

ARTIGO DE REVISÃO

OBESIDADE, ADIPOCITOCINAS E GRAVIDEZ: UMA ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA

OBESITY, ADIPOCYTOKINES AND PREGNANCY: AN UPDATE OF THE LITERATURE

Didier Silveira Castellano Filho*, Fernando Monteiro Aarestrup**

RESUMO

Atualmente, a obesidade é considerada um dos maiores e mais visíveis, porém mais negligenciados, problemas de saúde pública em todo o mundo. A adiposidade visceral, mais do que a subcutânea, é determinante para o aparecimento de doenças como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial e a doença vascular coronariana. Fisiologicamente, as alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem na gravidez para garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para feto em crescimento promovendo um estado de resistência à insulina (RI). Além dos hormônios placentários, citocinas pró-inflamatórias, as adipocitocinas, secretadas por células do tecido adiposo e pela placenta, desempenham um papel significativo na instalação e manutenção desta RI na gravidez. Nesta revisão, procuramos atualizar o conhecimento sobre as alterações promovidas pelas adipocitocinas e pela obesidade central no organismo da gestante, ressaltando o diagnóstico da adiposidade visceral na gravidez e o risco que envolve este tipo de obesidade para a gestante.

PALAVRAS-CHAVE

Adipocitocinas. Obesidade. Razão cintura-quadril. Resistência à insulina. Gravidez.

ABSTRACT

Currently, obesity is considered one of the largest and most visible, but most neglected, public health problems worldwide. The visceral adiposity, rather than subcutaneously, is crucial to the emergence of diseases such as diabetes mellitus, hypertension and coronary vascular disease. Physiologically, changes in the metabolism of carbohydrates and lipids occur in pregnancy to ensure a continuous supply of nutrients to the growing fetus by promoting a state of insulin resistance (IR). In addition to the placental hormones, proinflammatory cytokines, the adipocytokines, secreted by fat tissue and the placenta, play a significant role in the installation and maintenance of IR in pregnancy. In this review, we present the knowledge of the changes promoted by adipocytokines and obesity in the central body of the mother, emphasizing the diagnosis of visceral fat in pregnancy and the risks surrounding this type of obesity in pregnant women.

KEYWORDS

Adipocytokines. Obesity. Waist-hip ratio. Insulin resistance. Pregnancy.

1 OBESIDADE E GRAVIDEZ

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo, que pode levar a prejuízos para a saúde, sendo considerados, hoje, dos maiores e mais visíveis, porém mais negligenciados, problemas de Saúde Pública em todo o mundo (WHO,

2000). A situação mundial atual é tão grave que, no século 21, se fala em uma epidemia global de obesidade que afetaria cinco dos seis continentes, poupando apenas a África Subsaariana (WHO, 2000). Sua prevalência vem aumentando de maneira progressiva nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento (MARTORELL et al., 2000). Como parte natural da epidemia mundial de obesidade, o número de mulheres em idade reprodutiva com sobrepeso também vem aumentando em todo o mundo (WHO, 2003) e o Brasil não é exceção. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam que o excesso de peso e a obesidade entre as mulheres cresceram 50% nos últimos 30 anos, sendo que, atualmente, mais da metade (51,9%) das brasileiras entre 20 e 44 anos estão com um IMC acima de 25 (IBGE, 2004). A obesidade contribui de maneira efetiva para o desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo a doença arterial coronariana, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia e o diabetes mellitus

Correspondence Author: Prof. Fernando Monteiro. Aarestrup, MD, PhD. Adress: Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental. Centro de Biologia da Reprodução, Caixa Postal: 328, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. Tel./fax: 55-32-3229-3255. E-mail:fmaarestrup@hotmail.com

* MD. Doutorando. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil. didiersc@gmail.com

** PhD. DDS. MD. Centro de Biologia da reprodução. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil. fmaarestrup@hotmail.com

Received: 02/09

Accepted: 03/09

tipo 2 (DM2), levando a um maior risco de complicações cardiovasculares e de morte (KARELIS et al., 2004).

A gestação pode atuar como desencadeante da obesidade, ou como agravante, quando aquela for pré-existente (MATAR et al., 2009). Não existe um consenso quanto à definição de obesidade na gestação. Enquanto muitos autores utilizam como parâmetro o índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) pré-gravídico ou o IMC >30 no primeiro trimestre, outros utilizam o peso corporal da gestante superior a 150% do peso ideal (ISAACS et al., 1994). Segundo uma revisão sistemática, na gestação, o risco de pré-eclâmpsia dobra a cada aumento de 5 a 7 kg/m^2 , da mesma forma que, quanto maior for o IMC materno inicial, maior será o risco de diabetes mellitus gestacional (DMG) (O'BRIEN et al., 2003). As gestantes obesas também apresentam maior probabilidade de adquirirem infecção urinária e do trato genital inferior (SEBIRE et al., 2001). O sobrepeso e a obesidade materna aumentam ainda os riscos de parto induzido, cesariana, hemorragia maciça pós-parto e infecção puerperal (SEBIRE et al., 2001; MATAR et al., 2009). Comparadas às mulheres de peso normal, as obesas têm maior risco de morte não apenas na vida adulta, mas também no ciclo gravídico-puerperal, mesmo em países desenvolvidos (MATAR et al., 2009).

Além disso, a obesidade materna afeta o conceito desde sua fase embrionária até o parto (MATAR et al., 2009). A taxa de malformações fetais é maior em mulheres obesas do que naquelas com peso normal (ANDERSON et al., 2005). O excesso de tecido adiposo também parece interferir no metabolismo do ácido fólico, o que explicaria a maior incidência de defeitos de fechamento do tubo neural em fetos de mulheres obesas, mesmo naquelas que recebem suplementação de folatos nas doses recomendadas (ANDERSON et al., 2005; RASMUSSEN et al., 2008). A macrosomia fetal é mais frequente entre as obesas, independente da associação com diabetes (ISAACS et al., 1994; KRAMER et al., 2002).

2 ADIPOCITOCINAS E GRAVIDEZ

A gestação normal tem sido caracterizada como um estado "diabetogênico" (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Alterações no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios ocorrem durante a gravidez normal com a finalidade de garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para o feto em crescimento, mesmo considerando a ingestão de alimentos de forma intermitente pela gestante (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Estas alterações são progressivas e promovem o acréscimo de tecido adiposo no início da gestação, seguido pela instalação da resistência à insulina (RI) e pela facilitação da lipólise no final da gravidez (ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Os hormônios placentários são considerados como os fatores mais importantes na reprogramação da fisiologia materna para atingir um estado de RI (KIRWAN et al., 2002; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). É importante observar que as alterações nos hormônios

placentários durante a gravidez não se correlacionam diretamente com as mudanças na RI materna (KIRWAN et al., 2002). Portanto, uma associação sinérgica com outros fatores relacionados com a obesidade na gestação e com a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo pode ser a chave para a compreensão de como se desenvolve a RI durante a gravidez. Os sinais que regulam a secreção dessas moléculas ainda não estão totalmente elucidados (COPPACK, 2001; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008).

Nos últimos anos, inúmeros estudos demonstraram que algumas citocinas pró-inflamatórias, as chamadas adipocitocinas verdadeiras (adiponectina e leptina), secretadas apenas por células do tecido adiposo, bem como outras adipocitocinas como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) que podem ser secretadas também por outras células, desempenham um papel significativo na RI na gravidez (FERNANDEZ-REAL et al., 2001; BOWEN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008). Durante a gestação, adipocitocinas, incluindo a leptina, a adiponectina, o TNF- α , interleucina 6 (IL-6), além das recém descobertas resistina, visfatina e apelina, também são secretadas pela placenta (KIRWAN et al., 2002; ARNER, 2005; ZAVALZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Além de regular o metabolismo energético materno e a sensibilidade à insulina na gravidez normal, as adipocitocinas têm sido relacionadas com complicações na gravidez, incluindo o DMG, a pré-eclâmpsia (PE) e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) (ATEGBO et al., 2006; HAUGEN et al., 2006; BRIANA et al., 2007; MALAMITSI-PUCHNER et al., 2007; BRIANA et al., 2008).

Em seres humanos, a leptina, produto proteico do gene *ob*, é, principalmente, sintetizada no tecido adiposo branco (WAUTERS et al., 2000). É um importante hormônio metabólico, que influencia a secreção de insulina, a utilização de glicose, a síntese de glicogênio, e o metabolismo de ácidos graxos. É liberada na circulação pelo tecido adiposo na proporção da quantidade de depósitos de lipídios e age nos receptores do hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia (WAUTERS et al., 2000).

Na gravidez, as concentrações de leptina aumentam durante o terceiro trimestre de gestação e diminuem para concentrações pré-gestacionais no pós-parto. A origem e o potencial papel do aumento das concentrações de leptina durante a gestação ainda estão por ser totalmente esclarecidos (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Aproximadamente 95% da leptina produzida pela placenta é liberada na circulação materna, onde ela modula o gasto energético e o metabolismo. Além disso, a leptina atua regulando o crescimento placentário, a transferência de nutrientes, a angiogênese e a invasão trofoblástica (HAUGUEL-DE MOUZON et al., 2006). Atua também na mobilização dos depósitos de lipídios maternos, aumentando a disponibilidade da transferência placentária para o feto. Os altos níveis de leptina circulantes no organismo da gestante têm sido relacionados

diretamente com a resistência à insulina fisiológica da gravidez (HAUGUEL-DE MOUZON et al., 2006). O aumento da síntese de leptina, em níveis acima do que ocorre na gestação normal, pode ser identificado no DMG, na PE e no CIUR, podendo este aumento ser relacionado com o grau de severidade da doença (LEPERCQ et al., 1998; MISE et al., 1998; LEPERCQ et al., 2003; HAUGEN et al., 2006; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009).

Na espécie humana, a adiponectina, diferentemente das outras adipocitocinas, apresenta níveis séricos reduzidos em estados de resistência à insulina como ocorre no DM 2, na obesidade, e na doença vascular coronariana (WEYER et al., 2001; SCHONDORF et al., 2005), possuindo propriedades anti-inflamatórias, antiaterogênicas e sensibilizadoras da insulina (CHANDRAN et al., 2003; WIECEK et al., 2007). Na gravidez normal, os níveis de adiponectina diminuem

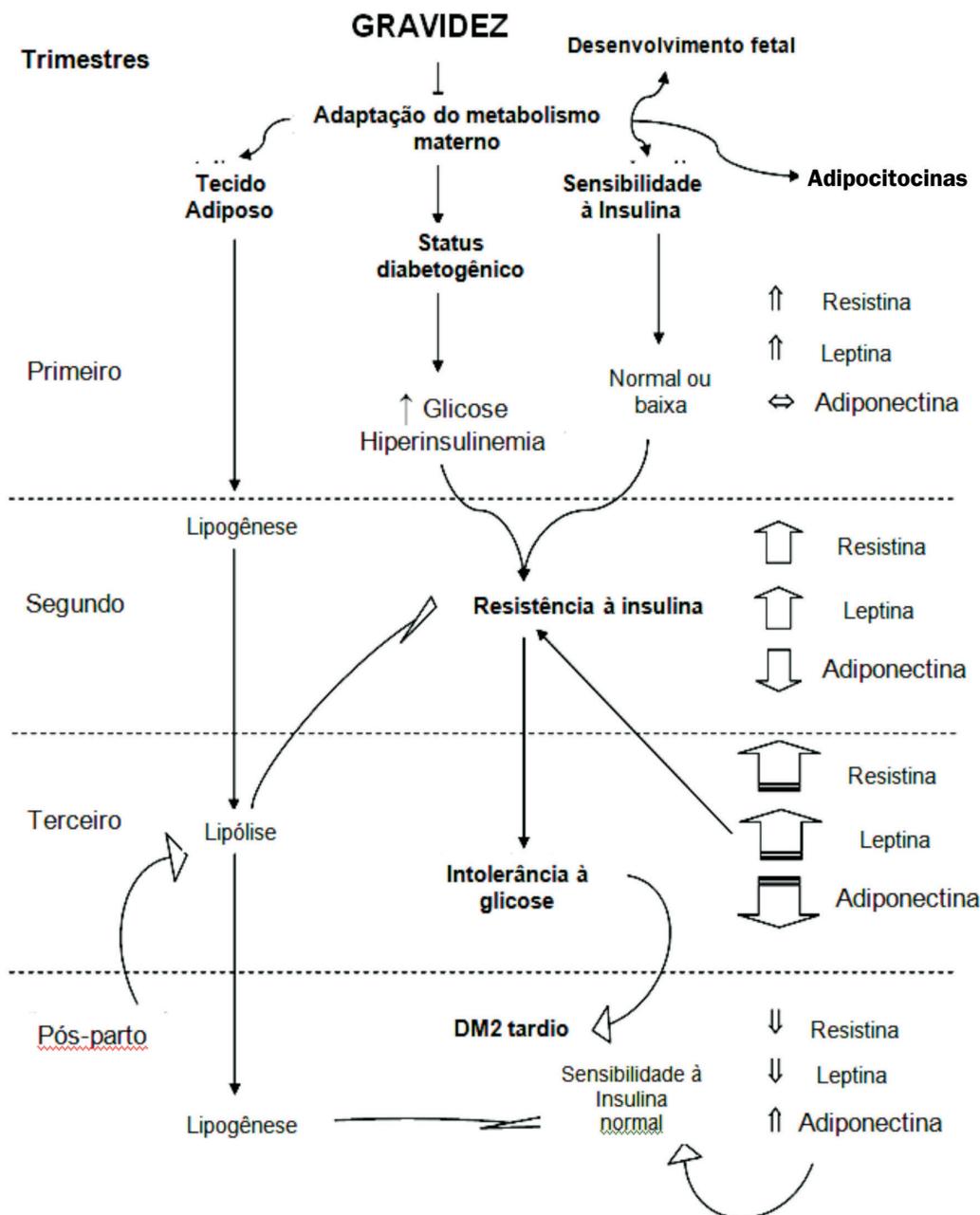


Figura 1: Comportamento e participação da leptina, da adipocitocina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez. À esquerda mostra as mudanças no tecido adiposo, ao centro as mudanças na sensibilidade à insulina e à direita as mudanças nas adipocitocinas durante o curso da gravidez. As linhas pontilhadas separam a gravidez em trimestres. O tamanho da seta descreve o nível sérico de adiponectina, de leptina e de resistina em conformidade com o trimestre correspondente. Na parte inferior, o esquema compreende o período pós-natal e o início da lactação e a hipótese de que esses parâmetros possam retornar aos níveis normais (Adaptado de ZAVALZA-GOMEZ et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v. 80, n. 1, p. 8-15, 2008).

progressivamente na medida em que a gravidez progride e se instala a resistência à insulina, voltando aos níveis pré-gravídicos no pós-parto (ZAVAZA-GOMEZ et al., 2008). A diminuição da síntese de adiponectina tem sido identificada no DMG, e no CIUR (ATEGBO et al., 2006; CORTELAZZI et al., 2007; KYRIAKAKOU et al., 2008).

Monócitos e macrófagos do tecido adiposo produzem citocinas inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e parecem contribuir, de forma significativa, para a instalação do estado de RI (PICKUP et al., 2000). Durante a gravidez, o aumento do TNF- α e da IL-6, principalmente devido à produção placentária, tem sido relacionado à RI (CSEH et al., 2002; KIRWAN et al., 2002). O aumento da síntese de TNF- α e de IL-6 em níveis acima do que ocorre na gestação normal pode ser identificado no DMG, na PE e no CIUR, podendo este aumento também ser relacionado com o grau de severidade da doença (CSEH et al., 2002; BARTHA et al., 2003; ATEGBO et al., 2006; HAUGEN et al., 2006; MONTAGNANA et al., 2008).

A resistina, uma adipocitocina recém descoberta, é também secretada pelo tecido adiposo e, principalmente, pela placenta durante o período gestacional. Se comporta de maneira semelhante à leptina durante a gravidez normal, contribuindo para a resistência à insulina e aumentando o metabolismo energético (NIEN et al., 2007; ZAVAZA-GOMEZ et al., 2008; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Estudos recentes não têm confirmado uma diferença significativa em relação à quantidade de resistina secretada pelo tecido adiposo e pela placenta, quando comparamos gestações normais e aquelas complicadas com DMG ou PE (HENDLER et al., 2005; LAPPAS et al., 2005; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009).

A Figura 1 mostra uma adaptação do esquema do comportamento e da participação da leptina, da adipocitocina e da resistina na sensibilidade à insulina durante a gravidez normal (ZAVAZA-GOMEZ et al., 2008).

3 OBESIDADE VISCERAL, SÍNDROME METABÓLICA E GRAVIDEZ

A Síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina é caracterizada pela associação de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, as doenças vasculares periféricas e o diabetes. Os critérios diagnósticos desta síndrome incluem a presença de pelo menos três dos seguintes achados clínico-laboratoriais: medida da circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e maior que 89 cm para mulheres, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia (glicemia de jejum maior que 110 mg/dL), elevação dos triglicérides e diminuição dos níveis de HDL colesterol (TORPY et al., 2006).

Estudos clínicos demonstraram que a distribuição da gordura corporal, mais do que a quantidade total de gordura, é determinante para o surgimento e o desenvolvimento das doenças relacionadas

com a obesidade (FUJIOKA et al., 1987; KANAI et al., 1990). A deposição excessiva de gordura visceral na região abdominal, chamada de obesidade androgênica, obesidade visceral ou obesidade central está associada a um risco aumentado de eventos coronarianos, de DM2 e de HAS, em ambos os sexos e em diferentes etnias (NICKLAS et al., 2004; OLINTO et al., 2004). Vários estudos publicaram que o acúmulo de tecido adiposo visceral tem uma significativa função no desenvolvimento da síndrome metabólica (FUJIOKA et al., 1987; KANAI et al., 1990). A leptina, a resistina, a interleucina 6, o TNF- α , dentre outras, são adipocitocinas produzidas, preferencialmente, pela gordura visceral em comparação com a gordura periférica subcutânea. O aumento destas citocinas pró-inflamatórias leva a um aumento da resistência à insulina (HENDLER et al., 2005).

A associação entre a obesidade e a pré-eclâmpsia está bem documentada (WEISS et al., 2004). A patogênese da pré-eclâmpsia parece ser semelhante à da síndrome metabólica, e é razoável se especular que o acúmulo de gordura visceral durante a gravidez possa induzir a desregulação das adipocitocinas, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Por outro lado, a obesidade está também associada com o aumento da resistência à insulina, que, sabidamente, desempenha um papel fundamental na predisposição para a pré-eclâmpsia e para o DMG, estando também associada ao aumento de secreção de adipocitocinas (SEELY; SOLOMON, 2003; KAAJA et al., 2004; HENDLER et al., 2005).

A avaliação da quantidade de tecido adiposo visceral pode ser realizada através de técnicas de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (GARG, 2004; PICON et al., 2007). Entretanto, essas técnicas são onerosas e complexas, sendo impraticável sua utilização na rotina clínica. Já as medidas antropométricas de simples aferição, como a circunferência abdominal (CA) e a relação cintura/quadril (RCQ), demonstraram ser adequadas para estimar a quantidade de gordura visceral. Estudos recentes têm sugerido que a RCQ é a medida antropométrica que melhor identifica os indivíduos com risco aumentado para doença cardiovascular, portadores de síndrome metabólica (DALTON et al., 2003; ESMAILZADEH et al., 2004; KRAGELUND; OMLAND, 2005; AKPINAR et al., 2007).

Pelo anteriormente exposto nesta revisão, consideramos a hipótese de que a obesidade central ou visceral, associada ao período gestacional, implicaria, provavelmente, em uma liberação ainda maior de citocinas pró-inflamatórias na circulação materna, tornando esta gestante mais exposta ao risco de ocorrência de resultados adversos como o diabetes mellitus gestacional, a pré-eclâmpsia ou o crescimento intrauterino na gravidez. Da mesma forma, supomos que, se esta adiposidade central puder ser diagnosticada na gravidez, uma intervenção positiva poderá ser realizada para minimizar este risco. Cremos que a realização de estudos clínico-experimentais será necessária, no futuro, para elucidar melhor esta questão e comprovar, ou não, esta hipótese.

4 REFERÊNCIAS

- AKPINAR, E.; BASHAN, I.; BOZDEMIR, N.; SAATCI, E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio? **Collegium Antropologicum**, Zagreb, v. 31, n. 2, p. 387-93, 2007.
- ANDERSON, J. L.; WALLER, D. K.; CANFIELD, M. A.; SHAW, G. M.; WATKINS, M. L.; WERLER, M. M. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. **Epidemiology**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 87-92, 2005.
- ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes - role of the adipokines. **Current Molecular Medicine**, Hilversum, v. 5, n. 3, p. 333-9, 2005.
- ATEGBO, J. M.; GRISSA, O.; YESSOUFOU, A.; HICHAMI, A.; DRAMANE, K. L.; MOUTAIROU, K.; MILED, A.; GRISSA, A.; JERBI, M.; TABKA, Z.; KHAN, N. A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 91, n. 10, p. 4137-4143, 2006.
- BARTHA, J. L.; ROMERO-CARMONA, R.; COMINO-DELGADO, R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, London, v. 82, n. 12, p. 1099-1102, 2003.
- BOWEN, J. M.; CHAMLEY, L.; MITCHELL, M. D.; KEELAN, J. A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. **Placenta**, London, v. 23, n. 4, p. 239-256, 2002.
- BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; BAKA, S.; GOURGIOTIS, D.; MARMARINOS, A.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. **Neonatology**, Cambridge, v. 93, n. 3, p. 153-157, 2008.
- BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; GOURGIOTIS, D.; KONTARA, L.; BAKA, S.; IACOVIDOU, N.; HASSIAKOS, D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 35, n. 4, p. 326-329, 2007.
- BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. **Reproduction Science**, Thousand Oaks, v. 16, n. 10, p. 921-937, 2009.
- CHANDRAN, M.; PHILLIPS, S. A.; CIARALDI, T.; HENRY, R. R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? **Diabetes Care**, Oxford, v. 26, n. 8, p. 2442-2450, 2003.
- COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Wallingford, v. 60, n. 3, p. 349-356, 2001.
- CORTELAZZI, D.; CORBETTA, S.; RONZONI, S.; PELLE, F.; MARCONI, A.; COZZI, V.; CETIN, I.; CORTELAZZI, R.; BECK-PECCOZ, P.; SPADA, A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 66, n. 3, p. 447-453, 2007.
- CSEH, K.; BARANYI, E.; MELCZER, Z.; CSAKANY, G. M.; SPEER, G.; KOVACS, M.; GERO, G.; KARADI, I.; WINKLER, G. The pathophysiological influence of leptin and the tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlation with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 16, n. 6, p. 453-460, 2002.
- DALTON, M.; CAMERON, A. J.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. E.; JOLLEY, D.; DUNSTAN, D. W.; WELBORN, T. A. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 254, n. 6, p. 555-563, 2003.
- ESMAILZADEH, A.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Hampshire, v. 28, n. 10, p. 1325-1332, 2004.
- FERNANDEZ-REAL, J. M.; VAYREDA, M.; RICHART, C.; GUTIERREZ, C.; BROCH, M.; VENDRELL, J.; RICART, W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 86, n. 3, p. 1154-1159, 2001.
- FUJIOKA, S.; MATSUZAWA, Y.; TOKUNAGA, K.; TARUI, S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. **Metabolism**, Osaka, v. 36, n. 1, p. 54-59, 1987.
- GARG, A. Regional adiposity and insulin resistance. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 89, n. 9, p. 4206-4210, 2004.
- HAUGEN, F.; RANHEIM, T.; HARSEM, N. K.; LIPS, E.; STAFF, A. C.; DREVON, C. A. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. **American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, Bethesda, v. 290, n. 2, p. 326-333, 2006.
- HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CATALANO, P. The known and unknown of leptin in pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 194, n. 6, p. 1537-1545, 2006.

- HENDLER, I.; BLACKWELL, S. C.; MEHTA, S. H.; WHITTY, J. E.; RUSSELL, E.; SOROKIN, Y.; COTTON, D. B. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 193, n. 3, p. 979-983, 2005.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares** - POF 2002-2003. Rio de Janeiro, 2004.
- ISAACS, J. D.; MAGANN, E. F.; MARTIN, R. W.; CHAUHAN, S. P.; MORRISON, J. C. Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy. **Journal of Perinatology**, New York, v. 14, n. 1, p. 10-14, 1994.
- KAAJA, R.; LAIVUORI, H.; PULKKI, P.; TIKKANEN, M. J.; HIILESMÄÄ, V.; YLIKORKALA, O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? **Metabolism**, Osaka, v. 53, n. 11, p. 1433-1435, 2004.
- KANAI, H.; MATSUZAWA, Y.; KOTANI, K.; KENO, Y.; KOBATAKE, T.; NAGAI, Y.; FUJIOKA, S.; TOKUNAGA, K.; TARUI, S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. **Hypertension**, Dallas, v. 16, n. 5, p. 484-490, 1990.
- KARELIS, A. D.; ST-PIERRE, D. H.; CONUS, F.; RABASALHORET, R.; POEHLMAN, E. T. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 89, n. 6, p. 2569-2575, 2004.
- KIRWAN, J. P.; HAUGUEL-DE MOUZON, S.; LEPERCQ, J.; CHALLIER, J. C.; HUSTON-PRESLEY, L.; FRIEDMAN, J. E.; KALHAN, S. C.; CATALANO, P. M. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. **Diabetes**, New York, v. 51, n. 7, p. 2207-2213, 2002.
- KRAGELUND, C.; OMLAND, T. A farewell to body-mass index? **Lancet**, London, v. 366, n. 9497, p. 1589-1591, 2005.
- KRAMER, M. S.; MORIN, I.; YANG, H.; PLATT, R. W.; USHER, R.; MCNAMARA, H.; JOSEPH, K. S.; WEN, S. W. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 141, n. 4, p. 538-542, 2002.
- KYRIAKAKOU, M.; MALAMITSI-PUCHNER, A.; MILITSI, H.; BOUTSIKOU, T.; MARGELI, A.; HASSIAKOS, D.; KANAKAGANTENBEIN, C.; PAPASSOTIRIOU, I.; MASTORAKOS, G. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 158, n. 3, p. 343-348, 2008.
- LAPPAS, M.; YEE, K.; PERMEZEL, M.; RICE, G. E. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. **Journal of Endocrinology**, London, v. 186, n. 3, p. 457-465, 2005.
- LEPERCQ, J.; CAUZAC, M.; LAHLOU, N.; TIMSIT, J.; GIRARD, J.; AUWERX, J.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. **Diabetes**, New York, v. 47, n. 5, p. 847-850, 1998.
- LEPERCQ, J.; GUERRE-MILLO, M.; ANDRE, J.; CAUZAC, M.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, Basel, v. 55, n. 3, p. 151-155, 2003.
- MALAMITSI-PUCHNER, A.; BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; KOUSKOUNI, E.; HASSIAKOS, D.; GOURGIOTIS, D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. **Pediatrics**, Springfield, v. 119, n. 6, p. 1314-1318, 2007.
- MARTORELL, R.; KHAN, L. K.; HUGHES, M. L.; GRUMMER-STRAWN, L. M. Obesity in women from developing countries. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 54, n. 3, p. 247-252, 2000.
- MATAR, R.; TORLONI, M.R.; BETRAN, A.P.; MERIALDI, M. Obesidade e gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 107-110, 2009.
- MISE, H.; SAGAWA, N.; MATSUMOTO, T.; YURA, S.; NANNO, H.; ITOH, H.; MORI, T.; MASUZAKI, H.; HOSODA, K.; OGAWA, Y.; NAKAO, K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 83, n. 9, p. 3225-3229, 1998.
- MONTAGNANA, M.; LIPPI, G.; ALBIERO, A.; SALVAGNO, G. L.; FRANCHI, M.; GUIDI, G. C. Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 24, n. 3, p. 113-116, 2008.
- NICKLAS, B. J.; PENNINX, B. W.; CESARI, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; NEWMAN, A. B.; KANAYA, A. M.; PAHOR, M.; JINGZHONG, D.; HARRIS, T. B. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 160, n. 8, p. 741-749, 2004.
- NIEN, J. K.; MAZAKI-TOVI, S.; ROMERO, R.; KUSANOVIC, J. P.; EREZ, O.; GOTSCH, F.; PINELES, B. L.; FRIEL, L. A.; ESPINOZA, J.; GONCALVES, L.; SANTOLAYA, J.; GOMEZ, R.; HONG, J. S.; EDWIN, S.; SOTO, E.; RICHANI, K.; MAZOR, M.; HASSAN, S. S. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 35, n. 6, p. 513-521, 2007.

- O'BRIEN, T. E.; RAY, J. G.; CHAN, W. S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. **Epidemiology**, Baltimore, v. 14, n. 3, p. 368-374, 2003.
- OLINTO, M. T.; NACUL, L. C.; GIGANTE, D. P.; COSTA, J. S.; MENEZES, A. M.; MACEDO, S. Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population-based study. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 7, n. 5, p. 629-635, 2004.
- PICKUP, J. C.; CHUSNEY, G. D.; THOMAS, S. M.; BURT, D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. **Life Sciences**, Baltimore, v. 67, n. 3, p. 291-300, 2000.
- PICON, P. X.; LEITAO, C. B.; GERCHMAN, F.; AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; GROSS, J. L.; CANANI, L. H. Waist measure and waist-to-hip ratio and identification of clinical conditions of cardiovascular risk: multicentric study in type 2 diabetes mellitus patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 443-449, 2007.
- RASMUSSEN, S. A.; CHU, S. Y.; KIM, S. Y.; SCHMID, C. H.; LAU, J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 198, n. 6, p. 611-619, 2008.
- SCHONDORF, T.; MAIWORM, A.; EMMISON, N.; FORST, T.; PFUTZNER, A. Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. **Clinical Laboratory**, Heidelberg, v. 51, n. 9-10, p. 489-494, 2005.
- SEBIRE, N. J.; JOLLY, M.; HARRIS, J. P.; WADSWORTH, J.; JOFFE, M.; BEARD, R. W.; REGAN, L.; ROBINSON, S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, London, v. 25, n. 8, p. 1175-1182, 2001.
- SEELY, E. W.; SOLOMON, C. G. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, London, v. 88, n. 6, p. 2393-2398, 2003.
- TORPY, J. M.; LYNM, C.; GLASS, R. M. JAMA patient page. The metabolic syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 295, n. 7, p. 850, 2006.
- WAUTERS, M.; CONSIDINE, R. V.; VAN GAAL, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 3, p. 293-311, 2000.
- WEISS, J. L.; MALONE, F. D.; EMIG, D.; BALL, R. H.; NYBERG, D. A.; COMSTOCK, C. H.; SAADE, G.; EDDLEMAN, K.; CARTER, S. M.; CRAIGO, S. D.; CARR, S. R.; D'ALTON, M. E. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, St. Louis, v. 190, n. 4, p. 1091-1097, 2004.
- WEYER, C.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; HOTTA, K.; MATSUZAWA, Y.; PRATLEY, R. E.; TATARANNI, P. A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, St. Louis, v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.
- WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, Geneva, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.
- WHO. World Health Organization. **Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight**. Geneva, 2003.
- WIECEK, A.; ADAMCZAK, M.; CHUDEK, J. Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties. **Nephrology Dialysis Transplantation**, New York, v. 22, n. 4, p. 981-988, 2007.
- ZAVALZA-GOMEZ, A. B.; ANAYA-PRADO, R.; RINCON-SANCHEZ, A. R.; MORA-MARTINEZ, J. M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 80, n. 1, p. 8-15, 2008.