

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ GENERALĂ**

*Evaluarea unor modificări metabolice la gravide și corelarea  
lor cu parametrii ecografici de creștere și dezvoltare  
intrauterină fetală*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. Univ. Dr. ARAMĂ ȘTEFAN SORIN**

**Student-doctorand:**

**BODEAN OANA-MARIA**

**București**

**2018**

## CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

	<b>Pagina</b>
<b>Cuprins</b>	3
<b>Lista de abrevieri</b>	4
<b>Introducere</b>	5
<b>I. Partea generală</b>	
1. Stadiul actual al cunoașterii despre unele caracteristici metabolice ale gravidelor	11
1.1 Metabolismul glucidic în sarcină	11
1.2 Diabetul gestațional	12
1.3 Metabolismul lipidic în sarcină	17
1.4 Câștigul ponderal în sarcină și obezitatea	21
2. Implicarea unor adipokine în procese fiziologice și patologice în populația generală și în sarcină	28
2.1 Generalități	28
2.2 Rolurile adiponectinei	33
2.3 Rolurile visfatinei	35
3. Parametrii ecografici ai creșterii și dezvoltării intrauterine fetale	40
3.1 Biometria fetală	40
3.2 Clasificarea feților în funcție de greutatea la naștere	47
4. Importanța evaluării unor modificări metabolice materne și relația cu creșterea intrauterină fetală	49
<b>II. Partea specială</b>	56
5. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului	57
6. Material și metoda	57
7. Rezultate	83
8. Discuții	161
9. Limitele studiului	170
10. Concluzii	171
<b>Bibliografie</b>	174
<b>Anexa</b>	191
<b>Lista lucrărilor publicate și prezentate</b>	193

## Introducere

Creșterea și dezvoltarea intrauterină a fătului sunt influențate și de o serie de factori ce țin de metabolismul glucidic și lipidic matern. Țesutul adipos se comportă ca un organ endocrin, care secretă hormoni (adipocitokine) cu roluri complexe. Dintre acestea, adioponectina, leptina, rezistina, visfatina sunt implicate în unele procese care fac legătura între obezitate, insulinorezistență și greutatea fătului la naștere, însă rezultatele despre modul implicării lor sunt contradictorii și inconstante [1].

Visfatina este o citokină produsă de adipocite, este mediator al inflamației, are rol insulinomimetic, dar și alte proprietăți încă neclare. În obezitate sau în diabet zaharat de tip 2 visfatina are valori crescute în populația generală [2]. La gravide, relația dintre valorile visfatinei și obezitatea sau diabetul gestațional sunt un subiect de cercetare în literatura de specialitate. Unele studii au arătat implicarea visfatinei în creșterea intrauterină fetală, valorile modificându-se la gravidele cu feți mari pentru vârsta gestațională, dar și la cei cu restricție de creștere intrauterină în context de diabet gestațional matern sau în absența acestuia [3,4].

Adiponectina este o citokină produsă de țesutul adipos a cărei valoare este corelată în unele studii cu riscul de dezvoltare a diabetului gestațional încă din trimestrul I de sarcină [5].

Modul în care se corelează parametrii metabolismului lipidic și glucidic cu valorile adipokinelor în diferitele etape ale sarcinii cu modificările parametrilor de creștere intrauterină fetală este în curs de investigare la nivel mondial.

Consider că acest subiect este unul de mare interes științific și concluziile acestei teze desfășurate în Spitalul Universitar de Urgență București pot contribui la o mai bună înțelegere a particularităților modificărilor fiziopatologice ale gravidelor cu sarcină cu risc crescut și la preîntâmpinarea complicațiilor pe care le pot suferi aceste paciente.

Studiul este unul de tip retrospectiv, observațional și descriptiv, fiind realizat pe un lot de 101 de gravide cu sarcini monofetale, paciente internate în Spitalul Universitar de Urgență București și evaluate periodic pe parcursul sarcinii. Pacientele au fost înrolate în perioada 01.06.2015 – 31.12.2016, după ce au semnat un consimțământ informat privind participarea.

Teza este structurată din două părți: partea generală și partea specială. Partea generală include patru capitole, în care sunt prezentate stadiul actual al cunoașterii și informații recente din literatura de specialitate despre tema studiată. Partea specială cuprinde zece capitole, în care am prezentat în detaliu metodologia, rezultatele și concluziile experimentului efectuat.

# Capitolul 1. Scopul și obiectivele tezei doctorale

## Scopul studiului

Studiul realizat este unul de tip descriptiv, prin care se dorește identificarea unor factori de risc metabolic la gravide și relația acestora cu dezvoltarea intrauterină fetală. Aplicabilitatea clinică este reprezentată de identificarea timpurie a unor sarcini cu risc crescut prin evaluarea unor corelații între unele modificări ale metabolismului glucidic și lipidic al gravidei și respectiv, parametrii ecografici ai creșterii și dezvoltării intrauterine a fătului.

## Obiectivele tezei:

- Determinarea unor modificări ale metabolismului glucidic și lipidic la un lot de gravide cu și fără alterări ale toleranței la glucoză.
- Realizarea de corelații între IMC, unii parametri ai metabolismului glucidic și lipidic, evoluția sarcinii și parametrii ecografici de dezvoltare fetală.
- Conturarea unui profil al adipokinelor visfatină și adiponectină, cu evidențierea gravidelor cu risc și cu modificări ale parametrilor dezvoltării fetale.
- Elaborarea unui algoritm de identificare precoce a acestor paciente, în vederea aplicării în timp util a măsurilor adecvate de prevenire a complicațiilor materno-fetale.

## Tipul de studiu

- Studiul efectuat este unul de tip retrospectiv, observațional și descriptiv, fiind realizat pe un număr de 101 gravide cu sarcini monofetale, care au fost evaluate periodic pe parcursul sarcinii.
- Lotul cuprinde paciente internate și evaluate în Spitalul Universitar de Urgență București în perioada 01.06.2015-31.12.2016.
- Pacientele au fost împărțite în funcție de indicii de masă corporală, acest indice fiind calculat utilizând greutatea corespunzătoare primului trimestru de sarcină.
- De asemenea, pacientele au fost împărțite în două loturi și după efectuarea TTGO cu 75 g glucoză în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină, astfel: un lot cu toleranța alterată la glucoză și un lot martor de gravide cu toleranță normală.

## Criterii de includere:

- Gravide cu sarcini monofetale
- Vârsta gestațională de includere în studiu: trimestrul I de sarcină, cu vârsta gestațională măsurată ecografic cu acuratețe (începând cu 11 săptămâni de sarcină).
- Capacitatea de a semna un consimțământ informat

- Gravide care pot face dovada unui dosar medical, din care sa reiasă investigațiile de rutină și ecografiile de sarcină efectuate până la momentul includerii în studiu.

#### **Criterii de excludere:**

- Gravide diagnosticate cu patologii care să impună terminarea sarcinii înainte de termen sau care să influențeze cursul sarcinii (diabet zaharat de tip 1 preexistent, consumatoare de narcotice, boli inflamatorii sistemice, boli psihice, boli neurologice grave, boli consumptive severe etc)
- Sarcini gemelare și cu feți malformați
- Multipare (cu mai mult de 3 nașteri)
- Paciente cu sarcină neinvestigată până la înrolarea în studiu.

#### **Variabilele analizate:**

##### **Caracteristici ale gravidei**

- **Caracteristicile demografice și antropometrice ale gravidei:**
  - Vârstă (ani)
  - Înălțime (cm)
  - Greutate la debutul sarcinii (kg)
  - Greutate finală (înainte de naștere) (kg)
  - Indicele de masă corporală ( $IMC = G/H^2$ )
  - Câștigul ponderal în sarcină (kg)
- **Caracteristici ce țin de istoricul medical al gravidei**
  - Antecedente personale fiziologice (nașteri, avorturi) și patologice relevante
  - Stil de viață (fumat, diete, activitate fizică regulată)
- **Probe de laborator din sângele matern:**
  - Valorile adiponectinei serice materne recoltată în primul și al doilea trimestru de sarcină, înainte de efectuarea TTGO;
  - Valorile visfatinei serice materne recoltată în primul și al doilea trimestru de sarcină, înainte de efectuarea TTGO;
  - valorile glicemiei a jeun în trimestrele I, II și III de sarcină;
  - valorile colesterolului total în trimestrele I, II și III de sarcină;
  - valorile LDL și HDL-colesterolului în trimestrele I, II și III de sarcină;
  - valorile trigliceridelor în trimestrele I, II și III de sarcină;
  - valorile glicemiei obținute în urma TTGO în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină;
  - Valorile hemoglobinei glicozilate.

## **Caracteristici ale fătului**

### **Parametrii ecografici ai creșterii și dezvoltării intrauterine a fătului:**

- Lungimea cranio-caudală (LCC) în trimestrul I
- Diametrul biparietal (DBP) în trimestrele I, II și III
- Circumferința Craniană (CC) în trimestrele I, II și III
- Circumferința abdominală (CA) în trimestrele I, II și III
- Lungimea femurului (LF) în trimestrele I, II și III
- Greutatea fetală estimată (GE) în trimestrele I, II și III

### **Tipul de naștere**

- Naștere prin operație cezariană
- Naștere pe cale vaginală

### **Greutatea la naștere a nou-născutului**

#### **Scorul APGAR (de la 1 la 10)**

Pentru desfășurarea părții experimentale a tezei am obținut acordul Comisiei de Etică a unității spitalicești. Probele sangvine prelevate au făcut parte din analizele de rutină ale pacienților, fiind prelucrate în mod normal cu ocazia internării, în cardul laboratorului de analize al spitalului. Dozarea adipokinelor visfatină și adiponectină s-a făcut utilizând kit-uri achiziționate de către autor, probele fiind prelucrate în laboratorul Spitalului Universitar de Urgență București. Datele biometrice cât și antecedentele personale fiziologice și patologice au fost extrase din foile de observație ale pacienților și dintr-un scurt chestionar oferit acestora la înrolarea în studiu. Măsurătorile ecografice utilizate au fost extrase din dosarele pacienților, folosindu-se câte o măsurătoare efectuată trimestrial, cu ocazia ecografiilor de biometrie fetală efectuate conform protocolalelor de monitorizare a sarcinii.

Ulterior, toate datele obținute au fost prelucrate statistic și reprezentate grafic cu ajutorul programelor dedicate SPSS<sup>TM</sup>, G\*Power și Microsoft Excel 2010<sup>TM</sup>. Rezultatele parțiale ale studiului au fost diseminate prin publicarea unor articole în reviste de specialitate indexate în baze de date internaționale, articolele fiind anexate tezei.

## Prezentarea schematică a etapelor studiului

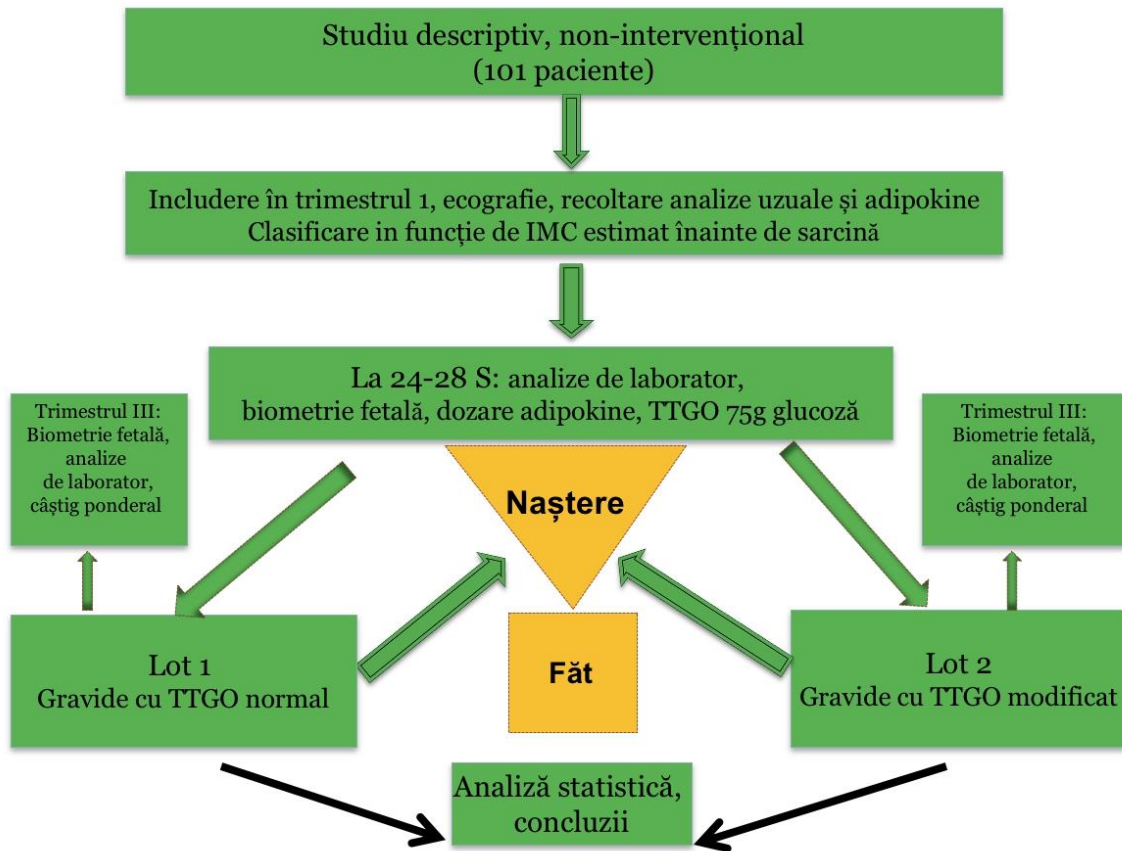


Figura 1.1 Etapele studiului.

## **Capitolul 2. Stadiul actual al cunoașterii despre unele caracteristici metabolice ale gravidelor**

### **2.1 Metabolismul glucidic în sarcină**

Reglarea metabolismului glucidic în sarcină se face în sensul de a asigura cu precădere fătului necesarul de glucoză, păstrând totodată un nivel echilibrat și mamei [6].

În primele săptămâni de sarcină, sensibilitatea la insulină și toleranța la glucoză sunt normale sau peste valorile normale, iar producția hepatică bazală de glucoză este de asemenea normală [7]. Apoi, prin creșterea nivelurilor hormonului lactogen placentar, a progesteronului, prolactinei și cortizolului, care interferează cu insulina la nivelul receptorilor specifici din țesuturile periferice, apare progresiv rezistența la insulină. Țesuturile periferice implicate, cum sunt adipocitele sau țesutul muscular scheletic, vor atinge nivelul maxim de rezistență la insulină în trimestrul al treilea de sarcină [6]. La acest fapt mai contribuie, alături de hormonii materni și placentari, o serie de mediatori ai inflamației produși de placentă și unele citokine produse de adipocitele materne [7, 8].

Stadiul actual al cunoașterii în ceea ce privește înțelegerea metabolismului glucidic în sarcină și apariția diabetului gestațional se situează la un nivel ridicat datorită progreselor științifice importante făcute în ultimii ani. Cu toate acestea, există încă multe necunoscute, chiar dacă au apărut domenii noi de cercetare, cum sunt genomica, metabolomica sau studierea microbiomului intestinal [5]. În ciuda progreselor științifice extraordinare din ultimul deceniu, un dezavantaj al acestor studii este numărul mic de paciente gravide pe care s-au efectuat, domeniul rămânând deschis cercetării [9].

### **2.2 Diabetul gestațional**

Diabetul de sarcină este caracterizat prin orice grad de intoleranță la glucoză instalată sau diagnosticată pentru prima dată în sarcină, indiferent dacă pentru tratament necesită sau nu terapie insulinică [10].

În ceea ce privește screeningul pentru diabetul de sarcină, la nivel mondial persistă și în prezent o serie de controverse. Astfel, există recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), ale Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG), ale Asociației Americane pentru Diabet (ADA) și ale IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) [11-14].

Până în prezent nu există un singur test utilizat în unanimitate, folosindu-se testele de toleranță la glucoză cu 50g, 75g sau 100g, iar valorile „prag” suferind diverse ajustări. În prezent, forumurile decizionale sunt în căutarea unui consens.

Cel mai amplu studiu privind screening-ul pentru diabetul gestațional și efectele adverse produse de acesta în sarcină este studiul observațional HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study). Acesta s-a realizat pe 23.000 de gravide din 9 țări, care au fost supuse unui test de toleranță la glucoză (TTGO) cu 75g glucoză în perioada 24-32 săptămâni de gestație, realizându-se apoi corelații între rezultatele obținute și complicațiile survenite în sarcină. Concluziile acestui studiu foarte amplu și întins pe 12 ani (1991-2002) sunt încă analizate cu scopul îmbunătățirii mijloacelor de prevenție a diabetului gestațional și a complicațiilor acestuia [15]. Una dintre cele mai recente observații ale studiului HAPO este aceea că Indicele de Masă Corporală și valorile glicemice sunt factori predictivi independenți ai complicațiilor asociate sarcinii [1]. Cu toate acestea, în urma acestui studiu nu s-a putut ajunge la un consens privind criteriile de screening și diagnostic al diabetului gestațional.

În anul 2010, IADPSG a publicat propriile recomandări, care utilizează TTGO cu 75 grame de glucoză (Tabelul 2.1) [16]. Pe baza acestor criterii, diabetul gestațional este prezent dacă după TTGO cu 75 g glucoză se constată oricare dintre valorile prag sau peste acestea: glicemia *à jeun*  $\geq 92$ mg/dl, glicemia la o oră  $\geq 180$  mg/dl, glicemia la 2 ore  $\geq 153$  mg/dl [17, 16]. În anul 2015, FIGO (Societatea Internațională de Ginecologie și Obstetrică) a adoptat criteriile IADPSG, cu utilizarea diagnosticului „într-un singur pas”, cu 75 g glucoză [18].

În momentul de față, nu s-a ajuns la o uniformitate în ceea ce privește criteriile de screening și diagnostic, specialiștii dezbătând argumente pro și contra variantelor propuse. În România se preferă pentru diagnostic TTGO cu 75 g glucoză, conform noilor criterii IADPSG [17].

**Tabelul 2.1.** Valorile glicemiei plasmatice în funcție de tipul testului de toleranță la glucoză.

Test de toleranță orală cu 75g glucoză-2 ore (conform noilor criterii IADPSG 2010)	Valorile glicemiei plasmatice
À jeun	92 mg/dl
La 1 oră	180 mg/dl
La 2 ore	153 mg/dl

Sursa: Popescu I, Peltecu G. *Tratat de Chirurgie, vol VA-Ginecologie*. Editura Academiei Române. 2014, pag. 628 [17].

Recomandarea clinicienilor este ca screening-ul să se facă selectiv, în funcție de gradul de risc, de preferat la 24-28 de săptămâni, sau mai devreme dacă există risc foarte înalt, cu indicație de repetare a testului în scop diagnostic dacă există suspiciuni. La pacientele la care

s-a diagnosticat diabet gestațional, se recomandă o retestare cu 75 g glucoză la 6-12 luni postpartum, cu reevaluare anuală timp de doi sau chiar trei ani pentru depistarea celor cu risc de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 [18,19].

Problema pe care încearcă încă să o rezolve studiile de specialitate, pornind de la studiul HAPO, este evaluarea riscului de complicații apărute în acele sarcini în care gradul de toleranță la glucoză nu este îndeajuns de mare încât diagnosticul de diabet gestațional să fie unul clar [20]. S-au putut observa asocieri între hiperglicemia maternă, obezitate și complicațiile maternofetale chiar și la aceste paciente, de aici pornind necesitatea clarificării mecanismelor fiziopatologice și a instituirii de măsuri preventive [21].

Deoarece obezitatea și diabetul au în comun o serie de caracteristici, cum sunt insulinorezistența, dislipidemia și inflamația, în ultimul deceniu a apărut termenul de „diabezitate” [21]. Odată cu creșterea dramatică la nivel mondial a incidenței obezitității (mai ales a celei infantile), au apărut teorii conform cărora componentele care predispun la “diabezitate” își au originile în viața intrauterină [22].

### **2.3 Metabolismul lipidic în sarcină**

Până nu demult, țesutul adipos era considerat un organ inert din punct de vedere metabolic, care avea doar funcție de stocare a grăsimilor. Rezultatele cercetărilor realizate în ultimii ani au dovedit că adipocitele contribuie activ la reglarea multor procese metabolice prin sinteză și secreție de hormoni și citokine [23].

Starea de graviditate și obezitatea au în comun un grad de inflamație sistemică [23]. S-a observat că gravida cu obezitate prezintă niveluri crescute ale unor factori pro-inflamatori circulanți, existând ipoteza că alterarea balanței dintre unele citokinele pro-inflamatorii și cele anti-inflamatorii contribuie la creșterea rezistenței la insulină [24-26]. Mai mult, modificarea balanței dintre factorii pro- și cei antiinflamatori a fost evidențiată și la gravide sănătoase și normoponderale, făcând astfel și mai dificil de clarificat mecanismele exacte ale implicării adipokinelor în sarcină [24].

Studii întreprinse la nivel mondial în ultimul deceniu au ajuns la concluzia că la baza tulburărilor metabolismului energetic stă și un grad de disfuncție a țesutului adipos, prin alterarea producerii de substanțe specifice de tipul adipokinelor [27, 28]. Majoritatea perturbărilor funcțiilor sau valorilor citokinelor au legătură cu insulinorezistența, identificându-se relații de cauzalitate între aceste modificări de la nivel adipocitar și diabetul zaharat de tip 2 în populația generală [29]. Având în vedere că diabetul gestațional și cel zaharat de tip 2 împărtășesc mecanisme fiziopatologice comune, cercetările recente asupra rolului adipokinelor s-au axat și pe această patologie a gravidei [30, 31]. De asemenea,

implicarea adipokinelor a fost observată și în alte complicații asociate frecvent sarcinii: preeclampsie, hiperlipidemie, obezitate [32]

#### 2.4 Câștigul ponderal în sarcină și obezitatea la gravide

Într-un raport al Organizației Mondiale a Sănătății din 2014 și ulterior în studii mai recente (2016), s-a precizat că prevalența obezității în cadrul populației adulte s-a dublat din anul 1980, ajungându-se ca peste o treime din femeile cu vârsta peste 20 de ani să fie supraponderale și 14% obeze, acest lucru însemnând 1 din 5 femei cu vârstă fertilă [33].

Gravida supraponderală sau obeză are un risc crescut de complicații precum: diabetul gestațional, hipertensiunea indusă de sarcină, evenimente tromboembolice. De asemenea, aceste paciente au risc crescut de traumatisme obstetricale, nașteri laborioase de feți mari sau de terminare a nașterii prin operație cezariană, cu asocierea frecventă de complicații postoperatorii [34]. Tarele obezității materne se transmit progeniturilor, așa cum susțin din ce în ce mai multe studii de specialitate, o dovadă fiind creșterea semnificativă înregistrată de obezitatea infantilă, estimându-se că peste 42 milioane de copii cu vârsta sub 5 ani suferă de obezitate și de tulburări metabolice asociate [35]. În România, cel mai recent studiu epidemiologic asupra obezității, a fost realizat în anul 2014 pe 2100 de adulți și a raportat un procent de peste 24% de femei supraponderale și 20% obeze [36].

Având în vedere riscurile pe care le implică prezența excesului de țesut adipos în sarcină, de-a lungul timpului au existat diverse controverse privind câștigul ponderal recomandat în sarcină. În anul 2009 IOM propune ghidul privind câștigul ponderal în sarcină recomandat în funcție de indicele de masă corporală [37] (tabelul 2.2).

**Tabelul 2.2.** Câștigul ponderal în sarcină recomandat în funcție de IMC pre-gestațional.

Categoriile în funcție de greutatea mamei înainte sarcinii	Indicele de Masă Corporală (IMC)	Câștig ponderal total recomandat (kg)
Subponderală	< 18,5	12,5-18
Normoponderală	18,5-24,9	11,5-16
Supraponderală	25-29,9	7-11,5
Obeză	≥ 30	5-9

Sursa: Institute of Medicine (US). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*.

Washington DC. National Academies Press; 2009 [37].

Recomandările tuturor specialiștilor în domeniu susțin că efectele adverse ale excesului de țesut adipos în sarcină trebuie contracarate prin măsuri preventive, ce presupun consilierea gravidelor asupra unei diete corecte și a unui stil de viață sănătos. Înregistrarea IMC la prima consultație prenatală și monitorizarea corectă a greutateii pe tot parcursul sarcinii sunt necesare pentru încadrarea gravidei în categoria adecvată a câștigului ponderal recomandat [38].

### **Capitolul 3. Implicarea unor adipokine în procese fiziologice și patologice în populația generală și în sarcină**

Adipokinele sunt peptide bioactive produse de către adipocite, care intervin într-o multitudine de procese biologice locale și sistemice. Datele recente din literatura de specialitate aduc dovezi importante privind intervenția unor adipokine în creșterea placentară și fetală, în programarea „in utero” a insulinorezistenței și a unor boli cronice și prezintă corelații cu greutatea fetală [39]. Cu toate acestea, procesele fiziopatologice nu sunt pe deplin cunoscute și necesită investigații suplimentare.

Adiponectina are un potențial deosebit pentru a fi utilizată atât în sfera diagnostică, cât și a elaborării unor strategii terapeutice. Principala acțiune a adiponectinei constă în reglarea metabolismului energetic și a insulinei. Unele studii clinice au demonstrat legături între adiponectină și componente ale sindromului metabolic, demonstrându-se că scăderea valorilor adiponectinei are un rol de cauzalitate în dezvoltarea insulinorezistenței, a sindromului metabolic, a diabetului de tip 2 și a aterosclerozei. S-a observat de asemenea, că nivelul adiponectinei scade proporțional cu numărul criteriilor pentru sindrom metabolic [40]. Un nivel scăzut al adiponectinei materne a fost raportat în sarcinile cu diabet gestațional, mai ales în trimestrele 2 și 3, dar și în cele din care au rezultat feți cu greutate mică pentru vârsta gestațională [41]. De asemenea, în unele studii de specialitate s-a observat o scădere a valorilor adiponectinei la gravida sănătoasă odată cu evoluția sarcinii, în timp ce alte studii au semnalat contrariul [42]. Valori crescute ale adiponectinei materne s-au înregistrat în preeclampsie și în unele cazuri de gravide cu obezitate care au născut feți macrosomi [43]. Mai mult, s-a observat că adiponectina serică recoltată din sângele din cordonul ombilical are valori mai mari decât cea din serul matern, acest fapt corelându-se inconstant în unele studii cu greutatea fetală [44].

Visfatina este o altă citokină care îndeplinește funcții multiple la nivel metabolic și despre care s-a demonstrat recent că intervine în sarcină și dezvoltarea fetală. În cazul gravidelor cu diabet gestațional, unele studii susțin că valorile visfatinei serice sunt crescute între 11-13

săptămâni. Acestea, coroborate cu valorile serice ale adiponectinei și cu caracteristicile materne, pot identifica 65% dintre gravidele care au risc de diabet gestațional, cu o rată de rezultate fals-pozitive de 10%. O serie de studii au arătat o relație între valori crescute ale visfatinei circulante materne, diabetul gestațional și nașterea unui făt mare pentru vârsta gestațională. Hiperglicemia maternă produce hiperglicemie și hiperinsulinemie fetală, rezultând în unele cazuri macrosomie fetală. Pe de altă parte, există și ipoteze că valorile mari ale visfatinei înregistrate la feții cu restricție de creștere intrauterină ar putea fi un marker precoce al dezvoltării sindromului metabolic în perioada adultă [45]. Visfatina mai este implicată în preeclampsie, declanșarea travaliului și lactație [46].

#### **Capitolul 4. Parametrii ecografici ai creșterii și dezvoltării intrauterine fetale**

Un instrument important pentru evaluarea creșterii fetale este ultrasonografia. Aceasta permite o determinare exactă a vârstei gestaționale, o urmărire în dinamică a curbei de creștere fetale și posibilitatea diagnosticării anomaliilor congenitale.

Principali parametri ecografici utilizați pentru evaluarea feților sunt: lungimea craniocaudală (între 7-10 săptămâni), diametrul biparietal, circumferința craniană, circumferința abdominală, lungimea femurului. Estimarea greutății fetale se face utilizând formule bazate pe valorile măsurătorilor ecografice ale feților.

#### **Capitolul 5. Importanța evaluării unor factori de risc metabolici materni și relația lor cu creșterea intrauterină fetală**

**Adiponectina și visfatina.** Utilizarea adipokinelor ca biomarkeri pentru depistarea patologiei asociate sarcinii poate îmbunătăți diagnosticul și poate ajuta la dezvoltarea unor strategii de prevenție a complicațiilor.

Majoritatea studiilor raportează o relație de feedback negativ între cantitatea de țesut adipos și producția de adiponectină. De asemenea, s-a observat că adipocitele hipertrofice secretă cantități mai scăzute de adiponectină față de cele normale. Aceste aspecte ar putea explica expresia scăzută a adiponectinei la feții cu greutate mică. În plus, așa cum s-a menționat în prealabil, adiponectina contribuie la reglarea sensibilității la insulină. Studii recente au demonstrat o asociere între concentrația adiponectinei și lungimea fetală, dar și acțiunea adiponectinei asupra osteoclaștilor, cu activarea acestora și stimularea creșterii

lungimii fătului [47, 48]. Ibañez și colab. au arătat într-un studiu recent că modelul secreției adiponectinei este diferit la feții cu restricție de creștere intrauterină. Încă o dovadă în favoarea implicării adiponectinei în creșterea și dezvoltarea intrauterină fetală este și relația inversă dintre valorile adiponectinei serice și diabetul gestațional sau obezitatea [47].

În cazul visfatinei, dovezile studiilor privind relația acestei adipokine cu creșterea fetală sunt inconstante și controversate. Cercetări recente au demonstrat că valorile crescute ale visfatinei din sângele din cordonul ombilical sugerează originea placentară a acestei citokine. Concentrații scăzute ale visfatinei au fost detectate la feții cu restricție de creștere intrauterină. Acest fapt a fost pus pe seama modificării disponibilității țesutului adipos visceral sau a alterării acestuia în cazul feților cu restricție de creștere. Modificările de la nivelul țesutului adipos visceral sunt cunoscute ca fiind răspunzătoare de insulinorezistență în cazul adulților [49].

Pe de altă parte, la gravidele cu preeclampsie, Hu și colab. au raportat niveluri serice marcat scăzute, comparativ cu gravidele sănătoase. De asemenea, mecanismele fiziopatologice ale preeclampiei și valorile visfatinei sunt independente de indicii de masă corporală al gravidei. Valori scăzute ale visfatinei au fost identificate și la unele gravide cu diabet gestațional [49].

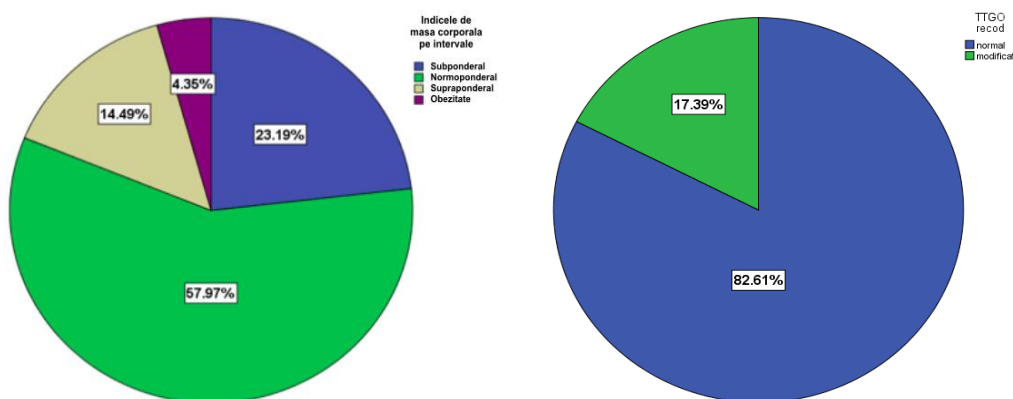
**Lipidele serice materne.** În practica clinică, dislipidemia fiziologică apărută în sarcină poate fi evaluată prin măsurarea în laborator a indicilor lipidici serici: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride. Modificările acestora se asociază cu vârsta gestațională [50]. Chiar dacă este cunoscut faptul că toți indicii metabolismului lipidic cresc pe parcursul sarcinii ca un răspuns fiziologic, acești indici nu sunt măsurati de rutină în analizele lunare uzuale efectuate de gravide. Dacă pentru populația generală non-gravidă există valori normale recomandate, în cazul sarcinii, în prezent nu există ghiduri de referință pentru valori normale ale colesterolului și trigliceridelor [51,52]. De asemenea, există studii limitate despre asocierea lipidelor serice și efectele acestora asupra creșterii fetale și neonatale. Majoritatea cercetărilor existente s-au făcut pe gravide cu diabet gestațional. Astfel, în cazul femeilor însărcinate care au hiperglicemie s-a detectat o asociere între greutatea la naștere a feților și concentrația trigliceridelor [53]. Unii autori au raportat faptul că nivelurile scăzute ale HDL-colesterolului sunt predictive pentru feții cu greutate mare pentru vârsta gestațională. Alți autori au semnalat că valori mari ale HDL-colesterolului seric în ultimul trimestru se asociază cu nașterea de feți mici pentru vârsta gestațională [54, 55].

**Dieta gravidei.** Într-un studiu de metaanaliză s-a observat că regimul de viață și alimentația maternă în timpul sarcinii influențează concentrațiile trigliceridelor serice materne. Acest fapt este deosebit de important în cazul gravidelor diabetice, la care este

cunoscut că au valori mari ale trigliceridelor și risc de complicații maternofetale. Ținând cont de toate aceste aspecte, mulți autori recomandă monitorizarea atentă de rutină a valorilor lipidelor serice odată cu monitorizarea glicemică pe întreaga perioadă de sarcină. În plus, există recomandarea de stabilire a unor intervale de referință pentru valori ce pot fi considerate normale ale lipidelor serice materne în diferitele perioade ale sarcinii [21, 56]. Deoarece nivelul lipidelor circulante poate fi controlat prin instituirea unor diete la pacientele gravide, observațiile cât mai multor studii asupra factorilor metabolici pot deschide noi oportunități de reglare prin nutriție a unor factori de risc. În plus, atenta monitorizare a colesterolului și trigliceridelor în sarcină ar trebui să fie necesară pentru a asigura obținerea unui făt sănătos.

## Capitolul 6. Rezultate și discuții

### Împărțirea lotului de gravide în funcție de IMC și de TTGO

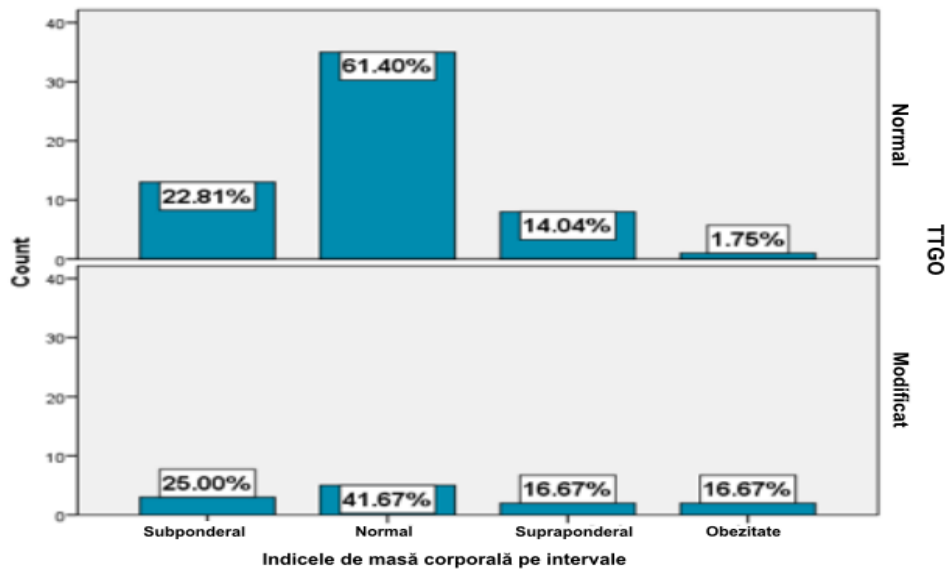


**Figura 6.1** Distribuția procentuală a gravidelor în funcție de IMC și de TTGO

În figura 6.1 se poate observa că majoritatea gravidelor incluse în studiu (57,97%) se încadrează în categoria normoponderală. În categoria subponderală se încadrează 23,19% dintre paciente, urmate de 14,49% supraponderale și 4,35% obeze. Această împărțire pe categorii de greutate este deosebit de importantă pentru evaluarea ulterioară a modificărilor metabolismului glucidic și lipidic în funcție de categoria respectivă în care au fost încadrate pacientele.

În urma efectuării testului de toleranță orală cu 75 grame glucoză în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină s-a observat că 82,61% dintre gravide au prezentat o toleranță normală la glucoză, iar 17,39% au prezentat alterarea toleranței la glucoză și diabet gestațional. Pacientele cu TTGO modificat prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet gestațional frust și

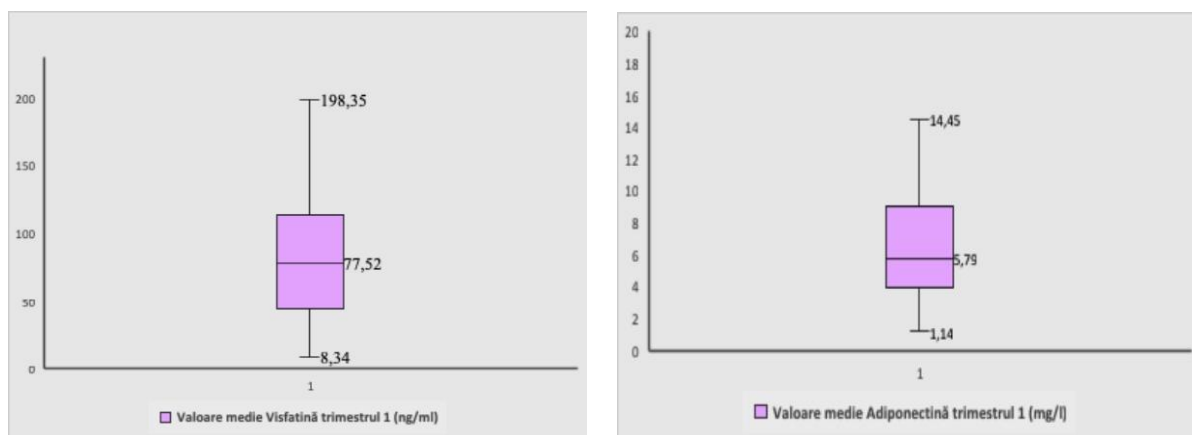
alte complicații legate de sarcină, necesitând în continuare investigații suplimentare și o urmărire minuțioasă a parcursului sarcinii.



**Figura 6.2** Distribuția procentuală a gravidelor în urma suprapunerii celor două variabile (IMC și TTGO)

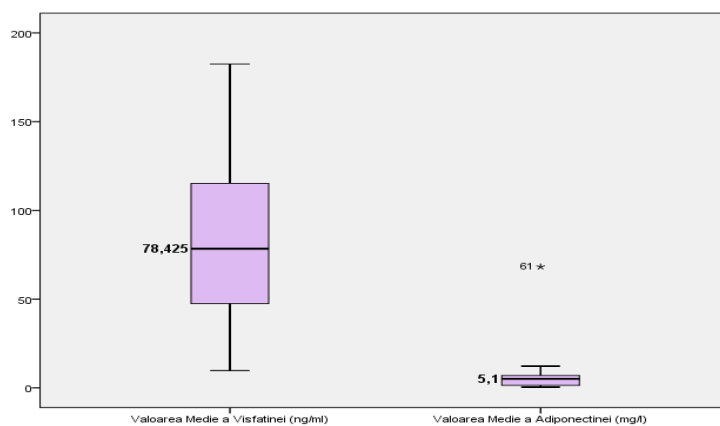
Conform figurii 6.2 se poate observa că majoritatea gravidelor sunt normoponderale (61.40%) și au toleranță normală la glucoză. Cu toate acestea, dintre cele cu un TTGO normal, 22.81% sunt subponderale, 14.04% sunt supraponderale iar 1.75% sunt obeze. În cazul gravidelor cu testul de toleranță la glucoză modificat, s-a observat că 25% sunt subponderale, 41.67% sunt normoponderale, 16.67% sunt supraponderale și 16.67% sunt obeze.

**Valorile medii ale visfatinei și adiponectinei în primul trimestru de sarcină pe întreg lotul studiat, indiferent de TTGO sau de IMC**



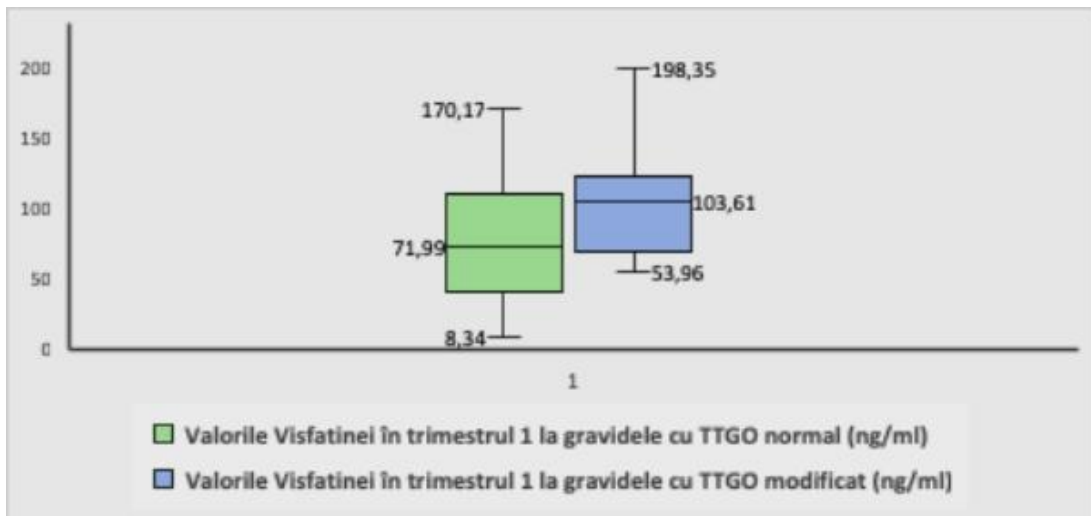
**Figura 6.3** Valoarea medie a Visfatinei și Adiponectinei în trimestrul 1 pe întreg lotul studiat.

**Valorile medii ale visfatinei și adiponectinei în trimestrul 2 de sarcină pe întreg lotul studiat, indiferent de TTGO sau de IMC**



**Figura 6.4.** Valorile medii ale visfatinei și adiponectinei în trimestrul al doilea în întreg lotul studiat, indiferent de statusul metabolismului glucidic sau de IMC.

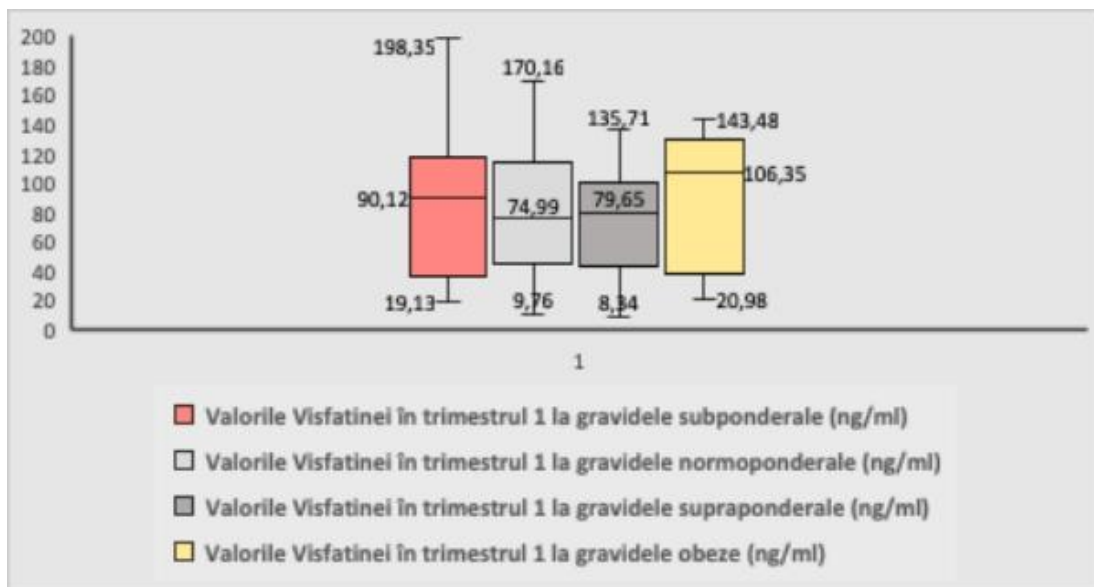
### Valorile visfatinei în funcție de rezultatul TTGO în primul trimestru de sarcină



**Figura 6.5** Valorile medii ale Visfatinei în trimestrul 1 de sarcină la cele două loturi, în funcție de TTGO

În figura 6.5 se poate observa că media valorilor visfatinei în trimestrul întâi de sarcină la gravidele care au avut un rezultat anormal la TTGO a fost mai mare (103,61ng/ml), comparativ cu cele care au avut un rezultat normal al TTGO.

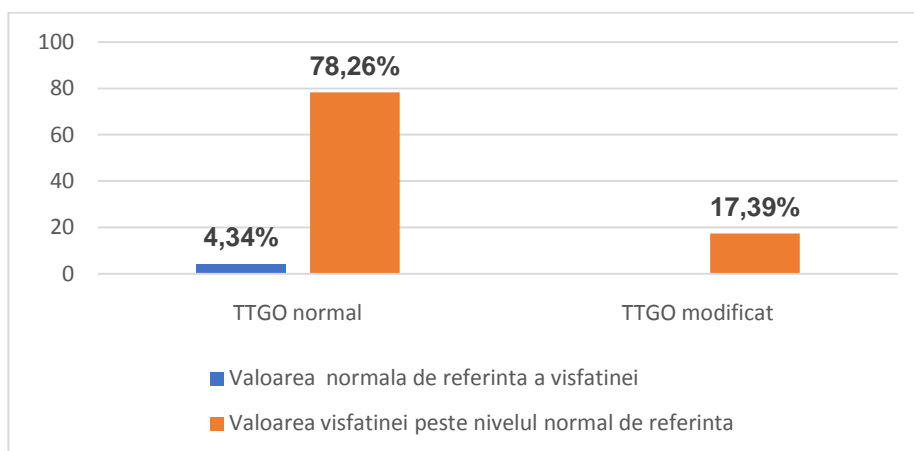
### Valorile visfatinei în funcție de IMC în primul trimestru de sarcină



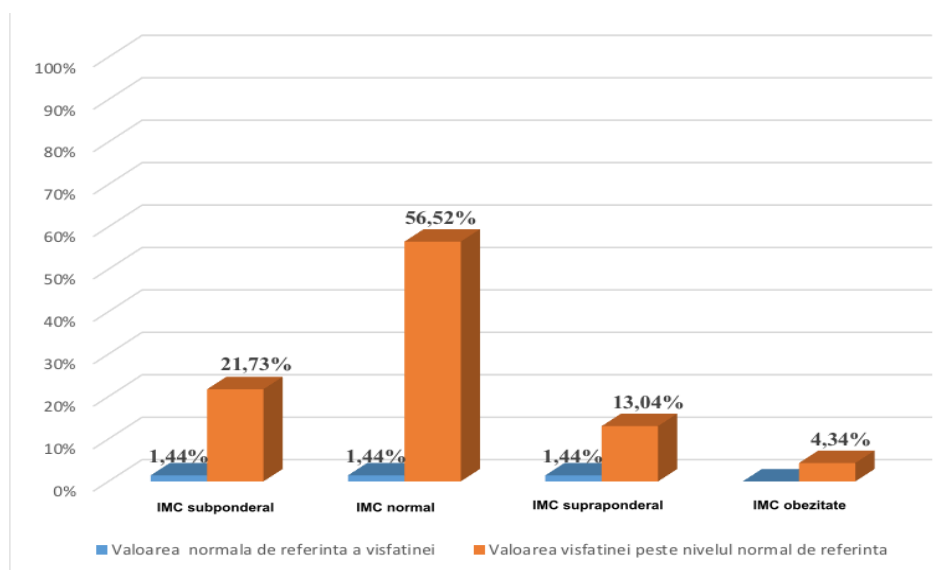
**Figura 6.6** Valorile medii ale Visfatinei în primul trimestru de sarcină în funcție de indicele de masă corporală al gravidelor.

Valori crescute ale visfatinei în primul trimestru au înregistrat cu precădere gravidele cu categorii extreme de greutate.

### Distribuția valorilor visfatinei în trimestrul al doilea de sarcină



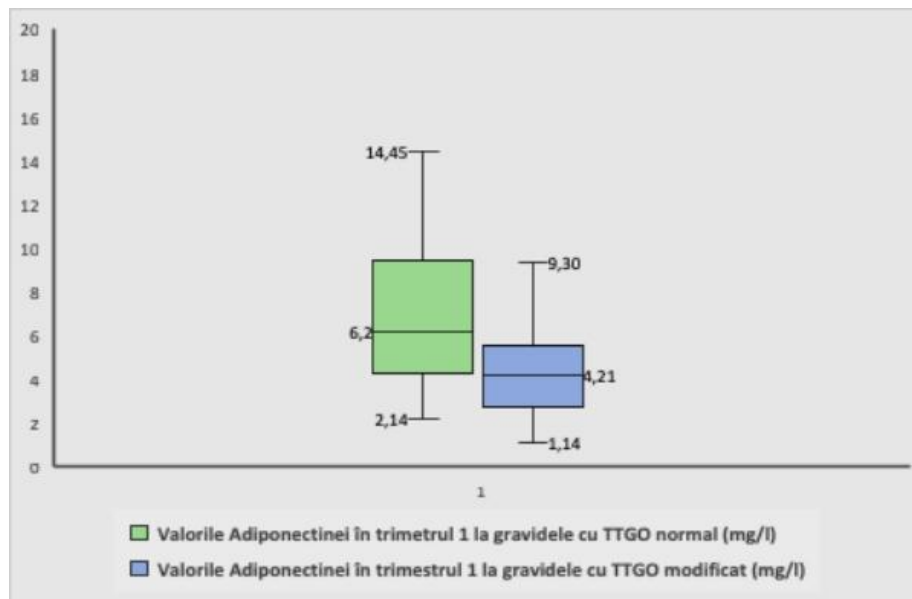
**Figura 6.7.** Distribuția valorilor visfatinei în funcție de TTGO în trimestrul al doilea de sarcină.



**Figura 6.8.** Procentul de gravide cu valoarea normală și peste cea normală a visfatinei, în funcție de IMC.

Conform figurilor de mai sus, este de reținut faptul că în al doilea trimestru de sarcină, valorile visfatinei sunt peste nivelul prag de referință din afara sarcinii. Valorile visfatinei se situează peste nivelul de referință la toate gravidele, indiferent de categoria de IMC din care fac parte, dar într-un procent mai mic la cele supraponderale și obeze comparativ cu cele normoponderale.

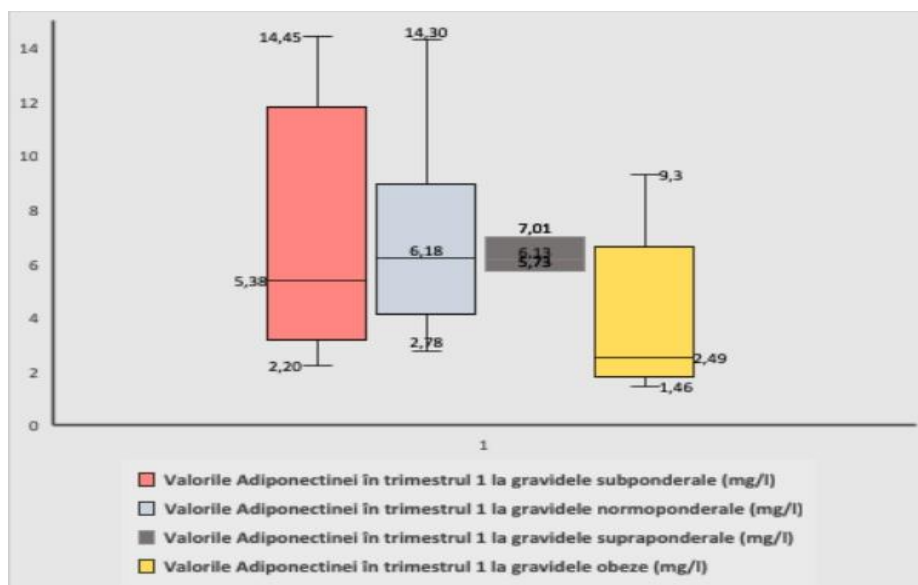
**Valorile adiponectinei în funcție de rezultatul testului de toleranță orală la glucoză (TTGO) în primul trimestru de sarcină**



**Figura 6.9.** Valorile medii ale adiponectinei în trimestrul întâi de sarcină, în funcție de rezultatul testului de toleranță orală la glucoză.

Analizând figura 6.9 remarcăm faptul că gravidele cu test de toleranță orală la glucoză modificat au avut în primul trimestru de sarcină o valoare medie a adiponectinei mai scăzută, față de gravidele normale (4,21 mg/l față de 6,2 mg/l).

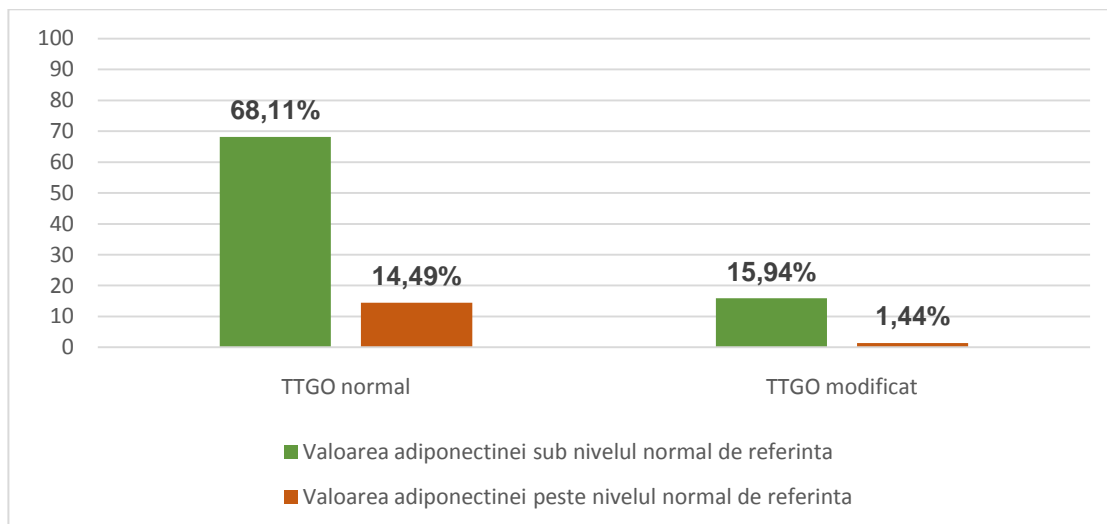
**Valorile adiponectinei în funcție de indicele de masă corporală (IMC) în primul trimestru de sarcină.**



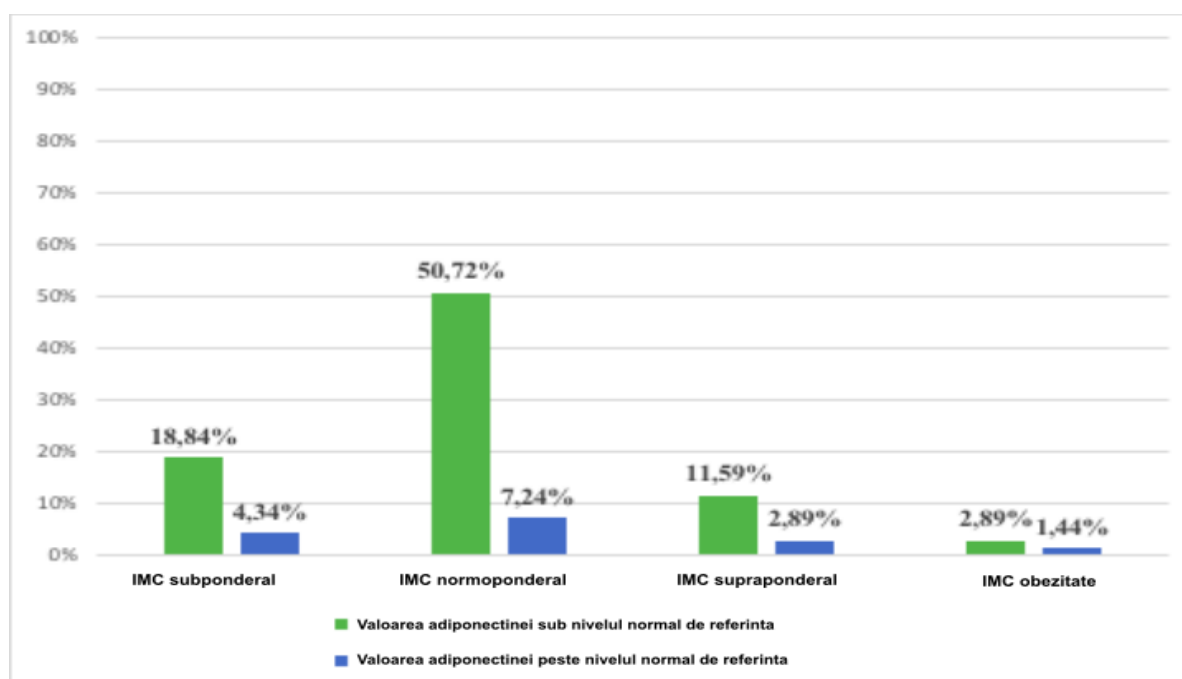
**Figura 6.10** Valorile Adiponectinei în primul trimestru de sarcină în funcție de IMC.

Gravidele cu indice de masă corporală corespunzător obezității au valori ale adiponectinei scăzute în trimestrul întâi de sarcină comparativ cu toate celelalte (2,49 mg/l).

### Distribuția procentuală a valorilor adiponectinei în trimestrul al doilea de sarcină



**Figura 6.11.** Distribuția valorilor adiponectinei în funcție de TTGO în trimestrul al doilea de sarcină.



**Figura 6.12** Procentul de gravide cu valoarea peste normal și sub normal a adiponectinei, în funcție de IMC.

Valoarea adiponectinei în sarcină s-a situat sub nivelul normal de referință la majoritatea pacienților normoponderale studiate, indiferent de TTGO.

În continuare am realizat un tabel recapitulativ (tabelul 2.3) în care sunt enumerate principalele diferențe dintre lotul de gravide cu TTGO normal și cele cu diabet gestațional.

**Tabel 2.3.** Tabel recapitulativ al principalelor diferențe dintre lotul de gravide cu TTGO modificat și gravidele cu TTGO normal (valori medii).

<b>Variabile (valori medii)</b>	<b>Lot gravide cu TTGO modificat</b>	<b>Lot control (TTGO normal)</b>
<b>Valoarea Adiponectinei serice în trimestrul 1 (mg/l)</b>	4,21	6,20
<b>Valoarea Visfatinei serice în trimestrul 1 (ng/ml)</b>	103,61	71,99
<b>Valoarea Adiponectinei serice trimestrul 2 (mg/l)</b>	4,67	5,91
<b>Valoarea Visfatinei serice trimestrul 2 (ng/ml)</b>	85,91	78,42
<b>Lungimea cranio-caudală (cm)</b>	4,50	6,00
<b>Diametrul biparietal (cm) trimestrul 2</b>	4,85	5,10
<b>Circumferința Craniană (cm) trimestrul 2</b>	18,25	19,34
<b>Circumferința Abdominală trimestrul 2 (cm)</b>	16,66	17,08
<b>Lungimea Femurului (cm) trimestrul 2</b>	3,42	3,76
<b>Greutatea fetală (g) la naștere</b>	2735	2944
<b>Lungimea fetală (cm) la naștere</b>	48,5	48,98
<b>Vârsta maternă (ani)</b>	31	30
<b>IMC matern (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,15	21,02
<b>Greutatea maternă în trimestrul 2 de sarcină (kg)</b>	76,58	70,49
<b>Câștigul ponderal total</b>	+12 kg	+14 kg

După cum se poate observa în tabelul 2.3, valorile medii ale adiponectinei și visfatinei prezintă diferențe semnificative între cele două loturi în primele două trimestre de sarcină. Astfel, gravidele cu toleranță modificată la glucoză au înregistrat o valoare a adiponectinei evident mai mică în trimestrul întâi comparativ cu cele care nu au prezentat ulterior

modificarea testului de toleranță orală la glucoză (4,21 mg/l vs. 6,20 mg/l). De asemenea, la aceste gravide se observă că valoarea adiponectinei serice continuă să se situeze sub pragul celei înregistrate de gravidele din lotul martor în ambele trimestre (4,21 mg/l și 4,67 mg/l vs. 6,20 mg/l și 5,91 mg/l). În plus, gravidele cu TTGO modificat au prezentat valori mai mari ale visfatinei serice încă din trimestrul întâi, comparativ cu lotul martor (103,61 ng/ml vs. 71,99 ng/ml). Conform aceluiași tabel, cu toate că IMC matern și greutatea maternă în trimestrul al doilea au fost mai mari la gravidele cu TTGO modificat, acestea au avut un câștig ponderal total ceva mai mic comparativ cu gravidele cu TTGO normal și au prezentat feți mai mici decât acestea.

Analizând variabilele cu rol de potențiali factori de risc de-a lungul celor trei trimestre de sarcină, descriem un profil al gravidelor cu risc metabolic crescut (tabelul 2.4):

**Tabelul 2.4.** Profilul metabolic al gravidei cu risc metabolic crescut

Factor de risc	Status
<b>TTGO</b>	Modificat (toleranță alterată la glucoză, diabet gestațional)
<b>IMC</b>	Crescut (gravidă supraponderală, obeză)
<b>Colesterol total</b>	Crescut
<b>HDL-colesterol</b>	Crescut
<b>LDL-colesterol</b>	Scăzut
<b>Trigliceride</b>	Crescute
<b>Valoarea Visfatinei serice</b>	Crescută (Visfatina serică crescută încă din trimestrul întâi la gravidele cu TTGO modificat)
<b>Valoarea Adiponectinei serice</b>	Scăzută (cu precădere la gravidele cu TTGO modificat aceasta este situată sub valoarea medie detectată la femeile non-gravide, normoponderale și normoglicemice)

## Capitolul 7. Concluzii

Din totalul gravidelor incluse în studiu, 17,39% au avut TTGO modificat, fiind diagnosticate cu diabet gestațional și necesitând dietă specializată, fără introducere de terapie medicamentoasă sau insulină.

La analizarea grupului de gravide cu sarcină cu risc, și anume cele la care testul de toleranță orală la glucoză a relevat diabet gestațional, am observat următoarele:

- 33,34% dintre aceste paciente sunt supraponderale și obeze, 25% sunt subponderale, 41,67% sunt normoponderale.
- Raportat la statusul ponderal, am constatat valori crescute ale colesterolului și trigliceridelor pe parcursul sarcinii la toate categoriile de IMC, indiferent de prezența sau absența diabetului gestațional.
- Valoarea colesterolului total matern este crescută încă din primul trimestru de sarcină la pacientele care vor dezvolta diabet gestațional.
- Valoarea HDL s-a situat peste normal la majoritatea gravidelor sănătoase în primul trimestru, dar 4,34% dintre gravidele care au dezvoltat ulterior diabet gestațional au avut valoarea HDL peste normal, dar și 2,89% dintre gravidele care au avut HDL sub nivelul normal au dezvoltat ulterior diabet gestațional.
- În trimestrul al doilea, valoarea HDL s-a situat peste normal la 11,59% dintre gravidele care au dezvoltat diabet gestațional.
- În trimestrul al treilea, 8,69% dintre gravidele cu diabet gestațional au avut valoarea HDL peste normal.
- Dintre gravidele cu LDL-colesterol peste normal în primul trimestru, 15,94% au avut fost diagnosticate cu diabet gestațional în urma TTGO la 24-28 de săptămâni de sarcină.
- Doar 1,44% dintre gravidele cu LDL-colesterolul situat sub normal în primul trimestru, au fost diagnosticate cu diabet gestațional la 24-28 de săptămâni.
- În trimestrul al doilea, 17,39% dintre gravidele cu valoarea LDL peste normal au fost diagnosticate cu diabet gestațional.
- În trimestrul al treilea, valori ale LDL peste normal s-au înregistrat la 14,49% dintre pacientele cu diabet gestațional.
- Trigliceridele materne în primul trimestru au avut valori crescute la 1,44% dintre gravidele care vor dezvolta diabet gestațional, dar 15,94% dintre pacientele care dezvoltă diabet de sarcină au totuși valori normale ale trigliceridelor în acest moment al sarcinii.

- În trimestrul al doilea, majoritatea gravidelor cu diabet gestațional au prezentat valori ale trigliceridelor crescute.
- În trimestrul al treilea, majoritatea gravidelor prezintă valori crescute ale trigliceridelor, fără a avea diabet de sarcină.
- Raportat la IMC, am constatat că 13,04% dintre gravidele subponderale au avut valori crescute ale trigliceridelor în trimestrul doi și 21,73% dintre acestea în trimestrul trei.
- Valorile adiponectinei au fost mai scăzute la gravidele cu diabet gestațional încă din trimestrul întâi față de cele sănătoase.
- Valorile adiponectinei la gravidele cu diabet de sarcină s-au menținut sub pragul celor înregistrate la gravidele sănătoase pe parcursul primelor două trimestre.
- Raportat la IMC, valorile adiponectinei au fost scăzute încă din primul trimestru la categoriile extreme de greutate (gravide subponderale și gravide cu obezitate).
- Valorile visfatinei prezintă o tendință de creștere pe parcursul sarcinii.
- Cele mai înalte valori medii ale visfatinei serice le-au înregistrat gravidele cu obezitate, în primul trimestru.
- Gravidele cu diabet de sarcină au prezentat valori crescute ale visfatinei serice încă din primul trimestru.
- La gravidele cu diabet gestațional, valorile crescute ale visfatinei din trimestrul întâi se corelează în mod direct cu diametrul biparietal fetal din trimestrul al treilea și cu greutatea la naștere a feților. Așadar, la gravidele cu visfatina crescută la începutul sarcinii este mai frecvent diabetul gestațional și se constată mai frecvent feți mari.
- În unele cazuri, gravidele cu diabet gestațional au avut feți cu diametrul biparietal mai mic.
- De asemenea, gravidele care asociază diabet gestațional și supraponderalitate/obezitate au avut valori mari ale visfatinei în trimestrul al doilea.
- Deși în primul trimestru, gravidele subponderale au feți cu lungimea craniocaudală mai mare decât cele supraponderale, majoritatea vor avea feți cu greutatea inferioară celor supraponderale.
- Câștigul ponderal total la gravidele cu obezitate a fost mai mic față de celelalte.
- Gravidele cu obezitate și TTGO modificat au avut feți cu greutate mai mare.

Din punct de vedere al biometriei ecografice fetale, la gravidele din lotul cu sarcină cu risc, am constatat următoarele:

- Parametrii biometrici fetali măsurați au relevat nașterea de feți mai mici la acele gravide care au prezentat valori crescute ale trigliceridelor și colesterolului în primul trimestru de sarcină.
- Adiponectina și visfatina serice materne sunt implicate în creșterea intrauterină fetală, corelându-se cu lungimea femurului fetal și cu diametrul biparietal fetal.

Considerente finale:

- Adiponectina și visfatina ar putea fi luate în calcul ca potențiali markeri pentru monitorizarea sarcinilor cu risc de diabet gestațional.
- Monitorizarea lunară de rutină a profilului lipidic matern (trigliceride, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol) și controlul greutateii sunt necesare pentru prevenirea complicațiilor în toate sarcinile.
- În cazul gravidelor cu toleranța alterată la glucoză, controlul greutateii are un impact important asupra greutateii fetale.

## **Bibliografie**

1. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive Sciences*, 2009;16(10):921-937.
2. Ozias MK, Li S, Hull HR, Brooks WM, Carlson SE. Relationship of circulating adipokines to body composition in pregnant women. *Adipocyte*. 2015; 4(1): 44-49.
3. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry*. 2011;57(4): 609-613.
4. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of perinatal medicine*. 2009;37(3): 206-217.
5. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004;89(5): 2306-2311.
6. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy: Should the current therapeutic targets be challenged?. *Diabetes Care*, 2011;34(7):1660-1668.
7. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009; 2(14): 66-71

8. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2007;50(4): 938-948.
9. Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PloS one*, 2011;6(8); e23925.
10. Metzger BE, Coustan DR & Organizing Committee. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1998; 21, B161.
11. World Health Organization Study Group. Diabetes Mellitus. World Health Organ Tech Rep Ser; 1985: 727:13-14.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee on Obstetrics Practice No 504. *Obstet. Gynecol*; 2011; 118: 751-3.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34: Suppl 1: S62-9
14. International Diabetes Federation (IDF). New Criteria for Gestational Diabetes Increases Diagnoses. World Diabetes Congress 2011.
15. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) Study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58: 453-459.
16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
17. Popescu I, Peltecu G. *Tratat de Chirurgie, vol VA-Ginecologie. Editura Academiei Romane*. 2014.
18. Hod M, Kapur A, Sacks DA. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015; 131(S3): S173-S211.
19. Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K, Gillman MW., Rifas-Shiman S. Gestational glucose tolerance and maternal metabolic profile at 3 years postpartum. *Obstetrics and gynecology*, 2011; 118(5):1065.
20. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*, 2004;175(2): 189-202.

21. Pedersen J. *Diabetes and Pregancy. Blood Sugar of Newborn Infants*. PhD Thesis. Copenhagen, Danish Science Press, 1952.
22. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2014; 2(1): 56-64.
23. Catalano P, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011;204(6):479-87.
24. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clinical chemistry*, 2007; 53(8):1477-1483.
25. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*, 2011; 53(2):170-177.
26. Garg A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. *Clinical cornerstone*, 2006; 8: S7-S13.
27. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 2007; 17(2): 125-139.
28. Filippi E., Sentinelli F, Trischitta V, Romeo S, Arca M. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *European journal of human genetics: EJHG*, 2004; 12(3):199-205.
29. McLachlan K, O'neal D, Jenkins A. Do adiponectin, TNF-alfa, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2006;22(2):131-138.
30. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2005; 17(1): 29-34.
31. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 2007; 23(3): 161-165.
32. Danqing C, Minyue D, Qin F, Jing HE. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clinical science*, 2005;108(1):81-84.
33. Doak CM, Wijnhoven T, Schokker DF, Visscher TS. Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obesity reviews*, 2012; 13(2):174-191.

34. Langer O. Management of obesity in GDM: old habits die hard. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2008; 21(3):165-171.
35. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*, 2016; 387(10026): 1377-1396.
36. Roman G, Bala C, Craciun A, Craciun C. Eating patterns, physical activity and their association with demographic factors in the population included in the obesity study in Romania (ORO Study). *Acta Endocrinologica*, 2016;12(1): 47-54
37. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 2013; 121(1), 210.
38. Herring SJ, Platek DN, Elliott P, Riley LE. Addressing obesity in pregnancy: what do obstetric providers recommend? *Journal of Women's Health*, 2010;19(1): 65-70.
39. Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, Likitmaskul S, Morandi A, Pinelli L, Abdalla M. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four-country comparison study. *International journal of pediatric endocrinology*, 2015; 1(1): 2.
40. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004; 323(2):630-635.
41. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(5): 2306-2311
42. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P. Maternal serum adiponectin multimers in patients with a small-for-gestational-age newborn. *Journal of perinatal medicine*, 2009; 37(6): 623-635.
43. Inoue M, Itabashi K, Nakano Y, Nakano Y, Tobe, T. High-molecular-weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth. *Hormone Research in Paediatrics*, 2008; 70(5): 268-272.
44. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Brower RG. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2005; 171(4): 361-370.
45. Karatas A, Tunçay İşikkent N, Ozlü T, Demirin H. Relationship of maternal serum resistin and visfatin levels with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 2014;30(5): 355-358.

46. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(5):317-326). WB Saunders, 2011.
47. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(3): 1346-1351.
48. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gomez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008; 93(7):2774-2778.
49. Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre- eclampsia. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2008; 87(4): 413-418.
50. Merabishvili V, Kambladze O, Sulaberidze T. Peculiarities of lipid metabolism during pregnancy. *Georgian Med News* 2006; 138: 86–9.
51. Diareme M, Karkalousos P, Theodoropoulos G, Strouzas S, Lazanas N. Lipid profile of healthy women during normal pregnancy. *Journal of Medical Biochemistry*, 2009; 28(3): 152-160.
52. Bartels Ä, Egan N, Broadhurst DI, Khashan AS, Joyce C, Stapleton M, O'Donoghue K. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012; 32(8): 747-752.
53. Mudd LM, Holzman CB, Evans RW. Maternal mid- pregnancy lipids and birthweight. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2015; 94(8): 852-860.
54. Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, Otvos J, Genest J, Platt RW, Evans RW. Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *The Journal of pediatrics*, 2013; 163(4): 983-988.
55. Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM, McAuliffe FM. Maternal low glycaemic index diet, fat intake and postprandial glucose influences neonatal adiposity–secondary analysis from the ROLO study. *Nutrition journal*, 2014; 13(1), 78.
56. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015; 122(5): 643-651.