



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Evaluación de la morfología uterina
de la rata Zucker obesa**

Tesis para obtener el grado de

Licenciada en Biología

PRESENTA

Marijose Estefanía León García

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Angélica Trujillo Hernández

CO DIRECTORA DE TESIS

M. en C. María Concepción Puga y Colmenares León

ASESORES DE TESIS

Dra. Rosalina María de Lourdes Reyes Luna

Mtro. Ubaldo Quiroz López



Puebla, Pue

Junio 2024

Agradecimientos

Agradezco a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por el apoyo económico otorgado para la elaboración de mi tesis, a través del Proyecto Grupal 100274222-VIEP2023 al Cuerpo Académico Consolidado Neuroendocrinología BUAP-CA-288, y cuya responsable es la Dra. Angélica Trujillo Hernández.

Agradezco al laboratorio de aplicaciones biotecnológicas del Instituto de Ciencias de la BUAP por haberme recibido y permitirme llevar a cabo este proyecto.

Agradezco especialmente a mi directora de tesis, la Doctora Angélica Trujillo Hernández, por aceptarme en su laboratorio y por su orientación durante este arduo pero gratificante proceso de investigación. Su amplio conocimiento, dedicación, tiempo y apoyo incondicional han sido fundamentales para el desarrollo de este proyecto. Además, quiero expresar mi profunda admiración por su destacada trayectoria académica y científica. ¡La recordaré con mucho cariño!

Agradezco a mi codirectora de tesis la Maestra en Ciencias María Concepción Puga y Colmenares León por su orientación que ha sido fundamental para mí, especialmente en la parte práctica del proyecto. Su disposición para explicarme las cosas con claridad y paciencia han hecho que este proceso sea más llevadero y enriquecedor. Más allá de ser mi codirectora, te considero una mentora y una amiga, te tengo un gran cariño y admiración.

Gracias a ambas por darme una probadita de lo sorprendente y maravillosa que es la ciencia.

A mis papás y a mi hermanito, quiero expresarles mi agradecimiento por todo el apoyo que me han brindado. Atesoro aquellos momentos en los que dudaba de mis capacidades y mi deseo por abandonarlo todo, sin embargo, ustedes me recordaban mi potencial y me alentaban a continuar. Hoy puedo ver claramente el impacto positivo que su amor y dedicación han tenido en mi vida. No hay palabras suficientes para expresar mi gratitud hacia ustedes. Los amo con todo mi corazón y siempre estaré agradecida por todo lo que han hecho por mí.

Quiero agradecer a todas mis amigas y amigos. Recuerdo cuando estábamos en primer semestre y no teníamos absoluta idea de qué hacer con nuestras vidas después de terminar la carrera. Y ahora aquí estamos, sin saber que hacer, pero esta vez ¡titulados! Gracias por ser parte de esta travesía universitaria llena de risas, desafíos y apoyo mutuo. Las y los quiero muchísimo.

Por último, pero no menos importante quiero agradecer a todas las mujeres por el precioso legado que nos han dejado. Gracias por su coraje y valentía que han servido para allanar este camino en condiciones tan desafiantes para que futuras generaciones pudiéramos transitarlo.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	2
Útero	2
Capas uterinas	3
Cambios uterinos a lo largo del ciclo reproductivo.....	6
OBESIDAD Y LA SALUD REPRODUCTIVA EN LAS MUJERES.....	9
Mujeres adultas mexicanas con obesidad y sobrepeso	10
Impacto de la obesidad en la salud reproductiva femenina.....	11
Obesidad y Alteración Endometrial.....	11
LA CEPA ZUCKER DIABETIC FATTY COMO MODELO DE OBESIDAD.....	11
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
Objetivos Específicos.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Procedimiento de la autopsia y obtención de órganos	15
Obtención y Tinción de Cortes Histológicos	16
Toma de micrografías	18
Análisis Morfométrico.....	18
Análisis Estadístico	21

Peso Corporal	22
Peso uterino.....	23
Diámetro uterino	24
Área endometrial.....	25
Grosor endometrial	26
Área miometrial.....	26
Grosor miometrial.....	26
Número de glándulas uterinas.....	27
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS	34

RESUMEN

La obesidad es una epidemia global que no solo compromete la salud general, sino que también impone desafíos significativos en la reproducción, particularmente en mujeres. Su impacto abarca diversos aspectos de la salud reproductiva, incluyendo alteraciones en la función ovárica y menstrual, pero es a nivel uterino donde sus efectos podrían tener repercusiones más profundas y menos entendidas. Este estudio explora cómo la obesidad altera la histología uterina, utilizando como modelo la rata Zucker obesa, un modelo bien establecido para estudiar la obesidad y sus implicaciones. Las ratas Zucker obesas presentaron una disminución significativa en el perímetro, diámetro y grosor tanto del miometrio como del endometrio. Estos cambios estructurales sugieren una alteración profunda en la arquitectura uterina, que podría traducirse en una capacidad reducida para soportar el embarazo. La disminución en el grosor del endometrio es particularmente crítica, ya que este revestimiento juega un papel crucial en la implantación del óvulo y en el soporte del embrión en las primeras etapas del embarazo. Estos hallazgos destacan cómo la obesidad puede comprometer la integridad estructural y funcional del útero, planteando serias preocupaciones sobre su efecto en la fertilidad. Debido al incremento de la obesidad a nivel global, la necesidad de abordar sus implicaciones en la salud reproductiva nunca ha sido más urgente, y este trabajo representa un paso significativo en esa dirección.

INTRODUCCIÓN

La reproducción es un evento esencial para garantizar la continuidad de una especie. El sistema reproductivo femenino se compone de ovarios y oviductos, útero, cérvix, vagina y los genitales externos. Los ovarios desempeñan un papel central al encargarse de la producir gametos y hormonas sexuales (Ovalle y Nahirney, 2021). Mientras que el útero desempeña un papel fundamental en el sistema reproductivo femenino, actuando como el principal órgano para el desarrollo embrionario proporcionando el entorno adecuado para que el embrión se implante y crezca, gracias a su revestimiento rico en nutrientes. Durante el embarazo, el útero se expande, protegiendo y nutriendo al feto hasta el momento del parto.

MARCO TEÓRICO

Útero

El útero es un órgano muscular hueco localizado en la cavidad abdominal. Este se divide en: cuello o cérvix, cuerpo y cuernos uterinos (Ungerfeld, 2020). El útero es el sitio donde se lleva a cabo la implantación del embrión, la placentación y la gestación (Cordeiro da Silva, 2020; Machado *et al.*, 2022).

La morfología del útero varía considerablemente entre las diferentes especies, reflejando una adaptación evolutiva específica a las necesidades reproductivas y al estilo de vida de cada una. Esta variabilidad se clasifica en tres tipos principales: dúplex, bicórneo y simple (Matamoros Pinel y Salinas Pérez, 2017; Treuting *et al.*, 2018).

1. **Útero Dúplex:** Este tipo de útero consta de dos cavidades uterinas separadas. Esta morfología es común en especies con múltiples embriones, como los roedores y algunos marsupiales (Machado *et al.*, 2022), permitiendo un desarrollo simultáneo de múltiples productos en cavidades separadas, lo que minimiza la competencia intrauterina y maximiza las posibilidades de supervivencia de la progenie.
2. **Útero Bicórneo:** En este caso, el útero presenta dos cavidades uterinas prominentes, parcialmente fusionadas que se unen al cuerpo del útero y se conecta con la vagina. Esta estructura es típica de algunos mamíferos como: caninos,

felinos y rumiantes (Machado *et al.*, 2022). Está adaptada para albergar a más de un producto, proporcionando espacio suficiente para el desarrollo de cada uno, aunque con un mayor grado de unión que en el útero dúplex.

3. Útero Simple: Este tipo de útero se caracteriza por presentar una amplia cavidad uterina. Esta morfología es característica de mujeres y primates no humanos (Machado *et al.*, 2022). La morfología simple facilita la gestación de un único producto, permitiendo un desarrollo extenso y cuidadoso del mismo. Este tipo de útero aseguran que el producto reciba una óptima nutrición y protección.

Capas uterinas

En cuanto a su estructura interna, el útero se compone de tres capas fundamentales: perimetrio, miometrio y endometrio (Gartner, 2021) (**Figura 1**).

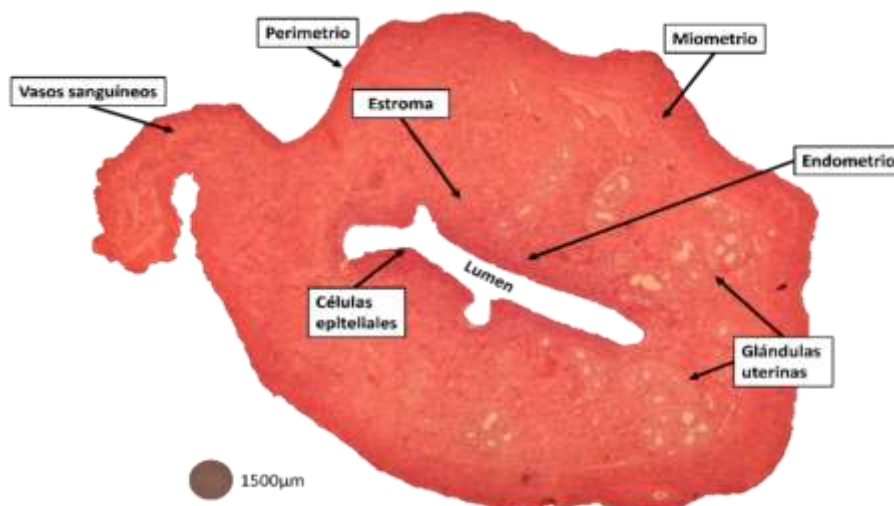


Figura 1. Micrografía óptica del corte transversal del cuerno uterino de la rata adulta, con un aumento de 100x. La micrografía muestra las capas uterinas (perimetrio, miometrio y perimetrio). Además, se observan otros componentes como: las glándulas endometriales, vasos sanguíneos y células epiteliales que revisten la capa endometrial.

Perimetrio

El perimetrio es la capa más externa y delgada y se continua con el ligamento ancho (Matamoros Pinel y Salinas Pérez, 2017) y se conforma principalmente por tejido conjuntivo (Gartner, 2021).

Miometrio

El miometrio es la capa intermedia y más gruesa del órgano, está conformada por tres capas de músculo liso separados por tejido conjuntivo. El músculo liso longitudinal constituye las capas interna y externa, mientras tanto la capa media está constituida por músculo liso dispuesto circularmente y se encuentra altamente vascularizada.

Debido a que alberga las arterias arqueadas, se denomina estrato vascular (Gartner, 2020). El miometrio presenta receptores de estrógenos y progesterona ampliamente diseminados (Matamoros Pinel y Salinas Pérez, 2017).

El tamaño y número de células del músculo miometrial están relacionados con los niveles de estrógenos. Las células musculares son más grandes y numerosas durante el embarazo, cuando los niveles de estrógeno son más elevados; y son más pequeñas al final de la menstruación, cuando los niveles de estrógenos son más bajos (Gartner, 2020). Cuando el estrógeno está ausente, el músculo miometrial se atrofia y algunas células mueren por apoptosis (Gartner, 2020).

Endometrio

El endometrio es una mucosa que reviste al útero. Esta capa la forman un epitelio cilíndrico simple, compuesto por células cilíndricas secretoras no ciliadas y células ciliadas y una lámina propia que aloja glándulas tubulares ramificadas simples que llegan al miometrio. Las células secretoras de las glándulas no tienen cilios (Gartner, 2021). El endometrio está formado por dos capas, la funcional y la basal.

Capa funcional: es una capa superficial gruesa cuyo espesor varía de 1 a 7 mm dependiendo de la fase del ciclo menstrual, esta capa es la que se desprende en la menstruación. La capa funcional está altamente vascularizada por numerosas arterias helicoidales dispuestas en espiral. Las arterias helicoidales se originan de las arterias arqueadas del estrato vascular de la capa media del miometrio. Las arterias helicoidales aportan una rica red capilar que irriga las glándulas y el tejido conjuntivo de la capa funcional (Gartner, 2021). A diferencia de los animales domésticos como en el caso de los roedores este no se desprende (Matamoros Pinel y Salinas Pérez, 2017).

Capa basal: esta es la capa más profunda del endometrio, es mucho más estrecha y posee un 1 mm de espesor, esta capa no se desprende durante la menstruación. Las glándulas y los elementos del tejido conjuntivo de la capa basal proliferan y así se regenera la capa funcional durante cada ciclo menstrual (Gartner, 2021).

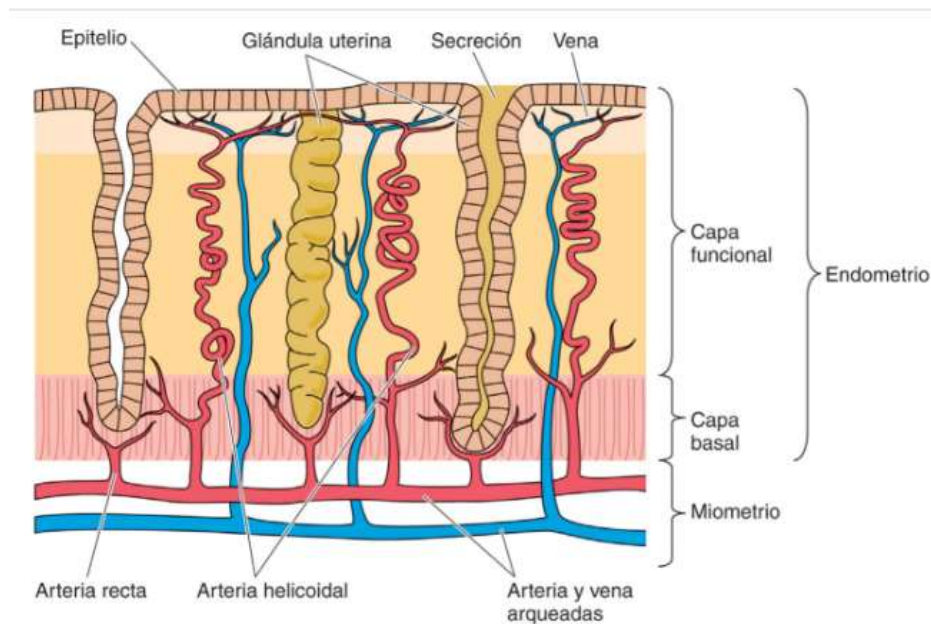


Figura 2: Diagrama del endometrio uterino. El endometrio se caracteriza por presentar dos capas. La capa basal y funcional. En esta imagen se pueden observar los componentes de la capa funcional, como arterias que se van a encargar de irrigar el endometrio y glándulas tubulares uterinas. También se observa la capa basal, que regenerará la capa funcional cuando esta se desprenda (Tomado de Gartner, 2021).

Cambios uterinos a lo largo del ciclo reproductivo

El ciclo sexual o ciclo estral se define como el intervalo de tiempo existente desde el comienzo de un período de celo hasta el comienzo del siguiente, los ciclos se repiten sucesivamente en el animal no preñado durante todo el año (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

El ciclo estral se divide en dos fases, una fase folicular o estrogénica y una fase luteína. La fase folicular cuenta de dos fases: Proestro y Estro; y la fase luteínica se divide en otras dos: Metaestro y Diestro (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

	Fase del ciclo estral	Duración (horas)	
		Rata	Ratón
Fase folicular	Proestro	14	<24
	Estro	24-28	12-48
Fase luteínica	Metaestro	6-8	8-24
	Diestro	48-72	48-72

Tabla 1. Duración de las fases del ciclo estral en ratas y ratones (Tomado y modificado de Ajayi y Akhigbe, 2020).

Proestro

En la rata, el proestro anuncia el próximo celo y está caracterizada por la acción de la hormona folículo estimulante (FSH) que actúa sobre el crecimiento y maduración de los folículos ováricos, conforme los folículos van creciendo se producen más estrógenos (**Figura 3**) (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005). El incremento de estrógenos sensibiliza el sistema nervioso central de tal manera que la hipófisis secreta hormona luteinizante (LH) que actuará durante el proceso de ovulación (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

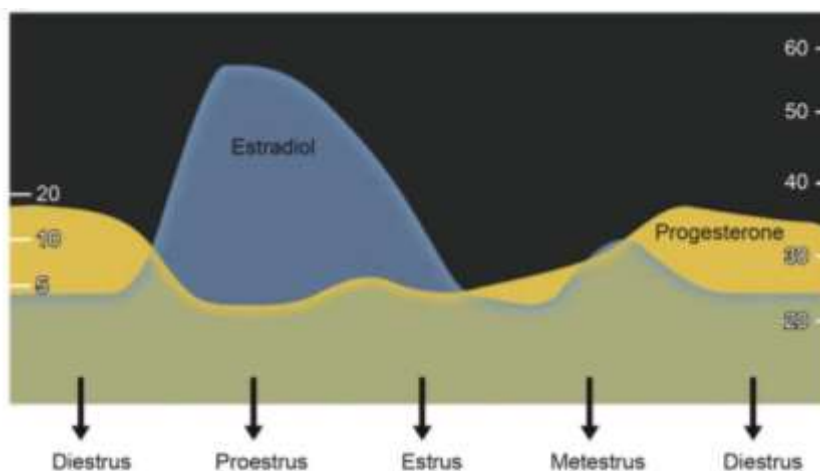


Figura 3: Tomado y modificado de Treuting y colaboradores (2018).

Histológicamente el proestro en el útero se distingue por una pronunciada vasculatura endometrial (hiperémico). Durante esta etapa, el revestimiento endometrial uterino progresa hasta formar un epitelio alto cuboideo a columnar. La presencia de mitosis es frecuente en las células epiteliales de las glándulas y del epitelio de revestimiento; sin embargo, la degeneración es muy evidente al final del proestro o al inicio del estro y hay poca infiltración de leucocitos. La duración de esta fase en ratas es de 14 horas (**Tabla 1**).

Estro

Durante el estro la hembra presenta un cambio de comportamiento para atraer al macho. En los roedores, como las ratas los cambios de conducta comprenden la vibración de las orejas, la lordosis o el arqueado del lomo como respuesta de la próxima acción al macho (Ruiz Durá, 1988), como consecuencia de la alta concentración de estrógenos circulantes.

Los estrógenos van a incidir en el hipotálamo- hipófisis para una mayor liberación de hormona luteinizante (LH). Estos pulsos de LH completan la maduración del folículo hasta que se observa una descarga preovulatoria de LH de gran concentración y corta duración, que provoca la ovulación (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

A nivel uterino, el útero sufre un aumento progresivo de tamaño y se distienden debido a la acumulación de un líquido en su interior (líquido luminal) gran parte de este líquido se pierde antes de la ovulación (Ruiz Durá, 1988). Esta fase se caracteriza por la dilatación luminal y la degeneración/necrosis celular de las glándulas, seguido del epitelio de revestimiento. Se acompaña de pérdida de la actividad mitótica e infiltración de leucocitos.

Metaestro

Esta fase corresponde al crecimiento del cuerpo lúteo, debido a la acción del pico de LH y la prolactina (PRL) (Ruiz Durá, 1988). Consecuentemente en esta fase aumenta la secreción de progesterona, convirtiendo al ovario en una glándula temporal (Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

A nivel uterino durante el metaestro, el epitelio endometrial muestra una degeneración continua de las células epiteliales, pero también un marcado retorno a la actividad mitótica. También hay una infiltración leucocitaria variable (Westwood, 2008) .

Diestro

El diestro representa la fase más larga del ciclo y se corresponde a un periodo de inactividad sexual. Esta fase se desarrolla desde la madurez del cuerpo lúteo hasta su lisis. Hay una gran producción de progesterona, mantenida por el flujo de la LH. La progesterona por retroalimentación negativa sobre el hipotálamo impide la liberación de GnRH, ocurriendo el bloqueo de la secreción de FSH y LH y por ende la maduración de los folículos (**Figura 3**)(Caravaca Rodríguez *et al.*, 2005).

Al comienzo del diestro, los cuernos uterinos se observan pequeños y levemente contraídos (Ruiz Durá, 1988), además carecen de vasculatura y generalmente muestran una luz en forma de hendidura. El revestimiento uterino está conformado por un epitelio cuboideo o columnar bajo que muestra ocasionalmente células degeneradas. Hay pocas mitosis al inicio de la etapa y las glándulas están inactivas, que se van activando durante

la progresión de la fase (Westwood, 2008). Comprender los cambios uterinos a lo largo del ciclo reproductivo es esencial para abordar los desafíos relacionados con la fertilidad como en el caso de la obesidad.

OBESIDAD Y LA SALUD REPRODUCTIVA EN LAS MUJERES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación excesiva del tejido adiposo que representa un riesgo para la salud (World Health Organization, 2022). La OMS recomienda el uso del Índice de Masa Corporal (IMC) para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, este se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros cuadrados (kg/m^2). Los individuos adultos que tienen sobrepeso presentan un IMC igual o superior a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad aquellos con un IMC igual o superior a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (World Health Organization, 2022).

Esta condición tiende a ser mayor en países de Europa y América del Norte (World Health Organization, 2022). De acuerdo con los datos recopilados por Abarca-Gómez *et al.*, 2017) y El Observatorio Global de la Salud (The Global Health Observatory, 2024) revelan un notable incremento a nivel mundial en la prevalencia de esta condición.

La obesidad es un proceso complejo que involucra diversos factores, sin embargo, su desarrollo se debe principalmente a un desequilibrio entre la ingesta elevada de alimentos de alto contenido calórico y el gasto energético (World Health Organization, 2021; Gadde *et al.*, 2018). Como se ha documentado ampliamente, la obesidad es una condición que desencadena múltiples enfermedades no transmitibles (ENT), incluyendo consecuencias en el ámbito reproductivo (World Health Organization, 2021, 2022).

Existen gran diversidad de factores que afectan negativamente en la fertilidad femenina abarcando desde infecciones tubáricas, endometriosis, factores cervicales y uterinos, hasta elementos del estilo de vida como el estrés, drogas, la dieta y el peso corporal (Silvestris *et al.*, 2018). Entre estos factores, la obesidad destaca como condición que altera los perfiles hormonales como el de la insulina y adipocinas, perjudicando la

fertilidad femenina (Silvestris *et al.*, 2018). La obesidad se ha vuelto un problema común en mujeres en edad reproductiva, eleva tres veces el riesgo de infertilidad en comparación con mujeres delgadas (Medenica *et al.*, 2022; Rich-Edwards *et al.*, 1994).

Mujeres adultas mexicanas con obesidad y sobrepeso

Datos publicados recientemente en el Informe de la Encuesta Nacional De Salud y Nutrición 2021 Sobre Covid-19 (ENSANUT), muestran que la prevalencia de sobrepeso y obesidad es de 75.0% en mujeres y 69.6% en hombres mayores de 20 años en el 2021.

La prevalencia de obesidad (Tipo I, Tipo II y Tipo III) en mujeres mexicanas es mayor (41.1%) a diferencia de los hombres (31.8%), mientras que la tasa de sobrepeso en hombres (37.8%) es mayor a comparación de las mujeres (33.9%)(Shamah-Levy *et al.*, 2022)(Figura 4).

Este análisis también ha permitido comparar la prevalencia de obesidad y sobrepeso entre los años 2012 y 2021 en ambos sexos, proporcionando un panorama más completo de la evolución de este problema de salud pública en México (Figura 4).



Figura 4. Comparación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de 20 años o más de edad en 2012 y 2021. Tomado y modificado de (Shamah-Levy *et al.*, 2022).

Relación de la obesidad en la salud reproductiva femenina

La obesidad puede ejercer efectos adversos en el eje Hipotálamo- Hipófisis- Gónada (HHG) en mujeres en edad reproductiva. Estos efectos se manifiestan a través de ciclos menstruales irregulares, trastornos ovulatorios, disminución de la calidad de los ovocitos, aumento de padecer cáncer de endometrio, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Medenica *et al.*, 2022).

La repercusión se extiende a la receptividad endometrial durante la implantación (Bellver *et al.*, 2021), afectando las tasas de éxito en este proceso (Bellver *et al.*, 2013; Rich-Edwards *et al.*, 1994). Estudios también sugieren que las mujeres obesas presentan una mayor tasa de abortos espontáneos y un periodo de tiempo hasta la concepción más prolongado a comparación con las mujeres con peso normal (Wise *et al.*, 2010). Además, las mujeres obesas también experimentan tasas de embarazo más bajas (Gesink Law *et al.*, 2007; Medenica *et al.*, 2023).

Obesidad y Alteración Endometrial

Otros estudios (Bellver *et al.*, 2013, 2021; Provost *et al.*, 2016) señalan que las receptoras obesas a donación de óvulos muestran una reducción en las tasas de implantación, embarazo y nacidos vivos, lo cual, los ha llevado a concluir que la obesidad afecta directamente sobre la receptividad endometrial.

El Análisis de Receptividad Endometrial (ERA), es una prueba transcriptómica que sirve para determinar la ventana de implantación a nivel individuo, los resultados de esta prueba permiten realizar una transferencia embrionaria personalizada, lo que sirvió a Bellver *et al.* (2021) y Comstock *et al.* (2015) para determinar que existe una mayor probabilidad de presentar un endometrio no receptivo en mujeres obesas.

LA CEPA ZUCKER DIABETIC FATTY COMO MODELO DE OBESIDAD

Durante décadas, el uso de modelos animales se ha llevado a cabo con el fin de comprender los mecanismos fisiopatológicos (Mittwede *et al.*, 2016) de diversas

enfermedades y para el desarrollo de terapias o tratamientos (Doulberis *et al.*, 2020). La utilización de modelos animales en la investigación científica ha sido extensamente documentada, abarcando desde organismos invertebrados, hasta vertebrados (Doulberis *et al.*, 2020).

Entre los vertebrados más destacados se encuentran los roedores, específicamente ratones y ratas. Estos animales son considerados modelos animales ideales para la investigación debido a su tamaño corporal y su capacidad de rápida reproducción, permitiendo su crianza de manera económica y eficiente (Doulberis *et al.*, 2020). Además, comparten numerosas similitudes anatómicas, fisiológicas y genéticas con los humanos (Bryda, 2013; Doulberis *et al.*, 2020), convirtiéndolos en herramientas cruciales para investigar enfermedades.

Se han empleado diferentes modelos animales para estudiar la respuesta del organismo obeso a diferentes manifestaciones de la enfermedad, entre ellos está la cepa Zucker Diabetic Fatty. Esta cepa fue descrita por primera vez por Lois Zucker y Theodore Zucker en 1961 como resultado del cruce entre la cepa Merck y Sherman (Zucker y Zucker, 1961). Esta se caracteriza por presentar una mutación (Lida *et al.*, 1996) de carácter autosómico recesivo en el receptor de la leptina (*lepr*) que en homocigosis determina el fenotipo obeso (Chua Jr *et al.*, 1996). Esta característica se manifiesta notablemente en la tercera semana de vida (Zucker y Zucker, 1961), a diferencia de los organismos heterocigotos y homocigotos dominantes presentan un fenotipo delgado.

En consecuencia, de la mutación en el receptor de la leptina, las ratas Zucker obesas muestran grandes cantidades de leptina (Aleixandre y Miguel, 2008; Hardie *et al.*, 1996; Picó *et al.*, 2002), hiperfagia, hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina (Stern *et al.*, 1972) e hipercolesterolemia (Aleixandre y Miguel, 2008; Zucker y Zucker, 1961).

De la misma manera, estas ratas muestran alteraciones reproductivas como la presencia de un útero poco desarrollado y de tamaño reducido, esterilidad (Zucker y Zucker, 1961), menor frecuencia de lordosis (Chelich y Edmonds, 1981), pubertad y apertura vaginal retrasada, ciclos estrales prolongados (7 a 8 días de duración)(Aguilar Benítez de Lugo y Pinilla Jurado, 2006; Saiddudin *et al.*, 1973) con aumento en la fase de diestro (Bivens y Olster, 1997; Keen-Rhinehart *et al.*, 2004).

JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una condición de salud global que afecta a millones de personas y se asocia con numerosas complicaciones médicas, incluidas enfermedades cardíacas, diabetes y ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, su impacto en la salud reproductiva femenina, particularmente en la estructura y función del útero, es un área que requiere una investigación más profunda y detallada.

Con el aumento de las tasas de obesidad a nivel mundial, comprender cómo esta condición afecta específicamente la salud reproductiva de las mujeres se vuelve cada vez más importante. Esto es especialmente relevante en sociedades como la nuestra donde la obesidad es un problema de salud pública significativo. Además, la obesidad puede afectar la calidad del endometrio, lo que a su vez puede influir en la implantación del embrión y el éxito del embarazo.

Con el fin de contribuir con información sobre los efectos de la obesidad sobre el útero utilizaremos a la rata Zucker Diabetic Fatty que se destaca como un modelo excepcional gracias a su predisposición genética a la obesidad y las similitudes en las alteraciones endocrinas como reproductivas que se manifiestan en el síndrome metabólico humano. El estudio se centra en caracterizar la estructura uterina en organismos con obesidad a los 90 días de edad durante el diestro.

HIPÓTESIS

Si la obesidad se asocia con alteraciones reproductivas a nivel del útero, entonces el análisis histológico del útero de la rata obesa Zucker resultará en decremento del peso uterino y en la morfología histológica del mismo.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la morfología uterina en ratas hembra intactas del fenotipo obeso y delgado de la cepa Zucker Diabetic Fatty en fase de diestro.

Objetivos Específicos

- Comparar el diámetro de la zona proximal, medial y distal de los úteros de ratas del fenotipo obeso y delgado
- Calcular el área miometrial y endometrial de la zona proximal, medial y distal de los úteros de ratas del fenotipo obeso y delgado
- Calcular el grosor del miometrio y endometrio de la zona proximal, medial y distal de los úteros de ratas del fenotipo obeso y delgado
- Cuantificar el número de glándulas presentes en el epitelio luminal de las zonas: proximal, medial y distal del útero de ratas del fenotipo obeso y delgado de la cepa Zucker Diabetic Fatty

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (Ochoa, 2001).

Se aplicaron todos los esfuerzos encaminados a minimizar el sufrimiento y la cantidad de animales a utilizar en el proyecto, así como los criterios de manejo, anestesia y eutanasia aprobados por el comité para el cuidado y uso de animales de laboratorio (CICUAL) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), el proyecto fue avalado por el CICUAL bajo el protocolo número: VIEP/0537/2022 y financiado con el proyecto número 100274222-VIEP2023.

Para llevar a cabo este estudio, se adquirieron ratas hembra de la cepa Zucker Diabetic Fatty, la cual presenta dos fenotipos bien diferenciados: obeso y delgado. Se seleccionaron cuatro hembras por grupo, estos animales fueron proporcionados por el bioterio "Claude Bernard" de la BUAP.

Las ratas fueron alojadas en jaulas con tres individuos cada una, en condiciones ambientales controladas de ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, humedad relativa de $55\% \pm 5\%$, temperatura ambiental de 22 ± 2 °C y alimentadas *ad libitum*.

En este estudio, denominaremos al conjunto de ratas Zucker Diabetic Fatty con fenotipo obeso como el grupo "Obesas", mientras que aquellas con fenotipo delgado de la misma cepa serán identificadas como el grupo "Delgadas".

Procedimiento de la autopsia y obtención de órganos

Las hembras fueron pesadas y sacrificadas a los 90 días de edad en fase de diestro del ciclo estral empleando una sobredosis de pentobarbital 63ml/mL (0.40 ml/100g de peso corporal) entre las 11:00 y 12:00 horas del día. Durante la autopsia, los úteros fueron extraídos, pesados y embebidos en solución Bouin durante un periodo de 24 horas. Posteriormente, los úteros se deshidrataron en grados ascendentes de etanol, fueron clareados en cloroformo e incluidos en parafina histológica (**Figura 5**).



Figura 5: Esquema donde se muestran los pasos de fijación, deshidratación e inclusión en parafina de los cuernos uterinos y su respectivo tiempo empleado. Creado con BioRender.com (Elaborado por Marijose Estefanía León García).

Obtención y Tinción de Cortes Histológicos

Para la obtención de los cortes histológicos se utilizó la metodología desarrollada por Chávez-Genaro *et al.* (2022), se realizaron cortes transversales de $5\mu\text{m}$ de la zona: proximal, media y distal del cuerno uterino (**Figura 6**). Los cortes fueron colocados en una cámara húmeda con formol durante 24h, seguido de su tinción con la técnica hematoxilina-eosina (**Figura 7**).

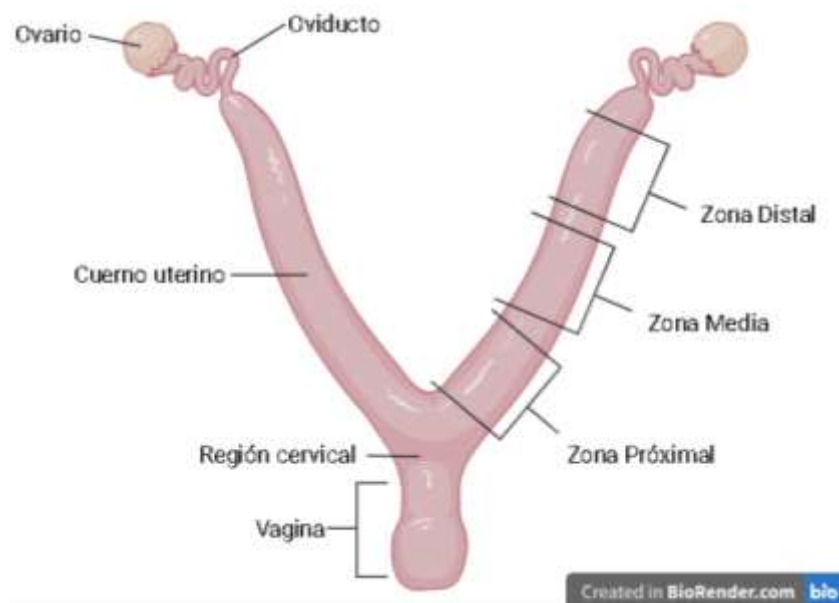


Figura 6: Esquema de la vista anterior del aparato reproductor femenino de una ratona, donde se señalan las diferentes estructuras que lo componen. Creado con BioRender.com (Elaborado por Marijose Estefanía León García).

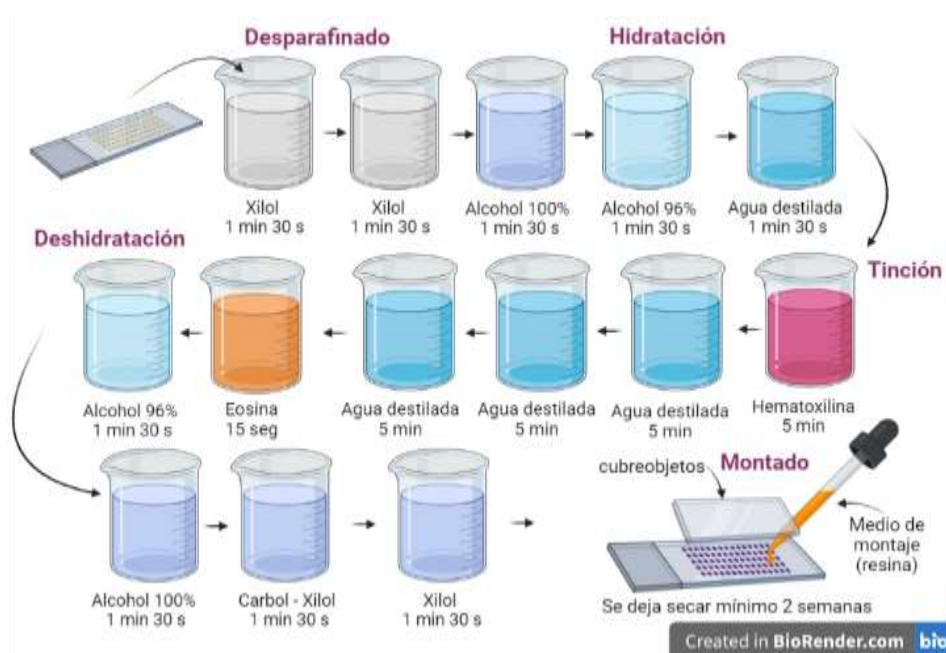


Figura 7: Esquema en donde se muestran los pasos de la tinción Hematoxilina-Eosina y el montaje de los tejidos. Creado con BioRender.com (Elaborado por Marijose Estefanía León García).

Toma de micrografías

Se tomaron fotografías de los cortes en las tres zonas (proximal, media y distal) utilizando un aumento de 100x con una separación de 50 μm entre cada corte. Posteriormente, las imágenes se ensamblaron con el programa Adobe Photoshop CS6 Extended (versión 13.01 x32). Para cada zona uterina, se fotografiaron 10 cortes histológicos, lo que equivale a un total de 30 cortes por útero. Se mantuvieron constantes los ajustes de brillo, contraste y saturación durante la toma de micrografías.

Análisis Morfométrico

Para el análisis morfométrico se utilizó el programa ImageJ (versión 1.53) y las medidas fueron basadas en la metodología descrita por Chávez-Genaro *et al.*, (2022). Para obtener el promedio del diámetro, se trazaron dos líneas perpendiculares, se designó como Diámetro1 (D1) al que presentaba mayor longitud y como Diámetro 2 (D2) al de menor longitud (**Figura 8**).

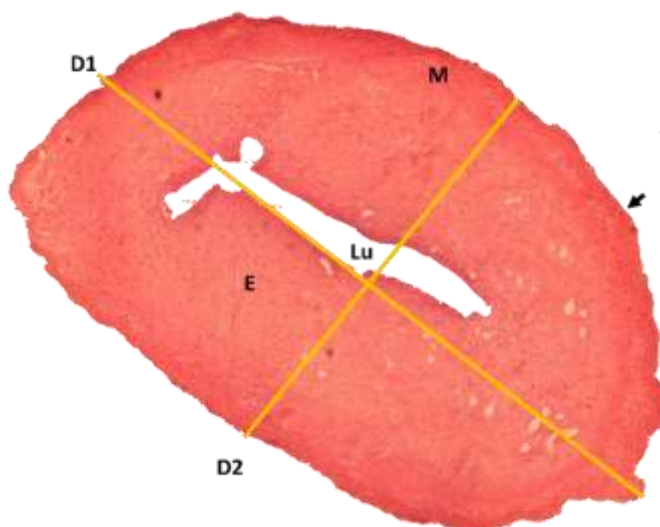


Figura 8: Diagrama del diámetro uterino. Lu: Luz uterina, E: Endometrio, M: Miometrio, →perímetro, D1: Diámetro 1, D2: Diámetro 2

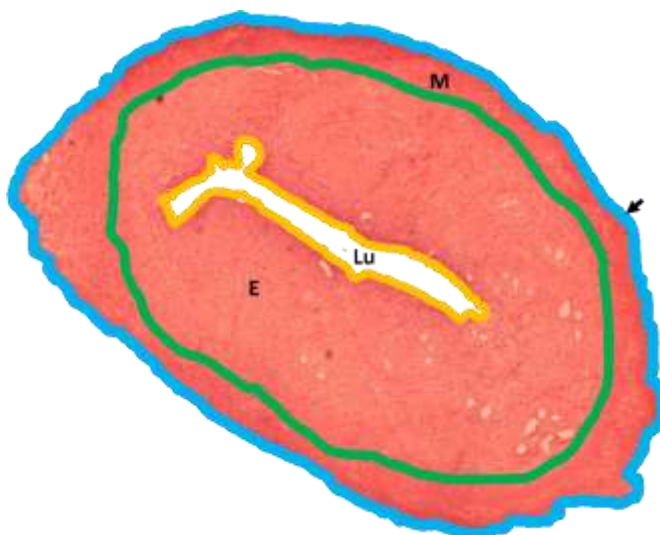


Figura 9: Diagrama del área miometrial y endometrial de los cortes histológicos del útero. Se trazaron tres perímetros concéntricos que delimitaron: el área total del corte transversal (**Azul**), el límite entre el miometrio y endometrio (**Verde**) y la luz uterina (**Amarillo**). Lu: Luz uterina, E: Endometrio, M: Miometrio, →perimetrio

Para calcular el área del miometrio y endometrio se realizó lo siguiente: se llevó a cabo un trazado manual de tres perímetros, el primer perímetro abarca el área total del corte, definida por el perimetrio (**Figura 9 en Azul**), a continuación, se efectuó un segundo trazo que separa al miometrio del endometrio (**Figura 9 en Verde**). La diferencia entre estas medidas se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Área miometrial} = \text{Área total del corte} - \text{Área del segundo trazo}$$

Para calcular el área endometrial, se realizó un tercer trazo alrededor de la luz uterina y se restó del área del segundo trazo obtenida previamente (**Figura 9**). Los cálculos se realizaron utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Área endometrial} = \text{Área del segundo trazo} - \text{Área luz uterina}$$

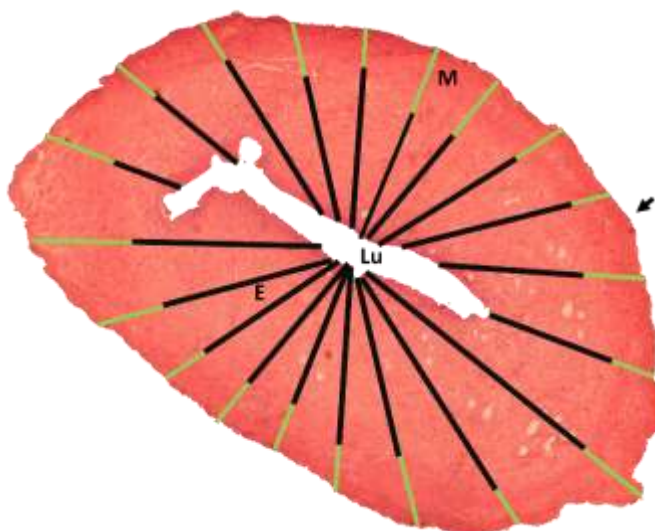


Figura 10: Diagrama que muestra el trazado de las medidas equidistantes alrededor del útero para la obtención del espesor de las capas endometrial y miometrial. Las líneas verdes abarcan el epitelio uterino hasta el límite exterior del miometrio, mientras que la línea negra punteada delimita el grosor del endometrio. Lu: Luz uterina, E: Endometrio, M: Miometrio, →perimetrio.

Para obtener el espesor de las capas: miometrial y endometrial se colocaron 20 líneas equidistantes alrededor del lumen uterino. Para obtener las medidas se trazó una línea recta que abarcara todo el corte histológico, a continuación, se fue rotando 18° hasta haber dibujado 10 líneas que atravesaran el corte histológico. Después se midió la longitud del grosor de las capas (**Figura 10**). Para obtener el espesor del miometrio se empleó la siguiente formula:

$$\text{Grosor del miometrio} = \text{Grosor del corte} - \text{Grosor del endometrio}$$

Con respecto a la cuantificación de las glándulas endometriales, estas fueron identificadas y contabilizadas manualmente como se observa en la siguiente figura (Figura 11).

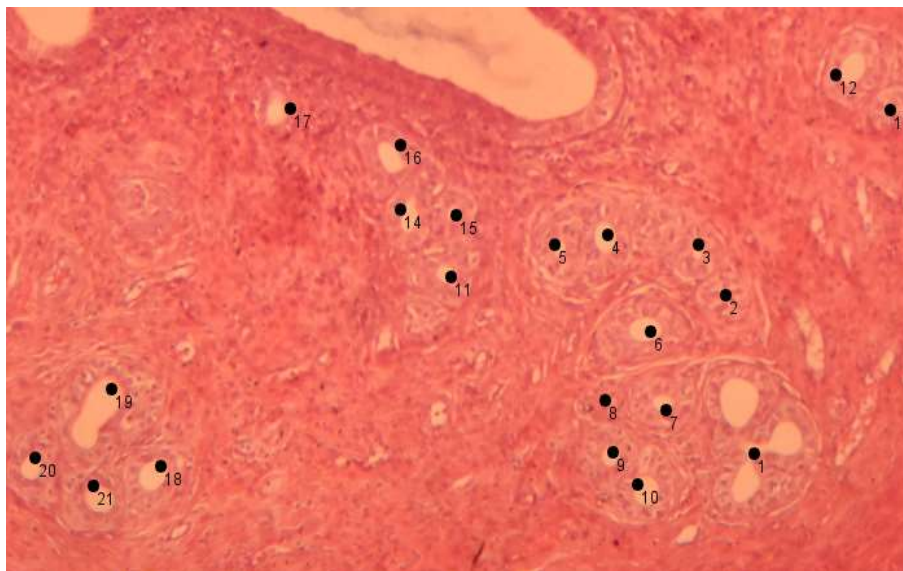


Figura 11: Diagrama representativo de la identificación y cuantificación de glándulas uterinas.

Análisis Estadístico

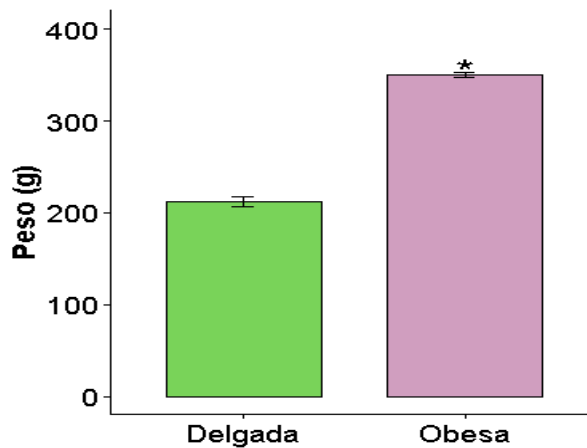
Para el análisis de los datos obtenidos se realizaron pruebas de normalidad mediante la prueba de Shapiro- Wilks. Dado que los datos no eran paramétricos, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos. Considerando valores significativos aquellos con un valor de $p < 0.05$ usando el programa estadístico R (versión 4.1.0; R Core Team, 2021).

RESULTADOS

En este trabajo se comparó la morfología uterina de ratas hembra intactas del fenotipo obeso y delgado de la cepa Zucker Diabetic Fatty en fase de diestro, a continuación, se muestran los resultados.

Peso Corporal

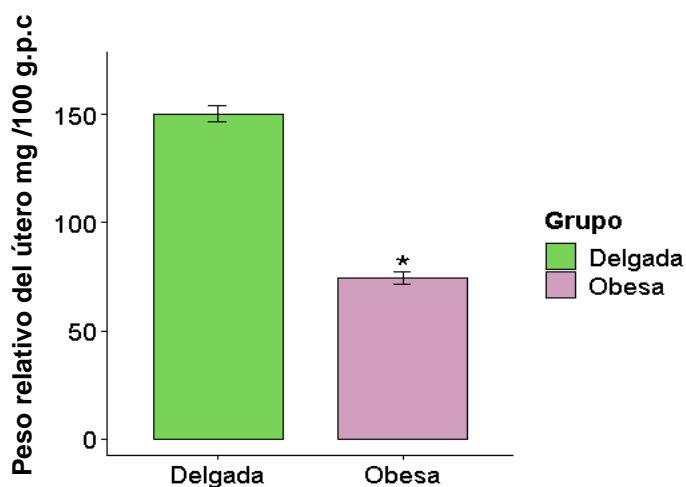
Las ratas obesas presentaron un mayor peso corporal en comparación con las ratas delgadas (**Gráfica 1**). Es importante destacar que esta diferencia de peso corporal fue evidente desde temprana edad y se mantuvo a lo largo de la vida de los animales, siendo determinado específicamente a los 90 días de edad.



Gráfica 1. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g) de ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo. * $p < 0.05$ (U de Mann-Whitney).

Peso uterino

De acuerdo con nuestros resultados, se observó que el peso uterino de las ratas obesas es menor a comparación con las ratas delgadas (**Gráfica 2**). En la **Figura 12** se presentan cortes histológicos representativos del útero de ratas obesas y delgadas, se puede visualizar claramente la diferencia del tamaño del útero, el diámetro y el área endometrial reducida en ratas obesas a comparación del útero proveniente de animales delgados.



Gráfica 2. Media \pm e.e.m. del peso uterino (mg/100 g.p.c.) de las ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo. *p<0.05 (prueba de U de Mann-Whitney).

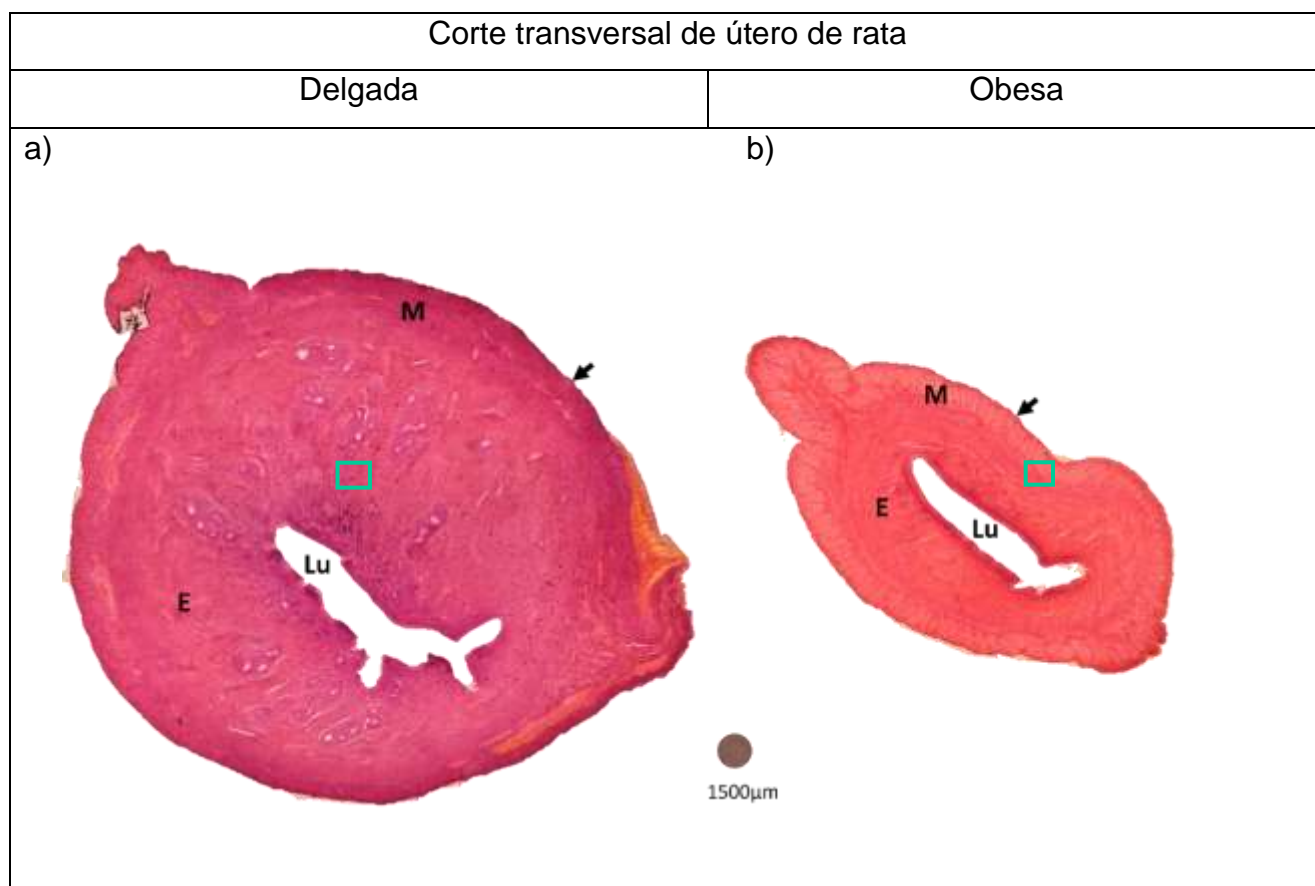
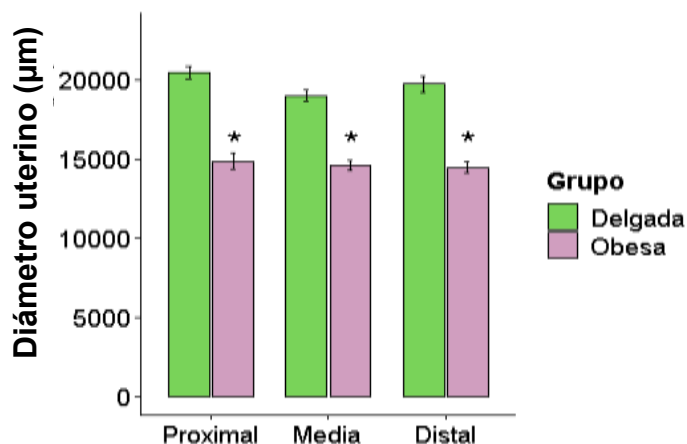


Figura 12. Corte transversal de útero de rata. El útero de la rata obesa b) presenta un tamaño reducido en comparación con rata delgada a). Tinción Hematoxilina Eosina. Aumento de 100x
Lu: Luz uterina, E: Endometrio, M: Miometrio, →perimetrio.

Diámetro del útero entre zonas

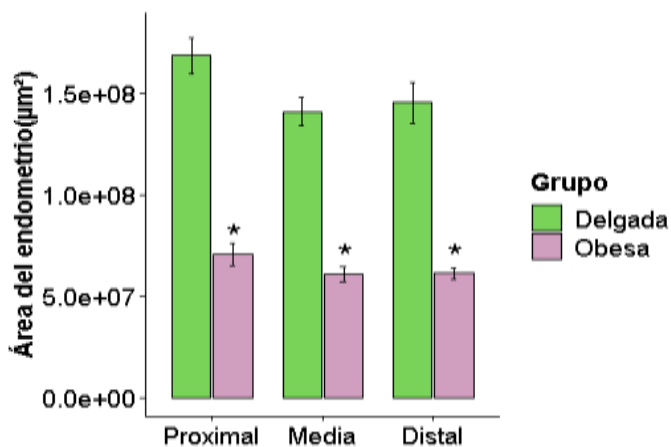
Las ratas obesas presentaron un menor diámetro de las tres zonas del cuerno uterino en comparación con las ratas delgadas (**Gráfica 3**).



Gráfica 3. Media \pm e.e.m. del diámetro del grupo de ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo y 30 cortes por cada individuo. *p<0.05 (prueba de U de Mann-Whitney).

Área endometrial

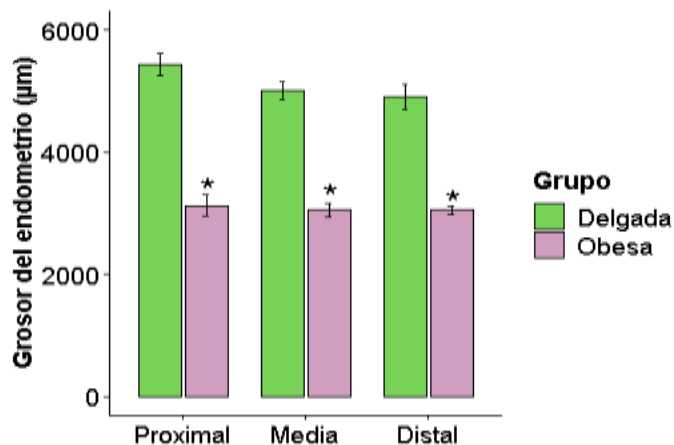
En relación con el área endometrial de las tres zonas del cuerno uterino, se encontraron diferencias significativas entre las ratas obesas y delgadas. En las tres zonas del cuerno uterino las ratas obesas presentaban un área menor en comparación con las ratas delgadas (**Gráfica 4**).



Gráfica 4. Media \pm e.e.m. del grosor del endometrio en el grupo de ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo y 30 cortes por individuo. *p<0.05 (prueba de U de Mann-Whitney).

Grosor del endometrio

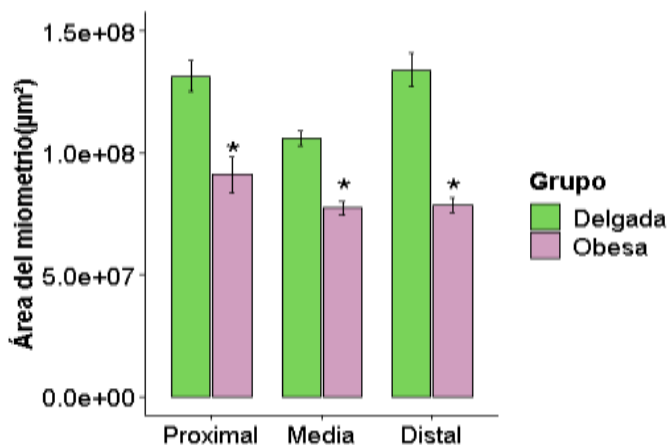
Las ratas obesas presentaron un área endometrial reducida en las tres zonas del cuerno uterino a diferencia de las ratas delgadas (**Gráfica 5**).



Gráfica 5. Media \pm e.e.m. del grosor del endometrio en el grupo de ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo y 30 cortes por individuo. *p<0.05 (prueba de U de Mann-Whitney).

Área miometrial

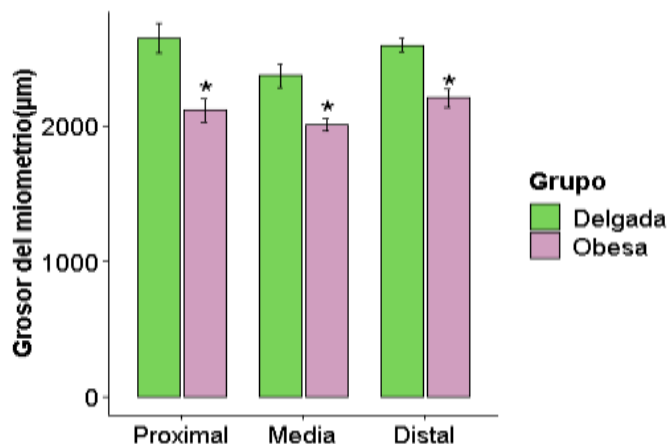
El análisis del área miometrial de las tres zonas del cuerno uterino mostró que las ratas obesas presentan un decremento del área miometrial en las tres zonas del cuerno uterino a diferencia de las ratas delgadas (**Gráfica 6**).



Gráfica 6. Media \pm e.e.m. del área del miometrio (µm²) entre las zonas proximal, medial y distal del útero en el grupo de ratas delgadas y obesas, n=4 por grupo. *p<0.05 (prueba de U de Mann-Whitney).

Grosor del miometrio

El análisis del grosor de miometrial muestra que las ratas obesas presentaron un área miometrial significativamente menor en comparación con las ratas delgadas (**Gráfica 7**).



Gráfica 7. Medias \pm e.e.m. del grosor del miometrio (μm) de ratas delgadas y obesas con una $n=4$ por grupo. $*p<0.05$ (prueba de U de Mann-Whitney).

Número de glándulas uterinas

En los animales delgados, el análisis histológico reveló una mayor cantidad de glándulas uterinas diseminadas alrededor de la luz uterina, en comparación con las ratas obesas (**Figura 13**).

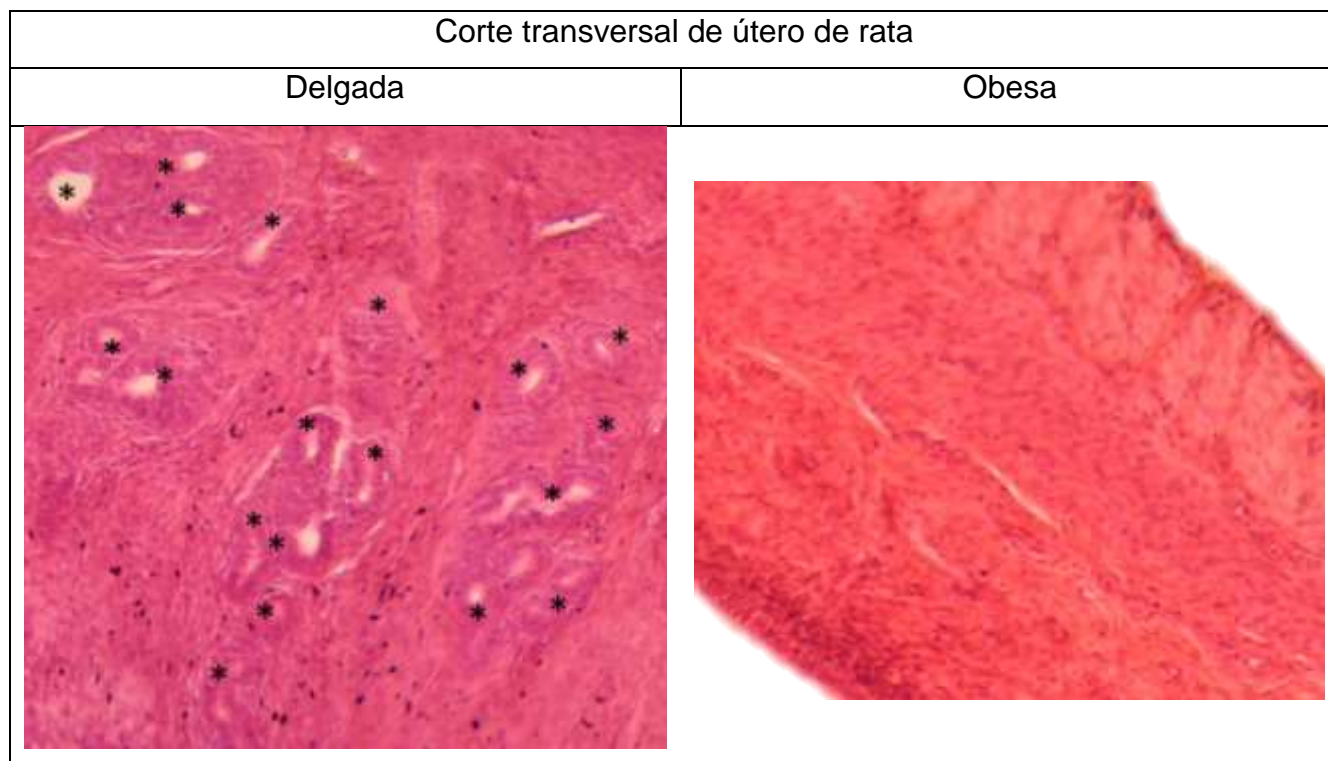
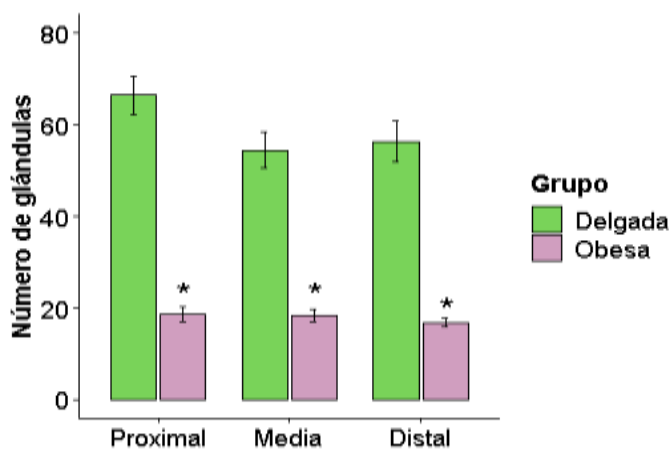


Figura 13. Corte uterino de ratas delgadas y obesas, teñido con Hematoxilina y Eosina y observado con un aumento de 100x. En la imagen de la izquierda, se pueden distinguir claramente las glándulas endometriales, indicadas por asteriscos, mientras que en el tejido uterino de las hembras obesas no se observan glándulas endometriales, lo que respalda los resultados obtenidos.



Gráfica 8. Media \pm e.e.m. del número de glándulas presentes en las ratas delgadas y obesas, $n=4$ por grupo y 30 cortes por cada rata. * $p<0.05$ (prueba de U de Mann-Whitney).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que en el modelo de la rata Zucker obesa, se observa un menor peso y diámetro uterino de ratas obesas a los 90 días de edad en fase de diestro. Además, se aprecia una reducción en el grosor y área tanto de la capa endometrial como de la miometrial, lo que sugiere que la obesidad resulta en daños a nivel del tejido uterino.

La obesidad tiene diversos efectos nocivos sobre la reproducción humana (*Mintziori et al., 2020*). Aunque las mujeres con sobrepeso u obesidad pueden concebir de manera natural, presentan una fecundidad reducida (*Gesink Law et al., 2007; Loy et al., 2018*). Los impactos clínicos de la obesidad en la infertilidad femenina han sido ampliamente documentados, un mecanismo posible es que la obesidad afecte la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, resultando en perturbaciones de la función ovulatoria (*Broughton y Moley, 2017; Gambineri et al., 2019*). La oligo-ovulación o anovulación es común en mujeres con sobrepeso u obesidad, especialmente aquellas con síndrome de ovario poliquístico (*Silvestris et al., 2018*). Incluso después de restaurar la ovulación, los resultados del embarazo en estas pacientes siguen estando lejos de ser satisfactorios, lo que sugiere que la calidad del oocito-embrión o el ambiente endometrial se ve afectado por un IMC elevado (*Alebić, 2022*).

Nuestros resultados indican un aumento de peso corporal en los animales obesos a la tercera semana de vida, lo cual concuerda con otros autores (*Bray et al., 1976; Puga y Colmenares et al., 2021*), este incremento del peso corporal se relaciona con un estado

de obesidad, conforme a la clasificación establecida por Lee (1929). Además, nuestros datos concuerdan con lo reportado por (Oana *et al.*, 2005), quienes establecen que el fenotipo de obesidad en las ratas Zucker fa/fa se manifiesta después de la tercera semana de vida y se mantiene hasta la edad adulta.

Bray y colaboradores (1976) reportaron que existe una relación entre el peso uterino y los niveles de 17β estradiol. Demostraron que en ratas Zucker obesas castradas se les administró diferentes dosis de 17β estradiol, estas mostraron un aumento en el peso uterino a diferencia de sus controles obesas intactas. En su trabajo concluyeron que el peso uterino reducido de la rata Zucker obesa puede deberse a una disminución en la estrogenización, otra posible explicación pudiera ser la presencia alterada de receptores a estrógenos en el tejido uterino de los animales obesos.

Un punto importante que notar es la disminución del endometrio en las ratas obesas Zucker, siendo el endometrio un tejido crucial para la implantación del embrión y su futuro desarrollo, la disminución del área y grosor de esta región uterina podría explicar la infertilidad de los animales. El desarrollo del endometrio es dependiente de hormonas esteroideas ováricas, principalmente del estrógeno (Greaves *et al.*, 2013; Hapangama *et al.*, 2015) que ejerce sus funciones a través de receptores nucleares: el receptor de estrógeno alfa ($E\alpha$), distribuido principalmente en el útero y el receptor de estrógeno beta ($E\beta$) distribuido en los ovarios (Couse *et al.*, 1997).

Se piensa el receptor alfa es esencial para preservar la fertilidad, en cambio se ha demostrado que, la activación selectiva de ER β podría disminuir la proliferación inducida por E α (Hall y McDonnell ,1999).

En el endometrio de animales delgados se ha evidenciado la expresión del ARNm del receptor de estrógeno y beta de estrógeno y sus isoformas en el endometrio normal y neoplásico sin embargo el mecanismo exacto de acción del estrógeno en el endometrio sigue siendo poco claro.

Trabajos como el de Lubahn y colaboradores (1993) apoyan que ratones con mutación en el ER mostraban compartimientos disminuidos de tejido estromal, epitelial y miometrial. A pesar de que el mecanismo de acción del estrógeno es poco claro, nuestros resultados apuntan que en nuestro modelo animal pareciera que los efectos de los estrógenos están desregulados por posibles alteraciones en los receptores.

Otra posible explicación a los cambios drásticos observados en el tamaño del útero y en la disminución de glándulas puede ser debido a cambios en otras moléculas como la kisspeptina y su receptor, pues se ha mostrado su participación en el desarrollo uterino y en su mantenimiento funcional en la etapa adulta. León y colaboradores (2016) demostraron que ratonas knockout para el péptido kisspeptina o para su receptor tienen una disminución del 97% de glándulas endometriales y una reducción del 81% en el crecimiento uterino en el adulto. Por lo que es necesario analizar en nuestro modelo de

estudio la presencia del péptido y su receptor a nivel uterino para poder entender con mayor precisión lo que sucede en el útero de la rata obesa.

La formación de glándulas uterinas está regulada por diversos factores de crecimiento que participan en eventos de proliferación y diferenciación celular como el FGF-7, FGF-10, HGF, IGF-I (Gray *et al.*, 2001; Kelleher *et al.*, 2019; Spencer *et al.*, 2005), sin embargo, al momento no hay información sobre la presencia y vías de señalización de dichos factores en el útero de la rata obesa Zucker, por lo que esto también representa un área de oportunidad para poder mostrar en trabajo futuros como estos factores están modificados en el útero de la rata obesa.

El miometrio no solo participa en el trabajo de parto, sino que también en el transporte del embrión y de los espermatozoides (Lyons *et al.*, 1991). Se ha demostrado que la contractilidad miometrial está reducida en mujeres obesas y diabéticas, así como también en modelos animales de diabetes. Trabajos como el de Favaro y colaboradores (2021) muestran que la exposición del miometrio a altas concentraciones de glucosa es capaz de alterar la morfología miometrial.

Estas complicaciones se asocian con cambios en la expresión de factores de crecimiento como la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1R) encargado de regular la proliferación y diferenciación, este factor de crecimiento es regulado por el estrógeno.

La sobreexpresión de IGF1 en células musculares lisas de ratones promueve la hiperplasia miometrial y el crecimiento longitudinal de los cuernos uterinos, mientras que la ablación de IGF1 conduce a la hipoplasia miometrial. En nuestro modelo de estudio, la rata Zucker obesa presenta altos niveles de glucosa, lo cual podría sugerir que la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 podría estar alterado y que en su consecuencia el grosor y área del miometrio se ve reducido.

Este estudio no solo arroja luz sobre las consecuencias directas de la obesidad en la morfología uterina, sino que también abre nuevas rutas para futuras investigaciones. La comprensión detallada de los mecanismos subyacentes a estas alteraciones uterinas es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas específicas en mujeres obesas. Además, los resultados subrayan la importancia de integrar la gestión de la obesidad dentro de los enfoques de tratamiento para los trastornos reproductivos. Mirando hacia el futuro, es esencial ampliar estos estudios para incluir diferentes modelos animales y eventualmente traducir estos hallazgos a la práctica clínica.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, caracterizamos la morfología uterina de la rata Zucker del fenotipo obeso. Los resultados indican que la rata obesa exhibe una disminución significativa en la morfometría uterina. Estos resultados proporcionan evidencia de que la obesidad representa un impacto negativo en la regulación de las funciones reproductivas en un modelo animal de obesidad genética.

REFERENCIAS

- Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., Adams, R. J., Aekplakorn, W., Afsana, K., & Aguilar-Salinas, C. A. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, *390*(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Aguilar Benítez de Lugo, E., & Pinilla Jurado, L. (2006). La rata Zucker como modelo para el estudio de la función reproductora. *Endocrinología y Nutrición*, *53*(10), 592–598. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(06\)71155-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71155-X).
- Ajayi, A. F., & Akhigbe, R. E. (2020). Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, *6*, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>
- Alebić, M. Š. (2022). Endometrial receptivity and PCOS; endometrial gene expression specificities—literature review. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, *49*(2), 48.
- Aleixandre, A., & Miguel, M. (2008). Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades. *Endocrinología y Nutrición*, *55*(5), 217–222. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)70670-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)70670-3)

- Bellver, J., Marín, C., Lathi, R. B., Murugappan, G., Labarta, E., Vidal, C., Giles, J., Cabanillas, S., Marzal, A., & Galliano, D. (2021). Obesity affects endometrial receptivity by displacing the window of implantation. *Reproductive Sciences*, *28*(11), 3171–3180.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s43032-021-00631-1>
- Bellver, J., Pellicer, A., García-Velasco, J. A., Ballesteros, A., Remohí, J., & Meseguer, M. (2013). Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertility and Sterility*, *100*(4), 1050–1058.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.001>.
- Bivens, C. L. M., & Olster, D. H. (1997). Abnormal estrous cyclicity and behavioral hyporesponsiveness to ovarian hormones in genetically obese Zucker female rats. *Endocrinology*, *138*(1), 143–148.
<https://doi.org/10.1210/endo.138.1.4849>
- Bray, G. A., Saiduddin, S., York, D. A., & Swerdloff, R. S. (1976). Effect of estradiol on uterine weight, thyroid function, food intake, and pituitary weight of genetically obese (fatty-Zucker) and lean rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *153*(1), 88–91.
<https://doi.org/10.3181/00379727-153-39486>
- Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*, *107*(4), 840–847.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>

- Bryda, E. C. (2013). The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Missouri Medicine*, 110(3), 207.
- Caravaca Rodríguez, F. P., Castel Genis, J. M., Guzmán Guerrero, J. L., Delgado Pertíñez, M., Mena Guerrero, Y., Alcalde Aldea, M. J., & González Redondo, P. (2005). *Bases de la producción animal* (Vol. 61). Catálogo de Publicaciones de la Universidad de Sevilla. Serie manuales Universitarios. <https://books.google.es/books?id=YQxTe3v1GqkC>
- Chávez-Genaro, R., Toledo, A., Hernández, K., & Anesetti, G. (2022). Structural and functional changes in rat uterus induced by neonatal androgenization. *Journal of Molecular Histology*, 53(6), 903–914.
- Chelich, A. . M., & Edmonds, E. S. (1981). Copulatory behavior and reproductive capacity of the genetically obese female Zucker rat. *Physiology & Behavior*, 27(2), 331–335. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90276-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90276-6).
- Chua Jr, 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. <https://doi.org/10.1126/science.271.5251.994>
- Comstock, I. A., Kim, S., Behr, B., & Lathi, R. B. (2015). Increased body mass index negatively impacts blastocyst formation rate in normal responders undergoing in vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32, 1299–1304. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10815-015-0515-1>

Cordeiro da Silva, E. I. (2020). *Anatomia e Fisiologia do Sistema Reprodutivo dos Animais Domésticos* (E. I. Cordeiro da Silva, Ed.).

<https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=rrxtEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=Anatomia+e+Fisiologia+do+Sistema+Reprodutivo+dos+Animais+Dom%C3%A9sticos+De+Emanuel+Isaque+Cordeiro+da+Silva+%C2%B7+2020&ots=4kpzDVR594&sig=yQPOPnOhhS2Yao5f6UYKEdJ521Q#v=onepage&q=Anatomia%20e%20Fisiologia%20do%20Sistema%20Reprodutivo%20dos%20Animais%20Dom%C3%A9sticos%20De%20Emanuel%20Isaque%20Cordeiro%20da%20Silva%20%C2%B7%202020&f=false>

Couse, J. F., Lindzey, J., Grandien, K., Gustafsson, J.-A., & Korach, K. S. (1997).

Tissue Distribution and Quantitative Analysis of Estrogen Receptor- α (ER α) and Estrogen Receptor- β (ER β) Messenger Ribonucleic Acid in the Wild-Type and ER α -Knockout Mouse. *Endocrinology*, 138(11), 4613–4621.

<https://doi.org/10.1210/endo.138.11.5496>

Doulberis, M., Papaefthymiou, A., Polyzos, S. A., Katsinelos, P., Grigoriadis, N., Srivastava, D. S., & Kountouras, J. (2020). Rodent models of obesity.

Minerva Endocrinologica, 45(3), 243–263.

<https://doi.org/https://doi.org/10.23736/S0391-1977.19.03058-X>

Favaro, R. R., Morales-Prieto, D. M., Herrmann, J., Sonnemann, J., Schleussner, E., Markert, U. R., & Zorn, T. M. T. (2021). Influence of high glucose in the

expression of miRNAs and IGF1R signaling pathway in human myometrial explants. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(6), 1513–1522.

<https://doi.org/10.1007/s00404-020-05940-5>

- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: pathophysiology and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Gambineri, A., Laudisio, D., Marocco, C., Radellini, S., Colao, A., Savastano, S., & Obesity Programs of nutrition Research and Assessment (OPERA) group, E. (2019). Female infertility: which role for obesity? *International Journal of Obesity Supplements*, 9(1), 65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
- Gartner, L. P. (2020). *Textbook of Histology: Textbook of Histology E-Book* (Elsevier Health Sciences, Ed.; 5th ed.). Elsevier Health Sciences.
<https://books.google.com.mx/books?id=PvLJDwAAQBAJ>
- Gartner, L. P. (2021). *Texto de histología: Atlas a color* (Elsevier Health Sciences, Ed.; 5th ed.). Elsevier Health Sciences.
<https://books.google.com.mx/books?id=rVsIEAAAQBAJ>
- Gesink Law, D. C., Macle hose, R. F., & Longnecker, M. P. (2007). Obesity and time to pregnancy. *Human Reproduction*, 22(2), 414–420.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del400>
- Gray, C. A., Bartol, F. F., Tarleton, B. J., Wiley, A. A., Johnson, G. A., Bazer, F. W., & Spencer, T. E. (2001). Developmental Biology of Uterine Glands. *Biology of Reproduction*, 65(5), 1311–1323.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod65.5.1311>

- Greaves, E., Collins, F., Critchley, H. O. D., & Saunders, P. T. K. (2013). ER β -dependent effects on uterine endothelial cells are cell specific and mediated via Sp1. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *28*(9), 2490–2501.
<https://doi.org/10.1093/humrep/det235>
- Hall, J. M., & McDonnell, D. P. (1999). The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*, *140*(12), 5566–5578.
<https://doi.org/10.1210/endo.140.12.7179>
- Hapangama, D. K., Kamal, A. M., & Bulmer, J. N. (2015). Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Human Reproduction Update*, *21*(2), 174–193. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu053>
- Hardie, L. J., Rayner, D. V., Holmes, S., & Trayhurn, P. (1996). Circulating Leptin Levels Are Modulated by Fasting, Cold Exposure and Insulin Administration in Lean but not Zucker (fa/fa) Rats as Measured by ELISA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *223*(3), 660–665.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0951>.
- lída, M., Murakami, T., Ishida, K., Mizuno, A., Kuwajima, M., & Shima, K. (1996). Substitution at Codon 269 (Glutamine→ Proline) of the Leptin Receptor (OB-R) cDNA Is the Only Mutation Found in the Zucker Fatty (fa/fa) Rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *224*(2), 597–604.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1070>.

- Keen-Rhinehart, E., Kalra, S. P., & Kalra, P. S. (2004). Leptin-Receptor Gene transfer into the Arcuate Nucleus of Female Fatty Zucker Rats Using Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors Stimulates the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis. *Biology of Reproduction*, *71*(1), 266–272. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.025858>
- Kelleher, A. M., DeMayo, F. J., & Spencer, T. E. (2019). Uterine Glands: Developmental Biology and Functional Roles in Pregnancy. *Endocrine Reviews*, *40*(5), 1424–1445. <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/er.2018-00281>
- Lee, M. O. (1929). DETERMINATION OF THE SURFACE AREA OF THE WHITE RAT WITH ITS APPLICATION TO THE EXPRESSION OF METABOLIC RESULTS. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *89*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1929.89.1.24>
- León, S., Fernandois, Daniela., Sull, A., Sull, Judith., Calder, Michele., Hayashi, Kanako., Bhattacharya, Moshmi., Power, Stephen., Vilos, G. A., & Vilos, A. G. (2016). Beyond the brain-peripheral kisspeptin signaling is essential for promoting endometrial gland development and function. *Scientific Reports*, *6*(1), 29073. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/srep29073>
- Loy, S. L., Cheung, Y. B., Soh, S. E., Ng, S., Tint, M. T., Aris, I. M., Bernard, J. Y., Chong, Y. S., Godfrey, K. M., & Shek, L. P. (2018). Female adiposity and time-to-pregnancy: a multiethnic prospective cohort. *Human Reproduction*, *33*(11), 2141–2149. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/humrep/dey300>

- Lubahn, D. B., Moyer, J. S., Golding, T. S., Couse, J. F., Korach, K. S., & Smithies, O. (1993). Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(23), 11162–11166.
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11162>
- Lyons, E. A., Taylor, P. J., Zheng, X. H., Ballard, G., Levi, C. S., & Kredentser, J. V. (1991). Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertility and Sterility*, *55*(4), 771–774. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54246-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54246-0)
- Machado, D. A., Ontiveros, A. E., & Behringer, R. R. (2022). *Mammalian uterine morphogenesis and variations* (pp. 51–77).
<https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2021.12.004>
- Matamoros Pínel, R., & Salinas Pérez, P. (2017). *Fundamentos de fisiología y endocrinología reproductiva en animales domésticos* (RIL Editores, Ed.; 1st ed.). RIL Editores. <https://books.google.com.mx/books?id=NY8kEAAAQBAJ>
- Medenica, Sanja., Spoltore, M. Elena., Ormazabal, Paulina., Marina, Ljiljana. V., Sojat, A. Stefan., Faggiano, Antongiulio., Gnessi, Lucio., Mazzilli, Rossella., & Watanabe, Mikiko. (2022). Female infertility in the era of obesity: The clash of two pandemics or inevitable consequence? *Clinical Endocrinology*, *98*(2), 141–152. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cen.14785>
- Mintziori, G., Nigdelis, M. P., Mathew, H., Mousiolis, A., Goulis, Dimitrios. G., & Mantzoros, Christos. S. (2020). The effect of excess body fat on female and

male reproduction. *Metabolism*, 107, 154–193.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154193>.

Mittwede, P. N., Clemmer, J. S., Bergin, P. F., & Xiang, L. (2016). Obesity and critical illness: insights from animal models. *Shock (Augusta, Ga.)*, 45(4), 349–358. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000512>

Oana, F., Takeda, H., Hayakawa, K., Matsuzawa, A., Akahane, S., Isaji, M., & Akahane, M. (2005). Physiological difference between obese (fa/fa) Zucker rats and lean Zucker rats concerning adiponectin. *Metabolism*, 54(8), 995–1001. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.02.016>

Ochoa, L. I. (2001). *NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*.

Ovalle, W. K., & Nahirney, P. C. (2021). *Netter. Histología esencial: con correlación histopatológica* (W. K. Ovalle & P. C. Nahirney, Eds.; 3rd ed.). Elsevier Health Sciences.

Picó, Catalina., Sánchez, Juana., Oliver, Paula., & Palou, Andreu. (2002). Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (fa/fa) Zucker rats. *Obesity Research*, 10(9), 932–938.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/oby.2002.127>

Provost, M. P., Acharya, K. S., Acharya, C. R., Yeh, J. S., Steward, R. G., Eaton, J. L., Goldfarb, J. M., & Muasher, S. J. (2016). Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted

Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertility and Sterility*, 105(2), 364–368.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.015>

Puga y Colmenares, M. C., Trujillo Hernández, A., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113636>

R Core Team. (2021). R: A language and environment for statistical computing. R

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: [https://www.R-](https://www.R-project.org/)

[project.org/](https://www.R-project.org/)

Rich-Edwards, J. W., Goldman, M. B., Willett, W. C., Hunter, D. J., Stampfer, M.

J., Colditz, G. A., & Manson, J. A. E. (1994). Adolescent body mass index

and infertility caused by ovulatory disorder. *American Journal of Obstetrics*

and Gynecology, 171(1), 171–177. [https://doi.org/10.1016/0002-](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)

[9378\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)

Ruiz Durá, M. F. (1988). *FUNDAMENTOS DE EMBRIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA*

DE LAS REPRODUCCIÓN (1st ed.). UNAM, Facultad de Ciencias,

Departamento de Biología.

SAIDUDDIN, SYED., BRAY, G. A., YORK, D. A., & SWERDLOFF, R. S. (1973).

Reproductive function in the genetically obese “fatty” rat. *Endocrinology*,

93(6), 1251–1256. <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/endo-93-6-1251>

Shamah-Levy T., Romero-Martínez M., Barrientos-Gutiérrez T., Cuevas-Nasu L.,

Bautista-Arredondo S., Colchero MA., Gaona-Pineda EB., Lazcano-Ponce

- E., Martínez-Barnetche J., Alpuche-Arana C., & Rivera-Dommarco J. (2022). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales* (1st ed.). Instituto Nacional de Salud Pública.
<https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/informes.php>
- Silvestris, E., De Pergola, G., Rosanía, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(22), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
- Spencer, T. E., Hayashi, K., Hu, J., & Carpenter, K. D. (2005). Comparative Developmental Biology of the Mammalian Uterus. *Current Topics in Developmental Biology*, 68, 85–122.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(05\)68004-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0070-2153(05)68004-0).
- Stern, J., Johnson, P. R., Greenwood, M. R. C., Zucker, L. M., & Hirsch, J. (1972). Insulin resistance and pancreatic insulin release in the genetically obese Zucker rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 139(1), 66–69. <https://doi.org/https://doi.org/10.3181/00379727-139-360>
- The Global Health Observatory. (2024, February 29). *Prevalence of obesity among adults, BMI >= 30 (age-standardized estimate) (%)*.
[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-(age-standardized-estimate)-(-))
- Treuting, P. M., Dintzis, S. M., & Montine, K. S. (2018). *Comparative Anatomy and Histology : A Mouse, Rat, and Human Atlas: Vol. Second edition*.

Academic Press. <https://bibliotecabuap.elogim.com/auth-meta/login.php?url=https%3a%2f%2fsearch.ebscohost.com%2flogin.aspx%3fdirect%3dtrue%26db%3de000xww%26AN%3d1204881%26lang%3des%26site%3ded-live%26scope%3dsite>

Ungerfeld, R. (2020). *Reproducción de los animales domésticos* (Grupo Asís Biomedica SL., Ed.).

Westwood, F. Russell. (2008). The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging. *Toxicologic Pathology*, 36(3), 375–384.
<https://doi.org/10.1177/0192623308315665>

Wise, L. A., Rothman, K. J., Mikkelsen, E. M., Sørensen, H. T., Riis, A., & Hatch, E. E. (2010). An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Human Reproduction*, 25(1), 253–264.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dep360>

World Health Organization. (2021, June 9). *Fact sheet – Obesity and overweight*.
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). *WHO European Regional Obesity Report 2022*. World Health Organization. Regional Office for Europe.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf?sequence=1>

Zucker, L. M., & Zucker, T. F. (1961). FATTY, A NEW MUTATION IN THE RAT. *Journal of Heredity*, 52(6), 275–278.
<https://academic.oup.com/jhered/article/52/6/275/920452>