

Embarazo y obesidad

September 9

2006

La reproducción exitosa requiere de la acumulación de reservas de energía. Sin embargo el aumento en estas reservas puede condicionar obesidad. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de diversos padecimientos dentro de los que se encuentra la diabetes mellitus gestacional y la pre-eclampsia.

*Conferencia
presentada en la 13va
Convención Nacional
de Bariatría 2004, 1ª
Jornada Nacional de
Obesidad y sus
consecuencias
orgánicas 2005 y el
3er Congreso
Internacional de
Aterosclerosis y
Obesidad 2006*

Cum Laude

Embarazo y Obesidad

Dr. Daniel Díaz García . Miembro del Colegio Mexicano de Bariatría . Certificado por el Consejo Mexicano de Médicos Bariatras .
Comité Mexicano de Estudios en Recuperación Biológica y Aterosclerosis . North American Association for the Study of Obesity



Definiciones

Norma Oficial Mexicana NOM-SSA2-1993 de los Servicios de Planificación Familiar en la que se ha modificado el concepto de **EMBARAZO**, definiéndolo como: "aquella parte del proceso de la reproducción humana que se inicia con la implantación del conceptus en una mujer y termina con el nacimiento de un producto o con un aborto".

Diabetes gestacional se define de acuerdo al criterio WHO como la glucosa plasmática en ayuno mayor de 126 mg/dl o a las 2 horas posterior a la ingesta de 75 gr de glucosa de 140 mg/dl.

La edad gestacional se basa en criterios de acuerdo a 3 exámenes clínicos: 1) ultrasonido antes de la semana 26, 2) de acuerdo al último periodo menstrual, 3) de acuerdo a la altura uterina.

Macrosomia se define como el peso al nacer por arriba del percentil 90 de acuerdo a la edad gestacional.

Microsomia se define como el peso al nacer por debajo del percentil 10 de acuerdo a la edad gestacional.

Pre-eclampsia se define como la hipertensión que inicia después de la semana 20 de gestación asociada con proteinuria o convulsiones (de acuerdo a the National High Blood Pressure Education Program Working Group.)

COMPLICACIONES DE OBESIDAD GESTACIONAL

La reproducción exitosa requiere de la acumulación de reservas de energía. Sin embargo el aumento en estas reservas puede condicionar obesidad.

Las complicaciones más frecuentes en la obesidad gestacional son: hipertensión, diabetes, varices, coledocolitiasis, embarazos prolongados, retardo en el crecimiento intrauterino, mayor porcentaje

de complicaciones al nacimiento, infecciones antes y después del parto, complicaciones tromboticas, anemia, infecciones urinarias y desordenes en la lactancia.¹

El riesgo de hipertensión (pre-eclampsia), cesárea y macrosomía, se relacionan directamente con el aumento del IMC en contraste con la distocia de hombro, y parto pretermino en los cuales no influye el IMC.²

La diabetes gestacional está presente en pacientes con obesidad gestacional en un 5.2% comparado con las mujeres con peso normal.³

La cesárea es más frecuente 9.2% en pacientes con obesidad (>12 kg) y 4.4% en pacientes con peso normal (<12 kg). La muerte perinatal en obesidad 10 % y en peso normal 2 % y la gestosis (enfermedades derivadas del embarazo) en obesidad se da en el 4% de las pacientes y en pacientes con peso normal 1.8%.⁴

En el Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Adelaide, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, Australia se realizó un estudio en pacientes que habían sido inseminadas artificialmente por problemas de infertilidad se encontró que había un mayor número de abortos en aquellas mujeres con bajo peso así como en aquellas con sobrepeso y que este porcentaje aumentaba en aquellas pacientes cuyo IMC era cada vez mayor.⁵

AUMENTO DE PESO ANTES DEL EMBARAZO

En un estudio realizado se encontró que una obesidad provocada por alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas provocaba hiperinsulinemia con niveles normales de glucosa comparados con el grupo control y que el embarazo podía agravar la resistencia a la insulina acompañado de intolerancia a la glucosa en comparación con el control que también se encontraba gestando.⁶

¹ **Zdziennicki A. Overweight and obesity as the risk factor in perinatology** Ginekol Pol. 2001 Dec;72(12):1194-7.

² **Jensen DM Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women.** Am J Obstet Gynecol. 2003 Jul;189(1):239-44.

³ **Djrolo F Influence of maternal weight on pregnancy outcome in Cotonou** J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 May;31(3):243-7

⁴ **Curzik D Maternal overnutrition and pregnancy.** Acta Med Croatica. 2002;56(1):31-4.

⁵ **Wang JX Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment.** Obes Res. 2002 Jun;10(6):551-4.

⁶ **Holemans K Diet-induced obesity in the rat: A model for gestational diabetes mellitus.** Am J Obstet Gynecol. 2004 Mar;190(3):858-65.

AUMENTO DE PESO DESPUES DEL EMBARAZO

El aumento de peso después del embarazo es muy común. Diversos estudios mencionan que el peso ganado asociado al embarazo es entre 0.5 y 3.8kg a través de 2.5 años de seguimiento. Además 73% de las pacientes identificaron el embarazo como causa de aumento de peso y/o retención del mismo.⁷

En un estudio prospectivo realizado en Estocolmo (Stockholm Pregnancy and Women's Nutrition (SPAWN)), se encontró que las mujeres que continuaron aumentando de peso, tuvieron un IMC mayor durante el embarazo con una retención de este aumento de peso por más de 1 año. Cabe señalar que resalta una diferencia entre los 2 grupos en relación al tabaquismo y a la lactancia materna. Las mujeres que aumentaron de peso tuvieron bajo índice de lactancia en comparación con las que no aumentaron, así mismo un número elevado de las pacientes que aumentaron de peso dejaron de fumar durante el embarazo.⁸

La macrosomía es una complicación clásica de la DM gestacional y está asociada con un incremento en el riesgo de obesidad y DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2) en el adulto. La actividad de la glucosa 6 fosfato hepática esta elevada inapropiadamente en el adulto producto de madre con DMG. Estos resultados sugieren que la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) espontánea en el embarazo es provocada por el aumento en la ingesta de alimentos y el resultado de estos efectos es obesidad y resistencia a la insulina hepática en la edad adulta de los productos de madres con DMG. La disminución específica en la fosforilación de Akt (proteína citoplasmática que participa en el proceso de transcripción de DNA) en el hígado del adulto (producto de madre con DMG) sugiere que este puede ser el mecanismo de la disminución en la función de la insulina en eventos fisiológicos dependientes de ella como la supresión de la producción hepática de glucosa, un defecto asociado con la susceptibilidad de presentar DM2.⁹

EFFECTOS SOBRE EL PRODUCTO

En la universidad de Berkeley en California encontraron que el porcentaje de grasa corporal en la madre está asociado al del recién nacido al momento del nacimiento pero que después de la sexta semana posterior al parto esta asociación desaparecía. Cabe mencionar que las pacientes con obesidad gestacional que participaron en esta prueba tenían niveles normales de glucosa,

⁷ Gore SA, Brown DM, West DS. The role of postpartum weight retention in obesity among women: a review of the evidence. Ann Behav Med. 2003 Oct;26(2):149-59.

⁸ Linne Y, Dye L Weight development over time in parous women--the SPAWN study--15 years follow-up. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Dec;27(12):1516-22.

⁹ Yamashita H Effect of spontaneous gestational diabetes on fetal and postnatal hepatic insulin resistance in Lepr(db/+) mice. Pediatr Res. 2003 Mar;53(3):411-8.

colesterol y triglicéridos aunque si presentaban niveles elevados de insulina en comparación con las pacientes delgadas que formaban parte del grupo control.¹⁰

El retardo en el crecimiento intrauterino (*IUGR*) se presenta ya sea por factores materno-fetales o por insuficiencia placentaria, en donde los factores endocrinos representan solo una minoría de su etiología. Dentro de las principales causas endocrinas se encuentran los desordenes en la insulina o de la secreción ó acción del Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). Esta asociación es resultado de los cambios adaptativos de los mecanismos endocrino-metabólicos al medio intrauterino perjudicial para asegurar la supervivencia a corto tiempo. La persistencia de estos cambios después del nacimiento serán determinantes en la vida adulta.

Los recién nacidos con *IUGR* tienen riesgo elevado de presentar síndrome metabólico posteriormente en su vida, caracterizado por obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2. Además parece estar asociado en las niñas una adrenarquia prematura (*adrenarquia = cambio fisiológico que ocurre a los 8 años aproximadamente caracterizado por un aumento de la función de la corteza suprarrenal*) así como hiperandrogenismo ovárico.¹¹

En la universidad de Boston realizaron un estudio en el que querían evaluar el riesgo que tenían las madres con obesidad y/o con diabetes de tener bebés con defectos congénitos no cromosomales. Se

encontró que las mujeres con obesidad gestacional (IMC > 28) sin diabetes no tenían un riesgo alto de productos con un defecto mayor, sin embargo sus bebés tenían una alta incidencia de ciertos tipos de defectos incluyendo: hendidura orofacial, pie zambo, defectos septales cardíacos y en un menor grado hidrocefalia y defectos en la pared abdominal.

Las mujeres con DM preexistente o gestacional que no eran obesas igualmente no tenían un porcentaje elevado de riesgos de defectos mayores, sin embargo tenían una prevalencia elevada en defectos músculo-esqueléticos.



¹⁰ [Silliman K, Kretchmer N. Maternal obesity and body composition of the neonate. Biol Neonate. 1995;68\(6\):384-93.](#)

¹¹ [Kanaka-Gantenbein C Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. Ann N Y Acad Sci. 2003 Nov;997:150-7.](#)

En cambio aquellas pacientes con diabetes y obesidad gestacional tenían 3.1 veces más posibilidades de que su producto tuviera un defecto en comparación con aquellas embarazadas con obesidad sin diabetes o con diabetes y sin obesidad, principalmente craneofacial y músculo-esquelético.¹²

ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y HEMATOLOGICAS

En el hospital universitario de la ciudad de Osaka, Japón realizaron un estudio en el que querían identificar si existía relación entre el IMC y las alteraciones hemodinámicas durante el embarazo. La muestra estaba formada por 4 grupos de pacientes primiparas con peso normal y con obesidad y multiparas con peso normal y con obesidad. Encontraron que la hipertensión inducida por el embarazo era significativamente mayor en las primiparas con obesidad (22.7% versus 8.2%) y en las multiparas (15.8% versus 5%). El hematocrito en el 3er mes de embarazo fue mayor (hemoconcentración) en las mujeres con obesidad gestacional (primiparas y multiparas) comparado con aquellas que tenían peso normal.¹³



ALTERACIONES DEL SUEÑO

Las alteraciones del sueño con trastornos en la respiración son frecuentes en los pacientes con obesidad. Durante el embarazo las mujeres con obesidad adquieren peso adicional que

puede contribuir en el incremento de estos trastornos

En el hospital universitario de Helsinki estudiaron las alteraciones del sueño en las pacientes con obesidad gestacional (IMC > 30) (*grupo en estudio*) comparado con pacientes embarazadas sin obesidad (*grupo control*). Las pacientes de ambos grupos tenían entre 31 y 32 años. Fueron estudiadas por medio de un polisomnógrafo alrededor de la semana 12 y posteriormente en la semana 30. Encontraron los siguientes datos: índices de apnea / hipopnea 1.7 eventos por hora en el *grupo en estudio* vs 0.2 eventos por hora de *grupo control*, desaturación de oxígeno 5.3 eventos por hora en el *grupo en estudio* vs 0.3 eventos por hora en *grupo control* y periodos de

¹² Moore LL A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. Epidemiology. 2000 Nov;11(6):689-94.

¹³ Tomoda S, Tamura T Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change. Am J Perinatol. 1996 Feb;13(2):73-8.

ronquido 32% en *grupo en estudio* vs 1% *grupo control*. En el polisomnografo de la semana 30 los valores no cambiaron mucho excepto que aumento el porcentaje de ronquido en la paciente con obesidad.¹⁴

PRE-ECLAMPSIA

Una de las teorías líderes en la fisiopatología de la pre-eclampsia es aquella en la que el estrés oxidativo induce una disfunción vascular por afección del endotelio. Los productos promotores de la glucosilación final (AGEs) se forman cuando la Aldosa reacciona no enzimáticamente con proteínas bajo condiciones de estrés oxidativo. Los AGEs son moléculas circulantes que generan especies reactivas de oxígeno y disfunción vascular (en DM y aterosclerosis) en su asociación con receptores de la superficie celular (RAGE). Los RAGE son receptores multiligando expresados en el tejido vascular que están regulados a la alza por sus propios ligandos. La resistencia a la insulina y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de pre-eclampsia y así mismo son condiciones que pueden aumentar los niveles de RAGE y estas proteínas a su vez pueden fomentar el desarrollo de la pre-eclampsia.¹⁵

Adiponectina

La adiponectina es una hormona producida por el adipocito con efectos antiinflamatorios y de sensibilización a la insulina que paradójicamente esta disminuida en la obesidad. Suprime la activación endotelial.

La concentración de adiponectina en plasma en mujeres embarazadas no difiere significativamente de las no embarazadas, sin embargo se encontró que esta estaba aumentada durante la pre-eclampsia comparado con el control. Además las concentraciones de adiponectina en la pre-eclampsia no tienen correlación con el IMC el primer trimestre, las concentraciones de insulina, ácido úrico o creatina, así como con los niveles de proteínas en orina. Posiblemente esto sea secundario a la exagerada lipólisis no específica o como una respuesta fisiológica para aumentar la utilización de grasa y atenuar el daño endotelial. Se requieren futuros estudios para determinar si las concentraciones de adiponectina pueden servir para predecir la pre-eclampsia.¹⁶

Leptina

La leptina es una hormona producida por los adipocitos, pero igualmente se ha encontrado que igualmente se produce en los trofoblastos y las células amnióticas en el útero de la mujer embarazada.

¹⁴ **Maasilta P** Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. Chest. 2001 Nov;120(5):1448-54.

¹⁵ **Cooke CL** The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is elevated in women with preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2003;22(2):173-84.

¹⁶ **Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N.** Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. Hypertension. 2003 Nov;42(5):891-4.

Se ha encontrado que al final del embarazo existe un aumento de leptina con una disminución en su acción que provoca una disminución en el efecto de saciedad con un aumento de factores orexigenicos (aumento de apetito) que provocan hiperfagia (aumento en la ingesta de alimentos) permitiendo una adecuada ingesta de energía para la exitosa crianza del producto.¹⁷

En otro estudio encontraron que los niveles de leptina eran superiores en las embarazadas comparadas con las no embarazadas. Que el peso corporal y el IMC eran los determinantes más importantes en las concentraciones de leptina tanto en embarazadas como en no embarazadas. Que no existía una diferencia significativa en la concentración de leptina entre mujeres con y sin pre-eclampsia y que las concentraciones de leptina están fuertemente determinadas por el grado de adiposidad.¹⁸ La expresión del gen de la leptina en la placenta estaba aumentado en la pre-eclampsia severa, sugiriendo que la hipoxia placentaria podía jugar un rol en este aumento. Los niveles de leptina plasmática maternos se correlacionan bien con la media de la presión sanguínea, pero no con el IMC.

Se han encontrado niveles de leptina elevados 20 a 40 veces durante el embarazo. Sin embargo los niveles de RNAm y la proteína de leptina no se encuentran elevados en el tejido adiposo de la madre. La leptina circulante se encuentra en un complejo de gran peso molecular, sugiriendo que el aumento de leptina se debe a un aumento en la expresión de la proteína de unión (PrU). Un análisis cuantitativo reveló hasta 40 veces aumentada la capacidad de unión de la leptina sérica, concordando con el aumento de la leptina sérica. La proteína de unión fue purificada y parcialmente secuenciada, revelando que la secuencia es idéntica al dominio extracelular del receptor de leptina (OB-Re) (*Ilustración 2*). Se encontró que la placenta produce grandes cantidades de la isoforma OB-Re del RNAm del receptor de leptina que codifica una proteína de unión soluble (*Ilustración 1*). Por lo tanto la elevada hiperleptinemia que se presenta en las etapas finales del embarazo es atribuible a la unión de la leptina a una forma de receptor de leptina sintetizada y secretada por la placenta.¹⁹

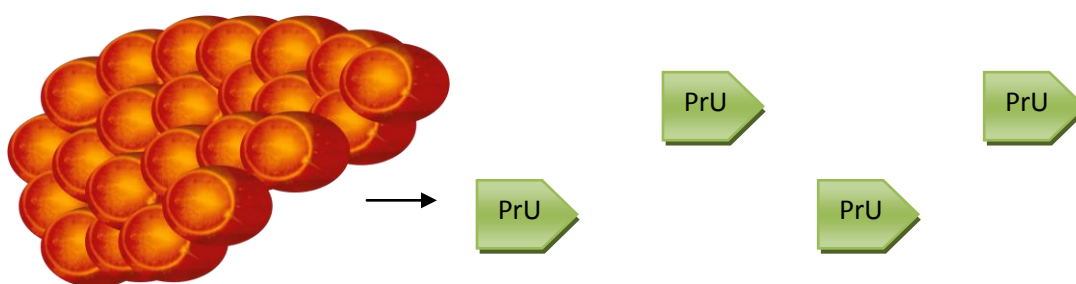


Ilustración 1-Representación de liberación de proteína de unión (PrU) por placenta. Dr. Daniel Díaz

¹⁷ Masuzaki H, Ogawa Y Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. Nat Med. 1997 Sep;3(9):1029-33

¹⁸ Kafulafula GE Leptin and pre-eclampsia in black African parturients BJOG. 2002 Nov;109(11):1256-61

¹⁹ Gavrilova O, Barr V Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. J Biol Chem. 1997 Nov 28;272(48):30546-51.

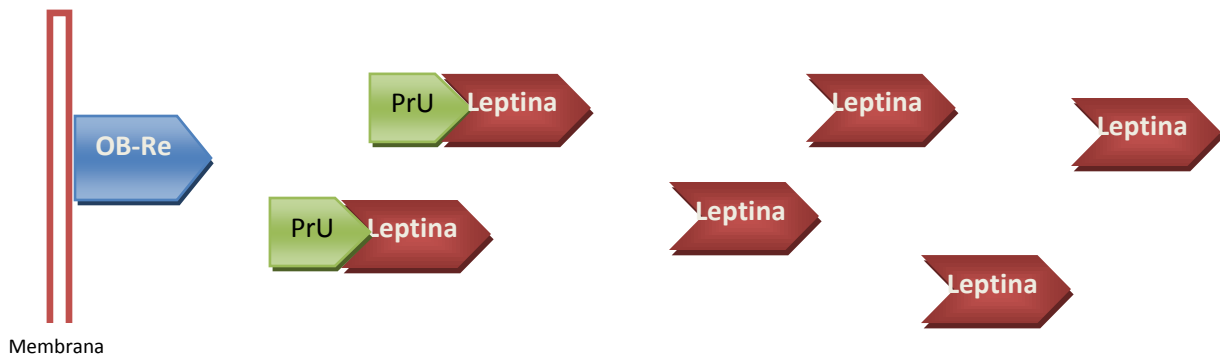


Ilustración 2- Representación de la unión de la PrU a la leptina y el consecuente bloqueo del receptor de la leptina en la membrana celular. Dr. Daniel Díaz

Resistina

La resistina es una hormona derivada del adipocito recién descubierta que disminuye la sensibilidad de la insulina y eleva los niveles de glucosa en plasma, contribuyendo así al desencadenamiento de obesidad relacionada con DM2. Recientemente se encontró que el gen de la resistina se expresa en la placenta humana así como en el tejido adiposo.²⁰

Insulina

En el embarazo normal, las reservas de grasa materna aumentan a niveles máximos a finales del 2° trimestre, hacia el final del embarazo las reservas de grasa son movilizadas para soportar el rápido crecimiento del feto. La resistencia a la insulina aumenta durante la etapa final del embarazo y se cree que está relacionada fuertemente con las complicaciones del embarazo como la pre-eclampsia.²¹

La diabetes mellitus gestacional (DMG) está asociada con una elevación postprandial de ácidos grasos libres y de resistencia a la insulina, aunque se sabe poco acerca de los mecanismos celulares que están detrás de la incapacidad de la insulina de suprimir la lipólisis durante la gestación.

En el tercer trimestre del embarazo se presenta una resistencia a la insulina hepática caracterizada por presentar:

- 1) disminución en la oxidación de carbohidratos por parte de la insulina.
- 2) por la disminución de la supresión de la producción de glucosa endógena. Estas alteraciones son reversibles después del parto y al parecer son mecanismos adaptativos para soportar los

²⁰ [Sagawa N, Yura S Role of leptin in pregnancy--a review. Placenta. 2002 Apr;23 Suppl A:S80-6.](#)

²¹ [Sattar N Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? Acta Obstet Gynecol Scand. 1998 Mar;77\(3\):278-83](#)

incrementos en la demanda de glucosa por el feto en crecimiento. Estos cambios son magnificados en las pacientes con obesidad gestacional.²²

La sensibilidad a la insulina disminuye en el tercer trimestre entre un 30 y un 50% en las mujeres embarazadas con peso normal en comparación con las mujeres no embarazadas con peso normal. Los niveles de la proteína del sustrato del receptor de insulina del tejido adiposo (IRS-1) fueron 43% más bajos. Los niveles del RNAm

y la proteína PPAR γ fueron 73 y 52% más bajos en DMG que en pacientes con obesidad gestacional.²³



Además las pacientes con DMG (*Diabetes Mellitus Gestacional*) tenían disminución en los niveles de IRS-1 que contribuyó a la reducción en la supresión de la lipólisis en las etapas finales de la gestación. La disminución de PPAR γ y sus genes blancos pueden ser parte de los mecanismos moleculares que aceleran el catabolismo graso para proporcionar las demandas fetales de nutrientes en las etapas finales de la gestación.²⁴

Glicoproteína-1

La proteína plasmática de la membrana celular “glicoproteína-1” (PC-1) ha sido identificada como un inhibidor de la actividad del receptor de insulina tirosin kinasa (IRTK) y esta se encuentra elevada en pacientes con obesidad gestacional y mayormente con DMG, lo que sugiere una excesiva fosforilación de los residuos de serina/treonina en la subunidad beta del receptor de insulina (musculares que fue en los que se realizó la prueba) lo que contribuye a la disminución en

²² [Sivan E Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*. 1997 Sep;20\(9\):1470-5.](#)

²³ [Carducci Arsenio A Glucose tolerance and insulin secretion in pregnancy. *Diabetes Nutr Metab*. 1999 Aug;12\(4\):264-70.](#)

²⁴ [Catalano PM Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Mar;282\(3\):E522-33.](#)

la actividad de la IRTK y con esto una disminución en el transporte de la glucosa. Estos defectos postreceptor en la señalización de la insulina pueden contribuir a la patogénesis de la DMG en pacientes con obesidad gestacional e incrementan el riesgo de padecer DM 2 posteriormente en la vida.²⁵

Hipótesis de Neel

De acuerdo a la hipótesis de Neel que dice “A mayor concentración de insulina en etapas tempranas del embarazo incrementa el riesgo en la ganancia de peso, sobrepeso y obesidad entre las no diabéticas “se realizó un estudio en el que se encontró que las pacientes embarazadas con niveles elevados de insulina tenían un alto porcentaje de ganar peso (2.05 veces más) comparado con aquellas con niveles normales así como de mantener el aumento de peso (3.58 veces más) después del parto. El exceso de peso retenido después del parto fue asociado (2.63 veces más) al riesgo en el incremento excesivo en la concentración de insulina postparto. Este estudio refuerza la hipótesis de Neel y confirma que las concentraciones elevadas de insulina pueden llegar a incrementar el IMC y con esto incrementar el riesgo de DMG.²⁶

CONCLUSIONES

Los riesgos que corre una paciente y su bebé si esta se encuentra con sobrepeso en el momento de embarazarse son muy elevados por lo tanto debemos prevenir tratando el sobrepeso de la paciente antes de que esta se embarace para así aminorar riesgos y garantizar un embarazo con una evolución exitosa. Por otro lado debemos aconsejar a nuestras pacientes que el hecho de que se encuentren embarazadas no implica que tengan que comer por 2, la alimentación de la mujer embarazada debe ser balanceada y debe



de presentar un aumento gradual en la ingesta de calorías dependiendo del trimestre que este cursando. Y por ultimo recordar que basta que la mujer que esta lactando tome suficientes líquidos y lleve una buena alimentación para tener suficiente leche y que esta sea rica en nutrientes para el bebé y que no se requieren métodos como tomar cerveza o atole para que la lactancia sea exitosa.

25 J Shao Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM Diabetes. 2000 Apr;49(4):603-10

26 Scholl TO, Chen X. Insulin and the "thrifty" woman: the influence of insulin during pregnancy on gestational weight gain and postpartum weight retention. Matern Child Health J. 2002 Dec;6(4):255-61.