

Vliv obezity matky na výsledek těhotenství a další vývoj dítěte

Tereza Ulmannová¹, Ivana Špálová², Kateřina Štechová^{1,3}

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, ²Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN v Motole,

³Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole

Korespondenční adresa: MUDr. Tereza Ulmannová, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, tel.: +420 224 432 066, fax: +420 224 432 221, e-mail: tulma@centrum.cz

Publikováno: 28. 3. 2014 Přijato: 16. 10. 2013 Akceptováno: 13. 3. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 33-37 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Ulmannová T, Špálová I, Štechová K. Vliv obezity matky na výsledek těhotenství a další vývoj dítěte. Actual Gyn. 2014;6:33-37

EFFECT OF MATERNAL OBESITY ON PREGNANCY OUTCOME AND FURTHER DEVELOPMENT OF THE CHILD

Review article

Abstract

Obesity and overweight are becoming a major problem in medicine. Obesity impairs the prognosis of many conditions, including pregnancy. Adipose tissue is not only a passive reservoir of energy but also produces hormones and cytokines, which interfere with the regulation of the whole organism. Obesity adversely affects not only the mother and her reproductive health but also the health and the development of the child. In addition to well-known complication issues such as neuropsychological development of the child or a higher risk of asthma are now discussed. Many of these negative effects are attributed to inflammation associated with obesity.

Key words: obesity, overweight, preeclampsia, asthma, congenital defects, neuropsychological development

Přehledový článek

Abstrakt

Obezita a nadváha se stávají velkým medicínským problémem současnosti. Komplikují a zhoršují prognózu mnoha situací včetně těhotenství. Tuková tkáň není jen pasivní zásobárna energie, ale produkuje též hormony a cytokiny, kterými ovlivňuje činnost celého organismu. Obezita negativně působí nejen přímo na matku a její reprodukční zdraví, ale působí i na zdravotní stav a vývoj dítěte. Kromě dobře známých komplikací se začínají diskutovat i další otázky jako například neuropsychický vývoj dítěte nebo vliv na vyšší riziko rozvoje astmatu. Mnoho těchto negativních dopadů obezity je přičítáno prozánětlivému ladění organismu, které je s ní spojené.

Klíčová slova: obezita, nadváha, preeklampsie, astma, vrozené vývojové vady, neuropsychický vývoj

Úvod

Obezita a nadváha jsou jedny z nejdiskutovanějších témat současné medicíny. Přes veškeré snahy a obrovský zájem veřejnosti o vše, co se týká redukce hmotnosti, stále narůstá procento lidí s nadváhou či obezitou. U těhotných žen se navíc potkávají dva trendy. Obezita se posouvá do stále nižších věkových kategorií (mnohdy je nutné se jí zabývat už v dětské populaci) a zároveň se mateřství odkládá do vyššího věku, který je častěji spojen s dalším nárůstem hmotnosti. Podle ÚZIS bylo v roce 2008 29 % dospělých žen s nadváhou a 17,5 % žen trpělo dokonce obezitou (1).

Jen pro úplnost zde budou shrnuty nejčastější (dobře známé) komplikace spojené s obezitou u matek a podrobněji se budeme věnovat některým rizikům, která hrozí v souvislosti s obezitou matky během těhotenství jejím potomkům.

Kromě jednoduše vysvětlitelných komplikací spojených s fyzikální stránkou obezity, která se ovšem výrazně projevuje hlavně u morbidních obezit, nové výzkumy ukazují na to, že je třeba počítat i s méně nápadnými změnami v organizmu obézního jedince, jako jsou hormonální a metabolické změny, ale i s vlivem systémového zánětu způsobeného množinou tukovou tkání. Mnoho studií ukazuje, že tuková tkáň není jen pasivní zásobárnou energie, ale i orgánem produkujícím hormony a cytokiny ovlivňující zásadním způsobem činnost celého organismu. Studie publikovaná v roce 2009 (2) ukazuje na asociaci mezi obezitou a změnami v cytokinovém profilu, proteinovými hormony a proteiny akutní fáze přímo v těhotenství. Autoři této studie uvádí, že systémový zánět (u obezity) by se částečně mohl spolupodílet na velkém procentu rizik týkajících se dětí obézních matek. Nejnápadnějším příkladem působení obezitou indukovaného zánětu je zřejmě preeklampsie, která bude pro ilustraci tohoto jevu zmíněna podrobněji.

Obrovské rozšíření obezity by se mohlo zdát jako ideální situace pro výzkum, málokdy se však obezita vyskytuje zcela izolovaně, a proto je někdy složité u velkých populačních studií oddělit vliv všech komorbidit. Nezanedbatelný je samozřejmě i socioekonomický podtext.

Dalším problémem velkých studií je způsob hodnocení obezity. Zcela standardně se využívá hodnota BMI, která však nevypovídá nic o typu obezity (androidní či gynoïdní typ) a procentu tukové a svalové tkáně, což opět může značně ovlivnit výsledky.

Přehled nejčastěji zmiňovaných rizik a komplikací obezity matky

Nejčastější rizika obezity pro matku:

- Neplodnost
- Potrat a porod mrtvého plodu
- Gestační diabetes
- Gestační hypertenze
- Preeklampsie
- Tromboembolická choroba
- Komplikace při porodu (zvýšená pravděpodobnost porodu císařským řezem (CS), indukovaných a instrumentálních porodů, delší trvání porodu, poporodní krvácení, infekční komplikace, delší hospitalizace)
- Prenatální a peripartální mortalita matek

Vliv obezity matky na novorozence:

- Vrozené vady
- LGA (large for gestational age)
- Předčasný porod a zvýšená perinatální úmrtnost
- Selhání laktace
- Dystokie ramének

Vliv obezity matky na další život dítěte:

- Zvýšené riziko obezity a ovlivnění metabolismu
- Riziko autismu a neurovývojových poruch (závěry zatím nejsou zcela jednoznačné)
- Riziko astmatu (závěry zatím nejsou zcela jednoznačné)

Studii zabývajících se vlivem obezity na těhotenství je nepřeborné množství, ale slabým místem mnoha těchto prací je příliš zjednodušené členění matek podle BMI. Sledované matky jsou často rozděleny jen na skupinu žen s normální váhou (BMI 18,5 – 25) a obézní (BMI \geq 30). Mnoho studií vynechává matky s nadváhou a nerozděluje dále obézní podle stupně obezity. Velmi zajímavá se v tomto ohledu jeví nová studie Maganna a spol. (3), která uvádí od jakého BMI narůstají rizika specifických komplikací těhotenství. Již od BMI \geq 25, který znamená pouhou nadváhu, stoupá signifikantně riziko gestačního diabetu, nutnosti indukce porodu, porodu císařským řezem a riziko, že plod bude již hodnocen jako LGA. Od hranice obezity (BMI \geq 30) se zvyšuje i riziko preeklampsie, infekce porodního poranění, dystokie ramének plodu a aspirace mekonia. Vyšší stupeň obezity (BMI \geq 35) je prahovou hodnotou pro zvýšený výskyt infekcí močového traktu a poporodního krvácení. U morbidních obezit (BMI \geq 40) se přidává ještě riziko endometritidy. Naopak BMI $<$ 18,5 znamenal proti skupině s normálním BMI (\geq 18,5 - 24,9) zvýšené riziko nutnosti indukovat porod, riziko předčasněho porodu a porod SGA (small for gestational age) novorozence. Méně často naopak mají ženy s podváhou poporodní krvácení, endometritidu a novorozence hodnocené jako LGA. Statisticky významná asociace mezi riziky těhotenství a obezitou přetrvávala i po adjustaci na etnikum, věk, váhový přírůstek, paritu, preexistující hypertenzi a diabetes.

Velmi podobné výsledky, kde jsou však matky rozděleny jen na skupinu s normální váhou (zde BMI 20 – 24,9), s nadváhou (BMI 25 – 29,9) a matky obézní (BMI \geq 30), předkládá poněkud starší práce jiné britské skupiny (4) publikovaná v roce 2001. Tato studie zahrnuje velké množství pacientek (více než 287 tis.). Autoři rovněž přihlíží i k dalším demografickým faktorům (věk matky, etnická skupina, parita, hypertenze a diabetes v osobní anamnéze). Sami autoři připouští nejobvyklejší slabinu většiny podobných studií, a sice nepřehlédnutí k socioekonomickému postavení rodiny pacientky. V této studii u matek s vyšším BMI byl pozorován nárůst rizika vzniku gestačního diabetu, proteinurické preeklampsie, nutnosti indukce porodu, porodu akutním císařským řezem, poporodního krvácení, infekce genitálního traktu, infekce močového systému, ranné infekce, porodní hmotnosti dítěte nad 90. percentilem a vyššího rizika intrauterinního odúmrtí plodu. Míra nárůstu rizika byla vždy vyšší u obézních pacientek než ve skupině s nadváhou. Děti matek s nadváhou a obézních měly nižší pravděpodobnost, že budou v době propuštění z porodnice plně kojeny. Nekožené děti mají proti dětem, které byly do 4. až 6. měsíce

plně kojeny, vyšší riziko nadváhy (5). Přispět k rozvoji obezity jedince může i rodinné prostředí s obezitogenním vlivem, které bude zřejmě pravděpodobnější v rodině, kde sama matka trpí nadváhou nebo obezitou. Toto vše pak uzavírá bludný kruh, který přispívá k rozvoji obezity v další generaci. Právě snížená pravděpodobnost kojení může kromě komplikací při porodu (vyšší riziko CS) souviset i se socioekonomickým postavením rodin. Níže budou diskutovány některé problémy konkrétněji.

Preeklampsie

Na preeklampsii (PE) lze nahlížet i jako na poruchu imunitního systému související s prozánětlivým laděním organismu (6). U preeklampsie a obezity jsou popsány jisté podobné znaky a to ve smyslu zvýšeného zánětu, oxidačního stresu a porušené funkce cévní stěny. Opakovaně byla jak u obézních pacientů, tak u pacientek trpících preeklampií, popsána zánětlivá reakce v cévách a jejich výrazná infiltrace neutrofilů. Obezita je jasně spojena s oxidačním stresem a cirkulujícími markery zánětu (zvýšeny jsou C reaktivní protein a prozánětlivé cytokiny jako je TNF alfa, IL6 a IL8) a stejně tak je tomu i u preeklampsie. Prokázala se též přímá souvislost mezi oxidačním stresem a hypertenzí. Rovněž neutrofilů se svou produkcí tromboxanu (vasokonstriktor) a myeloperoxidázy (inaktivátor NO) se mohou podílet na patogenezi hypertenze, která běžně provází obezitu a jejíž vystupňování je rovněž příznakem preeklampsie (7). Zásadní podíl obezity na riziku preeklampsie byl prokázán i klinickými studiemi. Studie, která hledala rizikové faktory těžké preeklampsie (kromě předcházející preeklampsie), prokázala jako nejvýznamnější právě výraznou obezitu ($BMI \geq 32,2$) (8). Stupeň obezity prokazatelně souvisí s tíží preeklampsie. Ženy s nízkým BMI mají relativně nejnížší riziko rozvoje preeklampsie (9).

Riziko rozvoje PE u obézních pacientek je ještě významně potencováno u žen trpících nějakým dalším chronickým onemocněním. Vlivem BMI na těhotenství matek s diabetem 1. typu (DM1) se zabývá například velká studie zahrnující téměř 3 500 žen s DM1 (10). Diabetes je již sám o sobě spojen s vysokou produkcí volných radikálů a celkově prozánětlivým stavem. Jak ukazuje tato skandinávská studie, BMI je po samotném faktu, že pacientka trpí diabetem, druhým nejvýznamnějším ukazatelem horší prognózy těhotenství. Již BMI v pásmu pouhé nadváhy u těchto pacientek znamená měřitelné zvýšení rizika pro dítě, což vedlo autory k myšlence, že se bude zřejmě jednat o aditivní efekt souhlasného negativního působení dvou faktorů (a sice vlivu hyperglykémie a zmožnění tukové tkáně). V porovnání s ženami bez diabetu a s normální váhou bylo odds ratio (OR) pro PE u štíhlých žen s DM1 7,17 a v kombinaci s nadváhou 9,91. U obézních žen s DM1 bylo adjustované OR dokonce 14,19. Odpovídající odhady pro nediabetické ženy s nadváhou a obezitou byly 1,74 a 3,37.

Vrozené vývojové vady

Velmi závažné je zvýšené riziko vrozených vad u dětí obézních matek. Ve spojitosti s obezitou jsou nejčastěji zmiňovány spina bifida, omfalokéla, srdeční a dále pak různé sdružené vady. Pouhá nadváha již stačí ke zvýšení rizika srdečních defektů a mnohotných anomálií (11). Cederger and Kallen našli rovněž vyšší riziko srdečních vad

u obézních matek. Zvýšené riziko bylo pozorovatelné u všech specifických defektů, ale jen u ventrikulárních a atriálních septálních defektů bylo vysloveně signifikantní. Autoři zde nabízejí jako možné vysvětlení poddiagnostikovanost diabetu 2. typu (12). Shaw se podrobně zabývá různými formami spiny bifidy a rizikem jejich výskytu u obézních matek. Riziko je zde zvýšené u všech forem a je zajímavé, že je ovlivněné i pohlavím plodu (u plodů ženského pohlaví byl nárůst rizik výraznější) (13). Na toto téma existuje mnoho studií, ale zvláště pokud jsou staršího data, vznikají jisté obavy, jestli tyto výsledky nejsou ovlivněny i zhoršenou ultrazvukovou diagnostikou u obézních pacientek, častou korelací stoupajícího věku a narůstající hmotnosti u matek, horším socioekonomickým postavením a tím i horší lékařskou péčí, případně právě nezachyceným diabetem v prvním trimestru.

Neuropsychický vývoj

Velmi zajímavá, ale obtížně studovatelná, je otázka vlivu mateřského metabolismu na vývoj mozku dítěte. Podrobně se touto otázkou zabývá článek z roku 2012 (14). Tato studie se nezabývá hrubými strukturálními změnami mozku, ale jemnějšími a hůře uchopitelnými poruchami chování a duševního rozvoje dětí. Sledovány byly hlavně poruchy autistického spektra, opoždění vývoje nebo zhoršení ve specifických oblastech učení. Výzkum byl koncipován jako populační case control studie. Jako mateřské metabolické podmínky byly brány diabetes, hypertenze a obezita. Do studie byly zahrnuty děti ve věku 2 až 5 let, z nichž 517 mělo poruchu autistického spektra, 172 vývojové opoždění a 315 dětí bylo kontrolních. Zhoršené metabolické podmínky se vyskytovaly častěji ve skupině matek postižených dětí než dětí zdravých. Obezita matky před těhotenstvím (≥ 90 kg) a velký přírůstek hmotnosti v těhotenství (≥ 18 kg) byly signifikantně spojeny s poruchami autistického spektra. Nejedná se o jedinou studii, která podobnou spojitost naznačuje. Autoři nabízejí i některá patofyziologická vysvětlení vzniku těchto neurovývojových poruch. U stavů jako je diabetes a obezita bývá totiž zvýšený prozánětlivý cytokin IL6, který je schopen procházet placentou a narušit normální vývoj mozku (15).

Astma

Velká dánská studie obsahující téměř 39 tisíc matek a jejich dětí prokázala zvýšené riziko astmatu a výskytu pískotů u dětí matek, jejichž BMI bylo vyšší než 35 (adjustované OR = 1,87), nebo pokud jejich celkový nárůst hmotnosti během těhotenství byl vyšší než 25 kg (adjustované OR = 1,97) (16). Zajímavé je, že nebyla prokázána souvislost mezi obezitou matky a alergickým onemocněním, atopickým ekzémem nebo pylovou alergií dítěte. Je tedy pravděpodobné, že zánět byl neatopického původu a měl souvislost s prozánětlivým prostředím v děloze matky způsobeném její obezitou. Autoři zde jako možný mechanismus zvažují vliv leptinu na rozvoj astmatu, který byl studován i na myších modelech (17). Další velká skandinávská populační studie zabývající se tímto tématem zahrnovala víc než 430 tisíc prvorozených švédských dětí narozených mezi roky 1992 a 2008 (18). Studována byla spojitost mezi obezitou matky a potřebou inhalačních kortikosteroidů jejího dítěte. Pro $BMI \geq 35$ vyšlo OR = 1,3 u dětí ve věku 6 až 12 let. Obdobné výsledky byly i u mladších dětí, ale u starších dětí byla tato

asociace prokazatelná pouze u dívek (OR = 1,28). Vliv BMI se nepodařilo prokázat na studii sourozeneckých párů diskordantních pro BMI i potřebu inhalačních kortikosteroidů.

Přenos obezity do další generace

Nejčastěji zmiňovaný vliv obezity matky na metabolismus dítěte je ten, že často je následně pozorován rozvoj obezity i u dítěte. Sledovat tento efekt je velmi složité, protože dítě je jistě ovlivněno hlavně stravovacími a pohybovými návyky své rodiny. Příkladem studie, která se tímto problémem zabývá, je práce americké skupiny (19) zahrnující téměř 8 500 předškoláků z rodin s nízkým příjmem. Výběr dětí z nižší socioekonomické vrstvy zajišťuje alespoň bazální homogenitu studované skupiny. Je zde i snaha sledovat další parametry ovlivňující rozvoj obezity u dětí (např. kouření matky a porodní hmotnost novorozence). Ve studované kohortě bylo v raném stádiu těhotenství obézních víc než 30 % matek. Děti těchto matek měly víc než dvakrát větší pravděpodobnost, že budou obézní v předškolním věku než děti matek s normální váhou. Ve věku čtyř let bylo obézní jedno ze čtyř dětí narozených obézním matkám, naproti tomu to bylo méně než jedno z deseti dětí štíhlých matek. Jedno z možných vysvětlení, jak dochází k celoživotnímu ovlivnění metabolismu dítěte stavem matky, nabízí nyní široce studovaná oblast epigenetiky, která se zabývá tím, jak stejné geny mohou podmiňovat rozdílný fenotyp na základě změny genové exprese. Za pomoci embryotransferů u ovcí bylo dokázáno ovlivnění epigenomu nutričním stavem matky v období koncepce (20).

Riziko úmrtí plodu nebo dítěte

Přímo smrtí plodu nebo dítěte do 1 roku života se zabývala britská studie zahrnující víc než 40 tis. těhotenství (21). V této studii bylo prokázáno signifikantně zvýšené riziko pro potomky obézních matek a to jak v případě úmrtí plodu, tak úmrtí dítěte do jednoho roku. Kromě zvýšeného výskytu preeklampsie se v této studii nepodařilo identifikovat specifický důvod smrti plodu nebo dítěte. Graf vyjadřující riziko smrti plodu nebo dítěte v závislosti na BMI matky má tvar V s minimem rizika pro BMI 23. Riziko smrti dítěte nebo plodu narůstalo plynule od BMI 23 o 6-7 % za každé zvýšení BMI o hodnotu jedna. Pravděpodobnost smrti dítěte nebo plodu obézní ženy byla tedy dvakrát až třikrát vyšší než u matek s ideální hmotností. Takto velký nárůst mortality se snaží autoři vysvětlit tím, že některé případy pregestačního diabetu a vrozených vad dítěte mohly uniknout diagnóze. Část případů lze též zřejmě alespoň částečně vysvětlit častější přítomností hypertenze a preeklampsie. Opět je zde jako možný významný mechanismus zmiňován systémový zánět postihující obézní organismus.

Závěr

Nárůst obezity v populaci je jeden ze zásadních problémů současné medicíny. Ukazuje se, že obezita významně zasahuje do celého metabolismu. Velmi komplexní může být zřejmě i vliv systémového zánětu provázejícího obezitu.

Na naprostou většinu studií zabývajících se tímto tématem je ovšem potřeba pohlížet opatrně. Nejedná se totiž o intervenční studie a nelze tedy s jistotou říct, co je následek, co příčina a co je pouhá náhodná koincidence. Už-

tečně, ale velmi náročné, by bylo pokusit se rozlišit škodlivý vliv tukové tkáně, exscesivního přívodu živin, nevhodného složení stravy a nedostatku mikronutrientů u obézních pacientek. Byl by to zřejmě dobrý první krok k účinné terapii. Pokud se nepodaří vyvinout účinnou léčbu obezity, která nebude vyžadovat od pacientů příliš dokonalou compliance, bude třeba najít alespoň způsob, jak minimalizovat její škodlivý vliv na zdraví další generace. Léčba obezity se zdá být zcela triviální, nicméně přesto (nebo právě proto) má zcela neuspokojivé výsledky. Tato oblast je natolik rozsáhlá, že jsme se pokusily vybrat jen některá z témat a nastínit možný pohled na ně.

Literatura

1. Puklová V. Výskyt nadváhy a obezity. Státní zdravotní ústav, březen 2011 http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/zdrav_stav/vyskyt_nadvahy_a_obezity.pdf
2. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, Dammann O. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009 Jul;47(1):61-4
3. Magann EF, Doherty DA, Sandlin AT, Chauhan SP, Morrison JC. The effects of an increasing gradient of maternal obesity on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Jun;53(3):250-7
4. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Aug;25(8):1175-82
5. Hunsberger M. Early feeding practices and family structure: associations with overweight in children. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb;73(1):132-6, doi: 10.1017/S0029665113003741
6. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013 Aug;94(2):247-57, doi: 10.1189/jlb.1112603. Epub 2013 Apr 30. Review.
7. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Dec;18(10):365-70
8. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1994 Mar;83(3):357-61
9. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Carter S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Jul;20(7):509-13
10. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M. Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012 Feb 14;2(1):e000601
11. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 2):1152-8
12. Cedergren MI, Källén BA. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res*. 2003 Sep;11(9):1065-71
13. Shaw GM, Todoroff K, Finnell RH, Lammer EJ. Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. *Teratology*. 2000 May;61(5):376-81

14. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1121-8
 15. Jonakait GM. The effects of maternal inflammation on neuronal development: possible mechanisms. *Int J Dev Neurosci*. 2007 Nov;25(7):415-25. Epub 2007 Sep 14. Review.
 16. Harpsøe MC, Basit S, Bager P, Wohlfahrt J, Benn CS, Nøhr EA, Linneberg A, Jess T. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1033-40, doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.008. Epub 2012 Nov 2.
 17. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):103-9
 18. Lowe AJ, Ekeus C, Bråbäck L, Rajaleid K, Forsberg B, Hjern A. Impact of maternal obesity on inhaled corticosteroid use in childhood: a registry based analysis of first born children and a sibling pair analysis. *PLoS One*. 2013 Jun 28;8(6):e67368
 19. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):e29-36
 20. Nicholas LM, Rattanatray L, Maclaughlin SM, Ozanne SE, Kleemann DO, Walker SK, Morrison JL, Zhang S, Muhlhäusler BS, Martin-Gronert MS, McMillen IC. Differential effects of maternal obesity and weight loss in the periconceptional period on the epigenetic regulation of hepatic insulin-signaling pathways in the offspring. *FASEB J*. 2013 Sep;27(9):3786-96
 21. Tennant PW, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1501-11, doi: 10.1093/humrep/der052. Epub 2011 Apr 5.
- Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL), IPL 699 001, IGA MZČR NT/11407-5 a GAČR P302/10/1679.*