

# Obesidade e Pré-Eclâmpsia

Obesity and Pre-eclampsia

Lorena de Oliveira Macedo<sup>1</sup>  
Denise Leite Maia Monteiro<sup>2</sup>  
Bárbara Garcia Mendes<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Obesidade  
Gravidez  
Pré-eclâmpsia

## Keywords

Obesity  
Pregnancy  
Pre-eclampsia

## Resumo

A obesidade vem crescendo rapidamente e representa desafios na saúde pública. O aumento do número de gestantes obesas tem sido associado à maior chance de desenvolver complicações perinatais, entre elas a pré-eclâmpsia (PE). A pré-eclâmpsia é caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria, que se desenvolvem depois de 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas ou sobreposta à hipertensão arterial pré-existente. O objetivo do estudo foi avaliar, por meio de revisão sistematizada, os dados da literatura referentes à inter-relação da PE com a obesidade, a relação do índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional e o ganho de peso excessivo com a gravidade da doença e a existência de fatores preditores. Foi realizada ampla pesquisa na literatura nacional e internacional, procurando identificar e extrair informações, utilizando a seguinte estratégia de busca: ((“Obesity”[Mesh]) AND “Pregnancy”[Mesh]) AND “Preeclampsia”[Mesh]. Dos artigos selecionados, foram identificados nove estudos sobre implicações da obesidade em gestantes. Quanto maior o IMC pré-gestacional e o ganho de peso durante a gravidez, maior a chance de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente, na forma grave. O fator de crescimento placentário (PIGF) parece ser bom preditor da PE no segundo trimestre, podendo ser usado como método de rastreio nas gestantes obesas.

## Abstract

Obesity has grown representing challenges to the public health system. The increase of obese gestations has been associated with the higher chances of perinatal complications, amongst which is pre-eclampsia. Pre-eclampsia is characterized by the appearance of arterial hypertension and proteinuria, both developing after 20 weeks of gestation in women that were prior to gestation or whose pre-existing hypertension becomes superimposed. The objective was to evaluate, by systematic review, the interrelationship between preeclampsia and obesity, assessing the pre-gestation body mass index (BMI) in relation to the excessive weight gain following the onset of gestation and the severity of the illness and its predictive factors. Ample research on the national and international literature was performed in order to identify and extract information using the following search strategy (“Obesity”[Mesh]) AND “Pregnancy”[Mesh]) AND “Pre-eclampsia”[Mesh]. From the articles selected, nine studies were identified concerning the implications of obesity on pregnancy. The higher pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy, the bigger are the chance of developing pre-eclampsia, specially in severe form. The maternal serum placental growth factor (PIGF) is a good predictor for PE in the second trimester, and may be used as a tracking method in obese pregnant women.

Estudo realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Teresópolis (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil; Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Discente do Curso de Graduação em Letras e Convidada na Pesquisa PROATEC/UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Lorena de Oliveira Macedo – Rua Hildegardo de Noronha, 1514, apto 101 – CEP: 25961-260 – Alto – Teresópolis (RJ), Brasil – E-mail: lorenamacedo27@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A obesidade é uma epidemia que vem crescendo rapidamente e representa um dos principais desafios da saúde pública neste século. Os maus hábitos diários, como alimentação inadequada, sedentarismo e vida moderna em frente à televisão e computadores, vêm contribuindo de forma importante para este crescimento.

O método utilizado para classificar o excesso de peso e os diferentes graus de obesidade é o índice de massa corporal (IMC), que é o resultado do cálculo entre o peso corporal dividido pela altura ao quadrado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera obesidade quando o  $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  e a divide em três classes: obesidade grau I (de  $30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ ), obesidade grau II ( $35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade mórbida ( $40\text{--}49 \text{ kg/m}^2$ ). Com o crescimento da obesidade mórbida, tornou-se necessário acrescentar duas novas categorias: superobesos ( $50\text{--}59,9 \text{ kg/m}^2$ ) e supersuperobesos ( $\geq 60 \text{ kg/m}^2$ )<sup>1</sup> (D).

O aumento da obesidade na população tem acarretado maior prevalência de gestantes obesas. A obesidade na gravidez tem sido associada a mais risco de desenvolver complicações como abortamento espontâneo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, macrossomia fetal, aumento da taxa de parto cesáreo e de complicações da ferida operatória pós-cesárea<sup>2</sup> (D).

A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem multifuncional de causa desconhecida, exclusiva da gestação humana. É uma resposta vascular anormal à placentação levando ao aumento da resistência vascular periférica e à agregação plaquetária<sup>3</sup> (B). É caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria, que se desenvolvem depois de 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas ou sobreposta à hipertensão pré-existente. Apesar de não existir consenso em relação ao conceito nem às formas de PE, a PE leve é definida como pressão arterial  $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$  em duas ocasiões diferentes com intervalo de quatro horas e proteinúria  $> 300 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ . PE grave é definida como hipertensão grave ( $PA > 160 \times 110 \text{ mmHg}$  e proteinúria  $\geq 2,0 \text{ g}$  de proteína em urina de 24 horas<sup>4,5</sup> (D).

O objetivo do estudo foi avaliar, por meio de revisão sistematizada, os dados da literatura referentes à inter-relação da PE com a obesidade, a relação do IMC pré-gestacional e o ganho de peso excessivo com a gravidade da doença e a existência de fatores preditores.

## Métodos

Foi realizada ampla pesquisa na literatura médica procurando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional entre os dias 15 e 22 de agosto de 2014. Esta revisão crítica

utilizou como base de dados: Medline (por meio do PubMed), LILACS, Scielo e Google Acadêmico, abrangendo publicações nos últimos cinco anos.

Para identificação de publicações no PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ((“Obesity”[Mesh]) AND “Pregnancy”[Mesh]) AND “Preeclampsia”[Mesh], sendo encontrados 86 artigos. Para pesquisa realizada nas demais bases foram utilizados os termos “obesity”, “pregnancy”, “preeclampsia”, “obesidade” e “gravidez”, encontrando-se mais quatro artigos, após excluir os artigos em duplicidade. Dois revisores selecionaram 14 artigos para desenvolver o estudo, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Tabela 1). Destes, três precisaram ser excluídos por não ter sido possível acesso ao texto completo. Ainda foram incluídas nove publicações, sendo um livro-texto para auxiliar na confecção da introdução e discussão. A pesquisa foi finalizada com 20 referências bibliográficas.

O detalhamento da forma de seleção dos artigos utilizados na confecção deste estudo encontra-se na Figura 1.

Para a classificação dos trabalhos citados na revisão, utilizou-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (Figura 2).

## Resultados

Ao total, 11 artigos foram selecionados para este estudo. Desses, dois artigos eram de revisão sistemática e/ou meta-análise e foram usados na discussão. Para a análise dos resultados desta revisão, utilizamos nove artigos, por satisfazerem os critérios de inclusão, sendo sete estudos de coorte e dois de corte transversal. A descrição do desenho de cada estudo e as implicações da obesidade nas gestantes estão detalhadas na Tabela 2.

### Obesidade versus pré-eclâmpsia

Encontramos quatro artigos que relacionavam a obesidade com a PE. Mbah et al.<sup>11</sup> relacionaram o maior IMC pré-gestacional

**Tabela 1** - Critérios de inclusão e exclusão sobre obesidade e suas implicações na pré-eclâmpsia

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos publicados nos últimos 5 anos.	Estudos que incluam gestantes não obesas.
Foco em mulheres grávidas obesas	Estudos que relacionem outras complicações gestacionais que não a pré-eclâmpsia.
Estudos que relacionem pré-eclâmpsia com obesidade.	Estudos em idiomas de difícil compreensão.
Estudos em português, inglês, espanhol e francês.	

com maior chance de desenvolver a PE antes de 34 semanas. ( $p < 0,01$ )<sup>11</sup> (B). Aliyu et al.<sup>13</sup> estudaram a obesidade em jovens e concluíram que elas apresentam chance quatro vezes maior de ter PE (aOR=3,79; IC95% 3,15–4,55)<sup>13</sup> (B). Já Sohlberg et al.<sup>10</sup> observaram que a altura menor que 1,64 m apresenta mais risco de desenvolver PE, principalmente, a forma precoce (antes de 32 semanas)<sup>10</sup> (B). Eles também relacionaram a incidência de PE com o grau do IMC (obesidade classe II-III apresenta quatro vezes mais risco de PE). Alexandra et al.<sup>9</sup> também observaram que as superobesas são mais propensas a PE, o que corrobora os achados de Sohlberg et al.<sup>11</sup> (C).

### IMC versus complicações perinatais

Analisamos três artigos que relacionavam o IMC com o risco da gestante em ter alguma complicação perinatal. Bonesse et al.<sup>6</sup> concluíram que as supersuperobesas (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>) tem mais risco para complicações como: Diabetes mellitus gestacional (DMG), PE, cesariana e macrosomia fetal<sup>6</sup> (B). O estudo de Marshal et al.<sup>12</sup> também concluiu que superobesas apresentam mais chance de PE, macrosomia e cesariana<sup>12</sup> (B). Crane et al.<sup>3</sup> compararam gestantes obesas com gestantes de peso normal e concluíram que as obesas tinham mais chance de hipertensão, DMG e distócia de ombros<sup>3</sup> (B).

A superobesidade está relacionada a maiores índices de adiponectina, leptina o que implicaria em maior chance de PE. Quanto maior o IMC e o ganho de peso durante a gestação, maiores são as chances de desenvolverem complicações perinatais<sup>8</sup> (C).

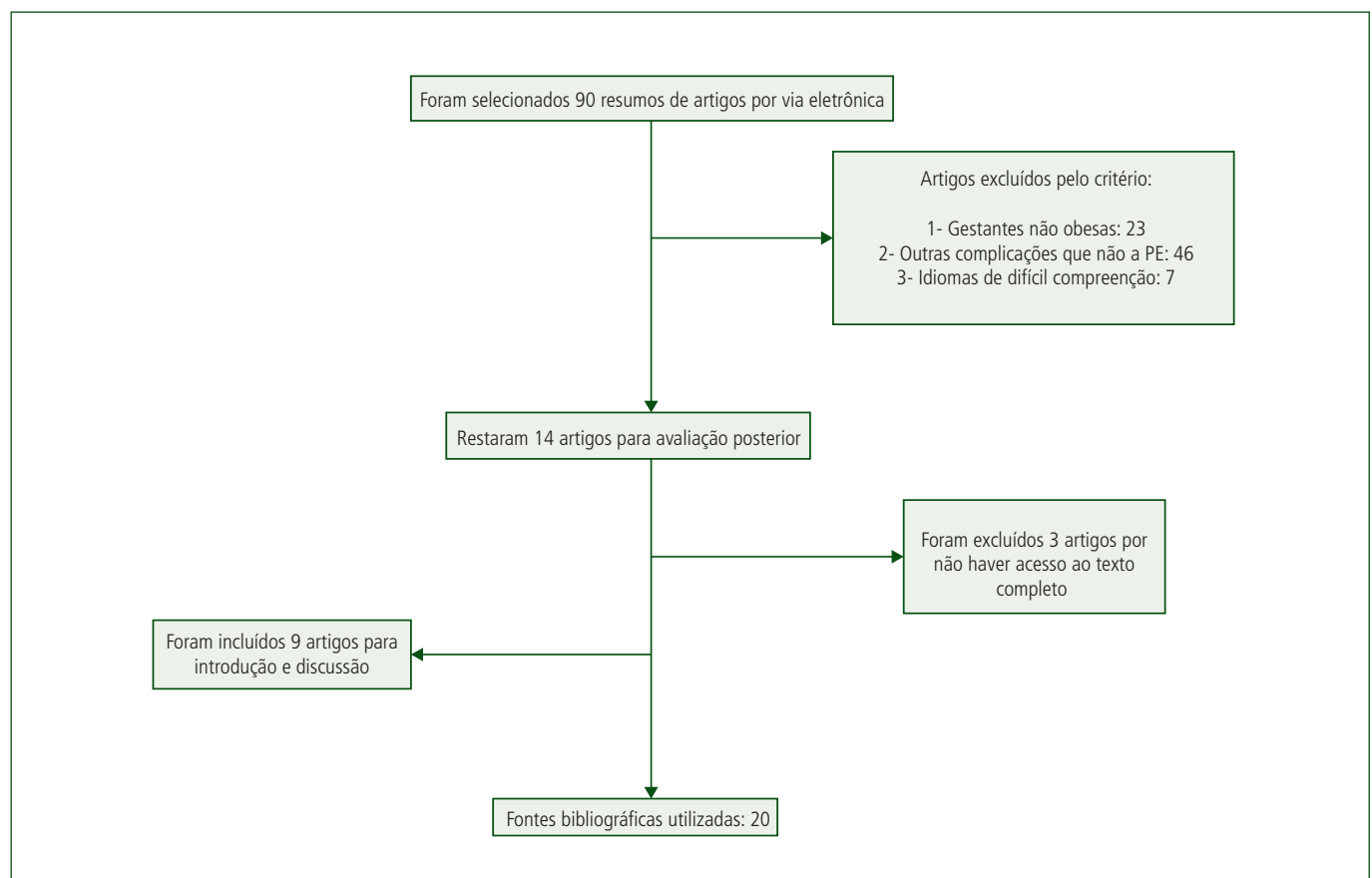
O valor de fator de crescimento placentário (PIGF) menor que 144 no início da gestação demonstra maior chance de desenvolver PE no decorrer da gravidez. Tanto as pacientes jovens (13–24 anos) obesas quanto às com altura < 1,64 m apresentam mais risco de desenvolver PE do que o restante das mulheres<sup>10</sup> (B).

## Discussão

A obesidade é uma preocupação cada vez maior no mundo, pois seus índices vertiginosos têm evoluído para uma pandemia. Esse aumento

**Figura 2 -** Grau de recomendação e força de evidência

A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (Metanálises ou ensaios clínicos randomizados)
B	Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)
C	Relatos ou séries de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de opinião crítica, baseadas em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais



**Figura 1 -** Fluxograma de busca de referências

tem sido atribuído à mudança alimentar e ao sedentarismo. Estima-se que aproximadamente 60% das mulheres em idade fértil no Brasil estão acima do peso. Consequentemente, o número de gestantes obesas também apresenta tendência de crescimento.

A obesidade em mulheres grávidas pode causar pré-eclâmpsia por dois mecanismos. Em indivíduos obesos, adipócitos hipertróficos e células estromais dentro do tecido adiposo aumentam a resposta inflamatória sistêmica<sup>14</sup> (B). Isto conduz à liberação de proteínas inflamatórias tais como a proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) para a circulação materna. Estes mediadores inflamatórios poderiam alterar a função das células endoteliais e levar ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia<sup>15</sup> (D).

O aumento do tecido adiposo em indivíduos obesos também pode ter influência sobre a função hepática, o que pode resultar em aumento dos níveis de ácidos graxos livres e espécies reativas de oxigênio, bem como a redução da concentração sanguínea de antioxidantes, possivelmente, devido ao aumento do consumo das espécies reativas de oxigênio<sup>16</sup> (C). As alterações acima podem produzir estresse oxidativo ao nível da placenta, que conduz o excesso de produção de citocinas, como o TNF- $\alpha$  e interleucina-1, capazes de produzir a ativação da célula endotelial e a disfunção, eventualmente, causar a pré-eclâmpsia.

A obesidade, por si só, aumenta os riscos de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, diabetes, parto pré-termo, aumento da taxa de cesárea, macrosomia, hemorragia pós-parto, infecção da ferida operatória e aumento

do risco de morte fetal e neonatal. Dentre essas complicações, a que tem a maior chance de se desenvolver é a pré-eclâmpsia<sup>3</sup> (B).

Em relação à PE, o estudo de Alexandra et al.<sup>9</sup> concluiu que a taxa de PE é proporcional ao grau de obesidade. Gestantes de peso normal apresentaram taxa de PE de 3,3% e obesas com IMC grau I, em 7,7%, enquanto nos graus II, III e IV foi respectivamente 9,5, 10,9 e 13,4%<sup>9</sup> (C). Mbah et al.,<sup>11</sup> também verificaram que mães obesas tinham quase três vezes mais chances de desenvolver pré-eclâmpsia do que mulheres com IMC normal. Com o aumento do IMC, houve elevação gradual e progressiva na incidência de PE<sup>11</sup> (B). Sohlberg et al.<sup>10</sup> observaram que estar acima do peso ou obesa é um fator de risco conhecido para PE e o risco se eleva conforme a intensidade do IMC. Em virtude do tamanho amostral desses estudos e da forma criteriosa de condução, esta relação parece estar bem estabelecida<sup>10</sup> (B). Desta forma, as gestantes superobesas são as que têm o maior risco de desenvolver PE.

O ganho de peso excessivo durante a gravidez é outro fator que aumenta o risco de desenvolver a pré-eclâmpsia. Mulheres previamente obesas com ganho de peso elevado durante a gravidez têm quatro vezes mais chance de desenvolver a PE do que uma obesa com ganho moderado<sup>11</sup> (B). Esta informação precisa ser confirmada por novas pesquisas, pois o estudo do Mbah et al.<sup>11</sup> foi o único que relacionou o excesso do ganho de peso durante a gestação com o risco de ter PE.

Ruifrok et al.<sup>17</sup> realizaram uma meta-análise de 23 ensaios clínicos randomizados (4.990 mulheres) e não encontraram diferença significativa entre a redução do ganho de peso gestacional

**Tabela 2** - Distribuição das implicações da obesidade em gestantes

Autor/Ano	Desenho de estudo	Amostra	Fator estudado	Efeitos maternos
Bonnesen et al. (2013) <sup>6</sup>	Coorte (B)	206.452	IMC > 50 kg/m <sup>2</sup> x complicações perinatais	IMC > 50 kg/m <sup>2</sup> : >risco DMG, PE, cesariana, macrosomia fetal
Crane et al. (2013) <sup>3</sup>	Coorte (B)	22.594	Complicações perinatais em superobesas x IMC normal	Hipertensão (19,7 x 4,8%) (aOR=1,56; IC95% 1,33–1,82), DMG (21,1 x 1,5%) (aOR=2,04; IC95% 1,74–2,38), Distócia de ombros (7,1 x 1,4%) (aOR=1,51; IC95% 1,05–2,19)
Ghosh et al. (2013) <sup>7</sup>	Coorte (B)	1.678	PIGF 20-22 s como preditor de PE em obesas	PIGF < 144: >chance de PE em pacientes sobrepeso/obesas (OR=7,64; IC95% 5,34–10,12); p < 0,001
Masuyawa et al. (2012) <sup>8</sup>	Corte transversal (C)	112	Adiponectina x Leptina x PE	Aumento de adiponectina e leptina em mulheres com PE
Alexandra et al. (2011) <sup>9</sup>	Corte transversal (C)	18.752	IMC x Complicações	Superobesas mais propensas a desenvolver PE
Sohlberg et al. (2011) <sup>10</sup>	Coorte (B)	503.179	Altura x IMC x PE IMC x grau de PE	Gestantes < 1,64m: >risco de desenvolver todos os tipos de PE principalmente < 32 s (OR=1,3; IC95% 1,2–1,5). Obesidade classe II-III: >4x risco de PE (aOR=4,0; IC95% 3,7–4,4)
Mbah et al. (2010) <sup>11</sup>	Coorte (B)	854.085	IMC x PE	>IMC pré-gestacional: >chance de PE antes de 34 sem. Peso normal (PE: 3,3%); Obesas (PE: 8,7%); Superobesas (PE: 13,4%); p < 0,01
Marshall et al. (2012) <sup>12</sup>	Coorte (B)	64.272	IMC x complicações perinatais	Superobesas: >PE (aRR=1,7; IC95% 1,4–2,1), macrosomia (aRR=1,8; IC95% 1,3–2,5) e cesariana (aRR=1,8; IC95% 1,5–2,1)
Aliyu et al. (2010) <sup>13</sup>	Coorte (B)	290.807	População jovem (13-24 anos) - IMC x PE	Prevalência de PE na população=5% PE 4x> em adolescentes e jovens obesas - aOR=3,79; IC95% 3,15–4,55

PE: Pré-Eclâmpsia; IMC: índice de massa corporal; aOR: razão de chance ajustada; aRR: risco relativo ajustado; DMG: Diabetes mellitus gestacional; PIGF: fator de crescimento placentário.

por intervenções no estilo de vida na gravidez e a redução da incidência de PE, DMG e indução do trabalho de parto. Provavelmente, o efeito benéfico das intervenções no estilo de vida sobre os desfechos gestacionais é devido a efeito independente da redução do ganho de peso durante a gestação<sup>17</sup> (A).

Ghosh et al.<sup>7</sup>, ao analisarem vários estudos que discutiam o valor do PIGF como preditor da PE e a melhor época para dosá-lo (primeiro ou segundo trimestre da gestação), concluíram que o valor do PIGF séricos durante 20 a 22 semanas de gestação pode ser um marcador eficaz para prever a ocorrência de pré-eclâmpsia precoce em gestantes com sobrepeso/obesidade. Quanto menor o nível de PIGF entre 20 a 22 semanas de gestação, mais precoce a PE se inicia e mais grave será a evolução da doença. O PIGF é um marcador de PE independente do peso, mas foi observado maior associação em mulheres grávidas obesas (OR=7,64; IC95% 5,34–10,12; p=0,000) em comparação com as mulheres com peso normal (OR=2,95; IC95% 1,74–4,26; p=0,007). A diferença desta associação foi estatisticamente significativa<sup>7,18,19</sup> (B,C,B).

Na obesidade, há liberação de mediadores inflamatórios e aumento de ácidos graxos livres, levando ao estresse oxidativo, que é o principal fator envolvido no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, este será muito maior nas grávidas obesas em comparação com as de peso normal. O estresse oxidativo ao nível de placenta estimula o aumento da secreção de sFlt-1, que, por sua vez, reduz os níveis de soro de PIGF<sup>7</sup> (B).

Os níveis de plasma *brain natriuretic peptide* (BNP), adiponectina, e leptina em pacientes com pré-eclâmpsia foram significativamente maiores do que os de mulheres com gestações normais<sup>8</sup> (C). Mais estudos são necessários para identificar a associação entre esses hormônios e a PE em obesas, pois só foi encontrado um único estudo sobre o assunto e com tamanho amostral de apenas 112 gestantes. A expressão de adiponectina pelo RNA foi aumentada

nos tecidos adiposos omentais de pacientes com pré-eclâmpsia e obesas em comparação com as mulheres grávidas saudáveis e com peso normal. O nível de BNP foi diminuído, mas não de forma significativa. Estes achados sugerem que pode haver diferentes níveis de resposta ao BNP elevado para a produção de adiponectina. Observamos, também, que o HOMA-IR em pacientes com pré-eclâmpsia e excesso de peso foi significativamente maior do que em pacientes com PE e peso normal. A pobre resposta ao BNP e a alta produção de adiponectina em pacientes obesas com pré-eclâmpsia podem aumentar a resistência à insulina, o que resulta em maior disfunção endotelial<sup>8</sup> (C).

Salihu et al.<sup>20</sup> também encontraram associação entre a obesidade e a PE, citando vários biomarcadores que, potencialmente, explicam o caminho mecanicista nesta relação sendo identificadas, leptina e adiponectina, matriz metaloproteínases (MMP), proteína C-reativa (PCR), e globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG). No entanto, a exata etiologia e a natureza dessa associação ainda não foi totalmente elucidada<sup>20</sup> (A).

## Conclusão

Neste trabalho, concluímos que quanto maior o IMC pré-gestacional e o ganho de peso durante a gravidez maior a chance de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente, na forma grave. O PIGF parece ser um bom preditor da PE no segundo trimestre, podendo ser usado como método de rastreio nas gestantes obesas.

Por esses motivos, é importante adequada assistência pré-natal, incluindo o aconselhamento das gestantes obesas em relação à alimentação e exercícios físicos para evitar o ganho de peso exagerado durante a gestação. Ainda, deve-se promover orientação às mulheres obesas antes de engravidarem, a fim de tentar reduzir o IMC pré-gestacional, como forma de minimizar o risco de pré-eclâmpsia.

## Leituras suplementares

1. Renquist K. Obesity classification. *Obes Surg.* 1997;7(6):523.
2. Jesús GR, Jesús NR, Santos FC, Oliveira CS, Levy RA, Pôrto LCMS, et al. Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e seu uso na prática obstétrica atual. *Revista HUPE.* 2014;13(3):25-31. doi:10.12957/rhupe.2014.12134.
3. Crane JM, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(7):606-11.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclâmpsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
5. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Obstetria de Williams.* 23.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p.706-56.
6. Bonnesen B, Secher NJ, Møller LK, Rasmussen S, Andreassen KR, Renault K. Pregnancy outcomes in a cohort of women with a preconception body mass index >50 kg/m<sup>2</sup>. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(9):1111-4. doi: 10.1111/aogs.12174.
7. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclâmpsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(2):137-48. doi: 10.1016/j.jash.2012.12.006.
8. Masuyama H, Nobumoto E, Inoue S, Hiramatsu Y. Potential interaction of brain natriuretic peptide with hyperadiponectinemia in preeclâmpsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(6):E687-93. doi: 10.1152/ajpendo.00548.2011.
9. Alexandra P, Vassiliou B, Alexandra V, George K, Vassiliki L, Chryssa B. Population-based trends of pregnancy outcome in obese mothers: what has changed over 15 years. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(9):1861-5. doi: 10.1038/oby.2010.317.
10. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclâmpsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120-5. doi: 10.1038/ajh.2011.175.

11. Mbah AK, Kornosky JL, Kristensen S, August EM, Alio AP, Marty PJ, et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(8):997-1004. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02593.x.
12. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
13. 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. doi: 10.1016/j.jadohealth.2009.06.006.
14. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):757-62.
15. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004;14(5):589-600.
16. Wallström P, Wirfält E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L, Berglund G. Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(4):777-85.
17. Ruifrok AE, van Poppel MN, van Wely M, Rogozinska E, Khan KS, de Groot CJ, et al. Association between weight gain during pregnancy and pregnancy outcomes after dietary and lifestyle interventions: a meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2014;31(5):353-64. doi: 10.1055/s-0033-1352484.
18. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):211.e1-4.
19. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(8):837-42. doi: 10.1080/00016340802253759.
20. Salihu HM, De La Cruz C, Rahman S, August EM. Does maternal obesity cause preeclampsia? A systematic review of the evidence. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):259-80.