

Obesidad, insulinoresistencia y preeclampsia

Drs. Jorly Mejia-Montilla¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

RESUMEN

La prevalencia de la obesidad durante el embarazo está aumentando en forma exponencial. Alrededor del 15 - 20% de las mujeres comienzan el embarazo con un índice de masa corporal que las definiría como obesas. Los embarazos en mujeres obesas tienen un mayor riesgo de complicaciones como diabetes gestacional, trastornos hipertensivos, parto pretérmino y cesárea. Existen pruebas convincentes que la obesidad aumenta tres veces el riesgo de preeclampsia y en los países desarrollados es el principal riesgo atribuible para el trastorno. Las embarazadas obesas tienen riesgo de sufrir hipertensión y preeclampsia por la reducción de vascularización y flujo sanguíneo placentario mediado, por la insulinoresistencia. Adipocinas, hormonas metabólicas, perfil de citocinas e insulinoresistencia tienen impacto directo sobre la función placentaria predisponiendo a la aparición de preeclampsia. En esta revisión se exploran las pruebas de los fuertes vínculos entre la obesidad, la insulinoresistencia que esta produce, y su papel en la preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, Obesidad, Insulinoresistencia.

SUMMARY

Prevalence of obesity during pregnancy is increasing exponentially. About 15-20% of women begin pregnancy with a body mass index that would define them as obese. Pregnancies in obese women have an increased risk of complications such as gestational diabetes, hypertensive disorders, preterm delivery and cesarean section. There is convincing evidence that obesity increases three times the risk of preeclampsia and in developed countries is the main risk attributable to the disorder. Obese pregnant women are at risk of hypertension and preeclampsia due to reduced vascularity and placental blood flow mediate, in part, by insulin resistance. Adipokines, metabolic hormones, cytokine profile, and insulin resistance have a direct impact on placental function, predisposing to the appearance of preeclampsia. This review explores the evidence of strong links between obesity, insulin resistance that this produces, and its role in preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Obesity, Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia en los países desarrollados que se extiende a los países en vías de desarrollo (1, 2). La relación de la obesidad con el aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular es bien conocida. No obstante, también tiene implicaciones importantes en las complicaciones del embarazo. Además, de los problemas mecánicos

asociados a la obesidad mórbida, se ha descrito aumento en la frecuencia de otras complicaciones. De estas, la más estudiada es la preeclampsia (PE). En un estudio poblacional se encontró un aumento de 3 veces en el riesgo de desarrollar PE asociada con la obesidad (3).

La comprensión de los mecanismos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de PE es importante debido a que es el principal riesgo atribuible, presente en cerca de 30 % de los casos (3). Dado que la cura de la obesidad, la pérdida de peso, no es una estrategia adecuada durante el embarazo y presenta resultados variables en mujeres no embarazadas, identificar el impacto de la obesidad sobre el riesgo de PE podría ser muy útil.

¹ Doctora en Medicina Clínica. Licenciada en Nutrición y Dietética. Catedra de Dietoterapia. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. ² Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Esta revisión examina la relación entre la obesidad y el riesgo de PE. También evalúa los posibles mecanismos por los cuales la obesidad podría contribuir a la fisiopatología del síndrome. La hipertensión inducida por el embarazo y las enfermedades cardiovasculares tienen factores de riesgo comunes, incluida la obesidad. Además, estos trastornos comparten muchas características fisiopatológicas, como disfunción endotelial, estrés oxidativo y aumento de la actividad inflamatoria (4). Por otra parte, la PE se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular durante el resto de la vida (5). Dado que la información sobre los mecanismos por los que la obesidad aumenta el riesgo es limitada, con este trasfondo, se evalúan los elementos útiles que relacionan la obesidad con la PE.

Obesidad y preeclampsia

La obesidad aumenta el riesgo de todas las formas de PE. Por lo tanto, el riesgo de PE leve y severa (6) y la que ocurre en forma temprana y tardía (7) son mayores en las mujeres con obesidad y sobrepeso. El hecho que la obesidad aumenta el riesgo se ha reportado en varias poblaciones de todo el mundo, lo que indica que no es un fenómeno limitado solo a las sociedades occidentales (8). También es evidente que esta relación no solo se limita a las mujeres obesas y con sobrepeso, por eso el aumento del índice de masa corporal (IMC) en el rango normal también se asocia con un mayor riesgo de PE (3). Esto sugiere que la masa grasa es importante y se apoya en hallazgos de que la pérdida de peso reduce el riesgo (9).

En un estudio poblacional, el riesgo de PE es 3 veces mayor en las mujeres obesas lo que se traduce en un riesgo atribuible del 30 % (3). A pesar del aumento del riesgo, los valores de este aumento de la obesidad solo permiten predecir alrededor de 10 % de la aparición de PE en mujeres obesas. A pesar de ser un factor de riesgo sustancial, 90 % de las mujeres obesas no desarrollan PE (10). La determinación de las diferencias entre las mujeres obesas que desarrollan PE y las que no lo hacen podría proporcionar información valiosa.

Mecanismos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia.

Distribución y acumulación de la grasa corporal total.

Al examinar la razón por la cual algunas mujeres obesas desarrollan PE, es importante tener en cuenta que la adiposidad parece ser el problema y que el IMC es un medidor imperfecto de la adiposidad. Las medidas de composición corporal, incluyendo porcentaje de grasa corporal, pueden probablemente identificar a las mujeres obesas en riesgo de desarrollar PE con mayor precisión. Varias estrategias permiten determinar el porcentaje de grasa corporal (11). Estos incluyen desplazamiento de agua - aire y medición de la impedancia bioeléctrica. Este último es el más práctico para grandes poblaciones. Sin embargo, estas mediciones realmente determinan el agua corporal total, que está relacionada con la grasa corporal total (12). Con todo, las relaciones entre el agua corporal total y el porcentaje de grasa corporal son diferentes en el embarazo y cambian a medida que este avanza. Por lo tanto, las máquinas de impedancia bioeléctrica, con algoritmos basados en sujetos no embarazados, proporcionan datos pocos significativos. Afortunadamente, algoritmos específicos del embarazo ya están disponibles y son útiles para determinar el porcentaje de grasa corporal (12, 13).

También es evidente, a partir de la investigación en enfermedades cardiovasculares, que no es solo la grasa total, también la distribución de esta es importante. La obesidad central, como marcador de la obesidad visceral, presenta mayores riesgos que la obesidad periférica (14). La grasa visceral es funcionalmente diferente a la subcutánea. Produce más proteína C reactiva (PCR) y citoquinas inflamatorias (15), menos leptina (16) y contribuye marcadamente al estrés oxidativo. Además, dado que la grasa visceral afecta directamente por el hígado, sus efectos sobre la función y respuesta hepática son mayores, aumentando la producción de lípidos, reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias. Esto se refleja en el aumento de las concentraciones circulantes de la PCR, inhibidor del activador del plasminógeno 1 y citoquinas inflamatorias en los individuos con obesidad visceral (17).

Otro debate abierto es la importancia de la acumulación de grasa en la fisiopatología de la PE. Aunque en general las mujeres obesas ganan menos peso durante el embarazo que las no obesas, la relación entre la acumulación de grasa y el síndrome no se ha investigado completamente. Varios estudios indican que existe incremento en la ganancia de peso en mujeres que posteriormente desarrollan PE (18). De todas formas, el impacto de este aumento de peso está probablemente relacionado tanto con la retención de líquidos (asociada con la PE) como con la acumulación de grasa. Por lo tanto, lo ideal sería evaluar directamente la acumulación de grasa corporal ya que aún no existen informes sobre este aspecto.

Cambios metabólicos asociados a la obesidad.

La obesidad se asocia con cambios metabólicos marcados. El tejido adiposo no es un almacén de grasa inerte, sino más bien un tejido hormonalmente activo, que produce citoquinas, así como sustancias activas producidas en forma exclusiva por el tejido graso, las adipocinas (19). Estas sustancias refuerzan la asociación entre obesidad, inflamación, insulinoresistencia (IR), síndrome metabólico (SM) y estrés oxidativo (17, 20). Aun cuando las concentraciones promedio de estas sustancias varían en las mujeres obesas, no se modifican de manera similar en todas las embarazadas. Por ejemplo, la IR, una anomalía metabólica prominente de la obesidad, está presente en solo dos tercios de las mujeres obesas (21). Tal vez solo las obesas en valores anormales extremos son las que están en riesgo.

Insulinoresistencia.

Es más común en las preeclámpticas (22) y puede encontrarse en mujeres con antecedentes de PE mucho después del parto (23). Está presente en dos tercios de los individuos obesos y en alrededor de 7 % de los sujetos delgados (21). Puede ser tentador considerar a la IR como el único cambio metabólico en la obesidad responsable de aumentar el riesgo de desarrollar PE. Sin embargo, esto no sucede con relación a las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2 en presencia de obesidad e IR. En los individuos resistentes a la insulina, existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, así como la diabetes tipo 2. Esta relación es independiente de si el individuo es delgado u obeso. En sujetos

obesos y delgados con IR equivalente, la diabetes tipo 2 se desarrolla con más frecuencia en individuos obesos, lo que indica que la obesidad aumenta la frecuencia de patologías y complicaciones por efecto de la IR (17). Estudios animales han demostrado que la acumulación de grasa reduce la vasodilatación dependiente del endotelio, en forma independiente a la IR, asociado con aumento del estrés oxidativo tisular / nitración de la tirosina vascular (24). De todos modos, la IR es un elemento clave e importante para evaluar el riesgo, debido a que los individuos obesos no insulinoresistentes no presentaron aumento en el riesgo cardiovascular o diabetes tipo 2. Es probable que exista una relación similar entre obesidad y PE.

Síndrome metabólico.

Fue descrito originalmente como obesidad, hipertensión, IR, tolerancia alterada a la glucosa y dislipidemia, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular. Es posible que el término más apropiado sea síndrome de IR, ya que la resistencia a los efectos metabólicos de la insulina puede explicar todas las alteraciones (25). La obesidad asociada al síndrome puede producir hipertensión por disminución de óxido nítrico (ON), secundario al aumento de las concentraciones de dimetilarginina asimétrica y del estrés oxidativo, aumento del tono simpático y de la expresión de angiotensinógeno en el tejido adiposo. Las preeclámpticas presentan características del SM y las mujeres con antecedentes de PE tienen más probabilidades de desarrollarlo que aquellas con antecedentes de embarazos normales previos (26).

La dislipidemia y la obesidad pueden ser relevantes. La obesidad se asocia con elevación de las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos libres junto con disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) están ligeramente aumentadas o normales y las partículas aterogénicas LDL-C pequeñas-densas están elevadas (27). Los adipocitos liberan grandes cantidades de ácidos grasos libres. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos es especialmente relevante, debido a que pueden inducir estrés oxidativo y contribuir directamente a la IR (28).

Durante años, se propuso la hipótesis de la aterogénesis causada por concentraciones anormales de lípidos, lo que acentuaba el estrés oxidativo, como principal mecanismo de lesión vascular asociada al SM. Pero ahora, la atención se centra en la inflamación como factor fundamental en el desarrollo de la enfermedad cardíaca coronaria (29). Es muy probable que la modificación oxidativa causada por las LDL-C pequeñas-densas sea un componente importante en la fisiopatología de la lesión vascular, especialmente en la formación de la placa ateromatosa. Esta inflamación contribuiría al proceso por formación de especies reactivas del oxígeno. La PE presenta dislipidemia similar a la de la obesidad. Tal vez son las mujeres obesas con las concentraciones de lípidos más alteradas la que están en mayor riesgo de desarrollar PE.

Inflamación.

Es otra contribución importante de la obesidad a la aparición de enfermedades cardiovasculares. El tejido adiposo produce mediadores inflamatorios que pueden alterar la función endotelial. La mayoría de estos mediadores pueden ser producidos en forma más marcada en el tejido adiposo de individuos obesos. Por lo que, la producción no es más elevada debido solamente a que existe más tejido, sino a diferencias propias del adipocito en la obesidad (17).

Los efectos de la inflamación en la aparición de las enfermedades cardiovasculares se producen por aumento de estos marcadores inflamatorios. Varios de estos también se incrementan en la PE. La PCR es un reactivo de fase aguda que originalmente se consideró que solo se producía en el hígado. Estudios posteriores demostraron que también se produce en el tejido adiposo. La PCR está más elevada en individuos obesos y predice tanto las complicaciones cardiovasculares como mortalidad por esta causa (17). También aumenta en el embarazo temprano en mujeres que posteriormente desarrollan PE (30). Diferentes estudios demuestran que la PCR está más asociada con la aparición de PE en mujeres obesas que los lípidos y podría explicar alrededor de un tercio de la relación entre el IMC y el riesgo de desarrollar el síndrome (31).

El factor de necrosis tumoral alfa se produce en el

adipocito como agente de acción local (unido a la membrana) y como sustancia circulante secretada por los macrófagos en el tejido adiposo (20, 32). Puede aumentar la IR, activar células endoteliales y generar estrés oxidativo. Está aumentado en la obesidad y puede contribuir a la IR. También está aumentado en la PE (33), posiblemente a partir del tejido adiposo, ya que las concentraciones de ARN mensajero en la placenta no están aumentadas (34). Aunque es interesante como mecanismo por el cual la obesidad podría aumentar el riesgo de PE, otros estudios indican que sus concentraciones son similares entre embarazadas obesas y no obesas (35).

Las concentraciones de interleucina 6 producida por el tejido adiposo representan 30 % del total circulante. Las concentraciones están elevadas en la obesidad (36) y la PE (37). Se asocia con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de IR (20). Es un estimulador importante de los reactantes de fase aguda, con efectos sobre la función vascular y coagulación sanguínea. Se ha propuesto como mediador importante de daño vascular inducido por la inflamación (38).

Estrés oxidativo.

Se ha propuesto que el origen del estrés oxidativo es secundario al aumento de ácidos grasos libres e inflamación (25). También se ha sugerido que la dieta puede contribuir al estrés oxidativo. Los individuos obesos tienen concentraciones sanguíneas más bajas de antioxidantes (39). Esto podría ser debido a la reducción del consumo de antioxidantes, pero también puede ser secundario al aumento del consumo de alimentos ricos en especies reactivas de oxígeno. La ingesta de grandes cantidades de grasas y/o carbohidratos se asocia con mayor generación de radicales libres por los leucocitos (25). Este patrón de alimentación es más frecuente en la obesidad y durante el embarazo en las mujeres que desarrollan PE (40).

Adipocinas.

El tejido adiposo produce sustancias que afectan el metabolismo. Dos de estas, leptina y adiponectina, se han relacionado con las enfermedades cardiovasculares (41).

La leptina se descubrió como hormona supresora del apetito que estaba ausente en ratones genéticamente obesos. Posteriormente fue reconocida por tener capacidad de aumentar la lipólisis y la beta-oxidación (42). Las personas obesas son resistentes a la leptina. Por lo tanto, la obesidad se asocia con aumento de sus concentraciones y se correlaciona con la IR. Además, es predictor de riesgo cardiovascular (43). Tiene funciones similares a las citoquinas al activar las células endoteliales. Sus concentraciones se incrementan con la inflamación, se correlaciona con marcadores de inflamación y activa a los monocitos *in vitro* (17). También tiene acciones centrales al estimular el flujo simpático, por lo cual se ha propuesto que aumenta la presión arterial (44). La placenta produce leptina con concentraciones de ARN mensajero similares a las observadas en el tejido adiposo (45). Las concentraciones maternas, probablemente de origen placentario, aumentan en la PE (23, 46). No obstante, incluso en el final del embarazo, cuando las concentraciones son más elevadas, aún se correlacionan con el IMC.

La adiponectina se produce en el tejido adiposo y tiene un efecto sensibilizador a la insulina. Aumenta la oxidación de ácidos grasos libres y reduce las concentraciones séricas de triglicéridos y glucosa, inhibe la adhesión de monocitos inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la expresión de las moléculas de adhesión celular. Los polimorfismos genéticos, que reducen las concentraciones circulantes, se asocian con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (20, 47). La adiponectina disminuye con la obesidad, por lo que se ha sugerido que tiene un efecto potencialmente aterogénico. Además, ciertas citoquinas pueden disminuir sus concentraciones.

A pesar de que la IR ha sido asociada con la PE, existen controversias sobre los valores de las concentraciones circulantes de adiponectina. En la mayoría de los estudios iniciales se reportaron concentraciones más elevadas en preeclámpticas (48, 49). Posteriormente se estableció que la adiponectina circula en varias formas y los más activos en la inducción de sensibilidad a la insulina son los oligómeros de alto peso molecular. Existen informes que esta forma se encuentra disminuida en la PE (50), también se

reportan valores más elevados (51). Esta controversia aparente, aún debe ser resuelta.

Factores angiogénicos y antiangiogénicos.

Las concentraciones de tirosina-quinasa 1 similar a fms soluble (sFLT-1), que interviene en las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento placentario (PIGF) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), están aumentadas en las preeclámpticas hasta 5 semanas antes de las manifestaciones clínicas (52). Se ha propuesto que este receptor soluble es un antagonista de la acción de ambos factores (53). Otro antagonista relevante, endoglina soluble, actúa como antagonista del factor de crecimiento y transformante beta, está aumentado en las preeclámpticas y antes de la aparición clínica del síndrome. La obesidad se asocia con aumento de los factores angiogénicos circulantes, incluyendo el VEGF. Esto probablemente representa un aumento en la producción por el tejido adiposo, especialmente por el visceral (54).

Debido a la alta concentración circulante de sFLT-1 durante el embarazo, el VEGF está marcadamente disminuido en las embarazadas. En contraste, las concentraciones de PIGF son significativamente menores en las embarazadas con sobrepeso y obesidad. La explicación de esta observación no está clara y no parece estar directamente relacionada con las diferencias en las concentraciones de sFLT-1, porque no muestran variaciones significativas al momento en que la concentración de PIGF está disminuida.

Factores del estilo de vida asociados con la obesidad.

Varios elementos del estilo de vida influyen en el riesgo de enfermedad cardiovascular. La asociación de la dieta, trastornos del sueño y actividad física con la enfermedad cardiovascular están bien establecidos. Existe escasa información disponible sobre la importancia de estos factores en la PE. Se ha propuesto que el riesgo de desarrollar PE de una mujer obesa también puede ser afectado por estos factores.

Dieta.

La mala nutrición es un contribuyente importante a las enfermedades cardiovasculares (55). Las dietas ricas

en antioxidantes, frutas, verduras, vitaminas B, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, pescados, mariscos, granos enteros y fibra dietética protegen contra la enfermedad cardíaca coronaria. La ingesta excesiva de grasas saturadas, ácidos grasos trans, harinas refinadas y dulces aumentan el riesgo (56). Después de décadas de investigación en esta área, la dieta saludable es ahora la piedra angular de la prevención de enfermedades cardiovasculares.

A pesar de las similitudes entre enfermedad cardiovascular y PE, pocos investigadores han estudiado el papel de la dieta en la fisiopatología del síndrome (57). Las vitaminas C, E y los carotenoides son importantes antioxidantes fisiológicos. Se ha propuesto que el consumo de cantidades menores a las recomendadas de vitamina C, frutas y vegetales en el año previo al embarazo aumentan la probabilidad de desarrollar PE (58). Esto ha sido apoyado por estudios posteriores, en los cuales las mujeres en el cuartil más alto de concentraciones séricas de vitamina C, presentaron una tasa de PE más baja comparado con las mujeres con menor concentración (59). Los estudios con suplementación de vitaminas C y E presentan resultados contradictorios (59, 60). Estas inconsistencias entre los resultados de los estudios de suplementación con los estudios dietéticos pueden deberse a diferencias poblacionales, pero también pueden reflejar las diferencias entre ingesta de alimentos y suplementación dietética. El folato revierte la disfunción endotelial en pacientes con algunas enfermedades crónicas (61, 62), reduce el estrés oxidativo y restaura la actividad del ON (63).

El pescado y los mariscos son la principal fuente de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) omega-3 en la dieta. Las preeclámpticas tienen concentraciones más bajas de AGP omega-3 en los glóbulos rojos (64), junto con aumento de las concentraciones de ácidos grasos trans (65). Estudios observacionales de las dietas ricas en ingesta de AGP omega-3 durante el embarazo también han producido resultados contradictorios (66). La ingesta dietética de ácidos grasos trans o grasas saturadas no ha sido ampliamente estudiada en relación con la PE.

Los alimentos con alto contenido de azúcares refinados pueden reemplazar a otros nutrientes de la dieta y tener un papel independiente en el desarrollo de PE. De hecho, se ha reportado que las mujeres que consumían más de 25 % de la energía derivada de la sacarosa en el segundo trimestre del embarazo, tenían casi 4 veces más probabilidades de desarrollar PE comparado con aquellas con un consumo menor (40). Además, la obesidad se asocia con el aumento de la ingesta de bebidas endulzadas con fructosa (67). La fructosa no estimula la producción de insulina y se asocia con menores concentraciones de leptina (68) y puede inducir la aparición de SM en animales (69). El aumento del consumo en humanos se asocia con obesidad y SM (68). Toda ingesta de nutrientes que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares o PE son más comunes en la obesidad. Por lo tanto, el consumo de lípidos saturados y fructosa (como refrescos) es mayor (67).

Igualmente, importantes son las deficiencias dietéticas. Los datos de adultos y niños sanos sugieren que las concentraciones de micronutrientes en sangre se asocian en forma negativa con el IMC y otras medidas de grasa corporal (39). En un estudio transversal en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico eran inversamente proporcionales a la relación cintura / cadera (incluso después de ajustar el IMC), edad, uso de suplementos nutricionales, tabaquismo y estado socioeconómico (70). Otro estudio prospectivo de cohorte estableció que el IMC inicial podía predecir la disminución de las concentraciones séricas de carotenoides en sujetos no fumadores (71). Hasta el momento, estas asociaciones aún no han sido probadas durante el embarazo. Es posible que estos excesos y deficiencias dietéticas impulsen la potencial relación entre obesidad y PE.

Actividad física.

La reducción de la actividad física es un aspecto reconocido y fundamental que contribuye a la epidemia de obesidad. Existen otras interacciones importantes entre los diferentes elementos del estilo de vida. La asociación independiente y combinada de la actividad física e IMC con marcador de enfermedad cardiovascular se ha explorado en estudios específicos

en mujeres e indican la interacción de estos factores con los componentes del riesgo cardiovascular (72, 73). En un estudio sobre ejercicio y obesidad en mujeres, el sobrepeso y la obesidad se asociaron significativamente con mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, mientras que el aumento de los niveles de actividad física se asoció con una reducción gradual del riesgo. Cuando se realizó un análisis conjunto del IMC y actividad física, con mujeres con peso normal y físicamente activas como grupo de referencia, los riesgos relativos de enfermedad cardíaca coronaria fueron mayores para las mujeres obesas y sedentarias. Hallazgos similares se han reportado cuando el análisis se centró en la relación cintura-cadera y la actividad física.

Las similitudes entre la enfermedad cardiovascular tardía - PE y el hecho de que el acondicionamiento físico tenga efectos protectores sobre funciones fisiológicas críticas, sugieren que, al igual que con las enfermedades cardiovasculares, el ejercicio puede reducir el riesgo de desarrollar PE. Los datos disponibles apoyan esta hipótesis. Incluso la actividad física ocupacional y de tiempo libre al inicio del embarazo se asocia con menor incidencia de PE, en comparación con mujeres menos activas (74). Un estudio en preeclámpticas y embarazadas normotensas demostró que aquellas que realizaron alguna actividad física regular durante el embarazo temprano presentaron disminución de 35 % en el riesgo de desarrollar PE comparado con las inactivas (75). Cuando se consideró el nivel de actividad, aquellas que realizaban actividades ligeras - moderadas con las que participaban en actividades vigorosas, se observó una disminución del riesgo de 54 %. Cuando se comparó el caminar rápido con no caminar en absoluto, se observó reducción en el riesgo de PE del 30 % - 33 %. La actividad física recreativa realizada durante el año previo al embarazo, se asoció con reducciones similares en el riesgo. Estos datos sugieren que la actividad física regular, particularmente cuando se realiza durante el año previo al embarazo y durante el embarazo temprano, se asocia con disminución en el riesgo de desarrollar PE (76).

Es posible que la obesidad sea debida a la disminución de la actividad física. Como con la enfermedad cardiovascular, la interacción entre la obesidad y la

disminución de la actividad física aumente en forma significativa el riesgo de PE. Este es un objetivo importante en la consulta prenatal, por ello, tal vez, al modificar la actividad física en mujeres obesas se reduciría el riesgo.

Trastornos del sueño.

La hipertensión arterial, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arritmias e insuficiencia cardíaca son más comunes en sujetos con alteraciones del sueño (77). La frecuencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres aumenta con la disminución de la duración del sueño. En comparación con las mujeres que duermen 8 horas por noche, las mujeres que duermen 5 horas por noche tienen casi el doble de riesgo de enfermedades cardiovasculares (78).

Los trastornos del sueño pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular de varias maneras. El efecto más directo y bien establecido es a través de la hipoxia intermitente asociada con la apnea obstructiva del sueño (79). Los individuos con esta condición sufren obstrucción intermitente de las vías respiratorias con hipoxemia secundaria durante el sueño. Esto se manifiesta a menudo como ronquidos. Los individuos con apnea obstructiva del sueño con IMC similar comparado con individuos sin este trastorno tienen mayor incidencia de aumento de la presión arterial diastólica y dislipidemia (80). La hipoxia intermitente se asocia con la oscilación del flujo simpático. En cierta medida, el ciclo hipoxia - reoxigenación se asemeja al síndrome de hipoxia - reperfusión y en respuesta a esto, se observa aumento de la producción de radicales libres (81). De especial relevancia para la patogénesis de la PE es la apnea del sueño que se asocia con evidencia bioquímica de la disfunción endotelial (82).

No obstante, existe la posibilidad que los efectos del sueño desordenado sean diferentes de la hipoxia intermitente. La disfunción del sueño es un factor de riesgo independiente para IR y SM (83). En forma experimental, la IR se incrementa en los individuos privados de sueño (84). La relación persiste luego del ajuste por IMC y esta aumenta mientras el sueño es más disfuncional (85). También son relevantes las alteraciones autonómicas, inmunológicas y

neuroendocrinas asociadas al sueño fragmentado (83).

La obesidad es el principal factor de riesgo para los trastornos respiratorios durante el sueño (86, 87). En los adultos entre 30 y 69 años, 17 % tiene desórdenes respiratorios. Se estima que 58 % de los individuos con trastornos del sueño son obesos (86). La relación de SM con los trastornos del sueño sugiere una retroalimentación positiva (88).

Muchos eventos en el embarazo normal afectan negativamente el sueño. Entre 66 % y 94 % de las embarazadas describen cambios en el patrón de sueño. Estos cambios no están muy bien estudiados y es probable que exista una interacción compleja entre los efectos de las hormonas reproductivas sobre el sistema respiratorio, factores mecánicos relacionados con el tamaño del feto en crecimiento y cambios fisiológicos por modificaciones del volumen extracelular - edema (89). El origen de las alteraciones del sueño varía en cada trimestre. En el embarazo temprano se debe principalmente al aumento de la frecuencia urinaria. Con el progreso del embarazo otros factores, como dificultad en el uso de posturas habituales para dormir y el reflujo gastroesofágico, pueden ser importantes. Al final del embarazo la causa principal parece ser la obstrucción de las vías aéreas. La apnea del sueño está presente en más del 50 % de las embarazadas, comparado con 3,2 % de los controles no embarazados. Esta es una forma de trastorno del sueño especialmente relevante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, al igual que de hipertensión y SM, dos de los elementos observados en la PE.

La relación de los trastornos del sueño con las enfermedades cardiovasculares sugiere que la interrupción del sueño también podría ser relevante en la PE. Existe evidencia que apoya esta relación. Los ronquidos, que son comunes en el embarazo, son aún más comunes en las preeclámpticas (90, 91). Los ronquidos se encontraron en 85 % de las preeclámpticas y en 55 % de las embarazadas normales (90). En otro estudio en el que se comparó la resultante obstétrica entre mujeres que roncaron o no, la PE ocurrió en 7 % de las mujeres que

roncaban, comparados con solo 4 % de las mujeres que no lo hicieron. Otra investigación, evaluó preeclámpticas, embarazadas normales, con edad gestacional similar, y mujeres no embarazadas normales, con monitorización nocturna del patrón de sueño y oxigenación arterial. Las preeclámpticas presentaron duplicación del tiempo de limitación del flujo inspiratorio comparado con las embarazadas normales (91).

En resumen, la obesidad aumenta la frecuencia de los trastornos del sueño. Estos trastornos se incrementan por los cambios propios del embarazo. El embarazo aumenta el riesgo de apnea del sueño, la cual es más común en las preeclámpticas. Al igual que con las enfermedades cardiovasculares, existe una mayor frecuencia de trastornos del sueño en la PE. Es probable que los cambios fisiopatológicos secundarios a los trastornos del sueño contribuyan al desarrollo de la PE proporcionando un mecanismo mediante el cual la obesidad puede contribuir con este aumento en el riesgo.

CONCLUSIÓN

La evidencia demuestra que la obesidad aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y PE. Se desconoce si la reducción de peso antes del embarazo o la restricción del aumento de peso durante el embarazo podrían reducir el riesgo. De todas formas, los beneficios generales de la pérdida de peso en personas obesas justifican esta medida antes del embarazo. Si estas modificaciones en la conducta reducen el riesgo de desarrollar PE se establecerá con el paso del tiempo, pero es poco probable que se pruebe en ensayos clínicos controlados y aleatorios.

Las similitudes entre enfermedades cardiovasculares y PE justifican considerar a todos estos mecanismos como objetivos importantes de la investigación para comprender la fisiopatología. Es poco probable que estos factores actúen de manera independiente, sino que probablemente interactúan entre ellos. Establecer científicamente la relación de estos mecanismos con la PE debe proporcionar elementos terapéuticos a futuro.

REFERENCIAS

1. Briceño L, Valero G, Briceño A. Obesidad: ¿es una realidad en Venezuela?: epidemiología: pandemia del siglo XXI. *Gac Med Caracas*. 2012; 120: 93 - 107.
2. Misra A, Bhardwaj S. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries: focus on South Asians. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014; 78: 133 - 140.
3. Aliyu MH, Luke S, Kristensen S, Alio AP, Salihu HM. Joint effect of obesity and teenage pregnancy on the risk of preeclampsia: a population-based study. *J Adolesc Health*. 2010; 46 (1): 77 - 82.
4. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17 (11): 83.
5. Hermes W, Van Kesteren F, De Groot CJ. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol*. 2012; 64 (4): 281 - 292.
6. Canto-Cetina T, Coral-Vázquez RM, Rojano-Mejía D, Godoy SP, Coronel A, Canto P. Higher prepregnancy body mass index is a risk factor for developing preeclampsia in Maya-Mestizo women: a cohort study. *Ethn Health*. 2017; 6: 1 - 9.
7. Best LG, Lunday L, Webster E, Falcon GR, Beal JR. Pre-eclampsia and risk of subsequent hypertension: in an American Indian population. *Hypertens Pregnancy*. 2017; 36 (2): 131 - 137.
8. Shin D, Hur J, Cho EH, Chung HK, Shivappa N, Wirth MD, et al. Pre-Pregnancy Body Mass Index Is Associated with Dietary Inflammatory Index and C-Reactive Protein Concentrations during Pregnancy. *Nutrients*. 2017; 9 (4): E351.
9. González I, Lecube A, Rubio MÁ, García-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 721 - 729.
10. Biener A, Cawley J, Meyerhoefer C. The High and Rising Costs of Obesity to the US Health Care System. *J Gen Intern Med*. 2017; 32 (Suppl 1): 6 - 8.
11. Müller MJ, Braun W, Pourhassan M, Geisler C, Bosy-Westphal A. Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75 (2): 181 - 187.
12. Piuri G, Ferrazzi E, Bulfoni C, Masticci L, Di Martino D, Speciani AF. Longitudinal changes and correlations of bioimpedance and anthropometric measurements in pregnancy: Simple possible bed-side tools to assess pregnancy evolution. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (23): 2824 - 2830.
13. Cleary J, Daniells S, Okely AD, Batterham M, Nicholls J. Predictive validity of four bioelectrical impedance equations in determining percent fat mass in overweight and obese children. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108 (1): 136 - 139.
14. Roever LS, Resende ES, Diniz AL, Penha-Silva N, Veloso FC, Casella-Filho A, et al. Abdominal Obesity and Association With Atherosclerosis Risk Factors: The Uberlândia Heart Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (11): e1357.
15. Gross JB, Guillaume C, Gegout-Pottie P, Reboul P, Jouzeau JY, Mainard D, Presle N. The infrapatellar fat pad induces inflammatory and degradative effects in articular cells but not through leptin or adiponectin. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (1): 53 - 60.
16. Zarrati M, Salehi E, Razmpoosh E, Shoormasti RS, Hosseinzadeh-Attar MJ, Shidfar F. Relationship between leptin concentration and body fat with peripheral blood mononuclear cells cytokines among obese and overweight adults. *Ir J Med Sci*. 2017; 186 (1): 133 - 142.
17. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130 (18): 1603 - 1614.
18. Shin D, Song WO. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28 (14): 1679 - 1686.
19. De Magistris A, Marincola FC, Fanos V, Dessi A. Nutrimentalomics and Adipocytokines in the "Great Obstetrical Syndromes". *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015; 13 (2): 546 - 558.
20. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. 2016; 48: e215.
21. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Niskanen L, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011; 11: 754.
22. Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29: (3): 328 - 338.
23. Kalinderis M, Papanikolaou A, Kalinderi K, Vyzantiadis TA, Ioakimidou A, Tarlatzis BC. Serum levels of leptin and IP-10 in preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292 (2): 343 - 347.
24. Rahmani A, Soleimannejad K, Hafezi Ahmadi MR, Asadollahi K, Khalighi Z. Prenatal Exposure to Phthalic Acid Induces Increased Blood Pressure, Oxidative Stress, and Markers of Endothelial Dysfunction in Rat

- Offspring. *Cardiovasc Toxicol.* 2016; 16 (4): 307 - 315.
25. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (11): 21525 - 21550.
 26. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (5): 961 - 970.
 27. Mika A, Sledzinski T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. *Obes Rev.* 2017; 18 (2): 247 - 272.
 28. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J.* 2014; 61 (7): B4890.
 29. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004; 45 (6): 993 - 1007.
 30. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev.* 2013; 71 (Suppl 1): S18 - S25.
 31. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2005; 162 (12): 1198 - 1206.
 32. Aubin K, Safoine M, Proulx M, Audet-Casgrain MA, Côté JF, Têtu FA, et al. Characterization of In Vitro Engineered Human Adipose Tissues: Relevant Adipokine Secretion and Impact of TNF- α . *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0137612.
 33. Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 814: 69 - 75.
 34. Xu B, Thornton C, Makris A, Ogle R, Hennessy A. Anti-hypertensive drugs alter cytokine production from preeclamptic placentas and peripheral blood mononuclear cells. *Hypertens Pregnancy.* 2007; 26 (3): 343 - 356.
 35. Founds SA, Powers RW, Patrick TE, Ren D, Harger GF, Markovic N, et al. A comparison of circulating TNF-alpha in obese and lean women with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008; 27 (1): 39 - 48.
 36. Siwicki M, Engblom C, Pittet MJ. Gal3 Links Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2016; 24 (5): 655 - 656.
 37. Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19 (5): 267 - 273.
 38. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16 (1): 7 - 12.
 39. Neuhouser ML, Rock CL, Eldridge AL, Kristal AR, Patterson RE, Cooper DA, et al. Serum concentrations of retinol, alpha-tocopherol and the carotenoids are influenced by diet, race and obesity in a sample of healthy adolescents. *J Nutr.* 2001; 131 (8): 2184 - 2191.
 40. Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185 (2): 451 - 458.
 41. Ouchi N. Adipocytokines in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23 (6): 645 - 654.
 42. Hoffmann A, Manjowk GM, Wagner IV, Klötting N, Ebert T, Jessnitzer B, et al. Leptin Within the Subphysiological to Physiological Range Dose Dependently Improves Male Reproductive Function in an Obesity Mouse Model. *Endocrinology.* 2016; 157 (6): 2461 - 2468.
 43. Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachofeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2014; 18 (1): 3 - 14.
 44. Hu D, Xu T, Li J, Wang W, Lu X. Advances in the relationship between leptin and hypertensive-left ventricular hypertrophy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015; 40 (7): 811 - 815.
 45. Laivuori H, Gallaher MJ, Collura L, Crombleholme WR, Markovic N, Rajakumar A, et al. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12 (9): 551 - 556.
 46. Wikström AK, Nash P, Eriksson UJ, Olovsson MH. Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 597.e1 - 8.
 47. Viso M, Porrello B, Rauseo D, Reverón D, Rivas B, Galdona E, et al. Adiponectina y su relación con obesidad, insulinorresistencia y síndrome metabólico en adultos de la cohorte CDC de canarias en Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013; 11 (2): 76 - 86.
 48. Pravdova E, Macho L, Fickova M. Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats. *Endocr Regul.* 2009; 43 (3): 117 - 125.

49. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010; 117 (3): 314 - 320.
50. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, et al. Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia. *J Perinat Med*. 2009; 37 (4): 349 - 363.
51. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, et al. Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69 (1): 69 - 73.
52. Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124684.
53. Fan X, Rai A, Kambham N, Sung JF, Singh N, Pettitt M, et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest*. 2014; 124 (11): 4941 - 4952.
54. Ngo DT, Farb MG, Kikuchi R, Karki S, Tiwari S, Bigornia SJ, et al. Antiangiogenic actions of vascular endothelial growth factor-A165b, an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor-A, in human obesity. *Circulation*. 2014; 130 (13): 1072 - 1080.
55. López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Sifontes Y, Herrera-Cuenca M. La doble carga de desnutrición y obesidad en Venezuela. *An Venez Nutr*. 2014; 27 (1): 77 - 87.
56. Sikand G, Kris-Etherton P, Boulous NM. Impact of functional foods on prevention of cardiovascular disease and diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17 (6): 39.
57. Xu H, Shatenstein B, Luo ZC, Wei S, Fraser W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutr Rev*. 2009; 67 (11): 639 - 657.
58. Hart G. Calcium and vitamin C supplements: effects on preterm birth and preeclampsia. *Midwifery Today Int Midwife*. 2014; Winter (112): 52 - 54.
59. Kalpdev A, Saha SC, Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30 (4): 447 - 456.
60. Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, Okong P. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 283.
61. van Etten RW, de Koning EJ, Verhaar MC, Gaillard CA, Rabelink TJ. Impaired NO-dependent vasodilation in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia*. 2002; 45 (7): 1004 - 1010.
62. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017; 75 (1): 61 - 70.
63. Hashemi M, Heshmat-Ghahdarjani K, Zarean E, Baktash F, Mortazavi ZS. Evaluation of the effect of high-dose folic acid on endothelial dysfunction in pre-eclamptic patients: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2016; 21: 114.
64. Qiu C, Sanchez SE, Larrabure G, David R, Bralley JA, Williams MA. Erythrocyte omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and preeclampsia risk in Peruvian women. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274 (2): 97 - 103.
65. Williams MA, King IB, Sorensen TK, Zingheim RW, Troyer BL, Zebelman AM, et al. Risk of preeclampsia in relation to elaidic acid (trans fatty acid) in maternal erythrocytes. *Gynecol Obstet Invest*. 1998; 46 (2): 84 - 87.
66. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2001; 108 (10): 1081 - 1087.
67. Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12 (2): 105 - 112.
68. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016; 53 (1): 52 - 67.
69. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34 (3): 454 - 461.
70. Canoy D, Wareham N, Welch A, Bingham S, Luben R, Day N, et al. Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (6): 1203 - 1209.
71. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Gross MD, Schreiner PJ, Dale Williams O, Lee DH. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. *Br J Nutr*. 2006; 95 (2): 358 - 365.
72. Rojas S, Querales M, Leonardo J, Bastardo P. Nivel de actividad física y factores de riesgo cardiovascular en una comunidad rural del municipio San Diego, Carabobo, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2016; 14 (2): 117 - 127.
73. Querales M, Baloa N, Varela I, Ruiz N. Insuficiencia

- de sueño o descanso se asocia a elevado riesgo cardiometabólico en mujeres carabobeñas de estrato socioeconómico bajo. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2012; 10 (3): 142 - 151.
74. Vollebregt KC, Wolf H, Boer K, van der Wal MF, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Does physical activity in leisure time early in pregnancy reduce the incidence of preeclampsia or gestational hypertension? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (2): 261 - 267.
75. Dempsey JC, Sorensen TK, Qiu CF, Luthy DA, Williams MA. History of abortion and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Med.* 2003; 48 (7): 509 - 514.
76. Rudra CB, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective analysis of recreational physical activity and preeclampsia risk. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40 (9): 1581 - 1588.
77. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69 (7): 841 - 858.
78. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (2): 205 - 209.
79. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology.* 2017; 22 (1): 43 - 52.
80. Kurajoh M, Kadoya M, Morimoto A, Naka M, Miyoshi A, Kanzaki A, et al. Plasma leptin concentration is associated with fatigue severity in patients with cardiovascular risk factors - HSCAA study. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 74: 7 - 12.
81. Kiernan EA, Smith SM, Mitchell GS, Watters JJ. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia. *J Physiol.* 2016; 594 (6): 1563 - 1577.
82. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67 (7): 639 - 644.
83. Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38 (8): 827 - 834.
84. Wehrens SM, Hampton SM, Finn RE, Skene DJ. Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers. *J Endocrinol.* 2010; 206 (2): 205 - 215.
85. Tanno S, Tanigawa T, Saito I, Nishida W, Maruyama K, Eguchi E, et al. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: a community-based study. *Sleep Med.* 2014; 15: (10) 1212 - 1218.
86. Ikävälko T, Tuomilehto H, Pahkala R, Tompuri T, Laitinen T, Myllykangas R, et al. Craniofacial morphology but not excess body fat is associated with risk of having sleep-disordered breathing--the PANIC Study (a questionnaire-based inquiry in 6-8-year-olds). *Eur J Pediatr.* 2012; 171 (12): 1747 - 1752.
87. Namysłowski G, Scierski W, Mrówka-Kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czecior E. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56 (Suppl 6): 59 - 65.
88. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Adolescents with Obesity: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2017; 13 (2): 102 - 110.
89. Polo-Kantola P, Aukia L, Karlsson H, Karlsson L, Paavonen EJ. Sleep quality during pregnancy: associations with depressive and anxiety symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (2): 198 - 206.
90. Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010; 115 (1): 77 - 83.
91. Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (2): 137 - 140.