colmenares y cols., 2021; Maggio y Greenwood, 1982; Cleary y cols., 1980).

Si bien existen otros modelos de obesidad la cual se debe a alteraciones genéticas como lo mostramos anteriormente en los resultados, son cepas que no están del todo descritas o estudiadas en cuanto a sus características reproductivas, y han sido utilizadas principalmente para analizar los efectos de la obesidad sobre trastornos metabólicos, dejando a un lado las alteraciones reproductivas que pudieran presentar o desarrollar. Por tal motivo el uso de cepas como la KK.CG-Ay/J, la *ob/ob* y la Zucker como modelos de obesidad, nos brindan una gran ventaja en cuanto el análisis de la obesidad y su relación entre la reproducción y el sistema nervioso simpático.

Un método poco utilizado para inducir obesidad es el descrito por el grupo de Sominsky (2016), el cual describe que mediante la manipulación de camadas pequeñas de 3 o 4 crías neonatas, estas crías tienen mayor disponibilidad del alimento brindado por las madres en comparación con camadas de 6 u 8 crías, lo que conduce a un crecimiento acelerado, un inicio de la pubertad temprana, ciclos estrales cortos, disminución en los niveles de FSH y LH en suero y un aumento de los niveles de leptina en suero y oviductal.

Al existir diferentes métodos para desarrollar experimentalmente la condición de obesidad, resulta importante destacar la importancia de los objetivos de la

investigación, al elegir uno u otro modelo de obesidad. De tal manera que si el objetivo principal de un estudio fuera analizar por qué algunas personas desarrollan obesidad y otras no cuando se exponen al mismo entorno obesogénico, la obesidad inducida por dieta sería la herramienta más apta, ya que se puede exponer a los animales a las mismas dietas a las que se exponen los humanos, de no ser este el objetivo del estudio deberíamos tomar en cuenta la posibilidad de que no todos los individuos experimentales van a desarrollar obesidad y para que los individuos alcancen un aumento de peso significativo debe pasar más tiempo, eliminando la posibilidad de realizar estudios en individuos prepúberes, en este caso sería más conveniente utilizar modelos genéticos de obesidad. Si bien dentro de los modelos genéticos también se observan fenotipos delgados, en las cepas con obesidad genética la obesidad se observa desde edades tempranas, de esta manera aseguramos que tendremos animales con aumentos de peso significativos catalogados como obesos y no solo animales con sobrepeso y de esta manera se pueden realizar análisis desde etapas tempranas.

En esta revisión identificamos cuales son los parámetros metabólicos mayormente reportados: el peso corporal, la grasa total, gonadal y visceral, la concentración de glucosa, de leptina, de colesterol, de triglicéridos, de adiponectina, de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el área de los adipocitos, las kilocalorías (kcal) y los alimentos consumidos, el peso del hígado, la tolerancia a la glucosa y la masa magra. Por otro lado, los parámetros reproductivos más reportados por dichos artículos son: la morfología ovárica, el análisis del ciclo estral, el número de crías, la concentración de E2, LH, T, FSH y P4 en suero, el peso de los ovarios, el número de ovocitos ovulados por individuo, el índice de fertilidad, el peso del útero, la apertura vaginal, el tiempo de concepción y el índice de apareamiento.

La razón por la cual se reportan de manera constante dichos parámetros metabólicos y reproductivos es que en los mamíferos el peso corporal está estrechamente relacionado con la reproducción (Della y cols., 2014; Wade y

Schneider, 1992). Cuando se interrumpe el equilibrio fisiológico entre la reproducción y el metabolismo, se producen diversas patologías reproductivas asociadas con la función ovárica, por ejemplo, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Essah y Nestler, 2006). Existe un impacto entre el estado metabólico y las hormonas relacionadas como la leptina la cual tiene efecto sobre la fertilidad, por lo que la medición de estos parámetros es de gran interés al momento de analizar el efecto de la obesidad sobre la reproducción. La leptina en el hipotálamo estimula la secreción de GnRH a través de un mecanismo indirecto (Cunningham y cols., 1999). Existen evidencias que describen que hembras con deficiencia de leptina presentan alteraciones reproductivas tales como concentraciones bajas de gonadotropinas y esteroides sexuales (Quennell y cols., 2009). En el ovario, se ha descrito que la leptina tiene un papel (estimulante o inhibitorio) en el desarrollo ovárico y folicular, debido a que se han identificado receptores de leptina en células de la granulosa, teca e intersticial del ovario humano (Karlsson y cols., 1997). Los artículos analizados en esta revisión reportan cambios tanto en los parámetros metabólicos y reproductivos, sin embargo, con la información recabada hasta el momento es complicado llevar a cabo un análisis puntual de dichos cambios, debido a que cada artículo maneja un diseño experimental diferente, por lo que debemos tomar en cuenta el modelo animal, la cepa, la edad del animal, la etapa del ciclo estral, la edad del sacrificio, si se les administró algún tratamiento, el modelo de obesidad y posteriormente tomando en cuenta estas diferencias se pudieran plantear nuevas preguntas de investigación y delimitar nuevos objetivos que nos permitan analizar la información de manera sistemática y poder aplicar herramientas estadísticas a manera de realizar un metaanálisis.

Como mencionamos en un principio, únicamente en 3 artículos correspondientes a Garris y Garris (2003), Xu y cols. (2011) y Álvarez y cols. (2018), analizan de manera experimental el papel del sistema nervioso simpático sobre parámetros reproductivos en individuos obesos, si bien el enfoque de estos 3 artículos varía en cuanto al diseño experimental, los resultados que arrojan complementan nuestra idea de que el sistema nervioso simpático participa en la

regulación de las funciones reproductivas en individuos obesos independientemente de las variaciones que pudieran existir entre en la metodología de dichos artículos. Considerando que la obesidad se encuentra asociada con el sistema nervioso simpático y el desarrollo de anomalías reproductivas en individuos obesos, en nuestro laboratorio Puga y Colmenares y cols. (2021) caracterizó el inicio de la pubertad, la ovulación (medido como la presencia de cuerpos lúteos), y la secreción de hormonas esteroides e hipofisarias en las ratas Zucker obesas. Nuestro interés sobre el estudio de la regulación de las funciones reproductivas que se da a través de la inervación simpática coincide con los 3 artículos encontrados en la base de datos que recopilamos (Garris y Garris, 2003; Xu y cols., 2011; Álvarez y cols., 2018). Cabe destacar que la edad del modelo animal y el modelo de obesidad son muy importantes ya que de esto depende lo que se quiere analizar y los resultados obtenidos. Evidencia de ello es lo observado en estos 3 artículos, donde como mencionamos anteriormente el modelo de obesidad utilizado para llevar a cabo el protocolo experimental tiene un papel muy importante a la hora de llevar a cabo el análisis de resultados, en el caso de Garris y Garris (2003) y Xu y cols. (2011) coinciden con la elección de un modelo con obesidad genética tal y como se indica en la tabla 8 a diferencia de Álvarez y cols. (2018) quienes optaron por un modelo con obesidad inducida por dieta alta en grasas. Otro punto a destacar es que ni en el trabajo de Puga y Colmenares y cols. (2021) ni en ninguno de los 3 artículos mostrados anteriormente coinciden las edades de los modelos experimentales. Aunado a esto el protocolo experimental es distinto, Garris y Garris (2003) por un lado, analiza el desarrollo progresivo del síndrome de diabetes-obesidad (DOS) y sus efectos sobre la reproducción, recordemos que su modelo experimental son ratones obesos *db/db*; por otro lado tenemos a Xu y cols. (2011) realizan la delección selectiva del receptor de estrógenos alfa ( $E\alpha$ ) en neuronas secretoras del factor 1 esteroideogénico hipotalámico (SF1), en neuronas proopiomelanocortina (POMC) o en ambas con la finalidad de identificar la participación de los estrógenos en neuronas SFI y POMC sobre la regulación de la ingesta de alimentos, el gasto energético, la distribución de grasas y la reproducción y por último Álvarez y cols. (2018) analizan el papel de una dieta alta en grasas durante la preñez y la lactancia,

con el objetivo de que sus modelos animales expuestos a esta dieta desarrollen RI para analizar el papel de la metformina. Por otro lado, en nuestro laboratorio, Puga y Colmenares y cols. (2021) mostró alteraciones en los parámetros reproductivos de ratas Zucker obesas a las cuales se les realizó la sección quirúrgica del NOS izquierdo o derecho a los 32 días de edad. Las ratas Zucker obesas sin sección del NOS sacrificadas en el primer estro vaginal presentaron anovulación y un incremento en la presencia de fibras catecolaminérgicas en los ovarios; al realizar la sección de NOS derecho a los 32 días de edad se reestableció la ovulación y se observó una disminución en la presencia de fibras catecolaminérgicas y de TH en ambos ovarios.

La importancia de analizar el papel del sistema nervioso sobre la reproducción en individuos obesos radica en las evidencias que respaldan la participación de este sistema en animales con normo peso. En el caso de mujeres obesas o con sobre peso se sabe que presentan un aumento en la actividad nerviosa simpática (NA en orina y plasma) en comparación con individuos con peso normal (Davy y Orr, 2009). Los cambios reportados en los 3 artículos antes mencionados junto con los trabajos reportados en nuestro laboratorio en la actividad del sistema nervioso simpático indican que la hiperactivación simpática ovárica produce cambios en la concentración de hormonas reproductivas como E2 y P4, en la morfología ovárica, anovulación, infertilidad y en la apertura vaginal (Lara y cols., 2002; Morales y cols., 2010; Garris y Garris, 2003; Xu y cols. 2011; Álvarez y cols. 2018). Con base en estos artículos, para llevar a cabo el análisis de las alteraciones en la actividad simpática y la reproducción en individuos obesos debemos tomar en cuenta lo siguiente:

- 1) La presencia de receptores adrenérgicos en tejidos reproductivos
- 2) El papel de la leptina sobre la oxidación de ácidos grasos y el cambio lipogénico en el metabolismo ovárico

- 3) La presencia de receptores estrogénicos en áreas hipotalámicas con presencia de neuronas SFI y POMC involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético
- 4) La disminución del metabolismo lipídico del tejido adiposo marrón (BAT) y del tejido adiposo blanco (WAT) gonadal como consecuencia de la disminución del tono simpático
- 5) El aumento en la concentración de NA y su metabolito el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol en los ovarios en un ambiente obesogénico
- 6) El aumento en la concentración sérica de estradiol debido a una disfunción hepática en la descendencia de hembras de ratas obesas
- 7) Cambios en la expresión de TH y en la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) como resultado de cambios en la concentración de E2

Finalmente, la información generada en los últimos 20 años acerca del estudio de la relación entre la obesidad y la reproducción ha incrementado de manera general, sin embargo, el análisis de la participación del sistema nervioso en la regulación de la fertilidad en modelos de obesidad es un tópico muy poco estudiado. El sistema nervioso simpático regula procesos reproductivos como la secreción de hormonas esteroideas y la ovulación, sin duda la obesidad y los cambios metabólicos que esta conlleva alteran la regulación simpática sobre dichos procesos reproductivos. Para seguir analizando esta relación es necesario el uso de modelos animales como los roedores que presenten obesidad ya sea inducida por dieta o genética.

## 10. CONCLUSIONES

- 1) Con base en los resultados obtenidos a la fecha el modelo animal más utilizado para estudiar la relación entre la obesidad y la reproducción son los roedores, siendo el ratón la especie más utilizada.
- 2) Los modelos animales con obesidad inducida por dieta son los más utilizados. Dentro de la obesidad inducida por dieta, la más usada es la obesidad inducida por dieta alta en grasas seguida de la obesidad inducida por dieta de cafetería.
- 3) Las cepas de ratones más utilizadas son la C57BL/6J, la KK.CG-Ay / J (agouti lethal yellow mice) y la *ob/ob*.
- 4) Las cepas de ratas más utilizadas son la Wistar y la Sprague Dawley.
- 5) La búsqueda bibliográfica solo arrojó 3 artículos en donde se relaciona la obesidad, el sistema nervioso simpático y la reproducción.
- 6) Los parámetros metabólicos más reportados son: el peso corporal, la concentración de glucosa, de insulina, de leptina, de triglicéridos, de colesterol, de adiponectina, de HDL y de LDL, la grasa total, gonadal y visceral, el área de los adipocitos, las Kcal consumidas, el peso del hígado, la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la masa magra y los alimentos consumidos.
- 7) Los parámetros reproductivos más reportados para medir la relación entre la obesidad y la reproducción son: la morfología ovárica, análisis del ciclo estral, la concentración de E2, LH, T, FSH y P4 en suero, el número de crías, el peso de los ovarios, el número de ovocitos ovulados, el peso del útero, la apertura vaginal y el índice de fertilidad.
- 8) De acuerdo con los resultados generados en el presente trabajo, podemos concluir que las revisiones sistemáticas son una buena herramienta para

recopilar y sintetizar evidencia científica sobre la relación entre la obesidad, la reproducción y el sistema nervioso simpático, y que al ser un área con un amplio campo de estudio nos permite generar conocimiento actualizado sobre dicho tema.

## **11. PERSPECTIVAS**

Considerando que nuestro trabajo muestra una escasez de reportes bibliográficos que involucran la participación del sistema nervioso simpático en la reproducción en individuos obesos, es importante:

1. Fomentar la elección de modelos de obesidad con base en los objetivos de estudio.
2. Realizar trabajos usando modelos de obesidad para analizar la participación de la inervación simpática sobre las funciones de ovario.
3. Analizar también los efectos de la inervación parasimpática en el ovario.
4. Analizar el papel de la inervación simpática y parasimpática sobre la fertilidad en individuos obesos.
5. Realizar trabajos en donde se analicen parámetros metabólicos y reproductivos en individuos obesos



## 12. ANEXOS

**Anexo 1.** Base de datos 1 (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EdTu1ZA1Ke9EhjI6YUPSmnAB1GQMqUYsD2oAzHnDiM94OQ?e=rJSRFh](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EdTu1ZA1Ke9EhjI6YUPSmnAB1GQMqUYsD2oAzHnDiM94OQ?e=rJSRFh)

**Anexo 2.** Base de datos 2 (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EaYCj5zNgBlIloa\\_jPmEZPIB88gt1D16OQ6bQwnB8hvdyw?e=3bzi1Q](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EaYCj5zNgBlIloa_jPmEZPIB88gt1D16OQ6bQwnB8hvdyw?e=3bzi1Q)

**Anexo 3.** Base de datos 3 (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EfLr7LpZQeZPue0GpzYx7i8ByS9-M\\_iYXVp9aNc4uLb55w?e=9Rsa0R](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EfLr7LpZQeZPue0GpzYx7i8ByS9-M_iYXVp9aNc4uLb55w?e=9Rsa0R)

**Anexo 4.** Base de datos 4 (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth\\_martinezpe\\_alumno\\_buap\\_mx/EeauL ENMxdFAj-FJp8D1ASMBs7cxp9up1YU1R7v5ODzzMg?e=IJkaHn](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/person/elizabeth_martinezpe_alumno_buap_mx/EeauL ENMxdFAj-FJp8D1ASMBs7cxp9up1YU1R7v5ODzzMg?e=IJkaHn)

**Anexo 5.** Actividades académicas complementarias realizadas

1. **Asistencia al Taller:** “Técnicas histológicas aplicadas al tejido urogenital”, impartido por el Cuerpo Académico de Fisiología del Área Pélvica, el 30 de octubre del 2019.
2. **Asistencia al curso en línea:** “Tópicos selectos sobre la contribución del sistema inmune a las funciones reproductivas”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C., los días 11 y 12 de septiembre del 2020.
3. **Asistencia al LXIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas**, del 13 al 15 de noviembre del 2020. Modalidad en línea.
4. **Participación como colaborador del cartel:** “La disminución del tono noradrenérgico restablece la ovulación en la rata hembra Zucker obesa fa/fa

como modelo de síndrome de ovario poliquístico”, en el LXIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, del 13 al 15 de noviembre del 2020.

5. **Asistencia al curso en línea:** “Bioética e Investigación en la Educación Superior”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C. el 25 de febrero de 2021.
6. **Asistencia a la 46 Reunión Anual de la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C:** Del 24 al 26 de mayo de 2021, modalidad en línea.
7. **Asistencia al curso en línea:** “Mecanismos del daño causado por reprotóxicos”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C. el 27 de mayo de 2021.
8. **Asistencia al curso en línea:** “Hormonas y neurotransmisores en la neurogénesis y la conducta sexual”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C., los días 24 y 25 de noviembre del 2021.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

- Araya, V., Jara, P., y Lara, H. E. (2004). Brain, Stress, And Polycystic Ovary. Role Of Sympathetic Innervation In The Development Of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinología y nutrición*. 51(8), 473-477.
- Aguado, LI. y Ojeda, SR. (1984). Ovarian adrenergic nerves play a role in maintaining preovulatory steroid secretion. *Endocrinology*. 114 (5), 1845-1853.
- Aguado, LI. (2002). Role of the Central and Peripheral Nervous System in the Ovarian Function. *Microscopy Research and Technique*. 59(6), 462-473.
- Apolonio, J. (2006). Participación del nervio ovárico superior en el animal con denervación sensorial en la regulación de las funciones ováricas (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF.
- Álvarez, D., Ceballo, K., Olguín, S., Martínez-Pinto, J., Maliqueo, M., Fernandois, D., Sotomayor-Zárate, R., & Cruz, G. (2018). Prenatal metformin treatment improves ovarian function in offspring of obese rats. *The Journal of endocrinology*. 239(3), 325–338.
- Barrios-De-Tomasi, J., Barrios-De-Tomasi, E., & Vergara-Galicia, J. (2013). Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(3), 8-18.
- Baljet, B., & Drukker, J. (1979). The extrinsic innervation of the abdominal organs in the female rat. *Cells Tissues Organs*. 104(3), 243-267.
- Berthoud, HR., Powley, T. (1996). Interaction between parasympathetic and sympathetic nerves in prevertebral ganglia morphological evidence for vagal efferent innervation of ganglion cells in the rat. *Microscopy Research and Technique*. 35, 80-86.
- Bizzarri, C., Benevento, D., Rava, L., Patera, IP., Schiaffini, R., Ciampalini, P., Giannone, G., Cappa, M. (2011). Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertility and Sterility*. 96(6), 1497-1502.

- Brewer, C.J., Balen, A.H. (2010). The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 140(3), 347-64.
- Burden, H.W., Jones, R.E. (1978). Ovarian innervation. The vertebrate ovary: comparative biology. *Plenum Press*. New York. 18, 616-638.
- Burden, H. W., Lawrence Jr, I. E., & Louis, T. M. (1985). The adrenergic innervation of the guinea pig ovary during prenatal and postnatal periods. *Cells Tissues Organs*, 122(3), 193-196.
- Bloom, W. y Fawcett, D.W. (1975). Tratado de Histología. *Editorial: LABOR*, Buenos Aires, 1, 969.
- Bujalska, I. J., Kumar, S., & Stewart, P. M. (1997). Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *The Lancet*, 349(9060), 1210-1213.
- Chávez, R., Carrizosa, L., Domínguez, R. (1991). Effects of superior ovarian nerve section on spontaneous and induced ovulation in adult rat. *Medical Science Research*. 19, 41-42.
- Chua, S. C., Chung, W. K., Wu-Peng, X. S., Zhang, Y., Liu, S. M., Tartaglia, L., & Leibel, R. L. (1996). Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*, 271(5251), 994-996.
- Cleary, M.P., Vasselli, J.R., Greenwood, M.R.C. (1980). Development of obesity in Zucker obese (fa/fa) rat in absence of hyperphagia. *American Journal of Physiology*. 238, 284-92.
- Coleman, D. L. (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9(4), 294-298.
- Della Torre, S., Benedusi, V., Fontana, R., & Maggi, A. (2014). Energy metabolism and fertility: a balance preserved for female health. *Nature reviews. Endocrinology*, 10(1), 13–23.
- Cunningham, M. J., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (1999). Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biology of reproduction*, 60(2), 216–222.
- Domínguez, R., Cruz-Morales, S.E. (2011). The ovarian innervation participates in the regulation of ovarian functions. *Endocrinology and Metabolic Syndrome*. 4, 001.

- Domínguez, R., Chávez, R., & Cruz, M. E. (1991). La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. *Tópicos selectos de Biología de la Reproducción*, 161-192.
- Doganay, M., Simsek, A., Tapisiz, O. L., Mulazimoglu, B. S., Yumusak, N., & Gungor, T. (2010). Superior ovarian nerve (SON) transection leads to stunted follicular maturation: a histomorphologic and morphometric analysis in the rat model. *Fertility and sterility*, 93(5), 1711-1714.
- Dunning, K. R., Russell, D. L., & Robker, R. L. (2014). Lipids and oocyte developmental competence: the role of fatty acids and  $\beta$ -oxidation. *Reproduction*, 148(1), 15-27.
- Davy, K.P., y Orr, J.S., (2009). Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci. Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Rev. 33 (2), 116–124
- Erskine, M. S., & Weaver Jr, C. E. (1988). The role of ovarian sympathetic innervation in the control of estrous responsiveness in the rat. *Hormones and behavior*. 22(1), 1-11.
- Eknoyan, G. (2008). Adolphe Quetelet (1796–1874) the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 23(1), 47-51.
- Essah, P. A., & Nestler, J. E. (2006). The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 29(3), 270–280.
- Garris, D. R., & Garris, B. L. (2003). Diabetes (db/db) mutation-induced ovarian involution: progressive hypercytolipidemia. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 228(9), 1040–1050.
- Gerendai, I., Tóth, I. E., Boldogkői, Z., Medveczky, I., & Halász, B. (1998). Neuronal labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. *Neuroendocrinology*, 68(4), 244-256.
- Gerendai, I., Csaba, Zs., Vokó, Z., Csernus, V. (1995). Involvement of a direct neural mechanism in the control of gonadal functions. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 53, 299-305.
- Gerendai, I., & Halász, B. (1997). Neuroendocrine asymmetry. *Frontiers in neuroendocrinology*, 18(3), 354-381.

- Gerendai, I., Tóth, I. E., Boldogkői, Z., Medveczky, I., & Halász, B. (2000). CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *Journal of the autonomic nervous system*, 80(1-2), 40-45.
- Greiner, M., Paredes, A., Araya, V., & Lara, H. E. (2005). Role of Stress and Sympathetic Innervation in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*. 28(3), 319-324.
- Hsueh, A. J., Adashi, E. Y., Jones, P. B., & Welsh Jr, T. H. (1984). Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells. *Endocrine reviews*, 5(1), 76-127.
- Honma, H., Endo, T., Kiya, T., Shimizu, A., Nagasawa, K., Baba, T., ... & Ishioka, S. (2010). Remarkable features of ovarian morphology and reproductive hormones in insulin-resistant Zucker fatty (fa/fa) rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8(1), 73.
- Igel, M., Taylor, B. A., Phillips, S. J., Becker, W., Herberg, L., & Joost, H. G. (1998). Hyperleptinemia and leptin receptor variant Asp600Asn in the obese, hyperinsulinemic KK mouse strain. *Journal of molecular endocrinology*, 21(3), 337-346.
- Inui A. (2000). Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacological reviews*, 52(1), 35–61.
- Jungheim, E. S., Loudon, E. D., Chi, M. M. Y., Frolova, A. I., Riley, J. K., & Moley, K. H. (2011). Preimplantation exposure of mouse embryos to palmitic acid results in fetal growth restriction followed by catch-up growth in the offspring. *Biology of reproduction*, 85(4), 678-683.
- Karlsson, C., Lindell, K., Svensson, E., Bergh, C., Lind, P., Billig, H., Carlsson, L. M., & Carlsson, B. (1997). Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(12), 4144–4148.
- Klein, C. M., & Burden, H. W. (1988). Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. *Neuroscience Letters*, 85(2), 217-222.

- Knobil, E. y Neill, J.D. (1994). The Physiology of Reproduction. *First international journal of andrology*. 26(6), 357-357.
- Kokkoris, P., Pi-Sunyer, FX. (2003). Obesity and endocrine disease. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 32, 895-914.
- Kliachko, S., y Zor, U. (1981). Increase in catecholamine-stimulated cyclic AMP and progesterone synthesis in rat granulosa cells during culture. *Molecular and cellular endocrinology*. 23(1), 23-32.
- Kondo, K. (1957). Inbred strains resulting from Japanese mice. *Bull Exp Anim*, 6, 107-112.
- Lara, H.E., Dorfman, M., Venegas, M., Luza, S.M., Luna, S.L., Mayerhofer, A., y Ramirez, V.D., (2002). Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: Studies on norepinephrine release. *Microscopy Research and Technique*. 59 (6), 495–502.
- Lawrence, IE. Y Burden, HW. (1980). The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. *The Anatomical Record*. 196, 51-59.
- Lo, W., Raj, R., Hameed, A., Brailsford, SR., Al-Ghamdi, AA., Regan, L. J. (2012). The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Family Community Medicine*. 19(3), 167-71.
- Leblanc, S., Battista, M. C., Noll, C., Hallberg, A., Gallo-Payet, N., Carpentier, A. C., Vine, D. F., & Baillargeon, J. P. (2014). Angiotensin II type 2 receptor stimulation improves fatty acid ovarian uptake and hyperandrogenemia in an obese rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 155(9), 3684–3693.
- Maggio, CA., Greenwood, MRC. (1982). Diet composition alters the satiety effect of cholecystokinin in lean and obese Zucker rats. *Physiology and Behavior*. 29, 1147-52.
- Maekawa, A. (1990). Pathology of tumours in laboratory animals. Tumours of the rat. Tumours of the ovary. *IARC scientific publications*, (99), 473-497.
- McGee, E.A. y Hsueh, A.J. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrinology*. 21, 200-214.

- McNeill, DL. y Burden, HW. (1987). Neuropeptides in sensory perikaryal projecting to the rat ovary. *American Journal of Anatomy*. 179: 269-276.
- Minge, CE., Bennett, BD., Norman, RJ., Robker, RL. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology*. 149(5), 2646-2656.
- Morales, L., Chávez, R., Ayala, ME., Domínguez, R. (1998). Effects of unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in the prepuberal rats on the ovulatory response to gonadotrophin administration. *Journal of Endocrinology*. 158, 2013-219.
- Morales, L., Chávez, R., Domínguez, R. (1993). Participation of superior ovarian nerve in the regulation of ovulation in the prepuberal rat: differential effects of unilateral and bilateral section of the nerve. *Medical Science Research*. 21, 15-17.
- Morales, L., Linares, R., Rosas, G., Morán, C., Chavira, R., Cárdenas, M., y Domínguez, R., (2010). Unilateral sectioning of the superior ovarian nerve of rats with polycystic ovarian syndrome restores ovulation in the innervated ovary. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 8 (1), 99.
- Morán, C., Morales, L., Quiroz, U., Domínguez, R. (2000). Effects of unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in prepuberal rats, on follicular growth. *Journal of Endocrinology*. 166, 205-211.
- Morita, O., Knapp, J. F., Tamaki, Y., Nemeč, M. D., Varsho, B. J., & Stump, D. G. (2008). Safety assessment of dietary diacylglycerol oil: a two-generation reproductive toxicity study in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 46(9), 3059–3068.
- Monda, V., Valenzano, A., Moscatelli, F., Messina, A., Piombino, L., Zannella, C. (2016). Modifications of Activity of Autonomic Nervous System, and Resting Energy Expenditure in Women Using Hormone-Replacement Therapy. *Biology and Medicine*. 8(5), 1-4.



- Moore, B. J. (1987). The cafeteria diet—an inappropriate tool for studies of thermogenesis. *The Journal of nutrition*, 117(2), 227-231.
- Nance, DM., Burns, J., Klein, CM. y Burden, HW. (1988). Afferent fibers in the reproductive system and pelvic viscera of female rats: Anterograde tracing and immunocytochemical studies. *Brain Research Bulletin*. 21, 701-709.
- Nilsson, C., Raun, K., Yan, F. F., Larsen, M. O., & Tang-Christensen, M. (2012). Laboratory animals as surrogate models of human obesity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(2), 173-181.
- Pacheco B. (2007). Estructura del sistema reproductor femenino. Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, *Universidad de Costa Rica*. Administrador Web: Ing. Arlyne Solano G.
- Peluffo, M. (2002). Efectos de gonadotrofinas y un análogo de la hormona liberadora (Doctoral dissertation, *Universidad de Belgrano. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales*. 60, 7-33.
- Prieto-Gómez, B., Velázquez-Paniagua, M. (2002). Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotrofinas. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*. Vol.45.
- Phillips, MS., Liu, QY., Hammond, HA., Dugan, V., Hey, PJ., Caskey, CT. (1996). Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nature Genetics*. 13, 18-9.
- Puga y Colmenares, M. C., Hernández, A. T., & Morales-Ledesma, L. (2021). Unilateral section of the superior ovarian nerve induces first ovulation in the Zucker fatty (fa/fa) rat. *General and Comparative Endocrinology*, 300, 113636.
- Quennell, J. H., Mulligan, A. C., Tups, A., Liu, X., Phipps, S. J., Kemp, C. J., Herbison, A. E., Grattan, D. R., & Anderson, G. M. (2009). Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*, 150(6), 2805–2812.
- Ravussin, E., & Tataranni, P. A. (1996). The role of altered sympathetic nervous system activity in the pathogenesis of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 55(3), 793-802.

- Rothwell, N. J., & Stock, M. J. (1988). The cafeteria diet as a tool for studies of thermogenesis. *The Journal of nutrition*, 118(8), 925-928.
- Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., & Rivera-Dommarco, J. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018). *Salud Pública de México*. p. 37-41.
- Salton, S. R., Hahm, S., & Mizuno, T. M. (2000). Of mice and MEN: what transgenic models tell us about hypothalamic control of energy balance. *Neuron*, 25(2), 265–268.
- Silverthorn D. U. (2008) "Fisiología humana, un enfoque integrado", 4ta edición, *Editorial Médica Panamericana*, Buenos Aires, Argentina.
- Straznicky, NE., Lambert, GW., Lambert, EA. (2010). Neuroadrenergic dysfunction in obesity: an overview of the effects of weight loss. *Current Opinion in Lipidology*. 21(1), 21-30
- Sominsky, L., Ziko, I., Soch, A., Smith, J. T., & Spencer, S. J. (2016). Neonatal overfeeding induces early decline of the ovarian reserve: Implications for the role of leptin. *Molecular and cellular endocrinology*. 431, 24–35.
- Speakman, J., Hambly, C., Mitchell, S., & Krol, E. (2007). Animal models of obesity. *Obesity Reviews*. 8, 55-61.
- Thibault, C., Levasseur, MC. y Hunter, RHF. (1993). Reproduction in Mammals and Man. *Edition Marketing*. 18, 349-368.
- Tamer, C., Senturk, LM. (2009). The impact of body mass index on assisted reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 21(3), 228-235.
- Tena-Sempere, M. y Huhtaniemi, I. (2003). Gonadotropins and gonadotropin receptors. *Reproductive Medicine Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. p, 225-244.
- Triggiani, AI. (2017). Heart rate variability is reduced in underweight and overweight healthy adult women. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 37(2), 162e7.
- Tresguerres, JAF. (1995). Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Madrid. Diaz de Santos. 4, 117-129.

- Trueba-Gómez, R., & Estrada-Lorenzo, J. M. (2010). La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 11(2), 49-63.
- Tober, M. (2011). PubMed, ScienceDirect, Scopus or Google Scholar—Which is the best search engine for an effective literature research in laser medicine. *Medical Laser Application*, 26(3), 139-144.
- Uchida, S. (2015). Sympathetic regulation of estradiol secretion from the ovary. *Autonomic Neuroscience*. 187, 27-35.
- Valckx, S. D., Arias-Alvarez, M., De Pauw, I., Fievez, V., Vlaeminck, B., Fransen, E., ... & Leroy, J. L. (2014). Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 13.
- Wade, G. N., & Schneider, J. E. (1992). Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(2), 235-272.
- Xu, Y., Nedungadi, T. P., Zhu, L., Sobhani, N., Irani, B. G., Davis, K. E., Zhang, X., Zou, F., Gent, L. M., Hahner, L. D., Khan, S. A., Elias, C. F., Elmquist, J. K., & Clegg, D. J. (2011). Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell metabolism*. 14(4), 453–465.
- Zhang, X., Zhang, L., Huo, S., Wang, J. y Cui, S. (2010). Neonatal superior ovarian nerve transection inhibits follicle development by enhancing follicular atresia and suppressing granulosa cell proliferation in rats. *Reproduction Fertility and Development*. 22, 1148-1158.
- Zucker, TF., Zucker, LM. (1962). Hereditary obesity in the rat associated with high serum fat and cholesterol. *Experimental Biology and Medicine*. 110, 165-71.
- Zucker, TF., Zucker, LM. (1963). Fat accretion and growth in the rat. *Journal of Nutrition*. 80, 6-19.
- Zucker, LM., Antoniades, HN. (1972). Insulin and obesity in the Zucker genetically obese rat “fatty”. *Endocrinology*. 90, 1320-30.



Cuerpo Académico de Fisiología del Área Pélvica

Otorga la presente



## *Constancia*

*A: Elizabeth Martínez Pérez*

Por su asistencia al taller:

“Técnicas Histológicas Aplicadas al Tejido Urogenital”  
con una duración de 15 horas

POSGRADO EN CIENCIAS  
BIOLÓGICAS

Tlaxcala, Tlax., 30 de Octubre del 2019

Dra. Rosa Angélica Lucio Lucio  
Organizadora

Dra. Yolanda Cruz Gómez  
Organizadora

Dra. Margarita Juárez Romero  
Organizadora



Academia de Investigación en  
Biología de la Reproducción, A.C.

45 ANIVERSARIO

Otorga la presente

*Constancia*

a Elizabeth Martínez Pérez

Por su asistencia al CURSO EN LÍNEA

**Tópicos selectos sobre la contribución  
del sistema inmune  
a las funciones reproductivas**

Los días 11 y 12 de septiembre de 2020  
con una duración de 10 horas.

Tlaxcala, Tlax., 12 de septiembre de 2020

Dra. Estela Cuevas Romero

Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Organizadores

Folio: 033

Organización conjunta:



Universidad  
de Guadalajara



Centro Universitario  
de Ciencias de la Salud



LXIII CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

Sociedad Mexicana  
de Ciencias Fisiológicas A.C.

OTORGA LA PRESENTE

# CONSTANCIA

a:

**Julietta Azucena Espinoza Moreno, Angélica Trujillo Hernández,  
Elizabeth Martínez Pérez, Eliseo Flores Sánchez**

POR LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO:

"LA DISMINUCIÓN DEL TONO NORADRENÉRGICO RESTABLECE LA OVULACIÓN EN LA RATA HEMBRA ZUCKER  
OBESA FA/FA COMO MODELO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO"

EN EL MARCO DEL **LXIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.**

REALIZADO EN LÍNEA DEL 13 AL 15 DE NOVIEMBRE DEL 2020

**DR. DANIEL ORTUÑO SAHAGÚN**  
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. MA. DEL CARMEN CORTÉS SÁNCHEZ**  
VICE-PRESIDENTA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**  
SECRETARIA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. ARGELIA E. ROJAS MAYORQUÍN**  
TESORERA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

Organización conjunta:



Universidad de Guadalajara  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud



LXIII CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

Sociedad Mexicana  
de Ciencias Fisiológicas A.C.

OTORGA LA PRESENTE

# CONSTANCIA

a:

**Elizabeth Martinez Perez**

POR SU ASISTENCIA AL

**LXIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.**

REALIZADO EN GUADALAJARA, JAL., DEL 13 AL 15 DE NOVIEMBRE DEL 2020

**DR. DANIEL ORTUÑO SAHAGÚN**  
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. MA. DEL CARMEN CORTÉS SÁNCHEZ**  
VICE-PRESIDENTA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**  
SECRETARIA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

**DRA. ARGELIA E. ROJAS MAYORQUÍN**  
TESORERA DE LA SOCIEDAD MEXICANA  
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.



**La Academia de Investigación en Biología de  
la Reproducción, A.C.**

Otorga la presente constancia a:

**Elizabeth Martinez Pérez**

Por su asistencia al Coloquio Virtual

***Bioética e Investigación en la Educación  
Superior***

el 25 de febrero de 2021 y con una duración de 3 horas.

Tlaxcala, Tlax., 25 de febrero de 2021

Dra. Margarita Martínez Gómez  
Presidenta  
Consejo Directivo 2019-2021





**ACADEMIA DE INVESTIGACIÓN EN  
BIOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN, A.C.**

Otorga la presente

## *Constancia a*

Elizabeth Martínez Pérez

Por su participación en las actividades de la

### **46 Reunión Anual**

Llevadas a cabo del 24 al 26 de mayo, en la  
plataforma ZOOM  
y con una duración de 18 h.

Boca del Río, Ver., 26 de mayo de 2021.

Dra. Margarita Martínez Gómez  
Presidenta

Consejo Directivo 2019-2021



## ACADEMIA DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN, A.C.

Otorga la presente

### *Constancia a*

**Elizabeth Martinez Perez**

Por su asistencia al curso

### **Mecanismos del daño causado por reprotóxicos**

Realizado vía Zoom el 27 de mayo de 2021  
y con una duración de 6 horas.

Boca del Río, Ver., 27 de mayo de 2021.

Dra. Margarita Martínez Gómez  
Presidenta

Consejo Directivo 2019-2021

# Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A. C.



Otorga la presente constancia a:

**Elizabeth Martínez Perez**

Por su participación en el curso:

**“Hormonas y neurotransmisores en la neurogénesis y la conducta sexual”.**

**En el curso: Hormonas y neurotransmisores en la conducta.  
Mecanismos celulares y moleculares que subyacen a sus acciones.**  
Miércoles 24 de noviembre y jueves 25 de noviembre. De 16 a 19 horas. Modalidad virtual

Dra. Lucía Martínez Mota  
Coordinadora

Dra. Carmen Aceves Velasco  
Presidenta AIBIR

Dr. Iván Uribe Bahena Ocampo  
Coordinador

