

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

CÓMO AFECTA LA OBESIDAD Y LA VITAMINA D A LA FERTILIDAD EN AMBOS SEXOS

HOW DOES AFFECT THE OBESITY AND VITAMIND D TO FERTILITY IN BOTH
SEX

AUTOR

D.ª AMANDA GARCÍA PEÑA

DIRECTOR

Prof.ª MANUEL MARTÍN GONZÁLEZ



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico

2019/2020

Convocatoria

Junio

Índice

Índice.....	2
1. INTRODUCCION.....	1
2. METODOLOGÍA	3
3. RESULTADOS.....	4
4. DISCUSION.....	10
4.1 <i>Obesidad y vitamina D.....</i>	10
4.2 <i>Vitamina D y Fertilidad</i>	11
4.3 <i>Obesidad y fertilidad.....</i>	12
4.4 <i>Obesidad y Técnicas de Reproducción Asistida.....</i>	13
4.5 <i>Vitamina D y Técnicas de Reproducción Asistida.</i>	15
5. CONCLUSIONES.....	16
6. BIBLIOGRAFÍA.....	17

Ilustración 1. Flujograma del proceso de selección de artículos⁵

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica⁶

Y

CÓMO AFECTA LA OBESIDAD Y LA VITAMINA D A LA FERTILIDAD EN AMBOS SEXOS

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica de prevalencia creciente que se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud actuales a nivel mundial afectando a todos los aspectos biopsicosociales incluyendo la reproducción. En la función reproductiva se ha detectado, mediante estudios observacionales e intervencionistas, una relación proporcional entre el Índice de masa corporal (IMC) y la infertilidad tanto en hombres, afectando a la calidad del espermatozoide, como en mujeres dificultando o impidiendo el embarazo. El papel que desempeña la acumulación de grasa en los tejidos modifica procesos metabólicos que afectan a la fertilidad negativamente debido al efecto de la lipotoxicidad a nivel celular; tanto en el ovocito y el embrión, en el caso femenino como en los espermatozoides en el caso masculino; como a su impacto a nivel orgánico. La Vitamina D juega un papel bien conocido en la homeostasis del calcio y el fósforo, la evidencia sugiere, en base al hallazgo del receptor de Vitamina D y de enzimas que la metabolizan en tejidos reproductivos, que la Vitamina D también desarrolla un papel significativo en los procesos de reproducción en ambos sexos. Diversos estudios muestran resultados positivos en cuanto a la administración de vitamina D en concepción espontánea, no obstante, donde los resultados son más significativos es en el tratamiento previo a las técnicas de reproducción asistida y en determinadas afecciones como el síndrome de ovario poliquístico o la endometriosis. Hay una correlación inversa entre la vitamina D y la obesidad, siendo esta última la responsable de la deficiencia de la primera, sin embargo, no existe evidencia sólida sobre si ambas actúan sinérgicamente.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease of increasing prevalence that has become one of the world's major health problems worldwide affecting all biopsychosocial aspects including reproduction. Reproductive function has identified, through observational and interventional studies, a proportional relationship between Body Mass Index (BMI) and infertility in both men, affecting sperm quality, and women hindering or preventing pregnancy. The role that fat accumulation plays in tissues modifies metabolic processes that affect fertility negatively due to the effect of lipotoxicity at the cellular level; both in the oocyte and embryo, in the female case and in sperm in the male case; impact on

an organic level. Vitamin D plays a well-known role in calcium and phosphate homeostasis, evidence suggests, based on the finding of the vitamin D receptor and enzymes that metabolize it in reproductive tissues, that Vitamin D also plays a significant role in reproduction processes in both sexes. Several studies show positive results in vitamin D administration in spontaneous conception, however, where the results are most significant is in the treatment prior to assisted reproduction techniques and in certain conditions such as polycystic ovary syndrome or endometriosis. There is an inverse correlation between vitamin D and obesity, the latter being responsible for the deficiency of the former, however, there is no solid evidence as to whether both act synergistically.

PLABRAS CLAVES

Obesidad, infertilidad, lipotoxicidad, fertilidad, técnicas de reproducción asistida.

KEY WORDS

Obesity, infertility, lipotoxicity, fertility, assisted reproductive techniques.

1. INTRODUCCION

La obesidad se ha convertido en un problema de salud a nivel global alcanzando proporciones epidémicas, llegando a haber, en 2016, más de 1900 millones de adultos con sobrepeso y más de 650 millones de obesos. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha triplicado desde 1975, donde esta era de un 4%, en 2016, la prevalencia subió a más de un 18% (OMS, 2020). Con estas cifras y sabiendo que la obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 y el sobrepeso con IMC igual o superior a 25, se ha estudiado el papel que desempeña este aumento del IMC en evolución negativa de la concepción, demostrándose que las mujeres en edad reproductiva que presentan obesidad o sobrepeso llevan asociado un mayor riesgo de irregularidades en la menstruación, patologías endometriales e infertilidad (Broughton & Moley, 2017). Aun en el caso de embarazo las mujeres obesas presentan mayores tasas de complicaciones como preeclampsia, partos pretérmino, diabetes gestacional o cesáreas (Broughton & Moley, 2017).

Las consecuencias clínicas de la obesidad en el mecanismo reproductivo de la mujer se deben a una modificación funcional en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario debido a la resistencia a la insulina de los tejidos, que provoca unos niveles altos de insulina en la circulación, lo que supone la inducción de la producción ovárica de andrógenos (Bosdou, Konstantinidou, Anagnostis, Kolibianakis, & Goulis, 2019). Estas hormonas son aromatizadas a estrógenos a altas velocidades debido a la abundancia de tejido adiposo. Todo esto conlleva a una retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario influyendo en la producción de gonadotropinas (Broughton & Moley, 2017). La hiperinsulinemia provocada por la obesidad, también juega un papel importante en la patogénesis y la acentuación del síndrome de ovario poliquístico (Broughton & Moley, 2017). Así mismo sucede con los hombres, en los que la obesidad menoscaba el papel de la testosterona aromatizada en estrógenos en los tejidos periféricos donde se encuentra el mayor depósito de grasa, dando lugar a una serie de reacciones enzimáticas retroalimentadas negativamente, que abocan en el aumento de reacciones oxidativas y este a su vez en un estrés oxidativo, resultando en el daño del ADN espermático.

La función de la vitamina D está bien definida en la regulación del metabolismo y absorción del calcio y su función en la homeostasis del fosfato, influyendo así en la mineralización ósea (Lerchbaum & Rabe, 2014). No obstante, la evidencia cada vez

aporta más información sobre la trascendencia de la Vitamina D en otros procesos como en diferentes tipos de tumores, enfermedades inmunológicas, alteraciones metabólicas y musculares, así como reproductivas (Editor, 2012). Para prevenir estas afecciones las concentraciones de Vitamina D deben ser mayores o iguales a 30 ng/mL siendo deficientes las concentraciones menores a 20 ng/mL (Editor, 2012). Centrándonos en el papel que desempeña en la fertilidad, en la fisiología del aparato reproductivo femenino el receptor de vitamina D está presente en los ovarios, útero, placenta, hipófisis e hipotálamo (Irani & Merhi, 2014). En la función reproductiva masculina hay estudios que evidencian la relación entre las concentraciones de vitamina D y la calidad del semen y las condiciones androgénicas debido a la presencia del receptor de vitamina D, VDR, y enzimas que metabolizan la Vit D en espermatozoides maduros (Bosdou et al., 2019).

La infertilidad es definida como el fracaso para conseguir un embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección. El porcentaje apreciado de esta afección en todo el mundo es de un 8%-12% en parejas en edad reproductiva, siendo el número de personas afectadas mayor a 186 millones (Vander Borgh & Wyns, 2018a). El origen de esta patología del sistema reproductivo es multifactorial, debido a factores comunes a ambos géneros como hipogonadismo, hiperprolactinemia, trastornos de la función ciliar, fibrosis quística, infecciones, enfermedades sistémicas y factores relacionados con el estilo de vida; así como factores específicos femeninos insuficiencia ovárica prematura, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, fibromas uterinos y pólipos; del mismo modo existen causas específicas masculinas relacionadas con problemas testiculares o con parámetros seminales (Vander Borgh & Wyns, 2018b).

Las técnicas de reproducción asistida (TRA), debido al alza en las últimas décadas de la infertilidad o subfertilidad, se han convertido en un valioso recurso para conseguir la concepción. En España el 9% de los nacimientos de 2018 fueron fruto de las técnicas de reproducción asistida. (*Encuesta de Fecundidad 2018 Metodología*, 2019)

Existe evidencia de que la presencia de sobrepeso u obesidad de las parejas que se someten a las TRA dificulta el resultado positivo de ésta, las posibilidades de éxito disminuyen con cada punto que aumenta el IMC (Best, Avenell, & Bhattacharya, 2017). En el caso de la mujer que se somete a técnicas de reproducción asistida, la obesidad tiene consecuencias nocivas en las tasas de nacimientos vivos, en los ovocitos, en el endometrio así como efectos adversos en la implantación del embrión (Broughton & Moley, 2017). En el mismo ámbito, pero en el caso masculino y debido a un elevado IMC, se produce

una alteración en las características del semen y según la evidencia la probabilidad de un embarazo que no derive en un nacimiento vivo es significativamente mayor (Campbell, Lane, Owens, & Bakos, 2015).

La vitamina D en los procesos de reproducción asistida está siendo objeto de estudio en los últimos años y ha mostrado su influencia en el ámbito de la fertilidad tanto en animales como en humanos. En fecundación in vitro se ha demostrado una mayor consecución de resultados positivos en mujeres con niveles suficientes de Vitamina D (Zhao et al., 2018). También parece ser que su importancia es clave en la calidad de los ovocitos, a través de la evaluación de las células del cumulus y de la granulosa del folículo, así como en la receptividad endometrial. Del mismo modo se ha demostrado que el papel de esta vitamina influye en la tasa de nacidos vivos (Paffoni et al., 2019).

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es conocer la relevancia de la vitamina D y de la obesidad en la función reproductiva tanto natural como en las técnicas artificiales, así como la relación existente entre obesidad y vitamina D.

Los objetivos específicos son:

1. La relación entre la Obesidad y los niveles de vitamina D.
2. Como influye la Obesidad masculina y femenina en la Infertilidad.
3. Relación entre Vitamina D e infertilidad.
4. Influencia de la obesidad en las técnicas de reproducción asistida.
5. Efecto de la Vitamina D en las técnicas de reproducción asistida.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica en enero de 2020 y para ello se utilizó la base de datos digital biomédica PUBMED. La búsqueda se produjo a partir de una pregunta clínica estructurada PICO con la combinación de los descriptores en lenguaje natural: obesity, infertility, lipotoxicity, vitamin D, 25(OH)D, assisted reproductive techniques, fertility; como también fueron usados descriptores en términos MESH Fertilization in Vitro and Body Mass Index. La estrategia de búsqueda fue realizada con la combinación de los términos anteriores a través de los operadores booleanos “AND” y “OR”. Los criterios de selección usados para la elección de los artículos fueron: revisión sistemática y metaanálisis, aplicado solo para humanos e incluyendo los artículos publicados en los últimos 10 años. Los estudios seleccionados tenían como medida de resultado la relación

entre la obesidad y el déficit de vitamina D con la fertilidad en hombres y mujeres y su influencia en las técnicas de reproducción asistida.

3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda utilizada reveló un total de 254 artículos, aplicando los criterios de selección ya mencionados, la base de datos identificó un total de 86 artículos, excluyendo 168 artículos por no contener información relevante sobre el tema tratado. Después de la lectura del título y resumen de esos artículos fueron seleccionados 24. Tras la lectura completa de los artículos 10 fueron excluidos, por basar las conclusiones en estudios realizados hace más de dos décadas o por ser llevados a cabo en un país determinado y no ser aplicables al resto de la población, por lo que el número de artículos incluidos en esta revisión bibliográfica son 14

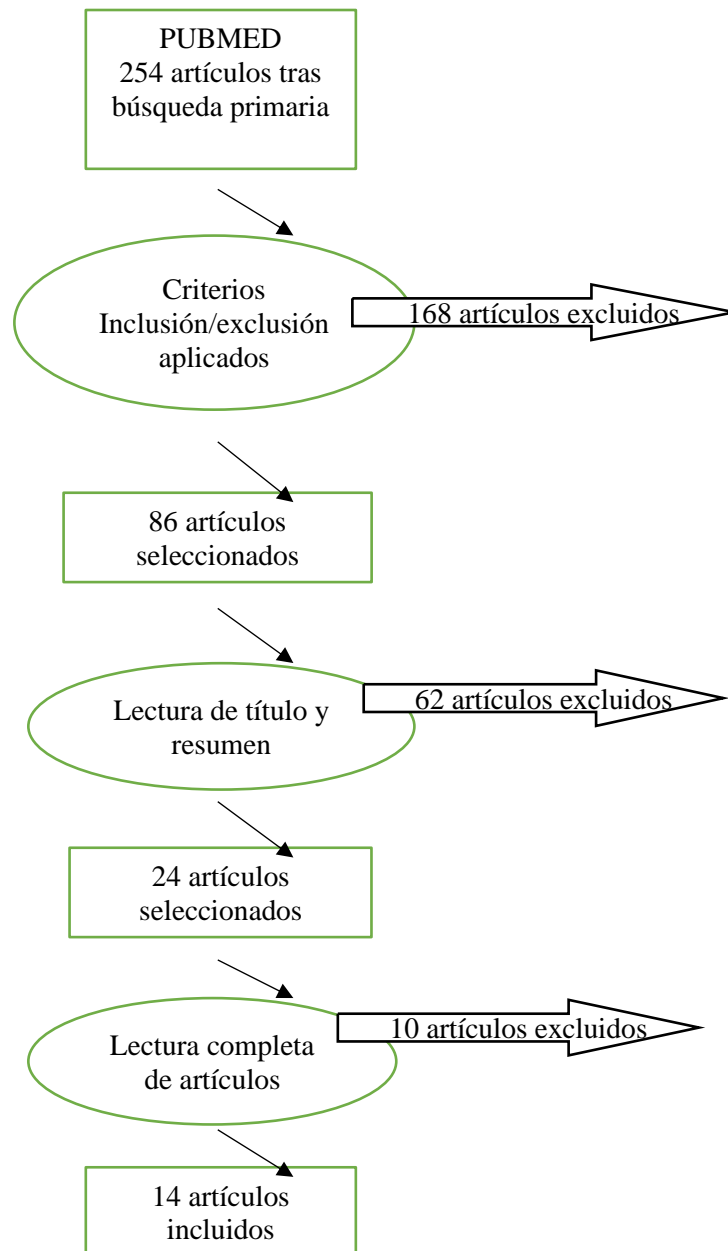


Ilustración 1. Flujograma del proceso de selección de artículos

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

TÍTULO	AUTOR	DISEÑO	HALLAZGOS
OBESITY AND FEMALE INFERTILITY: POTENTIAL MEDIATORS OF OBESITY'S IMPACT	Darcy Broughton, M.D. and Kelle H. Moley, M.D.	Revisión Sistemática	El impacto negativo de la obesidad en el ovocito, endometrio y la implantación del embrión
VITAMIN D AND OBESITY: TWO INTERACTING PLAYERS IN THE FIELD OF INFERTILITY	Julia k. Bosdou, Eirini Konstantinidou, Panagiotis Anagnostis, Eftratis Kolibianakis and Dimitrios G. Goulis	Revisión Sistemática	Vitamina D: en hombres aumenta la motilidad, testosterona y morfología espermática. En mujeres se ve aumentadas las tasas de embarazo Obesidad: en hombres esta asociada con la reducción del potencial reproductivo y el daño del ADN espermático. En mujeres esta vinculada a menor tasa de embarazos espontáneos y una mayor tasa de abortos espontáneos
BMI IN RELATION TO SPERM COUNT: AN UPDATED SYSTEMATIC REVIEW AN COLLABORATIVE META-ANALYSIS	N. Sermondade, C. Faure, L. Fezeu, A.G. Shayeb, J. P. Bonde, T.K. Jensen, M. Van Wely et all	Revisión Sistemática y Metaanálisis	Hubo relación entre el IMC y el riesgo de oligozoospermia o azoospermia en un estudio realizado con una muestra no significativa.

<p>HOW EFFECTIVE ARE WEIGHT-LOSS INTERVENTIONS FOR IMPROVING FERTILITY IN WOMEN AND MEN WHO ARE OVERWEIGHT OR OBESE?</p>	<p>Damian Best, Alison Avenell y Siladitya Bhattacharya</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>La combinación de dieta y ejercicio junto a la entrevista motivacional son estrategias de elección para una pérdida de peso beneficiosa que demuestra la mejora en los resultados reproductivos, así como beneficios en la ovulación y la irregularidad menstrual. En hombres, mejora la concentración espermática, la motilidad y la morfología.</p>
<p>VITAMIN D AND FEMALE FERTILITY</p>	<p>Elisabeth Lerchbaum and Thomas Rabe</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Unas concentraciones suficientes de vitamina D muestran efectos reproductivos y metabólicos en el síndrome de ovario poliquístico, así como la prevención de endometriosis y la mejora de la dismenorrea primaria reduciendo el uso de analgésicos.</p>
<p>ROLE OF VITAMIN D IN OVARIAN PHYSIOLOGY AND ITS IMPLICATION IN REPRODUCTION</p>	<p>Mohamad Irani, M.D., and Zaher Merhi, M.D.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>La administración de vitamina D en mujeres con edad reproductiva influye en el número de ovocitos maduros, la calidad de los embriones formados y la tasa de nacidos vivos.</p>
<p>PATERNAL OBESITY NEGATIVELY AFFECTS MALE FERTILITY AND ASSISTED REPRODUCTION OUTCOMES</p>	<p>Jared M. Campbell, Michelle Lane Julie A. Owens, Hassan W. Bakos</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>El potencial reproductivo de los hombres obesos en las TRA afecta en la fertilidad, la tasa de nacimientos vivos y la viabilidad del embarazo que se ven reducidas en relación con los hombres con normo peso, debido a la disminución de la morfología normal y al aumento de daño en el ADN y la baja motilidad.</p>

EFFECT OF MALE BODY MASS INDEX ON ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT OUTCOME	Rabia Mushtaq, Jyotsna Pundir, Chiara Achilli, Osama Naji, Yacoub Khalaf, Tarek K El-Toukhy	Revisión sistemática y metaanálisis	Un alto IMC se vincula con una reducción de resultados en FIV e ICSI. El efecto negativo de este alto IMC masculino podría explicarse mediante un mecanismo que implica un mayor daño del ADN espermático y la descondensación de cromatina, añadida a una espermatogénesis deteriorada.
THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM VITAMIN D, FERTILITY AND SEMEN QUALITY	Arman Arab, Amir Hadi, Seyedeh Parisa Moosavian, Gholamreza Askari, Maryam Nasirian	Revisión sistemática y metaanálisis	Los niveles de vitamina D sérica fueron significativamente más bajos en individuos infértiles en comparación con aquellos fértiles. Los hallazgos también revelaron una relación significativa entre vitamina D y la motilidad espermática y la movilidad progresiva.
WHETHER VITAMIN D WAS ASSOCIATED WITH CLINICAL OUTCOME AFTER IVF/ICSI	Jing Zhao, Xi Huang, Bin Xu, Yi Yan, Qiong Zhang and Yanping Li	Revisión sistemática y metaanálisis	El déficit de vitamina D fue asociado con un descenso de la probabilidad de nacidos vivos tras FIV/ICSI, así que se debería administrar vitamina D a aquellas mujeres con niveles deficientes de dicha vitamina.
EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGY (ART) OUTCOMES AND UNDERLYING BIOLOGICAL MECHANISMS	Alessio Paffoni, Edgardo Somigliana, Veronica Sarais, Stefania Ferrari, Marco Reschini, Sofia Makieva, Enrico Papaleo and Paola Viganò	Randomized clinical controlled trial	La suplementación previa a los ciclos de FIV de vitamina D en mujeres con vitamina D insuficiente (< 30 ng/ml) mostraron mayores posibilidades de implantación embrionaria, una mejora de los resultados de nacimiento y la prevención de complicaciones obstétricas.

VITAMIN D AND OBESITY IN ADULTS: A PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL UPDATE	Julien Feghaly, Paul Johnson, Atul Kalhan	Pathophysiological and clinical update	Un estado de deficit de vitamina D es común en adultos obesos. Se cree que el mecanismo responsable de la disminución de las concentraciones séricas de 25 (OH) vitamina D con el aumento de la obesidad es el gen CYP2R1, receptor de vitamina D, que juega un papel importante en la adipogénesis y adipolisis
IS VITAMIN D SUPPLEMENTATION USEFUL FOR WEIGHT LOSS PROGRAMS?	Simone Perna	Revisión sistemática y metaanálisis	El potencial de eficacia clínica de la suplementación de colecalciferol como tratamiento para la perdida de peso ha demostrado su influencia positiva en el IMC, el peso y la circunferencia de la cintura.
THE IMPACT OF BMI ON SPERM PARAMETERS AND THE METABOLITE CHANGES OF SEMINAL PLASMA CONCOMITANTLY	Dan Guo, Wei Wu, Qiuqin Tang, Shanlei Qiao, Yiqiu Chen, Minjian Chen, Mengying Teng, Chuncheng Lu, Hongjuan Ding, Yankai Xia, Lingqing Hu, Daozhen Chen, Jiahao Sha and Xinru Wang	Revisión sistemática y metaanálisis	La calidad del esperma decrece con el aumento del IMC, sugiriendo que la obesidad puede ser un factor que actúa perjuicio de la fertilidad masculina.

4. DISCUSION

4.1 *Obesidad y vitamina D*

La existencia del déficit de vitamina D en personas obesas se ha asociado a diversas causas, como la genética, la falta de exposición solar, ausencia de alimentos ricos en esta vitamina en la dieta y el depósito de vitamina D en el tejido adiposo (Feghaly, Johnson, & Kalhan, 2020).

La evidencia reciente muestra que el tejido adiposo juega un rol importante como órgano endocrino implicado en la regulación de la homeostasis de los nutrientes, así mismo este tejido expone citoquinas que intervienen en procesos fisiológicos como la regulación de la presión sanguínea y el metabolismo lipídico como el de los carbohidratos (Feghaly et al., 2020).

Una de estas citoquinas incluyen la adiponectina, cuya expresión se ve disminuida con concentraciones bajas de 25(OH)VitD, probablemente para conservar grasas para los meses de invierno cuando las concentraciones de 25(OH)VitD están en su mínimo (Feghaly et al., 2020). La adiponectina induce también varias citoquinas antiinflamatorias cuyas funciones están involucradas en preservar las paredes vasculares dañadas por las enfermedades ateroscleróticas (Feghaly et al., 2020).

Diversos metaanálisis han evidenciado la potencial eficacia de la toma de colecalciferol, una forma de vitamina D, en la pérdida de peso de personas con obesidad o sobrepeso (Perna, 2019). Según evidencia reciente el colecalciferol tiene efectos fisiológicos y bioquímicos que reducen anomalías metabólicas y daños en los tejidos procedentes del exceso de grasa en el cuerpo, como también tiene consecuencias directas sobre la PTH, cuya función de promover y desencadenar el acopio de grasa en el tejido adiposo al aumentar el calcio intracelular queda suprimida por la acción del colecalciferol (Perna, 2019). Los estudios revelaron resultados positivos en los pacientes que tomaron colecalciferol, en relación con los pacientes que tomaron placebo, notándose una disminución significativa estadísticamente de la circunferencia de la cintura de 1.42 cm, mientras que la diferencia en el peso fue de -0.43 Kg (Perna, 2019).

La sinergia entre la vitamina D y la obesidad con relación a la fertilidad no está totalmente definida. Una de las hipótesis es que la acumulación de la vitamina D en el tejido adiposo conlleva a bajas concentraciones en sangre. Lo cierto es que la enzima que intervienen en

la hidroxilación de la vitamina D se encuentran disminuidas en personas obesas (Bosdou et al., 2019)

Las principales limitaciones respecto a la interacción de la obesidad y la vitamina D en la fertilidad es la escasez de artículos concretos que traten de este tema, así como la falta de estudios con una muestra de gran tamaño. Futuras líneas de investigación intervencionistas y prospectivas son necesarias, siendo estas realizadas en distintos países con diferentes tipos de alimentación y de distintas latitudes

4.2 Vitamina D y Fertilidad

Diversos estudios observacionales realizados a hombres con déficit de vitamina D (<20 ng/mL) comparando su esperma con hombres que tienen concentraciones adecuadas de vitamina D (>30ng/mL) muestran que aquellos con unos valores normales de vitamina D presentaban mayor concentración de espermatozoides y más móviles que los que poseían valores deficientes de vitamina D, no se encontraron diferencias en la morfología ni en el volumen de semen (Bosdou et al., 2019).

Sin embargo, otro estudio realizado mostro que concentraciones altas de vitamina D (>50ng/mL) también influye negativamente en la concentración de espermatozoides, reduciéndola a la mitad. En la función reproductiva masculina la Vitamina D no solo afecta al esperma, sino que influye en el estado androgénico reduciendo las concentraciones de testosterona en aquellos hombres con déficit de esta, esta situación mantenida en el tiempo provocaría un hipogonadismo compensatorio o secundario (Bosdou et al., 2019).

En otros estudios intervencionistas en los que se le administraron vitamina D a hombres con valores deficientes, se halló el aumento de la concentración espermática así como las concentraciones de testosterona, también fueron mayores las tasas de embarazos espontáneos (Bosdou et al., 2019).

En el caso femenino, los estudios en base al papel que desarrolla la vitamina D en la reproducción de la mujer se basan en los efectos que produce una adecuada concentración de esta vitamina en procesos reproductivos tales como fecundación in vitro o en afecciones del aparato reproductor, como el síndrome de ovario poliquístico, leiomioma uterino, endometriosis y la dismenorrea primaria (Lerchbaum & Rabe, 2014).

Los resultados de los estudios en fecundación in vitro arrojaron evidencia sobre un aumento de la tasa de embarazos y de la tasa de fertilización, así como un efecto positivo

sobre el endometrio en aquellas mujeres con concentraciones de vitamina D $>30\text{ng/mL}$ en comparación con mujeres con déficit de vitamina D (Lerchbaum & Rabe, 2014).

Estudios intervencionistas donde se les administraron altas dosis de vitamina D durante 14 semanas a mujeres con síndrome de ovario poliquístico que presentaban desordenes menstruales se mostró una mejoría en la regularidad menstrual. Además mujeres con sobrepeso y con déficit de vitamina D que padecían esta afección fueron tratadas con suplementos de Vitamina D y calcio, el resultado fue una bajada de los niveles de andrógenos y de la presión sanguínea (Lerchbaum & Rabe, 2014).

La Vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias y moduladoras de la inmunidad por lo que en la endometriosis se demostró que el tratamiento con vitamina D presentaba efectos de regresión, así como bajos niveles en la concentración de vitamina D eran predictores de la enfermedad. Además la evidencia de diversos estudios sugiere que la deficiencia de vitamina D juega un papel importante en el desarrollo del leiomioma uterino (Irani & Merhi, 2014).

4.3 Obesidad y fertilidad

La relación que existe entre la obesidad y la fertilidad masculina ha sido objeto de estudio arrojando datos sobre el efecto del aumento de adiposidad en los parámetros espermáticos y en el rendimiento reproductivo. El riesgo estudiado de oligozoospermia y azoospermia en hombres obesos o con sobrepeso se ve aumentado en comparación con hombres con normo peso (Sermondade et al., 2013).

La existencia de estudios que demuestran relación inversa entre el IMC y el recuento total o la concentración de espermatozoides se basan en alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas provocadas por el exceso de tejido adiposo que llevan a un descenso de testosterona y un aumento de estradiol conduciendo a efectos nocivos en la espermatogénesis (Sermondade et al., 2013)s.

Otros estudios manejan la hipótesis de que un aumento de la temperatura en el saco escrotal debido a la acumulación de adipocitos en este tejido podría llevar a alteraciones espermáticas, así como la afinidad mostrada por las sustancias tóxicas sobre el tejido graso provocaría otra posible alteración de la espermatogénesis además esta lipotoxicidad afecta al ADN espermático dañándolo (Sermondade et al., 2013).

La evidencia de los estudios realizados en mujeres muestra el efecto negativo de la obesidad en fertilidad femenina influyendo en los ovocitos, en el embrión, endometrio e incluso tiene efectos que trascienden a otras generaciones (Bosdou et al., 2019).

En el ovocito, la lipotoxicidad que conlleva la obesidad tiene un papel clave en el daño de estas células debido a que desencadena estrés oxidativo y la activación de un estado inflamatorio lo cual media en la lisis del folículo en la ovulación y la ocupación del trofoblasto en el endometrio generando así un problema para acogida y la implantación del ovulo fecundado en el endometrio (Bosdou et al., 2019).

La lipotoxicidad también afecta al embrión de mujeres obesas, siendo la calidad de ésta baja, además se ve afectada la proliferación de las capas germinales. Por otra parte, la evidencia muestra que la obesidad materna es un factor de riesgo para que la descendencia sufra alteraciones metabólicas tales como obesidad o diabetes tipo II (Broughton & Moley, 2017).

Diversos estudios denotaron una mejoría en hombres y mujeres al llevar a cabo una pérdida de peso basada en ejercicio, dieta y entrevistas motivacionales (Best et al., 2017). La pérdida de peso en el caso femenino llevó consigo un aumento de las tasas de embarazo, así como de un descenso en las irregularidades menstruales y en los abortos espontáneos (Best et al., 2017). La reducción del IMC en hombres mostró un incremento de la movilidad y de la concentración de espermatozoides así como una mayor integridad en su ADN (Best et al., 2017).

4.4 Obesidad y Técnicas de Reproducción Asistida

El éxito en las técnicas de reproducción asistida está influenciado por distintas variables que aportan ambos sexos, como la edad, el peso, la causa de la infertilidad, el día de la transferencia del embrión, así como el número y la calidad de embriones (Mushtaq et al., 2018).

Los efectos de un alto IMC en técnicas de reproducción asistida como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o la fecundación in vitro (IVF) han sido investigados para la mejora de resultados.

En el caso masculino, la obesidad afecta a nivel celular la capacidad reproductiva por la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial y el aumento de la fragmentación del ADN espermático asociado con grandes concentraciones de especies de oxígeno reactivo,

como iones o radicales libres (Campbell et al., 2015). Estos cambios en el esperma tienen un impacto negativo en la reproductividad, asociándose con una reducción de la fecundidad y afectando al desarrollo embrionario (Campbell et al., 2015). La obesidad masculina también está relacionada con un menor ratio de nacimientos vivos y de embarazos en comparación con aquellos hombres con un IMC normal (Campbell et al., 2015).

Sin embargo, con intervenciones para la pérdida de peso corporal se ha logrado reducir la fragmentación del ADN y con ello la consecución de la concepción (Mushtaq et al., 2018).

En el caso femenino, teniendo en cuenta la relación negativa entre obesidad y fertilidad no es de extrañar que un alto porcentaje de las mujeres que se someten a TRA tengan un alto IMC (Bosdou et al., 2019).

Las mujeres obesas que experimentan FIV tienen ovocitos más pequeños cuya probabilidad de ser fecundados con normalidad es menor, así como también experimentan un impacto negativo sobre la tasa de nacimientos vivos, cuyo descenso es de un 50% en el caso de mujeres con un IMC > 40 (Broughton & Moley, 2017).

La obesidad en la población femenina hace que, en comparación con las mujeres con un IMC normal, haya unos niveles elevados circulantes de leptina que es una proteína de señalización celular originada en el tejido adiposo y cuyo papel es clave en el control del apetito a través del SNC (Broughton & Moley, 2017). Este incremento de leptina puede llevar a la disregulación del receptor en el cerebro.

En la FIV, altas concentraciones séricas de leptina conllevan a menores tasas de embarazo ya que coinciden con niveles altos de leptina en el fluido folicular (Broughton & Moley, 2017). De hecho, estudios llevados a cabo in vitro han demostrado que esta proteína influye en las vías de síntesis de esteroides en las células de la granulosa, disminuyendo así la producción de estrógenos y progesterona de manera dosis dependiente (Broughton & Moley, 2017). La alteración en las vías de regulación de leptina puede que afecte negativamente a la implantación embrionaria.

Como en el caso masculino, la pérdida de peso mediante dieta y ejercicio físico ha demostrado tener beneficios en las mujeres obesas que se someten a TRA, aumentando las tasas de nacimientos vivos y embarazos, concretamente un 67,2% tras 6 meses de

dieta y ejercicio antes de someterse a 18 meses de tratamientos de fertilidad (Best et al., 2017). Esta estrategia para la pérdida de peso también tiene beneficios en el caso de las irregularidades en la menstruación, consiguiendo con una dieta de 1200-1400kcal diarias una mejoría en la menstruación del 61.9% (Best et al., 2017). Independientemente de la intervención usada para la reducción del IMC, la pérdida de peso conlleva una mejora significativa en la ovulación, en comparación con el grupo de control, en aquellas mujeres anovulatorias (Best et al., 2017).

4.5 Vitamina D y Técnicas de Reproducción Asistida.

La relación entre los niveles de vitamina D y sus resultados en las técnicas de reproducción asistida han sido recientemente objeto de estudio, arrojando conclusiones dispares dependiendo del tipo de estudio y de los valores de referencia para designar niveles insuficientes o suficientes de vitamina D. Relevante es la carencia de efectos secundarios de la suplementación de esta vitamina.

Según la evidencia reciente, los efectos de la vitamina D en la fertilidad masculina influyen sobre la espermatogénesis y la maduración de las células espermáticas, estos efectos también están relacionados con la motilidad espermática y la motilidad progresiva (Arab, Hadi, Moosavian, Askari, & Nasirian, 2019). La presencia de cuantiosos receptores de vitamina D en el sistema reproductor masculino, específicamente en el cuello de espermatozoides maduros, junto con la existencia de enzimas que metabolizan la vitamina D indican que esta vitamina podría tener una importante función en el tracto reproductivo (Arab et al., 2019).

Diversos estudios revelaron que la vitamina D podría incrementar el contenido de calcio en cabeza y cuello del espermatozoide, lo que podría ser la causa del nexo entre la motilidad espermática y la vitamina D, así como su relación con la actividad de la acrosina, una enzima proteolítica que permite al espermatozoide penetrar la zona pelúcida de los ovocitos (Arab et al., 2019).

El efecto de la vitamina D en la reproducción femenina se ve reflejado en beneficios a nivel del endometrio lo que es especialmente relevante en las técnicas de reproducción asistida debido a que los factores uterinos desempeñan un papel determinante (Paffoni et al., 2019).

Se realizó un estudio de cohortes a mujeres infértiles sometidas a FIV, aquellas mujeres con mayor nivel de vitamina D en el fluido sérico y folicular experimentaron mayores tasas de implantación y un importante aumento en la tasa de embarazos clínicos, concretamente la vitamina D incrementa la tasa de embarazos clínicos un 6% por cada 1 ng/mL en el líquido folicular (Irani & Merhi, 2014).

Según evidencia creciente, la suplementación de vitamina D aumenta el peso del recién nacido en 58.33g y la previene complicaciones obstétricas, como por ejemplo la preeclampsia cuyo riesgo de sufrirla se ve disminuido con la suplementación de vitamina D junto con calcio (Paffoni et al., 2019).

En un estudio transversal prospectivo realizado a pacientes que se sometieron a ciclos de fecundación in vitro a las que se les administro una dosis de 600.000 IU de colecalciferol, los resultados fueron una calidad alta de embriones cuya consecuencia fue que la tasa de mujeres que alcanzaron la etapa de transferencia de blastocistos fue mayor en las mujeres con niveles suficientes de vitamina D con respecto a aquellas con niveles insuficientes (Paffoni et al., 2019).

5. CONCLUSIONES

1.-La evidencia existente muestra la clara influencia negativa de la obesidad y las insuficientes concentraciones de Vitamina D en la fertilidad en ambos sexos, así como la capacidad de modular los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

2.-La obesidad produce alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de un recuento espermático bajo o de daño en su ADN, así como en la mujer se ven reducidas las tasas de embarazo.

3.-En cuanto a la vitamina D, sus efectos en la salud reproductiva se ven reflejados en la mejora en la motilidad, morfología y la calidad espermática como también un aumento de la testosterona de la misma manera que en las mujeres, concentraciones adecuadas de vitamina D, han demostrado ser beneficiosas en el síndrome de ovario poliquístico, en la dismenorrea primaria y la prevención del leiomioma y la endometriosis.

4.-En el ámbito de las Técnica de Reproducción Asistida, la presencia de obesidad disminuye la tasa de nacimientos vivos y el logro de embarazo, la pérdida de peso mediante ejercicio y dieta previa a las sesiones de tratamiento han demostrado mejorar los resultados.

5.-La vitamina D y el reciente estudio de su influencia en TRA ha generado conclusiones primarias como el aumento de las tasas de implantación y el aumento de las tasas de embarazos clínicos en mujeres con niveles de vitamina D adecuados, sin embargo, más estudios clínicos bien diseñados son necesarios para identificar efectos positivos y negativos de la vitamina D en las técnicas de reproducción asistida.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Arab, A., Hadi, A., Moosavian, S. P., Askari, G., & Nasirian, M. (2019). The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 71(September), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2019.09.025>
- Best, D., Avenell, A., & Bhattacharya, S. (2017). How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Human Reproduction Update*, 23(6), 681–705. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx027>
- Bosdou, J. K., Konstantinidou, E., Anagnostis, P., Kolibianakis, E. M., & Goulis, D. G. (2019). Vitamin D and obesity: Two interacting players in the field of infertility. *Nutrients*, 11(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11071455>
- 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/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
- Campbell, J. M., Lane, M., Owens, J. A., & Bakos, H. W. (2015). Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 31(5), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
- Editor, C. A. L. (2012). Endocrinología y nutrición, 59(6), 401–402. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.005>
- Encuesta de Fecundidad 2018 Metodología.* (2019).
- Feghaly, J., Johnson, P., & Kalhan, A. (2020). Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *British Journal of Hospital Medicine (London, England : 2005)*, 81(1), 1–5. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0291>
- Irani, M., & Merhi, Z. (2014). Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertility and Sterility*, 102(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.046>
- Lerchbaum, E., & Rabe, T. (2014). Vitamin D and female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 26(3), 145–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000065>
- Mushtaq, R., Pundir, J., Achilli, C., Naji, O., Khalaf, Y., & El-Toukhy, T. (2018). Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(4), 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.002>
- OMS. (2020). Obesidad y Sobrepeso. Retrieved November 27, 2019, from

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

- Paffoni, A., Somigliana, E., Sarais, V., Ferrari, S., Reschini, M., Makieva, S., ... Viganò, P. (2019). Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: Protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2538-6>
- Perna, S. (2019). Is vitamin d supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Lithuania)*, *55*(7). <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A. G., Bonde, J. P., Jensen, T. K., ... Czernichow, S. (2013). BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update*, *19*(3), 221–231. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>
- Vander Borcht, M., & Wyns, C. (2018a). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, *62*(February), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Vander Borcht, M., & Wyns, C. (2018b, December 1). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Zhao, J., Huang, X., Xu, B., Yan, Y., Zhang, Q., & Li, Y. (2018). Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *16*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0324-3>
- Best, D., Avenell, A., & Bhattacharya, S. (2017). How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Human Reproduction Update*, *23*(6), 681–705. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx027>
- Bosdou, J. K., Konstantinidou, E., Anagnostis, P., Kolibianakis, E. M., & Goulis, D. G. (2019). Vitamin D and obesity: Two interacting players in the field of infertility. *Nutrients*, *11*(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11071455>
- 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/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
- Campbell, J. M., Lane, M., Owens, J. A., & Bakos, H. W. (2015). Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, *31*(5), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
- Editor, C. A. L. (2012). *Endocrinología y nutrición*, *59*(6), 401–402. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.005>
- Encuesta de Fecundidad 2018 Metodología*. (2019).
- Feghaly, J., Johnson, P., & Kalhan, A. (2020). Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *British Journal of Hospital Medicine (London, England : 2005)*, *81*(1), 1–5. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0291>

- Irani, M., & Merhi, Z. (2014). Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertility and Sterility*, *102*(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.046>
- Lerchbaum, E., & Rabe, T. (2014). Vitamin D and female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, *26*(3), 145–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000065>
- Matsuzawa, Y. (2008). The role of fat topology in the risk of disease. *International Journal of Obesity*, *32*, S83–S92. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.243>
- Mushtaq, R., Pundir, J., Achilli, C., Naji, O., Khalaf, Y., & El-Toukhy, T. (2018). Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, *36*(4), 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.002>
- Obesidad y sobrepeso. (n.d.). Retrieved November 27, 2019, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Paffoni, A., Somigliana, E., Sarais, V., Ferrari, S., Reschini, M., Makieva, S., ... Viganò, P. (2019). Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: Protocol of a randomized clinical controlled trial. The “supplementation of vitamin D and reproductive outcome” (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2538-6>
- Perna, S. (2019). Is vitamin d supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Lithuania)*, *55*(7). <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A. G., Bonde, J. P., Jensen, T. K., ... Czernichow, S. (2013). BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update*, *19*(3), 221–231. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018b, December 1). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Zhao, J., Huang, X., Xu, B., Yan, Y., Zhang, Q., & Li, Y. (2018). Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *16*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0324-3>