
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Influența obezității asupra prognosticului materno-fetal

Doctorand: **Cristina Mihaela PRODAN (ORMINDEAN)**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dan MIHU**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1. Definiția, prevalența și factorii de risc pentru apariția obezității ..	5
1.1. Structura țesutului adipos	6
1.2. Prevalența și importanța obezității	8
1.3. Factori de risc pentru apariția obezității	8
2. Complicațiile materne asociate obezității în sarcină	11
2.1. Diabetul zaharat gestațional	11
2.2. Tulburările hipertensive	12
2.3. Sarcina suprapurtată	13
2.4. Alte complicații materne asociate obezității	15
3. Complicațiile fetale și neonatale asociate obezității în sarcină	17
3.1. Macrosomia și feții mari pentru vârsta gestațională	17
3.2. Anomaliile congenitale.....	19
3.3. Nașterea prematură	20
3.4. Moartea fetală intrauterină și mortalitatea perinatală	21
4. Rolul adipokinelor în complicațiile sarcinii asociate obezității	23
4.1. Leptina	23
4.2. Adiponectina	25

4.3. Visfatina	26
4.4. Ghrelina	27
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	29
5. Scop și obiective	31
6. Metodologie generală.....	31
7. Studiul 1. Studiu retrospectiv privind efectele supraponderiei și obezității asupra evoluției sarcinii	33
7.1. Introducere	33
7.2. Obiective.....	33
7.3. Material și metodă.....	33
7.4. Rezultate.....	34
7.5. Discuții	38
7.6. Concluzii	41
8. Studiul 2. Studiu experimental privind efectele dietei hiperlipidice cu sau fără flavonoide și antioxidanți, asupra adipokinelor și dezvoltării fetale	43
8.1. Introducere	43
8.2. Obiective.....	43
8.3. Material și metodă.....	44
8.4. Rezultate.....	46
8.5. Discuții	57
8.6. Concluzii.....	63

9. Studiul 3. Studiu prospectiv privind efectele supraponderiei și obezității asupra nivelelor adipocitokinelor și a evoluției sarcinii	65
9.1. Introducere	65
9.2. Obiective	65
9.3. Material și metodă	65
9.4. Analiza statistică.....	67
9.5 Rezultate	67
9.5. Discuții.....	77
9.6. Concluzii.....	79
10. Discuții generale.....	81
11. Concluzii generale	85
12. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale...	87
REFERINȚE	89

Cuvinte cheie: obezitate, adipokine, complicații materne, complicații fetale

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Iuhas, C.I., Mocan-Hognogi, R. F., Mihiu, D. (2022). Obesity and pregnancy. *Obstetrica și Ginecologia* (70):24. DOI: 10.26416/ObsGin.70.1.2022.6510
2. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Bucuri, C. E., Măluțan, A. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., & Mihiu, D. (2024). Obesity, a Single Pathology Influencing Both Mother and Child—A Retrospective Analysis in Hospital Settings. *Journal of Personalized Medicine*, 14(7), 683. <https://doi.org/10.3390/jpm14070683>
3. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Bucuri, C. E., Măluțan, A. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Nicula, R. L., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., Florea, A., Solomon, C.,

- Moldovan, M., & Mișu, D. (2024). Somatic Changes of Maternal High-Fat Diet on Offspring—Possible Deleterious Effects of Flavonoids? *Nutrients*, 16(23), 4022. <https://doi.org/10.3390/nu16234022>
4. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Măluțan, A. M., Bucuri, C. E., Diculescu, D. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., Hăprean, A. E., & Mișu, D. (2025). Adipokines as Potential Biomarkers in Pregnancy: A Naturalistic Study of Adipokines in Pregnant Women and Newborns. *Biomolecules*, 15(5), 607. <https://doi.org/10.3390/biom15050607>.

INTRODUCERE

Obezitatea este actual privită ca o problemă importantă de sănătate publică, deoarece prevalența globală a acestei patologii a atins proporții alarmante. O problemă particulară este prevalența în creștere a acestei patologii în rândul femeilor de vârstă reproductivă, obezitatea maternă reprezentând un factor de risc major pentru o serie de complicații ale perioadei gestaționale și nașterii. Sarcina, perioadă de schimbări fiziologice profunde, este strâns legată de sănătatea metabolică maternă, iar obezitatea în timpul sarcinii perturbă acest echilibru, crescând riscul de apariție a complicațiilor precum diabetul zaharat gestațional, preeclampsia sau macrosomia fetală. Dincolo de tulburări metabolice, obezitatea maternă crește, de asemenea, riscul apariției diferitelor complicații obstetricale precum travaliile distocice și nașterea prin operație cezariană. Obezitatea perturbă echilibrul fragil al producției de adipokine, proteine de semnalizare celulară produse de țesutul adipos, care îndeplinesc rolul de reglatori critici ai metabolismului, inflamației și diferitelor procese fiziologice, contribuind potențial la patogeneza complicațiilor sarcinii. Astfel, este necesară dezvoltarea unor strategii menite să îmbunătățească starea de sănătate atât a mamelor, cât și a descendenților lor prin identificarea unor ținte de intervenție în rândul pacienților obeze.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Prevalența supraponderii și a obezității în rândul femeilor de vârstă reproductivă (18-44 de ani) a atins niveluri alarmante la nivel global. Obezitatea, afecțiune cronică, complexă, este caracterizată prin acumularea excesivă de grăsime corporală care exercită un impact negativ asupra stării de sănătate. Cea mai utilizată metodă de clasificare a obezității este indicele de masă corporală (IMC), care definește supraponderea ca un IMC mai mare sau egal cu 25 kg/m², iar obezitatea ca un IMC mai mare sau egal cu 30 kg/m², subdivizată la rândul ei în trei grade.

Creșterea prevalenței obezității pe parcursul perioadei gestaționale este asociată cu o incidență crescută a complicațiilor materne precum diabet zaharat gestațional,

hipertensiune asociată sarcinii sau preeclampsie, boală tromboembolică, hemoragii postpartum, infecții ale plăgilor chirurgicale, apariția travaliilor distocice precum și frecvența mai crescută a nașterilor prin operație cezariană. Prezența acestor riscuri reflectă alterarea adaptărilor fiziologice normale ale sarcinii, în contextul unui status inflamator cronic, al dereglărilor hormonale și metabolice induse de obezitate. Înțelegerea relației complexe dintre obezitatea maternă și aceste complicații asociate sarcinii este esențială nu numai pentru îmbunătățirea sănătății materne și fetale în timpul sarcinii și nașterii, cât și pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și conduită pentru a atenua consecințele pe termen lung a obezității asupra sănătății materno-fetale.

Impactul obezității materne se extinde și asupra produsului de concepție, producând alterări ale mediului intrauterin și crescând riscul de macrosomie, anomalii congenitale, naștere prematură, moarte fetală și boli cronice la descendenți. Aceste efecte sunt mediate de modificări ale metabolismului matern și ale secreției de adipokine – molecule bioactive produse de țesutul adipos, recunoscut astăzi ca organ endocrin activ.

Înțelegerea relației complexe și profunde dintre obezitatea maternă și complicațiile fetale și neonatale este esențială nu numai pentru optimizarea îngrijirii perinatale, ci și pentru dezvoltarea de strategii specifice menite să atenueze riscurile pe termen lung asupra sănătății generației următoare.

În sarcina fiziologică, țesutul adipos suferă remodelări adaptative, însă în obezitate acest echilibru este perturbat, ducând la secreții aberante de adipokine, cu impact negativ asupra evoluției sarcinii și sănătății materno-fetale. Înțelegerea acestor mecanisme este esențială pentru elaborarea unor strategii eficiente de prevenție și îngrijire perinatală.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Studiu retrospectiv privind efectele supraponderii și obezității asupra evoluției sarcinii

Scop / Obiective: Scopul prezentului studiu este de a investiga existența unor corelații între obezitatea maternă și evoluția sarcinii.

Material și metode: Studiul retrospectiv a inclus 1513 paciente care s-au adresat Clinicii Obstetrică-Ginecologie II „Dominic Stanca” Cluj-Napoca în perioada aprilie 2021 - ianuarie 2022 pentru asigurarea asistenței la naștere. Datele pacientelor au fost preluate din foile de observație din arhiva spitalului, în urma consimțământului informat al acestora. Pacientele cu date incomplete au fost excluse din studiu, rămânând 1152 de paciente după revizuirea bazei de date. Pacientele incluse au fost clasificate în categorii de greutate: normoponderale, supraponderale și obeze folosind o valoare corectată a IMC (indice de masă corporală).

Analizele comparative au fost efectuate pentru a evalua existența unor asocieri între IMC și diverse rezultate ale sarcinii: modalitatea de naștere, scorul Apgar la naștere, apariția suferinței fetale, greutatea fetală la naștere, prezența patologiilor asociate sarcinii și apariția hemoragiei postpartum. Analiza statistică descriptivă a fost efectuată pentru a defini caracteristicile clinice ale pacientelor și ale nou-născuților.

Distribuția normală a datelor a fost evaluată pentru IMC-ul mamelor și greutatea nou-născuților. Pacientele au fost comparate pe baza valorilor medii ale variabilelor continue utilizând testul t, presupunând varianțe egale. Pentru variabilele categoricale, procentele au fost comparate utilizând testul chi-pătrat. Regresia logistică a fost efectuată pentru a obține ecuația predictivă pentru suferința fetală în funcție de IMC matern. Semnificația statistică a fost stabilită la o valoare p mai mică de 0,05.

Rezultate: Rezultatele studiului arată o creștere a incidenței nașterilor prin operație cezariană odată cu creșterea IMC. O altă variabilă investigată de acest studiu a fost apariția suferinței fetale în timpul travaliului și al nașterii, iar rezultatele analizelor statistice descriptive au arătat o frecvență mai mare a suferinței fetale în rândul pacientelor obeze comparativ cu pacientele cu greutate normală și supraponderale. Analiza comparativă luând în considerare scorul Apgar ca variabilă a arătat corelații între scorurile Apgar mai mici și creșterea IMC matern.

Concluzii: Obezitatea este cea mai frecventă problemă de sănătate în rândul femeilor de vârstă reproductivă și necesită îngrijire pe termen lung. Aceasta poate contribui la apariția multor patologii asociate sarcinii și poate afecta atât mama, cât și fătul, în timpul travaliului și al nașterii. Prezentul studiu pune în evidență existența unor relații între prezența obezității materne și frecvența mai crescută a nașterilor prin operație cezariană, apariția suferinței fetale și a scorurilor Apgar mai reduse la naștere.

Studiu 2. Studiu experimental privind efectele dietei hiperlipidice cu sau fără flavonoide și antioxidanți, asupra adipokinelor și dezvoltării fetale

Scop / Obiective: Scopul studiului a fost de a utiliza un model animal pentru a investiga posibila influență a obezității și a adipokinelor asupra perioadei de gestație, asupra dezvoltării descendenților și de a evalua dacă aceste modificări sunt influențate de administrarea de agenți antioxidanți și flavonoide.

Material și metode: Studiul de față a fost realizat utilizând 5 grupe a câte 7 femele de șobolani Wistar albino, după obținerea aprobării Comisiei Sanitare Veterinare și a aprobării Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca. Animalele au fost cazate în cuști separate și menținute în condiții de umiditate de 65%, temperatură de 21 °C, ciclul zi/noapte de 12 ore, cu hrană standardizată și apă administrate ad libitum. Grupul de control (Grupul 1) a primit o dietă standard pentru șobolani cu un conținut lipidic de 5%. Celelalte 4 grupuri au fost

hrănite cu o dietă bogată în grăsimi (DHL – dietă hiperlipidică) cu un conținut lipidic de 65% pentru inducerea obezității. Grupurile de studiu au fost împărțite după cum urmează:

- Grupul 1 – grupul de control – femele gestante cu greutate normală, având o greutate medie de 300 g;
- Grupul 2 – grupul de animale obeze – femele gestante hrănite cu dietă bogată în grăsimi (DHL) fără supliment;
- Grupul 3 – grupul de animale obeze – femele gestante hrănite cu dietă bogată în grăsimi (DHL) și suplimentate cu flavonoide (Detralex);
- Grupul 4 – grupul de animale obeze – femele gestante hrănite cu dietă bogată în grăsimi (DHL) și suplimentate cu antioxidanți (Sel-E-Vit);
- Grupul 5 – grupul de animale obeze – femele gestante hrănite cu dietă bogată în grăsimi (DHL) și tratate cu flavonoide (Rutin).

Suplimente

Detralex este un medicament flavonoid disponibil comercial, care conține 500 mg de fracțiune flavonoidică purificată per comprimat, compusă din 90% diosmină și 10% hisperidină. Fiecare șobolan din Grupul 3 a primit 4,5 mg de Detralex zilnic, administrat oral prin gavaj, timp de 21 de zile (pe întreaga durată a perioadei gestaționale).

Sel-E-Vit este un supliment antioxidant disponibil comercial, care conține selenit de sodiu 0,05 g și acetat de α -tocoferol 5 g per 100 mL de soluție. Fiecare șobolan din Grupul 4 a primit 0,3 mL de Sel-E-Vit o dată la două săptămâni, prin injecție subcutanată, pe întreaga perioadă de gestație.

Rutin este un supliment flavonoid disponibil comercial, care conține 500 mg de rutin per comprimat. Fiecare șobolan din Grupul 5 a primit 2 mg de rutin pe zi, administrat oral prin gavaj, timp de 21 de zile (pe întreaga durată a perioadei gestaționale).

Cronologia studiului și măsurători

Durata studiului a fost de 21 de zile, începând cu prima zi de gestație. Următoarele măsurători au fost efectuate la momente specifice:

- Ziua 15 de gestație: s-a recoltat sânge venos de la femelele gestante pentru determinarea nivelurilor plasmatice ale adipokinelor (leptină și visfatină);
- Zilele 18–22 de gestație: s-a efectuat o examinare ecografică pentru a măsura grosimea țesutului adipos din peretele abdominal;
- Descendenți: după naștere, au fost selectați 10 pui din fiecare grup pentru evaluare. Măsurătorile au inclus greutatea corporală, greutatea creierului și parametri antropometrici (lungimea capului, lățimea capului, lungimea coloanei vertebrale, distanța dintre omoplați, lungimea oaselor coxale). Deasemenea, s-au determinat nivelurile de adipokine în țesutul cerebral al

descendenților. Mostre din țesutul cerebral au fost recoltate pentru analiza prin microscopie electronică, cu scopul identificării eventualelor modificări ultrastructurale.

Metode de măsurare

Nivelurile plasmaticice ale leptinei și visfatinei au fost determinate utilizând kituri ELISA. Nivelurile de adipokine din țesutul cerebral au fost, de asemenea, determinate utilizând kituri ELISA. Greutatea corporală a femelelor gestante și a descendenților a fost determinată cu ajutorul unui cântar digital cu o precizie de 0,01 g. Grosimea peretelui abdominal a fost determinată cu ajutorul unui ecograf dotat cu transductor liniar de 7,5 MHz.

Microscopie electronică

Pentru studiul structurii cerebrale, au fost prelevate probe din cortexul frontal de la două grupuri de control și trei grupuri tratate. Probele au fost preparate pentru a fi analizate prin microscopie electronică, respectând pașii: pre-fixate, spălate și post-fixate, ulterior, probele au fost deshidratate și infiltrate cu soluție de rășină epoxidică în acetonă. Blocurile au fost polimerizate, apoi s-au realizat secțiuni cu grosimi de 60–80 nm. Secțiunile au fost examinate cu un microscop electronic de transmisie Jeol JEM-100CX II (Jeol, Tokyo, Japonia) echipat cu o cameră Mega View G3(emsis, Münster, Germania).

Analiza statistică

Pentru toate variabilele continue s-au calculat media și deviația standard (SD). Pentru compararea mediilor între grupurile care au primit dietă bogată în grăsimi (DHL) împreună cu suplimente și grupul de control, respectiv grupul care a primit doar DHL, s-a utilizat testul-t pentru eșantioane independente, presupunând varianțe egale. De asemenea, pentru fiecare parametru, s-a efectuat o comparație a mediilor între grupul de control și grupul care a primit doar DHL, în scopul evaluării efectului dietei bogate în grăsimi asupra mamelor și descendenților.

Rezultate: S-a observat că dieta bogată în lipide a indus o creștere semnificativă a greutatei corporale la femele, cu o diferență statistic semnificativă între greutatea femelelor din grupul de control și a celor care au primit dieta bogată în lipide. Această diferență s-a menținut și în cazul femelelor care au primit un compus flavonoid (Rutin și Detralex) pe lângă dieta lipidică, precum și între grupul de control și grupul care a primit un compus antioxidant (Sel-E-Vit). Greutatea animalelor din grupul care a primit compusul flavonoid Rutin, alături de dieta bogată în lipide, a fost semnificativ mai mare decât greutatea celor din grupul care a primit doar DHL. Prezența obezității a fost evaluată și prin măsurarea grosimii peretelui abdominal. S-a observat o diferență statistic semnificativă între grupul de control și celelalte grupuri de animale, grosimea

peretelui abdominal fiind mai mare în grupurile cu dietă bogată în grăsimi. Un alt parametru investigat în cadrul prezentului studiu a fost nivelul adipokinelor leptină și visfatină. Rezultatele studiului arată că nivelurile de adipokine sunt influențate de gradul de obezitate, evidențiind niveluri semnificativ mai mari de leptină în grupul femelelor care au primit dietă bogată în grăsimi comparativ cu grupul de control. Datele studiului mai arată că nivelurile de leptină nu sunt influențate de administrarea de compuși bioflavonoidici (Detralex) sau antioxidanți, dar au fost semnificativ mai ridicate în grupul de animale care a primit flavonoidul natural Rutin în combinație cu dieta lipidică. Nivelurile celei de-a doua molecule investigate în studiu, visfatina, sunt influențate de prezența obezității, cresc în timpul sarcinii și în sarcinile cu patologii asociate. Rezultatele studiului, în ceea ce privește greutatea arată că obezitatea maternă în timpul sarcinii influențează greutatea la naștere, descendenții femelelor din grupul cu dietă bogată în lipide având greutatea semnificativ mai mari comparativ cu descendenții din grupul de control. Celelalte grupuri de animale, care au primit un compus flavonoid sau antioxidant în plus față de dieta bogată în grăsimi, au avut greutatea la naștere semnificativ mai mici decât descendenții din grupul de femele care au primit exclusiv dieta lipidică și chiar comparativ cu descendenții din grupul de control. Rezultatele evaluărilor cerebrale la descendenții grupurilor de studiu: în grupul de control au fost observate aspecte normale ale substanței cerebrale, în contrast cu grupul care a primit dieta bogată în lipide, unde au fost identificate anomalii atât ale neuronilor, cât și ale mitocondriilor. Modificări semnificative au fost observate și la descendenții proveniți din grupurile de femele care au primit supliment flavonoid.

Concluzii: Dieta bogată în grăsimi determină o creștere accentuată în greutate la femele și apariția unor descendenți cu dimensiuni mai mari comparativ cu grupul de control, fiind deja cunoscut faptul că obezitatea maternă favorizează apariția macrosomiei. De asemenea, obezitatea produce modificări ale țesutului cerebral la descendenți, care pot avea consecințe pe termen lung. Nivelurile moleculelor produse de țesutul adipos (adipocitokine) cresc proporțional cu gradul de obezitate și sunt implicate în dezvoltarea patologiilor asociate sarcinii, precum și în influențarea efectelor obezității asupra descendenților. Totodată, studiul evidențiază existența unor posibile efecte adverse ale compușilor flavonoizi asupra evoluției sarcinii și dezvoltării descendenților, deschizând perspectiva unor cercetări viitoare privind beneficiile și riscurile utilizării acestor compuși în perioada gestațională.

Studiul 3. Studiu prospectiv privind efectele supraponderii și obezității asupra nivelelor adipocitokinelor și a evoluției sarcinii

Scop / Obiective: Acest studiu a urmărit evaluarea modificărilor dinamice ale nivelurilor circulante de adiponectină, visfatină, grelină și leptină la gravidele obeze, în două momente-cheie: mijlocul sarcinii (18–22 săptămâni de amenoree) și la naștere.

Ca obiective secundare:

- analizarea corelațiilor dintre nivelurile serice materne de adipokine și parametri clinici relevanți (IMC, grosimea peretelui abdominal, nivelurile adipokinelor din sângele ombilical și greutatea la naștere);
- evidențierea interacțiunilor complexe dintre adipokine și rezultatele materno-fetale în sarcinile cu greutate normală, supraponderale și obeze;

Material și metode: A fost realizat un studiu prospectiv de tip caz-control în perioada ianuarie 2021 – decembrie 2022, care a inclus paciente monitorizate în Clinica Obstetrică-Ginecologie II „Dominic Stanca” Cluj-Napoca. În studiu au fost incluse 81 de paciente care au îndeplinit criteriile de includere: gravide între 18 și 22 săptămâni de amenoree, cu un IMC între 18,80 kg/m² și 45,72 kg/m² (normoponderale, supraponderale și obeze), după semnarea consimțământului informat. La momentul includerii, au fost selectate doar paciente fără patologii asociate cunoscute. Un număr de 7 paciente au fost excluse din cauza nașterii în alte unități medicale sau a neprezentării la controalele stabilite, rezultând un lot final de 74 participante. Pacientele au fost clasificate în funcție de IMC preconcepțional (IMC la concepție), în categoriile: subponderale, normoponderale, supraponderale și obeze, cunoscând greutatea inițială: G₀.

Criterii de excludere: hipertensiune arterială sau diabet zaharat preexistent, vârsta gestațională în afara intervalului 18–22 săptămâni, refuzul participării la studiu, sarcini multiple. Pacientelor incluse li s-au recoltat probe de sânge pentru determinarea nivelurilor de adipokine la momentul includerii în studiu (18–22 săptămâni de amenoree) și la naștere. S-a calculat IMC, s-a măsurat grosimea peretelui abdominal la linia albă, la aproximativ 2 cm deasupra ombilicului, atât în inspirație cât și în expirație, și s-a realizat evaluarea ecografică biometrică fetală cu ajutorul echipamentului Toshiba Aplio 300. Prelucrarea probelor de sânge pentru determinarea adipokinelor s-a realizat utilizând truse ELISA. Analiza statistică a utilizat metode statistice descriptive, inclusiv procente, medii și deviații standard, atât pentru variabilele categoriale, cât și pentru cele continue.

Rezultate: Rezultatele studiului evidențiază o legătură puternică între adipozitatea maternă și modificările profilurilor adipokinelor, care pot influența, la rândul lor, adaptările metabolice fetale. Analizele au confirmat că obezitatea maternă este asociată cu o reducere semnificativă a nivelurilor de adiponectină și cu creșteri ale nivelurilor de leptină și visfatină, atât în perioada de mijloc a sarcinii (18–22 săptămâni de amenoree), cât și la naștere. Analizele sângelui ombilical au arătat că nivelurile de adiponectină fetală rămân relativ constante indiferent de categoria de IMC matern. În schimb, nivelurile de leptină din sângele ombilical au fost semnificativ mai mari la nou-născuții proveniți din mame supraponderale și obeze, comparativ cu cei ai mamelor normoponderale, reflectând statusul metabolic matern și adipozitatea crescută. Studiul a evaluat, de asemenea, grosimea peretelui abdominal matern (GPA) ca marker surogat

al adipozității. Așa cum era de așteptat, GPA măsurată atât în inspirație, cât și în expirație a crescut semnificativ odată cu creșterea IMC-ului. S-a realizat o stratificare în funcție de statusul de creștere fetală, GPA a fost semnificativ mai mare în sarcinile cu feți corespunzătoare vârstei gestaționale (AGA) comparativ cu cele cu feți mici pentru vârsta gestațională (SGA).

Concluzii: Rezultatele studiului demonstrează că obezitatea maternă este asociată cu modificări semnificative ale profilurilor de adipokine, reflectate prin scăderea nivelurilor de adiponectină și creșterea celor de leptină și visfatină. Aceste modificări sunt însoțite de alterări ale nivelurilor de leptină și grelină în sângele ombilical, precum și de o grosime crescută a peretelui abdominal matern, subliniind interacțiunea complexă dintre adipozitatea maternă și mediul metabolic fetal. Aceste rezultate susțin potențialul adipokinelor materne și asocierea lor cu indicii de adipozitate ca biomarkeri valoroși pentru predicția unor evoluții nefavorabile ale sarcinii și a riscurilor metabolice pe termen lung pentru descendenți.

CONCLUZII GENERALE

Obezitatea maternă constituie un factor de risc modificabil semnificativ pentru rezultatele materne, fetale și neonatale nefavorabile, acționând prin mecanisme care implică dereglarea adipokinelor, inflamația sistemică de grad scăzut și mediul intrauterin modificat. Convergența dovezilor experimentale și clinice în această teză subliniază urgența abordării obezității înainte și în timpul sarcinii.

Deși suplimentele antioxidante și flavonoide oferă beneficii teoretice, constatările efectuate în experimentul animal pot reprezenta un semnal important privind un posibil efect negativ asupra mamei și fătului în cazul în care acesta sunt asociate cu o dietă bogată în lipide. Menționăm acest aspect doar ca un semnal, studiul ulterior de cohortă la om fiind necesar pentru a valida sau invalida această observație.

Strategiile direcționate care pun accentul pe optimizarea sănătății preconceptionale, intervențiile la debutul sarcinii și evaluarea personalizată a riscurilor utilizând ca biomarkeri adipokine sunt promițătoare pentru atenuarea ciclului intergenerațional al bolilor metabolice.

În cele din urmă, promovarea sănătății metabolice materne nu este doar un efort obstetrical, ci un obiectiv imperativ al sănătății publice, esențial pentru protejarea sănătății generațiilor viitoare.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Această cercetare doctorală oferă contribuții originale semnificative la volumul tot mai mare de cunoștințe privind impactul obezității materne asupra rezultatelor sarcinii și asupra stării neonatale, în special prin explorarea dinamicii adipokinelor și a efectelor suplimentelor antioxidante și flavonoide în timpul gestației.

Aspectele inovatoare ale acestei cercetări pot fi rezumate după cum urmează:

1. Abordare multimodală integrată care combină cercetarea experimentală și clinică

Această teză integrează în mod unic modele experimentale pe animale, studiul clinic prospectiv și analiza retrospectivă a pacientelor înrolate în studiu pentru a oferi o imagine cuprinzătoare a efectelor obezității materne la nivel biologic, clinic și epidemiologic.

Validare încrucișată a constatărilor între modele sporește soliditatea concluziilor și reprezintă un progres metodologic în comparație cu studiile anterioare, care s-au concentrat adesea pe un singur aspect (animal sau clinic).

2. Perspective noi asupra rolului flavonoidelor în timpul sarcinii

O contribuție deosebit de originală a acestei cercetări este examinarea critică a suplimentării cu flavonoide în timpul expunerii materne la o dietă bogată în grăsimi. Contrar presupunerilor comune cu privire la beneficiile antioxidante universale ale flavonoidelor, studiul experimental asupra animalelor de laborator a evidențiat potențiale efecte adverse asupra dezvoltării descendenților, inclusiv parametrii antropometrici modificați și modificările ultrastructurale ale creierului.

Din cunoștințele actuale, puține studii au evaluat riguros efectele flavonoidelor în condiții obezogene în timpul gestației, făcând din aceasta o nouă linie importantă de cercetare.

3. Analiza avansată a profilurilor de adipokine atât la mame, cât și la nou-născuți

Cercetarea clinică efectuată în cadrul acestei teze a avansat în domeniu prin analiza sistematică a mai multor molecule (adiponectină, leptină, visfatină și grelină) în două momente cheie - la mijlocul sarcinii și la naștere - atât în sângele matern, cât și în sângele cordonului ombilical. Această abordare în două puncte temporale și două compartimente oferă noi perspective asupra modificărilor dinamice ale adipokinelor în timpul perioadei de gestație și asupra corelațiilor acestora cu datele antropometrice neonatale. În special, identificarea nivelurilor reduse de grelină neonatală asociate cu obezitatea maternă adaugă o nouă dimensiune la înțelegerea programării metabolice timpurii.

4. Identificarea adipokinelor ca potențiali biomarkeri precoce pentru riscul metabolic

Prin corelarea nivelurilor de adipokine materne cu rezultatele sarcinii și parametrii neonatali, această cercetare sugerează utilitatea clinică a adipokinelor ca biomarkeri predictivi timpurii pentru riscurile metabolice. În timp ce rolul predictiv al adipokinelor a fost propus în alte contexte, această teză oferă un cadru coerent și sistematic care corelează obezitatea maternă, dezechilibrul adipokinelor și riscurile

pentru sănătate la începutul vieții într-un mod care poate informa practica clinică viitoare și îngrijirea prenatală personalizată.

5. Evaluarea critică a ipotezelor actuale și deschiderea de noi căi de cercetare

Această cercetare contestă mai multe ipoteze predominante, cum ar fi utilizarea necritică a suplimentelor antioxidante în timpul sarcinii și rolul subestimat al visfatinei și al grelinei în dezvoltarea fetală.

Cercetarea deschide noi direcții pentru studii viitoare privind:

- Siguranța și eficacitatea suplimentării sarcinii în condiții de stres metabolic.
- Monitorizarea longitudinală a copiilor expuși la obezitatea maternă, evaluând persistența modificărilor timpurii ale adipokinelor.

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

The influence of obesity on maternal-fetal prognosis

PhD student: **Cristina Mihaela PRODAN (ORMINDEAN)**

Doctoral supervisor: **Prof. Dr. Dan MIHU**



UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL THESIS CONTENT

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	3
1. Definition, prevalence and risk factors for obesity	5
1.1. Structure of adipose tissue.....	6
1.2. Prevalence and importance of obesity	8
1.3. Risk factors for developing obesity.....	8
2. Maternal complications associated with obesity in pregnancy ...	11
2.1. Gestational diabetes mellitus	11
2.2. Hypertensive disorders	12
2.3. Post-term pregnancy	13
2.4. Other maternal complications associated with obesity.....	15
3. Fetal and neonatal complications associated with obesity in pregnancy.....	17
3.1. Macrosomia and large for gestational age fetuses.....	17
3.2. Congenital anomalies.....	19
3.3. Premature birth	20
3.4. Intrauterine fetal death and perinatal mortality	21
4. The role of adipokines in obesity-related pregnancy complications	23
4.1. Leptin	23

4.2. Adiponectin	25
4.3. Visfatin	26
4.4. Ghrelin.....	27
PERSONAL CONTRIBUTION	29
5. Aim and objectives	31
6. General methodology.....	31
7. Study 1. Retrospective study on the effects of overweight and obesity on pregnancy outcomes.....	33
7.1. Introduction.....	33
7.2. Objective.....	33
7.3. Material and method	33
7.4. Results.....	34
7.5. Discussions.....	38
7.6. Conclusions	41
8. Study 2. Experimental study on the effects of hyperlipidic diet with or without flavonoids and antioxidants on adipokines and fetal development.....	43
8.1. Introduction.....	43
8.2. Objective.....	43
8.3. Material and method	44
8.4. Results.....	46
8.5. Discussions.....	57

8.6. Conclusions.....	63
9. Study 3. Prospective study of the effects of overweight and obesity on adipocytokine levels and pregnancy outcomes.....	65
9.1. Introduction	65
9.2. Objective	65
9.3. Material and method.....	65
9.4. Statistical analysis.....	67
9.5 Results	67
9.5. Discussions	77
9.6. Conclusions.....	79
10. General discussion	81
11. General conclusions.....	85
12. Originality and innovative contributions of doctoral research.....	87
REFERENCES.....	89

Keywords: obesity, adipolines, maternal complications, fetal complications

LIST OF PUBLICATIONS

Artichles published as a result of doctoral research

1. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Iuhas, C.I., Mocan-Hognogi, R. F., Mihi, D. (2022). Obesity and pregnancy. *Obstetrica și Ginecologia* (70):24. DOI: 10.26416/ObsGin.70.1.2022.6510
2. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Bucuri, C. E., Măluțan, A. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., & Mihi, D. (2024). Obesity, a Single Pathology Influencing Both Mother and Child—A

- Retrospective Analysis in Hospital Settings. *Journal of Personalized Medicine*, 14(7), 683. <https://doi.org/10.3390/jpm14070683>
3. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Bucuri, C. E., Măluțan, A. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Nicula, R. L., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., Florea, A., Solomon, C., Moldovan, M., & Mișu, D. (2024). Somatic Changes of Maternal High-Fat Diet on Offspring—Possible Deleterious Effects of Flavonoids? *Nutrients*, 16(23), 4022. <https://doi.org/10.3390/nu16234022>
 4. Ormindean, C. M., Ciortea, R., Măluțan, A. M., Bucuri, C. E., Dicușescu, D. M., Iuhas, C. I., Porumb, C. G., Ormindean, V., Roman, M. P., Nati, I. D., Suci, V., Hăprean, A. E., & Mișu, D. (2025). Adipokines as Potential Biomarkers in Pregnancy: A Naturalistic Study of Adipokines in Pregnant Women and Newborns. *Biomolecules*, 15(5), 607. <https://doi.org/10.3390/biom15050607>.

INTRODUCTION

Obesity is currently considered an important public health problem, as the global prevalence of this pathology has reached alarming proportions. A particular problem is the increasing prevalence of this pathology among women of reproductive age, with maternal obesity representing a major risk factor for a number of complications of the gestational period and childbirth. Pregnancy, a period of profound physiological changes, is closely linked to maternal metabolic health, and obesity during pregnancy disrupts this balance, increasing the risk of complications such as gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia or fetal macrosomia. Beyond metabolic disturbances, maternal obesity also increases the risk of various obstetric complications such as dystocic labor and cesarean delivery. Obesity disrupts the delicate balance in the production of adipokines, cell signaling proteins produced by adipose tissue, which serve as critical regulators of metabolism, inflammation and various physiological processes, potentially contributing to the pathogenesis of pregnancy complications. Thus, there is a need to develop strategies to improve the health status of both mothers and their offspring by identifying targets for intervention in obese patients.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The prevalence of overweight and obesity among women of reproductive age (18-44 years) has reached alarming levels globally. Obesity, a chronic, complex condition, is characterized by the excessive accumulation of body fat that has a potentially negative impact on health. The most widely used method of classifying obesity is the body mass

index (BMI), which defines overweight as a BMI of 25 kg/m² or more and obesity as a BMI of 30 kg/m² or more, further subdivided into three grades.

Increased prevalence of obesity during the gestational period is associated with an increased incidence of maternal complications such as gestational diabetes mellitus, pregnancy-associated hypertension or preeclampsia, thromboembolic disease, postpartum hemorrhage, surgical wound infections, dystocic labor, and increased rates of cesarean delivery. The presence of these risks reflects altered normal physiological adaptations of pregnancy in the presence of chronic inflammatory status, hormonal and metabolic dysregulation induced by obesity. Understanding the complex relationship between maternal obesity and these pregnancy-associated complications is essential not only for improving maternal and fetal health during pregnancy and childbirth, but also for developing effective prevention and management strategies to mitigate the long-term consequences of obesity on maternal and fetal health.

The impact of maternal obesity also extends to the offspring, altering the intrauterine environment and increasing the risk of macrosomia, congenital anomalies, preterm birth, fetal death and chronic diseases in the descendants. These effects are mediated by changes in maternal metabolism and in the secretion of adipokines - bioactive molecules produced by adipose tissue, now recognized as an active endocrine organ.

Understanding the complex and profound relationship between maternal obesity and fetal and neonatal complications is essential not only for optimizing perinatal care, but also for developing specific strategies to minimize the long-term health risks for the next generation.

In physiological pregnancy, adipose tissue undergoes adaptive remodeling, but in obesity this balance is disrupted, leading to aberrant secretion of adipokines, with a negative impact on the evolution of pregnancy and maternal-fetal health. Understanding these mechanisms is essential for the development of effective prevention and perinatal care strategies.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: Retrospective study of the effects of overweight and obesity on pregnancy outcomes

Aim / Objectives: The aim of the present study is to investigate the presence of correlations between maternal obesity and pregnancy outcomes.

Material and Methods: The retrospective study included 1513 patients who attended the "Dominic Stanca" Obstetrics-Gynecology II Clinic Cluj-Napoca between April 2021 and January 2022 for obstetric care. Patients' data were retrieved from the observation sheets in the hospital archive, following their informed consent. Patients with incomplete data were excluded from the study, leaving 1152 patients after database

revision. Included patients were classified into weight categories: normal weight, overweight and obese using a corrected BMI (body mass index) value.

Comparative analyses were performed to assess the presence of associations between BMI and various pregnancy outcomes: mode of delivery, Apgar score at birth, occurrence of fetal distress, fetal birth weight, presence of pregnancy-associated pathologies and occurrence of postpartum hemorrhage. Descriptive statistical analysis was performed to define the clinical characteristics of patients and neonates. The normal distribution of data was assessed for maternal BMI and newborn weight. Patients were compared based on the mean values of continuous variables using t-test assuming equal variances. For categorical variables, percentages were compared using the chi-square test. Logistic regression was performed to obtain the predictive equation for fetal distress as a function of maternal BMI.

Results: The results of the study show an increase incidence of cesarean births with increasing BMI. Another variable investigated by this study was the occurrence of fetal distress during labor and delivery, and the results of descriptive statistical analysis showed a higher rates of fetal distress among obese patients compared to normal weight and overweight patients. Comparative analysis considering Apgar score as a variable showed correlations between lower Apgar scores and increased maternal BMI.

Conclusions: Obesity is the most common health problem among women of reproductive age and requires long-term care. It can contribute to many pregnancy-related pathologies and can affect both mother and fetus during labor and delivery. The present study shows relationships between the presence of maternal obesity and higher frequency of caesarean births, fetal distress and lower Apgar scores at birth.

Study 2. Experimental study on the effects of hyperlipidic diet with or without flavonoids and antioxidants on adipokines and fetal development

Aim / Objectives: The aim of the study was to use an animal model to investigate the possible influence of obesity and adipokines on the gestation period, offspring development and to assess whether these changes are influenced by the administration of antioxidant agents and flavonoids.

Material and Methods: The present study was conducted using 5 groups of 7 female Wistar albino Wistar rats, after obtaining the approval of the Veterinary Sanitary Commission and the approval of the Ethics Commission of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. The animals were housed in separate cages and maintained under conditions of 65% humidity, 21 °C, 12-hour day/night cycle, with standardized food and water given ad libitum. The control group (Group 1) received a standard rat diet with a lipid content of 5%. The other 4 groups were fed a high-fat diet (DHL - high-fat diet) with a lipid content of 65% for obesity induction. The study groups were divided as follows:

- Group 1 - control group - normal weight pregnant females with an average weight of 300 g;
- Group 2 - obese group - pregnant females fed a high-fat diet (DHL) without supplements;
- Group 3 - obese group - pregnant females fed a high-fat diet (DHL) supplemented with flavonoids (Detralex);
- Group 4 - obese group - pregnant animals fed a high-fat diet (DHL) supplemented with antioxidants (Sel-E-Vit);
- Group 5 - obese group - pregnant females fed a high-fat diet (DHL) and treated with flavonoids (Rutin).

Supplements

Detralex is a commercially available flavonoid drug containing 500 mg of purified flavonoid moiety per tablet, composed of 90% diosmin and 10% hisperidine. Each Group 3 rat received 4.5 mg Detralex daily orally administered by gavage for 21 days (throughout the gestational period).

Sel-E-Vit is a commercially available antioxidant supplement containing sodium selenite 0.05 g and α -tocopherol acetate 5 g per 100 mL of solution. Each rat in Group 4 received 0.3 mL of Sel-E-Vit every two weeks by subcutaneous injection throughout gestation.

Rutin is a commercially available flavonoid supplement containing 500 mg of rutin per tablet. Each rat in Group 5 received 2 mg of rutin per day, administered orally by gavage, for 21 days (throughout the gestational period).

Study timeline and measurements

The study period was 21 days, starting from the first day of gestation. The following measurements were taken at specific time points:

- Day 15 of gestation: venous blood was collected from pregnant females to determine plasma levels of adipokines (leptin and visfatin);
- Days 18-22 of gestation: an ultrasound examination was performed to measure the thickness of adipose tissue in the abdominal wall;
- Offspring: after birth, 10 offspring from each group were selected for evaluation. Measurements included body weight, brain weight, and anthropometric parameters (head length, head width, spine length, distance between shoulder blades, length of tail bones). Adipokine levels in the brain tissue of offspring were also determined. Brain tissue samples were collected for electron microscopic analysis to identify ultrastructural changes..

Measurement methods

Plasma levels of leptin and visfatin were determined using ELISA kits. Brain tissue adipokine levels were also determined using ELISA kits. Body weights of pregnant females and offspring were determined using digital scales with an accuracy of 0.01 g. Abdominal wall thickness was determined using an ultrasound scanner equipped with a 7.5 MHz linear transducer.

Electron microscopy

To study brain structure, frontal cortex samples were taken from two control and three treated groups. The samples were prepared to be analyzed using electron microscopy, following the steps: pre-fixed, washed and post-fixed, then the samples were dehydrated and infiltrated with epoxy resin solution in acetone. The blocks were polymerized, then sections with a thickness of 60-80 nm were made. The sections were examined with a Jeol JEM-100CX II transmission electron microscope (Jeol, Tokyo, Japan) equipped with a Mega View G3 camera (emsis, Münster, Germany).

Statistical analysis

Means and standard deviation (SD) were calculated for all continuous variables. The t-test for independent samples, assuming equal variances, was used to compare the means between the groups receiving the high-fat diet (HFD) with supplements and the control group, and the group receiving HFD alone, respectively. Also, for each parameter, a comparison of the means between the control group and the DHL-only group was performed to assess the effect of the high-fat diet on mothers and offspring.

Results: It was observed that the high lipid diet induced a significant increase in body weight in females, with a statistically significant difference between the weights of females in the control group and those receiving the high lipid diet. This difference was also maintained for females receiving a flavonoid compound (Rutin and Detralex) in addition to the high lipid diet, and between the control group and the group receiving an antioxidant compound (Sel-E-Vit). The weight of animals in the group receiving the flavonoid compound Rutin in addition to the high lipid diet was significantly greater than the weight of those in the group receiving DHL alone. The presence of obesity was also assessed by measuring abdominal wall thickness. A statistically significant difference was observed between the control group and the other groups of animals, with abdominal wall thickness being greater in the high-fat diet groups. Another parameter investigated in the present study was the level of the adipokines leptin and visfatin. The results of the study show that adipokine levels are influenced by the level of obesity, revealing significantly higher levels of leptin in the group of females who received high-fat diet compared to the control group. The study data also showed that leptin levels were not influenced by administration of bioflavonoid compounds (Detralex) or antioxidants, but were significantly higher in the group of animals receiving the natural flavonoid Rutin in combination with the high-fat diet. The levels of the second molecule investigated in the study, visfatin, are influenced

by the presence of obesity, increased during pregnancy and in pregnancies with associated pathologies. The results of the study in terms of weight show that maternal obesity during pregnancy influences birth weight, with the offspring of females in the high lipid diet group having significantly higher weights compared to offspring in the control group. The other groups of animals, which received a flavonoid or antioxidant compound in addition to the high-fat diet, had significantly lower birth weights than the offspring in the group of females receiving the lipid diet alone and even compared to the offspring in the control group. Results of brain assessments in the offspring of the study groups: normal aspects of brain substance were observed in the control group, in contrast to the high-fat diet group, where abnormalities of both neurons and mitochondria were identified. Significant changes were also observed in the offspring from the flavonoid-supplemented female groups.

Conclusions: A high-fat diet leads to increased weight gain in females and larger offspring compared to the control group, as maternal obesity is already known to favor macrosomia. Obesity also causes changes in brain tissue in offspring that may have long-term consequences. The levels of molecules produced by adipose tissue (adipocytokines) increase in relation to the level of obesity and are implicated in the development of pregnancy-related pathologies and in influencing the effects of obesity on offspring. The study also highlights the possible adverse effects of flavonoid compounds on pregnancy and offspring development, opening the prospect of future research on the benefits and risks of the use of these compounds during gestation.

Study 3. Prospective study on the effects of overweight and obesity on adipocytokine levels and pregnancy outcomes

Aim / Objectives: This study aimed to assess dynamic changes in circulating levels of adiponectin, visfatin, ghrelin and leptin in obese pregnant women at two key time points: mid-pregnancy (18-22 weeks of amenorrhea) and at delivery.

As secondary objectives

- analyzing the correlations between maternal serum adipokine levels and clinically relevant parameters (BMI, abdominal wall thickness, cord blood adipokine levels and birth weight);
- highlighting the complex interactions between adipokines and maternal-fetal outcomes in normal weight, overweight and obese pregnancies;

Material and Methods: A prospective case-control study was conducted from January 2021 to December 2022, including patients monitored in the Obstetrics-Gynecology Clinic II “Dominic Stanca” Cluj-Napoca. The study included 81 patients who met the inclusion criteria: pregnant women between 18 and 22 weeks of amenorrhea, with a BMI between 18.80 kg/m² and 45.72 kg/m² (normoponderale, overweight and obese), after signing informed consent. At inclusion, only patients without known associated

pathologies were selected. A total of 7 patients were excluded due to delivery in other medical facilities or non-attendance at scheduled check-ups, resulting in a final cohort of 74 participants. The patients were categorized according to their preconception BMI (BMI at conception) into underweight, normal, overweight and obese, knowing their initial weight: G_0 .

Exclusion criteria: pre-existing hypertension or diabetes mellitus, gestational age outside the range 18-22 weeks, refusal to participate in the study, multiple pregnancies. Included patients had blood samples for determination of adipokine levels taken at the time of enrollment (18-22 weeks of amenorrhea) and at delivery. BMI was calculated, abdominal wall thickness was measured at the white line, approximately 2 cm above the umbilicus, both in inspiration and expiration, and fetal biometric ultrasound evaluation was performed using Toshiba Aplio 300 equipment. Processing of blood samples for adipokine determination was performed using ELISA kits. Statistical analysis used descriptive statistical methods including percentages, means and standard deviations for both categorical and continuous variables.

Results: The study results show a strong link between maternal adiposity and changes in adipokine profiles, which may in turn influence fetal metabolic adaptations. The analyses confirmed that maternal obesity is associated with a significant reduction in adiponectin levels and increases in leptin and visfatin levels, both in mid-pregnancy (18-22 weeks of amenorrhea) and at birth. Cord blood analysis showed that fetal adiponectin levels remain relatively constant regardless of maternal BMI category. In contrast, cord blood leptin levels were significantly higher in infants born to overweight and obese mothers compared to those born to normal-weight mothers, reflecting maternal metabolic status and increased adiposity. The study also assessed maternal abdominal wall thickness (GPA) as a surrogate marker of adiposity. As expected, GPA measured in both inspiration and expiration increased significantly with increasing BMI. When stratified by fetal growth status, GPA was significantly higher in pregnancies with gestational age-adjusted (AGA) fetuses compared to those with small for gestational age (SGA) fetuses

Conclusions: The results of the study demonstrate that maternal obesity is associated with significant changes in adipokine profiles, reflected by decreased levels of adiponectin and increased levels of leptin and visfatin. These changes are accompanied by alterations in cord blood levels of leptin and ghrelin, as well as increased maternal abdominal wall thickness, emphasizing the complex interplay between maternal adiposity and the fetal metabolic environment. These results support the potential of maternal adipokines and their association with adiposity indices as valuable biomarkers for predicting adverse pregnancy outcomes and long-term metabolic risks for offspring.

GENERAL CONCLUSIONS

Maternal obesity is a significant modifiable risk factor for adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, acting through mechanisms involving adipokine dysregulation, low-grade systemic inflammation and altered intrauterine environment. The convergence of experimental and clinical evidence in this thesis emphasizes the urgency of addressing obesity before and during pregnancy.

Although antioxidant and flavonoid supplements offer theoretical benefits, the findings in animal experimentation may represent an important signal of a possible adverse effect on mother and fetus if associated with a high lipid diet. We mention this as a signal only, further cohort studies in humans are needed to validate or invalidate this observation.

Targeted strategies that focus on optimising preconception health, early pregnancy interventions and personalised risk assessment using adipokine biomarkers as biomarkers hold promise for mitigating the intergenerational cycle of metabolic disease.

Ultimately, promoting maternal metabolic health is not just an obstetrical endeavour. It is an imperative public health goal, essential to protect the health of future generations.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF DOCTORAL RESEARCH

This doctoral research provides significant original contributions to the growing body of knowledge on the impact of maternal obesity on pregnancy outcomes and neonatal outcomes, in particular by exploring adipokine dynamics and effects of antioxidant and flavonoid supplementation during gestation.

The innovative aspects of this research can be summarized as follows:

1. Integrated multimodal approach combining experimental and clinical research

This thesis uniquely integrates experimental animal models, prospective clinical study, and retrospective analysis of patients enrolled in the study to provide a comprehensive picture of the effects of maternal obesity at the biological, clinical, and epidemiologic levels.

Cross validation of findings between models increases the robustness of the conclusions and represents a methodological advance compared to previous studies, which have often focused on a single aspect (animal or clinical).

2. New insights into the role of flavonoids during pregnancy

A particularly original contribution of this research is the critical examination of flavonoid supplementation during maternal exposure to a high-fat diet. Contrary to

common assumptions about the universal antioxidant benefits of flavonoids, experimental study in laboratory cohorts revealed potential adverse effects on offspring development, including altered anthropometric parameters and ultrastructural brain changes.

To current knowledge, few studies have rigorously evaluated the effects of flavonoids under obesogenic conditions during gestation, making this an important new line of research.

3. Advanced analysis of adipokine profiles in both mothers and newborns

The clinical research conducted in this thesis has advanced the field by systematically analyzing several molecules (adiponectin, leptin, visfatin and ghrelin) at two key time points - mid-pregnancy and at birth - in both maternal and umbilical cord blood. This two-time point, two-compartment approach provides new insights into the dynamic changes in adipokine during gestation and their correlations with neonatal anthropometric data. In particular, the identification of reduced neonatal ghrelin levels associated with maternal obesity adds a new dimension to our understanding of early metabolic programming.

4. Identification of adipokines as potential early biomarkers for metabolic risk

By correlating maternal adipokine levels with pregnancy outcomes and neonatal parameters, this research suggests the clinical utility of adipokines as early predictive biomarkers for metabolic risk. While the predictive role of adipokines has been proposed in other contexts, this thesis provides a coherent and systematic framework that correlates maternal obesity, adipokine imbalance, and early-life health risks in a way that can inform future clinical practice and personalized prenatal care.

5. Critically evaluating current hypotheses and opening new avenues of research

This research challenges several prevailing hypotheses, such as the uncritical use of antioxidant supplements during pregnancy and the underestimated role of visfatin and ghrelin in fetal development.

The research opens new directions for future studies on:

- Safety and efficacy of pregnancy supplementation under conditions of metabolic stress.
- Longitudinal monitoring of children exposed to maternal obesity, assessing the persistence of early adipokine changes.