

NATALIA BURSACOVSCAIA

ROLUL FACTORILOR DE RISC AI MALADIILOR NONCOMUNICABILE ASUPRA DECESULUI INTRAUTERIN AL FĂTULUI

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere. În planul reproductiv în lume se conturează două tendințe. Pe de o parte, în țările înalt dezvoltate, femeile tot mai des fac alegere de a amâna nașterea primului copil până la vârsta de 35-40 de ani și peste cu dorința de a construi cariere de succes și de a avea oportunități egale pe piața locurilor de muncă, precum și pentru a atinge stabilitatea financiară. Pe de altă parte, în țările cu resurse mai mici, este răspândită multiparitatea la o vârstă avansată din cauza metodelor ineficiente de planificare familială și favorizării culturale către o dimensiune mare a familiei [1]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS), studiind problema maladiilor noncomunicabile, atenționează că, anual, din cauza acestor maladii decedază peste 15 mln. de persoane cu vârsta debutând de la 30 ani [2]. Astfel, problema maladiilor noncomunicabile afectează și femeile în perioada reproductivă activă cu consecințe perinatale nefavorabile, una dintre care fiind nașterea unui copil mort.

Conform recomandărilor OMS, factorii de risc ai maladiilor noncomunicabile pot fi grupați în factori modificabili comportamentali și factori metabolici. Factorii comportamentali sunt: tabagismul, activitatea fizică insuficientă, dieta inadecvată și alcoolismul. Factorii metabolici sunt: supra ponderitatea/obezitatea, hiperlipidemia, hipertensiunea arterială și hiperglicemia [2].

Factorii de risc comportamentali

Rolul tabagismului în decesul intrauterin al fătului. Consumul de tutun este principalul factor de risc prevenibil al avortului spontan, mortinatalității și decesului neonatal [3, 4]. Alte efecte negative sunt că fumatul în rândul gravidelor crește rata nașterii premature, se reflectă asupra restricției de creștere intrauterină a fătului și a anomaliilor congenitale [3].

În fumul de tutun cele mai periculoase substanțe chimice sunt considerate nicotina și monoxidul de carbon. Este de remarcat faptul că nicotina, care are proprietatea de a pătrunde în placentă, se găsește în sângele circulant al fătului și lichidul amniotic în concentrații cu 15% și, respectiv, 54% mai mari, decât în sângele matern [19]. Fumatul în cazul unei femei însărcinate contribuie la vasospasm uterin cu încetinirea fluxului sangvin utero-placental, care durează aproximativ 20-30 minute după o țigară fumată, poate duce la suprimarea mișcărilor respiratorii ale copilului în uter. Nicotina din sângele fătului duce la

retenție de creștere intrauterină și nașterea unui făt cu greutate mică [5]. Astfel, unul dintre principalele mecanisme care determină restricția de creștere intrauterină este rezistența crescută a fluxului de sânge din cordonul ombilical [6]. Dereglarea fluxului sangvin utero-placental este agravată și de efectul toxic al monoxidului de carbon, care are o afinitate de 250 de ori mai mare pentru hemoglobină, în comparație cu oxigenul. În acest sens, la fumat, există o creștere a nivelului de carboxihemoglobină din sângele gravidei, corelându-se cu numărul de țigări fumate. Scăderea conținutului de oxigen duce la dezvoltarea hipoxiei preplacentale [7]. Morfologic, tabagismul duce la invazia anormală a citotrofoblastului în primul trimestru de sarcină. Cercetările histologice ale placentei demonstrează că fumatul provoacă îngroșarea membranei bazale trofoblastice, creșterea colagenului în mezenchimul vilar, mai puțin neovascularizare și edemul semnificativ al arteriolelor viloase [8].

Femeile care fumează ar trebui să fie sprijinite să renunțe cât mai devreme în sarcină la acest obicei și să fie informate că există avantaje de renunțare înainte de a 15-a săptămână de sarcină [9]. Astfel, un grup de cercetători din Danemarca, care au analizat 841228 de nașteri cu un singur făt, au calculat că tabagismul este factorul de risc al mortinatalității (RP=1,42, 95% ÎI 1,30-1,55), atât pentru decese antenatale (RP 1,38, 95% ÎI 1,25-1,53), cât și pentru cele intranatale (RȘ =1,52, 95% ÎI 1,18-1,96). Totodată, femeile care au renunțat la fumat cel târziu la începutul celui de al doilea trimestru nu au avut un risc crescut pentru decesul intrauterin al fătului (RȘ=1,03, 95% ÎI 0,80-1,32) [10].

Până de curând, nu s-a știut cu exactitate dacă fumatul pasiv influențează asupra rezultatului nefavorabil al sarcinii. Răspuns la această întrebare a prezentat colaboratorul științific din Canada Yaya S. în comun cu Bishwajit G. din China. Ei au investigat 5540 de gravide, dintre care 50,3% fuseseră supuse fumatului pasiv ca urmare a tabagismului unor membri de familie. Riscul decesului intrauterin la acest contingent de paciente a fost moderat (RP =1, 321, 95% ÎI=1,15-1,52) [11].

Alcoolismul și mortinatalitatea. Alcoolul este cel mai frecvent întâlnit factor teratogen în timpul sarcinii, prevalența globală a consumului de alcool în sarcină atinge 10% [12, 13, 14]. Una din ipotezele ce explică mecanismele care conduc la decesul intrauterin al fătului în ca-

zul consumului excesiv de alcool este apariția disfuncției placentare. Modelele pe animale au demonstrat scăderea fluxului sangvin și creșterea coagulării intravasculare în interiorul placentei. Alte efecte alcoolului includ modificări hipoglicemice și creșterea eliberării prostaglandinelor care scade diviziunea celulară și, în final, duce la decesul intrauterin al fătului [12].

Asocierea între alcoolism și decesul intrauterin al fătului au demonstrat-o cercetătorii din Etiopia în frunte cu Tasew H. (RP=7.56, 95% ÎI 1.68-34.04) [15].

Dieta inadecvată a gravidei și riscul decesului intrauterin al fătului. Doi indicatori importanți ai nutriției materne sunt indicii de masă corporală (IMC) și anemia, ambii putând afecta sănătatea unei mame. Prevalența malnutriției materne variază de la 20% în Africa sub-sahariană și America de Sud/ Centrală la aproximativ 40% în India [16]. Gravidele anemice și cu masa corpului insuficientă (IMC < 18 kg/m²) au un risc moderat de deces intrauterin al fătului (RȘ=1.5, ÎI 95% 1.2-1.8), fapt demonstrat de către cercetătorii din India în frunte cu Patel A., care au monitorizat prospectiv 72750 de femei gravide în decurs de 8 ani [17]. O opinie contrară împărtășesc cercetătorii din Japonia, care au stabilit că IMC < 18 kg/m² poate să aibă și un efect de protecție (RR ajustat = 0,82, ÎI 95% 0,69-0,97). Autorii au motivat efectul protectiv prin prevalența mai mică a altor complicații la aceste gravide, cum ar fi preeclampsia și intervențiile în timpul travaliului [18].

Alimentația incorectă a mamei poate influența asupra rezultatelor perinatale, însă nu întotdeauna în mod direct. De exemplu, cercetătorii din SUA au demonstrat că dieta femeilor cu conținut scăzut de carbohidrați poate crește riscul de apariție a defectelor de tub neuronal la făt, în special în rândul gravidelor care nu folosesc suplimentar acid folic în sarcină (RȘ ajustat = 1.30, 95% ÎI 1.02 -1.67) [19]. Limitarea consumului de carbohidrați a produselor care sunt îmbogățite cu acid folic în stadiul de producție (de ex. pâinea) are ca urmare deficitul de acid folic.

Activitatea fizică și mortinatalitatea. În ceea ce privește factorii de risc modificabili, activitatea fizică intensă de ≥3 ore pe săptămână este asociată cu un risc crescut, în timp ce activitatea fizică ușoară de ≥3 ore pe săptămână este asociată cu un risc redus de mortinatalitate. Studiarea acestui factor de risc s-a efectuat prin intermediul unui sondaj de sănătate organizat în Norvegia. Ca activitate fizică intensă s-a considerat acea activitate care duce la transpirații și dificultăți de respirație [20].

Influența factorilor de risc metabolici asupra rezultatului nefavorabil al sarcinii

Hipertensiunea și mortinatalitatea. Printre cauzele materne ale decesului intrauterin hipertensiunea ocupă primul loc. La această concluzie au ajuns cercetătorii din New Delhi după analiza a 1239 de cazuri de mortinatalitate. S-a calculat că o pătrime din toate decesele intrauterine (304/1239, 24.9%) se datorau stărilor hipertensive în sarcină a le mamei [21]. La rândul său Dudley D. și colab.

din SUA a demonstrat că hipertensiunea este una dintre cauzele decesului intrauterin al fătului, totodată riscul corelează cu greutatea maternă (gravide normoponderale - 4,4%, gravide supraponderale - 12,7%, gravide obeze - 12,9 %, p=0,006) [22]. Rezultate similare a obținut Yao R. și colab.: cu creșterea indexului masei corporale la pacientele hipertensive crește riscul mortinatalității, numărul maxim de decese intrauterine atestându-se la termenul de sarcină 40-42 săpt. [23]. Iriza Zile și colab. din Riga, în urma analizei cazurilor de mortinatalitate în Letonia în decurs de 13 ani, a stabilit că hipertensiunea preexistentă sarcinii triplează riscul decesului intrauterin al fătului la termen cu RȘ= 3,1, ÎI 95% 1,6-6,0 [24]. Legătura causală dintre hipertensiunea arterială și mortinatalitatea a fost elucidată și de către grupul de cercetători din Etiopia în frunte cu Tasew H., care au calculat raportul probabilității acestei complicații, el fiind egal cu 12.83 , 95% ÎI - 3.38- 48.8 [15].

Cercetători științifici din China au analizat sub acest aspect baza de date, ce a inclus 6.970.032 de nașteri în anii 2012-2016, dintre care 66494 de nașteri cu feți morți. Rata mortinatalității a fost de 21,9 la 1000 de nașteri la femeile cu tulburare hipertensivă în sarcină și de 8,4 la 1000 la femeile normotensive. Interesant este faptul că pentru sarcina la termen (37 de săptămâni de gestație și peste) rata a fost semnificativ mai mare la femeile cu tulburare hipertensivă, decât la femeile normotensive [25].

Hiperglicemia și mortinatalitatea. Diabetul zaharat preexistent sarcinii este un factor de risc al mortinatalității independent de obezitate, fapt demonstrat de către Browne și colab. Rata de mortinatalitate a crescut considerabil la gravidele cu diabet preexistent - până la 119,9 la 10 000 de sarcini în grupul gravidelor cu greutate normală și 209,8 la 10 000 sarcini în grupul celor cu obezitate morbidă. Comparativ cu sarcinile nondiabetice cu greutatea normală, raportul general de risc ajustat (aHR) de mortinatalitate asociat cu obezitatea morbidă fără diabet zaharat preexistent a fost de 1,57 (ÎI 1,38-1,79) [26]. Este cunoscut faptul că la femeile însărcinate cu o sarcină fiziologică se poate observa hiperinsulinemie și o scădere a secreției de insulină de către celulele β-pancreatice. Factorul obezitate în timpul sarcinii condiționează un risc ridicat de formare a insulinoresistenței și diabetului zaharat de tip 2 [27].

Cercetătorii din Baltimore, în frunte cu Ruofan Yao, au analizat 3.279.846 de nașteri, inclusiv 11.023 cazuri de mortinatalitate (0,34%). Ei au demonstrat că, în comparație cu pacientele nondiabetice normoponderale, atât obezitatea, cât și diabetul zaharat sporesc riscul decesului intrauterin al fătului. Pentru pacientele cu diabet zaharat preexistent sarcinii crește semnificativ riscul mortinatalității la termenul de sarcină 37-39 săpt. (RȘ= 9,32, ÎI 95% 5,58-15,57). Totodată la pacientele diabetice cu obezitate, inclusiv de gradul I, acest risc crește semnificativ (RȘ= 24,89, ÎI 95% 18,99-32,62) [28].

În Letonia, unde nașterile se înregistrează de la 22 săpt., s-a efectuat o analiză retrospectivă a 294355 de nașteri în-

cluse în Registrul Medical al Nașterilor în anii 2001-2014. S-a calculat că riscul decesului intrauterin la femeile gravide diabetice este practic triplu ($RS=2,5$, $I\ddot{I}$ 95% 1,6-2,5). Rata mortinatalității în această țară europeană nu are o tendință de scădere stabilă și, în ultimii 10 ani, este de aproximativ 5 la 1000 (5,7 în 2017) [24].

Gravidele cu hiperglicemie *a'jeun*, dar cărora clinic nu li s-a stabilit diagnosticul de diabet zaharat gestațional, prezintă un risc potențial evitabil de deces intrauterin al fătului în stadiile avansate de sarcină. La această concluzie a ajuns un grup de cercetători din Marea Britanie în frunte cu Stacey T. prin intermediul studiului prospectiv de tip caz-control. Colaboratorii științifici au analizat 291 de cazuri de mortinatalitate în termenul ≥ 28 săptămâni de gestație, în comparație cu 733 de sarcini în evoluție la momentul interviului. Astfel, femeile cu hiperglicemie *a'jeun* care nu au fost diagnosticate cu diabet zaharat gestațional, au prezentat un risc de patru ori mai mare de terminare a sarcinii cu un caz de mortinatalitate, comparativ cu pacientele normoglicemice (RS_a 4,22, $I\ddot{I}$ 95% 1,04-17,02). De menționat că gravidele cu hiperglicemia *a'jeun* diagnosticate cu diabet zaharat gestațional nu au înregistrat o astfel de creștere a riscului de mortinatalității (RS_a 1,10, $I\ddot{I}$ 95% 0,31-3,91), cel mai probabil datorită unui management mai atent al sarcinii [29].

Un alt grup din cercetători din Marea Britanie (Mackin T. și colab.) a analizat nivelele de hemoglobină glicată HbA1c în perioada prenatală și în timpul sarcinii, greutatea maternă, masa și sexul fătului într-o cohortă de paciente cu diabet zaharat de tipurile I și II. Rata mortinatalității la acest contingent a fost înaltă (16,1 și 22,9 la 1000 de nașteri, respectiv). Pentru pacientele cu diabet zaharat de tip I riscul decesului intrauterin al fătului a fost sporit în cazul hemoglobinei glicate mărite atât prenatal, cât și în sarcină tardivă, pe când pentru gravidele diabetice de tipul II acest risc a fost mai mare în prezența IMC sporit și HbA1c prenatale majorate. La acest contingent de paciente crește riscul de mortinatalității de 3-6 ori pentru feții cu greutate mică la naștere (<10 centile). Pentru gravide cu diabet de tip II sexul masculin a fost un factor de risc al decesului intrauterin al fătului (81,1% vs 50,5% născuți vii, $p = 0,0002$) [30].

Obezitatea, hiperlipidemia și decesul intrauterin al fătului. Unii cercetători consideră că până la 25% din decese intrauterine între 37 și 42 săptămâni de sarcină sunt legate cu obezitatea [31]. Mecanismele influenței obezitității asupra decesului intrauterin al fătului rămân necunoscute. Totodată, se presupune că această asociere este potențată de către leziuni placentare. Prezența obezitității și a rezistenței la insulină înainte de sarcină sau creșterea excesivă în greutate în timpul sarcinii este asociată cu scăderea migrației citotroblastului și apariția remodelării arterelor intrauterine care, la rândul lor, provoacă hipoxie și ischemie placentară [27]. Mediul matern obez se caracterizează prin hiperlipidemie și o stare exagerată de inflamație și stres oxidativ, în comparație cu sarcina normală. Inflamația intensificată și stresul oxidativ / ni-

trativ se găsesc în asociere cu disfuncția placentară [31]. S-a dovedit rolul important al modificărilor inflamatorii asociate cu activitatea neurohumorală a țesutului adipos visceral cu risc de dezvoltare a hipertensiunii arteriale gestaționale și a disfuncției endoteliale, care joacă un rol important în apariția preeclampsiei [32] (fig.1).

Donald Dudley și colab. au studiat 477 cazuri de mortinatalitate comparativ cu 1132 de nașteri cu născuții în 59 de spitale ale SUA, în decurs de 2 ani. Grupul de autori a demonstrat că într-adevăr există asociere între mortinatalitate și supraponderitate ($RS = 1,38$, $I\ddot{I}$ 95% 1,05-1,83), precum și cu obezitatea ($RS=1,5$, $I\ddot{I}$ 95% 1,14-1,97). Ei n-au constatat însă modificări placentare specifice ce ar evidenția asocierea indexului masei corporale sporit cu mortinatalitatea [22].

Maria C. Adank și colab. din Centrul Medical Universitar Rotterdam, Olanda, 2019, au testat următoarea ipoteză: profilul lipidic aterogen crește oare riscul de deteriorare endotelială prin mecanismele de stres oxidativ din peretele vasului arterial? Endoteliul disfuncțional poate duce la hipertensiune gestațională și/sau prehipertensiune. Cercetătorii au determinat profilul lipidic desfășurat la 5690 de femei gravide în cadrul studiului prospectiv de cohortă "Generation R", la termenul de 13,4 săpt. De sarcină mediu. Trigliceridele și colesterolul restant în sarcina timpurie au fost asociate pozitiv cu preeclampsia. Nivelurile lipidelor materne în sarcina timpurie nu au fost asociate cu hipertensiunea gestațională. Totodată, colesterolul total, lipoproteinele de densitate scăzută și, în special, trigliceridele și colesterolul restant au fost asociate pozitiv cu tensiunea arterială în sarcină și la 6 și 9 ani după sarcină [33].

Unii cercetători consideră că asocierea între obezitate și mortinatalitate poate fi depistată prin intermediul markerilor inflamatori. Corioamionita, confirmată histologic, a fost mai frecventă în rândul femeilor cu deces intrauterin al fătului, în comparație cu cele cu naștere de feți vii (33,2% față de 15,7%, $p < 0,0001$). Nivelurile de feritină serică maternă, numărul crescut de celule albe din sânge și corioamionita histologică au fost asociate pozitiv, iar nivelurile proteice C-reactive au fost asociate negativ cu mortinatalitatea. IMC crescut (gravide supraponderale - $RS= 1,48$, 95% $I\ddot{I}$ 1,14-1,94, și obeze - $RS=1,60$, 95% $I\ddot{I}$ 1,23-2,08) a fost asociat cu decesul intrauterin al fătului, în comparație cu femeile cu IMC normal. Nici unul dintre markerii inflamatori nu a explicat pe deplin relația dintre obezitate și mortinatalitate [34].

Amark H. și colab. a dezvoltat un model de predicție a mortinatalității după cea de-a 28-a săptămână de gestație în sarcinile monofetale la femeile cu exces de greutate sau obezitate. Modelele de predicție pentru decesul intrauterin al fătului au fost create pe baza caracteristicilor materne, complicațiilor sarcinii și markerilor biochimici (ex. PAPP-A). Cercetătorii au ajuns la concluzia că este posibilă prezicerea a 28% din decesele intrauterine la femeile supraponderale sau obeze, la o rată fals pozitivă de 10% [35].

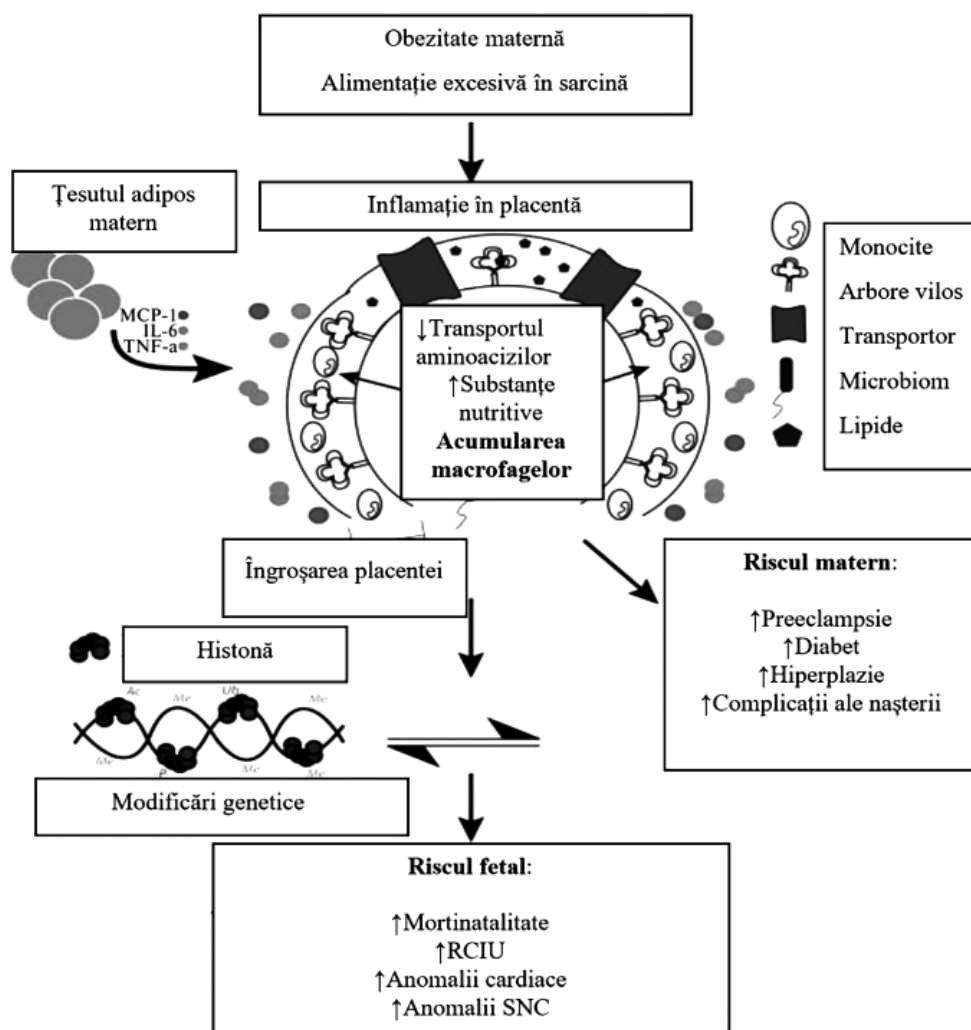


Figura 1. Patogeneza obezității în caz de rezultat nefavorabil al sarcinii pentru mamă și făt, Wilson și Messaoudi [32]

Un grup de cercetători din 4 Universități ale SUA după toate excluziunile au analizat 3.097.123 de nașteri, inclusiv 5997 cazuri de mortinatalitate. Rata totală a mortinatalității a constituit 15,0 la 10 000 de sarcini la femeile normoponderale, în comparație cu 26,7 la 10 000 de sarcini la cele din grupul morbid obez, ceea ce înseamnă o creștere de aproape 2 ori [26].

Bibliografie:

1. Pinheiro R. et al. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, a Meta-Analysis. In: Acta Médica Portuguesa, nr. 32(3), 2019, p. 219-226.
2. WHO. Noncommunicable diseases, 1 June 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>(vizitat 27.04.2020).
3. Sealock T., Sharma S. Smoking Cessation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494049/?from_term=stillbirth+smoking&from_filter=years.2018-2020&from_pos=6 (vizitat 05.05.20),
4. Stillbirth in the African Great Lakes Region: A Po-

oled Analysis of Demographic and Health Surveys. In: PLoS One, nr.13(8), 2018, e0202603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6114867/pdf/ponet0202603.pdf>. (vizitat 05.05.20),

5. Набиева Л., Мешкова Н.А. Влияние никотиновой интоксикации на течение беременности и исходы родов. В: Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области, №1 (24), Т. 1, 2019, с. 49-53.
6. Pintican D. et al. Effects of Maternal Smoking on Human Placental Vascularization: A Systematic Review. In: Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, nr. 58, 2019, p. 454-459.
7. Щеголев А., Туманова У., Мишнёв О. Влияние курения на развитие поражений плаценты. В: Гинекология, nr. 20(2), 2018, с. 34-40.
8. Miller C., Wright T. Investigating Mechanisms of Stillbirth in the Setting of Prenatal Substance Use. In: Acad Forensic Pathology, nr.8(4), p. 865-873.
9. Diamanti A. et al. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity. In: Tobacco Induced Diseases, nr. 17, 2019, p.1-14.

10. Bjornholt S. et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Risk of Stillbirth: Results From a Nationwide Danish Register-Based Cohort Study. In: *Acta Obstet Gynecol Scandinavica*, nr.95(11), 2016, p. 1305-1312.
11. Yaya S., Bishwajit G. Exposure to Second-Hand Smoking as a Predictor of Fetal Loss: Egypt Demographic and Health Survey 2014. In: *Int Health*, nr.11(6), 2019, p. 561-567.
12. Dejong K., Olyaei A., Lo J. Alcohol Use in Pregnancy. In: *Clin Obstet Gynecology*, nr. 62(1), 2019, p. 142-155.
13. Hetea A. et al. Alcohol and Psychoactive Drugs in Pregnancy. *Maedica (Buchar)*, nr. 14(4), 2019, p. 397-401.
14. Denny C. et al. Consumption of Alcohol Beverages and Binge Drinking Among Pregnant Women Aged 18-44 Years — United States, 2015-2017. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report*,.. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, nr.68(16), 2019, p.365-368,
15. Tasew H. et al. Risk Factors of Stillbirth Among Mothers Delivered in Public Hospitals of Central Zone, Tigray, Ethiopia. In: *Afr Health Sci.*, nr. 19(2), 2019, p. 1930-1937.
16. Lassi S. et al. Impact of Dietary Interventions during Pregnancy on Maternal, Neonatal, and Child Outcomes in Low- and Middle-Income Countries. In: *Nutrients*, nr,12(2), 531. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071393/pdf/nutrients-12-00531.pdf>. (vizitat 05.05.20),
17. Patel A. et al. Maternal Anemia and Underweight as Determinants of Pregnancy Outcomes: Cohort Study in Eastern Rural Maharashtra, India. In: *BMJ Open*, nr. 8(8):e021623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089300/pdf/bmjopen-2018-021623.pdf> (vizitat 05.05.20),,
18. Haruyama et al. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013-2014. In: *Scientific Reports*, nr. 8, 2018, 4117. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841302/pdf/41598_2018_Article_22546.pdf (vizitat 05.05.20),
19. Desrosiers T. et al. Low Carbohydrate Diets May Increase Risk of Neural Tube Defects. *Birth Defects Res*, nr. 110(11), 2018, p. 901-909.
20. Egeland G. Association Between Pregravid Physical Activity and Family History of Stroke and Risk of Stillbirth: Population-Based Cohort Study. In: *BMJ Open*, nr. 7(8), 2017, e017034. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801430/?from_term=stillbirth+physical+activity&from_pos=1(vizitat 05.05.20),
21. Kumar et al. Hypertension During Pregnancy and Risk of Stillbirth: Challenges in a Developing Country. In: *J Matern Fetal Neonatal Med*, nr, 25, december 2019, p. 1-7.
22. Dudley D. et al. Stillbirth (SB), placental disease, and obesity: results from the stillbirth collaborative research network (SCRN). In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, nr. 216(1), 2017, S403. <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2816%2931400-4> (vizitat 03.05.20).
23. Yao R. et al. Obesity and stillbirth revisited: the effects from gestational hypertension and gestational diabetes. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, volum 218, issue 1, supplement , january 2018, p.453-454.
24. Zile I., Ebela I. Rumba-Rozenfelde I. Maternal Risk Factors for Stillbirth: A Registry-Based Study. In: *Medicina (Kaunas)*, nr. 55(7), 2019, e 326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6681231/pdf/medicina-55-00326.pdf>(vizitat 28.04.2020),
25. Xiong et al. Hypertensive disorders in pregnancy and stillbirth rates: a facility-based study in China. In: *Bull World Health Organ*, 2018, p. 531-539.
26. Browne K. et al. The Joint Effects of Obesity and Pregestational Diabetes on the Risk of Stillbirth. In: *J Matern Fetal Neonatal Med*, nr. 5, may 2019, p. 1-7.
27. Веселовская Н., Чумакова Г. Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические риски. В: *Российский кардиологический журнал*, №24(4), 2019, с. 48-52.
28. Yao R. et al. The interaction between obesity and pregestational diabetes on the risk of stillbirth. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, volume 218, issue 1, supplement, 2018, p. 454-S455.
29. Stacey T. et al. Gestational Diabetes and the Risk of Late Stillbirth: A Case-Control Study From England, UK. In: *BJOG*, nr. 126(8), 2019, p. 973-982.
30. Mackin T. et al. Factors Associated With Stillbirth in Women With Diabetes. In: *Diabetologia*, nr. 62(10), 2019, p. 1938-1947.
31. Myatt L., Maloyan A. Obesity and Placental Function. In: *Semin Reprod Med*, nr. 34(1), 2016, p. 42-49.
32. Wilson R., Messaoudi I. The Impact of Maternal Obesity During Pregnancy on Offspring Immunity. In: *Mol Cell Endocrinol*, nr. 418(02), 2015, p. 134-142.
33. Adank M.C. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long term postpartum? In: *Am J Obstet Gynecol*, nr. 221, 2019,p. 150 e1-13. <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2819%2930527-7>(vizitat 28.04.2020),
34. Harrison S. et al. Stillbirth, Inflammatory Markers, and Obesity: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. In: *Am J Perinatol*, nr. 35(11), 2018 Sep, p. 1071-1078.
35. Amark H., Westgren M., Persson M. Prediction of stillbirth in women with overweight or obesity—A register-based cohort study. In: *PLoS One*,nr. 13(11), 2018, 0206940.<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206940>. (vizitat 27.04.20),
36. Sun C., Chou H., Chuang L. Trends and Risk Factors of Stillbirth in Taiwan 2006-2013: A Population-Based Study. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, nr. 299, 2019, p. 961-967.