

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: [618.3-06:616.379-008.64]: 616-053.31

ROȘCA DANIELA

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE
SARCINII, NAȘTERII ȘI STĂRII NOU-NĂSCUTULUI LA
GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT**

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în Laboratorul Științific de Obstetrică al IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Conducător științific:

Serbenco Anatolie, dr. hab. șt. med; conf. univ.

Petrov Victor, dr. șt. med., conf.cercet.

Consultant științific:

Vudu Lorina, dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Rotaru Marin, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef al Departamentului Obstetrică și Ginecologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Friptu Valentin, dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Șef al Disciplinei de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, IP USMF „N.Testemițanu”

Membri ai consiliului științific specializat:

Ețco Ludmila, *președinte*, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Opalco Igor, *secretar*, dr. șt. med., conf. cercet.

Mișina Ana, dr. hab. șt. med; conf. cercet.

Cernețchi Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Tabuica Uliana, dr. șt. med., conf. univ.

Spinei Larisa, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Rizov Cristina, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 12 decembrie 2023, ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 321.15-23-60 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (MD 2062, Chișinău, str. Burebista, 93, Centrul Perinatal Nivelul III, et.4, sala de conferințe).

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Mamei și Copilului (MD 2062, Chișinău, str.Burebista, 93) și pe pagina web a ANACEC (<https://www.anacec.md/>).

Rezumatul a fost expediat la „ __ ” _____a.2023.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Opalco Igor, dr. șt. med., conf. cercet. _____

Conducător științific,

Petrov Victor, dr. șt. med., conf. cercet. _____

Consultant științific,

Vudu Lorina, dr. șt. med., conf. univ. _____

Autor

Roșca Daniela _____

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND SARCINA CU DIABET ZAHARAT.....	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
3. PARTICULARITĂȚILE SARCINII, NAȘTERII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT ȘI PERIOADEI NEONATALE PRECOCE (STUDIU RETROSPECTIV).....	9
3.1. Aspecte descriptive și de anamnezic ale gravidelor cu diabet zaharat.....	9
3.2. Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii la gravidele cu diabet zaharat și factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestational.....	10
3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților de la mamele cu diabet zaharat.....	12
4. EVALUAREA MODIFICĂRILOR CLINICO - FUNCȚIONALE, A METABOLISMULUI GLUCIDIC, LIPIDIC ȘI A STRESULUI OXIDATIV LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT (STUDIU PROSPECTIV).....	13
4.1. Aspectele clinice ale sarcinii și ale nașterii la gravidele cu diabet zaharat.....	13
4.2. Evoluția clinică a diabetului zaharat în timpul sarcinii în funcție de tipul afecțiunii.....	15
4.3. Particularitățile metabolismului glucidic la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor.....	16
4.4. Evaluarea metabolismului lipidic și a stresului oxidativ la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor.....	18
5. EVALUAREA SISTEMULUI PLACENTĂ-FĂT ȘI INDIVIDUALIZAREA CONDUITEI SARCINII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT.....	20
5.1. Examenul ecografic în sarcina cu diabet zaharat.....	20
5.2. Particularitățile morfologice macroscopice și histologice ale placentei femeilor cu diabet zaharat.....	21
5.3. Algoritmul de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.....	23
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	25
BIBLIOGRAFIE.....	27
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	29
ADNOTARE (în română, rusă și engleză).....	32

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Diabetul zaharat (DZ) este considerat actualmente provocarea majoră de sănătate a secolului XXI, una dintre cele mai frecvente cauze de mortalitate evitabilă, o patologie gravă, care cauzează complicații severe, condiționate de influența hiperglicemiei necontrolate [9]. Se estimează că 16,9% dintre gravidități la nivel global sunt afectate de hiperglicemie în sarcină, conform criteriilor OMS, echivalând cu 21,4 milioane din 127,1 milioane de nașteri cu nou-născuți vii [13].

Analiza unui număr de 51 de studii din 41 de țări referitor la stările hiperglicemice în sarcină, realizate de Federația Internațională de Diabet în 2019 a arătat că 83,6% de gravide au avut diabet gestational (DG), 7,9% au fost cazuri de DZ pregestational, iar 8,5% au fost raportate ca diabet zaharat (DZ1 și DZ2) primar detectat în sarcină [8].

La nivel global, până la 25% dintre femei dezvoltă diabet gestațional în funcție de criteriile de diagnostic utilizate și de populația studiată [11].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare.

În Republica Moldova, DZ reprezintă 46-48% din totalul bolilor endocrine, de nutriție și metabolism. Conform datelor statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP), numărul de cazuri de diabet s-a dublat, prevalența fiind de 171,1 de cazuri la 10 mii locuitori în anul 2010, comparativ cu 335,2 cazuri la 10 mii locuitori în 2020 [21].

În literatura de specialitate din Republica Moldova, nu găsim date despre morbiditatea prin DG, fapt, determinat, probabil, de lipsa unui registru electronic unificat de evidență sau de monitorizarea insuficientă a acestor gravide la noi în țară.

La gravidele cu DZ, în special cel pregestațional, crește riscul de complicații prin avort spontan (20%) [12], naștere prematură (30-40%) [23], preeclampsie, riscul fiind de 2-4 ori mai mare în rândul femeilor cu DZ pregestațional [20].

Alterarea metabolismului glucidic în sarcina asociată cu DZ, insuficiența feto-placentară cronică frecvent prezentă contribuie, adesea, la dezvoltarea unui sindrom la nou-născuți, numit fetopatie diabetică (FD), generând un impact considerabil asupra morbidității și mortalității perinatale [25]. Acești copii la naștere sunt frecvent imaturi, macrosomi, suferă de sindromul detresei respiratorii (SDR), se nasc în asfixie, hipoglicemie, hipocalcemie, cu semne de hiperbilirubinemie etc.

Se cunoaște că mortalitatea perinatală la gravidele cu DZ pregestațional este de 4 ori mai mare, iar ratele de mortalitate infantilă și cea neonatală sunt de 3 ori mai înalte ca rata în populația generală [14].

DZ la gravide este un domeniu cercetat insuficient în Republica Moldova, unde se

constată o incidență înaltă, în creștere continuă a acestei maladii. Pentru o prezentare de ansamblu a acestei boli, este important de a lua în considerare toate aspectele legate de identificarea factorilor de risc, de studierea particularităților clinice, biochimice și morfologice. Prin urmare, problematica complexă a DZ în sarcină ne-a determinat să efectuăm acest studiu.

Scopul lucrării: studierea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la pacientele cu diabet zaharat, pentru a micșora complicațiile materne și perinatale.

Obiectivele de cercetare:

1. Studiul particularităților evoluției sarcinii, nașterii și a perioadei neonatale precoce la pacientele cu diferite forme de diabet zaharat.
2. Evaluarea unor particularități ale metabolismului glucidic, lipidic și ale stresului oxidativ la femeile gravide cu diabet zaharat și la nou-născuții lor.
3. Aprecierea valorii examenului ultrasonografic fetal la gravide cu diabet zaharat în funcție de tipul maladiei pentru identificarea factorilor predictivi în dezvoltarea fetopatiei diabetice.
4. Estimarea profilului morfologic al placentei la pacientele cu diferite forme de diabet zaharat și determinarea impactului modificărilor depistate asupra statutului morbid fetal.
5. Elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.

Metodologia cercetării științifice. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării, a fost realizat un studiu integrat de tip retrospectiv caz control și prospectiv de cohortă. Lucrarea s-a desfășurat cu respectarea tuturor cerințelor etice ale cercetării, primind un aviz pozitiv al Comitetului de Bioetică al IMSP IMȘIC din 30.11.2015, nr. 5. Pentru soluționarea problemelor abordate în teză au fost utilizate metodele: epidemiologice, clinice, paraclinice, matematice.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute.

- ✓ Studiul prezentat a stabilit factorii de risc major, care influențează apariția și severitatea complicațiilor materne și fetale
- ✓ S-a determinat rolul hiperglicemiei, al hiperlipidemiei și al stresului oxidativ matern în dezvoltarea complicațiilor materno-fetale.
- ✓ În baza ecografiei, s-au constatat particularitățile ultrasonografice ale fătului în sarcina cu diabet zaharat. A fost estimată informativitatea înaltă a USG în prognozarea fetopatiei diabetice.
- ✓ Au fost demonstrate modificările morfostructurale ale complexelor placentare, caracteristice DZ și a fost apreciat substratul morfologic preexistent în complexul mamă-placentă-făt, ca o condiție în dezvoltarea fetopatiei diabetice.
- ✓ A fost elaborat un algoritm, care a permis unificarea diagnosticului, conduitei sarcinii și nașterii la femeile cu diabet zaharat.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în argumentarea examinării complexe a gravidelor cu diferite forme de diabet zaharat prin metode clinice, de laborator, ecografice și cercetarea morfopatologică a placentei, pentru individualizarea metodei de declanșare a nașterii și prognozarea stării nou-născutului. Estimarea complexă a sarcinii cu diferite forme de hiperglicemii a permis elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat.

Semnificația teoretică a lucrării. A fost studiat și demonstrat rolul dereglărilor metabolismului carbohidraților, al lipidelor și al modificărilor morfopatologice din placenta în dezvoltarea complicațiilor (în special a fetopatiei diabetice), a fost determinat rolul dietei și al terapiei cu insulină la gravidele cu DZ1 și DZ2, precum și la cele cu DG. Pe baza unei estimări complexe a evoluției sarcinii cu diabet zaharat, a fost elaborat un chestionar de evaluare a gradului de aderență la prescripțiile medicale ale gravidelor cu DG și un algoritm de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.

Valoarea aplicativă a studiului. A fost argumentată necesitatea compensării glicemiei înainte de sarcină în DZ pregestațional, diagnosticarea în termeni oportuni ai DG și mărirea complianței la tratamentul recomandat gestantelor cu orice formă de diabet zaharat.

Depistarea precoce a hiperglicemiilor și a dislipidemiilor este importantă pentru stratificarea riscului obstetrical și pentru individualizarea conduitei, cu aprecierea necesității de efectuare a investigațiilor instrumentale suplimentare, pentru identificarea timpurie a fetopatiei diabetice și pentru determinarea termenului optimal de naștere, cu posibilitatea prolongării sarcinii și a scăderii nivelului nașterilor premature iatrogene. Rezolvarea la timp a sarcinii la gravidele cu fetopatie diabetică în asociere cu datele morfopatologice placentare permit prognozarea stării și a dezvoltării nou-născutului.

Principiile de diagnostic, de conduită și de declanșare a nașterii au fost structurate și argumentate în algoritmul de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină, pentru aplicarea în practica medicului de familie, obstetrician și endocrinolog.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF „Nicolae Testemițanu”, în lucrul curativ al Centrului perinatalogic de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău).

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul studiului au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: Conferința Științifică cu Participare Internațională consacrată aniversării a 35 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Moldova, 2017), XII Международный конгресс по репродуктивной медицине

(Москва, Россия, 2018), Conferința Națională „Zilele Medicale Vasile Dobrovici” (Iași, România, 2018), Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu Participare Internațională (Chișinău, Moldova, 2018), XIX Всероссийский научно-образовательный форум „Мать и дитя” (Москва, Россия, 2018), XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2019), Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” (Chișinău, Moldova, 2019), Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu” (Chișinău, Moldova, 2020), Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences „Knowledge for Use in Practice” (Riga, Latvia, 2021), International Exhibition of Innovation and Technology Transfer Excellent Idea -2022, 1-st edition, Conferința științifico-practică cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Moldova, 2022).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința comună a Laboratoarelor științifice de Obstetrică, Perinatologie, Morfopatologie al IMSP IMȘIC și a Departamentului de Obstetrică și Ginecologie, USMF „N. Testemițanu” (proces-verbal № 1 din 08.02.2023) și la Ședința Seminarului științific de profil „Obstetrică și Ginecologie” (proces-verbal № 1 din 21.06.2023).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute au fost publicate în 15 lucrări științifice, inclusiv 4 fără coautori, 6 articole în reviste naționale, 2 rezumate în culegeri naționale și 7 rezumate în culegeri internaționale.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 145 de pagini de text tehnoredactat și include: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 218 de surse, 30 de figuri, 22 de tabele și 10 anexe.

Cuvinte-cheie: gravide, diabet zaharat (DZ), factori de risc, complicații materne și fetale în sarcină și naștere, fetopatie diabetică (FD), hemoglobină glicozilată.

CONȚINUTUL TEZEI

1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND SARCINA CU DIABET ZAHARAT

Conform raportului Federației Internaționale de Diabet din 2019, la nivel mondial, aproximativ 9% dintre femeii (222,9 milioane) suferă de DZ [8].

În pofida progreselor semnificative ale controlului glicemic în managementul diabetului zaharat la gravide, complicațiile sarcinii (disgravidii precoce, nașteri premature, stări hipertensive induse de sarcină etc.) sunt încă foarte frecvente, în special pentru DZ1 și DZ2.

Sarcina, la rândul său, frecvent influențează evoluția DZ, apariția și agravarea complicațiilor cauzate în mod specific de diabet [6].

În sarcina cu DZ se dezvoltă complicații neonatale pe termen scurt (macrosomie, hipoglicemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiperbilirubinemie, policitemie, sindromul de detresă respiratorie, cardiomiopatie hipertrofică, malformații congenitale, naștere prematură) și complicațiile pe termen lung (obezitatea, dereglarea toleranței la glucoză sau DZ2, sindromul metabolic) [14].

Dereglarea metabolismului de carbohidrați în timpul sarcinii contribuie la dezvoltarea FD, care apare, în mare parte, ca macrosomie sau retard de creștere intrauterină fetală (RCIUF) și este una din cele mai grave și specifice manifestări ale DZ matern la nou-născut, care crește riscul traumatismului la naștere, al morbidității și al mortalității perinatale [22]. Macrosomia și consecințele neonatale ulterioare pot fi prevenite parțial prin asigurarea unui control glicemic matern sistematic.

Toate formele de diabet zaharat induc dislipidemii cu risc aterogen ridicat și stresul oxidativ la mamă, în placentă și la nou-născut cu impact semnificativ negativ asupra bunăstării femeii și a nou-născutului [18].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

În scopul elucidării obiectivelor propuse a fost efectuată o cercetare integrată a 717 de cazuri clinice ale gravidelor, care s-au prezentat pentru un consult medical, și investigații la IMSP Institutul Mamei și Copilului, conform segmentelor: retrospectiv și prospectiv.

Studiul retrospectiv a fost efectuat în perioada anilor 2011–2015, fiind divizat în două loturi: *lotul de cercetare* (L_C), care a cuprins 243 de gravide cu DZ, divizat în 3 subloturi: L_{C1} – 73 de gravide cu DZ1, L_{C2} – 38 de gravide cu DZ2, L_{C3} – 132 de gravide cu DG, și *lotul martor* (L_M), format din 250 de gravide care nu prezentau DZ. Acest compartiment, a avut ca scop, descrierea fenomenului decurgerii sarcinii și nașterii la gravidele cu DZ și fără DZ, starea nou-născutului și determinarea unor factori de risc de dezvoltare ai complicațiilor la mamă și nou-născut.

Studiul prospectiv s-a realizat în perioada anilor 2015-2017, cu divizarea în două loturi: *lotul de cercetare* (L_C) a inclus 112 de gravide cu DZ, divizat în 3 subloturi: L_{C1} – 35 de gravide cu DZ1, L_{C2} – 20 de gravide cu DZ2, L_{C3} – 57 de gravide cu DG, și *lotul martor* (L_M), format din 112 de gravide fără DZ.

Cercetarea a fost realizată prin metode clinico-paraclinice (chestionare, fișa medicală obstetricală și a nou-născutului, evaluarea unor parametri ai metabolismului glucidic, lipidic și ai

stresului oxidativ la mamă și la nou-născut), instrumentale (USG + Doppler fetal), examenul morfologic al placentei.

Calcululele matematico-statistice au fost utilizate pentru sistematizarea și argumentarea matematică a datelor obținute. Semnificația statistică a rezultatelor s-a determinat prin calcularea testului de semnificație „t-Student”, a pragului de semnificație „p”, a riscului relativ, a riscului probabilității. Rezultatele au fost considerate veridice pentru pragul de semnificație a rezultatelor ÎÎ de 95%.

3. PARTICULARITĂȚILE SARCINII, NAȘTERII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT ȘI PERIOADEI NEONATALE PRECOCE (STUDIUL RETROSPECTIV)

3.1. Aspecte descriptive și de anamnezic ale gravidelor cu diabet zaharat

Incidența diabetului zaharat în sarcină în Republica Moldova are o tendință de creștere. Astfel, dacă, în anul 2011, incidența DZ la gravide a fost de 1,31‰, atunci, în anul 2015, acest indice a fost de 3,18 ‰ (Figura 1). Analiza acestui indicator între subloturile cercetate a constatat tendința de creștere atât a diabetului preexistent în sarcină, cât și a diabetului gestațional.

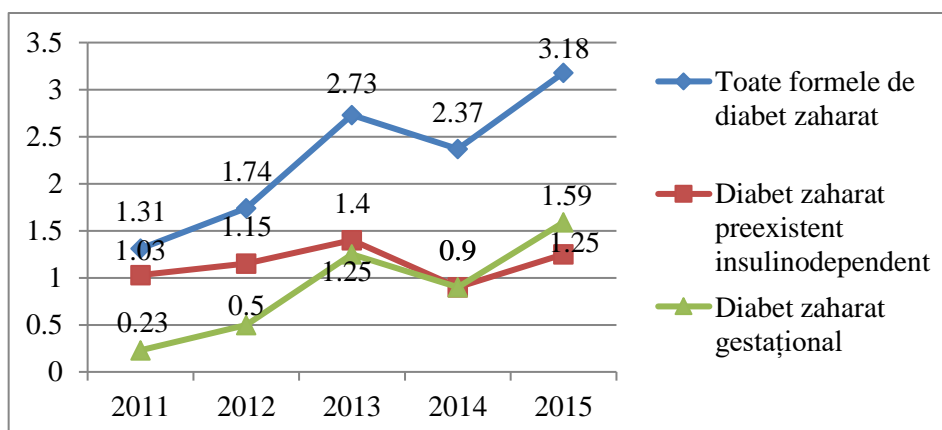


Figura 1. Incidența diabetului în sarcină în Republica Moldova, anii 2011-2015 (‰)

Analiza caracteristicilor socio-demografice a conturat profilul gravidelor cu DZ incluse în studiu: vârstă medie $30,01 \pm 6,05$ ani, o predominare nesemnificativă a ratei pacientelor din mediul rural, mai frecvent studii medii sau superioare, obezitate în general, adesea de gradul III, îndeosebi la femeile cu diabet zaharat tip 2 și gestațional.

Studierea antecedentelor personale patologice a gravidelor incluse în studiu s-a caracterizat printr-un spectru relativ mare de nozologii. Numărul gravidelor cu DZ asociat cu patologie extragenitală cu diversă localizare a fost de 1,6-4 ori mai mare, comparativ cu gravidele fără DZ. Rata cea mai mare printre patologii somatice au avut-o afecțiunile sistemului cardio-vascular (29,6%), nefroulinar (25,1%) și digestiv (21,4%).

Evaluarea anamnezei ginecologice a constatat un statut ginecologic statistic semnificativ mai agravat la gravidele cu DZ, comparativ cu gravidele din L_M : afecțiuni ginecologice – 149 (61,3%) vs. 95 (38,0%) ($\chi^2=26,801$, $gl.=1$, $p=0.0001$). Dereglarea funcției menstruale (menarhă tardivă, menstruații neregulate etc.) și infertilitatea la pacientele cu DZ sunt legate cu stabilirea tardivă a mecanismelor neurohormonale de reglare a ciclului menstrual, condiționate de acțiunea unui fond premorbid suportat (dereglările metabolismului lipidic și glucidic în DZ) [1]. Astfel, dereglări ale ciclului menstrual au fost determinate la 85 (35,0%) de femei cu DZ comparativ cu 41 (16,4%) de gestante fără DZ ($\chi^2=22,357$, $gl.=1$, $p=0.0001$). Nu s-au determinat diferențe substanțiale între loturi ale frecvenței miomului uterin, ale sindromului ovarelor polichistice sau ale chistului ovarian.

Analiza funcției reproductive la femei cu diferite forme de DZ a constatat că primipare au fost statistic semnificativ mai multe gravide din L_{C1} – 50 (68,5%), comparativ cu gravidele din L_{C2} – 9 (23,7%) și cu gestantele din L_{C3} – 44 (33,3%) ($\chi^2 =5,916$, $gl.=2$, $p=0.0488$), iar gravidele cu nașteri repetate – statistic semnificativ mai puține gravide din L_{C1} – 23 (31,5%), comparativ cu gravidele din L_{C2} – 29 (76,3%) și cu gravidele din L_{C3} – 88 (66,7%) ($\chi^2 =6,752$, $gl.=2$, $p=0.0413$).

3.2. Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii la gravidele cu diabet zaharat și factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestational

Modificările metabolice pronunțate la gravidele cu DZ influențează cert negativ evoluția sarcinii și a nașterii, caracterizându-se printr-un număr mai mare de complicații.

La gravidele cu DZ am constatat statistic semnificativ mai frecvent anemiile feriprive, astfel mai mult de jumătate dintre pacientele cu DZ au avut, pe parcursul sarcinii, anemie feriprivă - 57,2% (139) vs. cele din L_M doar în 34,8% (87) din cazuri ($p=0,0001$).

Evaluarea datelor despre complicațiile sarcinii cu implicarea factorului infecțios a constatat că infecții acute în sarcină cu diversă localizare au fost înregistrate de 1,4 ori mai frecvent la gravide din L_C - 41,2% (100) din cazuri, comparativ cu L_M – 28,4% (71) din cazuri ($p=0.003$). În ambele loturi de studiu, în prim-plan (peste 2/3 din cazuri) s-au situat infecțiile urogenitale. Disgravidile precoce au fost diagnosticate de 2,8 ori mai frecvent în L_C vs. L_M (33,7% și 11,6%, respectiv, $p=0,0001$).

Conform unor studii, frecvența complicațiilor hipertensive ale sarcinii în DZ este de 2–4 ori mai mare decât în populație (până la 20%), inclusiv preeclampsie, cele mai expuse fiind femeile având complicații microvasculare prezente sau control glicemic defectuos [20]. Datele cercetării noastre sunt în concordanță cu datele din literatură; astfel, s-a constatat, la respondentele cu DZ, stări hipertensive de 2,6 ori mai frecvent comparativ cu L_M (67 – 27,6% și

26 – 10,4%, respectiv, $p=0,0001$).

La toate tipurile de DZ, prevalența stărilor hipertensive a fost practic similară, însă existau diferențe în structura lor în dependență de forma DZ. La pacientele cu DZ1, comparativ cu gravidele având DG, sarcinile au fost complicate statistic semnificativ mai frecvent cu preeclampsie severă (15,1% vs. 3,8%, respectiv, $p=0,0040$), aceeași constatare a fost și pentru DZ2 (15,8% vs. 3,8%, respectiv; $p=0,0083$).

La gestantele cu DG a fost mai frecvent hipertensiunea indusă de sarcină (HIS), comparativ cu gravidele din L_{C1} (18,2% vs. 4,1%, respectiv; $p=0,0083$) și cu gravidele din L_{C2} (18,2% vs. 2,6%, respectiv; $p=0,0277$). Analizând datele despre instalarea stărilor hipertensive în L_M , s-a determinat că, în structura lor, au predominat formele mai ușoare (HIS și preeclampsia moderată), ceea ce a permis finalizarea sarcinii la termen la toate gravidele.

Studierea datelor ce țin de termenul și modalitatea de finalizare a nașterii, a relevat o acțiune nefavorabilă a DZ și asupra acestor indicatori.

Frecvența nașterilor premature la gravidele cu DZ a fost înaltă, fiind în L_C la 126 (51,9%) de gravide, comparativ cu 17 (6,8%) gravide în L_M ($p=0,0030$). În cazul DZ, rata înaltă a nașterilor premature a fost determinată frecvent de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern – 100 (41,1%) cazuri, iar în L_M majoritatea nașterilor premature sunt spontane – 15 (6,0%) (Figura 2).

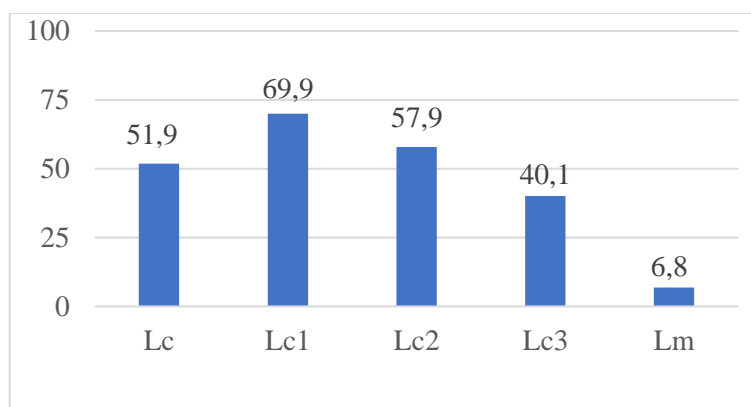


Figura 2. Frecvența nașterilor premature la gravidele din loturile de studiu (%)

Studierea modalității de naștere a relevat că 29,2 % din paciente cu DZ au născut pe cale vaginală, iar 70,8% - prin operație cezariană. În L_M au născut vaginal 74,0% paciente, iar prin operație cezariană – 26,0% femei. Operația cezariană la gestantele din L_{C1} a fost efectuată de 1,3 ori mai frecvent decât la cele din L_{C2} și L_{C3} , ultimele două loturi fiind similare.

Analiza indicațiilor pentru operația cezariană a constatat că cele mai frecvente la gravidele cu DZ au fost: FD – în 55,8% de cazuri, inclusiv FD izolată în 39,5% de cazuri, preeclampsia severă – în 13,4% de cazuri, cicatrice pe uter ca indicație izolată sau în combinație

cu alte indicații – în 10,5% de cazuri, DZ decompensat - în 10,5% de cazuri și alte indicații – 9,8% de cazuri.

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional la gravide. Factorii care ar determina apariția DG sunt vizați în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, cercetătorii menționează că, ar exista un fundal multifactorial [5]. Cei mai semnificativi factori de risc pentru dezvoltarea DG în cercetarea noastră au fost: predispoziție ereditară - rude de gradul I cu DZ (RȘ=5.1536, ÎÎ 95%: 3.0464 - 8.7183); obezitatea (RȘ=5.2584, ÎÎ 95%: 3.3203 - 8.3278); DG în antecedente (RȘ=42.9429, ÎÎ 95%:2.4957 - 738.9097); polihidramniosul (RȘ=8.0351, ÎÎ 95%: 4.5683 - 14.1327); stările hipertensive în sarcină (RȘ=3,6129, ÎÎ 95%:2.0803 - 6.2747), copii macrosomi în anamneză (RȘ=4.1905, ÎÎ 95%: 2.4892-7.0545).

3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților de la mamele cu diabet zaharat

În baza datelor studiate, a fost constatat că s-au născut 237 (97,5%) de copii vii în L_C, inclusiv 116 (48,9%) de copii la termen matur și cel mai frecvent de la mame cu DZ2 și DG – 95 (81,9%) de copii și 249 (99,6%) copii vii în L_M, inclusiv marea majoritate la termen de peste 37 de săptămâni de gestație - 232 (93,2%) de nou-născuți. Rata pierderilor perinatale în L_C a fost de 7 (2,9%) cazuri și de 2 (0,8%) cazuri în L_M ($\chi^2=3.011$, gl=1, p=0.0827), diferența însă nu a atins certitudine statistică din cauza numărului mic de decese în ambele loturi de studiu.

Analiza greutateii nou-născutului a constatat că valoarea medie a masei la naștere atât în cazul nașterilor premature, cât și a celor la termen a fost mai mare în L_C comparativ cu L_M. Nou-născuți cu masa ≥ 4.000 g au fost înregistrați de 2,1 ori mai frecvent în L_C, comparativ cu L_M (64 – 26,3% și 30 – 12,0%, respectiv; p=0,0001). Cei mai mulți nou-născuți macrosomi au fost constatați la gravidele cu DG - 48 (36,4%) de copii, fiind și unicul sublot în care au fost înregistrați 6 (4,5%) nou-născuți giganti (masa la naștere ≥ 5.000 g).

O complicație caracteristică a nou-născutului la gravidele cu DZ este fetopatia diabetică. Semne de FD fenotipice sau fenotipice în asociere cu visceromegalie (hepatomegalie și/sau cardiomegalie), au fost constatate la 109 (44,9%) nou-născuți din L_C, inclusiv 2 cazuri de naștere cu făt mort și confirmare postmortem a diagnosticului. Cei mai mulți copii cu semne de FD au fost din mame cu DZ1 – 47 (64,4%) de nou-născuți; în L_{C2} au fost 18 (47,4%) copii cu FD, iar la gravidele din L_{C3} s-au născut 44 (33,3%) de copii cu semne de FD.

DZ afectează semnificativ și starea nou-născutului: 181 (76,4%) de nou-născuți din L_C în perioada neonatală au prezentat dereglări funcționale, așa ca hipoglicemie, hiperbilirubinemie cu icter patologic, tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTNN) etc. și/ sau maladii caracteristice perioadei neonatale, comparativ cu doar 68 (27,3%) de copii din L_M (p<0,0001). Frecvent unul și același copil a prezentat mai multe patologii asociate (Figura 3).

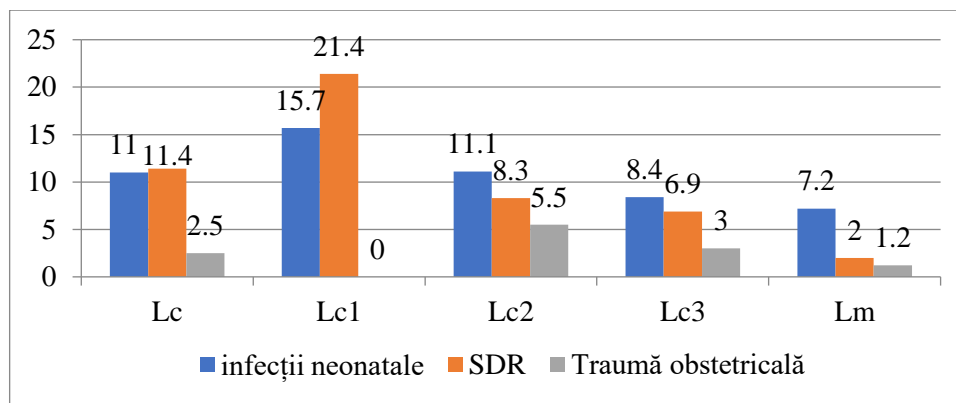


Figura 3. Frecvența patologiilor la nou-născuții vii din loturile de studiu (%)

Malformațiile congenitale au fost diagnosticate de 2,6 ori mai frecvent în L_C comparativ cu L_M și anume la 13 copii din L_C, cel mai frecvent la nou-născuții femeilor cu DZ1 - 6 (8,2%) cazuri, urmat de sublotul cu DZ2 - 2 (5,3%) cazuri, de sublotul cu DG - 5 (3,8%) cazuri și de L_M - 5 (2,0%). Cele mai frecvente anomalii congenitale, depistate în loturile de cercetare, au fost cele ale SCV și SNC.

Astfel, am constatat că anamneza somatică, statutul obstetrical-ginecologic și funcția reproductivă sunt mai agravate la gravidele cu diabet zaharat, îndeosebi la femeile cu DZ2 și cu DG, iar sarcina evoluează mai frecvent cu complicații: iminență de întrerupere a sarcinii, anemie feriprivă, infecții acute, disgravidii precoce, stări hipertensive induse de sarcină, FD etc. DZ acționează nefavorabil asupra evoluției și modalității de finalizare a nașterii, majoritatea fiind premature și prin operația cezariană. Nou-născuții de la mame cu DZ, în special cu forme preexistente sarcinii au un nivel mai înalt de morbiditate perinatală (de 3,0 ori), comparativ cu copiii de la mamele fără DZ.

4. EVALUAREA MODIFICĂRILOR CLINICO-FUNCȚIONALE, A METABOLISMULUI GLUCIDIC, LIPIDIC ȘI A STRESULUI OXIDATIV LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT (STUDIUL PROSPECTIV)

4.1. Aspectele clinice ale sarcinii și ale nașterii la gravidele cu diabet zaharat

Diabetul zaharat la gravide frecvent se asociază cu alte maladii extragenitale. În cercetarea noastră, numărul gravidelor cu DZ asociat cu patologie somatică cu diversă localizare a fost de 2,1-3,6 ori mai mare, comparativ cu gravidele fără DZ.

Analiza patologiei somatice în funcție de tipul DZ a constatat că cea mai agravată anamneză pentru bolile cardio-vasculare și gastrointestinale au prezentat gravidele cu DZ2 și DG, iar pentru patologia renală și a glandei tiroide, gestantele cu forme pregestaționale de DZ (DZ1 și DZ2) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Patologia extragenitală cronică în loturile de studiu (abs.,%)

Patologia extragenitală	L _C =112		L _{C1} =35		L _{C2} =20		L _{C3} =57		L _M =112		χ ² , p L _C /L _M
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
cardio-vasculară	43	38,4	8	22,9	12	60,0	23	40,4	20	17,9	6.805, 0.0091
renală	43	38,4	22	62,9	7	35,0	14	24,6	18	16,1	8.215, 0.0042
gastrointestinală	36	32,1	8	22,9	7	35,0	21	36,8	10	8,9	10.816, 0.0010
a glandei tiroide	29	25,9	10	28,6	5	25,0	14	24,6	12	10,7	5.061, 0.0245

Aspectele ce țin de anamneza obstetrical - ginecologică, evoluția sarcinii și nașterii curente au fost similare celor determinate în studiul retrospectiv.

În studiul nostru, numărul nașterilor premature (preponderent declanșate) în L_C a fost net superior comparativ cu L_M. Astfel, frecvența nașterilor premature la gravidele cu DZ a fost de 42,0% (47) din gravide, comparativ cu 15,2% (17) din gravide în L_M (p<0.0001). Nașterea la termen printre gravidele cu diferite forme de DZ a fost înregistrată în 55,3% din cazuri, cele mai multe fiind constatate la gravidele cu DZ2 (70,0%) și DG (61,4%) comparativ cu L_M, unde ponderea nașterilor la termen a fost de 72,3% din cazuri.

În sarcina cu DZ modalitatea finalizării sarcinii a avut unele particularități. A fost constatat că, pe cale naturală, au născut doar 1/4 din gestantele L_C (24,1%) comparativ cu femeile L_M (75,0%) (p=0.0001).

Rata operației cezariene la gravidele cu DZ rămâne înaltă; în cercetarea noastră, ea a fost de 75,9%, vs. L_M, unde frecvența operației cezariene a fost de 25,0 %. Această constatare este similară cu concluziile mai multor studii [3, 4]. Cele mai frecvente indicații pentru finalizarea operativă a nașterii la gravidele cu DZ au fost: FD, preeclampsia severă, uter cicatriceal, hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului (Figura 4).

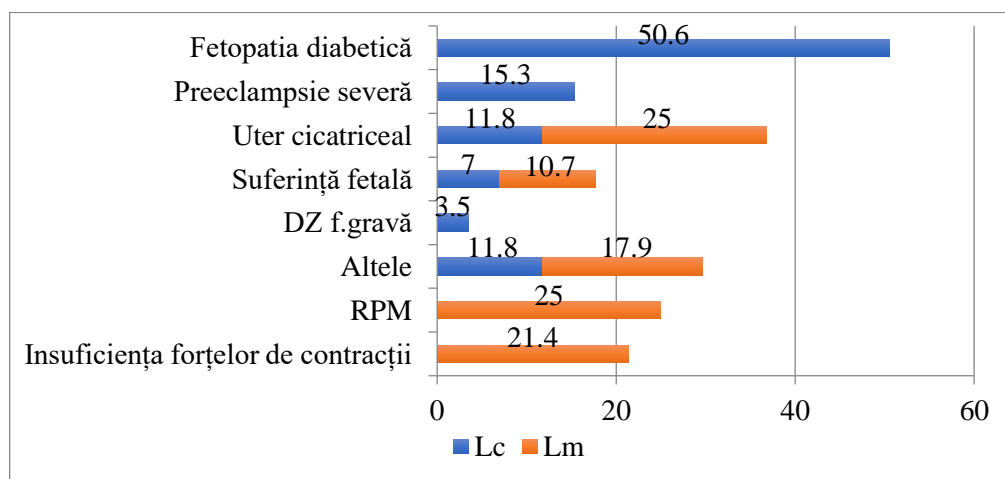


Figura 4. Structura indicațiilor operației cezariene la respondentele loturilor de studiu (%)

În cadrul studiului prospectiv, a fost stabilită nașterea a 109 (7,3%) copii vii de la mame diabetice și a 111 (99,1%) copii de la femei fără DZ. Mortalitatea perinatală a fost stabilită în 5 (4,5%) cazuri în L_C și în 2 (1,8%) cazuri în L_M . La gravidele cu DZ, copiii mari pentru vârsta gestațională au un risc de 2-3 ori mai mare de mortalitate perinatală, comparativ cu sarcinile nondiabetice [10]. În cercetarea noastră, toți copiii decedați din L_C aveau semne de FD și erau mari pentru vârsta gestațională.

S-a constatat o rată înaltă a prematurității la femeile cu DZ, condiționată de finalizarea sarcinii premature la indicații materno sau fetale. În L_C , s-au născut mai mulți copii prematuri comparativ cu L_M (41,1% vs. 14,3% din cazuri, $p=0.0001$), cei mai mulți de la mamele cu DZ1 (62,9%).

Nou-născuții femeilor cu DZ, în special DZ pregestațional, au manifestat o morbiditate perinatală mai înaltă și/sau o adaptare postnatală mai defectuoasă: 62,4% din L_C vs. 36,9% în L_M , ceea ce a avut drept consecință transferul și tratamentul în condițiile secției RTI a unui număr de 3 ori mai mare de copii din L_C comparativ cu L_M . Datele din literatura de specialitate sugerează că nou-născuții cu FD de la mamele cu DZ au o adaptare postnatală mai dificilă [24]. În studiul dat, nou-născuții la care s-au apreciat semne de FD au avut mai frecvent deficiențe de adaptare în perioada neonatală precoce, prezentând icter, TTNN, dereglări neurologice (mai frecvent manifestate prin sindromul de inhibiție) comparativ cu copiii mamelor cu DZ dar fără FD.

Așadar, analiza complicațiilor materno-fetale la femeile cu diabet zaharat a demonstrat că această maladie are un impact nefavorabil asupra stării mamei, a fătului și a nou-născutului.

4.2. Evoluția clinică a diabetului zaharat în timpul sarcinii în funcție de tipul afecțiunii

Majoritatea gravidelor (63,4%) au avut forme compensate de diabet zaharat, DZ decompensat s-a constatat la 36,6% din femei, mai frecvent la respondentele cu DZ1, cu o vechime mai mare a bolii (≥ 5 ani).

Examinând instalarea DZ în sarcina actuală, s-a constatat că, la 26,3% respondente, diagnosticul a fost stabilit în termene precoce de sarcină. Astfel, frecvent, stările hiperglicemice depistate la prima vizită sunt eronat interpretate ca DG, dar nu DZ preexistent nedagnosticat. Cu toate acestea, și rata celor depistate tardiv (peste 28 săptămâni) a fost mare: 47,4% de respondente.

Analizând severitatea DZ pregestațional, am remarcat că 61,8 % din femei au intrat în sarcină având complicații microvasculare sau neuropate, cele mai multe fiind constatate la gravidele din L_{C1} comparativ cu L_{C2} : retinopatie - 45,7% vs. 10%; nefropatie - 51,4% vs. 15%; neuropatie diabetică atestată doar la gravidele cu DZ1 în 45,7%; complicații acute în sarcină

(cetoacidoză, 1 caz de infarct acut miocardic) - 11,4% din gestante cu DZ1 vs. 10,0% din cazuri cu DZ2.

Frecvența înaltă a complicațiilor materne și perinatale la gravidele cu DZ ne-a determinat să cercetăm gradul de aderență la tratament a respondentelor cu DZ și corelarea acestuia cu rezultatele materno-fetale.

În acest context, ne-am propus să studiem complianța la prescripțiile recomandate gravidelor cu diabet gestațional, utilizând chestionarul elaborat în cercetarea noastră, în baza chestionarului Morisky-Green-Levine [15], cu scopul de a mări aderența la prescripțiile medicale a respondentelor cu DG și de a puncta lacunele în managementul acestor gravide.

Având în vedere importanța deosebită a unei abordări integrate a tratamentului gravidelor cu diabet zaharat, necesitatea respectării unui regim alimentar, a tratamentului optim, informarea pacientelor, am inclus întrebări cu privire la aceste puncte cruciale în chestionar. Gradul de aderență la prescripțiile medicale s-a considerat: ridicat, dacă suma punctelor acumulate a fost de 5-6 puncte; intermediar - de 3-4 puncte și scăzut – de 0-2 puncte.

În DG, evaluarea scorului a avut o predicție bună: cele cu aderență ridicată la tratament au fost, în marea majoritate, gravidele depistate la timp, prin screening până la 28 de săptămâni, frecvent investigate complet în sarcină. La gravidele necompliante, care nu au menținut valorile normale ale glicemiei bazale (GB), s-au constatat nou-născuții cu semne de FD mai frecvent comparativ cu cele ce au menținut valorile-țintă ale GB (48,0% vs. 21,9%) [$\chi^2=4,226$, $gl=1$, $p=0,0398$]; copiii au avut nevoie mai des de îngrijiri în cadrul secției RTI nou-născuți (36,0% vs. 9,4%) [$\chi^2=5,867$, $gl=1$, $p=0,0154$] și au fost diagnosticate mai multe infecții neonatale (36,0% vs. 9,4%) [$\chi^2=5,867$, $gl=1$, $p=0,0154$].

În studiul nostru, aderența la prescripțiile medicale a gravidelor cu DZ pregestațional a fost preponderent una bună, dar acest fapt nu a influențat semnificativ rezultatele finale materne sau perinatale (complicații materne hipertensive, numărul de nașteri premature, copii cu FD etc.), fiind dictat de gravitatea bolii în sine și prezența complicațiilor diabetice pregravidare.

4.3. Particularitățile metabolismului glucidic la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor

Monitorizarea glicemiilor prenatale la gravidele din loturile de cercetare, a evidențiat că atât glicemia bazală, cât și cea pe parcursul zilei a fost semnificativ mai mare la gravidele cu diabet zaharat, preponderent la cele cu DZ pregestațional. Studiul nostru a constatat că glicemiile prenatale corelează cu statutul nou-născutului: la gravidele care au născut copii cu semne de FD, s-au înregistrat glicemii mai mari, comparativ cu cele care au născut copii fără semne de FD, atât pentru GB, și anume $6,66 \pm 1,92$ mmol/l vs. $5,67 \pm 1,92$ mmol/l (t -statistic=2.713, $p=0.0077$), cât și

pentru GPP ($8,02 \pm 2,20$ mmol/l vs. $6,84 \pm 2,20$ mmol/l), cu diferență semnificativă statistic (t -statistic=2.822, $p=0.0057$).

Analiza corelativă a statutului nou-născuților pacientelor în funcție de nivelul glicemiei și de tipul diabetului a constatat că, la respondentele cu forme pregestationale de DZ, care au născut copii cu semne de FD, media glicemiilor a fost mai mare. La DG, compararea acestor indicatori nu este semnificativă statistic, probabil, din cauza duratei mai mici a maladiei.

A fost evidențiată, prezența unei corelații de intensitate moderată spre bună, directă a glicemiilor prenatale în lotul pacientelor cu DZ, cu termenul declanșării nașterii ($r=0,614$, $p=0,0317$, $R^2=37,7\%$); la cele finisate prematur glicemiile au fost semnificativ mai mari (GB - $7,10 \pm 1,92$ mmol/l și GPP - $8,34 \pm 2,20$ mmol/l), comparativ cu nașterile la termen (GB - $5,39 \pm 1,92$ mmol/l și GPP - $6,67 \pm 2,20$ mmol/l).

Hipoglicemia neonatală necorijată poate induce tulburări neurologice: tulburări cognitive și de vedere, epilepsie, paralizie cerebrală și alte sechele majore [17]. În acest context, a fost evaluat nivelul glicemiei la nou-născuții din loturile de cercetare în primele 2 ore după naștere. Hipoglicemie (conform Protocolului Clinic Național - *Hipoglicemia neonatală*, 2021, se consideră glicemia $< 2,6$ mmol/l) la naștere au avut 47,7% din copiii din Lc vs. 12,6% nou-născuți din LM, din care hipoglicemie severă postnatal ($< 1,5$ mmol/l) a fost înregistrată la 36,5% din nou-născuți din Lc, vs. 14,3% din nou-născuți din LM. Nou-născuții cu hipoglicemie severă, ulterior, mai frecvent, au necesitat transferul la etapa II de îngrijiri medicale.

Incidența dereglărilor morfofuncționale la nou-născuți în funcție de nivelul GB prenatale la mamele cu DZ este prezentată în Figura 5.

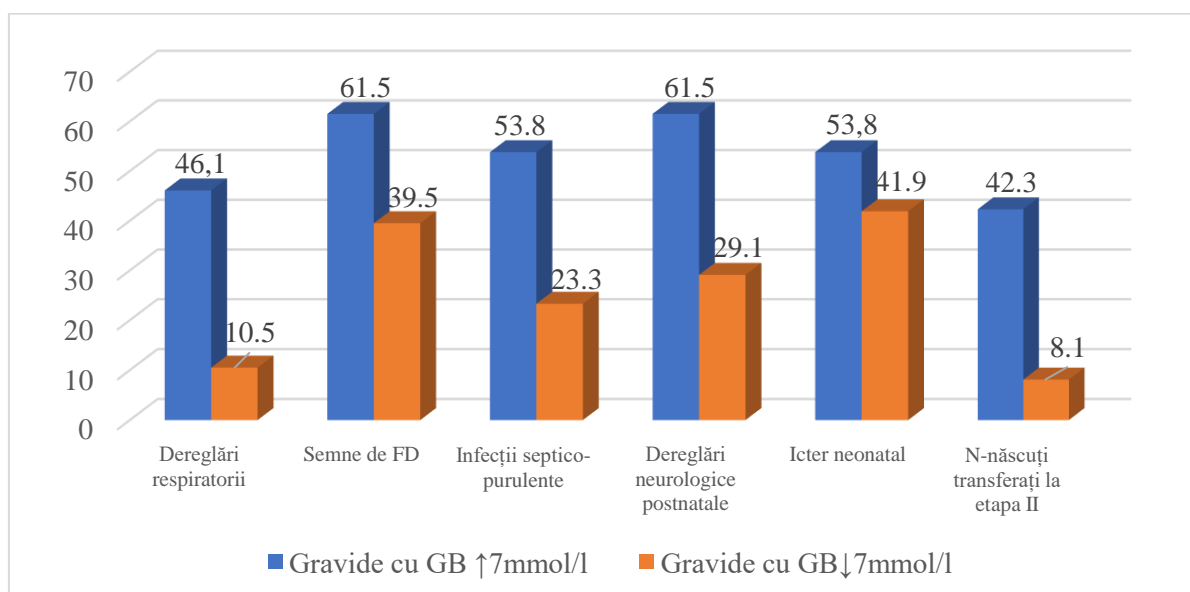


Figura 5. Incidența dereglărilor morfofuncționale la nou-născuți în funcție de nivelul GB prenatale la pacientele cu DZ (%)

Analizând frecvența morbidității nou-născuților în funcție de nivelul GB prenatale la mamele cu DZ, s-a constatat că pacientele care au prezentat GB mai mare de 7 mmol/l au născut în 84,6% cazuri nou-născuți cu modificări morfofuncționale vs. pacientele care au prezentat GB mai mică de 7 mmol/l, unde acest indicator a fost de 57,0%.

Deși cercetările privind utilitatea HbA1c în sarcină sunt controversate, estimarea HbA1c poate fi folosită pentru identificarea femeilor cu risc ridicat pentru complicații ale sarcinii. În studiul realizat, HbA1c a fost mai mare la gravidele cu forme decompensate de DZ și având complicații vasculare. A fost observată o corelare cu malformațiile congenitale depistate la nou-născuți, astfel, din 7 anomalii depistate postnatal în L_C, în 5 cazuri, la paciente, HbA1c a fost $\geq 6,5\%$, la cele care au avut HbA1c $\geq 8\%$ (2 cazuri) anomaliile au fost cele mai grave și multiple (SNC, SCV, sistemul osteoarticular).

4.4. Evaluarea metabolismului lipidic și a stresului oxidativ la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor

DZ este, de asemenea, asociat cu dislipidemie. Rezultatele cercetării au evidențiat diferențe între nivelul valorilor TG la gravidele cu DZ în raport cu cele din L_M (p=0,0001) (Tabelul 2).

Tabelul 2. Statutul lipidic la respondentele din loturilor de cercetare (mM/L)

Lipidograma	L _C n=112	L _M n=112	F, gl=1, p
TG	2,75±0,08 (1,75-5,68)	2,31±0,30 (1,65-2,87)	26.814, 0,0001
Colesterol total	8,99±0,13 (4,88-11,97)	10,22±0,07 (7,94-11,48)	67.215, 0,0001
LDL-colesterol	4,79±0,09 (1,38-7,43)	4,58±0,04 (1,72-5,22)	4.506, 0,035
HDL-colesterol	1,55±0,06 (0,41-3,44)	2,34±0,05 (0,31-3,37)	87.795, 0,0001

La gestantele din ambele loturi, s-a observat creșterea nivelului colesterolului total, dar, în special, în L_M (p=0,0001), ceea ce denotă că această creștere este o manifestare simplă a sarcinii. Gestantele cu DZ au avut o ușoară creștere a LDL-colesterolului, iar HDL –colesterolul a fost statistic semnificativ mai mic (p=0,0001), comparativ cu femeile fără DZ.

Analiza pe subloturi a determinat valori serice mai mari de TG la respondentele L_{C2} (DZ2) și valori crescute de LDL-colesterol la gravidele cu forme pregestaționale de DZ (L_{C1} și L_{C2}) și cele mai mici valori de HDL-colesterol la pacientele din sublotul cu DZ2. Rezultatele obținute se află în concordanță cu datele cercetătorilor Toescu și Nuttall [19], care au investigat statutul lipidic al gestantelor diabetice și normoglicemice.

Un factor suplimentar predispozant pentru dislipidemie la gravide în general, dar la cele

cu DZ în special, este și IMC preconcepțional ridicat, la fel și obezitatea. Astfel, femeile obeze din ambele loturi au avut dereglări mai mari ale metabolismului lipidic, în comparație cu gravidele din loturile similare, dar normoponderale, iar evaluarea comparativă între loturi a femeilor cu obezitate a evidențiat modificări mai evidente la gravidele cu obezitate și DZ: valorile serice ale TG au fost mai mari la respondentele L_C, iar ale HDL-colesterolului au fost mai scăzute.

Evaluarea statutului lipidic prenatal al gravidelor din loturile de cercetare în funcție de datele antropometrice ale nou-născuților a evidențiat o corelare pozitivă doar pentru TG și HDL-colesterol la respondentele cu DZ2 și DG, care au născut prematur, feți mai mari de percentila 90 (valori mai mari de TG și mai mici de HDL-colesterol). Evaluarea statutului lipidic al nou-născutului postnatal în loturile de cercetare nu a constatat diferențe statistice între copiii din mame cu DZ și normoglicemice.

Stresul oxidativ are un rol în patogenia DZ, inclusiv a diabetului gestațional și în apariția complicațiilor materno-fetale [7], astfel, a fost examinat statutul oxidant și antioxidant al gravidelor cercetate și copiilor lor.

În studiul dat, s-a determinat o creștere a peroxidării lipidelor, a glicării proteinelor și autooxidării glucozei la gravidele cu DZ. A fost observată o majorare semnificativă în serul sangvin a gravidelor cu DZ, comparativ cu cele din L_M a : DAM ($8,96 \pm 0,21 \mu\text{M/L}$ vs. $7,24 \pm 0,15 \mu\text{M/L}$, $F=43.155$, $gl=1$, $p=0,0001$); PPOA ($88,99 \pm 2,64 \mu\text{M/L}$ vs. $76,25 \pm 1,51 \mu\text{M/L}$, $F=17.469$, $gl=1$, $p=0,0001$); AIM ($0,54 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$ vs. $0,45 \pm 0,01 \mu\text{M/L}$, $F=145.283$, $gl=1$, $p=0,0001$), aceleași tendințe fiind constatate și la nou-născuții lor. Cercetarea pe subloturi a determinat că, la tipurile de DZ la care insulinorezistența este unul din mecanismele de bază etiopatogenetice (DZ2 și DG), valorile produselor de degradare lipidică și ale produșilor proteici de oxidare avansată au fost mai mari, comparativ cu DZ1.

Analiza statutului antioxidant enzimatic a relevat o majorare semnificativă statistic la gestantele cu DZ vs. la cele din L_M a : SOD ($938,94 \pm 17,11 \text{ u/c}$ vs. $763,24 \pm 11,74 \text{ u/c}$, $F=70.165$, $gl=1$, $p=0,0001$); Cuprac ($1,43 \pm 0,15 \text{ mM/L}$ vs. $0,77 \pm 0,33 \text{ mM/L}$, $F=18.23$, $gl=1$, $p=0,0001$); GST ($37,94 \pm 1,51 \text{ nM/sL}$ vs. $28,97 \pm 0,01 \text{ nM/sL}$, $F=26.231$, $gl=1$, $p=0,0001$); nou-născuții mamelor examinate au avut rezultate asemănătoare. Cercetarea pe subloturi a markerilor activității antioxidante atât a gravidelor, cât și a nou-născuților din L_C nu a evidențiat diferențe statistice importante.

5. EVALUAREA SISTEMULUI PLACENTĂ-FĂT ȘI INDIVIDUALIZAREA CONDUITEI SARCINII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT

5.1. Examenul ecografic în sarcina cu diabet zaharat

Utilizarea ultrasonografiei în sarcina cu diabet zaharat este folosită pe scară largă, permițând detectarea precoce a anomaliilor congenitale și evaluarea creșterii fetale, pentru a optimiza momentul și modalitatea de naștere. În studiul nostru prenatal ecografic, 57,7% din feți din L_C au fost identificați cu masă estimativă fetală $>90P$, iar în L_M , doar 11,6% din feți. Postnatal, erorile au fost constatate preponderent în contextul hiperdiagnosticării feților cu masă mare pentru vârsta gestațională dată (12,5% în L_C vs. 1% în L_M , $p = 0.0010$); acest fapt condiționează frecvent luarea deciziei incorecte privind timpul și modalitatea finalizării sarcinii.

DZ schimbă circumferința abdomenului (AC) la făt [16], pe când alți parametri evaluați, cum ar fi circumferința capului (HC) și lungimea femurului (FL) rămân neschimbați. Astfel, în cercetarea noastră, AC mai mare de P90 s-a constatat de 15 ori mai frecvent la feții din mamele cu DZ, comparativ cu cei din L_M , ceea ce e caracteristic pentru FD, și anume macrosomie de tip asimetric. Studiarea pe subploturi a evidențiat AC mai frecvent disproporționat la feții gravidelor cu DG - 50%, vs. 38,2% la DZ1 și 38,9% la DZ2.

Prin prisma celor menționate mai sus, s-a calculat riscul nașterii copiilor mari pentru vârsta gestațională dată (VGD) sau a celor cu FD și s-a constatat:

- riscul de a naște copii mari pentru VGD în L_C a fost de 5,6 ori mai mare, când prenatal $AC > 90$ (RR=5.57 95% ÎÎ: 2.7480 - 11.2959, $p < 0.0001$). Valoarea predictivă pozitivă (VPP) a fost de 75% (95% ÎÎ: 0.618 - 0.848);

- riscul de FD la naștere în L_C a fost de 2,3 ori mai mare dacă prenatal $AC > 90$ (RR=2.88 95% ÎÎ: 1.7573 până 4.7264, $p < 0.0001$). VPP pentru acest indicator a fost de 69,6% (95% ÎÎ: 0.552 - 0.809).

Un marker ecografic frecvent întâlnit în DZ este polihidramniosul. În studiul nostru, frecvența polihidramniosului a fost mai mare în L_C prin comparație cu L_M (38,5% vs. 4,9%), cu o diferență statistic semnificativă între loturi (95% ÎÎ 22.9493% - 43.5972%, $\chi^2=34.126$, gl.=1, $p < 0.0001$). Analiza frecvenței polihidramniosului la gestantele cu diferite tipuri de DZ n-a evidențiat diferențe statistic semnificative, fiind cuprinsă între 33,3% și 44,1%.

La femeile cu DZ, s-a constatat asocierea frecventă a copiilor cu masa $>90P$ sau/și cu semne de FD cu polihidramnios. Din 46 gravide a L_C , la care ecografic feții aveau $AC > 90P$, polihidramniosul s-a asociat în 28 (60,9%; 95% ÎÎ: 51,5214-70,2786) de cazuri. Postnatal toți 28

de copii au fost apreciați mari pentru VGD conform valorilor percentile de greutate, iar 24 din ei au avut și semne de FD. La femeile cu AC fetal >90P ecografic (18 cazuri; 39,1%; 95% ÎÎ:24,9982-53,2012), dar patul de lichid amniotic normal, după naștere, au fost constatați 11(61,1%) copii cu masa mare pentru VGD, inclusiv 8 cu FD. Astfel, am determinat o diferență cu semnificație statistică semnificativă pentru aceste 2 grupe de paciente ($\chi^2=7.104$, $gl=2$, $p=0.0038$).

5.2. Particularitățile morfologice macroscopice și histologice ale placentei femeilor cu diabet zaharat

Particularități ale indicilor morfometrici și ale profilului macroscopic placentar.

Analizând datele ecografice și cele morfologice, am stabilit că placenta diabetică este caracterizată frecvent prin grosime și greutate mărită, asociată cu anormalități de cordon preponderent în DZ pregestațional și ale celor de formă în DG, constatări relatate și în alte lucrări [2]. Comparativ cu anormalitățile macroscopice de cordon și de formă, o anormalitate prioritară au constituit-o deviațiile cotiledoniene de volum, dereglările densității și ale arhitectonicii parenchimului placentar, tulburări circulatorii la nivelul plăcii deciduale utero-placentare și a parenchimului adiacent zonei utero-placentare (Figura 6).

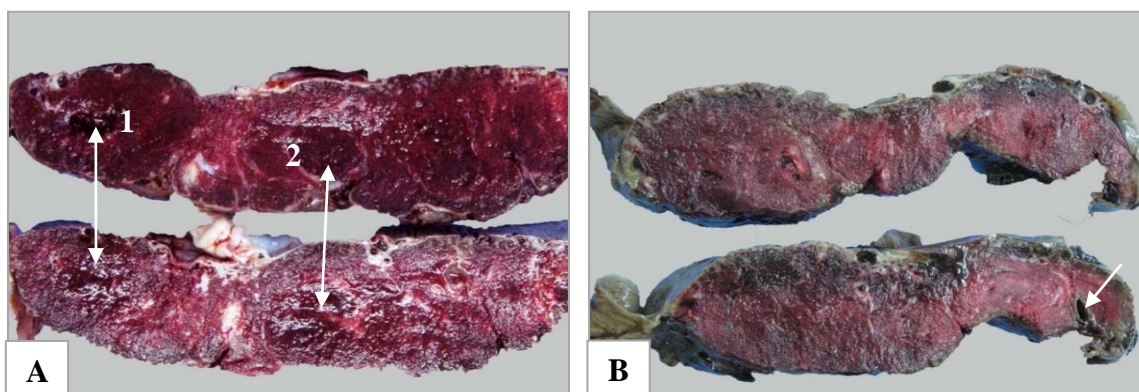


Figura 6. Paternul parenchimului în DZ. A. DZ1: Aspect congestiv marcant având cotiledoane voluminoase cu aspect de cavernă (1) și aspecte de intercalare (2) a cotiledoanelor de diverse dimensiuni la 38 s.g.; **B. DG:** Cotiledoane de dimensiuni mari și medii cu densitate diversă a parenchimului și cu stază în zona subcorioamniotală, caverne bazale și corioamniion membrano-placentar verzui la 41s. g.

Modificări histologice ale parenchimului placentar în normă și în diabet zaharat.

Rezultatele cercetării efectuate în LC, comparativ cu LM, au stabilit diverse modificări morfo-funcționale placentare, care au variat în funcție de intensitate, caracter și patogenie. În loturile cu DZ, am constatat prezența anormalităților în diverse variații, pe care, în funcție de localizare și patogenie, le-am clasificat în: anormalități stromale și vasculopatice coriono-vilare și utero-placentare; tulburări reologice și de coagulare și comorbidități inflamatorii asociate.

În funcție de modificările atestate și de intensitatea acestora, conform profilului morfologic, anormalitățile au fost divizate în două grupe: a) anormalități cu specific lezional limitrof - atestate cu o incidență de 8,6% și b) anormalități cu specific lezional semnificativ – determinate în 91,4%, fiind împărțite după intensitate în leziuni ușoare (32,9%), moderate (37,1%) sau marcante (21,4%). Ultimele, privite prin prisma morfologică, pot constitui un risc major în instalarea disfuncției placentare cu impact predictiv în natalitatea și morbiditatea nou-născutului (Figura 7-8).

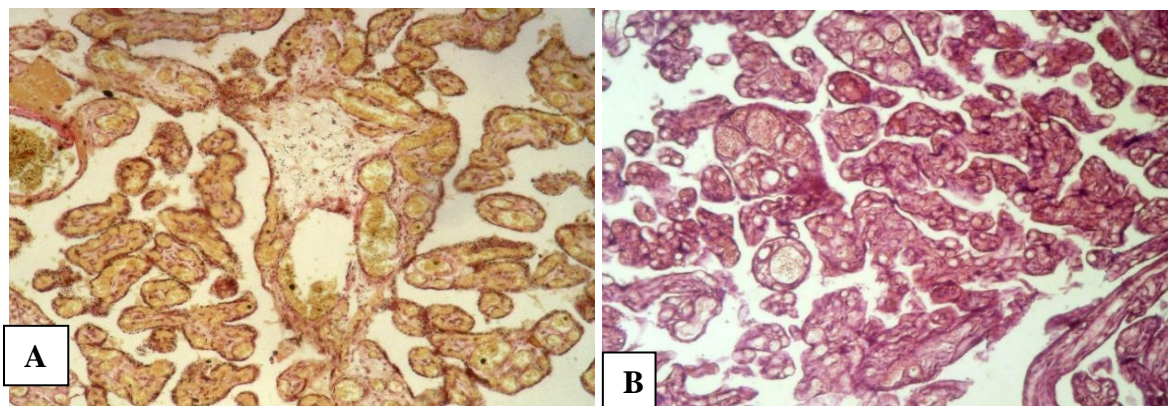


Figura 7. Angiomatoză/corangioză a corionului vilar. **A.** Angiomatoză difuză cu aspect de migrare la periferie, stroma laxă, muguri sincițiali absenți - 34 s.g. ×100. *Colorație VG;* **B.** Angiomatoză difuză cu aspecte de hiperplazie congestivă vasculară a vilozităților terminale și preterminale, stroma minimală, muguri sincițiali absenți 37 s.g.×100. *Colorație H&E*

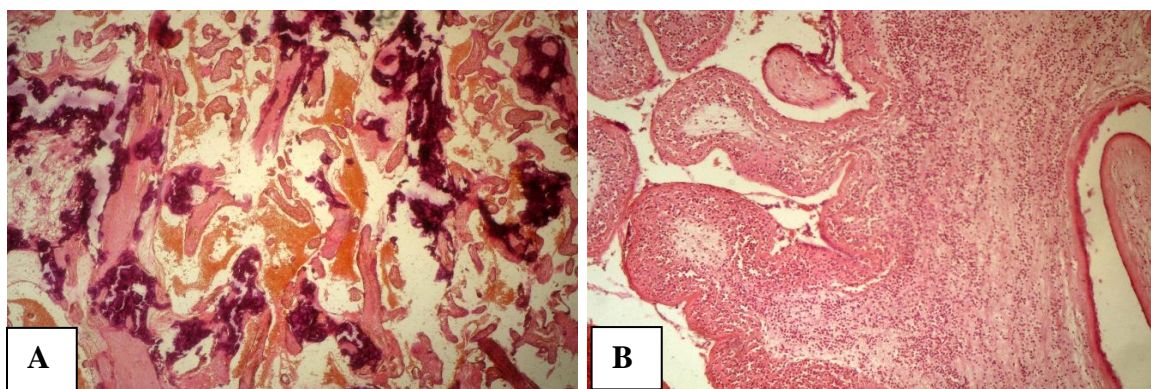


Figura 8. Comorbidități inflamatorii **A.** Calcifiere cu substituirea epiteliului vilozitar în aria unor depozite de fibrinoid în lipsa proceselor inflamatorii – 29 s.g.×25. *Colorație H&E.* **B.** Membrană difuză acută leucocitară - 37 s.g. ×25. *Colorație H&E*

5.3. Algoritmul de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină

Efectuarea studiului clinic, de laborator (evaluarea metabolismului glucidic și lipidic) și instrumental (ecografia fetală) ne-a permis standartizarea conduitei și elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină, în baza rezultatelor obținute și integrării informației din ghidurile existente.

Pentru simplitatea utilizării în practica algoritmul a fost divizat în două compartimente: compartimentul A (stabilirea diagnosticului și tipului de diabet zaharat) și compartimentul B (conduita sarcinii cu DZ și aprecierea termenului și modalității nașterii).

Compartiment A:

Depistarea diabetului gestațional sau a formelor nediate diagnosticate de DZ preexistent sarcinii: la prima adresare la medicul de familie, indiferent de termenul de gestație și prezența sau lipsa factorilor de risc pentru dezvoltarea DZ, la toate gravidele, se efectuează screeningul hiperglicemiilor bazale. După confirmarea diagnosticului de DZ, indiferent de tipul lui conduita ulterioară se efectuează de comun acord cu medicul de familie, cu endocrinologul și ginecologul.

Grafic algoritmul este prezentat în Figura 9.

Compartiment B:

Evaluarea clinică multidisciplinară: pentru formele primar depistate de hiperglicemii, se determină necesitatea tratamentului și se apreciază contraindicațiile pentru prelungirea sarcinii în DZ pregestațional (nefrozie gravă, retinopatie diabetică proliferativă, cardiopatie ischemică formă gravă).

Școlarizarea și supravegherea gravidelor: monitorizarea gestantelor se realizează prin evaluarea datelor fizice, investigații de laborator: metabolismul glucidic (glicemia bazală și postprandială), lipidic (TG, LDL colesterol, HDL-colesterol), probele funcționale renale, microalbuminuria și instrumentale: oftalmoscopia, ecografia fetală.

Tratamentul cu insuline se inițiază la gravidele cu DG sau DZ primar depistat în sarcină, dacă nu sunt menținute valorile-țintă ale glicemiilor prin dietoterapie**.

Spitalizarea gravidelor: se efectuează, în mod planic, de două ori în sarcină: la 20-21s.g. și la 35-36 s.g. În caz de apariție a complicațiilor materno-fetale, gestanta se spitalizează, în mod urgent, la orice termen de gestație.

Termenul și modul de finalizare a sarcinii: depinde de prezența sau absența complicațiilor materne și de statutul fetal***.

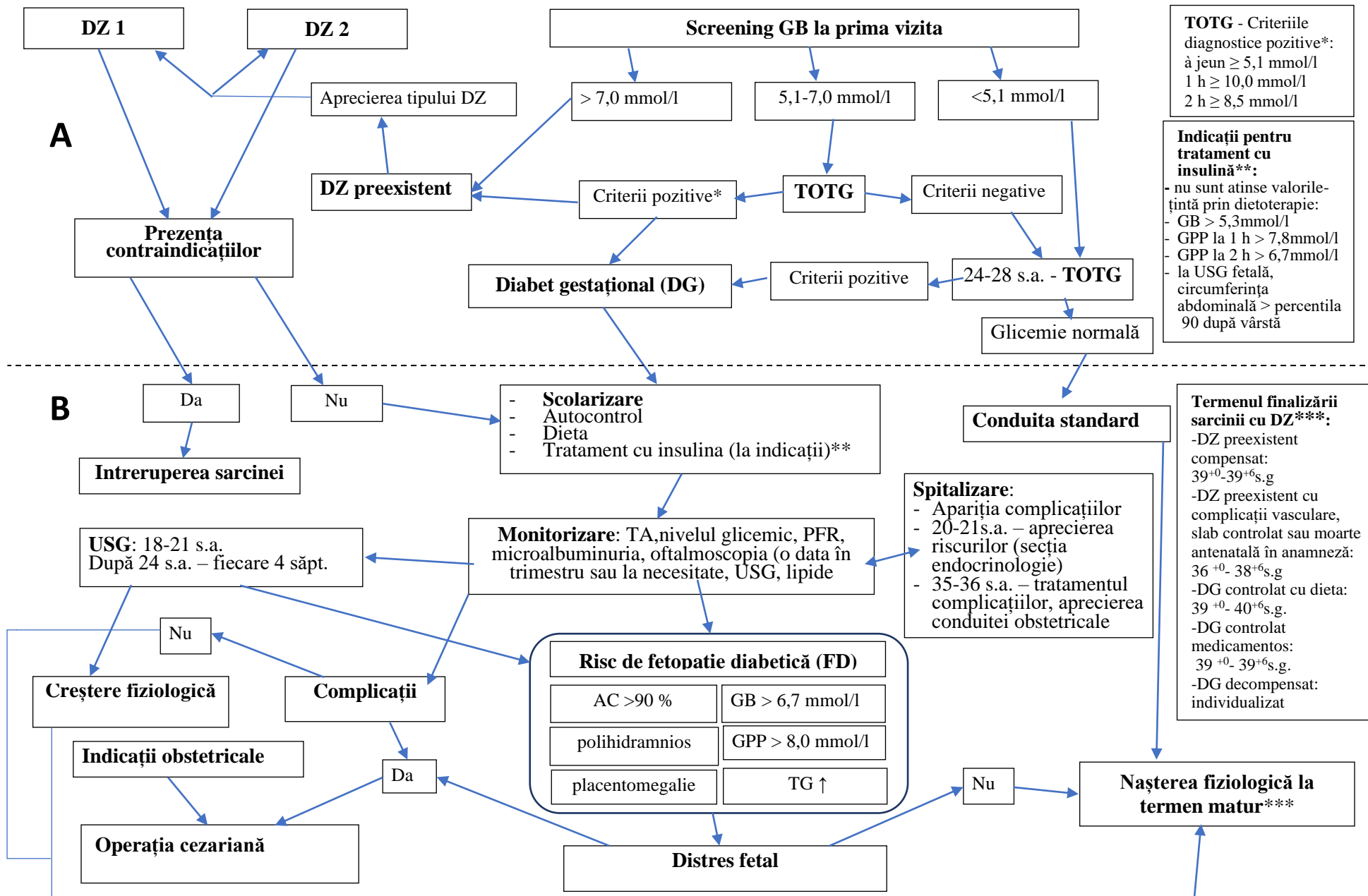


Figura 9. Algoritm de diagnostic (A) și de conduită a DZ în sarcină (B)

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Diabetul zaharat de orice tip la gravide contribuie la creșterea numărului de complicații în sarcină: disgravidii precoce (44,6%); stări hipertensive induse de sarcină (27,7%); iminență de întrerupere a sarcinii (46,4 %); nașteri premature (42,0%), determinate frecvent de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern și de rezolvarea sarcinii prioritar prin operație cezariană (75,9%). La femeile cu forme preexistente de diabet zaharat (DZ1 și DZ2), s-au constatat mai frecvent preeclampsii (11,4% și 15%), iar la diabetul gestațional a predominat hipertensiunea indusă de sarcină (14,0%). La femeile cu diabet zaharat tip 1, nașterile premature au fost de 2 ori mai frecvente (62,9%), comparativ cu diabetul gestațional (33,3%) și diabetul zaharat tip 2 (30,0%).

2. Factorii de risc semnificativi pentru dezvoltarea diabetului gestațional sunt: predispoziția genetică (RȘ=5.1536, ÎÎ 95%: 3.0464 - 8.7183); obezitatea (RȘ=5.2584, ÎÎ 95%: 3.3203 - 8.3278); diabetul gestațional în sarcinile anterioare (RȘ=42.9429, ÎÎ 95%:2.4957 - 738.9097), nașterile cu feți macrosomi în anamneză (RȘ=4.1905, ÎÎ 95%: 2.4892-7.0545).

3. Femeile cu orice tip de diabet zaharat, care au născut copii cu semne de fetopatie diabetică, au avut modificări pronunțate atât ale metabolismului glucidic (glicemia bazală - $6,66 \pm 1,92 \text{ mmol/l}$, $t = 2,713$, $p = 0,0077$; postprandială - $8,02 \pm 2,20 \text{ mmol/l}$, $t\text{-statistic} = 2,822$, $p = 0,0057$), cât și ale celui lipidic: mărirea în serul sangvin a trigliceridelor, a lipoproteidelor cu densitate joasă și micșorarea lipoproteidelor cu densitate înaltă, fiind mai evidente la femeile cu obezitate. Valorile de trigliceride au fost mai mari la gravidele cu diabet zaharat tip 2 ($3,09 \pm 0,24 \text{ mM/L}$), comparativ cu femeile având diabet zaharat tip 1 ($2,53 \pm 0,08 \text{ mM/L}$) și diabet gestațional ($2,77 \pm 0,12 \text{ mM/L}$). Lipoproteidele cu densitate înaltă au fost scăzute, de asemenea, la femeile cu diabet zaharat tip 2 ($1,24 \pm 0,87 \text{ mM/L}$), comparativ cu femeile având diabet tip 1 ($1,48 \pm 0,13 \text{ mM/L}$) și diabet gestațional ($1,69 \pm 0,88 \text{ mM/L}$).

4. Fetometria ecografică a constatat de 15 ori mai frecvent o macrosomie de tip asimetric (marirea preponderentă a circumferinței abdominale) la feții gravidelor cu diabet zaharat, comparativ cu feții din mame fără diabet zaharat, iar riscul de fetopatie diabetică la naștere a fost de 2,3 ori mai mare, dacă prenatal circumferința abdomenului fetal a fost $> P90$ (RR=2.88 95% ÎÎ: 1.7573 până 4.7264, $p < 0,0001$). Circumferința abdomenului mai frecvent a fost mărită la feții gravidelor cu diabet gestațional (50,0%), comparativ cu feții mamelor cu diabet zaharat tip 1 și 2 (38,2% și 38,9%).

5. Fetopatie diabetică au prezentat 44,6% din nou-născuți de la gravidele cu diabet zaharat, fiind mai frecventă la diabet preexistent sarcinii (diabet zaharat tip 1 - 60% și tip 2 - 50%). La copiii din mame cu diabet gestațional, această patologie a fost înregistrată în 33,3%. Nou-născuții femeilor cu diabet zaharat au necesitat de 3 ori mai frecvent transferul în secția reanimare și terapie intensivă pentru tratament din cauza sindromului detresei respiratorii, a prematurității, a anomaliilor de dezvoltare sau a infecțiilor neonatale.

6. Evaluarea profilului morfologic al anexelor fetale la femeile cu diabet zaharat a evidențiat placentopatia cu patern diabetic, cu impact negativ asupra perfuziei placentare, prin instalarea anormalităților stromo-vasculopatie coriono-vilare și utero-placentare, a tulburărilor reologice și coagulopatie, a asocierii comorbidităților inflamatorii cu efect nefavorabil asupra statutului fetal.

7. Problema științifică soluționată în teză a constat în argumentarea examinării complexe a gravidelor cu diferite forme de diabet zaharat prin metode clinice, de laborator, ecografice și cercetarea morfopatologică a placentei, pentru individualizarea metodei de declanșare a nașterii și prognozarea stării nou-născutului.

Recomandări practice

1. Conduita gravidelor cu orice tip de hiperglicemie în sarcină de la termeni precoce trebuie să fie efectuată de o echipă multidisciplinară, alcătuită din: medic de familie, obstetrician-ginecolog și endocrinolog, pentru asigurarea monitoringului și a tratamentului adecvat în diabetul zaharat pregestațional și profilaxia complicațiilor în diabetul gestațional.

2. În managementul diabetului gestațional, trebuie inclusă aprecierea aderenței pacientelor la tratament. Pentru evaluarea complianței gravidelor se recomandă utilizarea chestionarului privind gradul de aderență la prescripțiile medicale, recomandate gravidelor cu diabet gestațional.

3. Cu scopul prognozării nou-născutului cu greutate mare pentru vârsta gestațională la gravidele cu diabet zaharat în condiții limitate de efectuare a fetometriei desfășurate, este rațională măsurarea ecografică izolată a circumferinței abdominale fetale de către medici obstetricieni-ginecologi pentru luarea deciziei corecte de conduită obstetricală, astfel micșorând riscurile unor complicații perinatale.

4. Pentru depistarea precoce și determinarea tipului de diabet zaharat în sarcină, pentru aprecierea termenului optim și a modalității de naștere, se recomandă utilizarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină atât la nivel ambulator, cât și spitalicesc.

5. Examinarea morfo-histologică a anexelor fetale la pacientele cu orice tip de diabet zaharat trebuie să fie obligatorie, ceea ce permite, în asociere cu evaluarea clinică a parametrilor metabolismului glucidic, lipidic și stresului oxidativ, prognozarea stării de sănătate a nou născutului.

BIBLIOGRAFIE

1. BASMATZOU, T., HATZIVEIS, K. Diabetes mellitus and influences on human fertility. *Int Caring Sci.* 2016, vol. 9, no. 1, pp. 371-379.
2. BERCEANU, C., TETILEANU, A. V, OFIȚERU, A. M., et al. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol.* 2018, vol. 59, no. 1, pp. 175-186.
3. ÇILINGIR, U., GÜLIZAR, I. Pregnancy outcomes in women with strictly controlled type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018, vol. 22, no. 6, pp. 798-800.
4. GASCHO, C. L., LEANDRO, D. M., RIBEIRO, T., et al. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017, vo. 39, pp. 60-65.
5. GIANNAKOU, K., EVANGELOU, E., YIALLOUROS P., et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS ONE.* 2019, vol. 14, no. 4, e0215372. doi: 10.1371/journal.pone.0215372.
6. GORDIN, D., KAAJA, R., FORSBLOM, C., et al. Pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension are associated with severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes later in life. *Acta Diabetol.* 2013, vol. 50, pp. 781-787.
7. HERNÁNDEZ-TREJO, M., MONTOYA-ESTRADA, A., TORRES-RAMOS, Y., et al. Oxidative stress biomarkers and their relationship with cytokine concentrations in overweight/obese pregnant women and their neonates. *BMC Immunol.* 2017, vol. 18, no. 1, p. 3.
8. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas.* 9th ed. Brussels: IDF, 2019. 176 p. ISBN: 978-2-930229-87-4.
9. KHARROUBI, A. T., DARWISH, H. M. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 6, pp. 850-867.
10. MACKIN, S.T., NELSON, S. M., WILD, S. H., et al. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia.* 2019, vol. 62, no. 10, pp. 1938-1947.

11. MARTIS, R., BROWN, J., ALSWEILER, J., et al. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, vol. 4, CD011624.
12. McGROGAN, A., SNOWBALL, J., de VRIES, C. S. Pregnancy losses in women with type 1 or type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabet Med.* 2014, vol. 31, no. 3, pp. 357-365.
13. McMICKING, J., LAM, A.Y.R., LIM, W., et al. Epidemiology and classification of diabetes in pregnancy. *Glob Libr Women's Med.* ISSN 1756-2228. doi: 10.3843/GLOWM.416413.
14. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA; STRATULAT, P., et al. Fetopatia diabetică a nou-născutului: Protocol clinic național: PCN-117. Chișinău, 2019. 26 p.
15. MORISKY, D. E., GREEN, L. W., LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986, vol. 24, no. 1, pp. 67-74.
16. ROSATI, P., ARDUINI, M., GIRI, C., et al. Ultrasonographic weight estimation in large for gestational age fetuses: a comparison of 17 sonographic formulas and four models algorithms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010, vol. 23, no. 7, pp. 675-80.
17. SU, J., WANG, L. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Transl Pediatr.* 2012, vol. 1, no. 2, pp. 108-115.
18. TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 3, pp. 456-480.
19. TOESCU, V., NUTTALL, S., MARTIN, U., et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci.* 2004, vol. 106, pp. 93-98.
20. WEISSGERBER, T. L., MUDD, L. M. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015, vol. 15, no. 3, article 9.
21. Ziua Mondială a Diabetului cu genericul „Acces la îngrijirea diabetului. Dacă nu acum, atunci când?” [online]. *Agenția Națională Pentru Sănătate Publică*, 2021. [citată 23.12.2021]. Disponibil: <https://ansp.md/14-noiembrie-2021>.
22. АХМЕТОВА, Е. С., МОЧАЛОВА, М. Н., ЧАЦКИС, Е. М., и др. Диабетическая фетопатия: современные возможности прогнозирования и профилактики. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016, № 3, с. 17-24. ISSN 1998-6173.
23. КАПУСТИН, Р. В., АЛЕКСЕЕНКОВА, Е. Н., АРЖАНОВА, О. Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020, Т. 69, № 1, с. 17-26. ISSN 1684-0461.

24. ЛЫСЕНКО, С. Н., ЧЕЧНЕВА, М. А., ПЕТРУХИН, В. А., и др. Оценка степени тяжести диабетической фетопатии. Российский вестник акушера гинеколога. 2020, Т. 20, № 1, с. 61-67. ISSN 1726-6122.
25. МИЩЕНКО, О. И., КРЮКОВ, П. М., МОЗЕС, К. Б., и др. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы. Мать и Дитя в Кузбасе. 2020, № 1(80), с. 4-9. ISSN 1991-010X.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil:

✓ articole în reviste de categoria B

1. SERBENCO, Anatolie; GAȚCAN, Ștefan; **ROȘCA, Daniela**. Particularitățile evoluției sarcinii și nașterii la femeile cu diabet zaharat. In: *Buletin de perinatologie*. 2015, nr. 2(66), pp. 41-47. ISSN 1810-5289. https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2015/2_2015.pdf.
2. **ROȘCA, Daniela**. Problema diabetului zaharat în sarcină. In: *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr. 4(72), pp. 59-64. ISSN 1810-5289. https://www.mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2016/4_2016.pdf
3. **ROȘCA, Daniela**; SERBENCO, Anatolie. Stresul oxidativ și metabolismul lipidic în sarcinile asociate cu diabet zaharat. (Revista literaturii). In: *Buletinul Academiei de științe a moldovei. Științe medicale*. 2017, nr. 4(56), pp. 125-130. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/57973/dublincore
4. **ROȘCA, Daniela**. Fetal and neonatal complications of diabetic pregnancy. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2017, nr. 60(4), pp. 49-55. ISSN 2537-6373. <http://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2019/01/moldmedjournal-2017-60-4-Full-Issue.pdf>.

• Articole în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională:

5. SERBENCO, Anatolie; **ROȘCA, Daniela**. Sarcina asociată cu diabet zaharat: unele particularități ale nașterii (studiu retrospectiv). *Conferința științifică cu participare internațională consacrată aniversării a 35 ani de la fondarea IMSP Institutului Mamei și Copilului. 20 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova* In: *Buletin de Perinatologie*. 2017, nr. 2(74), pp. 31-35. ISSN 1810-5289. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/j_nr_file/2_2017.pdf.
6. **ROȘCA, Daniela**; SERBENCO, Anatolie. Statutul lipidic matern prenatal în sarcina complicată cu diabet zaharat. *VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu*

participare internațională. 13-15 septembrie 2018, Chișinău, Republica Moldova In: *Buletinul de Perinatologie*. 2018, nr. 3(79), pp. 27-33. ISSN 1810-5289. [https://mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2018/3_2018\(9\).pdf](https://mama-copilul.md/images/buletin-perinatologic/BP_2018/3_2018(9).pdf)

• Teze în culegeri științifice:

✓ în lucrările conferințelor științifice internaționale

7. СЕРБЕНКО, Анатолий.; РОШКА, Даниела. Гинекологический статус беременных с сахарным диабетом (Исследование случай - контроль). In: *Материалы конгресса „XII Международный конгресс по репродуктивной медицине”*, Москва, 16-19 января, 2018, с.108-109.ISBN:978-5-906484-29-1
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs18.pdf.
8. РОШКА, Даниела; СЕРБЕНКО, Анатолий. Репродуктивное здоровье беременных с сахарным диабетом (Исследование случай-контроль). In: *Материалы конгресса „XII Международный конгресс по репродуктивной медицине”*.Москва, 16-19 января, 2018, с.295-297.ISBN:978-5-906484-29-1
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs18.pdf
9. ROȘCA, Daniela; PETROVICI, Vergil; SERBENCO, Anatolie. Patologia vasculară a complexului placentar în diabetul zaharat. *Conferința Națională, Zilele Medicale Vasile Dobrovici*. In: *Volum de rezumate*. Iasi, 19-21 aprilie, 2018, p. 90. ISBN:978-606-13-4355-3
10. ROȘCA, Daniela; PETROVICI, Vergil; SERBENCO, Anatolie. Profilul morfopatologic al leziunilor complexului placentar în diabetul zaharat. In: *Volum de rezumate- Conferința Națională, Zilele Medicale Vasile Dobrovici*, Iasi, 19-21 aprilie ,2018, p. 91. ISBN:978-606-13-4355-3.
11. РОШКА, Даниела.; СЕРБЕНКО, Анатолий. Перинатальный исход беременности и родов у женщин с сахарным диабетом. In: *Материалы форума. XIX Всероссийский научно-образовательный форум „Мать и дитя” и VI Съезд акушеров-гинекологов России*. Москва, 26-28 сентября, 2018, с.41. ISBN:978-5-906484-43-7.
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/collection-of-theses-md.pdf.
12. РОШКА, Даниела. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета у беременных (исследование случай-контроль). In: *Материалы конгресса „XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине”*. Москва, 21-24 января, 2019, с.290-291.ISBN:978-5-906484-47-5.
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs19.pdf.

13. **ROȘCA, Daniela**; PANTEA, Valeriana; SERBENCO, Anatolie. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with diabetes mellitus. In: *Abstracts- Riga Sradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences "Knowledge for Use in Practice"*, Riga, Latvia, 24–26 March, 2021, p.60.
<https://doi.org/10.25143/rw2021.kup.abstracts-book>.

✓ **în lucrările conferințelor științifice naționale**

14. **ROȘCA, Daniela**; SERBENCO, Anatolie. Evoluția clinică a diabetului zaharat în timpul sarcinii în funcție de tipul afecțiunii. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. In: *Abstract book*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău., p. 582. <https://congres.usmf.md/>.

✓ **în culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova**

15. **ROȘCA, Daniela**. Patologia extragenitală cronică asociată la gravidele cu diabet zaharat (studiu retrospectiv). In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. USMF „Nicolae Testemițanu”* Chișinău 2017, p.128. ISBN 978-9975-82-064-6. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/7699>.

• **Certificate de inovator:**

1. **ROȘCA, Daniela**; PETROVICI, Vergil; SINIȚÎNA Lilia; SERBENCO, Anatolie; DAVID Valeriu. Placentopatia cu patern diabetic: Particularități patologice placentare în diabetul maternal pregestațional și gestațional. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe. Seria O Nr.6617 din 30.07.2020.
2. **ROȘCA, Daniela**; FUIOR-BULHAC Liliana; PETROV Victor. Predicția ultrasonografică a nou-născutului cu masă mare pentru vârsta gestațională la gravidele cu diabet zaharat prin măsurarea circumferinței abdominale fetale. Certificat de inovator Nr. 5933 29.07.2022.
3. PETROV Victor; VUDU Lorina; **ROȘCA, Daniela**. Utilizarea chestionarului privind gradul de aderență către prescripțiile medicale recomandate gravidelor cu diferite forme de diabet zaharat. Certificat de inovator Nr. 5932, 29.07.2022.
4. PETROVICI, Vergil; **ROȘCA, Daniela**; DAVID Valeriu; PETROV Victor; SINIȚÎN Lilia. Panenul criteriilor morfologice aplicative în diagnosticul feto-placentopatiei cu patern diabetic. Certificat de inovator Nr. 5935, 08. 08.2022.

ADNOTARE

Daniela Roșca

„Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la gravidele cu diabet zaharat”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 145 de pagini de text imprimat, constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 218 de referințe; include 30 figuri, 22 tabele și 10 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 15 lucrări științifice, inclusiv 4 fără coautori, 6 articole în reviste naționale, 2 rezumate în culegeri naționale și 7 rezumate în culegeri internaționale.

Cuvinte-cheie: gravide, diabet zaharat (DZ), factori de risc, complicații materne și fetale în sarcină și naștere, fetopatie diabetică (FD), hemoglobină glicozilată.

Scopul lucrării: studierea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la pacientele cu diabet zaharat, pentru a micșora complicațiile materne și perinatale.

Obiectivele lucrării: studierea particularităților evoluției sarcinii, nașterii și a perioadei neonatale precoce la pacientele cu diferite forme de diabet zaharat; evaluarea unor particularități ale metabolismului glucidic, lipidic și ale stresului oxidativ la femeile gravide cu diabet zaharat și la nou-născuții lor; aprecierea valorii examenului ultrasonografic fetal la gravide cu DZ în funcție de tipul maladiei pentru identificarea factorilor predictivi în dezvoltarea fetopatiei diabetice; estimarea profilului morfologic al placentei la pacientele cu diferite forme de diabet zaharat; elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul prezentat a stabilit factorii de risc major, care influențează apariția și severitatea complicațiilor materne și fetale. S-a determinat rolul hiperglicemiei, al hiperlipidemiei și al stresului oxidativ matern în dezvoltarea complicațiilor materno-fetale. A fost estimată informativitatea înaltă a ultrasonografiei în prognozarea fetopatiei diabetice. Au fost demonstrat modificările morfostructurale ale complexelor placentare, caracteristice DZ. A fost elaborat un algoritm, care a permis unificarea diagnosticului, conduitei sarcinii și nașterii la femeile cu diabet zaharat.

Problema științifică importantă soluționată: argumentarea examinării complexe a gravidelor cu diferite forme de diabet zaharat, pentru individualizarea metodei de declanșare a nașterii și prognozarea stării nou-născutului. Estimarea complexă a sarcinii cu diferite forme de hiperglicemii a permis elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat.

Semnificația teoretică: A fost studiat și demonstrat rolul dereglărilor metabolismului carbohidraților, al lipidelor și al modificărilor morfopatologice din placentă în dezvoltarea complicațiilor (în special a fetopatiei diabetice), a fost determinat rolul dietei și al terapiei cu insulină la gravidele cu diabet zaharat. Pe baza unei estimări complexe a evoluției sarcinii cu DZ, a fost elaborat un chestionar de evaluare a gradului de aderență la prescripțiile medicale ale gravidelor cu DG (diabet gestational) și un algoritm de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină.

Valoarea aplicativă a lucrării: Depistarea precoce a hiperglicemiilor și a dislipidemiilor este importantă pentru stratificarea riscului obstetrical și pentru individualizarea conduitei, cu aprecierea necesității de efectuare a investigațiilor instrumentale suplimentare pentru identificarea timpurie a fetopatiei diabetice și pentru determinarea termenului optimal de naștere. Principiile de diagnostic, de conduită și de declanșare a nașterii au fost structurate și argumentate în algoritmul de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină, pentru aplicarea în practica medicului de familie, obstetrician și endocrinolog.

Implementarea rezultatelor științifice: Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Departamentului de Obstetrică și Ginecologie al USMF „N. Testemițanu”, în lucrul curativ al Centrului perinatologic de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău).

РЕЗЮМЕ

Рошка Даниела

”Клинико-эволютивные особенности течения беременности, родов и состояния новорожденного у беременных с сахарным диабетом”

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,
Кишинев, 2023 г.

Структура диссертации: работа представлена на 145 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, общих выводов, практических рекомендаций и библиографии из 218 источников; включает 30 рисунков, 22 таблицы и 10 приложений. Полученные результаты опубликованы в 15 научных работах, в том числе 4 без соавторов, 6 статей в национальных журналах, 2 тезиса в национальных сборниках и 7 тезисов в международных сборниках.

Ключевые слова: беременные, сахарный диабет (СД), факторы риска, осложнения беременности и родов у матери и плода, диабетическая фетопатия, гликозилированный гемоглобин.

Цель исследования: изучение клинико-эволютивных особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденного у больных сахарным диабетом с целью снижения материнских и перинатальных осложнений.

Задачи исследования: изучение особенностей течения беременности, родов и раннего неонатального периода у больных с различными формами сахарного диабета; оценка особенностей углеводного, липидного обмена и окислительного стресса у беременных с сахарным диабетом и их новорожденных; оценка значения УЗИ плода у беременных с СД в зависимости от формы заболевания, для выявления прогностических факторов развития диабетической фетопатии; изучение морфологических особенностей плаценты у больных с разными формами СД; разработать алгоритм диагностики и ведения беременности при СД.

Научная новизна и оригинальность: В представленном исследовании определены основные факторы риска, влияющие на возникновение и тяжесть осложнений у матери и плода. Подтверждена роль гипергликемии, гиперлипидемии и окислительного стресса у матери в развитии осложнений у матери и плода. Оценена высокая информативность УЗИ в прогнозе диабетической фетопатии. Выявлены морфоструктурные изменения плацентарных комплексов, характерные для СД. Разработан алгоритм, который позволил унифицировать диагностику, ведения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом.

Решенная научная задача: обоснование необходимости комплексного обследования беременных с различными формами СД, клиническими, лабораторными, ультразвуковыми методами и морфопатологического исследования плаценты для индивидуализации метода родоразрешения и прогнозирования состояния новорожденного. Комплексная оценка беременности с различными формами гипергликемии позволила разработать алгоритм диагностики и ведения беременности с СД.

Теоретическая значимость: изучена и показана роль нарушений углеводного, липидного обмена и морфопатологических изменений в плаценте, в развитии осложнений (особенно диабетической фетопатии), определена роль диетотерапии и инсулинотерапии у беременных с СД. На основании комплексной оценки клинического течения беременности при сахарном диабете разработан опросник для оценки степени соблюдения врачебных назначений у беременных с гестационным диабетом (ГД) и алгоритм диагностики и ведения беременности с СД.

Практическая значимость: Раннее выявление гипергликемии и дизлипидемии важно для стратификации акушерского риска, индивидуализации тактики ведения, с оценкой необходимости проведения дополнительных инструментальных исследований, для раннего выявления диабетической фетопатии и определения оптимального срока родов. Принципы диагностики, ведения и родоразрешения структурированы и аргументированы в алгоритме диагностики и ведения беременности с СД, для применения в практике семейного врача, акушера и эндокринолога.

Внедрение научных результатов: Основные результаты исследования применяются в учебном процессе Департамента Акушерства и Гинекологии ГУМФ ”Н. Тестемицану”, в лечебной работе Перинатального центра III уровня (ПМСУ Институт Матери и Ребенка, г. Кишинев).

ANNOTATION

Roșca Daniela

"Clinical-evolutive particularities of pregnancy, parturition and the state of the newborn in pregnant women with diabetes"

Thesis of doctor in medical sciences, Chișinău, 2023

Thesis structure: the work comprises 145 edited pages, consists of introduction, 5 chapters, general conclusions, practical recommendations and bibliographic index with 218 references; includes 30 figures, 22 tables and 10 annexes. The obtained results were published in 15 scientific papers, including 4 without co-authors, 6 articles in national journals, 2 abstracts in national and 7 abstracts in international compilation of abstracts journals.

Keywords: pregnant women, diabetes mellitus (DM), risk factors, maternal and fetal complications in pregnancy and parturition, diabetic fetopathy, glycosylated hemoglobin.

Purpose of study: studying the clinical-evolutive particularities of pregnancy, birth, and the state of the newborn in patients with diabetes in order to reduce maternal and perinatal complications.

Research objectives: to study particularities of the evolution of pregnancy, parturition and the early neonatal period in patients with different forms of diabetes; evaluation of some aspects of carbohydrate, lipid metabolism and oxidative stress in pregnant with DM and their newborns; assessing the value of the fetal ultrasound examination in pregnant with DM depending on the type of disease to identify predictive factors in the development of diabetic fetopathy; studying the morphological particularities of the placenta in patients with different forms of diabetes; development of an algorithm for diagnosis and management of DM in pregnancy.

Scientific novelty and originality: The presented study established the major risk factors that influence the occurrence and severity of maternal and fetal complications. The role of hyperglycemia, hyperlipidemia and maternal oxidative stress in the development of maternal-fetal complications has been determined. The high informativeness of ultrasonography in the prognosis of diabetic fetopathy was estimated. The morphostructural changes of the placental complexes, characteristic of DM, were demonstrated. An algorithm was developed, which allowed to unify the diagnosis, management of pregnancy and parturition in women with diabetes.

The scientific problem approached: Argumentation of the complex examination of pregnant women with different types of DM by clinical, laboratory, ultrasound methods and the morphopathological research of the placenta, for individualization of the method of delivery and prognosis of the newborn state. The complex estimation of hyperglycemic pregnancy allowed the elaboration of the algorithm for diagnosing and managing of DM in pregnancy

Theoretical significance: The role of metabolism disorders and morphopathological placenta changes in the development of complications has been demonstrated (especially diabetic fetopathy), determined the role of diet and insulin therapy in pregnant women with diabetes. A questionnaire to assess the degree of adherence to medical prescriptions of women with gestational diabetes mellitus (GDM) and an algorithm for diagnosing and managing of DM in pregnancy was developed.

Applicative value of the research: Early detection of hyperglycemia and dyslipidemia is important for obstetric risk stratification, and the individualization of management, for the early identification of diabetic fetopathy and determining the optimal term of birth. The principles of diagnosis, management of pregnancy and parturition have been structured and argued in the algorithm for diagnosing and managing of DM in pregnancy, for application in the practice of the general practitioner, obstetrician and endocrinologist.

Implementation of scientific results: The main results of the study are applied in the teaching process of the Department of Obstetrics and Gynecology of SUMF "N. Testemițanu", in the work of the Level III Perinatalogical Center (MSPI Mother and Child Institute, Chișinău).

ROȘCA DANIELA

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE
SARCINII, NAȘTERII ȘI STĂRII NOU-NĂSCUTULUI LA
GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT
321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 23.10. 2023

Formatul hârtiei A5 (148x210mm)

Hârtie ofset. Tipar digital.

Tiraj: 70 ex.

Coli de tipar.: 2,0

Comanda nr.101

Logosprint SRL
str. Vasile Lupu, 33/3
+373 68114211