

JUNIO

MES DE LA FERTILIDAD

FASEN

*Federación Argentina de Sociedades de
Endocrinología*

El impacto de la edad y el índice de masa corporal en la fertilidad femenina

Dr. Cristian Álvarez Sedó

Lic en Ciencias Biológicas, Máster y Doctor que en Bioquímica. Especialista en Embriología y Andrología Clínica y Genética Reproductiva. Director del Laboratorio de Embriología y Andrología de FERTILIA (Tucumán-Argentina). Director del Curso Superior de Formación en Biología de la Reproducción de SAMER.

Se ha descrito que entre los 20-24 años las mujeres cursan con su mayor capacidad fértil, después de esa etapa se produce una progresiva disminución de la fertilidad. Con el paso de los años la fertilidad comienza a declinar a partir de los treinta años, cayendo más rápidamente después de los 35 años, y es entre los 42-45 años donde la posibilidad de embarazo es poco frecuente (<5%) (1-2). Así mismo, los registros mundiales muestran un incremento significativo de la postergación de la maternidad, ocurriendo este fenómeno principalmente en países desarrollados, sumando así evidencia del impacto de la edad sobre la capacidad reproductiva de la mujer. Esto se muestra con el incremento de mujeres que consultan por infertilidad y edad reproductiva avanzada (> 38 años).

A este proceso de “envejecimiento” reproductivo se le conoce en la literatura como “aging” (3-4). Sin embargo, a pesar de que el concepto práctico de “aging” es claramente entendible, no es tan sencillo explicarlo desde el punto de vista celular, es decir, ¿de qué manera impacta el “aging” sobre el ovario y los ovocitos que hacen que su cantidad / calidad disminuyan significativamente? En el sentido de cantidad, debemos recordar que las mujeres nacen con un número limitado de folículos (óvulos = reserva ovárica), y que estos, mes a mes se van perdiendo en cada onda

folicular (yendo a la atresia o muerte celular). Así, hacia los 37 años las mujeres cuentan con 100.000 folículos, casi 10 a 15 veces menos que a los 20 años (5). Sin embargo, el mayor impacto de la edad ocurre sobre la calidad del ovulo, así varios estudios han demostrado que hay un efecto significativo de la edad en la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular, en la estructura del citoesqueleto/microtúbulos, en el ensamblaje de la cromatina, y la meiosis, siendo este último mecanismo el más afectado. Esta alteración origina las aneuploidías ovocitarias (tanto en MI o en MII), y que posteriormente a la fecundación, afectan al desarrollo embrionario y su potencial de implantación, o así también mediante la formación de embarazos con cromosopatías (3). En este sentido, el 80% de los embriones producidos *in vitro*, de mujeres entre los 41-42 años, son aneuploides en comparación a mujeres menores de 35 años, en donde el 40% de los embriones son anormales (6) (Foto A). Si sumamos el efecto de la cantidad al de la calidad, nos da como resultado, a que la edad es el parámetro con mayor impacto al momento de hablar de capacidad reproductiva.

Como hemos mencionado el proceso de envejecimiento materno afecta la competencia de los ovocitos a través de su impacto en el citoplasma, así dentro las organelas más afectadas se encuentran las mitocondrias. Estas organelas son muy sensibles a cambios tales como el estrés oxidativo, lipotoxicidad, etc., que promueven una disfunción mitocondrial, y por consiguiente alteraciones en los mecanismos moleculares y celulares más importantes (3, 7) (Foto B). Este mecanismo se ha observado de manera similar en pacientes con altos índices de masa corporal (>25-30 kg/m²) (8).

Los trastornos reproductivos asociados a la obesidad, incluyen desórdenes ovulatorios, disminución de las tasas de concepción, infertilidad, pérdida temprana del embarazo, anomalías congénitas, y bajas tasas de éxito en los tratamientos de reproducción asistida (TRA). Un estudio realizado en 45.000 ciclos de TRA, concluyó que el aumento de la obesidad se correlacionaba con una menor probabilidad de lograr el embarazo. Sin embargo, este efecto sólo se observó cuando se utilizaron ovocitos autólogos, así, cuando se usaron ovocitos de mujeres

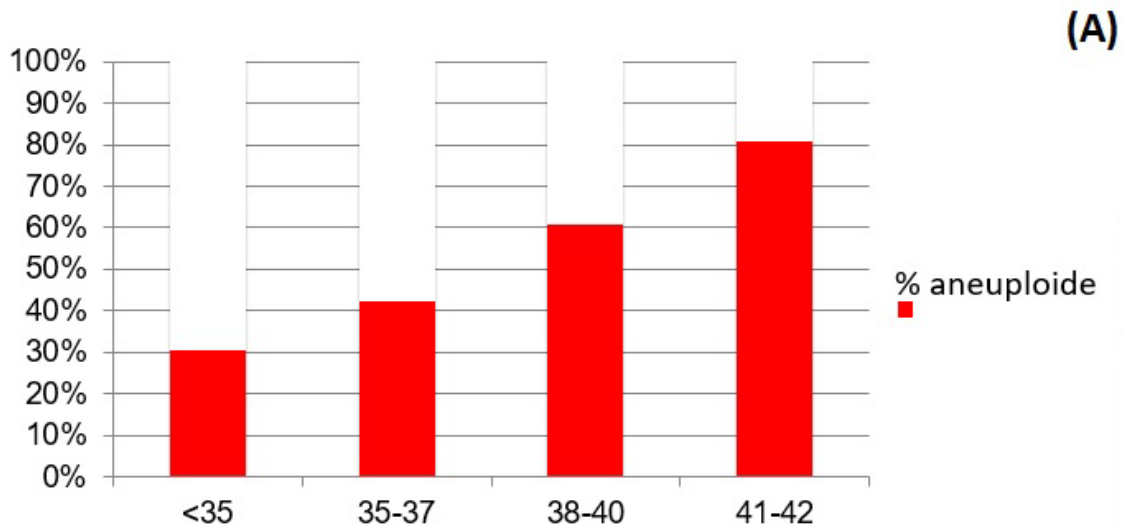
donantes con un peso normal, el efecto se mitigó. Estos datos indican claramente que un entorno de obesidad es perjudicial para la calidad del ovocito (9-10).

Los estudios en animales han indicado que la obesidad afecta significativamente la calidad de los ovocitos. Los modelos animales controlados, a los cuales se les suministró dietas altas en lípidos (DAL), con la idea de imitar a la obesidad y la disfunción metabólica en humanos, evidenciaron que se puede observar alteraciones en la meiosis, principalmente a nivel de la conformación del huso meiótico, desalineamiento de los cromosomas, lo cual conlleva a la pérdida temprana de la gestación. Así también, se evidenció un nivel aumentado de apoptosis (atresia) de folículos ováricos, menor tasa de ovocitos maduros, disfunción mitocondrial, lipotoxicidad, aumento de estrés oxidativo y apoptosis (11).

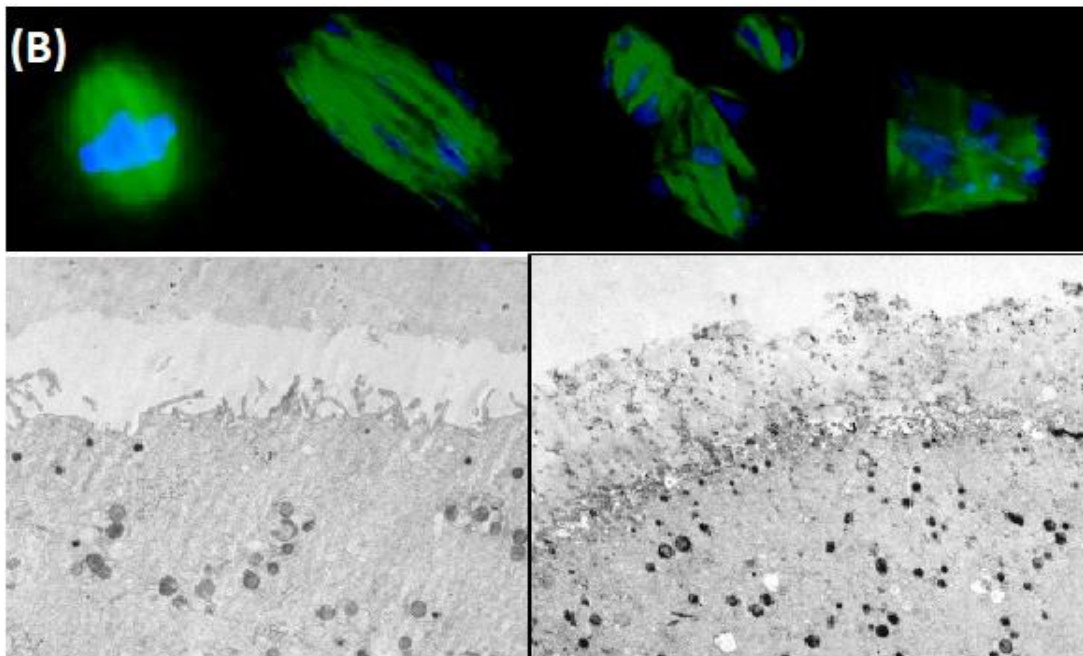
Finalmente, quiero mencionar que ambos eventos (envejecimiento y obesidad) presentan mecanismos similares en la afectación de la calidad ovocitaria, y así mismo, ambos se presentan hoy en día como causas de infertilidad prevalentes en algunas poblaciones.

Referencias bibliográficas:

1. Fritz MS. Clinical gynecologic endocrinology and infertility (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2011; 1138-1190.
2. Rizk Botros RMB, Garcia-Velasco Juan A, Sallam Hassan N. Infertility and assisted reproduction. Cambridge University Press, New York 2008; 643.
3. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
4. Miao YL1, Kikuchi K, Sun QY, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum Reprod Update* 2009;15(5):573-85
5. de Bruin JP, teVelde ER. Female reproductive ageing: Concepts and consequences. In: Tulandi T, Gosden RG, editors. *Preservation of Fertility*. London, UK: Taylor and Francis; 2004. p.3.
6. Alvarez Sedó C. Estudio Genético Pre-implantatorio para aneuploidías (PGT-A): una revisión crítica actualizada. *2018 Reproducción*; 33:21-43.
7. Alvarez Sedó C, M. Baronio, F. Nodar, I. Mancisidor, C. Wojcik, V. Rawe. Proteasome dynamics during oocyte maturation and their relationship with cytoplasmic morphology. *2012 Fertil Steril*; 98: S153.
8. Erica Silvestris, Giovanni de Pergola, Raffaele Rosania, Giuseppe Loverro. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2018) 16:22
9. Grindler N and Moley K. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Mol Hum Reprod*, 2013; 19(8):486–494.
10. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26:245–252.
11. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One*. 2012;7, e49217.



(A). Porcentaje de aneuploidías cromosomas según edad maternal. Estudio realizado en los 23 pares cromosomas mediante aCGH (array - Hibridación genómica comparada) y NGS (Secuenciación de Nueva Generación) en más de 1500 embriones humanos (6).



(B). En la parte superior izquierda se puede observar la alineación correcta de los microtúbulos y cromosomas en la placa metafásica del ovocito, al lado derecho se puede observar las alteraciones al mismo nivel en ovocitos de mujeres con edad reproductiva avanzada. En la parte inferior se puede observar microfotografías de microscopía electrónica donde se evidencian las diferencias a nivel mitocondrial (forma, cantidad y disposición) entre ovocitos jóvenes (abajo izquierda) y ovocitos “envejecidos” (abajo derecha) (7).