

Obesità e gravidanza: un problema emergente?

Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà, Domenico Fedele

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova
UOC Diabetologia e Dietetica ULSS 16, Padova

Introduzione

Nelle società industrializzate l'obesità ha raggiunto proporzioni epidemiche: il NHANES III mostra che la prevalenza dell'obesità è raddoppiata nella popolazione americana nel periodo 1971-2004 passando dal 14,1 al 31% (1). Essa è in rapido aumento nelle donne, soprattutto in quelle in età fertile, in tutto il mondo. Negli Stati Uniti la prevalenza delle donne in sovrappeso e obese, nella fascia di età compresa tra i 18 e i 49 anni, è del 44% (2). In Italia, in una coorte di 4804 donne, l'obesità è presente nel 22% dei casi e il sovrappeso nel 34% (3). Uno studio svedese, inoltre, mostra che la frequenza di obesità è aumentata dal 9%, nel 1980/1981, al 12%, nel 1996/1997, con un aumento proporzionalmente più elevato nella fascia di età 16-44 anni, nella quale la prevalenza del sovrappeso è addirittura raddoppiata (4).

Obesità e gravidanza

La gravidanza nelle donne obese è gravata da una serie di complicanze metaboliche e ostetriche che interessano sia la madre sia il prodotto del concepimento (Tabella 1).

Le complicanze correlate all'eccesso di peso materno sono state oggetto di numerosi studi, la maggior parte dei quali condotti negli Stati Uniti dove l'obesità grave costituisce un importante problema socio-sanitario. Da tali studi emerge come già la diagnosi di gravidanza nelle donne obese pone alcuni problemi correlati al fatto che essa avviene in pazienti che presentano spesso irregolarità mestruali. In questo contesto, la sintomatologia clinica può non essere eclatante e l'esame ginecologico spesso è reso difficoltoso dallo spessore

della parete addominale. Ecco perché l'accertamento di gravidanza, in tali donne, necessita oltre che del classico dosaggio della gonadotropina corionica umana (β -HCG) anche dell'ecografia che, secondo alcuni autori, dovrebbe essere eseguita per via transvaginale per ottenere una corretta datazione della gravidanza.

Complicanze metaboliche

La vecchia nozione che il tessuto adiposo è solo un tessuto di deposito di energia sotto forma di lipidi è stata, negli ultimi anni, modificata dagli studi che hanno evidenziato come esso sia invece un vero e proprio organo con capacità di secernere ormoni (steroidi, glicocorticoidi), sostanze ormonali più specificatamente coinvolte nella regolazione del metabolismo energetico (leptina, resistina), citochine proinfiammatorie (*tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleuchina (IL)-6) e peptidi antiinfiammatori (adiponectina), che pongono il tessuto adiposo al centro della rete di segnali che regolano il bilancio energetico, il metabolismo lipidico e glucidico, il sistema nervoso centrale (5). Il recente riscontro che l'obesità viscerale è quella più frequentemente complicata da ipertensione, diabete, iperlipemia, ed è fattore di rischio per malattia cardiovascolare, ha dato

Tabella 1 **Complicanze materne e fetali nelle donne obese**

Complicanze materne

- Diabete gestazionale
- Ipertensione gestazionale
- Preeclampsia
- Parto pretermine
- Parto cesareo

Complicanze fetali

- Distocia di spalla
- Distress respiratorio
- Macrosomia
- Malformazioni
- Mortalità perinatale

il via a una serie di studi atti a definire quale potesse essere il meccanismo fisiopatogenetico comune di tali alterazioni, accomunate nella sindrome metabolica (6, 7). Oggi si ritiene che l'aumento di tessuto adiposo viscerale attraverso l'insulino-resistenza, sia alla base delle alterazioni sopra descritte, come evidenziato in Figura 1 (8).

La gravidanza, d'altra parte, è caratterizzata da una progressiva insulino-resistenza che viene superata, in condizioni normali, da un aumento della secrezione insulinica β -cellulare e da un accumulo di grasso a livello del tessuto adiposo sottocutaneo; tali modifiche, indotte dagli ormoni dell'unità feto-placentare, hanno lo scopo di garantire un normale afflusso di nutrienti al feto (9).

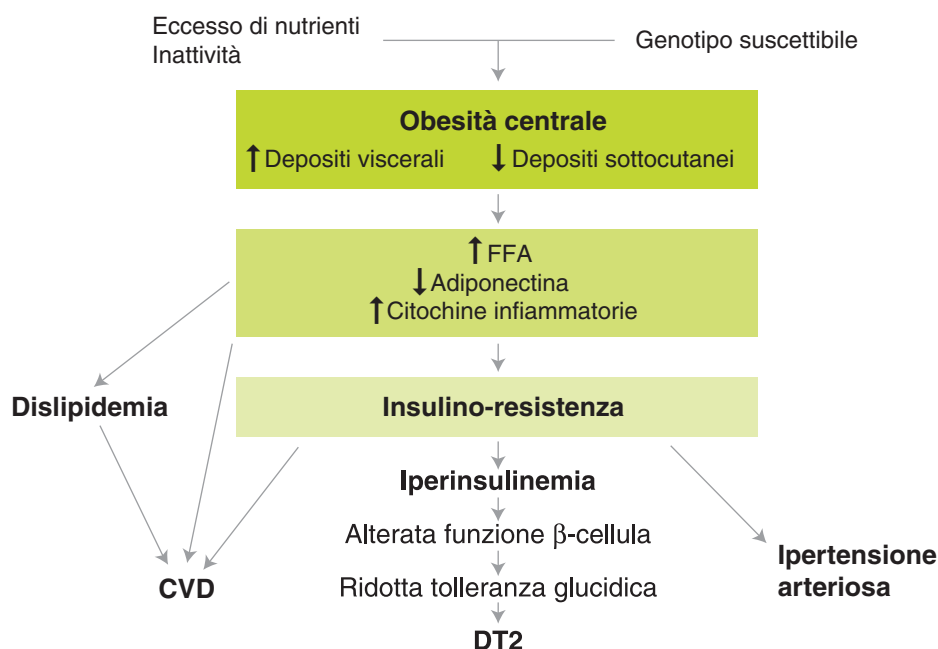
La presenza di obesità nella donna gravida, quindi, peggiora la condizione di insulino-resistenza caratteristica della gravidanza e rende più frequenti i suoi effetti negativi sul metabolismo e sul sistema cardiocircolatorio, quali l'intolleranza al glucosio, l'ipertensione, la dislipidemia, le alterazioni della funzionalità cardiaca e circolatoria (10).

L'obesità è un importante fattore di rischio di diabete gestazionale, condizione che si verifica nella gravida quando la fisiologica insulino-resistenza non viene

compensata dall'aumento della secrezione insulinica in modo da mantenere nella norma i livelli di glucosio (9). In questo contesto, inoltre, l'obesità non solo contribuisce ad aggravare la situazione di insulino-resistenza caratteristica del diabete gestazionale ma altera anche la capacità di ritorno alla normalità dopo il parto (11, 12). La frequenza del diabete gestazionale varia a seconda delle popolazioni esaminate e delle modalità di screening e diagnosi (13, 14); comunque, considerando che mediamente circa il 4% delle donne in gravidanza sviluppa diabete gestazionale, le gravide con obesità grave hanno un rischio circa del 17% e quelle con *body mass index* (BMI) tra 25-30 circa del 6,5% (15, 16). Da tali dati emerge, quindi, la necessità di eseguire uno screening precoce per il diabete gestazionale già al primo trimestre di gravidanza nelle gravide obese.

In questo contesto è utile ricordare che quando le due condizioni, obesità-diabete gestazionale si associano si ha un outcome peggiore della gravidanza. Un recente studio di Langer e coll. ha, infatti, evidenziato che in donne con diabete gestazionale obese l'ottenimento del buon controllo glicemico si accompagna a una riduzione degli outcome negativi, sia materni sia fetali, solo se il buon controllo viene raggiunto con la terapia insulinica (17).

Figura 1 **Meccanismi delle patologie correlate all'obesità**



Le modificazioni emodinamiche che caratterizzano le gravide obese sono l'aumento della pressione arteriosa, l'emoconcentrazione e l'alterata funzione cardiaca (18). L'*ipertensione* e la *preeclampsia* sono più frequenti nelle donne obese rispetto alle non obese (19), soprattutto nelle pazienti con obesità grave nelle quali l'obesità è fattore indipendente, rispetto ad altri fattori quali l'età e la coesistenza di diabete gestazionale, nell'indurre ipertensione (20). Secondo alcuni studi la frequenza di ipertensione varia dal 7 al 79,3% nelle gravide obese rispetto allo 0,9-9,25% delle non obese (11, 21); quella della preeclampsia dal 4,5 al 42,9% nelle obese rispetto allo 0-6,25% delle non obese (11, 21). La distribuzione del grasso corporeo, inoltre, può modulare il rischio di preeclampsia nelle gravide obese, come emerge dallo studio di Ijuin e coll. (22) che in 22 gravide affette da preeclampsia e 126 gravide di controllo hanno riscontrato una associazione significativa tra obesità viscerale e sviluppo di preeclampsia rispetto all'obesità sottocutanea.

L'iperinsulinismo correlato all'obesità è ritenuto la causa principale dell'aumentata frequenza di ipertensione nelle gravide obese (18). L'obesità materna con la conseguente iperinsulinemia e dislipidemia sono poi fattori importanti nel determinismo della disfunzione endoteliale che conduce alla preeclampsia (23). Studi recenti, infine, hanno evidenziato che l'infiammazione subclinica che caratterizza l'obesità centrale e la sindrome metabolica ad essa collegata, possono contribuire alla disfunzione endoteliale (24).

L'emoconcentrazione nelle gravide obese è spiegata anch'essa dall'iperinsulinemia che determina un'aumentata attività del sistema nervoso autonomo con aumento della contrattilità delle cellule muscolari vascolari (18).

Infine, l'ipertensione e l'aumento delle resistenze vascolari determinano, nelle gravide obese, un'*ipertrofia ventricolare sinistra* con aumento del pre e post-

carico, che nei soggetti con compromissione della contrattilità del ventricolo sinistro, può portare una riduzione del volume di contrazione e ridotta funzione cardiaca (18).

Complicanze fetali

La *macrosomia* si verifica con frequenza variabile dal 7 al 27% nei vari studi ed è la complicanza più frequente della gravidanza nelle donne obese (Tabella 2) (25-29). La macrosomia nelle donne obese è correlata a due fattori: il peso pregravidico materno e la crescita di peso in corso di gravidanza (12). L'aumento degli acidi grassi liberi plasmatici materni, caratteristici della gravidanza, ma più accentuato in caso di obesità materna e/o di eccessiva crescita ponderale, favorisce un eccessivo incremento della lipogenesi fetale con conseguente macrosomia. Inoltre, se la gravida obesa è anche affetta da diabete gestazionale, ciò favorisce lo sviluppo di insulino-resistenza nel feto con conseguente iperinsulinemia che con il suo effetto lipogenico e anabolico fetale contribuisce allo sviluppo di macrosomia. È da sottolineare, comunque, che nelle gravide con grave obesità la correlazione tra peso del nato e crescita ponderale è meno marcata poiché spesso tali donne crescono poco in corso di gravidanza (30).

In questo contesto, Ricart e coll. (29), in uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione 9270 gravide, hanno messo in evidenza che nelle gravide obese la frequenza di macrosomia e bambini LGA (*Large for Gestational Age*) aumenta progressivamente con la gravità del sovrappeso. È interessante notare come le donne con BMI > 26,1 abbiano una frequenza di macrosomia e di LGA significativamente più elevata rispetto a quella delle donne con diabete gestazionale (23 vs 3,8% e 17,6 vs 3,4% rispettivamente). Questi dati rivestono notevole importanza in termini di impatto di

Tabella 2 **Obesità e macrosomia: studi clinici**

Autore (Ref)	Anno	BMI	Frequenza %	OR
Ricart et al. (29)	2005	>26	23*	2,52
Cedergren (28)	2004	>29	7,3**	2,25
		>40	11,3**	3,55
Kumari (27)	2001	>40	27,7*	3,8

* Peso > 4000 g; ** Peso > 4500 g

popolazione poiché evidenziano che il peso materno pregravidico ha una influenza maggiore della tolleranza ai carboidrati nel determinismo di alcuni outcome fetali.

Ma un dato che necessita di notevole attenzione è quello relativo al rischio di *malformazioni*. Dopo la segnalazione di Waller e coll. (31) di una più elevata frequenza di malformazioni – in particolare di spina bifida – nei nati da gravide obese, due recenti studi hanno focalizzato il problema mettendo in evidenza quello che succede quando le due condizioni, obesità e diabete gestazionale, si associano (Tabella 3).

l'obesità era associata a un maggior rischio di malformazioni cardiovascolari rispetto alle donne non obese (OR = 2,76; [1,49-5,11, $p < 0,001$]).

I meccanismi che legano l'obesità al rischio di malformazioni non sono del tutto chiari; è possibile che esse siano determinate da un eccessivo passaggio al feto di nutrienti che si rivelano embriotossici, attraverso un meccanismo di stress ossidativo. Questo spiegherebbe perché sono le due condizioni assieme, diabete gestazionale e obesità, a determinare tale rischio (34). Alternativamente, l'insulina si è dimostrata teratogena in embrioni di pollo (35) e l'iperinsulinismo, caratteri-

Tabella 3 **Obesità e malformazioni maggiori: studi clinici**

Autore (Ref)	Anno	BMI	Frequenza %	OR
Garcia-Patterson et al. (32)	2004	>25	3,8	2,67
Martines-Frias et al. (33)	2005	>25	4,2	0,98
		>30	7,5	2,76

Garcia-Patterson e coll. (32), in uno studio che ha coinvolto 2060 donne con diabete gestazionale, hanno messo in evidenza che sia la severità del diabete sia l'obesità costituivano predittori di malformazioni maggiori, tra le quali soprattutto quelle cardiovascolari, ma che l'obesità costituiva il predittore principale. Risultati simili sono stati evidenziati recentemente da Martines-Frias e coll. (33) in uno studio caso controllo che ha coinvolto 29.971 casi e 29.291 controlli. Il rischio di sviluppare malformazioni congenite per un nato da madre obesa con diabete gestazionale è risultato del 2,78 (1,38-5,55; $p < 0,001$) comparato a quello della madre obesa con normale tolleranza ai carboidrati. Inoltre, nel gruppo delle madri obese (BMI > 30)

stico di molte condizioni di obesità, potrebbe giocare un ruolo. Bisogna sottolineare comunque che è noto che l'insulina non attraversa la placenta; perciò questa ipotesi necessita di conferme.

Per quanto riguarda la *mortalità perinatale*, in letteratura sono riportati risultati contrastanti (Tabella 4). Kumari (27) non rileva un'aumentata frequenza di mortalità perinatale nelle loro pazienti. Stephansson e coll. (26), invece, in uno studio caso controllo che ha coinvolto 649 donne con mortalità perinatale e 690 gravide di controllo, hanno messo in evidenza che la frequenza di mortalità perinatale aumenta progressivamente con l'aumentare del BMI; questa più elevata frequenza si mantiene anche quando vengono escluse

Tabella 4 **Obesità e mortalità perinatale: studi clinici**

Autore (Ref)	Anno	BMI	Nati morti > 28sg	
			Frequenza %	OR
Cedergren (28)	2004	>29	0,5	1,79
		>40	0,8	2,79
Kumari (27)	2001	>40	0,6	2,9
Stephansson et al. (26)	2001	>25	-	2,5
		>30	-	1,5

dallo studio le gravide che hanno sviluppato eclampsia e/o diabete gestazionale. Tali risultati sono stati confermati recentemente anche da Cedergren (28) in una casistica molto ampia (972.275 gravidanze).

Le cause che determinano tale complicanza non sono del tutto note; infatti, l'ipotesi che l'obesità sia associata a iperlipemia, che può agire attraverso la perossidazione lipidica determinando danno endoteliale con vasocostrizione, aggregazione piastrinica e conseguente preeclampsia, può spiegare solo la mortalità perinatale legata alla eclampsia (36).

Parto

La frequenza di *parto pretermine* è più elevata nelle gravide obese e, in generale, il parto viene indotto più frequentemente in queste donne. Quando il parto viene indotto, l'ossitocina è usata con maggiore frequenza nelle gravide obese per evitare che il prolungamento del parto determini sofferenza fetale. Nelle stesse, la più elevata frequenza di macrosomia rende spesso il parto spontaneo difficoltoso e complicato da distress respiratorio, distocia di spalla, frattura della clavicola nel nato, lesioni perineali nella donna. Perciò la frequenza di taglio cesareo, soprattutto quello eseguito in emergenza, è in generale più elevata (circa tre volte) nelle gravide obese rispetto alle non obese. Le indicazioni più frequenti, per il taglio cesareo, sono la incompleta dilatazione della cervice, la sofferenza fetale, l'insuccesso dell'induzione. La frequenza di taglio cesareo, comunque, è correlata non solo all'obesità di per sé ma anche al verificarsi delle sue complicanze metaboliche più frequenti quali l'ipertensione e il diabete gestazionale.

A tale proposito lo studio recente di Cedergren (28) è molto indicativo soprattutto per la numerosità dei casi che sono stati valutati (Tabella 5). L'autore ha rac-

colto i dati relativi a 972.275 gravidanze verificatesi in Svezia tra il 1992 e il 2002, suddivise in base al BMI delle gestanti. Dai risultati dell'analisi è emerso come la preeclampsia, il taglio cesareo, la distocia di spalla, il parto pretermine, il distress respiratorio e la mortalità neonatale, aumentino progressivamente all'aumentare del BMI e questo è evidente soprattutto nelle donne con obesità grave cioè con BMI superiore a 40. In questa analisi non erano state escluse le donne con diabete gestazionale. Tali dati sono stati confermati da Kumari (27) in un numero minore di donne (188) con obesità grave (BMI > 40), tra le quali erano state escluse dallo studio le donne che avevano sviluppato in corso di gravidanza ipertensione gestazionale e/o diabete gestazionale. In queste donne, più elevata è risultata non solo la frequenza di ipertensione in gravidanza e di diabete gestazionale ma anche di macrosomia e di taglio cesareo (Tabella 5).

Inoltre, nelle gravide obese, sono più elevate anche alcune complicanze correlate al taglio cesareo quali le endometriti, le complicanze infettive e le flebiti, con il risultato di una più elevata ospedalizzazione; il parto vaginale, di converso, è associato a una più elevata frequenza di tromboembolia secondaria a disordini venosi collegati all'obesità e alle emorragie vaginali (37).

Post-parto

La gravidanza nelle donne obese è complicata frequentemente dalla comparsa di *diabete gestazionale*, che condiziona non solo un aumento della morbilità materna e fetale durante la gravidanza ma anche un'aumentata frequenza di diabete tipo 2 dopo il parto (38). In questo contesto, è interessante sottolineare che quando al pregresso diabete gestazionale si associa la condizione di obesità, il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 post-parto aumenta notevolmente, come docu-

Tabella 5 **Obesità e complicanze materne: dati clinici**

Autore (Ref)	Anno	BMI	Ipertensione gestazionale		Parto cesareo		Parto pretermine	
			%	OR	%	OR	%	OR
Kumari (27)	2001	> 40	28,7	3,0	19,1	1,9	0,5	0,1
Cedergren (28)	2004	> 29		–	16,7	1,76	4,5	1,22
		> 40		–	21,9	2,69	6,4	1,85
Ricart et al. (29)	2005	> 26	2,0	5,77	20,0	1,44	5,3	0,86

mentato dai vecchi studi di O'Sullivan (39) e più recentemente dallo studio di Lobner e coll. (40). Gli autori, in 270 gravide con pregresso diabete gestazionale (GDM), hanno evidenziato un rischio di sviluppo di diabete tipo 2, dopo 8 anni dal parto, del 50,1% nelle donne obese (BMI > 30) e del 34,6% nelle donne non obese.

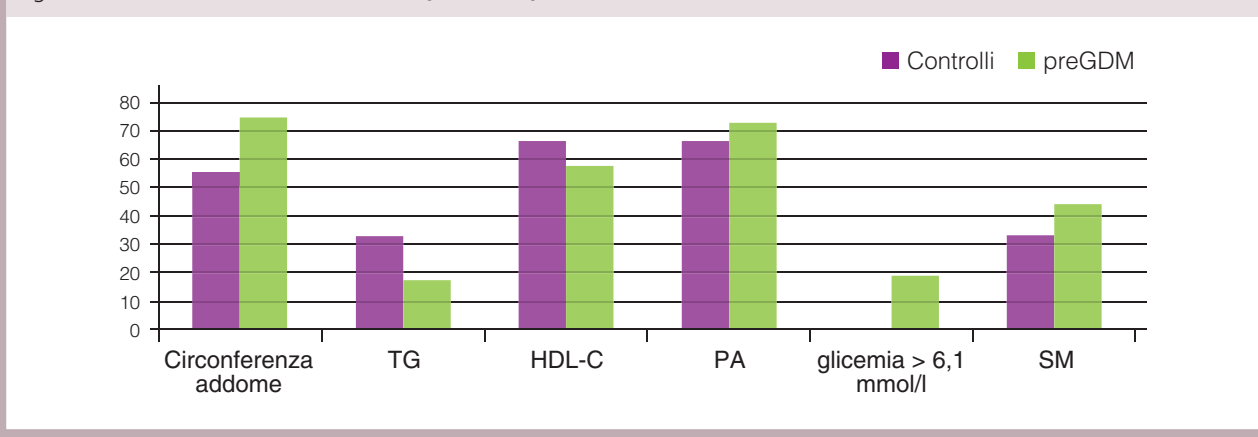
Alcune proteine dell'infiammazione quali la proteina C-reattiva (PCR) e l'IL-6, sono considerate fattori predittivi di sviluppo di diabete tipo 2 poiché determinano un'infiammazione cronica, ritenuta importante meccanismo patogenetico del diabete tipo 2, della sindrome metabolica e dello sviluppo della malattia cardiovascolare (41-43). Il diabete gestazionale identifica una popolazione di donne a rischio di diabete tipo 2 poiché riconosce nell'insulino-resistenza il comune meccanismo fisiopatologico; in questa condizione alcuni studi hanno, tra l'altro, segnalato un aumento delle proteine della flogosi (44). In questo contesto, uno studio che merita di essere segnalato è quello di Retnakaran e coll. (45) che hanno valutato la PCR in donne in gravidanza con e senza diabete gestazionale. I valori medi di PCR sono risultati più elevati nelle donne con diabete gestazionale rispetto a quelle con normale tolleranza ai carboidrati e correlati al BMI pregravidico, alla glicemia e alla insulinemia a digiuno; l'analisi multivariata, tuttavia, mette in evidenza che, delle variabili analizzate, il BMI pregravidico è il predittore maggiore degli elevati livelli di PCR. Questi dati suggeriscono un modello fisiopatologico in cui l'obesità media l'infiammazione sistemica con conseguenti ripercussioni sull'insulino-resi-

stenza e sull'alterazione della tolleranza ai carboidrati. Anche lo sviluppo di sindrome metabolica è più frequente nelle donne con diabete gestazionale obese rispetto alle non obese: Albareda e coll. in 262 donne con pregresso diabete gestazionale, dopo 5 anni dalla gravidanza, hanno evidenziato una frequenza di sindrome metabolica del 2,9% nelle donne non obese (BMI < 30) e del 44,2% nelle donne obese; l'analisi multivariata mostra inoltre che nelle donne analizzate l'obesità è il predittore migliore di sindrome metabolica (Figura 2) (46).

Conclusioni

Da quanto detto, la gravidanza nelle donne obese deve essere considerata come una gravidanza ad alto rischio e come tale deve essere trattata e monitorata. In questo contesto, è utile sottolineare che la sorveglianza fetale in queste madri deve essere rigorosa, poiché l'ecografia tradizionale spesso pone dei problemi legati proprio alla massa adiposa addominale. Alcuni autori raccomandano, onde evidenziare precocemente le malformazioni, un'ecografia transvaginale accurata ed eseguita con apparecchiature di ultima generazione. Inoltre, la sorveglianza fetale deve essere stretta, soprattutto negli ultimi mesi, per evitare la mortalità perinatale. È importante, poi, che queste donne abbiano un corretto incremento ponderale. A tal proposito vi è una diatriba tra gli autori che raccomandano, nelle donne gravemente obese, una crescita ponderale nulla

Figura 2 BMI e sindrome metabolica (BMI > 30)



$P < 0,05$ per tutti i parametri valutati

TG = trigliceridi; PA = pressione arteriosa; SM = sindrome metabolica

e quelli che raccomandano una crescita adeguata (almeno 7 kg) secondo le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA); ciò per evitare alterazioni della crescita fetale (SGA, *small for gestational age*).

La gravidanza può essere nelle donne obese un'occasione per iniziare programmi di modificazione dello stile di vita e di sensibilizzazione per un efficace calo ponderale dopo il parto.

Bibliografia

1. www.cdc.gov/nchs/products/elec-prods/subject/nhanes3.htm.
2. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity, 3-5 June, WHO Geneva, 1997.
3. The Italian Cardiovascular Epidemiological Observatory. *It Heart J* 3: 49S- 92S, 2000.
4. Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rossner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 801-805, 2000.
5. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal Fj, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E827- E847, 2001.
6. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 27: 2444-2449, 2004.
7. Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, Ghiatas AA, Lancaster JL, Kilcone RF, Alyassin AM, de Fronzo RA. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in non obese and obese non diabetic women. *Diabetes* 41: 1151-1159, 1992.
8. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23: 201-209, 2002.
9. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diab Met Res Rev* 19: 259-70, 2003.
10. Hricik D, Wish J. Obesity, anorexia and bulimia. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH (eds). *Essentials of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 418-421, 1986.
11. Galtier-Dereune F, Montpeyroux F, Boulot P, Bringer J, Jaffiol C. Weight excess before pregnancy: complications and costs. *Int J Obes Rel Metab Disord* 19: 443-448, 1995.
12. Wolfe HM, Gross TL. Obesity in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 37: 596-604, 1994.
13. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 21(suppl 2): B9-B13, 1998.
14. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of italian data. *Diab Nutr Metab* 17: 358-367, 2004.
15. Gabbe S. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 315: 1025-1026, 1986.
16. Abrams B, Parker J. Overweight and pregnancy complications. *Int J Obes* 12: 293-303, 1988.
17. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1768-1776, 2005.
18. Tomoda S, Tamura T, Sudo Y, Ogita S. Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic changes. *Am J Perinatol* 13: 73-78, 1996.
19. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH and the National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units, New York. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 172: 642-648, 1995.
20. Galtier-Derure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complication and costs. *Am J Clin Nutr* 71(suppl5): 1242S-1248S, 2000.
21. Perlow JH, Morgan MA, Montgomery D, Tower CV, Porto M. Perinatal outcome in pregnancy complicated by massive obesity. *Am J Obstet Gynecol* 167: 560-565, 1992.
22. Ijuin H, Douchi T, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Possible association of body-fat distribution with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 23: 45-49, 1997.
23. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 14: 368-374, 2003.
24. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 98: 757-762, 2001.
25. Le Thai N, Lefebvre G, Stella V, Vautier D, Sfoggia D, Goulon V, Darbois V. Pregnancy and obesity. A case control study of 140 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 21: 563-567, 1992.
26. Stephansson O, Dickman PW, Johanson A, Cnattingius S. Maternal weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 184: 463-469, 2001.
27. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol* 73: 101-107, 2001.
28. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 103: 219-224, 2004.
29. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzales N, Balsells M, Luna R, Cortazar A, Navarro P, Ramirez O, Flandez B, Pallardo LF, Hernandez-Mijas A, Ampudia J, Fernandez-Real JM, R Corcoy for the Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycemia. *Diabetologia* 48: 1736-1742, 2005.
30. Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women. What is excessive? *Am J Obstet Gynecol* 172: 705-712, 1995.
31. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Rhoads GG. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol* 170: 541-598, 1994.
32. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, deLeiva A, Corcoy R. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-

- pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 47: 509-514, 2004.
33. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodreiguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 22: 775-781, 2005.
34. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 40: 7-14, 1997.
35. Landauer W. Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals. *J Exp Zool* 98: 65-77, 1945.
36. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 83: 357-361, 1994.
37. Perlow JH and Morgam MA. Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 170: 560-565, 1994.
38. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 25: 1862-1866, 2002.
39. O'Sullivan IB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 40: 131-135, 1991.
40. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E, Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 55: 792-797, 2006.
41. Pickup JC and Crook MA. Is type 2 DM a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
42. Festa A, D'Agostino JrR, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 102: 42-47, 2000.
43. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheught FWA, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100: 96-102, 1999.
44. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation in women with previous gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Metab* 90: 3983-3988, 2005.
45. Retnakaran R, Hanley AGJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Endocrinol Metab* 88: 3507-3512, 2003.
46. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Llanos J, deLeiva A, Corcoy R. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metab Clin Exper* 54: 115-1121, 2005.

