Obesidad y reproducción

Enrique Herrera C.+, TÁmara Cantillo***, Ingrid Polo**, Tatiana Cerón*

Resumen

En Norteamérica, la prevalencia de la obesidad está aumentando, y más de la mitad de todos los adultos son obesos o tienen sobrepeso. La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 35 a 60%, y se ha evidenciado que las mujeres obesas tienen mayor dificultad para concebir y responden con mas dificultad a los tratamientos para infertilidad. La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial, y se ha evidenciado que un IMC > de 27 está asociado con mayor riesgo de desarrollar problemas de salud al igual que la presencia de obesidad visceroportal. La obesidad está asociada con alteraciones en la reproducción que interfieren con la ovulación normal, así como con hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa, Diabetes Mellitus e hiperandrogenismo. Recientes estudios han relacionado el papel de la leptina en la génesis de la obesidad y su posible función en la reproducción. Esta hormona producida por los adipocitos contribuye a la regulación del balance de energía y reduce el porcentaje de grasa corporal, interviene a nivel del SNC donde actúa inhibiendo la producción de neuropéptido Y y por este mecanismo se cree interviene en la función reproductiva. aunque son necesarios más estudios, para aclarar la función de la leptina en la reproducción.

Palabras clave: Indice de masa corporal, Obesidad Androide, Ovario, Hiperandrogenismo, Leptina.

SUMMARY

The prevalence of obesity in America is increasing, and more than half of all adults are overweight or obese. The frequency of obesity in women with anovulation is approximately 35 a 60%. It has been reported that obese women have more dificulty getting pregnant, and do not respond well to infertility treatments. The etiology of obesity is multifactorial, it has been reported that BMI > 27 is associated with higher risk of developing health problems, as well as the presence of visceroportal obesity. Obesity is associated with reproductive changes that have an effect over normal ovulation, and hiperinsulinism, alterations in glucose metabolism, diabetes and hyperandrogenism. New evidence has shown that leptin is associated with obesity genesis and its role in reproduction. This hormone is produced in the adipose tissue and plays a role in the regulation of energy balance and reduces the percentage of corporal fat. Leptin has been implicated in the production of neuropeptide y and at the SNC, of neuropeptide, and it is believed that it may alter reproductive functions. Further studies are needed to specifically clarify the correlation between leptin and reproduction.

Key words: Body mass index, Android obesity, Ovary, Hyperandrogenism, Leptin.

Introducción

En Estados Unidos de Norteamérica hay un alto porcentaje de adultos categorizados como obesos o con sobrepeso. La obesidad representa uno de los problemas médicos crónicos más comunes y está asociado con un alto riesgo de problemas en la salud afectando más de nueve sistemas de órganos y con mayor probabilidad de presentar enfermedades silenciosas como hipertensión, diabetes y dislipidemias. La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 35 a 60%, ya que está asociada con alteraciones que interfieren con una ovulación normal y se ha observado mejoría con la pérdida de peso. Un gran número de mujeres con Síndrome de Ovario Androgénico, SOA, son obesas o están con sobrepeso. Esta asociación ha despertado gran interés en estudios recientes, particularmente desde el descubrimiento de que mujeres con SOA son frecuentemente hiperinsulinémicas y que el grado de hiperandrogenismo puede ser paulatino y significativamente correlacionado con la hiperinsulinemia.

Presentaremos a continuación las implicaciones que tiene la obesidad en la función reproductiva humana, así como los problemas metabólicos asociados.

Definición

Obesidad se define como el aumento de los depósitos de grasa o del tejido adiposo en niveles que son un riesgo para la salud; sobrepeso, es el aumento del peso corporal por encima del peso ideal. El peso ideal es considerado como el peso del adulto a la edad de 20 a 30 años, y se han establecido las siguientes formulas para calcularlo:

Peso ideal (PI) Mujeres: 100 + (4x (Talla pulgadas - 60))
Hombres: 120 + (4x (Talla pulgadas _ 60)) 1 pulgada = 2.5 cm.

El Indice de Masa corporal (IMC) o Indice de Quetelet, se ha dado para diferenciar en la composición del cuerpo el nivel de adipocitos relacionado con el peso y la talla. Se ha asociado una medida normal entre 20 y 25 Kg / m2, encontrándose en este parámetro menor riesgo de muerte temprana.

IMC = Peso /Talla 2

De acuerdo a este índice, la obesidad está clasificada como:

Sobrepeso = IMC 25 _ 29.9
Obesidad GI = IMC 30 _ 34.9
Obesidad GII = IMC 35 - 39.9
Obesidad GIII = IMC ³ 40

En general, las personas con IMC > de 27 tienen un incremento en el riesgo de desarrollar problemas de salud.

Otro índice utilizado para medir obesidad es la relación cintura cadera la cual diferencia la obesidad androide de la ginecoide. La grasa intraabdominal se asocia con la gran parte de alteraciones aterogénicas, alteraciones de la homeostasis insulina - glucosa y las alteraciones lipoproteicas. La obesidad visceroportal o intraabdominal profunda aumenta en dos veces el riesgo de enfermedad coronaria. Tabla 1.

Tabla 1
Riesgo de publicaciones metabolicas asociadas con la obesidad en funcion de la circunferencia de cintura, para ambos sexo

	AUMENTADO	MUY AUMENTADO
HOMBRES	94 CM	102 CM
MUJERES	80 CM	88 CM

La medición de la cintura tiene una correlación directa con la grasa visceral (Nivel de evidencia C). La relación cintura cadera debe ser menor de 0.8 en mujeres y menor de 1.0 en hombres. Por encima de este nivel indica obesidad de tipo androide.

Epidemiología

La prevalencia de obesidad está aumentando a un ritmo rápido. La OMS la calificó como el principal problema de salud pública no reconocido y que tiene consecuencias en la salud física y sicológica. En la literatura norteamericana, el 50% de los adultos son obesos, 25% de las mujeres son obesas y 25% tienen sobrepeso. La información disponible en América Latina desde la década del 80 al 90 utilizando el IMC igual o superior a 25, revela que la prevalencia de sobrepeso en Colombia podría llegar a ser mayor del 40% para varones y mujeres.

Factores de Riesgo:

La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial. Es una enfermedad en la cual intervienen factores genéticos, culturales, ambientales, nutricionales, en muchos casos asociados con alteraciones endocrinas como la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Hay estudios que demuestran que el 25% de la obesidad puede ser atribuido al factor genético, el 30% a factores culturales y el 45% a factores ambientales no transmisibles. En el acúmulo de grasa visceral, hay una mayor influencia genética

que en el de grasa subcutánea. Las bases genéticas de la obesidad apenas se están definiendo y uno de los genes implicados es el que codifica la leptina (hormona que produce saciedad) y su receptor.

Factores Sicosociales:

Se observan en los grupos socioeconómicos de menores ingresos y nivel educacional, tanto en países industrializados como también en Latinoamérica, en donde el porcentaje de obesidad es mayor en los sectores menos favorecidos. Por otra parte las perturbaciones emocionales, siquiátricas pueden jugar un papel en el desarrollo de la obesidad.

Factores ambientales:

Las causas relacionadas con la obesidad son la inactividad física, alimentación hipercalórica y rica en grasas y el estrés crónico. Cambios en el régimen habitual de alimentación, la cual es reemplazada por otros alimentos elaborados y con alto contenido de grasa.

También se incluyen algunas drogas como las fenotiazinas, antidepresivos, antiepilépticos, esteroides y antihipertensivos como el terazocin.

Fisiología del tejido adiposo

El tejido adiposo tiene tres funciones principales:

- Como depósito de energía

- Como amortiguador del trauma

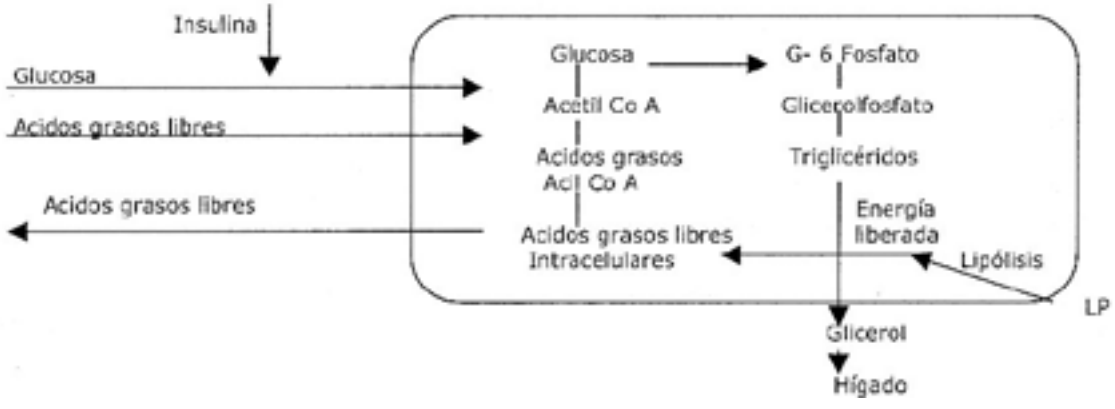
- Juega un papel en la regulación del calor corporal.

Luego de la ingesta de grasas, éstas son degradadas por enzimas lipasas pancreáticas y gástricas y la absorción de ácidos grasos libres y triglicéridos de cadena larga toma lugar en el intestino delgado. Los quilomicrones son transferidos a través de los linfáticos hacia la circulación venosa y removidos por células del parénquima hepático donde nuevas lipoproteínas son liberadas a la circulación. Cuando las lipoproteínas son expuestas en el tejido adiposo, la lipólisis toma lugar a través de la lipoproteín-lipasa. Los ácidos grasos que son liberados entran a la célula grasa donde son reesterificados con glicerofosfato a triglicéridos. La glucosa sirve como principal fuente de glicerofosfato. Después de la esterificación, la lipólisis resulta de la liberación de ácidos grasos y glicerol. La energía es liberada como calor. El glicerol es retornado al hígado para resintetizar glicógeno.

La liberación de ácidos grasos por medio de la lipólisis es estimulado por el ejercicio físico, ayuno, exposición al frío, tensión nerviosa y ansiedad. La lipasa del tejido adiposo es sensible a estimulación por epinefrina, norepinefrina, ACTH, TSH, GH T4, T3, cortisol, Glucagón y Lactógeno Placentario. Es inhibida por la insulina. Cuando la insulina y la glucosa son abundantes, el transporte de glucosa a las células grasas es alto, y la producción de glicerofosfato se incrementa para esterificar ácidos grasos. Fig 1.

En el tejido adiposo también se lleva a cabo la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos suprarenales por acción local de receptores de estrógenos y mediante la actividad de aromatasas. La testosterona juega un papel importante en el control de la lipólisis en células grasas por medio de actividad alfa 2 adrenérgica, la cual al estimularla, produce un efecto antilipolítico. Los andrógenos ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de la leptina por los adipocitos, lo cual determina la concentración de esta hormona. Menor en hombres que en mujeres. Se ha observado que dependiendo del fenotipo de obesidad, así mismo se establece un ambiente hormonal, es decir que en mujeres con obesidad superior (como en pacientes con SOA), hay alta producción de andrógenos, mientras en mujeres con obesidad inferior hay aumento en la cantidad de estrona secundaria a la aromatización de la androstenediona.

Figura 1. Fisiología del tejido adiposo



El tejido adiposo constituye un compartimento endocrino metabólico el cual está influenciado y contribuye a la expresión biológica de estrógenos, andrógenos, DHEA, glucocorticoides, insulina, GH, factores de crecimiento similares a la insulina y también a la producción de la hormona leptina.

Morbilidad asociada con la obesidad

La obesidad ha sido reconocida por contribuir a una variedad de consecuencias adversas en salud. Está asociada con resistencia a la insulina, diabetes mellitus, DMII, hipertensión arterial, HTA, dislipidemias y enfermedad cardiovascular.

Hiperinsulinismo: Se ha evaluado el hecho de que la grasa visceral liberada de los depósitos del omento y mesenterio entran al sistema venoso porta antes de mezclarse con la circulación sistémica, teniendo mayor impacto en la función hepática. Esto contribuye a una disminución en la extracción de la insulina con disminución de la unión al hepatocito y por ende disminución del número de receptores de insulina contribuyendo a la hiperinsulinemia. En estudios realizados en mujeres obesas, quienes presentan resistencia a la insulina, se ha encontrado un aumento en la producción del factor de necrosis tumoral alfa, FNT a el cual disminuye la capacidad de transporte de la glucosa por disminución de la autofosforilación del receptor de insulina, alterando su señal.

Diabetes: La diabetes Mellitus tipo II está asociada con la obesidad. Una de las hipótesis es que el tejido adiposo y el músculo esquelético se comunican. El aumento de lipólisis a nivel del tejido adiposo, tanto del tejido adiposo subcutáneo como del visceral, aumenta los niveles de ácidos grasos libres circulantes, los cuales a su vez, en el músculo esquelético, van a aumentar la oxidación de lípidos y a disminuir la captación y oxidación de glucosa y la síntesis de glucógeno. Sin embargo actualmente con ayudas diagnósticas como la resonancia magnética, es posible determinar la grasa muscular. Por este método se ha observado que personas con resistencia a la insulina poseen mucha más grasa intrínseca en el músculo. También se ha observado que la grasa visceral altera el metabolismo hepático, produciendo alteración en la función de la Insulina.

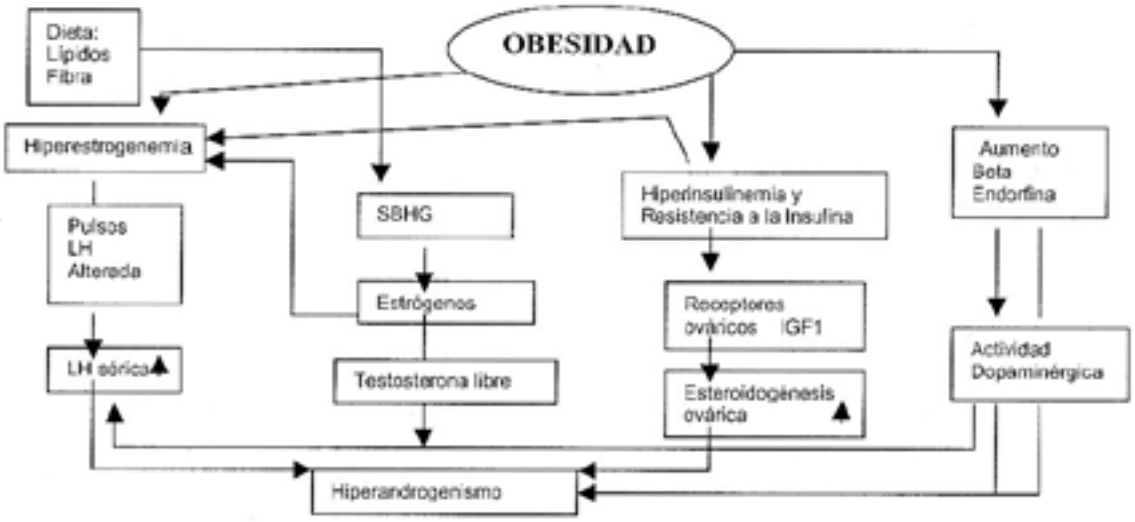
Hipertensión: Hay una relación significativa entre ácidos grasos libres y presión sanguínea en individuos con obesidad superior. Se ha observado un incremento en la sensibilidad vascular al estímulo alfa adrenérgico, así como la inhibición de la producción de óxido nítrico la cual puede aumentar la tensión arterial no sólo por vasoconstricción sino también por inhibir el reflejo de vasorelajación. También se ha demostrado que una mayor retención renal de sodio secundaria a hiperinsulinemia, mayor actividad del sistema nervioso simpático y exceso de a- FNT, pueden estar relacionados con estados de insulinoresistencia.

Dislipidemias: La obesidad está asociada con un aumento en los triglicéridos, disminución de HDL y aumento de LDL. Esta dislipidemia contribuye a un mayor riesgo cardiovascular. La hipertrigliceridemia en ayunas es causada por aumento en la secreción hepática de VLDL producida por aumento en la liberación de ácidos grasos libres. La disminución de HDL y el aumento de partículas densas de LDL son consecuencia indirecta del aumento de LDL rico en triglicéridos por acción de la actividad de la lipasa hepática.

Alteraciones en la reproducción

La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 30 a 60%. Las mujeres obesas tienen más dificultades para concebir y responden con mayor dificultad a los tratamientos de fertilidad, particularmente a los inductores de ovulación. La obesidad está asociada con 3 alteraciones que interfieren con una ovulación normal y que se mejora con la pérdida de peso.

Figura 2. Relación de la obesidad con la reproducción



- 1. Incremento de la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos.

- 2. Disminución de los niveles de globulina unida a hormona sexual produciendo aumento en los niveles de estradiol y testosterona.

- 3. Incremento de los niveles de insulina, los cuales pueden estimular el estroma ovárico para la producción de andrógenos.

El sobrepeso en mujeres anovulatorias tiene una distribución de grasa corporal conocida como obesidad androide. Esta obesidad es el resultado de la grasa depositada en la pared abdominal y de localización mesentérica visceral. Esta grasa es más sensible a catecolaminas y menos sensible a la insulina, es más activa metabólicamente y está asociada con hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y aumento en la tasa de producción de andrógenos resultando en disminución de los niveles de globulina unida a hormonas sexuales, SBHG, y aumento en los niveles de testosterona libre y estradiol. Fig. 2.

La relación cintura cadera > 0.85 indica distribución grasa de tipo androide, el impacto adverso de exceso de peso. En las adolescentes puede explicarse por el hecho de que los depósitos de grasa en ellos es de localización central (androide). La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo se correlacionan por la unión de la insulina a los receptores de factores de crecimiento similares a insulina, IGF, los cuales tienen una estructura similar a la del receptor de insulina. Cuando los receptores de insulina están bloqueados o son deficientes en número, se espera que la insulina se una a estos receptores de factores de crecimiento similares a insulina del tipo 1, IGF-1. En vista de que los factores de crecimiento similares a insulina tipo 1 aumentan la respuesta de las células tecales del ovario a la LH, la activación de los receptores IGF-1 por la insulina produce aumento en la producción de andrógenos en las células tecales. Este ambiente androgénico en el ovario induce la atresia folicular y estro persistente, llevando a un estado de anovulación crónica. Adicionalmente, el metabolismo periférico de los esteroides sexuales en el tejido graso de la paciente obesa aumenta los niveles de estrona y estradiol libres los cuales suprimen los niveles de FSH, contribuyendo a la cronicidad del estado anovulatorio.

La obesidad está asociada con anormalidades hormonales que comprenden infertilidad y SOA. Este es la causa más común de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, las cuales están asociadas con hiperandrogenismo, anovulación y micro poliquistosis ovárica. Hay que destacar que la obesidad no es la única condición que incrementa al riesgo para ovario poliquístico y que no todas las mujeres con ovario poliquístico son obesas. Las mujeres obesas con SOA experimentan con más frecuencia irregularidades menstruales y trastornos de fertilidad. Esta observación ha permitido a algunos investigadores sugerir que aunque la obesidad no causa síndrome de ovario androgénico, si puede permitir su expresión fenotípica en mujeres predispuestas para esta condición, con iniciación de resistencia a la insulina y por consiguiente, hiperinsulinemia. Esta última induce una excesiva producción de andrógenos, los cuales condicionan desórdenes del ciclo menstrual, anovulación y disminución de tasas de fertilidad.

Estudios comparativos entre mujeres obesas y mujeres con peso normal demostraron que las primeras experimentaron más comúnmente irregularidades menstruales. Kiddy y col, encontraron que pacientes obesas con ovario poliquístico tenían un 88% de desórdenes menstruales comparado con 72% de problemas menstruales en mujeres no obesas con el mismo síndrome. Lake y col demostraron que la obesidad durante la pubertad y cerca de los 20 años incrementa el riesgo de problemas menstruales en una cohorte de 5799 mujeres. Mujeres que fueron obesas entre los 7 y 23 años reportaron irregularidades menstruales (entre 59 y 75%) más frecuentes que mujeres quienes no tenían obesidad o sobrepeso.

Leptina

La palabra leptina se deriva del griego "Leptos" que significa delgado; la leptina es un polipéptido de 167 Aminoácidos, secretado en el tejido adiposo, el cual circula en la sangre unido a una familia de proteínas y actúa sobre neuronas del SNC para regular la ingestión de alimentos y el balance de energía. Es transcrita por el gen ob identificado en ratones en 1994. En el humano este gen se conoce como gen Lep. Recientes estudios han asociado el papel de la leptina en la génesis de la obesidad y su posible función en la reproducción. Una isoforma de leptina se ha identificado en el ovario. La leptina ejerce acciones específicas sobre la esteroidogénesis en estudios in vitro. Diversos estudios han demostrado que la leptina contribuye a la regulación del balance de energía y reduce el porcentaje de grasa corporal. En humanos sin embargo, la resistencia a la leptina está involucrada en el desarrollo de la obesidad y está estrechamente relacionada con el metabolismo de la insulina y la glucosa. Estudios in vitro han demostrado que la leptina parece atenuar la fosforilación del receptor 1 de insulina y antagonizar algunas acciones de la insulina y por ende inducir la obesidad. Se ha documentado una correlación positiva tanto en el grado de resistencia a la insulina y leptina como entre la tasa de secreción de insulina y los niveles plasmáticos de leptina.

La leptina tiene una secreción pulsátil y ritmo nocturno el cual ha sido bien establecido en adultos y el cual se cree ocurre también en niños. Luego del nadir que ocurre al medio día, las concentraciones séricas de leptina alcanzan un pico entre la media noche y las 2 AM. Los factores que controlan el ritmo nocturno incluyen el sueño y elevaciones inducidas por el sueño en la insulina, la glucosa y la GH. Este ritmo nocturno tiene como función controlar la temperatura corporal y mantener la sensibilidad de la leptina en los órganos blanco.

Varias observaciones soportan el papel de la leptina en la fisiología reproductiva.

- La administración de leptina acelera el comienzo de la pubertad

- Los niveles de leptina aumentan en la pubertad.

- Se encuentran bajos niveles de leptina en atletas y en pacientes con anorexia y pubertad retardada.

- Los estudios realizados en ratones con mutaciones en el gen ob/ob han demostrado que tienen desarrollo sexual normal, pero permanecen prepúberes y nunca ovulan, sin embargo, su fertilidad es restaurada con la administración de leptina.

La leptina regula la cantidad de grasa corporal y la ingesta de alimentos por medio del monitoreo de reservas de energía a través de la interacción con receptores de leptina a nivel del hipotálamo (centros de saciedad). En niñas, los niveles son altos y disminuyen en los diferentes estados de Tanner en la pubertad. Es decir que hay un incremento en la sensibilidad a la leptina. Visto de otra forma, la disminución de la leptina puede permitir una mayor ingesta de alimentos para ayudar al crecimiento por medio de disminución de la señal de la saciedad. Individuos obesos tienen mayores niveles de leptina por tener un mayor número de células grasas que la producen. Mayores niveles de leptina en mujeres producen una mayor resistencia a la leptina con una mayor tendencia a la obesidad, esto se produce por una alteración en el transporte de leptina hacia el cerebro sin poder actuar a nivel central. Defectos en el gen de la leptina, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, región 31, banda 3 (7q31,3), producen una deficiencia en la concentración de leptina y contribuyen a producir obesidad.

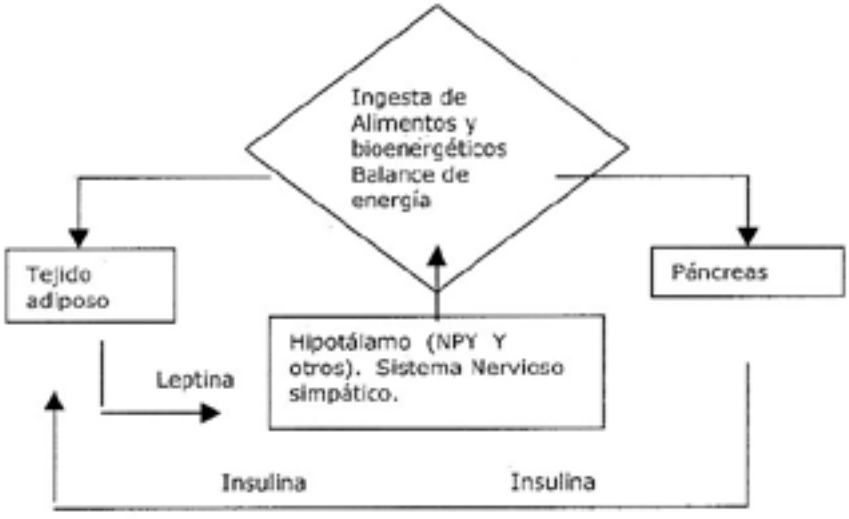
Existen en el hipotálamo péptidos como el neuropéptido Y (NPY), el cual es un potente estimulador para la ingesta de alimentos, disminución de la producción de calor y aumento en la secreción de cortisol y de insulina. La leptina juega un papel importante en el hipotálamo, disminuyendo la expresión y secreción del NPY (Fig 2), disminuyendo el apetito e incrementando la producción de calor y actividad. La estimulación crónica de insulina incrementa los niveles de leptina como un feedback fisiológico para el balance de peso y energía. La leptina y la insulina disminuyen durante el ayuno permitiendo un aumento en la expresión del neuropéptido Y. Al haber resistencia a la leptina, no va a actuar en su condición fisiológica produciendo alteración en el balance de ingesta y gasto de energía y por ende induciendo la obesidad. A nivel del núcleo paraventricular puede inhibir la liberación de Hormona Liberadora de Corticotropina, CRH. En los casos de resistencia a la leptina como en la obesidad o en inadecuada producción de leptina se produce un estado de hipercortisolismo por un aumento de CRH y un aumento de la activación adrenérgica. La resistencia a la leptina puede alterar la relación existente entre NPY, CRH y vías adrenérgicas en la regulación de la ingesta de alimentos, la adiposidad y la reproducción. Fig. 3.

En varios estudios se han observado niveles de leptina elevados en pacientes con SOA relacionado con el Índice de masa corporal, IMC. Actualmente se están realizando más estudios para aclarar la función específica de la leptina en la reproducción y su interrelación con la obesidad.

Obesidad y Menopausia

La menopausia está relacionada con cambios en la composición corporal: disminución en el contenido óseo mineral, disminución en la síntesis de colágeno y pérdida de masa magra corporal, además de un incremento en la masa grasa

Figura 3. Leptina



abdominal. La deficiencia de estrógenos al parecer juega un papel importante en los cambios de la composición corporal relacionados con la menopausia, pero el estilo de vida (dieta, ejercicio, hábito de fumar, consumo de alcohol) están también involucrados. El tiempo de la pérdida de la masa magra requiere atención. Una disminución en la masa de grasa libre puede ser debida a una disminución en el gasto de energía, favoreciendo la ganancia de peso, si las calorías ingeridas no son reducidas.

Bibliografía

1.Yen Jaffe-Barbieri. Endocrinología Reproductiva. 4 ed. Saunders. 26: 566-72,544-45.

2.Rosmond Roland et al. Hypertension in obesity and the Leptin Receptor gene locus J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3126-31.

3.Ahmed M.L et al. Elevated Leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1188-93.

4.Graham Kathleen et al. Yellow mice, red hair and childhood obesity. The melanocortinergic pathway in energy homeostasis. Journal of pediatrics. 2001; 139: 177-81.

5.Sheehan Michael, et al. Metabolic complications of obesity. Medical Clinic North Amer 2000; 84: 363-85.

6.Taylor Ann et al. Impact of binge eating on metabolism and Leptin Dynamics in normal young women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 428-34.

7.Sperof Leon. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6a ed. 1999.

8.Hill James et al. Genetic and enviromental contributions to obesity. Medical Clinic North Amer 2000; 84: 333-46.

9.Kitawaky Jo. Expression of Leptin Receptor in Human endometrium and fluctuation during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1946-50.

10.Hunter D. J. Et al. Intraabdominal obesity and cardiovascular women. Int J. Obesity 1996; 20: 274-287.

11.Pasquali R. Cassimiri et al. The impact of obesity on hyperandrogenism and policistic ovary syndrome in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 39: 340-3.