

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
TIMISOARA  
FACULTY OF GENERAL MEDICINE  
DISCIPLINE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**BELOVAN BILIANA-ALEXANDRA**



# **DOCTORAL THESIS**

**MATERNAL DYSLIPIDEMIA AND CHRONIC METABOLIC  
INFLAMMATION- PRECURSORS IN GESTATIONAL  
DIABETES AND FETAL ATHEROSCLEROSIS**

Scientific Coordinator  
**PROF. UNIV. DR. HABIL. SAS IOAN**

**Timisoara  
2025**

The thesis opens by situating cardiovascular disease (CVD) within the developmental-origins-of-health-and-disease (DOHaD) paradigm, arguing that the aetiologic timeline of atherosclerosis, hypertension, and myocardial dysfunction is set in motion long before birth. It synthesises three decades of epidemiology showing that prenatal insults—ranging from maternal under-nutrition to gestational diabetes mellitus (GDM)—forecast childhood arterial stiffness and endothelial dysfunction. By stressing that cardiovascular “age” accelerates *\*in utero\**, the author reframes primary prevention as a life-course endeavour that must begin with maternal–fetal health optimisation. This introductory argument is underpinned by mechanistic studies in animal models demonstrating that maternal dyslipidaemia and systemic inflammation trigger epigenetic and metabolic cascades that remodel fetal vasculature and myocardium. The thesis therefore positions pregnancy not as a benign metabolic interlude, but as a critical window during which maternal physiology programs the cardiovascular destiny of two generations—mother and child—simultaneously. Such a premise justifies the intensive biochemical, imaging, and statistical scrutiny that follows in later chapters.

Chapter 1 provides a rigorous review of maternal lipid metabolism across gestation, describing the normal biphasic pattern in which total cholesterol and triglycerides rise 200–300 % by the third trimester to support placental steroidogenesis and fetal growth. It emphasises that physiologic hyperlipidaemia can cross the threshold into pathology when exaggerated by obesity, insulin resistance, or hereditary dyslipidaemias. The author details how elevated very-low-density lipoprotein (VLDL) particles deliver excessive free fatty acids and apolipoprotein-B-containing remnants to the placenta, overwhelming trophoblastic processing and increasing trans-placental lipid flux to the fetus. Animal data are marshalled to show that this substrate surplus accumulates as intramyocardial lipid droplets, uncouples mitochondrial respiration, and precipitates reactive-oxygen-species production—all precursors of contractile inefficiency. By dissecting lipid-handling transporters such as FATP-4, ABCA-1, and lipoprotein lipase, the review illuminates why placental adaptations that evolved to secure energy substrate can become maladaptive when maternal lipids soar beyond

evolutionary norms.

Equally comprehensive is the discussion of inflammation, endothelial activation, and placental crosstalk. Drawing on single-cell atlases and cytokine-profiling studies, the thesis depicts a delicate immunologic choreography in normal pregnancy—decidual natural-killer cells, regulatory-T cells, and M2 macrophages remodel spiral arteries while restraining trophoblast rejection. It then contrasts this equilibrium with the pro-inflammatory milieu of metabolic syndrome, where elevated tumour-necrosis-factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) uncouple endothelial nitric-oxide synthase, up-regulate adhesion molecules, and stimulate syncytiotrophoblast release of anti-angiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng). These molecules diffuse into the maternal circulation, collapsing VEGF and TGF- $\beta$  signalling, and cascade into systemic endothelial dysfunction—a pathognomonic feature of pre-eclampsia. The author argues that similar molecular messengers diffuse across the intervillous space to the fetus, priming endothelial progenitors for proliferation and thickening the intima-media layer of the fetal aorta, thereby forging a direct biochemical bridge between maternal inflammation and fetal vascular remodelling.

Chapter 4 shifts focus to technological advances that make *\*in-utero\** cardiovascular phenotyping feasible. The thesis reviews high-resolution trans-abdominal ultrasound techniques capable of resolving fetal abdominal-aorta intima-media thickness (aIMT) with sub-0.1 mm precision as early as 24 weeks' gestation. It further outlines the role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography and spatio-temporal image correlation (STIC) for quantifying global longitudinal strain, ejection fraction, and myocardial performance index in the beating fetal heart. The author underscores how these imaging platforms, once experimental curiosities, now provide reproducible, operator-independent data—bolstered by artificial-intelligence-assisted edge detection—that transform speculative links between maternal milieu and fetal cardiovascular phenotype into quantifiable endpoints. Such methodological rigour paves the way for the thesis's special-part studies, which integrate serial maternal biomarker panels with contemporaneous fetal vascular and myocardial imaging to explore cause-effect relationships.

Study 1 prospectively enrolled 197 singleton pregnancies and interrogated the

impact of maternal metabolic–inflammatory risk profiles on fetal aIMT measured precisely at 28 weeks. Rigorous exclusion of chronic hypertension, pre-existing diabetes, and structural anomalies ensured that dyslipidaemia and low-grade inflammation were isolated as primary exposures. Compound Score 2—an integrated index combining body-mass index, triglycerides, LDL-cholesterol, TNF- $\alpha$ , and hsCRP—emerged as the strongest independent predictor of elevated fetal aIMT, yielding an impressive c-statistic of 0.83. Each 10 mg/dL rise in maternal triglycerides was associated with a 0.45 percentage-point decrement in fetal left-ventricular strain, while every 1 pg/mL increment in TNF- $\alpha$  increased fetal aIMT by 0.09 mm. The author’s meticulous regression models, validated by bootstrap resampling, convincingly demonstrate that inflammation magnifies the vascular harm of dyslipidaemia, arguing for composite rather than single-marker screening in prenatal care.

Study 1 also reveals compelling obstetric correlations: mothers whose fetuses showed aIMT in the  $\geq 90$ th percentile carried substantially higher risks of gestational hypertension and pre-eclampsia, and their neonates were disproportionately macrosomic. Despite delivering at slightly later gestations and higher birthweights, these infants paradoxically exhibited lower one-minute Apgar scores, hinting at peripartum haemodynamic stress. Clinically, these findings imply that fetal aIMT functions as a dual biomarker—signalling both maternal endothelial compromise and fetal arterial ageing. The thesis argues that routine measurement of aIMT at late mid-gestation could inform obstetric decision-making, prompting earlier induction or intensified monitoring in pregnancies where both maternal and fetal circulations show early signs of strain.

Study 2 pivots to fetal myocardial function, recruiting 76 dyads for mid-gestation (20–24 weeks) speckle-tracking assessments synchronised with fasting maternal lipid panels. The stratification threshold of triglycerides  $\geq 150$  mg/dL—drawn from obstetric reference intervals—proved highly discriminative: dyslipidaemic mothers bore fetuses with a 6.3-percentage-point reduction in left-ventricular global longitudinal strain and a 3-point fall in ejection fraction, compared with controls. Intriguingly, stroke volume and cardiac output were paradoxically higher, accompanied by mild ventricular dilatation—findings interpreted as compensatory eccentric remodelling that preserves forward flow despite declining contractile efficiency. The study thereby documents the earliest functional fingerprints of maternal dyslipidaemia on the fetal heart, preceding any overt

growth aberrations or Doppler abnormalities that would otherwise prompt clinical alarm.

Sex-specific analyses in Study 2 uncover greater vulnerability among male fetuses, whose strain deteriorated by an additional 2 percentage points relative to females when exposed to comparable maternal triglyceride loads. The thesis postulates that male placentas, with higher lipoprotein-receptor expression and lower antioxidant buffering, facilitate greater lipid influx and oxidative stress in male fetuses. This sexual dimorphism raises the possibility of tailored surveillance strategies—earlier neonatal echocardiography or lifestyle counselling—based on fetal sex in pregnancies complicated by maternal metabolic syndrome. Such precision obstetrics, the author argues, could attenuate sex-disparate trajectories in adult cardiovascular morbidity documented in epidemiological cohorts.

Study 3 contributes a longitudinal dimension by re-sampling 90 pregnancies at both 24–26 weeks and 32–34 weeks, capturing dynamic changes ( $\Delta$ ) in triglycerides and hsCRP. Mothers exhibiting simultaneous high  $\Delta$ TG ( $>30$  mg/dL) and high  $\Delta$ hsCRP ( $\geq 0.3$  mg/L) formed a composite “High-Risk” subgroup whose fetuses amassed an additional 0.16 mm of aIMT and lost 4.3 percentage points of strain between scans—double the progression seen in the “Stable” subgroup. Multiple-regression confirmed  $\Delta$ TG and  $\Delta$ hsCRP as co-dominant predictors of vascular thickening, overshadowing static BMI or age. This temporal lens underscores that the \*trajectory\* of metabolic-inflammatory escalation, rather than a single snapshot, best forecasts fetal cardiovascular adaptation, advocating for interval testing akin to glucose-tolerance protocols used in managing GDM.

The thesis synthesises these three studies into a coherent mechanistic model: exaggerated third-trimester lipogenesis, amplified by adiposity-driven inflammation, unleashes a surge of triglyceride-rich lipoproteins and cytokines that breach placental barriers, remodel fetal endothelial and myocardial tissues, and initiate a cycle of intima-media thickening and eccentric ventricular dilation. Compensatory haemodynamics sustain birthweight and Apgar indices within normal limits, masking subclinical cardiovascular ageing that only imaging can reveal. The author labels this process “silent prenatal remodelling,” warning clinicians not to equate a healthy perinatal phenotype with the absence of programmed cardiovascular risk.

Implications for clinical screening are explicit: the thesis advocates universal

fasting lipid profiles at booking and again at 24-28 weeks, paired with hsCRP and, where resources permit, TNF- $\alpha$ . Pregnancies crossing a triglyceride threshold of 150 mg/dL or a Compound Score 2 above 6.2 would trigger a tiered response—dietary and exercise counselling, intensified metabolic monitoring, and targeted fetal ultrasound focusing on aIMT and strain metrics. The author stresses that such an algorithm aligns with cost-effectiveness principles, given that laboratory assays are inexpensive relative to the lifelong costs of cardiometabolic disease, and ultrasound expertise is increasingly available even in low-resource settings.

Lifestyle modification—Mediterranean-style diet, structured moderate-intensity exercise, omega-3 supplementation—is promoted as first-line, supported by evidence that these interventions can curb gestational triglyceride rises by 20–25 %. The thesis cautiously explores pharmacologic frontiers: hydrophilic statins like pravastatin, bile-acid sequestrants, and emerging apo-CIII inhibitors show promise in pilot trials without teratogenic signals but require randomised testing with fetal-centric endpoints. By prioritising maternal–fetal dyad safety, the author avoids paternalistic risk aversion while recognising that a blanket “no-drug” stance may deprive high-risk pregnancies of meaningful preventive therapy.

The thesis cites cord-blood methylomics showing hyper-methylation of Krüppel-like factor-2 and endothelial-nitric-oxide-synthase promoters in fetuses exposed to maternal hyperlipidaemia, changes functionally linked to reduced endothelial quiescence and propagating intima–media expansion. Histone-acetylation data further suggest that acyl-CoA abundance in dyslipidaemic pregnancies fuels chromatin remodelling in vascular-smooth muscle. These epigenetic marks may persist postnatally, seeding a pro-atherogenic transcriptome. Such mechanistic depth bolsters the thesis’s call for periconception nutritional counselling, folate-replete diets, and possibly methyl-donor supplementation to dampen maladaptive epigenetic programming.

thesis proposes serial vascular and cardiac imaging of offspring at six months, four years, and adolescence to track the durability of prenatal vascular thickening and myocardial strain deficits. By integrating these data with lifestyle surveillance—dietary patterns, physical activity, blood pressure, lipid panels—the research team intends to chart life-course trajectories and identify modifiable inflection points. Such a cohort

would provide invaluable evidence on whether prenatal cardiovascular phenotypes predict paediatric hypertension or metabolic syndrome, enabling pre-emptive interventions well before adult disease manifests.

The thesis aligns its recommendations with American Heart Association calls for a “fourth trimester” cardiovascular check-up, arguing that lipid and inflammation screening should extend into postpartum care to protect mothers as well as future pregnancies. Health-economic modelling, though preliminary, indicates that universal postpartum lipid testing and early statin initiation could avert tens of thousands of myocardial infarctions and strokes per birth cohort over thirty years, at a cost beneath widely accepted quality-adjusted-life-year thresholds. Such evidence equips policymakers with fiscal rationale to integrate maternal lipid management into national non-communicable-disease strategies.

Technological innovation is another pillar. Artificial-intelligence pipelines described in the thesis can segment fetal four-chamber views, quantify chamber volumes, and flag abnormal strain patterns within seconds, reducing operator burden and standardising measurements across centres. The author envisions a future where cloud-based platforms aggregate anonymised fetal cardiovascular datasets, enabling machine-learning models that predict risk from as early as the booking scan using maternal demographics, biochemistry, and low-resolution ultrasounds. Such democratisation of expertise could bring precision obstetrics to underserved regions, narrowing global disparities in maternal and child cardiovascular health.

Limitations are candidly acknowledged: the single-centre Romanian cohort may not capture ethnic or socioeconomic heterogeneity, speckle-tracking algorithms exhibit vendor variability, and certain confounders—dietary intake, physical activity, environmental pollutants—were not comprehensively quantified. Nonetheless, methodologic strengths—prospective design, rigorous imaging protocols, duplicate biochemical assays, and multivariable analyses with bootstrapped confidence intervals—lend robustness. The author proposes multi-site consortia and harmonised protocols as next steps to confirm generalisability and refine biomarker cut-offs across populations.

Interdisciplinary collaboration emerges as a recurring theme. The thesis calls for maternal–fetal cardiology teams that include obstetricians, paediatric cardiologists,

sonographers, dietitians, and public-health scientists. Such teams would shepherd women from pre-conception counselling through postpartum cardiovascular follow-up, ensuring continuity of care. Embedded within these teams, implementation scientists would evaluate uptake, fidelity, and scalability of lipid-inflammation screening algorithms, translating research into practice without widening health inequities.

The broader scientific contribution lies in validating fetal aIMT and myocardial strain as sensitive, reproducible endpoints for antenatal cardiovascular trials. By demonstrating dose–response relationships with maternal metabolic-inflammatory trajectories, the thesis establishes these metrics as surrogate outcomes capable of detecting intervention benefits within the timeframe of pregnancy. This capability could accelerate the testing of nutraceuticals, lifestyle programmes, and safe pharmacotherapies, shortening the bench-to-bedside pipeline in preventive cardiology.

In conclusion, this thesis delivers a meticulously researched, methodologically sound, and clinically impactful examination of how maternal lipid and inflammatory milieus sculpt fetal vascular and myocardial architecture. Through three complementary studies, it shows that exaggerated triglyceride rises and systemic inflammation from mid-gestation onward thicken the fetal aortic wall and erode myocardial deformation—changes invisible to routine obstetric metrics yet portentous for lifelong cardiovascular health. By integrating biochemical trajectories with cutting-edge imaging, the work not only elucidates mechanisms but also charts practical screening and intervention pathways. Its recommendations—from universal lipid panels and compound biomarker scores to AI-assisted fetal imaging and interdisciplinary care models—lay a clear roadmap toward a preventive obstetrics paradigm. Ultimately, the thesis advances the bold proposition that bending the global curve of cardiovascular disease must begin in the womb, with mothers and clinicians as co-architects of a healthier cardiovascular future for the next generation.



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABES”  
TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**BELOVAN BILIANA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**DISLIPIDEMIA MATERNA SI INFLAMATIA CRONICA  
METABOLICA- PRECURSORI IN DEZVOLTAREA  
DIABETULUI GESTATIONAL SI ATEROSCLEROZEI FETALE**

Coordonator Științific

**PROF. UNIV. DR. HABIL. SAS IOAN**

**Timisoara  
2025**

Teza debutează plasând boala cardiovasculară (BCV) în cadrul paradigmei „originii dezvoltării sănătății și bolii” (DOHaD), argumentând că linia etiologică a aterosclerozei, hipertensiunii și disfuncției miocardice este pusă în mișcare cu mult înainte de naștere. Autorul sintetizează trei decenii de epidemiologie care arată că agresiunile prenatale – variind de la subnutriția maternă la diabetul gestațional (GDM) – prevestesc rigidizarea arterială din copilărie și disfuncția endotelială. Subliniind că „vârsta” cardiovasculară se accelerează \*in utero\*, autoarea redefineste prevenția primară ca un demers de-a lungul vieții ce trebuie să înceapă cu optimizarea sănătății materno-fetale. Această premisă este susținută de studii mecanistice pe modele animale care demonstrează că dislipidemia maternă și inflamația sistemică declanșează cascade epigenetice și metabolice ce remodelează vasculatura și miocardul fetal. Prin urmare, sarcina nu mai este privită ca un interludiu metabolic benign, ci ca o fereastră critică în care fiziologia maternă programează simultan destinul cardiovascular al două generații – mamă și copil. Un asemenea fundament justifică examinarea biochimică, imagistică și statistică intensă prezentată în capitolele ulterioare.

Capitolul 1 oferă o trecere în revistă riguroasă a metabolismului lipidic matern pe parcursul gestației, descriind modelul bifazic normal în care colesterolul total și trigliceridele cresc cu 200–300 % până în trimestrul trei pentru a susține steroidogeneza placentară și creșterea fetală. Teza evidențiază că hiper-lipidemia fiziologică poate depăși pragul patologic atunci când este accentuată de obezitate, rezistență la insulină sau dislipidemii ereditare. Autorul detaliază modul în care particulele VLDL ridicate livrează acizi grași liberi și resturi apoB-pozitive placentei, supraîncărcând procesarea trofoblastică și crescând fluxul lipidic transplacentar către făt. Datele animale sunt aduse ca dovadă că acest surplus substrat se acumulează sub formă de picături lipidice intramiocardice, decuplează respirația mitocondrială și precipită producția de specii reactive de oxigen – precursori ale ineficienței contractile. Prin disecarea transportorilor de lipide, cum ar fi FATP-4, ABCA-1 și lipoprotein-lipaza, capitolul arată de ce adaptările placentare, evaluate inițial pentru a securiza substrat energetic, devin maladaptive când lipidele materne depășesc normele evolutive.

La fel de cuprinzătoare este discuția despre inflamație, activare endotelială și

dialog placentar. Pe baza atlaselor unicelulare și a profilărilor citokinice, teza descrie coregrafia imunologică fină a unei sarcini normale – celule NK deciduale, limfocite T reglatoare și macrofage M2 remodelează arterele spirale aflându-se în același timp într-un echilibru de toleranță embrionară. Contrastând cu acest echilibru, se prezintă mediul pro-inflamator al sindromului metabolic, unde TNF- $\alpha$  și hsCRP ridicate decuplează eNOS, up-reglează moleculele de adeziune și stimulează eliberarea de sFlt-1 și sEng de către sincitiotrofoblast. Aceste molecule difuzează în circulația maternă, colapsând semnalizarea VEGF și TGF- $\beta$  și declanșând disfuncția endotelială – trăsătură patognomonică a pre-eclampsiei. Autorul argumentează că mesageri similari traversează spațiul intervilos către făt, pregătind endoteliul pentru proliferare și îngroșând stratul intima-media al aortei fetale, creând astfel o punte biochimică directă între inflamația maternă și remodelarea vasculară fetală.

Capitolul 4 mută focalizarea spre progresele tehnologice care fac posibil fenotiparea cardiovasculară \*in utero\*. Teza trece în revistă tehnici ultrasonografice cu rezoluție înaltă capabile să măsoare aIMT fetal încă de la 24 săptămâni cu o precizie axială sub 0,1 mm. Este descris rolul speckle-tracking-ului bidimensional și al STIC pentru cuantificarea strain-ului longitudinal global, a fracției de ejeție și a indicelui de performanță miocardică. Autoarea subliniază că aceste platforme, odată curiozități experimentale, furnizează acum date reproductibile, iar algoritmi de detecție AI reduc variabilitatea operatorului – transformând legăturile speculative dintre mediul matern și fenotipul cardiovascular fetal în capete de măsurare cuantificabile. Această rigoare metodologică deschide drumul studiilor speciale care urmează, integrând paneluri de biomarkeri materni cu imagini vasculare și miocardice fetale contemporane.

Studiul 1 a înrolat prospectiv 197 de sarcini unice și a analizat efectul profilurilor metabolico-inflamatorii maternelor asupra aIMT la 28 săptămâni. Excluderea strictă a hipertensiunii cronice, diabetului preexistent și anomaliilor structurale a permis izolarea dislipidemie și inflamației ca expuneri principale. Compound Score 2 – un index integrat ce combină IMC, trigliceride, LDL-c, TNF- $\alpha$  și hsCRP – a fost cel mai puternic predictor independent al aIMT fetale crescute, cu un c-statistic de 0,83. Fiecare creștere de 10 mg/dL a trigliceridelor maternelor s-a asociat cu reducerea strain-ului LV fetal cu 0,45 puncte procentuale, iar fiecare 1 pg/mL de TNF- $\alpha$  a crescut aIMT cu 0,09 mm. Modelele riguroase, validate prin bootstrap, demonstrează convingător că inflamația amplifică dauna vasculară indusă de dislipidemie, pledând pentru screening

compozit, nu uniparametric, în îngrijirea prenatală.

Același studiu dezvăluie corelații obstetricale sugestive: mamele ale căror fete prezintă aIMT  $\geq 90$  percentilă au risc sporit de hipertensiune gestațională și pre-eclampsie, iar nou-născuții lor sunt mai frecvent macrosomi. Deși nasc la gestații ușor mai avansate și cu greutate mai mari, acești nou-născuți au scoruri Apgar la 1 minut mai mici, sugerând stres hemodinamic peripartum. Clinic, rezultatele indică faptul că aIMT fetal funcționează ca biomarker dual – semnalând atât compromiterea endotelială maternă, cât și îmbătrânirea arterială fetală. Teza propune integrarea măsurării aIMT în rutina de la 28 săptămâni pentru a ghida deciziile obstetricale privind inducerea sau monitorizarea intensificată.

Studiul 2 se concentrează pe funcția miocardică fetală, recrutând 76 de dyade pentru evaluări speckle-tracking la 20–24 săptămâni sincronizate cu profiluri lipidice materne. Pragul de trigliceride  $\geq 150$  mg/dL s-a dovedit foarte discriminant: mamele dislipidemice au generat fete cu o reducere a strain-ului LV de 6,3 puncte procentuale și o scădere a fracției de ejeție de 3 puncte față de controale. Surprinzător, volumul sistolic și debitul cardiac au fost mai mari, însoțite de dilatație ventriculară moderată – interpretate ca remodelare excentrică compensatorie care menține fluxul în fața eficienței contractile scăzute. Studiul documentează astfel primele amprente funcționale ale dislipidemiei materne asupra inimii fetale, înainte de apariția anomaliilor Doppler sau de creștere.

Analizele pe sexe din Studiul 2 arată vulnerabilitate mai mare la fătul masculin, al cărui strain s-a deteriorat cu încă 2 puncte procentuale față de cel feminin la expuneri lipidice similare. Teza postulează că placentele masculine exprimă mai mulți receptori pentru lipoproteine și dispun de o tamponare antioxidantă mai slabă, facilitând un influx lipidic crescut și stres oxidativ accentuat. Această dimorfie sexuală sugerează strategii de supraveghere diferențiată – ecografii neonatale timpurii sau consiliere stil de viață – bazate pe sexul fetal în sarcinile cu sindrom metabolic matern.

Studiul 3 adaugă o dimensiune longitudinală prin re-eșantionarea a 90 de sarcini la 24–26 și 32–34 săptămâni, captând dinamica  $\Delta$ TG și  $\Delta$ hsCRP. Mamele cu  $\Delta$ TG  $> 30$  mg/dL și  $\Delta$ hsCRP  $\geq 0.3$  mg/L au avut fete cu creșteri suplimentare de 0.16 mm aIMT și scăderi de 4.3 puncte de strain între vizite—dublu față de subgrupul stabil. Regresia multiplă a confirmat  $\Delta$ TG și  $\Delta$ hsCRP drept co-predictori dominanți ai

îngroșării vasculare, depășind IMC sau vârsta. Această lentilă temporală evidențiază că \*traectoria\* escaladării metabolico-inflamatorii, nu o valoare izolată, prezice cel mai bine adaptarea cardiovasculară fetală, pledând pentru testări seriate asemănătoare protocolului OGTT din GDM.

Teza sintetizează cele trei studii într-un model mecanistic coerent: lipogeneza exagerată a trimestrului trei, amplificată de inflamația asociată adiposității, eliberează un val de lipoproteine bogate în TG și citokine ce traversează bariera placentară, remodelează endoteliul și miocardul fetal și inițiază un cerc de îngroșare intima–media și dilatație ventriculară excentrică. Hemodinamica compensatorie menține greutatea la naștere și scorurile Apgar în limite normale, mascând îmbătrânirea cardiovasculară subclinică vizibilă doar imagistic. Autorul numește procesul „remodelare prenatală silențioasă” și avertizează clinicienii să nu confunde un fenotip perinatal sănătos cu absența riscului cardiovascular programat-.

Implicarea clinică este explicită: teza pledează pentru profil lipidic à jeun universal la booking și repetat la 24–28 săptămâni, alături de hsCRP și, unde resursele permit, TNF- $\alpha$ . Depășirea pragului de 150 mg/dL TG sau a unui Compound Score 2 >6.2 ar declanșa un răspuns în trepte – consiliere nutrițională și exercițiu, monitorizare metabolică intensificată și ecografie focalizată pe aIMT și strain fetal. Autorul subliniază că un astfel de algoritm se aliniază principiilor cost-eficacității, dat fiind că analizele de laborator sunt ieftine comparativ cu costurile pe viață ale BCV, iar expertiza imagistică devine din ce în ce mai accesibilă.

Strategiile intervenționale sunt analizate echilibrat. Modificarea stilului de viață – dietă de tip mediteranean, exercițiu moderat structurat, suplimentare cu omega-3 – este promovată ca linie întâi, susținută de dovezi că aceste intervenții pot frâna creșterea TG gestaționale cu 20–25 %. Teza explorează prudent frontiera farmacologică: statinele hidrofille (pravastatin), sechestrantele de acizi biliari și inhibitorii apo-CIII par promițătoare în studii pilot fără semnal teratogen, dar necesită testare randomizată cu end-pointuri fetale. Prin prioritizarea siguranței „dyadei” mamă-făt, autoarea evită aversiunea paternalistă la risc, recunoscând totodată că un refuz categoric al medicației poate priva sarcinile de risc crescut de terapie preventivă semnificativă.

Dovezile epigenetice adâncesc înțelegerea mecanistică. Teza citează

metilomica sângelui de cord arătând hiper-metilarea promotorilor KLF-2 și eNOS la fetuși expuși dislipidemiei materne, modificări legate funcțional de reducerea quiescenței endoteliale și extinderea intima-media. Datele privind acetilarea histonelor sugerează că abundența acil-CoA în sarcinile dislipidemice alimentează remodelarea cromatinei în mușchiul vascular, marcând transcriptomic un fenotip pro-aterogen. Aceste semne epigenetice persistă postnatal, întărind apelul tezei pentru consiliere periconcepțională, diete bogate în folat și eventual suplimentare cu donori de metil pentru a atenua programarea maladactivă.

Planurile de urmărire longitudinală sunt articulate clar. Teza propune imagistică vasculară și cardiacă serială la 6 luni, 4 ani și adolescență pentru a urmări durabilitatea îngroșării vasculare prenatale și a deficitului de strain. Integrând aceste date cu supravegherea stilului de viață – alimentație, activitate fizică, tensiune arterială, lipide – echipa intenționează să cartografieze traiectoriile pe parcursul vieții și să identifice puncte inflexionale modificabile. Un astfel de cohort ar furniza dovezi inestimabile despre dacă fenotipurile cardiovasculare prenatale prevestesc hipertensiune pediatrică sau sindrom metabolic, permițând intervenții preventive mult înainte de boala adultă.

Ramificațiile de politică sunt tratate cu atenție. Teza aliniază recomandările sale cu apelul American Heart Association pentru un control cardiovascular în „al patrulea trimestru”, argumentând că screening-ul lipidic și inflamator trebuie extins în postpartum pentru a proteja mamele și sarcinile viitoare. Modelările economice preliminare indică faptul că testarea lipidică universală postpartum și inițierea timpurie a statinelor ar putea preveni zeci de mii de infarcte și accidente vasculare per cohortă de nașteri pe parcursul a 30 ani, la un cost sub pragurile QALY acceptate. Astfel de date oferă factorilor de decizie un raționament fiscal pentru a integra managementul lipidic matern în strategiile naționale pentru boli netransmisibile.

Inovația tehnologică este un alt pilon. Algoritmii de inteligență artificială descriși pot segmenta rapid vizualizarea în patru camere, cuantifica volumele și evidenția pattern-uri anormale de strain, reducând povara operatorului și standardizând măsurătorile între centre. Autorul anticipează o viitoare platformă cloud care agregă baze de date anonime fetale, permițând modele machine-learning ce prezic riscul încă de la ecografia de confirmare a sarcinii, folosind demografice materne și ultrasunete de rezoluție redusă. Această democratizare ar aduce obstetrica de precizie în regiunile defavorizate, reducând disparitățile globale în sănătatea cardiovasculară

materno-infantilă.

Limitările sunt recunoscute cu onestitate: cohorta unicentrică poate să nu reflecte heterogenitatea etnică, algoritmi speckle-tracking variază între furnizori, iar factori confuzivi – dieta, activitatea fizică, poluanții – nu au fost măsurați exhaustiv. Totuși, punctele forte metodologice – designul prospectiv, protocoalele imagistice riguroase, analizele biochimice duplicate și regresii multivariate cu intervale de încredere bootstrappate – conferă robustețe concluziilor. Autoarea propune consorții multi-site și protocoale armonizate pentru a valida generalizabilitatea și a rafina pragurile biomarkerilor.

Teza solicită echipe de „cardiologie materno-fetală” care să includă obstetricieni, cardiologi pediatrici, sonografi, nutriționiști și specialiști în sănătate publică. Astfel de echipe ar ghida femeile de la consilierea preconcepțională până la urmărirea cardiovasculară postpartum, asigurând continuitatea îngrijirii. În interiorul lor, specialiștii în implementare ar evalua adopția, fidelitatea și scalabilitatea algoritmilor de screening lipid-inflamator, traducând rapid cercetarea în practică fără a lărgi inechitățile de sănătate.

Contribuția științifică mai largă constă în validarea aIMT și strain-ului miocardic fetal ca end-pointuri sensibile pentru studiile antenatale. Demonstrarea relațiilor doză-răspuns cu traiectoriile metabolico-inflamatorii materne stabilește aceste metrici ca rezultate surrogate capabile să detecteze beneficiul intervenției în intervalul unei singure sarcini. Această capacitate ar putea accelera testarea nutraceuticelor, programelor de stil de viață și farmacoterapiilor sigure, reducând timpul de la bancă la pat în cardiologia preventivă.

În concluzie, teza oferă o examinare metodologică solidă și clinic relevantă a modului în care mediile lipidice și inflamator matern modelează arhitectura vasculară și miocardică fetală. Prin trei studii complementare, demonstrează că creșterile exagerate ale trigliceridelor și inflamației din trimestrul trei îngroașă peretele aortic fetal și erodează deformarea miocardică—schimbări invizibile metodelor obstetricale de rutină, dar prevestitoare de risc pe viață. Prin integrarea traiectoriilor biochimice cu imagistica de frontieră, lucrarea nu doar elucidă mecanisme, ci trasează căi practice de screening și intervenție. Propunerile sale – profile lipidice universale, scoruri compozite de biomarkeri, imagistică AI-asistată și modele de îngrijire interdisciplinară

– conturează o foaie de parcurs clară către un paradigma obstetrică preventivă. În ultimă instanță, teza susține îndrăzneț că reducerea poverii globale a BCV trebuie să înceapă în uter, cu mama și clinicianul drept co-arhitecți ai unui viitor cardiovascular mai sănătos pentru generația următoare.