

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

SERBENCO Anatolie

dr. hab. șt. med.,
conferențiar universitar

PETROV Victor, dr. șt. med.,
conferențiar cercetător

Consultant științific :

VUDU Lorina, dr. șt. med.,
conferențiar universitar

Autorul:

ROȘCA Daniela

CHIȘINĂU, 2023

© Roşca Daniela, 2023

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă și engleză).....	5
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR	10
INTRODUCERE	12
1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND SARCINA CU DIABET ZAHARAT	19
1.1. Definiții, aspecte epidemiologice și factorii determinanți ai diabetului zaharat.....	19
1.2. Sarcina asociată cu diabetul zaharat	25
1.3. Stresul oxidativ, metabolismul glucidic și lipidic la gravidele cu diabet zaharat.....	37
1.4. Placenta în sarcina diabetică.....	41
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	43
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Caracteristica generală a cercetării și protocolul de studiu.....	45
2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu.....	49
2.3. Metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute.....	54
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	56
3. PARTICULARITĂȚILE SARCINII, NAȘTERII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT ȘI PERIOADEI NEONATALE PRECOCE (STUDIU RETROSPECTIV)	57
3.1. Aspecte descriptive și de anamnezic ale gravidelor cu diabet zaharat.....	57
3.2. Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașteriile gravidele cu diabet zaharat și factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional.....	62
3.3. Caracteristica clinică a nou-născuților de la mamele cu diabet zaharat.....	71
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	75
4. EVALUAREA MODIFICĂRILOR CLINICO-FUNCȚIONALE , A METABOLISMULUI GLUCIDIC, LIPIDIC ȘI A STRESULUI OXIDATIV LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT (STUDIU PROSPECTIV)	76
4.1. Aspectele clinice ale sarcinii și ale nașterii la gravidele cu diabet zaharat.....	76
4.2. Evoluția clinică a diabetului zaharat în timpul sarcinii în funcție de tipul afecțiunii....	91
4.3. Particularitățile metabolismului glucidic la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor.....	95

4.4. Evaluarea metabolismului lipidic și a stresului oxidativ la gravidele cu diabet zaharat și la nou-născuții lor.....	101
4.5. Concluzii la capitolul 4.....	106
5. EVALUAREA SISTEMULUI PLACENTĂ-FĂT ȘI INDIVIDUALIZAREA CONDUITEI SARCINII LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT.....	109
5.1. Examenul ecografic în sarcina cu diabet zaharat.....	109
5.2. Particularitățile morfologice macroscopice și histologice ale placentei femeilor cu diabet zaharat.....	114
5.3. Algoritmul de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.....	125
5.4. Concluzii la capitolul 5.....	128
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....	130
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	143
BIBLIOGRAFIE.....	146
ANEXE.....	165
Anexa 1. Chestionarul de colectare a datelor (Ancheta pacientului).....	165
Anexa 2. Chestionar de evaluare a gradului de aderență către prescripțiile medicale ale gravidelor cu diabet gestational.....	169
Anexa 3. Statutul lipidic prenatal al gravidelor din loturile de cercetare în funcție de momentul nașterii și de datele antropometrice ale nou-născuților.....	170
Anexa 4. Profilul morfologic al complexului placentar în lotul martor.....	171
Anexa 5. Profilul morfologic macroscopic al complexului placentar în subloturile cu diabet zaharat.....	172
Anexa 6. Modificări histologice ale parenchimului placentar în diabetul zaharat.....	173
Anexa 7. Particularități în dereglările circulatorii utero-placentare și vilozitare.....	176
Anexa 8. Acte de implementare și certificate de inovator.....	177
Anexa 9. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și a drepturilor conexe.....	186
Anexa 10. Distincție de apreciere a rezultatelor cercetării la tema tezei (medalie de argint).....	188
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	189
CV-ul AUTORULUI.....	190

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 precece 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 demonstrate 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 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 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 precece 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 perinatalogic 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 carbohydrate, lipid metabolism disorders and morphopathological placenta changes in the development of complications has been studied and 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 based on a complex assessment of the evolution of pregnancy with DM.

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).

LISTA TABELELOR

Numărul tabelului	Titlul tabelului	Pagina
Tabelul 2.1.	Criteriile de diagnostic ale DG în dependență de valorile glicemiei	51
Tabelul 3.1.	Patologia extragenitală cronică în loturile de studiu	60
Tabelul 3.2.	Complicațiile în sarcina prezentă la pacientele din loturile de studiu	62
Tabelul 3.3.	Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de termenul de gestație la naștere	66
Tabelul 3.4.	Frecvența complicațiilor puerperale în loturile cercetate în dependență de modalitatea de naștere	68
Tabelul 3.5.	Factori de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional	70
Tabelul 3.6.	Greutatea medie la naștere a nou-născuților conform termenului de sarcină în loturile de studiu	72
Tabelul 4.1.	Complicațiile în sarcina prezentă la pacientele din loturile de cercetare	80
Tabelul 4.2.	Termenul de gestație la naștere la pacientele din loturile de studiu	81
Tabelul 4.3.	Distribuția nașterilor după termen la pacientele cu diferite tipuri de DZ	82
Tabelul 4.4.	Distribuția finalizării operative a nașterii premature și la termen la gravidele cu diferite tipuri de DZ	83
Tabelul 4.5.	Greutatea medie la naștere a nou-născuților conform termenului de sarcină în loturile de studiu	87
Tabelul 4.6.	Valorile percentile de greutate deviante conform VGD la nou-născuții studiați	87
Tabelul 4.7.	Valorile glicemice prenatale la femeile din loturile de studiu în funcție de termenul nașterii	97
Tabelul 4.8.	Valoarea medie a HbA1c în funcție de tipul DZ	100
Tabelul 4.9.	Statutul lipidic la respondentele din loturile de cercetare	101
Tabelul 4.10.	Statutul lipidic al respondentelor obeze din loturile de cercetare	102
Tabelul 4.11.	Statutul lipidic la respondentele cu DZ în funcție de tipul maladiei	102
Tabelul 4.12.	Parametrii stresului oxidativ prenatal la gravidele din loturile de cercetare și la nou-născuții lor	105
Tabelul 4.13.	Parametrii activității antioxidante la gravidele din loturile de cercetare prenatal și la nou-născuții lor	106
Tabelul 5.1.	Parametrii de bază ai biometriei fetale prenatale >90P pentru VGD în loturile de cercetare	110
Tabelul 5.2.	Valorile medii ale masei discului placentar (în normă și DZ)	115

LISTA FIGURILOR

Numărul figurii	Titlul figurii	Pagina
Figura 2.1.	Design-ul general al studiului	46
Figura 3.1.	Incidența diabetului în sarcină în Republica Moldova, anii 2011-2015	57
Figura 3.2	Incidența diabetului în sarcină în IMSP IM și C, anii 2011-2015	58
Figura 3.3.	Frecvența nașterilor premature la gravidele din loturile de studiu	65
Figura 3.4.	Frecvența diferitor nozologii la femeile diabetice cu anumite complicații puerperale	69
Figura 3.5.	Frecvența patologiilor la nou-născuții vii din loturile de studiu	73
Figura 4.1.	Patologia extragenitală cronică în loturile de studiu	78
Figura 4.2.	Structura indicațiilor operației cezariene la respondentele loturilor de studiu	84
Figura 4.3.	Distribuția nou-născuților din loturile cercetate conform patologiei depistate	89
Figura 4.4.	Adaptarea postnatală a nou-născuților în funcție de prezența fetopatiei diabetice	90
Figura 4.5.	Distribuția cazurilor de DG depistate la diferite termene ale sarcinii	92
Figura 4.6.	Ponderea pacientelor cu DZ în funcție de tratamentul administrat	93
Figura 4.7.	Valorile glicemice medii în funcție de termenul nașterii la femeile din subloturile de studiu	97
Figura 4.8.	Incidența dereglărilor morfofuncționale la nou-născuți în funcție de nivelul GB prenatale la pacientele cu DZ	98
Figura 4.9.	Incidența hipoglicemiei la nou-născuți în funcție de tipul DZ la mame	99
Figura 4.10.	Incidența morbidității nou-născutului din mamă cu DZ în funcție de prezența hipoglicemiei neonatale în primele 2 ore după naștere	99
Figura 4.11.	Statutul lipidic prenatal la gravidele din L _C , care au născut prematur	103
Figura 4.12.	Statutul lipidic prenatal la gravidele din L _C , care au născut la termen	103
Figura 4.13.	Statutul lipidic al nou-născuților din loturile de cercetate	104
Figura 5.1.	Biometria fetală. Dimensiunile capului fetal (BPD, HC) apreciate la o gravidă cu DG	110
Figura 5.2.	Aspecte ale biometriei fetale ecografice. A. Diametrul abdomenului fetal (AC) măsurat USG prenatal la gravidă cu DG; B. Lungimea femurului măsurat USG prenatal la gravidă cu DG	111
Figura 5.3.	Curbele de creștere individuală a biometriei fetale la gravida cu DG	111
Figura 5.4.	Aspecte ecografice ale morfologiei placentei	113
Figura 5.5.	Anormalități de formă și inserție ombilicală în DZ	116
Figura 5.6.	Aspecte de ansamblu ale suprafeței materne în DZ	117
Figura 5.7.	Paternal parenchimului în DZ	118
Figura 5.8.	Aspecte de tulburări ale maturăției coriono-vilare	121
Figura 5.9.	Angiomatoză/corangioză a corionului vilar	122
Figura 5.10.	Vasculopatia trombotico-obliterativă vilozitară	122
Figura 5.11.	Algoritm de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină	127

LISTA ABREVIERILOR

- AAT cu ABTS** - măsurarea capacității antioxidante totale a diferitor lichide
- AC** (*abdominal circumference, eng.*) - circumferința abdomenului
- ADA** (*American Diabetes Association, eng.*) - Asociația de Diabet din SUA
- AGE** (*glycation end products, eng.*) - produșii de glicare avansată
- AIM** - albumina ischemic modificată
- ANSP** - Agenția Națională pentru Sănătate Publică
- BPD** - (*biparietal diameter, eng.*) - diametrul biparietal
- CAD** - cetoacidoza diabetică
- CAP** - canal arterial permeabil
- CAT** - catalaza
- CDNB** - clor-2,4- dinitrobenzen
- CUPRAC** (*cupric reducing antioxidant power, eng.*) - puterea antioxidantă cupric redusă
- DAM** - dialdehida malonică
- DG** - diabet gestațional
- DSA** - defect al septului atrial
- DSV** - defect a septului ventricular
- DZ** - diabet zaharat
- DZ1** - diabet zaharat tip 1
- DZ2** - diabet zaharat tip 2
- FD** - fetopatia diabetică
- FL** (*femur length, eng.*) - lungimea femurului
- FR** - factori de risc
- GB** - glicemia bazală
- GPP** - glicemia postprandială
- GPX** - glutathion peroxidaza
- GST** - glutathion S-transferaza
- HbA1c** - hemoglobina glicată
- HC** (*head circumference, eng.*) - circumferința capului
- HDL-C** (*high density lipoprotein, eng.*) - lipoproteine cu densitate înaltă
- HIS** - hipertensiune indusă de sarcină
- HTA** - hipertensiune arterială
- IADPSG** (*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, eng.*) -

Asociația Internațională a Grupurilor de Studiu al Diabetului și al Sarcinii

IDF (*International Diabetes Federation*, eng.) - Federația Internațională a Diabetului

IMC - indice de masă corporală

IP - indice de pulsilitate

IPF - indicele placento-fetal

IR - indice de rezistență

ISD - indicele sistolo-diastolic

LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*, eng.) - lipoproteinele cu densitate joasă

MDP - masa discului placentar

MEF - masa estimativă fetală

NAD - nicotinamid adenin dinucleotid

NBT - sarea de tetrazolium nitroblue

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, eng.) - Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire

OMS - Organizația Mondială a Sănătății

P - percentilă

PPOA - produși proteici de oxidare avansată

POL - produse de oxidare lipidică

RCIUF - retard de creștere intrauterină fetală

RD - retinopatia diabetică

RPM - ruperea prematură de membrane

RR - riscul relativ

RȘ - raportul șanselor

SDR - sindromul detresei respiratorii

s.g. - săptămâni de gestație

SOD - superoxiddismutaza

SRO - specii reactive de oxigen

TG - trigliceride

TOTG - testul oral de toleranță la glucoză

TTNN - tahipnee tranzitorie a nou-născutului

USG -ultrasonografia

VLDL-C (*very-low-density lipoprotein*, eng.) - lipoproteine cu densitate foarte joasă

VGD - vârsta gestațională dată

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

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 [85, 113].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (2019) (78), DZ constituie a noua cauză de deces, cu aproximativ 1,5 milioane de decese mondiale provocate direct de diabet.

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 [110]. Incidența în creștere este atribuită de combinația mai multor factori: rata înaltă a obezității, vârsta maternă avansată și modificări ale criteriilor de screening și diagnostic [2, 33, 126].

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 [203].

Actualmente, 3-10% din sarcini sunt afectate de DZ [147]. Conform unei analize realizate pe datele din 41 țări de către Federația Internațională de Diabet în 2019, 83,6% de gravide au avut diabet gestațional (DG), 7,9% au fost cazuri de DZ pregestațional, iar 8,5% au fost raportate ca DZ (DZ1 și DZ2) primar detectat în sarcină [79].

La nivel global, până la 25% dintre femei dezvoltă DG, variind în funcție de criteriile de diagnostic utilizate și populația studiată [104]. Cunoașterea factorilor de risc de dezvoltare a DG permite managementul eficient și la timp oportun al acestei stări hiperglicemice. Factorii de risc (FR) principali pentru DG includ: istoric de macrosomie, antecedente personale de DG, antecedente familiale de DZ (rude de gr. I), membru al unui grup etnic cu prevalență înaltă a DG (țările din Asia de Sud și Orientul Mijlociu), sindromul ovarelor polichistice, HTA esențială sau HIS, antecedente inexplicabile de avorturi spontane și copii născuți morți, obezitatea, vârstă mai mare de 35 de ani, glucozuria persistentă și istoric de DG în sarcina anterioară [93].

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%) [139], naștere prematură (30-40%) [209, 214], preeclampsie, riscul fiind de 2-4 ori

mai mare în rândul femeilor mai mare în rândul femeilor cu DZ pregestațional [189].

Asocierea sarcină/diabet zaharat contribuie, de asemenea, la evoluția negativă a DZ. Astfel, complicațiile materne acute, care pun viața gravidelor cu DZ necontrolat în pericol, sunt hiperglicemia și cetoacidoză metabolică (CAD), iar cele pe termen lung includ retinopatia cu pierderi potențiale de vedere, nefropatia care poate duce la insuficiență renală, neuropatia periferică având risc de ulcer al piciorului [1, 126].

DG este asociat, la fel, nu doar cu dereglări pe termen scurt pentru mamă și copil, dar și cu diverse consecințe pe termen lung. DG crește riscul complicațiilor metabolice la mame (risc de DZ2 în termen de 5-16 ani), crește riscul de programare intrauterină („memorie metabolică” adversă) a complicațiilor metabolice la copii (inclusiv dezvoltarea DZ2), modifică modelul de creștere fetală [38, 169].

Alterarea metabolismului glucidic în sarcina asociată cu DZ, insuficiența feto-placentară cronică frecvent prezintă contribuie, adesea, la dezvoltarea unui sindrom la nou-născuți, numit fetopatie diabetică (FD), generând un impact considerabil asupra morbidității și mortalității perinatale. Incidența FD variază în limite largi și depinde de tipul și gradul de compensare a DZ matern, de prezența complicațiilor vasculare, a patologiei obstetricale și extragenitale asociate și de populația cercetată [3, 31, 212]. 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.

O altă problemă majoră, care complică nașterea la acești copii, este traumatismul fetal, legat de reținerea centurii scapulare la intrarea în planul bazinului mic, fapt care contribuie la creșterea morbidității și a mortalității perinatale.

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 [114, 159].

De menționat este că studiul etiopatogenezei, al diagnosticării și al managementului FD pe parcursul mai multor ani se află în vizorul savanților obstetricieni și endocrinologi, care studiază efectele nefaste ale DZ asupra fătului în sarcină și consecințele lor asupra nou-născutului. Dar, până la moment, nu s-a propus o ipoteză sau o teorie unică și clară, care ar putea să explice dezvoltarea FD, insuficient fiind studiat rolul factorilor placentari, al dereglărilor metabolismului lipidic în această patologie.

În sarcinile asociate cu DZ, lipidele materne la fel sunt predictorii puternici pentru creșterea fetală. Copiii cu o creștere anormală sunt expuși la un mediu intrauterin distinct, comparativ cu

copiii care beneficiază de creștere adecvată [8]. Conform mai multor studii, trigliceridele (TG) serice și acizii grași liberi corelează cel mai mult cu toate dimensiunile antropometrice neonatale, fiind mai mari la mamele cu nou-născuți mari pentru vârsta gestațională, comparativ cu nou-născuții cu vârstă gestațională adecvată [8, 170].

Stresul oxidativ, la fel, are un rol major în patogeneza DZ pregestațional și DG. Există dovezi convingătoare clinice și experimentale că generarea speciilor reactive de oxigen (SRO) este crescută în toate trei tipuri de DZ: DZ pregestațional (DZ1, DZ2) și DG. În plus, rezultatele studiilor recente sugerează rolul SRO în dezvoltarea rezistenței la insulină prin inhibarea semnalelor de insulină și prin tulburări de reglare a citochinelor inflamatorii (adipocitochine). DZ contribuie și la epuizarea sistemului de apărare antioxidantă celular și crește nivelul SRO [56, 86, 179].

Toate lucrările de specialitate consacrate DZ în sarcină contribuie, într-o mare măsură, la extinderea cunoștințelor despre patogenia și posibili predictorii ai FD. 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 studiului: studierea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la paciențele cu diabet zaharat, pentru a micșora complicațiile materne și perinatale.

Pentru realizarea scopului, au fost stabilite următoarele **obiective**:

1. Studierea particularităților evoluției sarcinii, nașterii și a perioadei neonatale precoce la paciențele 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 paciențele 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.

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 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 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 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 lucrării. 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 asocieră 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.

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, Republica 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, Republica 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, Republica Moldova, 2019), Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu” (Chișinău, Republica 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, Republica Moldova, 2022).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința comună a Laboratoarelor științifice de Obstetrică, Perinatologie, Morfopatologie al IMSP IMȘC 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).

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 145 de pagini de text tehnoredactat și include: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 218 de surse, 10 anexe, 30 de figuri și 22 de tabele. La tema tezei, au fost publicate 15 lucrări științifice, inclusiv 4 fără coautori, 6 articole în reviste naționale, 2 rezumate în culegeri naționale și 7 rezumate în culegeri internaționale.

În **Introducere**, este argumentată actualitatea și necesitatea cercetării științifice, sunt prezentate scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1 – „Viziuni contemporane privind sarcina cu diabet zaharat” – reflectă principiile pe care s-au fundamentat reperele conceptuale ale cercetării recente asupra DZ în sarcină. Acest capitol conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind datele epidemiologice, conceptul modern al etiopatogeniei și factorii determinanți ai DZ. Au fost relevate particularitățile clinice, complicațiile materne și fetale ale acestei patologii, valoarea de diagnostic a unor metode de investigații și tratament, utilizate în practica obstetricală. Un compartiment aparte al revistei publicațiilor de specialitate s-a axat asupra fetopatiei diabetice.

Au fost evaluate particularitățile modificărilor morfologice placentare, care pot fi determinante pentru maladiile nou-născutului și pentru sănătatea copilului de vârstă fragedă.

În **Capitolul 2 – „Material și metode de cercetare”** – sunt descrise detaliat materialul clinic, formarea loturilor de studiu (tipurile studiilor, numărul de paciente, criteriile de includere și de excludere a pacientelor în prezenta cercetare) și metodologia cercetării (examinările clinice, paraclinice, statistice). Cercetarea a fost efectuată în doua etape: studiul retrospectiv și prospectiv, la IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director, dr. șt. med., conf. univ. Sergiu Gladun). Studiul prospectiv s-a desfășurat cu respectarea tuturor cerințelor etice ale cercetării, primind un aviz pozitiv al Comitetului de Bioetică al IMSP IMșiC. Sunt prezentate etapele cercetării, metodele de investigație utilizate, principiile de aplicare a testelor de laborator.

Examenele paraclinice au inclus investigații: de laborator (evaluarea metabolismului glucidic, lipidic și a unor parametri ai stresului oxidativ); instrumentale (USG fetală + velocimetria Doppler) și examenul morfopatologic al placentei.

Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice, utilizând programele Microsoft Excel (din pachetul Microsoft Office 2010) și SPSS Statistics 22. Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și descriptivă.

În **Capitolul 3 – „Particularitățile sarcinii, nașterii la gravidele cu diabet zaharat și perioadei neonatale precoce”** – efectuat pe o perioadă de cinci ani (2011-2015), este un compartiment de cercetări proprii, unde sunt redată rezultatele studiului retrospectiv de tip caz-control. Acest compartiment include aspecte descriptive și de anamnestic ale gravidelor cu DZ (243 respondente) și fără DZ (250 femei), particularitățile evoluției sarcinii, ale travaliului la gravidele cu DZ. Sunt descrise caracteristicile clinice ale nou-născuților de la mame cu DZ. Pe un lot reprezentativ de paciente, în temeiul prezentului studiu, prin aplicarea metodelor respective de analiză statistică, au fost calculați factorii de risc pentru dezvoltarea DG în sarcină, evidențiindu-se cei mai semnificativi.

În **Capitolul 4 – „Evaluarea modificărilor clinico-funcționale, a metabolismului glucidic, lipidic și a stresului oxidativ la gravidele cu diabet zaharat”** – în baza unui studiu prospectiv de cohortă a 112 de cazuri de DZ, realizat în perioada anilor 2015-2017, a fost cercetată nu doar evoluția sarcinii, dar și a DZ propriu-zis în sarcină, a fost evaluat gradul de aderență la prescripțiile medicale pentru gravidele cu diferite tipuri de DZ. A fost studiată concentrația glucozei și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la gravidele cu DZ. A fost stabilit rolul hiperglicemiei și al hiperlipidemiei materne în dezvoltarea fetopatiei diabetice. A fost cercetat

statutul oxidant și antioxidant la gravide cu diferite forme de DZ. Rezultatele obținute au fost comparate statistic cu datele caracteristice gravidelor fără DZ, incluse în lotul de control.

În **Capitolul 5 – „Evaluarea sistemului placentă-făt și individualizarea conduitei sarcinii la gravidele cu diabet zaharat”** – este prezentată valoarea examenului USG în DZ la gravide în funcție de tipul maladiei, rolul fetometriei ecografice în trimestrul III al sarcinii pentru aprecierea macrosomiei de tip asimetric, a riscului de dezvoltare la naștere a FD. Sânt descrise rezultatele cercetărilor macro- și microscopice ale placentelor și ale anexelor fetale, prelevate de la parturientele cu DZ. Evaluarea profilului morfologic a evidențiat importanța DZ în evoluția placentopatiei cu patern diabetic. În baza cercetărilor a fost structurat, elaborat și descris algoritmul de diagnostic și de conduită a DZ în sarcină.

Sinteza rezultatelor obținute reprezintă un compartiment de analiză și deliberare argumentată asupra rezultatelor studiului propriu, confruntate cu abordările și evidențele referitoare la domeniul de cercetare, expuse în literatura de specialitate. În rezultatul cercetării efectuate, am constatat că rata gravidelor cu DZ este înaltă, în creștere continuă, la fel și incidența complicațiilor perinatale.

Rezultatele studiului și importanța lor sunt prezentate în **Concluzii** și **Recomandări practice**.

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

1. VIZIUNI CONTEMPORANE PRIVIND SARCINA CU DIABET ZAHARAT

1.1. Definiții, aspecte epidemiologice și factorii determinanți ai diabetului zaharat

Diabetul zaharat (DZ) este considerat actualmente o pandemie a secolului XXI, care cauzează frecvent complicații severe, condiționate de influența hiperglicemiei necorijate, fiind, adeseori, o cauză de mortalitate. [85, 113].

În ultimul deceniu, se constată o creștere considerabilă a numărului de gravidități la femeile cu DZ [194], fapt condiționat, în primul rând, de creșterea pe plan mondial a numărului total de bolnavi cu DZ. Cele mai recente date statistice arată că, în anul 2019, în lume, existau 463 de milioane de persoane cu DZ și numărul pacienților, conform estimărilor, va crește până la 700 de milioane în anul 2045 [79].

Conform raportului Federației Internaționale de Diabet din 2019, la nivel mondial, aproximativ 9% dintre femei (222,9 milioane) suferă de DZ [79].

În Republica Moldova, DZ reprezintă 46-48% din totalul bolilor endocrine, de nutriție și metabolism. Conform datelor statistice ale 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 [203].

Actualmente, OMS, Asociația de Diabet din SUA (American Diabetes Association - ADA), ghiduri internaționale și naționale definesc DZ ca o tulburare metabolică de etiologie eterogenă, caracterizată prin hiperglicemie cronică, tulburări ale metabolismului de glucide, lipide și proteine drept consecință a insuficienței secreției insulinei endogene, a rezistenței celulelor periferice la acțiunea insulinei și/sau a ambelor mecanisme. Hiperglicemia cronică în DZ este asociată cu apariția unui spectru larg de complicații, însoțite de lezarea, disfuncția și insuficiența diferitelor organe, în special ochi, rinichi, nervi, inimă și vase sangvine [1, 32, 113].

DZ1 (dependent de insulină) este considerat o afecțiune autoimună cu etiologie multifactorială, produsă de interacțiunea complexă a mai multor factori genetici și de mediu, a căror consecință este distrucția progresivă a celulelor β -pancreatice și deficitul absolut de insulină endogenă [32, 113].

DZ2 (non-dependent de insulină) este un sindrom eterogen a cărui etiopatogenie implică atât factori genetici, cât și de mediu, cel puțin opt anomalii fiziopatologice distincte au fost asociate cu DZ2. Se admite existența a două defecte metabolice majore: deficitul de secreție β -celulară și rezistența țesuturilor- țintă la acțiunea insulinei [24, 113].

De 20 de ani, diabetul zaharat gestațional (DG) a fost definit de OMS și ADA ca

reprezentând orice formă de hiperglicemie/toleranță alterată la glucoză, recunoscută și diagnosticată în timpul sarcinii [1, 113]. Actualmente, majoritatea ghidurilor internaționale în diabetologie, inclusiv cele americane și britanice (ADA și NICE) concluzionează că DG este acela care debutează după trimestrul II de sarcină și care se diagnostică prin prezența unei singure valori patologice a glicemiei în cursul Testului Oral de Toleranță la Glucoză cu 75g de glucoză (TOTG) [1, 126]. Deși, în multe cazuri, alterarea metabolismului glucidic dispare sau se atenuează după naștere, această definiție se aplică indiferent dacă tulburările glicemice persistă sau nu după naștere.

Incidența în sarcină. Analiza unui număr de 51 de studii din 41 de țări referitor la stările hiperglicemice în sarcină, realizate de IDF în 2019 a arătat că 20,4 de milioane (15,8%) din femeile care au născut copii vii au avut o formă de hiperglicemie în timpul sarcinii. Din ele 83,6% au avut DG, 7,9% au fost cazuri de DZ pregestațional, iar 8,5% au fost raportate ca DZ (DZ1 și DZ2) primar detectat în sarcină [79]. La nivel mondial, în ultimii 15 ani, incidența și prevalența DZ pregestațional în sarcină și a DG este în creștere [71, 98].

Diabetul gestațional reprezintă cea mai frecventă complicație medicală a sarcinii, cu care se confruntă endocrinologii și obstetricienii. Criteriile și valorile pentru diagnosticul DG sunt diferite la nivel internațional. Din cauza lipsei unor criterii de diagnostic universale, ratele de prevalență estimate variază considerabil [12, 36].

La nivel global, până la 25% dintre femei dezvoltă DG în funcție de criteriile de diagnostic utilizate și de populația studiată [104]. În general, Orientul Mijlociu și Africa de Nord au cea mai mare prevalență a DG cu o estimare medie de 12,9 % (8,4-24,5 %), urmate de Asia de Sud-Est, Pacificul de Vest, America de Sud și Centrală, Africa și America de Nord și Caraibe (prevalența medie 11,7, 11,7, 11,2, 8,9 și, respectiv, 7,0 %), în timp ce Europa are cea mai scăzută prevalență (mediană 5,8 % : 1,8-22,3 %) [202].

În literatura de specialitate din Republica Moldova, nu găsim date despre morbiditatea prin DG, fapt, determinat, probabil, de monitorizarea insuficientă a acestor gravide la noi în țară, deși *Standartele de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu* din Republica Moldova și Protocolul Clinic Național - *Diabetul zaharat necomplicat* din 2019 stipulează recomandările privitor la diagnosticul și supravegherea gravidelor cu DG [113, 175].

Fiziopatologia DG este o problemă importantă în dezbatere și rămâne încă neclară, însă, în cele mai multe cazuri, este complexă, determinată de mai mulți factori metabolici, endocrini și este similară cu cea a DZ2 [15]. Rezistența la insulină, care se dezvoltă, în mod normal, în timpul sarcinii, se caracterizează printr-o insuficiență mai mare de insulină în plasmă și o cerință mai

accentuată de insulină ca răspuns la ingerarea hranei. Hormonii placentari asociați sarcinii, inclusiv somatotropina corionică, lactogenul placentar uman, progesteronul, hormonul de creștere și hormonul de eliberare al corticotropinei, fiind diabetogeni, de asemenea, cresc rezistența la insulină în al doilea și al treilea trimestru de sarcină [40].

Factorii materni (supraponderabilitatea și obezitatea, reducerea exercițiului fizic și creșterea aportului caloric), factorii de mediu (substanțe chimice care afectează sistemul endocrin) și profilul genetic, de asemenea, contribuie la intoleranță relativă la glucoză. Riscul DG crește odată cu mărirea indicelui de masă corporală (IMC) matern [200].

Scăderea sensibilității la insulina maternă sau rezistența crescută la insulina maternă, combinată cu factorul placentar (hormonii placentari diabetogeni asociați sarcinii: somatotropina corionică, lactogenul placentar uman, progesteronul, hormonul de creștere și hormonul de eliberare al corticotropinei), sunt considerați factori importanți. Rapoarte recente din literatura de specialitate consideră DG o parte a „marilor sindroame obstetricale“, care includ complicații legate de sarcină (avort spontan, naștere prematură, ruperea prematură a membranelor, preeclampsie, nașterea cu făt mort, creșterea fetală anormală), care conțin o componentă placentară ca o parte din etiologie. Acest concept se deosebește de alte teorii prin indicarea rolului modificărilor structurale și funcționale ale placentei în dezvoltarea DG [52].

Clasificarea DZ în sarcină este necesară atât în scop epidemiologic, cât și în scop clinic. Există diferite metode de clasificare a DZ în timpul sarcinii:

- Clasificarea White (utilizată în prezent în SUA) prezice rezultatul sarcinii în funcție de diferiți FR (metabolici, obstetricali și de altă natură) și repartizează prognoza de la clasa A (cel mai bun) până la clasa F (cel mai prost) [14].
- Clasificarea ADA cu 3 forme de intoleranță la glucoză: DZ1 - distrugerea imunologică a pancreasului, DZ2 - epuizarea sau rezistența celulelor pancreatice și DG - intoleranță la glucoză, absentă anterior sarcinii [1].
- OMS a propus următoarea clasificare etiopatogenetică a DZ, care diferă de clasificarea ADA doar prin recunoașterea dereglării toleranței la glucoză înaintea sarcinii [193]:
 - DZ1 - deficiență severă a producției de insulină datorită distrugerii autoimune a celulelor-β insulare în pancreas, predispoziție genetică insulinopenică, debut în copilărie sau adolescență.
 - DZ2 - tulburare metabolică definită prin rezistență la insulină și deficiența relativă a insulinei, frecvent cauzate de supraponderabilitate și sindromul metabolic.
 - DG - rezistență tranzitorie la insulină și/sau secreție deficitară de insulină (primar

depistată în sarcină), frecvent cauzată de obezitate și influența mai multor hormoni de sarcină (progesteron, cortizol, lactogen placentar, prolactină și hormonul de creștere).

- Alte tipuri specifice de DZ - afectarea pancreasului (fibroză chistică, infecții, alcoolism), defecte genetice, indus de medicamente, endocrinopatii etc.

Factorii de risc pentru diabetul gestațional. La fel ca și DZ2, DG este o maladie multifactorială, asociată atât cu FR genetici, cât și cu FR de mediu. Doar într-o proporție mică, DG poate fi reprezentat de predispoziția genetică [156]. FR principali pentru DG includ: istoric de macrosomie (greutate la naștere >4.000 g), antecedente personale de DG, antecedente familiale de DZ (în special la rudele de gradul întâi), membru al unui grup etnic cu prevalență înaltă a DG (țările din Asia de Sud și Orientul Mijlociu), sindromul ovarelor polichistice, HTA esențială sau HIS, antecedente inexplicabile de avorturi spontane și copii născuți morți, obezitate (greutatea sarcinii >110% din greutatea corporală ideală sau IMC >30 kg/m²), vârstă mai mare de 35 de ani, glucozuria persistentă și istoric de DG în sarcina anterioară. FR cunoscuți sunt identificați în 50% dintre gravidele cu DG [93,132].

Criteriile de diagnostic. În cazul DZ1 și DZ2, este necesar de luat în considerație vechimea bolii, prezența complicațiilor vasculare și gradul de compensare a patologiei în momentul survenirii sarcinii. Este necesar de colectat minuțios anamneza familială, particularitățile instalării ciclului menstrual, prezența maladiilor infecțios-inflamatorii (în special pielonefrita cronică).

DZ este diagnosticat prin aplicarea oricărui dintre următoarele criterii [1, 32, 113, 153]:

1. Glicemia bazală (GB) (determinată după un repaus caloric de cel puțin 8 ore) $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) sau
2. Concentrația glucozei plasmatice la 2 ore la testul oral de toleranță la glucoză (TOTG) cu 75g de glucoză $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) sau
3. HbA1c $\geq 6,5\%$ (utilizată la adulți în absența factorilor care afectează precizia HbA1c) sau
4. Glucoza plasmatică în orice moment al zilei, fără a lua în considerație intervalul după ultima masă $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl).

Dacă nu există date certe de diagnostic clinic (criză de hiperglicemie sau semne clasice ale DZ cu glicemie ocazională $\geq 11,1$ mmol/l), este necesar al doilea test în altă zi pentru confirmare. Dacă rezultatele testelor sunt la limită, este necesar de repetat același test în timpul cât mai apropiat, utilizând o nouă probă de sânge. Dacă două teste diferite (GB și HbA1c) sunt peste valoarea prag, diagnosticul de DZ este confirmat. Dacă două teste diferite au rezultate discordante,

este necesar de repetat testul care este peste valoarea prag - diagnosticul este stabilit dacă se va confirma repetat acest rezultat în timp de 3-6 luni [32, 113].

Nivelul GB corelează cel mai bine cu nivelul glucozei la 2 ore după TOTG și fiecare prezice dezvoltarea complicațiilor microvasculare, în special a retinopatiei [26]. Corelația între HbA1c (cu o valoare prag de 6,5%) și complicațiile microvasculare este similară corelației între GB și glucoza la 2 ore după TOTG [26, 32]. Nivelul crescut de HbA1c este, de asemenea, un FR continuu și un predictor mai puternic pentru DZ, maladiile cardiovasculare, macroangiopatii și deces de orice cauză, comparativ cu GB și TOTG [32].

HbA1c este, în prezent, markerul standard „de aur” pentru controlul glicemic, reflectă nivelul mediu al glucozei din sânge cel puțin din ultimele 2-3 luni, evitând, astfel, variabilitatea biologică individuală a valorilor glucozei în diferite condiții, iar examenul este mai puțin invaziv, poate fi efectuat în orice moment al zilei și nu necesită pregătire specială („a jeun”) [32].

Cu toate acestea, nivelul HbA1c este afectat de durata de viață anormală a hematiilor, care poate apărea în hemoglobinopatii, anemii feriprive și hemolitice, maladii severe hepatice sau renale. Gravidele cu DZ preconcepțional sau DG frecvent dezvoltă anemie feriprivă. Prin urmare, nivelul HbA1c poate fi insuficient pentru evaluarea controlului glicemic la aceste femei. În pofida celor expuse, studiile observaționale arată că, de obicei, concentrațiile HbA1c <6-6,5% sunt asociate cu cele mai mici rate de complicații fetale [131, 191, 196].

Studii privind testarea HbA1c în sarcina asociată cu diferite tipuri de DZ (pregestațional și gestațional) sunt puține și contradictorii [67, 89, 173]. Majoritatea au fost axate pe evaluarea interrelațiilor între valorile crescute ale HbA1c la termene precoc de sarcină și complicațiile sarcinii, malformațiile congenitale la făt [67], impactul valorilor ridicate ale HbA1c, determinate la finele sarcinii asupra hipoglicemiei, supraponderabilității și macrosomiei nou-născuților. Studiile realizate au constatat că estimarea HbA1c poate fi folosită ca un test de screening, pentru a identifica femeile cu DZ, inclusiv cu DG [89]. Rezultatele altor studii sugerează o lipsă generală de corelare între nivelul HbA1c matern, determinat în perioada precoc de gestație, și rezultatul sarcinii la gravidele cu DZ pregestațional [173]. Totuși, pentru evidențierea asocierii dintre HbA1c și complicațiile fetale la gravidele cu DZ, sunt necesare studii suplimentare.

Screening-ul pentru diagnosticarea DG poate fi selectiv, în baza stratificării riscului, sau universal. Protocolul de screening pentru DG este inconsistent, suboptimal și controversat: unii recomandă o abordare universală, iar alții exclud pacienții cu risc scăzut (fără FR). De-a lungul timpului, au existat controverse în ceea ce privește screening-ul și diagnosticul DG. Până nu demult, s-a considerat că nu există suficiente date, care să justifice un screening universal în

sarcină, astfel că testarea a fost omisă la femeile cu risc scăzut. Pe de altă parte, studiile au sugerat că screening-ul universal identifică un număr mai mare de femei cu DG decât screening-ul bazat pe FR [1,134].

Gravidele depistate cu DZ la prima vizită nu vor primi diagnosticul de DG, acesta fiind diabet manifest, de obicei DZ2 sau foarte rar DZ1, nediagnosticat preconcepțional [1].

La nivel mondial, nu există, în prezent, niciun acord în ceea ce privește strategia optimă de screening pentru DG. Screening-ul universal și screening-ul selectiv sunt cele mai frecvente metode utilizate, dar numai un studiu clinic randomizat a comparat aceste 2 strategii. Screening-ul universal pentru DG este superior screening-ului bazat pe FR - detectează mai multe cazuri, facilitează diagnosticul și tratamentul precoce și este asociat cu îmbunătățirea rezultatelor sarcinii. Acest lucru pune sub întrebare ghidurile practice ale ADA, care recomandă screening-ul selectiv [22].

În 2008, au fost publicate rezultatele studiului HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), studiu internațional, multicentric, prospectiv observațional, conceput pentru a evalua riscul dezvoltării complicațiilor asociate concentrațiilor glucozei materne și posibilității calculării unei valori- prag de diagnostic în baza complicațiilor perinatale [69]. Acest studiu larg (n=23.316) a demonstrat că riscul complicațiilor materne, fetale și neonatale crește continuu odată cu glicemia maternă în intervalul 24-28 de săptămâni de sarcină (la grade de intoleranță la glucoză maternă mai puțin severe decât DZ manifest). Astfel, a fost demonstrată o relație lineară între glicemia maternă (atât GB, cât și în TOTG la 1 oră și la 2 ore) și greutatea fătului la naștere [69]. Din păcate, nu au fost identificate valorile-prag ale glicemiei, care ar putea fi utilizate pentru a defini criteriile acceptate pe plan internațional pentru diagnosticul DG. În plus, măsurarea HbA1c la femeile gravide nu este o alternativă utilă TOTG [1, 96].

Având în vedere că rezultatele studiului HAPO au arătat că nu există un nivel glicemic pentru complicații, dar mai degrabă un proces continuu, în 2010, IADPSG a decis să utilizeze datele HAPO cu scopul de a crea noi praguri de diagnostic pentru DG și a stabilit noi recomandări pentru efectuarea screening-ului DG [1, 193]:

1. Toate gravidele între 24 și 28 de săptămâni de sarcină trebuie supuse testării prin TOTG cu 75 g de glucoză cu măsurarea valorilor glicemiei plasmatice a jeun, la 1 oră și la 2 ore. DG se confirmă când una dintre următoarele valori ale glicemiei plasmatice depășește:
 - a jeun $>5,1$ mmol/l (>92 mg/dl)
 - la 1 oră $>10,0$ mmol/l (>180 mg/dl)
 - la 2 ore $>8,5$ mmol/l (>153 mg/dl).

2. În cazul în care există un risc crescut de DG pe baza mai multor factori clinici, screening-ul trebuie efectuat la prima adresare sau la orice termen de sarcină. Dacă screening-ul inițial se efectuează înainte de 24 de săptămâni de gestație și este negativ, retestarea se face între 24-28 de săptămâni de gestație.

Mai multe organizații profesionale au elaborat ghiduri, pentru a stabili o anumită coerență în screening-ul, diagnosticul și tratamentul DZ și pentru a reduce riscul de dezvoltare a complicațiilor, însă, până în prezent, nu există un consens [1, 47, 63, 126, 132]. În diferite țări, se utilizează încă metoda de diagnostic în una (test de diagnosticare) sau două etape (pre-test și test de diagnosticare). Abordarea într-o etapă este preferată în anumite centre care deservesc populații cu risc ridicat pentru DG, iar metoda de screening în două etape este practică în Canada [1, 47, 63].

În concluzie, femeile identificate cu intoleranță la glucoză în timpul sarcinii ca rezultat al screening-ului formează 3 subgrupuri: marea majoritate au exclusiv intoleranță la glucoză specifică sarcinii (DG), unele femei sunt identificate cu DZ pregestațional - DZ2 nedetectat anterior și un număr mult mai mic de femei prezintă DZ1 [1, 126].

Aprobarea la nivel internațional a abordărilor de screening, a standardelor de diagnostic și a strategiilor de tratament pentru DG va crește aderența clinicienilor la ghiduri, la consecvență mai mare în depistarea și tratamentul afecțiunii și, respectiv, la rezultate mai bune materne și fetale. În plus, standardele unificate de diagnostic și tratament pot consolida baza de dovezi, pot facilita cercetările științifice și pot dezvolta îngrijirile eficiente de sănătate [22].

1.2. Sarcina asociată cu diabetul zaharat

Asocierea sarcină/diabet zaharat potențează atât evoluția negativă a sarcinii cât și a diabetului. Evoluția sarcinii este categoric influențată de diabet atât în ceea ce privește gravida, cât și fătul.

DG este asociat cu un risc crescut de complicații materne, fetale și neonatale, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, riscul cărora poate fi redus prin tratament adecvat. DG crește riscul complicațiilor metabolice la mame (risc de DZ2 în termen de 5-16 ani), crește riscul de programare intrauterină a complicațiilor metabolice la copii (inclusiv dezvoltarea DZ2), modifică modelul de creștere fetală [38, 169]. În cazul DZ, crește de 2-5 ori riscul de anomalii congenitale, de mortalități perinatale, în comparație cu gravidele normoglicemice. Cu toate acestea, complicațiile perinatale severe sunt mai frecvente în sarcinile complicate cu DZ pregestațional și sunt rare la gravidele cu DG. Câteva studii au constatat că rata mortalității perinatale și incidența anomaliilor congenitale, sunt practic, similare la gravidele cu DZ1 și cu DZ2 [106, 123].

Complicațiile perinatale determinate de DZ matern mai puțin severe, dar mai frecvente, includ nașterea prematură, nou-născuți mari pentru vârsta gestațională și necesitatea terapiei intensive neonatale, care afectează aproximativ 50% dintre copii [31, 123].

În pofida progreselor semnificative ale controlului glicemic în managementul DZ la gravide, complicațiile sarcinii 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 [20, 31, 61].

Complicațiile materne acute pe termen scurt, care pun viața gravidelor cu DZ necontrolat în pericol, sunt hiperglicemia cu CAD și preeclampsia. Complicațiile materne pe termen lung ale DZ pregestațional includ retinopatia cu pierderi potențiale de vedere, nefropatia care poate duce la insuficiență renală, neuropatia periferică, având risc de ulcer al piciorului, amputări și artropatie neurogenă Charcot, neuropatia autonomică cu afectarea organelor interne (gastrointestinale, genito-urinare și cardiovasculare) [1, 126]. Pentru gravidele cu DG, complicațiile sunt, în principal, pe termen lung - dezvoltarea DZ2, a sindromului metabolic, a obezității, a afecțiunilor cardiovasculare și a recurențelor de DG [168].

Complicațiile fetale și neonatale pe termen scurt, determinate, în principal, de hiperinsulinemia, hipoxemia și prematuritatea fetală, pot fi divizate în complicații fetale (fetopatie diabetică, macrosomie fetală, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, malformații congenitale, moarte antenatală a fătului), complicații în naștere (distocie de umăr, traumatism al nou-născutului, mortalitate intranatală) și complicații neonatale (sindrom de detresă respiratorie, dereglări metabolice, electrolitice și hematologice, cardiomiopatie hipertrofică, mortalitate neonatală). Complicațiile fetale pe termen lung (supraponderabilitatea și obezitatea, dereglarea toleranței la glucoză sau DZ2, sindromul metabolic cu amplificarea riscului de boli cardiovasculare și disfuncții neurofiziologice subtile) sunt determinate de vârsta maternă, de severitatea hiperglicemiei materne în timpul sarcinii, de hiperinsulinemia fetală, de tulburările metabolismului lipidic matern în al treilea trimestru și tulburările metabolismului lipidic ale nou-născutului [147, 169].

Complicațiile fetale în sarcinile cu DZ sunt clasificate în funcție de trimestru:

- primul trimestru - avort spontan, malformații congenitale, retard de creștere intrauterină fetală (RCIU);
- trimestrul al doilea - cardiomiopatie hipertrofică, polihidramnios, eritremia, insuficiență placentară, pierdere fetală, coeficient redus de inteligență;
- trimestrul al treilea - hipoglicemie, hipocalcemie, hiperbilirubinemie, sindrom de detresă respiratorie, macrosomie, hipomagneziemie, moarte intrauterină [174].

Există complicații direct legate de DZ în timpul sarcinii, determinate de mediul metabolic anormal, la care este expus fătul, însă unele complicații neonatale sunt specifice pentru nou-născuții prematuri (detresă respiratorie, infecție, icter și deces perinatal) sau nou-născuții extrași prin operația cezariană (tulburări respiratorii, impact asupra alăptării) și nu sunt determinate de DZ; altele sunt secundare hipoxiei-ischemiei intrauterine sau intrapartum. În cele din urmă, unele probleme neonatale sunt iatrogene - nașterea asistată cu forceps sau cu vacuum [107].

Copiii născuți de la mame cu intoleranță la glucoză reprezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Ratele complicațiilor neonatale sunt de 3-9 ori mai mari la nou-născuții femeilor cu DZ, comparativ cu cele fără DZ, iar gravidele cu diabet insulin-dependent, au o rată de 5 ori mai mare de mortalitate perinatală și de mortinatalitate comparativ cu rata generală în populație, ratele de mortalitate infantilă și cea neonatală fiind de 3 ori mai înalte [27, 114].

Complicațiile materne diabetice în sarcină. Hipoglicemia, în special nocturnă, este o stare obișnuită în tratamentul de substituție cu insulină și este principala tulburare metabolică, necesitând a fi prevenită cât mai curând posibil după naștere. Hipoglicemia severă, care afectează peste 40% dintre femei, cauzează o morbiditate substanțială și este principala cauză de deces în timpul sarcinii cu DZ1 [27]. Hormonii reglatori, care protejează împotriva hipoglicemiei (cortizol, glucagon și epinefrina), sunt blocați în sarcină [128]. Femeile care prezintă cel mai mare risc de hipoglicemie severă în timpul sarcinii sunt cele cu: istoric de hipoglicemie severă în ultimul an; durată lungă a bolii; nerecunoașterea semnelor hipoglicemiei; HbA1c scăzută în termenii precoce de sarcină; fluctuații ale glucozei plasmatice; utilizarea excesivă a insulinei între mese [192].

Cetoacidoza diabetică la gravide este o urgență medicală și obstetricală gravă, asociată cu rate crescute de morbiditate și mortalitate perinatală, care necesită tratament intensiv. CAD este mai rară la femeile cu DZ bine controlat și tratat, cu toate că modificările fiziologice în timpul sarcinii normale (cetogeneza etc.) predispun gravidele la dezvoltarea acestei complicații. CAD apare frecvent în DZ slab controlat și nediagnosticat, de obicei, la gravidele cu DZ1, dar poate afecta, de asemenea, și femeile cu DZ2 sau, mult mai rar, femeile cu DG [30].

În general, CAD este mai puțin frecventă decât episoadele de hipoglicemie, afectând până la 0,5-3% din sarcinile cu DZ (pregestațional sau gestațional), dar prezintă un risc crescut pentru făt. Cu toate acestea, complicația încă rămâne o problemă clinică majoră în timpul sarcinii, deoarece apare la niveluri scăzute ale glicemiei, mai rapid decât la femeile negravidă cu DZ și nu se manifestă întotdeauna cu simptome sau rezultate de laborator clasice. În ultimii ani, deși mortalitatea maternă datorată CAD este rară (<1%), mortalitatea fetală raportată este de 9-36% din cazuri [27, 30].

Retinopatia diabetică. Sarcina este un FR major pentru dezvoltarea și progresarea

retinopatiei diabetice și poate avea implicații grave pentru gravide. Prevalența RD la începutul sarcinii în DZ2 este până la 14%, pe când, pentru DZ1, estimările variază de la 34% la 72% [100]. RD, una din principalele cauze de orbire și invalidizare, pe plan mondial, poate fi prevenită. Factorii care contribuie la progresarea afecțiunii în timpul sarcinii sunt: controlul glicemic defectuos, durata lungă a DZ, severitatea retinopatiei la debutul sarcinii, coexistența HTA sau a preeclampsiei și modificări în circulația sangvină retiniană [41, 122].

Nefropatia diabetică. Prevalența exactă a nefropatiei diabetice la gravidele cu DZ nu este cunoscută. Cu toate acestea, frecvența variază de la 5% până la 10% din sarcinile complicate cu DZ. Cele mai afectate sunt gravidele cu DZ preexistent, îndeosebi cu DZ1 [100, 105].

Nefropatia diabetică este asociată cu un risc relevant de HIS, de preeclampsie și naștere prematură. Printre gravidele cu nefropatie diabetică aproximativ 50 % nasc prematur (până la 37 de săptămâni de gestație) iatrogenic din cauza indicațiilor materne sau fetale, iar în 35-64%, gravidele dezvoltă preeclampsie [100, 217]. Prevalența RCIUF la femeile cu nefropatie diabetică într-un studiu realizat de Damm JA. și colab. (2013) a fost de 40 și 36% pentru DZ2 și DZ1 respectiv, rata ridicată de RCIUF fiind explicată, cel mai probabil, prin microangiopatia diabetică în sine [29].

Neuropatia diabetică. Datele statistice cu privire la prevalența neuropatiei diabetice în timpul sarcinii sunt rare. Nu sunt disponibile date privind progresia neuropatiei în timpul gravidității. Conform unor studii, rata acestei complicații la gravide cu DZ pregestațional nu depășește 2,7% [27, 124]. Etiologia neuropatiei diabetice este multiplă și include o lezare metabolică a fibrelor nervoase, insuficiență neurovasculară, leziuni autoimune și deficiența factorului de creștere neurohormonal. Neuropatia diabetică autonomă poate afecta nervii membrelor superioare și inferioare și ai regiunii toraco-abdominale anterioare. Neuropatiile viscerale sunt cauzate de disfuncții ale vezicii urinare, ale intestinului sau stomacului. Dintre acestea, gastropareza este consecința cea mai severă și se tratează dificil [107].

Complicațiile obstetricale în sarcină și naștere la femeile cu diabet zaharat.

Avortul spontan. Riscul de avort spontan este substanțial mai mare la femeile cu DZ pregestațional (DZ1 și DZ2), comparativ cu populația generală, la gravidele cu control glicemic inefficient, comparativ cu gravidele cu control glicemic adecvat. Rata avorturilor spontane la femeile cu DZ1 și DZ2 sânt similare și constituie aproximativ 20% [109]. Moosazadeh și colab. (2017), într-o revizuire sistematică și meta-analiză, au investigat asocierea între DG și avort spontan. Conform autorilor, avorturile spontane au fost de 3,01 ori mai frecvente la gravidele cu DG, comparativ cu cele fără diabet [120].

Malformațiile congenitale. Riscul malformațiilor congenitale majore este semnificativ crescut la copiii mamelor cu DZ și apar în 4-12% din cazuri sau de 2-5 ori mai frecvent decât în populația generală [144, 152]. Mai multe lucrări au demonstrat asocierea dintre controlul preconcepțional deficitar al diabetului și ratele crescute de anomalii fetale. Riscul crește comparativ cu populația generală, atunci când HbA1c ajunge la 6,9%, iar când HbA1c depășește 10,4%, rata anomaliilor majore poate fi de peste 10% [80, 97]. Nou-născuții femeilor cu DZ pregestațional sunt mai susceptibili de a dezvolta malformații cardiace, defecte ale sistemului nervos central, malformații gastrointestinale, anomalii scheletice și ale tractului genitourinar. Frecvența malformațiilor congenitale - principala cauză de deces perinatal și infantil - sunt practic similare la nou-născuții de la mame cu DZ1 și cu DZ2. A fost detectată o asociere semnificativă între riscul anomaliilor congenitale și durata DZ până la sarcină [152, 201].

Mai mulți autori au raportat o asociere între DG și aceleași tipuri de malformații congenitale, diagnosticate la descendenții femeilor cu DZ pregestațional, deși unele studii au constatat o asociere a DG cu un grup limitat de defecte congenitale [144, 201].

Patogeneza malformațiilor fetale, asociate cu DZ preexistent sarcinii, este parțial înțeleasă, dar este multifactorială și corelează cu deficiențe de nutrienți sau metaboliți toxici. Hiperglicemia, hipoxia, cetonemia, anomalii ale aminoacizilor și glicozilarea proteinelor au fost raportate ca potențiali teratogeni, care pot afecta căile moleculare de semnalizare cu efecte adverse asupra embriogenezei [100, 152].

Preeclampsia. Toate formele de DZ cresc riscul de preeclampsie. DZ pregestațional, îndeosebi DZ1, este un FR pentru preeclampsie. În comparație cu incidența relativ scăzută a preeclampsiei la femeile non-diabetice (2-7%), această afecțiune este diagnosticată în circa 15-20% din sarcinile complicate cu DZ1 și în 10-14% din sarcinile complicate cu DZ2 [27, 189].

Factorii de risc cunoscuți pentru preeclampsie în rândul femeilor cu DZ1 și DZ2 includ nuliparitatea, vârsta maternă avansată, preeclampsia anterioară, hipertensiunea arterială, o durată mai lungă a diabetului, microalbuminuria, nefropatia, retinopatia și controlul glicemic slab. Riscul de preeclampsie este de 2-4 ori mai mare în rândul femeilor cu DZ pregestațional [189]. La pacientele cu nefropatie preexistentă, riscul crește până la 42-64% [60, 105].

Femeile fără DZ, care au avut preeclampsie, sunt mai susceptibile de a dezvolta DZ2 mai târziu în viață, iar printre femeile cu DZ1, antecedentele de preeclampsie sunt asociate cu un risc augmentat de retinopatie și nefropatie [189].

Polihidramniosul reprezintă o complicație obstetricală, care apare la gravidele cu diferite tipuri de DZ, îndeosebi cu DZ slab controlat. Complicația, deseori, se asociază cu gestoze,

malformații congenitale grave la făt și mortalitate perinatală. Incidența globală a polihidramniosului, indiferent de etiologie, este până la 2,0% [68]. Studiile raportează o frecvență diferită a polihidramniosului în DZ -8,5%- 18,8% cazuri la gravidele cu DZ pregestațional [77, 118].

Până în prezent, nu există un concept patogenetic unic privind dezvoltarea polihidramniosului la gravidele cu DZ. Mecanismul exact este complex și rămâne incomplet înțeles. Mai frecvent, sunt raportate două teorii ale patogeniei polihidramniosului la gravidele cu DZ: poliuria fetală ca urmare a creșterii diurezei osmotice, determinate de hiperglicemia fetală și dereglarea deglutiției la făt, cauzată de starea de hipoxie cronică [68].

Retardul de creștere intrauterină a fătului. Nou-născuții cu greutatea la naștere sub percentila 10 sunt considerați mici pentru vârsta gestațională. RCIUF se asociază mai rar cu DZ și apare în peste 20% din sarcini, mai frecvent la gravidele cu DZ1 cu anumite complicații renovasculare severe, comparativ cu o incidență de 10% pentru copiii născuți din mame fără DZ. Afecțiunea renovasculară maternă este o cauză frecventă a afectării creșterii fetale în sarcinile complicate cu DZ matern. Copiii mici pentru vârsta gestațională prezintă un risc major de scor Apgar mic la naștere, sindrom de detresă respiratorie, deces neonatal, boli cardiovasculare și metabolice în adolescență și la adulții tineri [64, 147].

Nașterea prematură, fiind una dintre principalele cauze de deces fetal, este constatată în aproximativ 10% dintre sarcini [148]. Incidența nașterii premature la femeile cu DZ este mai mare și constituie 30-40%, existând diferențe în dependență de populația cercetată [18, 23, 150]. Cel mai frecvent, această complicație survine la gravidele cu forme de DZ pregestațional și anume în cazul DZ1 constituie de la 21% (Suedia, Marea Britanie) până la 30% (Rusia, Franța), iar la DZ2 fiind de la 19% (Rusia, Franța) până la 40% (Marea Britanie) [18, 123, 209]. Pentru DG, frecvența nașterii premature depășește ușor nivelul în populația generală și este 7-10%. Există o dependență a frecvenței nașterilor premature de tipul de corecție a DG: terapie cu insulină - 16%, terapie dietetică - 7% [18, 209].

Factorii de risc pentru nașterea prematură la gravidele cu DZ pot fi atât determinanți materni (compensarea metabolismului glucidic, complicații microvasculare ale DZ, hipertensiunea, obezitatea, infecția, vârsta), cât și fetali (macrosomia, polihidramniosul, FD, malformațiile congenitale) [21, 209].

Operația cezariană. Femeile cu DZ au, în general, rate mai mari de operație cezariană. Frecvența acestei intervenții la gravidele cu DZ în întreaga lume este de aproximativ 42,7-78%, comparativ cu rata mult mai mică în populația generală (20%). Ratele de operație cezariană nu

diferă semnificativ la gravidele cu DZ1 și DZ2. Mai mulți factori determinați ai DZ (obezitatea maternă, macrosomia fetală, polihidramniosul și complicațiile microvasculare diabetice) sunt, de asemenea, asociate cu un risc înalt de intervenție chirurgicală. Concomitent cu protejarea nou-născutului de leziuni cerebrale hipoxico-ischemice și de complicații determinate de macrosomie prin evitarea nașterii per vias naturalis, potențialele efecte adverse ale operației cezariene sunt întârzierea sau întreruperea alăptării și morbiditatea respiratorie (tahipneea tranzitorie a nou-născutului sau deficiența surfactantului). Acestea, la rândul lor, conduc frecvent la internarea copilului în unitatea de terapie intensivă sau reanimare neonatală și separarea mamei de nou-născut [35, 164].

Distocia de umăr este o complicație obstetricală rară, dar gravă și de urgență, care apare la nou-născuții cu macrosomie, și poate duce la paralizia plexului brahial, fractura claviculei sau a humerusului [191]. Conform diferitor studii, rata distociei de umăr printre nașterile vaginale la femeile cu DZ din America de Nord este de 4- 6,4% și 5,5-6,1% la gravidele cu DZ din Europa [27, 51, 141]. Un sfert dintre acești copii au nevoie de resuscitare la naștere, iar unii suferă de leziuni osoase sau neurale [105].

Mortalitatea perinatală. Până la descoperirea insulinei, sarcinile la femeile cu DZ frecvent se finalizau cu deces perinatal. Rata mortalității perinatale era de circa 65%, rata mortalității infantile - de circa 90%. Insulina a redus mortalitatea maternă prin reducerea CAD și prin îmbunătățirea fertilității la femeile cu DZ, însă mortalitatea perinatală, deși s-a redus semnificativ, a rămas înaltă [35, 185]. 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 [114, 159].

Aproximativ 50% din cazurile de nașteri cu făt mort sunt legate de hiperglicemia maternă necontrolată, iar celelalte cazuri sunt determinate de infecții sau anomalii congenitale fetale, de insuficiență placentară, de afecțiuni materne. Un număr semnificativ de mortinatalități au loc la termenul ≥ 37 sapt. (DZ1 -38% și DZ2-32%) [99] .

Studiile cu prelevarea probelor sangvine fetale confirmă faptul că hiperglicemia a fost asociată cu hipoxie fetală și acidoză. În toate tipurile de DZ, există FR adiționali asociați cu mortalitatea perinatală - angiopatia diabetică, HTA și RCIUF. În DZ2 și DG, comparativ cu gravidele fără DZ, există așa - numita „triadă de factori pentru moartea intrauterină - vârsta relativ mai mare a gestantelor, incidența mai înaltă a obezității și prezența HTA” [34].

Așadar, sarcina la gravidele cu DZ, îndeosebi cu DZ pregestațional, este asociată cu o mortalitate perinatală crescută. Majoritatea nașterilor cu nou-născut mort sunt caracterizate prin

control glicemic suboptimal în timpul sarcinii. Hipoxia fetală și disfuncția cardiacă, secundară controlului glicemic slab, sunt, probabil, cei mai importanți factori patogeni pentru nașterile cu făt mort printre gravidele cu DZ. Testele de supraveghere antenatală, un program complex de îngrijire și control glicemic adecvat prenatal pot îmbunătăți semnificativ rezultatele sarcinii și pot reduce riscul mortalității perinatale până la indicatorii din populația generală.

Fetopatia diabetică a nou-născutului (FD) este un sindrom complex și eterogen, care se dezvoltă intrauterin la făt, este indus de tulburarea genetică sau dobândită a secreției de insulină și/sau de rezistența celulelor periferice la acțiunea insulinei și se manifestă prin modificări fenotipice specifice, defecte congenitale, modificări profunde metabolice și funcționale la nou-născut [114].

Noțiunea de „fetopatie diabetică” este frecvent utilizată în literatura rusă; în majoritatea surselor de literatură anglo-americană, aceasta lipsește și este parțial înlocuită cu termenul „macrosomia diabetică”, punându-se accent pe complicațiile în naștere - distocia de umăr, hipoxia și altele, fără a examina, în acest context, modificările metabolice [125].

Dereglarea metabolismului de carbohidrați în timpul sarcinii contribuie la dezvoltarea FD, care apare, în mare parte, ca macrosomie sau 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 [205].

Datele literaturii vizând frecvența FD sunt contradictorii. Incidența FD variază în limitele largi și depinde de tipul și gradul de compensare a DZ matern, de prezența complicațiilor vasculare, a patologiei obstetricale și extragenitale asociate și de populația cercetată [31, 212].

Macrosomia fetală. Conceptul de creștere fetală excesivă este exprimat prin termenul „macrosomie” sau prin expresia „mare pentru vârsta gestațională”. Actualmente, nu există un consens general privind definiția macrosomiei sau principiile care stau la baza diagnosticului. Cele mai multe studii definesc macrosomia ca greutatea la naștere ≥ 4.000 g. Cu toate acestea, unii autori folosesc drept criteriu al macrosomiei greutatea la naștere ≥ 4.500 g. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie recomandă în calitate de criteriu greutatea ≥ 4.500 g din cauza creșterii marcate a ratelor de complicații materne și neonatale. Cu toate acestea, în literatura de specialitate, persistă o variație considerabilă în definiția macrosomiei (≥ 4.000 g, ≥ 4.100 g, ≥ 4.200 g, ≥ 4.500 g, ≥ 4.536 g indiferent de vârsta gestațională, >90 percentilă, >95 percentilă sau 2 deviații standard peste greutatea medie pentru vârsta gestațională corectată pentru sex și etnie) [3, 7, 115, 131].

Definirea macrosomiei cu o greutate la naștere absolută fixă are avantajul de a ușura determinarea și memorarea, însă nu ia în considerare influențele vârstei gestaționale asupra

greutății la naștere. Definirea unui nou-născut ca mare pentru vârsta gestațională oferă o soluție potențială pentru această problemă. Cu toate acestea, nou-născuții mari pentru vârsta gestațională sunt definiți în mod diferit: copii cu greutatea corporală mai mare de percentila 90 sau mai mare de percentila 95 sau mai mare de 2 deviații standard pentru vârsta gestațională corectată pentru sex și etnie [3, 27].

Macrosomia fetală, consecința cea mai constantă a sarcinilor complicate de DZ, devine evidentă, de obicei, după 26-28 de săptămâni de gestație și gravitatea acesteia este influențată, în principal, de nivelul matern de glicemie [115, 126].

La nivel global, macrosomia afectează până la 12% din sarcinile normale [46]. Macrosomia fetală (≥ 4.000 g) apare în peste 10% din toate sarcinile din SUA [32]. Conform datelor OMS, prevalența macrosomiei fetale (≥ 4.000 g) în 23 de țări în curs de dezvoltare din Africa, Asia și America Latină, de asemenea, variază concludent - de la 0,5% în India până la 14,9% în Algeria [88]. Macrosomia fetală (greutatea la naștere ≥ 4.000 g) este constatată la 15-45% din nou-născuții de la mame cu DG, la 47% din nou-născuții de la mame cu DZ1. Pe parcursul ultimelor 2-3 decenii, s-a constatat o majorare de 15-25% a proporției femeilor care dau naștere copiilor cu macrosomie în diferite populații din întreaga lume, asociată cu majorarea prevalenței obezității și DZ matern [49, 169].

Macrosomia fetală poate fi estimată folosind datele clinice (evaluarea înălțimii fundului uterin și a istoricului medical matern), determinarea insulinei în lichidul amniotic, care necesită o procedură invazivă de amniocenteză, și evaluarea ultrasonografică [3, 215]. USG prenatală a devenit o parte indispensabilă a unui examen obstetrical și este metoda mai potrivită decât examenul clinic pentru estimarea antenatală a greutății fetale. Unele studii au arătat că formulele Ott, Hadlock IV și Coombs sunt preferate pentru MEF la fete < 2.500 g și > 4.000 g. Formulele care combină toți trei parametri (BPD, AC și FL) oferă cea mai bună estimare a greutății fetale în termeni de precizie generală și în termeni care nu indică o tendință de supraestimare sau de subestimare a greutății reale [3, 7, 44].

Deși DZ modifică parametrii biometriei fetale cu creșterea dimensiunii toraco-abdominale, există încă o lipsă de precizie a diagnosticului antenatal al macrosomiei folosind MEF ultrasonografic, metodă insuficientă cu o valoare predictivă pozitivă de maxim 65% pentru detectarea unui făt de 4.000 g [7, 49]. Pentru greutatea la naștere ≥ 4.000 g, ecografia are o sensibilitate redusă (41%), specificitate semnificativă (97%), valoare predictivă pozitivă de 52% și valoare predictivă negativă de 97%, fapt util pentru planificarea și managementul nașterii [184].

Eficiența ultrasonografiei tridimensionale cu volum în estimarea greutății fetale este

contradictorie. Unii autori au demonstrat că această metodă îmbunătățește MEF [7, 195], iar alte studii au constatat superioritatea ultrasonografiei bidimensionale, realizată cu 2 săptămâni înainte de naștere în prezicerea greutateii la naștere și a macrosomiei la femeile cu DZ [17, 182].

Așadar, literatura științifică legitimează faptul că predicția macrosomiei fetale este complicată. Ultrasonografia a fost propusă ca metoda cea mai corectă pentru determinarea MEF. Din păcate, eroarea medie variază în limitele 300-550 g, iar estimarea ultrasonografică a greutateii fetale adaugă puține informații suplimentare utile pentru clinicieni în estimarea macrosomiei.

Multiple studii convingătoare clinice și experimentale au demonstrat asocierea DZ preexistent sarcinii (DZ1 și DZ2) sau DG cu macrosomia. DZ rămâne o cauză majoră pentru macrosomie în pofida îmbunătățirii îngrijirilor obstetricale. Parametrii glicemiei în al treilea trimestru la gravidele cu DZ1 sunt predictorii mai puternici de creștere fetală decât parametrii glicemiei în trimestrele anterioare ale sarcinii sau în perioada de preconcepție, ultima fiind mai frecvent asociată cu greutatea mai mică la naștere [108]. Tratamentul eficient al DZ în sarcină reduce semnificativ rata macrosomiei fetale [45, 115].

Prima metaanaliză a studiilor epidemiologice (He 2015), care a explorat rolul DG ca FR independent pentru macrosomie, a inclus 5 studii de cohortă și 7 studii de caz-control. Autorii au constatat că DG a fost asociat cu macrosomia independent de alți FR (IMC matern pregestațional, adaos ponderal în sarcină) [70].

Conform ipotezei lui Pedersen (1952), „hiperglicemia maternă contribuie la hiperglicemie fetală și, prin urmare, la hipertrofia țesutului pancreatic insular fetal cu hipersecreție de insulină, aceasta facilitând, din nou, o utilizare fetală mai mare a glucozei” [143].

Insulina este factorul de creștere esențial pentru făt. Studiile experimentale și clinice au arătat că hiperinsulinemia fetală este puternic asociată cu macrosomia fetală și cu majorarea masei de țesut adipos. Mai mult, frecvența macrosomiei fetale rămâne ridicată în pofida unui control adecvat al glicemiei în timpul sarcinii. Acest lucru și incidența ridicată a macrosomiei la gravidele fără DZ confirmă implicarea altor factori, în afara hiperglicemiei materne, în dezvoltarea macrosomiei fetale [49].

Macrosomia rămâne o problemă clinică importantă în managementul femeilor cu DZ. În timp ce hiperglicemia maternă și hiperinsulinemia fetală sunt considerate cauzele principale pentru creșterea fetală excesivă, aspectele exacte ale mecanismelor care stau la baza dezvoltării macrosomiei rămân mai puțin clare.

DZ și controlul glicemic slab, obezitatea maternă pregestațională, creșterea excesivă a

greutății materne în sarcină, istoric pozitiv de macrosomie și paritatea sunt principalii FR pentru macrosomie. În pofida tuturor acestor FR pentru macrosomie, o mare parte din variația greutății la naștere rămâne inexplicabilă [84, 87].

În scopuri practice, cauzele macrosomiei fetale pot fi divizate în factori nonmodificabili (factorii genetici, sexul masculin al fătului, paritatea, vârsta și înălțimea maternă) și factori materni modificabili (IMC pregestațional, adaos ponderal patologic în sarcină, aportul nutrițional, nivelul de activitate fizică, fumatul și parametrii metabolici, în special DZ și dislipidemiile) [3, 130].

Macrosomia și disproporția fizică fetală, indiferent de cauză, este asociată cu un risc mai mare pentru complicații materne (travaliu prelungit, naștere asistată cu forceps sau vacuum, naștere prin operația cezariană, traumatism matern, hemoragie postpartum) și neonatale precoce: naștere prematură și complicații asociate cu prematuritatea (detresă respiratorie, infecție, icter, internare în unitatea de terapie intensivă neonatală și deces perinatal), traume la naștere (distocie de umăr, paralizia plexului brahial, fracturi de claviculă și humerus), hipoglicemie neonatală, asfixie perinatală, aspirație de meconiu [17, 115].

Așadar, identificarea precoce a FR (obezitate pregestațională, creștere excesivă a greutății materne în timpul sarcinii, DZ pregestațional și DZG) permite aplicarea precoce a măsurilor de prevenire a complicațiilor perinatale [3].

Sindromul de detresă respiratorie. Copiii de la mame cu DZ prezintă un risc crescut de tulburări respiratorii. Incidența sindromului de detresă respiratorie este de 5-6 ori mai mare pentru orice vârstă gestațională, comparativ cu sarcina nondiabetică [2, 115, 147, 197].

Patogeneza sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții de la mamele cu DZ este slab înțeleasă, însă sunt luate în considerație câteva teorii. În primul rând, hiperinsulinemia inhibă sinteza și secreția surfactantului de către pneumocitele de tip 2 cu întârzierea maturării pulmonare. În al doilea rând, acești copii frecvent se nasc prematur cu deficiență de surfactant. Astfel, se pare că există un impact advers direct al hiperglicemiei asupra metabolismului fetal de surfactant pulmonar. În al treilea rând, nașterea prin cezariană datorită macrosomiei crește riscul de tahipnee tranzitorie a nou-născutului, în timp ce policitemia predispune copilul la hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului. În final, cauza sindromului de detresă respiratorie poate fi, de asemenea, sindromul de aspirație a meconiului și cardiomiopatia hipertrofică. Cu toate acestea, astfel de complicații afectează, în principal, sarcinile complicate cu DZ preexistent sever [147, 197].

Cardiomiopatia hipertrofică. DZ la gravide afectează cordul fetal structural (malformații cardiace, cardiomiopatie hipertrofică) și funcțional (chiar în absența unor modificări structurale)

cu sechele pe termen lung [43]. Hiperinsulinemia fetală, ca urmare a controlului glicemic matern anormal, determină hiperplazia și hipertrofia miocardului fetal cu dezvoltarea cardiomiopatiei hipertrofice - hipertrofia septului interventricular și, într-o măsură mai mică, hipertrofia ventriculară cu obstrucția tractului de evacuare. Cu toate acestea, experiența clinică arată că și copiii femeilor cu DZ cu un control glicemic adecvat pot avea hipertrofie septală. Prin urmare, au fost identificați și alți FR majori, care afectează sănătatea inimii fetale: hipertrigliceridemia maternă, obezitatea maternă, creșterea stresului oxidativ și factorii placentari [43, 115, 181].

Cardiomiopatia hipertrofică apare în 25-35% dintre copiii născuți de la mame cu DZ și, uneori, duce la morbiditate și mortalitate semnificative în funcție de severitatea și extinderea hipertrofiei cardiace și a obstrucției aortice. Nu există date din literatura de specialitate, pentru a estima incidența și riscul exact de cardiomiopatie hipertrofică la gravidele cu DG. Din fericire, formele severe sunt excepții, iar cele mai multe cazuri, tranzitorii și asimptomatice, nu necesită tratament și au o rezoluție spontană ecocardiografică în primele luni după naștere [43, 115, 181].

Dereglările metabolice, electrolitice și hematologice neonatale sunt toate asociate cu hiperinsulinemia fetală [115, 150].

Hipoglicemia neonatală este cea mai frecventă complicație metabolică secundară hiperinsulinemiei fetale, cauzate de hiperglicemia maternă, cu o prevalență care variază de la 25% până la 40% în funcție de definiția pragului de hipoglicemie și controlul glicemic matern la naștere. Totuși, în marea majoritate de cazuri, este vorba de hipoglicemia biochimică, adică hipoglicemia neonatală asimptomatică. Mamele cu cel mai mare nivel al glicemiei a jeun au copii cu cea mai mare frecvență de hipoglicemie clinică neonatală - 5-7%. La nou-născuții mari pentru vârsta gestațională și la nou-născuții prematuri, riscul este cel mai mare [50, 147].

Hipoglicemia este dificil de definit la nou-născuți, dar este în general, considerată o concentrație de glucoză serică $< 2,2$ mmol/L (< 40 mg/dL) la nou-născuții la termen simptomatici, $< 2,5$ mmol/L (< 45 mg/dL) la nou-născuții la termen asimptomatici între 24 și 48 de ore de viață sau $< 1,7$ mmol/L (< 30 mg/dL) la nou-născuții prematuri în primele 48 de ore [37]. Printre nou-născuții de la gravide cu DG, prevalența hipoglicemiei a fost de 25%: 12,1% au prezentat hipoglicemie ușoară, 10,5% - hipoglicemie moderată și doar 2,6% - hipoglicemie severă [50].

Hipocalcemia neonatală - concentrația plasmatică de calciu < 2 mmol/l (< 7 mg/dl) sau concentrația de calciu ionizat $< 1,1$ mmol/l (< 4 mg / dl) - poate să apară până la 50% din cazuri; este, de obicei, asociată cu hiperfosfatemie și, ocazional, cu hipomagneziemie. Odată cu îmbunătățirea managementului DZ în timpul sarcinii, rata hipocalcemiei neonatale a fost redusă la 5% sau mai puțin [119, 147].

Policitemia - hematocritul >65% - apare în 13-33% din cazuri [115, 117, 147], este parțial asociată hiperbilirubinemiei nou-născutului, mai frecvent depistată la copiii de la mame cu DZ. Hipoxia celulară relativă determină creșterea secreției de eritropoietină care, la rândul ei, amplifică producția de eritrocite fetale. Policitemia neonatală poate cauza icter neonatal excesiv (eritrocitele sunt lizate) și sindromul de hipercoagulare sangvină prin complicații determinate de staza vasculară. Hiperbilirubinemia apare în 11-29% din cazuri [117].

Complicațiile descrise anterior se manifestă pe termen scurt, însă pot apărea și consecințe pe termen lung. Copiii născuți din sarcinile complicate cu DG au risc crescut de obezitate, intoleranță la glucoză și DZ în adolescență târzie și maturitate tânără. Riscul de a dezvolta DZ pe durata de viață a copiilor de la mame cu DZ1 este de circa 1,3% și de la tații cu DZ1 - de circa 6,1%, [114].

1.3. Stresul oxidativ, metabolismul glucidic și lipidic la gravidele cu diabet zaharat

Stresul oxidativ este o tulburare în starea de echilibru a sistemelor de prooxidanți și antioxidanți în celulele intacte, când generarea de radicali liberi depășește capacitatea mecanismelor de apărare antioxidantă. Radicalii liberi sunt formați disproporționat în DZ prin autooxidarea glucozei, peroxidarea lipidelor, glicarea nonenzimatică a proteinelor și degradarea oxidativă ulterioară a proteinelor glicozilate într-un mediu hiperglicemic. Nivelurile anormal de mari ale radicalilor liberi și reducerea simultană a mecanismelor de apărare antioxidante conduc la leziuni celulare masive, la deteriorarea enzimelor, la creșterea produselor de oxidare lipidică (POL) și la dezvoltarea rezistenței la insulină. Aceste consecințe ale stresului oxidativ pot promova dezvoltarea complicațiilor DZ [101, 158, 179].

Marcherii principali de stres oxidativ sunt capacitatea antioxidantă totală și radicalii liberi (specii reactive de oxigen - anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, specii reactive ale azotului - oxidul nitric, oxidul nitros, peroxinitritul, anionul nitroxil, acidul peroxinitros și specii reactive de clor - clorul atomic, monoxidul de clor) [5, 179].

Mai multe mecanisme contribuie la formarea speciilor reactive de oxigen (SRO):

Oxidarea glucozei este considerată principala sursă de radicali liberi.

Peroxidarea lipidelor. Marcherii POL includ dialdehida malonică (DAM), 4-hydroxynonenal, hidroperoxizii lipidici și substanțele reactive cu acid tiobarbituric. Unele studii au constatat că nivelul produselor de POL în plasma sangvină din cordonul ombilical și în plasma sangvină a gravidelor cu DG și cu DZ1 este semnificativ mai mare, iar nivelul antioxidanților (vitamina E și A, activitatea superoxid dismutazei (SOD), glutatión peroxidazei (GPX) și catalazei (CAT) este statistic semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele euglicemice [101, 158, 179].

Glicoliza (glicozilarea nonenzimatică) proteinelor. O sursă importantă a SRO și a inflamației în DZ și preeclampsie este interacțiunea glucozei cu proteinele în condiții de stres oxidativ. Inițial, se formează produse reversibile Amadori și ulterior AGE ireversibile, care, la rândul lor, generează SRO, disfuncție vasculară și contribuie la dezvoltarea complicațiilor ireversibile ale DZ. Deși niveluri ridicate de produse ale degradării avansate ale glucidelor și de receptori ale acestora au fost recent identificate în serul sangvin, în placenta gravidelor cu preeclampsie, comparativ cu gravidele sănătoase, și s-a constatat asocierea cu sarcina și cu ale ei complicații, există date limitate referitor la nivelul AGE în cazul gravidelor cu DZ [54, 95].

Mecanismele de apărare antioxidantă includ:

(1) enzimele, cele mai importante dintre acestea fiind SOD care produce peroxid de hidrogen din radicalii de superoxid, CAT și enzimele legate de glutatation (GPX, GST) care descompun peroxidul de hidrogen;

(2) apărarea antioxidantă nonenzimatică - antioxidanții hidrofilici cu greutate moleculară mică (glutathionul, carnosina, vitamina C, vitamina E, vitamina A, bilirubina, acidul uric și flavonoidele), fiind capabili să doneze electroni, interacționează direct cu SRO;

(3) enzimele reparative (enzimele de reparare a ADN-ului și metionin sulfoxid reductaza) care repară sau elimină biomolecule deteriorate ale SRO [5, 131, 179].

Sarcina umană normală, mai ales din cauza cerinței crescute de oxigen și nivelului ridicat de mitocondrii în placentă, este considerată o stare de stres oxidativ sporit ca o consecință a activității metabolice ridicate în compartimentul feto-placentar. În timpul sarcinii, stresul oxidativ are un rol important în dezvoltarea embrionului, în implantare, în dezvoltarea și funcția placentară, dezvoltarea fetală și naștere. Cu toate acestea, sarcinile patologice, inclusiv cu DG, sunt asociate cu un nivel sporit de stres oxidativ, datorită supraproducției de radicali liberi și/sau unui defect în apărarea antioxidantă. Acest fapt are implicații importante pentru mamă, pentru funcția placentară și dezvoltarea fetală. Studiile experimentale pe animale cu diabet indus chimic au confirmat rolul important al stresului oxidativ în etiologia malformațiilor congenitale. Imaturitatea relativă a sistemului antioxidant (DZ epuizează continuu sursele enzimelor antioxidante) facilitează expunerea embrionului și a fătului la efectele nocive ale stresului oxidativ cu implicarea perturbărilor biochimice fetale. Aceste tulburări ale statutului prooxidant și antioxidant, SRO și produsele de POL sunt implicate în patogeneză și pot explica modificările metabolice în sarcinile complicate cu DZ și preeclampsie. Mai multe studii au constatat asocierea stresului oxidativ placentar cu avortul spontan, preeclampsie, RCIUF, ruptura prematură a membranelor, determinate de dereglări ale alimentației sangvine a placentei materne și de răspunsul inflamator

sistemic. Aportul antioxidant poate reduce complicațiile DG la mamă și la făt, însă acest fapt necesită studii suplimentare [102, 133].

Există dovezi că mai multe efecte teratogene afectează embrionul în curs de dezvoltare prin creșterea stresului oxidativ și prin apărarea antioxidantă relativ slabă, în special în stadiile incipiente ale organogenezei, cu leziuni grave embrionare. Acest mecanism funcționează în cazul embriopatiilor induse de DZ, precum și în mecanismul de teratogenitate, cauzat de radiațiile ionizante, hipoxie, unele medicamente, tabagism, consumul de alcool și de cocaină. În condițiile DZ, are loc scăderea semnificativă a activității enzimelor antioxidante endogene și a vitaminelor C și E în embrioni și sacul embrionar. Cea mai mică activitate a fost observată în embrionii experimentali cu malformații, comparativ cu embrionii experimentali fără anomalii. Incapacitatea embrionului în curs de dezvoltare de a reduce stresul oxidativ poate induce o întârziere a creșterii, anomalii congenitale și, în cazuri grave, deces embrionar [138].

Așadar, datele analizate anterior sugerează că toate formele de DZ (pregestațional și gestațional) pot induce stresul oxidativ nu numai la mamă, dar și în placentă și la nou-născuți cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și asupra bunăstării fetale.

Variația nivelelor hormonale în sarcină afectează, în general, metabolismul glucozei și al lipidelor. Aceste modificări metabolice au loc în timpul sarcinii, pentru a aproviziona continuu cu nutrienți fătul în creștere, în pofida aportului alimentar matern intermitent. Modificările glucozei și ale lipidelor sunt progresive și pot fi accentuate la gravidele care dezvoltă DG. Studiile au constatat faptul că, în sarcina precoce, GB și concentrațiile de insulină nu diferă semnificativ de valorile la femeile negravidă. Însă acțiunea insulinei la sfârșitul sarcinii normale este cu 50-70% mai mică decât la femeile normale neînsărcinate. Adaptările metabolice nu se compensează pe deplin în DG și apare intoleranța la glucoză. DG poate reflecta o predispoziție la DZ2 sau poate fi o manifestare extremă a modificărilor metabolice, normale în timpul sarcinii [73].

Metabolismul matern al glucozei se adaptează la sarcină, astfel încât să asigure o alimentare continuă a fătului cu glucoză. Aceste adaptări hormon-reglementate includ producția de glucoză hepatică majorată în condiții de repaus alimentar, pentru a asigura alimentarea cu glucoză în orice moment, și de rezistența periferică maternă la insulină, care crește rezerva de glucoză pentru făt [31].

Totuși complicațiile binecunoscute ale hiperglicemiei materne trebuie echilibrate cu riscul semnificativ de hipoglicemie, în pofida lipsei datelor privind efectele hipoglicemiei materne asupra rezultatelor neonatale [103]. Importanța controlului optim în primul și al doilea trimestru de sarcină pentru prevenirea preeclampsiei, a nașterii premature și a nou-născuților mari pentru

vârsta gestațională devine din ce în ce mai clară [123]. Conform ADA (2020) și NICE (2020), automonitorizarea glicemiei bazale și postprandiale (GPP) este recomandată atât în DG, cât și în DZ preexistent sarcinii, pentru a obține niveluri optime de glucoză. Valorile - țintă stabilite, care par rezonabile, sunt: GB > 5,3mmol/l (<95 mg/dL) ; GPP la 1 h > 7,8mmol/l (<140 mg/dL) și GPP la 2 h > 6,7mmol/l (<120 mg/dL) [2, 126].

În cazul tratamentului nonmedicamentos (dietoterapia, exerciții fizice) inefficient în DZ2 și DG, dacă nu sunt menținute valorile-țintă ale glicemiei, terapia medicamentoasă trebuie inițiată prompt. În prezent, insulina reprezintă tratamentul de primă linie pentru DZ în sarcină. Unele studii recente raportează că 24,1-33,7% dintre pacienții cu DG necesită insulină în sarcină [13, 178]. La pacientele cu DZ pregestațional, doza maximă de insulină pentru tratarea DZ1 în timpul sarcinii este de cel puțin două ori mai mare decât cea necesară pregravidar, în timp ce gravidele cu DZ2 necesită adesea un tratament suplimentar cu insulină sau o creștere rapidă a dozei de insulină pe parcursul săptămânilor 28-32 de gestație, o perioadă de dezvoltare fetală rapidă [129].

Modificările metabolismului lipidic pe parcursul sarcinii fiziologice, comparativ cu femeile nongravidе, sunt prezentate prin concentrația serică crescută de acizi grași nesaturați, TG, colesterol, fosfolipide și apolipoproteine [73]. Nivelurile colesterolului total, TG, LDL-C și VLDL-C sunt crescute în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină, însă creșterea este semnificativă în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. Nivelul HDL-C este scăzut în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru [149].

DZ este considerat un important factor, care contribuie la afectarea metabolismului matern cu prejudicii frecvente ale dezvoltării fetale. DZ este, de asemenea, asociat cu dislipidemii și cu tulburări ale profilului lipoproteinelor serice. Profilul lipidic în DG este dependent de nivelul de rezistență la insulină - indicele de sensibilitate la insulină corelează negativ cu nivelul de lipide, în special cu nivelul de TG [73]. În sarcini cu DG adecvat controlat, lipidele materne sunt predictori puternici pentru lipidele fetale și creșterea fetală. Copiii cu creștere anormală sunt expuși la un mediu intrauterin distinct, comparativ cu cei cu creștere adecvată [8]. Profilul lipidic la gravidele cu DZ2 sau DG este modificat: nivelul TG, LDL-C, VLDL-C și al colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul HDL-C - semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără DZ. Obezitatea maternă, asociată cu macrosomia fetală, modifică puternic metabolismul lipoproteinelor cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterogen sporit, iar macrosomia fetală în absența obezității materne nu este asociată cu anomalii lipidice și lipoproteinice. Hipertrigliceridemia și nivelul redus de HDL-C sunt dereglările majore de lipoproteine la mamele obeze și la noi-născuții lor cu macrosomie [4, 157]. La gravidele supraponderale și obeze cu DG,

nivelul TG serice este mai mare, comparativ cu gravidele având greutate normală și DG. TG serice maternela la mamele supraponderale și obeze cu DG sunt parțial responsabile pentru nou-născuții mari în raport cu vârsta gestațională, în pofida unui control adecvat al glicemiei maternela în timpul sarcinii. Conform unui studiu realizat de Olmos P. și colab. (2014), gravidele supraponderale cu DG au avut o frecvență a macrosomiei de 19%, de 2 ori mai mare decât la cele cu greutate normală, în timp ce mamele obeze cu DG au avut o frecvență a macrosomiei de 30% sau de 3 ori mai mare decât la femeile diabetice cu greutate normală [135].

A fost demonstrat: colesterolul total, TG, LDL-C și VLDL-C cresc în ultimele două trimestre și nivelul de creștere este mai mare în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. Cu toate acestea, nivelul HDL-C este scăzut în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. A fost constatată o asociere între trigliceridemia maternă la debutul sarcinii și riscul ulterior de preeclampsie, DG și naștere prematură. Într-un studiu realizat de Ulmannova T. și colab. (2014) a fost arătat că nivelul scăzut de HDL-C în timpul sarcinii la mamele cu DZ1 corelează cu un risc mai mare de dezvoltare a preeclampsiei [183].

Apariția preeclampsiei, a DG și a nașterii premature nu poate fi prezisă în baza valorilor colesterolului seric, HDL-C, LDL-C și VLDL-C. Prin urmare, estimarea profilului lipidic este recomandată în timpul sarcinii, pentru a preveni efectul dăunător al hiperlipidemiei asociate cu sarcina – dezvoltarea preeclampsiei, a DG și a nașterii premature [57].

1.4. Placenta în sarcina diabetică

În timpul sarcinii complicate cu DZ, placenta suferă schimbări patologice funcționale și structurale, cum ar fi creșterea masei placentare și creșterea incidenței leziunilor placentare - defecte de maturare viloasă și necroză fibrinoidă. Macroscopic, placenta diabetică este de aspect pletoric, cu creșterea dimensiunii, a greutatei și a raportului dintre greutatea placentei și greutatea fetală la naștere. Microscopic, în placentele femeilor cu DZ, comparativ cu L_M, a fost constatată o frecvență crescută a diferitor leziuni [75].

Tipurile pregestaționale de DZ sunt asociate cu tulburări de remodelare a arterelor uterine spiralate, care ulterior reprezintă un factor important în dezvoltarea preeclampsiei. Pe de o parte, acest lucru se datorează prezenței vasculopatiilor pregestaționale; pe de altă parte, cu starea de hipoxie cronică, condiționată de ischemizarea îndelungată a placentei [28]. Hipoxia agravează și mai mult stresul oxidativ, determinând lezarea proteinelor, a lipidelor și a ultrastructurilor complexului placentar [162].

Constatările patologice raportate sunt diferite în diverse studii, fapt care ar reflecta diferențele în tipul de DZ, metodologia studiului sau a controlului glicemic al participanților în

studiu. Principala problemă pentru morfopatolog în studiul placentei de la mamele cu DZ este dificultatea diferențierii modificărilor caracteristice stărilor hiperglicemice. Acest lucru se datorează prezenței frecvente a comorbidităților asociate cu DZ : HIS, preeclampsia, insuficiență placentară cronică.

Anomaliile placentare cele mai consistent asociate cu DZ matern (pregestațional și gestațional) sunt creșterea incidenței imaturității vilozităților placentare, sporirea angiogenezei și creșterea greutateii placentare [52, 75].

La femeile cu DZ, comparativ cu femeile având nivel normal al glicemiei, leziunile placentare histopatologice includ: necroza fibrinoidă, corioangioza, ischemia, infarctul microscopic sau macroscopic, imaturitatea vilozitară, trombi în sincițiotrofoblast, edemul vilozitar, hiperplazia și îngroșarea membranei bazale [75, 14].

În pofida similitudinilor structurale depistate în placentele de la femeile cu DZ1, DZ2 și DG, fiziopatologia diferită a acestor stări diabetice poate influența divers funcția placentară. La examinarea microscopică a placentei de la femeile cu DZ1, predomină vilozitățile imature cu păstrarea vaselor centrale și o diferențiere slabă a stratului sincițial; în același timp, se micșorează numărul vilozităților terminale și crește numărul de vilozități intermediare, raportate la vârsta gestațională. Este caracteristică predominarea fibrozei moderate și pronunțate a vilozităților tronculare. În placa bazală îngroșată, se determină acumulări macrofocale de fibrinoid și infiltrație mononucleară [216]. Tulburările circulatorii de diferit grad, la fel, sunt caracteristice pentru placentele din DZ1, vasele în creștere sânt incompetente, ceea ce se manifestă prin disfuncție endotelială și vasculară (proliferarea endoteliului vaselor vilozităților cu obliterarea parțială sau totală a lumenului și formarea anastomozelor vasculare) [92]. Jirkovska și colab. (2008) au determinat o intensificare a angiogenezei, mărirea suprafeței totale a capilarelor vilozităților terminale ale placentei femeilor cu DZ1 glicemic controlat [82].

O particularitate a DZ2 este asocierea cu dereglările metabolismului lipidic, HTA și ale inflamației cronice latente, ceea ce se manifestă prin predominarea modificărilor inflamatorii și circulatorii în placentă [165]. În DZ2, se constată maturizarea prematură a vilozităților placentare, epiteliul corionic preponderent este unistratificat și e reprezentat de sincițiotrofoblast. Pentru patul vascular vilozitar, sunt caracteristice hipervascularizarea, edemul și îngroșarea membranei bazale a intimei vasculare [216]. Beauharnais C.C. și colab. (2012) au determinat, în placentele femeilor cu DZ2, mărirea considerabilă a infarctelor comparativ cu placentele de la pacientele cu DZ1; mai mult ca atât, această diferență s-a micșorat după managementul efectiv a HTA [11].

Durata expunerii la hiperglicemie la fel poate influența gravitatea modificărilor

morfofuncționale ale placentei, astfel că afectarea severă placentară în DG se constată mult mai rar. Modificările morfologice placentare se caracterizează prin imaturitate vilozitară, edem neuniform accentuat al stromei vilare și prin persistența vilozităților intermediare imature; prin hiperplazia, modificările degenerative a citotrofoblastului și hipervascularizarea diferitor tipuri de vilozități [216].

Hiperglicemia maternă stimulează direct modificările metabolice și hormonale la făt. Creșterea nivelului de insulină accelerează metabolismul fetal și îmbunătățește cerințele fetale de oxigen. Ambele, anomaliiile placentare și creșterea consumului de oxigen, contribuie frecvent la hipoxie fetală cronică. Hipoxia este unul dintre factorii declanșatori de bază pentru creșterea angiogenezei. Un alt factor care poate afecta fiziologia vascularizației placentare este stresul oxidativ, fapt confirmat prin prezența markerilor de stres oxidativ în mostrele placentalor femeilor cu DG. Atât creșterea fătului, cât și creșterea placentei sunt determinate de rezistența maternă la insulină [52].

Așadar, placentele din sarcinile cu DZ diferă de placentele din sarcinile nondiabetice, având un nivel crescut al raportului placento-fetal, și prin modificările histologice: necroză fibrinoidă vilozitară, imaturitate vilozitară, corioangioză și dereglări ischemice. În timp ce DZ pregestațional este asociat mai mult cu modificări structurale marcate ale placentei, DG, care se dezvoltă în perioada tardivă de gestație, este asociat mai mult cu modificări funcționale placentare. Aceste modificări placentare, provocând creșterea distanței de difuzie interviloasă a vilozităților imature și dimensiunea placentară pentru perfuzia necorespunzătoare, pot predispune fătul la modificări cronice și acute în schimbul de gaze și nutrienți, transformând placenta din „protector al fătului“ într-o sursă potențială de efecte adverse [76, 162].

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Diabetul zaharat este una din cele mai frecvente și grave patologii extragenitale asociate sarcinii, care reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, fiind afectate peste 9% din femei la nivel mondial. Majorarea continuă a frecvenței diabetului zaharat în timpul gravidității este condiționată atât de diabetul pregestațional (tip 1 și 2), cât și de cel gestațional, fiind determinate de creșterea numărului de pacienți cu diabet în general, a obezității, dar și a screeningului activ a hiperglicemiilor în sarcină .
2. Asocierea gravidității cu diabetul zaharat potențează atât evoluția negativă a sarcinii, cât și a diabetului. La gravidele cu hiperglicemii, crește riscul de complicații prin avort spontan (20%), nașteri premature (30-40%), preeclampsie, fiind de 2-4 ori mai mare în rândul femeilor cu diabet pregestațional; se majorează de 2-5 ori riscul de anomalii

congenitale, de mortalitate perinatală. Sarcina, la fel, este un factor de risc înalt pentru dezvoltarea și progresarea retinopatiei și nefropatiei diabetice.

3. Alterarea metabolismului glucidic în sarcina asociată cu diabet zaharat contribuie la dezvoltarea frecventă a unui sindrom la nou-născuți, numit fetopatie diabetică, fapt ce are un impact considerabil asupra morbidității și mortalității perinatale. Acești copii, la naștere, sunt imaturi, macrosomi, suferă de sindromul detresei respiratorii, se nasc în asfixie, hipoglicemie, hipocalcemie, cu semne de hiperbilirubinemie.
4. Toate formele de diabet zaharat pot induce stresul oxidativ la mamă și la nou-născut, cu impact asupra bunăstării femeii și a nou-născutului. Radicalii liberi sunt formați disproporționat prin: autooxidarea glucozei, peroxidarea lipidelor, glicarea nonenzimatică a proteinelor și degradarea oxidativă ulterioară a proteinelor glicozilate într-un mediu hiperglicemic.
5. Diabetul zaharat este asociat cu dislipidemii, fiind constatată frecvent o asociere între trigliceridemia maternă la debutul sarcinii și riscul ulterior de preeclampsie, diabet gestațional și naștere prematură. Lipidele materne sânt predictori semnificativi pentru creșterea fetală la gravidele cu diabet zaharat. Trigliceridele serice și acizii grași liberi corelează cel mai mult cu toate dimensiunile antropometrice neonatale, fiind mai înalte la mamele cu nou-născuți mari pentru vârsta gestațională.
6. Placentele din sarcinile diabetice se caracterizează printr-un nivel crescut al raportului placento-fetal și modificări histologice: necroza fibrinoidă vilozitară, imaturitate vilozitară, corioangioză și dereglări ischemice, infarctul microscopic sau macroscopic, trombi în sincițiotrofoblast, edem vilozitar, hiperplazie și îngroșarea membranei bazale.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării și protocolul de studiu

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării, care au vizat evaluarea factorilor de risc, a particularităților clinice și paraclinice ale DZ în sarcină, am realizat un studiu integrat de tip retrospectiv caz control și prospectiv de cohortă. În cadrul cercetării, am apreciat factorii de risc, unii markeri ai metabolismului glucidic, lipidic și ai stresului oxidativ în cadrul acestei stări patologice cu impact nefavorabil asupra morbidității maternofetale. În acest scop, au fost folosite metode de cercetare, aplicate în epidemiologie clinică și biostatistică, înregistrând fenomenele prezente în studiu, dinamica acestor fenomene, cu determinarea tendințelor și a corelării lor cu alți factori.

A fost efectuată o cercetare integrată, în care au fost incluse femeile gravide, recrutate din rândul pacienților care s-au prezentat pentru un consult medical, și investigații la IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director, dr. șt. med., conf. univ. Sergiu Gladun), în perioada 2015 - 2017.

Studiul s-a desfășurat cu respectarea tuturor cerințelor etice ale cercetării, primind un aviz pozitiv al Comitetului de Bioetică al IMSP IM și C din 30.11.2015, nr. 5, precum și cu acordul informat, semnat la includerea în studiu de către fiecare pacientă (se păstrează în fișele de observație a pacienților).

Obiecte de studiu au fost femeile gravide și nou-născuții lor.

Designul studiului a presupus toate etapele cercetării statistice (figura 2.1):

Etapa I. Definirea problemei și elaborarea protocolului cercetării.

La această etapă de lucru:

1. S-a realizat identificarea și documentarea științifică în domeniu prin studierea literaturii de specialitate pe tema ce vizează cercetarea.
2. S-au determinat scopul și obiectivele cercetării.
3. S-a precizat perioada de studiu și s-a elaborat planul cercetării.
4. S-a apreciat eșantionul de studiu prin utilizarea formulelor statistice.

Etapa II. Observarea și acumularea materialului de cercetare - studiu retrospectiv.

La această etapă de lucru:

1. S-a elaborat chestionarul și instrumentele de colectare a materialului de studiu.
2. S-au înregistrat caracteristicile fenomenelor prin extragerea informației din fișele de observație, completând datele în chestionare.

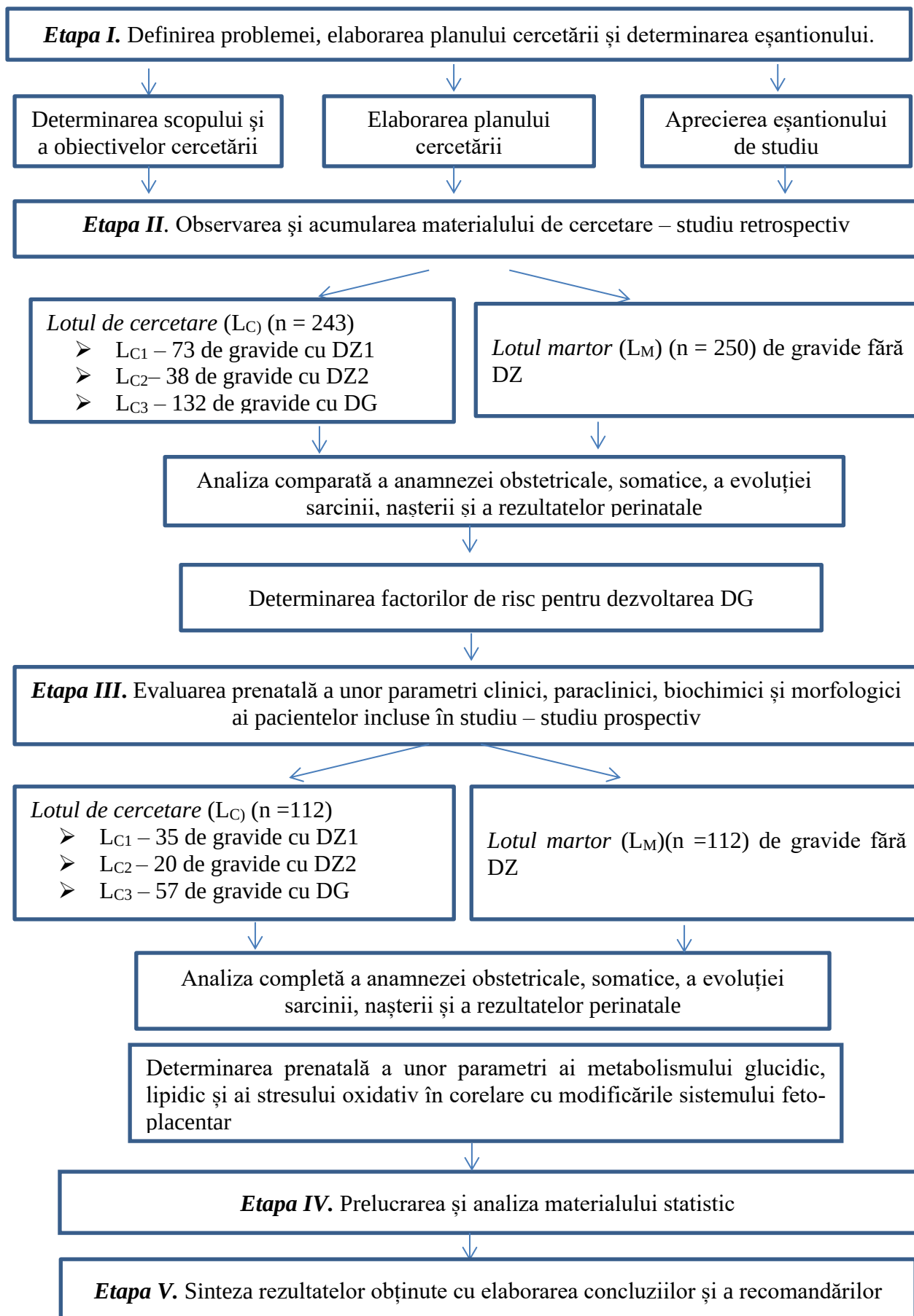


Figura 2.1. Design-ul general al studiului
Sursa: Elaborat de autor

Etapa III. Evaluarea prenatală a unor parametri clinici, paraclinici, biochimici și morfologici ai pacientelor incluse în studiu - studiu prospectiv.

La această etapă de lucru:

1. S-au înregistrat caracteristicile fenomenelor în baza unui interviu la fiecare vizită, structurat, cu un număr de întrebări prestabilite, precum și în urma analizei stării clinice și paraclinice a pacientei și a nou-născutului ei.

2. S-a înregistrat dinamica fenomenelor prezente în studiu cu determinarea tendințelor și a corelării lor cu alți factori.

Etapa IV. Prelucrarea și analiza materialului statistic.

La această etapă de lucru:

1. S-au înregistrat, cu ajutorul programelor statistice, datele despre paciente pentru crearea bazei de date inițiale, din care s-au extras aspectele semnificative ale acestui studiu.

Etapa V. Sinteza rezultatelor obținute cu elaborarea concluziilor și a recomandărilor.

La aceasta etapă de lucru:

1. S-au utilizat variate metode de prelucrare și analiză statistică pentru sistematizarea și argumentarea matematică a datelor obținute, precum și pentru formularea unor concluzii și recomandări practice obiective.

Protocolul integrat al cercetării a fost realizat prin intermediul a **două tipuri de studii**:

- *studiu analitic, observațional, caz-control, retrospectiv* (descrierea fenomenului decurgerii sarcinii și nașterii la femeile gravide cu DZ și fără DZ, starea nou-născutului și determinarea unor factori de risc, IMSP IMșiC, în perioada anilor 2011-2015);

- *studiu analitic, observațional, de cohortă, prospectiv* (au fost supuse studiului cazurile de DZ în sarcină și fără DZ, IMSP IM și C, în perioada anilor 2015-2017).

Studiu analitic, observațional, caz-control. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „StatCalc - Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, $R\hat{S} = 2$, diferența de rezultat este de 15.0%, raport dintre loturi – 1:1. Rezultat: 221 și cu ajustarea către rata de nonrăspuns, estimată de 10.0% ($q = 1/(1-f)$, $n=243$). Pentru cercetare, au fost create două loturi: *lotul de cercetare* (L_C), care a cuprins 243 de gravide cu DZ în timpul sarcinii, 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, selectate în mod aleatoriu, după metoda loturilor-pereche (matched-pair groups), care a fost identic lotului de cercetare după vârstă, după statutul social și mediul de trai ale pacientelor.

Studiu analitic, observațional, de cohortă a fost planificat pentru a evidenția particularitățile decurgerii sarcinii și a nașterii la femeile gravide cu DZ și starea nou-născutului, stabilirea factorilor de risc în dependența de tipul diabetului: gestațional, tip 1 și tip 2, ce duc la apariția complicațiilor la mamă și făt. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „StatCalc- Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică - de 80.0%, diferența de rezultat este de 15.0% , RR=1.5, raport dintre loturile - 1:1, ajustarea către rata de nonrăspuns, estimată de 10.0%. Rezultat: 112 de respondenți. Pentru cercetarea prospectivă, au fost create două loturi: *lotul de cercetare* L_C , care a inclus 112 de femei gravide cu DZ divizat în 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 , care a inclus 112 de femei gravide fără DZ.

În cadrul prezentului studiu, au fost cercetate particularitățile morfostructurale ale complexelor placentare. Drept material pentru realizarea studiului, au servit complexe placentare din nașterile care au avut loc în secțiile de obstetrică ale IMSP IM și C în anii 2015 -2017.

Examenului morfologic, au fost supuse 85 de complexe placentare la diverse termene gestaționale, fiind divizate în două loturi, în conformitate cu obiectivele trasate:

- *lotul de cercetare* L_C , care a inclus 70 de complexe placentare de la mamele cu DZ în sarcină divizat în subloturi:
 - L_{C1} - 27 de complexe placentare de la mamele cu DZ1,
 - L_{C2} - 15 de complexe placentare de la mamele cu DZ2,
 - L_{C3} - 28 de complexe placentare de la mamele cu DG
- *lotul martor* L_M , care a inclus 15 de complexe placentare de la mamele fără DZ și în lipsa unor anormalități macroscopice ale complexelor placentare.

Respondentele incluse în cercetare au fost supravegheate în perioada sarcinii, a nașterii și a perioadei de lăuzie, la fel au fost examinați copiii născuți de la femeile din ambele loturi.

Criteriile de includere a pacientelor în lotul de cercetare au fost:

- gravide cu orice tip de DZ (DZ1, DZ2 sau DG)
- gravide cu vârsta 18-45 ani
- sarcina survenită natural
- sarcină monofetală
- termenul sarcinii mai mare de 22 săptămâni
- acordul pacientelor pentru participarea în studiu.

Criteriile de excludere a pacientelor din lotul de cercetare au fost:

- gravide cu patologie extragenitală severă (boli autoimune, maladii oncologice, TBC)
- sarcină multiplă
- sarcină obținută prin FIV
- lipsa acordului pentru participarea în studiu.

Pacientele lotului-martor au fost selectate pe baza următoarelor criterii:

Criteriile de includere în studiu:

- gravide fără DZ (DZ1, DZ2 sau DG)
- gravide cu vârsta 18-45 ani
- sarcina survenită natural
- sarcină monofetală
- termenul sarcinii mai mare de 22 săptămâni
- acordul femeii pentru participarea în studiu.

Criteriile de excludere:

- gravide cu patologie extragenitală severă (boli autoimune, maladii oncologice, TBC),
- sarcină multiplă,
- sarcină obținută prin FIV
- lipsa acordului pentru participarea în studiu.

Participanților cercetării, anterior obținerii consimțământului de participare în studiu, le-au fost aduse la cunoștință (în baza fișei de informare): aspectele ce țin de scopul cercetării, drepturile și responsabilitățile din timpul studiului, riscurile și beneficiile potențiale, confidențialitatea datelor. Acceptul participării în cercetare a fost primit prin acord informat, aprobat de Comitetul de Bioetică al IMSP IM și C (proces-verbal nr. 5 al ședinței Comitetului de Bioetică din 30.11.2015).

Criteriile de evaluare nu au fost modificate sau excluse pe parcursul studiului.

2.2. Metode de cercetare aplicate în studiu

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor propuse, eșantionul selectat a fost evaluat conform designului (Figura 2.1) prin următoarele metode de cercetare:

- epidemiologice,
- clinice,
- paraclinice,
- matematice.

Metoda epidemiologică a presupus analiza demografică: în conformitate cu vârsta, cu mediul de reședință, cu nivelul studiilor etc.

Metoda clinică. Pentru interviewarea gravidelor din loturile de studiu, a fost utilizată ancheta medicală de evaluare a pacientei și a nou-născutului ei, elaborată în cadrul studiului (Anexa1). În scopul asigurării principiului confidențialității, chestionarul a fost de tip depersonalizat și nu a inclus, în structura sa, rubrici care solicită menționarea informațiilor cu statut personal.

Chestionarul utilizat a inclus un număr total de 160 întrebări și a fost structurat pe următoarele compartimente: datele generale (ale evaluării fișei de examinare clinică și a fișei medicale de ambulator a pacientei), datele antropometrice, anamneza vieții și cea eredocolaterală (prezența rudelor de gradul I cu DZ), anamneza obstetrical-ginecologică, statutul actual, acuzele și debutul DZ, prezența factorilor de risc (alimentația, obezitate), evoluția și conduita sarcinii prezente, complicațiile apărute, metodele de finalizare a sarcinii și a nașterii, evoluția perioadei postnatale (postoperatorii), date despre starea intrauterină a fătului și despre starea nou-născutului.

Fiecare gravidă, pe parcursul sarcinii, a fost evaluată conform programului de investigare a gravidelor, reglementat de Ghidul A Național de Perinatologie [175].

Examenul clinic al pacientului s-a efectuat la momentul vizitei și a fost realizat conform metodelor-standard de examinare, care au permis aprecierea stării sale generale de sănătate. Datele antropometrice au inclus parametrii principali - talia și greutatea. Înălțimea reprezintă distanța dintre cortex și plante. Înălțimea la pacientele incluse în studiu a fost apreciată cu ajutorul stadimetrului. Marja de eroare a înălțimii a constituit 0,1 cm. Greutatea gravidelor a fost determinată la cântar electronic, acceptând marja de eroare de 0,1 kg.

Investigațiile paraclinice. După anchetare și examenul obiectiv, gravidele au fost supuse investigațiilor de laborator pentru evaluarea unor parametri ai metabolismului glucidic, lipidic, ai stresului oxidativ.

Starea **metabolismului glucidic** a fost apreciată cu ajutorul GB, GPP și HbA1c. Glucoza sângelui ocupă rolul important în diagnosticul și monitorizarea tratamentului DZ și a fost determinată prin metoda enzimatică cu glucozo-oxidază. Glicemia bazală (GB) a fost recoltată după minimum 12 ore de post alimentar, iar cea postprandială (GPP) - la 2 ore după micul dejun. Examinările de laborator au fost realizate în cadrul laboratorului clinic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, conform standardelor, iar rezultatele au fost redactate conform standardelor aprobate.

Hemoglobina glicozilată a fost apreciată prin metoda imunoturbidimetrică (standardizată DCCT: Diabetes Control and Complications Trial și certificată NGSP: National Glycohemoglobin

Standardization Program) în Laboratorul Medical Invitro Diagnostics, Chișinău, Republica Moldova. Glucoza se atașează nonenzimatic, lent, de hemoglobină (Hb), pe parcursul vieții eritrocitelor, ceea ce permite ca gradul de glicozilare a Hb să poată fi utilizat ca un indicator al glicemiei medii pentru săptămânile sau lunile precedente și pentru posibilitatea obținerii unei informații importante privind controlul pe termen lung al diabetului [167]. Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă, informația obținută prin această determinare se referă la o perioadă de 4–6 săptămâni („memoria diabetică de lungă durată”).

Diagnosticul de DG a fost determinat conform recomandărilor OMS [194] și sunt expuse în tab. 2.1.

Tabelul 2.1. Criteriile de diagnostic ale DG în dependență de valorile glicemiei

Criterii de diagnostic	Valorile glicemiei (mmol/l)
GB	> 5,1
Glicemia la 1 oră după test*	≥10,0
Glicemia la 2 ore după test**	≥8,5 – 11,0

* - Testul oral de toleranță la glucoză cu 75 g glucoză

** - Testul oral de toleranță la glucoză cu 75 g glucoză

Conform recomandărilor ADA (2020), obiectivele controlului glicemic au fost: GB:< 5,3 mmol/l; GPP < 6,7 mmol/l și HbA1c: <6,0-6,5% [2].

Pentru determinarea profilului lipidic prenatal (TG, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol) la gravide, s-a determinat lipidograma completă. Astfel, spectrul lipidic a fost determinat pe o probă de sânge colectată dimineața după 12 ore de post alimentar. Colesterolul și lipoproteinele de densitate înaltă (HDL-colesterolul) au fost apreciate prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul sangvin al trigliceridelor a fost determinat folosind metoda de colorimetrie enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei. LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedwal: LDL-colesterolul = colesterolul total - [(TG/5×2,29) + HDL-colesterolul].

Biomarkerii stresului oxidativ (superoxiddismutaza, diladehida malonică, AIM, PPOA, CUPRAC, AAT cu ABST, GST, AGE) au fost determinați în laboratorul de biochimie al USMF „N. Testemițanu” (șef laborator Valentin Gudumac, dr. hab. șt.med., prof univ.).

Determinarea activității superoxiddismutazei (SOD) s-a realizat conform metodelor descrise de Дубинина Е. Е. и др. în modificarea lui V. Gudumac și colab. (1983) [208].

Principiul metodei este bazat pe inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT), sub acțiunea SOD, în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și nicotinamid adenin dinucleotid (NAD). Drept consecință a reducerii NBT, rezultă nitroformazan, de o colorație

albastră, intensitatea căruia este direct proporțională cantității de NBT redus, iar gradul de inhibiție a procesului este dependent de activitatea enzimei.

Dozarea dialdehidei malonice s-a efectuat după procedura descrisă de Atasayar S. și colab. și modificată de V. Gudumac și colab. (2010) [62]. Esența metodei se rezumă la aprecierea spectrofotometrică a complexului trimetinic, rezultat din interacțiunea dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric.

Dozarea albuminei ischemic-modificate (AIM) s-a efectuat conform procedurii descris de V. Gudumac și colab. (2010) [62]. Esența metodei se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ionii de Co^{2+} , ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară fotometric la 492 nm.

Dozarea produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) necesită calculul care se efectuează după curba de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale sol. standard cloramină – T (0-100 mmol/l) și se exprimă în mmol/lechivalente de cloramină - T.

Metoda **CUPRAC** (cupric reducing antioxidant power) se bazează pe înregistrarea modificărilor densității optice în rezultatul reducerii Cu (II) până la Cu (I), atunci când interacționează cu un antioxidant.

Activitatea antioxidantă totală cu ABTS este o metodă frecvent folosită în evaluarea clinică a stresului oxidativ. Procedul se aplică pentru determinarea statusului antioxidant total, care cuprinde toate componentele biologice, posedând activitate antioxidantă. Principiul metodei constă în incubarea ABTS[®] [2, 2 azinobis (3-etilbenzotiazoline-6-sulfonat)] cu o peroxidază - metmioglobina și H_2O_2 , pentru a produce radicalul cation ABTS^{•+}.

Determinarea GST s-a efectuat după următoarea tehnică: la 170 ml amestec de reacție, se adaugă 20 ml ser sanguin (lizat eritrocitar). Se agită 15 secunde. Se adaugă 10mM clor-2,4-dinitrobenzen (CDNB), se agită 15 sec și se măsoară E_0 la 346 nm. Peste 3 min, se măsoară E_1 . Peste alte 3 min, se măsoară E_2 . Se calculează ΔE_{min} , folosind următoarea formulă:

$$\text{Activitatea GST} = \frac{1000}{[Pr]} \times \frac{\Delta E}{\epsilon} \times \frac{V_c}{V_H}$$

Determinarea AGE - produșii de glicare avansată (AGE) sunt un biomarker al stresului metabolic și oxidativ. Procedul de determinare a fost bazat pe constatarea fluorescenței la 370 nm (excitarea) și 440 nm (emisie).

Examenul ecografic a fost efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului la aparate (Toshiba Aplio 300) cu sonde convexe cu frecvența de 3,3-6,6 MHz, prin metoda transabdominală, folosind programul obstetrical, ce funcționează în regim real și posedă funcția Doppler duplex.

În cadrul examenului ecografic al sarcinii, a fost efectuată feto- și placentometria

ultrasonografică și velocimetria doppler fetală. S-a studiat morfologia fetală, au fost determinate datele antropometrice ale fătului: diametrul biparietal; circumferința capului și a abdomenului fătului; lungimea femurului. Rezultatele obținute au fost corelate cu normogramele curbelor de percentilă Hadlock 84 [65]. De asemenea, a fost calculată masa probabilă a fătului prin metoda de calculare a lui Hadlock și colab., folosind curbele de percentile [66].

În timpul examenului, a fost apreciată localizarea, morfologia, gradul de maturizare, grosimea placentei, patologia cordonului ombilical, volumul lichidului amniotic, anomalii de dezvoltare la făt.

Analiza curbelor velocimetrice Doppler s-a efectuat pentru evaluarea stării funcționale a sistemului fetoplacentar. Au fost analizate: circulația ombilicală și a arterei cerebrale medii a fătului. A fost apreciată concordanța dintre viteza sistolică maximă a fluxului sangvin, care reflectă funcția de contracție a inimii, elasticitatea pereților vaselor sangvine și viteza diastolică finală a fluxului sangvin, care depinde de nivelul rezistenței vasculare periferice. Pentru analiza calitativă a fluxului sangvin, au fost determinați indicii rezistenței vasculare în ramurile arterelor analizate: Stuart-Drumm (ISD) - S/D ; de rezistență (Pourcelot) (IR) - $(S - D)/S$; de pulsilitate (Gosling)(IP) - $(S - D)/A$; raportul cerebro-placentar (indicele Arbeille) (RCP) - IRC / IRP , unde: S – variația frecvenței sistolice maxime; D – variația frecvenței diastolice maxime; A – variația frecvenței medii. Valorile normale, pe parcursul sarcinii, ale IP și IR scad, raportul S/D se compară cu IR, iar RCP este mai mare de unu. Valorile caracteristice ale raportului sistolo-diastolic (RSD) pentru trimestrul III de sarcină: în artera ombilicală – $<3,0$ u.c.; în arterele cerebrale medii – $3,0-6,0$ u.c.

Examinarea stării nou-născuților de la gestantele cu DZ a fost efectuată în secțiile: Reanimare și Terapie Intensivă (RTI), Copii nou-născuți din cadrul IMSP IM și C. Starea nou-născutului în perioada neonatală precoce s-a evaluat împreună cu medicul neonatolog și a inclus aprecierea scorului Apgar la primul și al 5-lea minut de viață, a masei fătului la naștere și a taliei, a circumferinței capului și a toracelui nou-născutului. De asemenea, s-a apreciat necesitatea de îngrijire în secția de terapie intensivă și reanimare, durata suportului respirator, mortalitatea și morbiditatea prin așa patologii ca sindromul detresei respiratorii (SDR), pneumonie, hemoragie intraventriculară (HIV) etc.

După examenul obiectiv, nou-născuții au fost supuși investigațiilor de laborator pentru evaluarea unor parametri ai metabolismului glucidic, lipidic, ai stresului oxidativ, pHul sângelui (determinarea echilibrului acido-bazic). Acești indicatori au fost determinați pe o probă de sânge colectată din vasele cordonului ombilical la naștere.

Acidoza metabolică a fost determinată în cazul unui $pH < 7,24$ (forma compensată a pH -

ului de 7,15-7,24, forma subcompensată la determinarea pH-ului în intervalul 7,01-7,14, forma decompensată a pH-ului <7). Hipoglicemia a fost considerată la valori patologice mai mici de 2,8 mmol/l.

Examinările morfopatologice s-au desfășurat conform unui protocol complex elaborat, bazat pe datele de morfometrie (macrometrie, organometrie) și pe investigații histologice (Anexe 4-7). Au fost investigate: modificările suprafețelor fetale și materne ale placentei, forma și locul inserției cordonului ombilical, aspectele de transparență și intransparență a corioamnionului membrano-placentar. Metodologia examinării morfologice a inclus morfometria placentei cu determinarea valorilor medii a indicilor morfometrici: masa discului placentar (MDP) și a celui placento-fetal (IPF).

Ca material pentru examenul histologic, au servit probele tisulare prelevate câte 6-12 probe din fiecare complex placentar, prealabil fixate în sol. Formol neutru de 10%, ulterior fiind procesate conform standardului histologic. La etapa de colorație, s-au utilizat metodele: *hematoxilină - eozină* (H&E); *van Gieson* (VG) și tricrom Mason. În evaluarea traiectului și a morfologiei vasculare corio-velare în 5 cazuri, s-a utilizat metoda corozivă (soluție plastică auto-solidificabilă, component Redont-03, ulterior acțiunea corozivă a acidului clorhidric utilizată în 3 cazuri cu DZ: DZ1 (1), DZ2 (1) și DG (1) și în 2 cazuri din L_M).

Examenul morfologic a fost realizat în cadrul secției de morfopatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Virgil Petrovici, dr.șt.med.) în colaborare cu secția științifică Morfopatologie (șef laborator științific Lilia Sinițina, dr.șt.med., conf. cercet.).

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și rezultatul examenului morfopatologic au fost incluse în cadrul chestionarului.

2.3. Metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute

Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice, utilizând programele Microsoft Excel (din pachetul Microsoft Office 2010) și SPSS Statistics 22. Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și descriptivă [48, 137].

Analiza a evidențiat structura și dinamica fenomenelor cercetate prin calcularea ratelor, a indicatorilor de proporție și de raport, care, în studiul nostru, au fost efectuate prin utilizarea statisticii descriptive. Pentru unii parametri, au fost calculate mediile aritmetice, deviația standard și erorile lor. Media aritmetică reprezintă valoarea medie, care se obține din suma valorilor individuale dintr-o colectivitate omogenă, raportată la numărul total de cazuri. Media aritmetică este indicatorul cel mai frecvent utilizat pentru caracterizarea tendinței centrale [136, 186].

Compararea statistică prin determinarea testului de semnificație a permis determinarea diferențelor dintre valorile medii și procentuale. Analiza de corelație dintre variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson. *Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson* este folosit pentru compararea valorilor absolute sau a distribuțiilor de frecvențe.

Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat după coeficientul de corelație R după E. Venzel și coaut. (1973). La valorile indicatorului de corelație de 0,0-0,29, se consideră o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0,3-0,7 atestă o corelație medie, cele de peste 0,7 - o corelație remarcabilă. Corelațiile statistice dintre parametri calitativi au fost redată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul THP² (χ^2) [59].

Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat prin calcularea intervalului de încredere (ÎÎ) pentru 95.0% de semnificație statistică.

Pentru determinarea sensibilității și a specificității metodelor de diagnostic, a fost utilizat „Tabelul de contingență 2x2” din programul statistic MedCalc.

Coeficientul de corelare între clase a fost utilizat pentru compararea rezultatelor obținute pe domenii similare ale instrumentelor clinice utilizate. O altă aplicație importantă a acestui indice a constituit evaluarea consecvenței sau reproductibilitatea de măsurători cantitative, realizate de chestionare diferite ale acelorași parametri funcționali. Pentru exprimarea gradului de dependență a variației variabilelor cercetate, am utilizat coeficientul de determinare R². Gradul de asociere a variabilelor a fost evaluat prin coeficientul de contingență χ^2

Raportul șanselor (RȘ) reprezintă estimarea gradului de asociere dintre factorii studiați și rezultat în studiul caz-control, semnificația statistică s-a determinat după valorile intervalului de încredere (ÎÎ) și pragul de semnificație statistică (p) [172].

Pentru studiul de cohortă, asocierea dintre factorii de risc și rezultatul obținut a fost calculat indicatorul riscul relativ (RR), semnificația statistică s-a determinat după valorile intervalului de încredere (ÎÎ) și pragul de semnificație statistică (p).

Interpretarea indicatorilor RȘ și RR:

- RȘ/RR=1, factorul de expunere este indiferent producerii maladiei;
- RȘ/RR>1, expunerea reprezintă un factor de risc în cazul bolii respective (1,2-1,6 - risc redus / 1,7-2,5 - risc moderat / >2,5 - risc înalt);
- RȘ/RR<1, expunerea reprezintă un factor „protector” în cazul bolii respective (0,0-0,3 - factor de protecție puternic / 0,4-0,5 - factor de protecție moderat / 0,6-0,9 – factor de protecție redus).

Unele din rezultate obținute sunt prezentate în tabele și diferite tipuri de diagrame în corespundere cu indicatorii analizați.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii asociate cu diabet zaharat și aprecierea factorilor de risc în dezvoltarea diabetului gestațional au fost evaluate în cadrul unui studiu retrospectiv de tip caz-control pe un eșantion reprezentativ de 493 paciente divizate în 2 loturi: 243 femei cu diabet zaharat și 250 fără această patologie. Influența diabetului zaharat asupra morbidității maternofetale a fost studiată și în cadrul studiului prospectiv de cohortă prin crearea a două loturi: lotul de cercetare (112 respondente) și lotul- martor (112 femei), conform unui protocol elaborat și aprobat, care presupune date personale despre starea generală a pacientului, investigațiile clinice și paraclinice.
2. Aprecierea modificărilor metabolismului glucidic (glicemia bazală și postprandială, HbA1c), lipidic (lipidograma completă) și a stresului oxidativ (marcheri ai activității oxidante și antioxidante) la gestantele cercetate și la nou-născuții lor, precum și influența lor asupra morbidității maternofetale a fost efectuat în cadrul studiului prospectiv.
3. Ecografia prenatală a fost efectuată în sarcinile complicate cu diabet preexistent și gestațional, în scopul aprecierii unor marcheri ultrasonografici predictivi pentru nașterea copiilor mari și cu fetopatie diabetică. Examinarea complexelor placentare a fost realizată pentru stabilirea particularităților morfopatologice ale placentelor și pentru prognozarea stării nou-născutului în baza modificărilor depistate.
4. 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 (STUDIU RETROSPECTIV)

DZ reprezintă o patologie cu posibile consecințe dramatice pentru mamă și făt. Cu toate acestea, depistarea precoce a bolii, monitoringul permanent, precum și un tratament adecvat pot asigura menținerea sarcinii cu o evoluție favorabilă și evitarea unor complicații pentru femeie și nou-născut. Reeșind din aceste considerente, ne-am propus ca scop evaluarea caracteristicilor socio-demografice, a anamnezei obstetricale, somatice, a evoluției sarcinii, nașterii și a rezultatelor perinatale, precum și delimitarea unui grup de factori de risc pentru dezvoltarea DG.

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

Caracteristicile socio-demografice. Inițial, am fost motivați să vedem care a fost incidența DZ la 1000 de nașteri în Republica Moldova și în IMSP IM și C în perioada de referință.

Analizând datele statistice, am constatat o tendință de creștere a incidenței DZ la gravide în perioada anilor 2011-2015 în Republica Moldova. Astfel, dacă, în anul 2011, incidența DZ la gravide a fost de 1,31%, atunci, în anul 2015, acest indice era de 3,18 % (Figura 3.1).

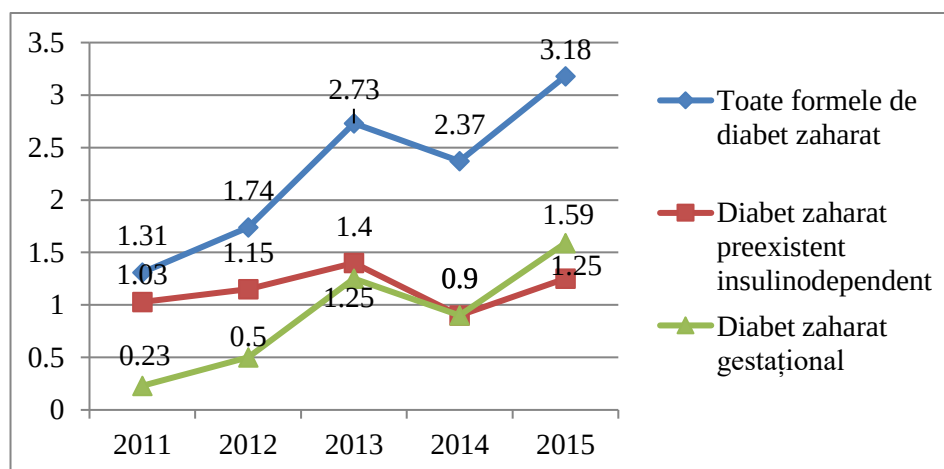


Figura 3.1. Incidența diabetului în sarcină în Republica Moldova, anii 2011-2015 (%)

Este necesar de a evidenția faptul că analiza acestui indicator între subloturile cercetate a constatat tendința de creștere atât a DZ preexistent în sarcină, cât și a DG.

În IMSP IM și C, incidența DZ la gravide a avut un caracter curbulinu, de la 8,09 % în anul 2011 s-a micșorat până la 7,41 % în anul 2012, crescând ulterior până la 11,72 % în 2013 și 14,14 % în anul 2015.

Poate fi observată o incidență mai mare a DZ în IMSP IM și C decât media în republică, fapt ce se explică prin profilul cu risc sporit pentru naștere al gravidelor, direcționate la instituția de nivel terțiar (Figura 3.2).

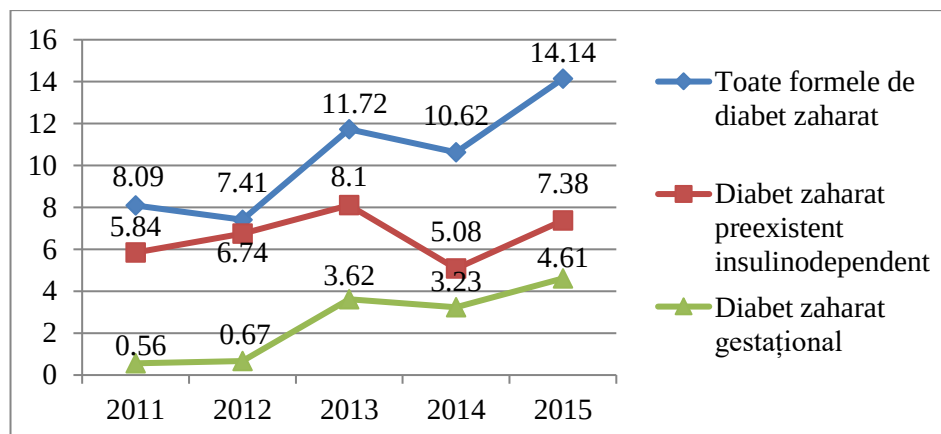


Figura 3.2. Incidența diabetului în sarcină în IMSP IM și C, anii 2011-2015 (%)

Vârsta medie a gravidelor incluse în lotul de cercetare a constituit $30,01 \pm 6,05$ ani și nu diferă semnificativ statistic de vârsta medie în lotul-martor care a fost de $29,29 \pm 6,54$ ani ($p=0,2054$).

Analiza datelor ce țin de repartizarea pacienților conform tipului de DZ a constatat că vârsta medie a fost statistic semnificativ mai mică la gravidele din L_{C1} ($25,74 \pm 3,80$ ani; 95% ÎÎ: 24,85-26,63), comparativ cu pacientele din L_{C2} ($33,74 \pm 5,09$; 95% ÎÎ: 32,06-35,41), cu gravidele din L_{C3} ($31,30 \pm 6,05$ ani; 95% ÎÎ: 30,25-32,34) și cu gestantele din L_M ($29,29 \pm 6,54$ ani; 95% ÎÎ: 28,48-30,11) ($F=20,01$, $p<0,0001$), ceea ce se explică prin apariția mai precoce a DZ1, comparativ cu alte tipuri de DZ.

Aceste rezultate sunt confirmate și de limitele de vârstă ale gravidelor din loturile de studiu: vârsta minimală a gestanțelor din L_C și L_M a fost de 17 ani, vârsta maximală de 44 de ani. Comparând aceiași indicatori în funcție de tipul de DZ, s-a constatat că gravidele din L_{C1} au avut între 17 și 41 de ani, cele din L_{C2} - între 24 și 44 de ani și cele din L_{C3} - între 18 și 44 de ani.

Analizând datele obținute în cadrul studiului în funcție de locul de reședință, s-a determinat o predominare nesemnificativă a ratei pacienților cu DZ din mediul rural, comparativ cu cel urban. Astfel, în mediul rural locuiau 138 (56,8%) de gravide cu DZ, iar în mediul urban - 105 (43,2%) gravide, datele fiind echivalente cu cele obținute la gravidele L_M : 142 (56,8%) de gravide locuiau în mediul rural și 108 (43,2%) gravide locuiau în mediul urban. Studiind rezultatele obținute prin comparația datelor dintre subloturile de cercetare, nu s-au stabilit diferențe statistic semnificative la gravidele cu DZ1 și cu DZ2. Se observă o predominare statistic nesemnificativă a gravidelor cu DG în mediul rural (83 - 62,9%), unde screening-ul și monitorizarea pot fi mai defectuoase.

Examinând distribuția după nivelul educațional al pacienților cu DZ, putem menționa că cea mai mare parte dintre acestea au avut studii medii - 85 gravide (35,0%), urmate de grupul de paciente cu studii superioare - 50 gravide (20,6%). În L_M , au fost înregistrate 90 de femei cu studii

superioare (36,0%), urmate de cele cu studii medii - 65 gravide (26,0%). S-a constatat diferență semnificativă statistică între loturile de cercetare în raport cu studiile medii și în raport cu studiile superioare ($\chi^2 = 14,831$, gl.=2, $p=0.001$).

Este necesar de a evidenția faptul că analiza nivelului educațional între subloturile cercetate a constatat statistic semnificativ mai puține gravide cu DZ1 cu studii medii, comparativ cu cele cu DZ2 (16 - 21,9% și 17 - 44,7%, respectiv) și cu gravidele cu DG (16 - 21,9% și 52 - 39,4%, respectiv), și statistic semnificativ mai multe gravide cu studii primare, comparativ cu gestantele cu DZ2 (43 - 58,9% și 13 - 34,2%, respectiv) și cu gravidele cu DG (43 - 58,9% și 52 - 39,4%, respectiv) ($\chi^2 = 26,522$, gl.=6, $p=0.0001$).

Din analiza rezultatelor obținute privind ponderalitatea pacientelor din L_C, s-a apreciat că majoritatea gravidelor (136 gravide - 56,0%) au fost obeze. Astfel, o mare parte din gravidele cu DZ au prezentat creșterea masei corporale și a țesutului adipos. În L_M, analizând ponderalitatea pacientelor, am determinat că 78 de paciente (31,2%) erau obeze; astfel, s-a constatat diferență semnificativă statistică între loturile de studiu în raport cu obezitatea ($\chi^2 = 19.183$, gl.=1, $p=0.0005$).

Studierea datelor obținute privind clasificarea obezității conform gradul de pronunțare a constatat că obezitatea de gradul I (38 - 15,6% și 48 - 19,2%, respectiv; $\chi^2 = 0.187$, gl.=1, $p=0.6652$) și obezitatea de gradul II (32 - 13,2% și 24 - 9,6%, respectiv; $\chi^2 = 0.170$, gl.=1, $p=0.6805$) aveau doar o tendință de creștere la gravidele cu DZ, iar obezitatea de gradul III era statistic semnificativ mai frecventă la gravidele cu DZ (66 - 27,2% și 6 - 2,4%, respectiv; $\chi^2 = 60.579$, gl.=1, $p<0.0001$).

Evaluarea datelor privind obezitatea în funcție de tipul DZ a arătat că gravidele cu DZ2 prezentau mai frecvent creșterea masei corporale (32 - 84,2% și 11 - 15,1%, respectiv; $\chi^2 = 17.143$, gl.=1, $p<0.0001$), la fel și cele cu DG (93 - 70,5% și 11 - 15,1%, respectiv; $\chi^2 = 13.081$, gl.=1, $p=0.0003$), comparativ cu gestantele cu DZ1. Deși există o tendință de creștere a frecvenței obezității la gravidele cu DZ2, comparativ cu gravidele cu DG (32 - 84,2% și 93 - 70,5%, respectiv; $\chi^2 = 2.304$, gl.=1, $p=0.1290$), această diferență nu a atins certitudine statistică.

Patologia somatică. Studiarea antecedentelor personale patologice a gravidelor incluse în studiu s-a caracterizat printr-un spectru relativ mare de nozologii. Datele despre structura patologiei extragenitale la gravidele din loturile de studiu sunt prezentate în tabelul 3.1.

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 patologiiile somatice au avut-o afecțiunile sistemului cardio-vascular (HTA, patologia valvulară a cordului),

cu o incidență în ansamblu de 29,6% cazuri în L_C și 12,4% cazuri în L_M ($\chi^2 = 49,777$, gl.=6, $p < 0.0001$).

Tabelul 3.1. Patologia extragenitală cronică în loturile de studiu (abs.,%)

Patologia extragenitală	$L_C=243$		$L_{C1}=73$		$L_{C2}=38$		$L_{C3}=132$		$L_M=250$		χ^2, p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
cardio-vasculară	72	29,6	13	17,8	19	50,0	40	30,3	31	12,4	49,777, <0.0001
renală	61	25,1	26	35,6	10	26,3	25	18,9	40	16,0	10,706, 0.005
gastrointestinală	52	21,4	14	19,2	9	23,7	29	22,0	17	6,8	21,777, <0,0001
a glandei tiroide	39	16,0	12	16,4	11	28,9	16	12,1	10	4,0	21,540, <0.0001

Afecțiunile sistemului nefroureter (cistită cronică, pielonefrită cronică, rinichi dublu) au fost depistate în 25,1% cazuri în L_C comparativ cu 16,0% cazuri în L_M ($\chi^2=10,706$, gl.=2, $p=0.005$). Prezența afecțiunilor gastro-intestinale (gastrită cronică, colecistită acalculoasă, pancreatită cronică) a fost remarcată în 21,4% cazuri la gravidele cu DZ și în 6,8% cazuri în L_M ($\chi^2=21,777$, gl.=1, $p < 0,0001$). Afecțiunile glandei tiroide au fost prezente în 16,0% cazuri în L_C și în 4,0% cazuri L_M ($\chi^2=21,540$, gl.=3, $p < 0.0001$). Menționăm că o gravidă putea prezenta asocieri de variate patologii extragenitale, aceste asocieri fiind mai frecvent constatate la gravidele din L_C .

Analiza patologiei somatice în funcție de tipul DZ a constatat că anamneză mai agravată au avut-o gravidele cu DZ2, ele fiind și paciențele de vârstă mai mare, comparativ cu cele cu DZ1 și DG. Astfel că patologie cardio-vasculară, preponderent reprezentată de HTA cronică, au avut 50% din gravidele L_{C2} , comparativ cu 30,3% din L_{C3} și 17,8% femei din L_{C1} ($\chi^2=6,012$ gl.=2, $p=0,0442$). La paciențele cu DZ2, patologia glandei tiroide a fost determinată în 28,9%, vs. DZ1 - 16,4% și DG - 12,1%, însă fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=5,617$ gl.=2, $p=0,0941$). Indiferent de tipul de DZ, în structura patologiei tiroidiene, jumătate de cazuri au fost atribuite tiroiditei autoimune. Patologia renală, preponderent pielonefrita cronică, a fost determinată la gravidele cu DZ1 în 35,6%, la cele cu DZ2 în 26,3% și la paciențele cu DG în 18,9% ($\chi^2=2,268$ gl.=2, $p=0,5404$).

Anamneza obstetrical-ginecologică. Sintetizând datele anamnestice, s-a constatat un statut ginecologic statistic semnificativ mai agravat la gravidele din L_C , comparativ cu gravidele din L_M : afecțiuni ginecologice - 149 (61,3%) și 95 (38,0%) ($\chi^2=26,801$, gl.=1, $p=0.0001$), și anume dereglări ale ciclului menstrual - 85 (35,0%) și 41 (16,4%), respectiv ($\chi^2=22,357$, gl.=1, $p=0.0001$), patologia benignă a colului uterin - 56 (23,0%) și 27 (10,8%), respectiv ($\chi^2 = 13,197$, gl.=1, $p=0.0001$). Nu au fost constatate diferențe substanțiale între L_C și L_M ale frecvenței

miomului uterin, sindromului ovarelor polichistice, ale chistului ovarian și infertilității.

Analiza statutului ginecologic în funcție de tipul de DZ nu a constatat diferențe semnificative statistic. Dereglările ciclului menstrual au fost constatate în L_{C1} - 31 (42,5%); în L_{C2} - 13 (34,2%) și L_{C3} - 41 (31,1%) de cazuri ($\chi^2 = 1,316$, $gl.=2$, $p=0.0674$). Patologia benignă a colului uterin a fost raportată în L_{C1} - 10 (13,7%), comparativ cu L_{C2} - 13 (34,2%) și cu L_{C3} - 33 (25,0%) ($\chi^2 = 1,203$, $gl.=2$, $p=0.5334$). Diferențe statistice în atestarea infertilității la gravidele din L_C , de asemenea, nu au fost, astfel că, la gravidele din L_{C1} , nu a fost înregistrat niciun caz (0%), în L_{C2} - 5 (13,2%) cazuri și au raportat infertilitate în anamneză în L_{C3} - 14 (10,6%) gravide ($\chi^2 = 0,386$, $gl.=2$, $p=0.2728$). Frecvența miomului uterin, a sindromului ovarelor polichistice și a chistului ovarian erau similare în toate subploturile de gravide cu DZ.

Analiza anamnezei obstetricale a gravidelor din loturile de studiu a constatat că primipare au fost statistic semnificativ mai multe în L_M - 131 (52,4%), comparativ cu L_C - 103 (42,4%, $\chi^2 = 4,933$, $gl.=1$, $p=0.0263$), iar cele cu nașteri repetate au fost statistic semnificativ mai multe în L_C comparativ cu L_M (140 - 57,6% și 119 - 47,6%, respectiv; $\chi^2 = 4,932$, $gl.=1$, $p=0.0264$). Gravidele din L_C , comparativ cu gravidele din L_M , nu au avut, în antecedente, statistic semnificativ mai multe decese fetale perinatale (28 - 20,0% și 9 - 7,6%, respectiv; $\chi^2 = 0,723$, $gl.=1$, $p=0.3953$) și nașteri cu făt macrosom (52 - 37,1% și 23 - 19,3%, respectiv; $\chi^2 = 2,087$, $gl.=1$, $p=0.1224$), dar au avut statistic semnificativ mai multe avorturi spontane (54 - 22,2% și 35 - 14,0%, respectiv; $\chi^2 = 10,858$, $gl.=3$, $p=0.013$). Avorturile medicale, sarcinile oprite în evoluție, nașterile premature erau similare în ambele loturi de studiu.

Evaluarea funcției reproductive în funcție de tipul 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%) ($\chi^2 = 6,752$, $gl.=2$, $p=0.0413$), făt macrosom anterior - statistic nesemnificativ mai puține la gravidele din L_{C1} - 6 (26,1%), comparativ cu gravidele din L_{C2} - 10 (34,5%) și cu gravidele din L_{C3} - 36 (40,9%) ($\chi^2 = 0,131$, $gl.=2$, $p=0.7172$). Decese în perioada perinatală au fost înregistrate la 4 (17,4%) gravide din L_{C1} , la 10 (34,5%) gestante din L_{C2} și 14 (15,9%) gravide din L_{C3} , astfel că diferențe statistice au fost evidențiate ($\chi^2 = 61,455$, $gl.=12$, $p<0.0001$). Avorturile medicale, spontane, sarcinile oprite în evoluție, nașterile premature, stările hipertensive nu au avut diferență statistic semnificativă între subploturi.

Așadar, anamneza somatică, statutul obstetrical-ginecologic și funcția reproductivă sunt

mai agravate la gravidele cu DZ, îndeosebi la gravidele cu DZ2 și cu DG. Analiza în funcție de tipul DZ a relevat că cel mai puțin sunt afectate gravidele cu DZ1, acestea fiind și cele mai tinere. Gravidele din L_{C1} sunt mai frecvent primipare, iar gravidele din L_{C2} și din L_{C3} - mai frecvent multipare.

Prin urmare, este necesar de sporit vigilența personalului medical pentru gravidele cu DZ2 și DG, cu administrarea oportună a tratamentului cu insulină, și creșterea nivelului de informare despre riscul complicațiilor materne și neonatale, inclusiv și a mortalității perinatale.

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

Studiul a constatat că sarcina actuală la gravidele cu DZ a evoluat cu mai multe complicații, inclusiv obstetricale, comparativ cu graviditatea femeilor fără DZ. Incidența complicațiilor sarcinii în loturile și subloturile de studiu este prezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Complicațiile în sarcina prezentă la pacientele din loturile de studiu(abs.,%)

Complicațiile sarcinii	$L_C = 243$		$L_{C1} = 73$		$L_{C2} = 38$		$L_{C3} = 132$		$L_M = 250$		χ^2, p L_C/L_M
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Anemie feriprivă	139	57,2	41	56,2	20	52,6	78	59,1	87	34,8	29,323, 0,0001
Infecții acute în sarcină	100	41,2	34	46,6	12	31,6	54	40,9	71	28,4	8,845, 0,003
Disgravidii precoce	82	33,7	24	32,9	10	26,3	48	36,4	29	11,6	34,638, 0,0001
Iminență de întrerupere a sarcinii	2	33,7	7	7,0	19	50,0	136	7,3	46	18,4	14,984, 0,0001
Stări hipertensive în sarcină	67	27,6	18	24,7	10	26,3	39	29,5	26	10,4	24,232, 0,0001
Polihidramnios	102	42,0	31	42,5	15	39,5	56	42,4	21	8,4	160,149, 0,0001
Oligoamnios	13	5,3	4	5,5	2	5,3	7	5,3	8	3,2	1.337, 0.2475

Am remarcat instalarea frecventă a anemiilor la gravidele cu DZ. Astfel, mai mult de jumătate dintre pacientele cu DZ au avut, pe parcursul sarcinii, anemie feriprivă - 139 (57,2%), majoritatea fiind anemie ușoară (gradul I) - 113 (46,5%). În L_M , sarcina a evoluat pe fondalul anemiei feriprive statistic semnificativ mai rar - în 87 (34,8%, $\chi^2 = 29,323$, gl.=3, $p=0,0001$) de cazuri. Deosebiri substanțiale între subloturile de gravide cu DZ nu au fost observate.

Evaluarea datelor despre complicațiile sarcinii cu implicarea factorului infecțios a constatat că infecții acute în sarcină cu diversă localizare au fost înregistrate la circa 2/5 gravide din L_C - 100 (41,2%) de cazuri, comparativ cu circa 1/3 în L_M - 71 (28,4%) de cazuri ($\chi^2 = 8,845$, gl.=1,

$p=0,003$). În ambele loturi de studiu pe prim-plan (peste 2/3 din cazuri), s-au situat infecțiile urogenitale. Deși, la gravidele cu DZ2, s-a constatat o tendință de reducere a infecțiilor acute în sarcină, diferențe statistic semnificative între subloturile de gravide cu DZ nu au fost determinate. Una și aceeași gravidă putea să prezinte diferite combinații a mai multor afecțiuni.

Examinând distribuția disgravidiilor precoce la gravidele loturilor de studiu, am observat că, în L_C , comparativ cu L_M , această complicație a fost diagnosticată de 2,8 ori mai frecvent (82 - 33,7% și 29 - 11,6%, respectiv; $\chi^2 = 34,638$, $gl.=1$, $p=0,0001$). În funcție de tipul de DZ, prevalența disgravidiilor precoce a fost similară.

Analiza datelor ce țin de instalarea iminenței de întrerupere a sarcinii a constatat prezența acestei patologii statistic semnificativ mai frecvent la femeile cu DZ (de 1,8 ori, $\chi^2 = 14,984$ $gl.=1$, $p=0,0001$), comparativ cu gravidele din L_M . Comparând frecvența acestei complicații în funcție de tipul DZ, s-a determinat că iminența de întrerupere a sarcinii (mai frecvent în termeni tardivi) a fost înregistrată la jumătate din gravidele din L_{C2} - 19 (50,0%) cazuri, ceea ce este de 1,8 ori mai frecvent decât la gravidele din L_{C3} - 36 cazuri (27,3%, $\chi^2 = 6,904$, $gl.=1$, $p=0,0086$) și la 27 gestante din L_{C1} (37,0%, $\chi^2 = 1,725$, $gl.=1$, $p=0,1819$).

O atenție deosebită a fost acordată cazurilor diagnosticate cu stări hipertensive pe parcursul sarcinii (HIS, preeclampsia) la respondentele cu DZ, care au fost de 2,6 ori mai frecvente comparativ cu L_M (67 - 27,6% și 26 - 10,4%, respectiv; $\chi^2 = 24,232$, $gl.=3$, $p=0,0001$). 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 cu DG, sarcinile au fost complicate statistic semnificativ mai frecvent cu preeclampsie severă (11 - 15,1% și 5 - 3,8%, respectiv; $\chi^2 = 8,282$, $gl.=1$, $p=0,0040$), preponderent la gravidele cu forme decompensate ale maladiei. La gravidele cu DZ2, comparativ cu gravidele cu DG, de asemenea, a predominat preeclampsia severă (6 - 15,8% și 5 - 3,8%, respectiv; $\chi^2 = 6,968$, $gl.=1$, $p=0,0083$), în exclusivitate la femeile obeze. Gravitatea DZ, complicată cu preeclampsie severă și alți factori de risc, a contribuit la finalizarea prematură a sarcinii (declanșată sau spontană) la majoritatea gravidelor cu DZ1 și DZ2.

La gravidele cu DG statistic semnificativ mai frecvent, a fost constatată HIS, comparativ cu gravidele din L_{C1} (24 - 18,2% și 3 - 4,1%, respectiv; $\chi^2 = 8,127$, $gl.=1$, $p=0,0083$) și cu gravidele din L_{C2} (24 - 18,2% și 1 - 2,6%, respectiv; $\chi^2 = 4,845$, $gl.=1$, $p=0,0277$), preeclampsia severă complicând doar 5 (3,8%) sarcini la gravide cu obezitate și cu manifestări a DG precoce (trimestrul II de sarcină), ceea ce la fel a contribuit la finalizarea sarcinii înainte de termen.

Studiind datele despre instalarea stărilor hipertensive în L_M , s-a determinat că, în structura

lor, au predominat formele cu severitate mai ușoară (HIS și preeclampsia moderată) – 18 (69,2%) cazuri, ceea ce a permis finalizarea sarcinii în termen la toate gravidele.

Patologia lichidului amniotic a fost identificată la examenul ecografic cel mai des sub formă de polihidramnios, stare frecvent interpretată eronat ca semn de infecție intrauterină. În studiul nostru, 102 (42,0%) dintre sarcinile gravidelor din L_C au fost complicate cu polihidramnios, comparativ cu 21 (8,4%) cazuri în L_M ($\chi^2 = 160,149$, $gl.=8$, $p=0,0001$). Frecvența polihidramniosului a fost similară în toate subloturile de gravide cu DZ, iar frecvența oligoamniosului a fost similară atât în funcție de loturile de studiu (L_C și L_M), cât și în funcție de subloturile de studiu (L_{C1} , L_{C2} și L_{C3}).

Evaluând datele despre evoluția maladiei de bază din studiul nostru, am constatat că pacientele cu DZ1 în trimestrul III mai frecvent prezentau forme de gravitate medie sau severă - 54 (74,0%) de cazuri, iar la 55 (75,3%) gravide, au fost diagnosticate diferite complicații vasculare sau neurologice. Acest fapt demonstrează că gravidele cu DZ1 mai frecvent nu planifică o sarcină, fiind decompensate glicemic în momentul survenirii gravidității. La majoritatea gravidelor cu DZ2, maladia a avut o evoluție ușoară - 29 (76,3%) de cazuri, complicațiile afecțiunii fiind prezente doar la 9 (23,7%) gravide. La gravidele cu DG - 33 (25,0%) de cazuri, au fost depistate la I vizită, fiind greșit interpretate ca DG. A prevalat rata înaltă a depistării tardive a DG în trimestrul III - la 64 (48,5%) de gravide, dar este în creștere și numărul gravidelor depistate în trimestrul II de sarcină, datorat introducerii screening-ului DG - 35 (26,5%) de gravide.

Astfel, datele studiului nostru demonstrează faptul că graviditatea celor cu DZ evoluează cu multiple complicații: anemia feriprivă, infecțiile acute, disgravidii precoc, iminența de întrerupere a sarcinii, stări hipertensive, polihidramnios. Diferențe substanțiale între subloturile de gravide cu DZ nu au fost observate, însă sunt unele excepții: comparativ cu gravidele cu DG, gravidele cu DZ2 au prezentat statistic semnificativ mai frecvent iminență de întrerupere a sarcinii, iar gravidele cu DZ1 - statistic semnificativ mai frecvent preeclampsie severă. Gravidele cu DG, comparativ cu gravidele din L_{C1} și din L_{C2} , au avut statistic semnificativ mai frecvent HIS.

Studierea datelor ce țin de termenul și modalitatea de finalizare a nașterii, a relevat o acțiune nefavorabilă a DZ și asupra acestor indicatori. Astfel, rata nașterilor premature (preponderent declanșate) în L_C a fost net superioară comparativ cu L_M (Figura 3.3).

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 ($\chi^2=8,790$, $gl.=1$, $p=0,0030$). În cazul DZ, rata înaltă a nașterilor premature a fost determinată frecvent de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern - 100 (41,1%) cazuri. În L_M , majoritatea nașterilor premature au fost spontane - 15 (6,0%).

Analizând rata nașterilor premature în subloturile de cercetare, s-a constatat că, la gravidele cu DZ1, acest indice a fost cel mai înalt - 69,9% $\hat{I}_{95}=59,3048\% - 80,4952\%$ (51) de cazuri. La multe dintre aceste paciente, sarcina era contraindicată sau pacientele prezentau DZ complicat cu angiopatii (retinopatie, nefropatie, polineuropatie). În majoritatea cazurilor - 44 (86,3%) de gravide, a fost efectuată operația cezariană sau nașterea a fost declanșată din cauza asocierii preeclampsiei severe sau a dezvoltării FD.

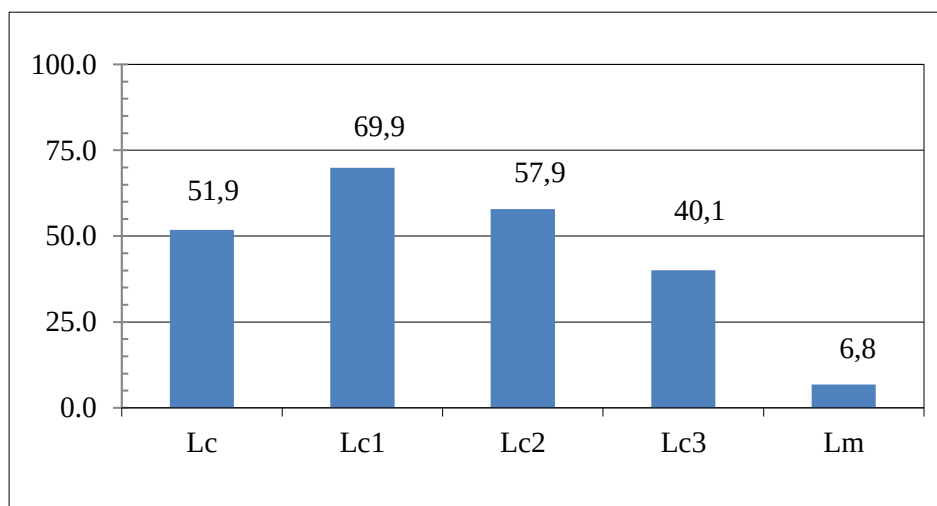


Figura 3.3. Frecvența nașterilor premature la gravidele din loturile de studiu (%)

În lotul gravidelor cu DZ2, numărul de nașteri premature a fost mai mic - 57,9% $\hat{I}_{95}=42,2004\% - 73,5996\%$ (22) de cazuri. În DG, rata nașterilor premature a fost de 40,1% $\hat{I}_{95}=26,9052\% - 53,2948\%$ (53) de gestante; mai mult ca atât, la 1/2 (27 - 50,1%) dintre gravidele care au născut prematur, DG a fost diagnosticat tardiv - în trimestrul III de gestație.

Nașterea la termen printre gravidele cu diferite forme de DZ a fost înregistrată în 48,1% $\hat{I}_{95}=39,0464\% - 57,1536\%$ (117) cazuri, cele mai multe fiind constatate la gravidele cu DG (79 - 59,8%) și DZ2 (16 - 42,1%) comparativ cu L_M, unde ponderea nașterilor la termen a fost de 93,2% $\hat{I}_{95}=89,9675\% - 96,4325\%$ (233) cazuri.

Riscul pentru nașterea înainte de termen în L_C în comparație cu L_M a fost de 14,8 ori mai mare ($R\hat{S}=14,76$, $\hat{I}_{95}=8,4905 - 25,6595$, $z=9,541$ $p<0.0001$).

Cele mai multe nașteri premature la gestantele din L_C au fost la termenul de 35-36 s.g. - 81 cazuri (33,3% $\hat{I}_{95}=23,0365\% - 43,5635\%$), nou-născuții fiind mai maturi și cu posibilități de adaptare mai bune.

Totodată, prematuritate severă ≤ 32 s.g. a fost constatată la gravidele cu DZ1 în 12,3%, iar la femeile cu DZ2 în 5,3% și DG în 2,3%, însă fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=1,918$, $gl=2$, $p=0,3457$). Numărul de gravide care au născut prematur la termenul 33-34 s.g. a fost mai

mare printre femeile cu forme pregestaționale de DZ (DZ1 și DZ2) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de termenul de gestație la naștere (abs.,%)

Termenul de gestație (săptămâni de gestație)	L _C = 243		L _{C1} = 73		L _{C2} = 38		L _{C3} = 132		L _M = 250		χ^2 , gl=1, p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	L _C /L _M
≤32	14	5,8	9	12,3	2	5,3	3	2,3	8	3,2	1.942, 0.1635
33-34	31	12,8	13	17,8	5	13,1	13	9,9	4	1,6	23.325, <0.0001
35-36	81	33,3	29	39,8	15	39,5	37	28,0	5	2,0	83.720, <0.0001
≥ 37	117	48,1	22	30,1	16	42,1	79	59,8	233	93,2	121.409, <0.0001

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% paciente .

Din 71 de nașteri *per vias naturalis* în L_C, 29 (40,8%) au fost premature, din ele 13 cazuri fiind la gravidele cu DG. În L_M, 185 (74,0%) de femei au născut pe cale vaginală, nașterile premature fiind doar în 14 cazuri (7,6%) ($\chi^2=12,975$, gl.=1, p=0,0003). Nașterea vaginală a fost asistată prin vacuum extractor în 7 cazuri (9,9 %) în L_C, vs 11 (5,9%) cazuri în L_M ($\chi^2 =1.255$, gl.=1, p=0,2627).

Analizând evoluția nașterii, am constatat că, în L_C, frecvența complicațiilor travaliului nu este mai mare decât la gravidele din L_M. Cel mai frecvent, s-a înregistrat ruperea prematură a membranelor la 41 (16,9%) de gravide cu DZ și 89 (35,6%) de gravide din L_M (R_S=0,3672, Î₉₅:0,2403 până 0,5610, p<0.0001), inclusiv jumătate din cazuri la femeile cu DZ s-au finalizat ulterior prin operație cezariană urgentă, 2/3 fiind la gravidele cu DG care au fost admise în naștere, cu termenul sarcinii >35 săptămâni de gestație, versus 1/3 din cazuri în L_M. Deci putem constata că asocierea DZ, în special a DG cu RPM, a crescut riscul operației cezariene urgente. Anomaliile forțelor de contracție (inclusiv la nașterile care s-au finalizat prin operații cezariene urgente) au fost la 21 (15,8%) de gravide cu DZ și la 41 (17,2%) de gravide din L_M (R_S=1,05, Î₉₅:0,5894 până 1,8572, z=0,154, p=0.8773); hipoxie acută progresantă a fătului la 9 (6,8%) gravide cu DZ și la 11 (4,6%) gravide din L_M (R_S=1,58, Î₉₅:0,6365-3,9070, z=0,984 p=0,3251). Unele gravide prezentau mai multe complicații asociate.

Ponderea operației cezariene la gravidele cu DZ în Republica Moldova rămâne înaltă. În

L_C, operația cezariană a fost efectuată la 172 (70,8%) de gravide, comparativ cu 65 (26,0%) de gravide din L_M ($\chi^2=131,372$, gl.=4, $p=0,0001$). 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. Operația cezariană de plan a fost realizată statistic semnificativ mai frecvent la gravidele din L_C (110 - 63,9% cazuri în L_C și 12 - 18,5% cazuri în L_M), pe când în L_M, a predominat operația cezariană urgentă (53 - 81,5% de cazuri în L_M și 62 - 36,0% de cazuri în L_C) ($\chi^2=19.248$, gl.=1, $p<0,0001$).

Analiza indicațiilor pentru operația cezariană a constatat că cele mai frecvente la gravidele cu DZ au fost: FD - în 96 (55,8%) de cazuri, inclusiv FD izolată în 68 (39,5%) de cazuri, preeclampsia severă - în 23 (13,4%) de cazuri, cicatrice pe uter ca indicație izolată sau în combinație cu alte indicații - în 18 (10,5%) de cazuri, DZ decompensat - în 18 (10,5%) de cazuri și alte indicații - în 17 (9,8%) de cazuri.

În L_M, cele mai frecvente indicații pentru operația cezariană au fost: cicatrice pe uter - în 16 (24,6%) cazuri, prezentație pelvină - în 12 (18,4%) cazuri, insuficiența forțelor de contracții - în 9 (13,8%) cazuri, preeclampsia severă - în 7 (10,8%) cazuri și alte indicații - în 22 (33,8%) de cazuri.

Evoluția perioadei de lăuzie la femeile cu DZ a evidențiat unele particularități, comparativ cu cea a lăuzelor normoglicemice.

La femeile fără DZ, frecvența complicațiilor puerperale a fost de 11,6% (29 cazuri, 95 % ÎÎ: 7,6305-15,5695). În structura complicațiilor postnatale, au predominat cele neinfecțioase, fiind constatate în 8% (20 cazuri, 95 % ÎÎ: 4,6371-11,9695), iar cele septicopurulente au fost în 3,6% (9 cazuri, 95 % ÎÎ:1,2907-5,9093). Printre complicațiile nonseptice, au fost determinate: hemoragie uterină tardivă, resturi placentare, lohiometra și lactostaza; complicațiile septice constatate au fost: endometrita, dehiscența plăgii perineale sau postoperatorii și serom al plăgii postoperatorii.

În lotul lăuzelor cu DZ, frecvența complicațiilor postnatale a fost mai mare, și anume 22,2% (54 cazuri, 95 % ÎÎ:16,9746-27,4254). Analiza pe subloturi a evidențiat faptul că cele mai multe complicații puerperale au fost la femeile cu DZ2, și anume 31,6% (12 femei, 95 % ÎÎ:16,8179-46,3821), preponderent la cele obeze. La respondentele cu DG și DZ1, rata complicațiilor postnatale a fost practic similară, fără diferență statistică, și anume 21,2% (28 femei) și 19,2% (14 femei) ($\chi^2=0,115$, gl.=1, $p=0,7347$). La femeile cu DZ, au prevalat complicațiile noninfecțioase - 16% (39 cazuri, 95 % ÎÎ:11,3905-20,6095), iar cele septicopurulente au fost constatate în 6,2% (15 cazuri, 95 % ÎÎ:3,1679-9,2321) din numărul total de lăuze cu DZ. Structura complicațiilor a fost asemănătoare cu cea a respondentelor normoglicemice, cu unele excepții, la

femeile cu DZ fiind constatate suplimentar cazuri de hematom nesupurat al plăgii postoperatorii, supurația plăgii postoperatorii și 1 caz de sepsis puerperal.

Luând în considerație faptul că frecvența operației cezariene la femeile cu DZ este înaltă, am considerat oportun să examinăm dacă numărul complicațiilor puerperale corelează cu modalitatea de naștere în loturile cercetate. Am constatat, în general, o frecvență mai mare a complicațiilor postnatale în ambele loturi la femeile rezolvate operativ, fără o diferență semnificativă pe loturi. Datele sunt prezentate în tabelul 3.4. Analiza pe subloturi a evidențiat prevalența complicațiilor neinfecțioase la femeile cu diferite forme de DZ, care au născut natural, iar dezvoltarea complicațiilor septice a predominat la cele finalizate operativ, respectiv 4,8% (3 cazuri) în DZ1, 16,7% (4 cazuri) în DG2 și 8,1% la femeile operate cu DG.

Tab 3.4. Frecvența complicațiilor puerperale în loturile cercetate în dependență de modalitatea de naștere (abs.,%)

Complicații puerperale	$L_C = 243$		$L_M = 250$		χ^2 , gl=1. p	
	per vias naturalis n=71	operație cezariană n=172	per vias naturalis n=185	operație cezariană n=65	per vias naturalis	operație cezariană
neinfecțioase	14 (19,7%)	25 (14,5%)	12 (6,5%)	8 (12,3%)	9,755 0,0018	0.190 0.662
infecțioase	1 (1,4%)	14 (8,1%)	5 (2,7%)	4 (6,1%)	0.378 0.5387	0.269 0.6039

Astfel, putem concluziona că micșorarea ratei operației cezariene în DZ, dar în special la gravidele cu DZ2 și DG, poate reduce numărul complicațiilor septico-purulente.

În unele cazuri una și aceeași femeie putea avea asocieri de complicații postnatale; astfel, am constatat 58 (23,87%) de complicații puerperale în L_C versus 30 (12,0%) în L_M ($\chi^2 = 11.816$, gl=1, p=0.0006).

La respondentele fără DZ având complicații puerperale, frecvența diferitor stări patologice a avut aceleași tendințe ca la femeile diabetice. Cele mai frecvente complicații neinfecțioase constatate au fost lohiometra (30%, 95% ÎÎ:24,3194-35,6806) și lactostaza (23,3%, 95% ÎÎ:17,9847-28,6153). Din complicațiile septicopurulente, pe prim-plan în ambele loturi, au fost endometritele puerperale (L_C - 12,1% vs. L_M -20,0%, $\chi^2 = 5.680$, gl=1, p = 0.0172), iar la femeile cu DZ, am constatat și complicații legate de actul operator (seroma și supurarea plăgii postoperatorii- 6 cazuri vs. 1 caz în L_M), care însă nu a dovedit diferența statistică semnificativă, din cauza numărului mic de cazuri ($\chi^2 = 3.763$, gl=1, p = 0.05245).

Analiza pe subloturi a stabilit că stările patologice postnatale neinfecțioase, așa ca resturi placentare tardive și lohiometra, au fost de 2 ori mai frecvente la respondentele cu DG, comparativ cu cele cu forme pregestaționale de DZ, iar unele complicații septice (serom și supurarea plăgii postoperatorii) au fost mai des constatate la femeile cu DZ2. Frecvența diferitor nozologii la

femeile diabetice având complicații puerperale este prezentată în figura 3.4.

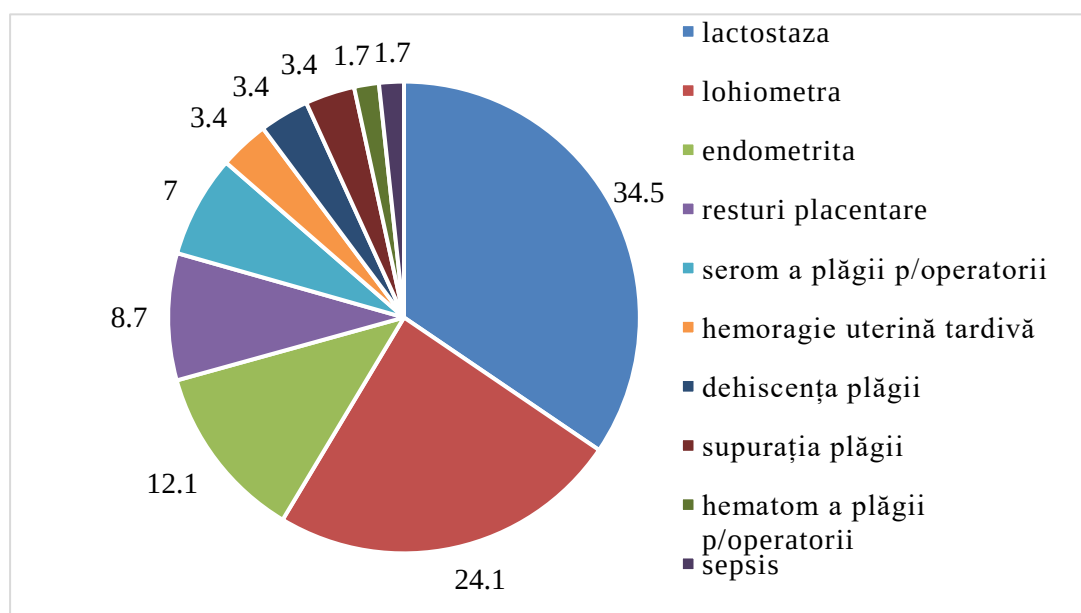


Figura 3.4. Frecvența diferitor nozologii la femeile diabetice cu anumite complicații puerperale (%)

Așadar, rezultatele obținute ne permit să constatăm că DZ acționează nefavorabil asupra termenului și asupra modalității de finalizare a nașterii, a evoluției perioadei de lăuzie. La gravidele cu DZ, îndeosebi cu DZ pregestațional, nașterile sunt mai frecvent premature, declanșate, sau asistate prin operație cezariană.

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional la gravide. Pentru a evalua factorii de risc pentru dezvoltarea DG la gravidele din L_{C3} și L_M , au fost examinați 14 factori ce au inclus: predispoziția genetică, factori personali independenți de sarcină, istoric personal obstetrical și/sau ginecologic și factori agravanți prezenți în sarcina actuală. Pentru toți acești factori de risc, a fost efectuat calculul raporturilor de probabilitate (RP) conform metodologiei prezentate în Capitolul 2. Tabloul general al factorilor de risc pentru dezvoltarea DG la gestantele cercetate este prezentat în tabelul 3.5.

Analiza rezultatelor ce țin de anamneza familială a constatat că probabilitatea de a dezvolta DG la gravidele care au rude de gradul I cu DZ este de 5,2 ori mai mare în comparație cu gestantele, care nu au rude cu DZ ($R\hat{S}=5.1536$, $\hat{I} 95\%: 3.0464 - 8.7183$, $p < 0.0001$). Pentru acest factor în dezvoltarea DG, revine fracția atribuibilă (FA) de 80.6%.

Studierea datelor privind factorii personali, independenți de sarcină, denotă că cea mai semnificativă a fost obezitatea, astfel că femeile supraponderale au avut riscul de a dezvolta DG în sarcină de 5,3 ori mai mare, comparativ cu femeile normoponderale ($R\hat{S}=5.2584$, $\hat{I} 95\%: 3.3203 - 8.3278$, $p < 0.0001$). FA pentru acest factor a fost de 80.9%. Evaluarea anamnezei obstetricale și

ginecologice la gravidele cercetate a relevat faptul că gravidele care au avut DG în antecedente au o probabilitate de 43 de ori mai mare de a dezvolta DG în sarcinile ulterioare, comparativ cu gestantele fără DG în anamneză ($R\hat{S}= 42.9429$, $\hat{I} 95\%:2.4957 - 738.9097$, $p = 0.0096$). FA care a revenit acestui factor de risc în dezvoltarea DG a fost de 97.7%.

Tabelul 3.5. Factori de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional

Factori de risc pentru DZG	$L_{C3}=132$	$L_M=250$	$R\hat{S}$	95,0% $\hat{I}$, p	FA (%)
	n	n			
• <i>Predispoziție genetică (rude de gradul I cu DZ)</i>	52	28	5.1536	3.0464 - 8.7183, $p < 0.0001$	80.6
• <i>Factori personali, independenți de sarcină</i>					
° Vârstă >35 de ani	42	57	1.5801	0.9870 - 2.5297, $p = 0.0567$	36.7
° Obezitate	93	78	5.2584	3.3203 - 8.3278, $p < 0.0001$	80.9
° Tensiune arterială $cr > 135/85\text{mmHg}$	21	9	5.0661	2.2478 - 11.4178, $p = 0.0001$	80.3
• <i>Istoric personal obstetrical și/sau ginecologic (sarcini anterioare)</i>					
° Multiparitate	41	47	1.9460	1.1965 - 3.1650, $p = 0.0073$	48.7
° DG în antecedente	10	0	42.942 9	2.4957 - 738.9097 $p = 0.0096$	97.7
° Sindromul ovarelor polichistice	11	8	2.7500	1.0780 - 7.0155, $p = 0.0342$	63.6
° Infertilitate feminină	14	17	1.6261	0.7749 - 3.4124, $p = 0.1986$	38.7
° Mortalitate perinatală	14	9	3.1770	1.3365 - 7.5521, $p = 0.0089$	68.6
° Avorturi spontane	25	35	1.4352	0.8172 - 2.52076 $p = 0.2086$	30.6
• <i>Istoric personal obstetrical și/sau ginecologic (sarcina actuală)</i>					
° Iminență de avort sau naștere prematură	36	46	1.6630	1.0096 - 2.7394, $p = 0.0458$	39.8
° Polihidramnios	56	21	8.0351	4.5683 - 14.1327, $p < 0.0001$	87.6
° Copii macrosomi	48	30	4.1905	2.4892 - 7.0545, $p < 0.0001$	76.1
° Stări hipertensive în sarcină	39	26	3.6129	2.0803 - 6.2747, $p < 0.0001$	72.3

Prezența polihidramniosului în sarcina actuală impune vigilență în privința investigării statutului glucidic la gravide, deoarece, în mod frecvent, excesul de lichid amniotic în sarcină e atribuit eronat infecției intrauterine. Gravidele cu polihidramnios în studiul nostru de 8 ori mai

frecvent au fost diagnosticate cu DG, comparativ cu gestantele care au avut un pat de lichid amniotic normal la examinarea ultrasonografică ($R_S = 8.0351$, $I\hat{I}$ 95%: 4.5683 - 14.1327, $p < 0.0001$). FA care a revenit acestui factor în dezvoltarea DG a fost de 87.6%.

Din factorii de risc pentru dezvoltarea DG cercetați în studiul nostru, cei mai ne semnificativi s-au dovedit a fi: vârsta, infertilitatea feminină, istoric de avorturi spontane.

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

În baza datelor studiate, a fost constatat că s-au născut 243 de copii în L_C (122 - 50,2% fete și 121 - 49,8% băieți) și 250 de copii în L_M (125 - 50,0% fete și 125 - 50,0% băieți).

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 structurii mortalității perinatale a constatat următoarele: în L_C , au fost 5 decese antenatale la gravide cu DZ1 și DZ2 (mai frecvent forme decompensate), 1 caz de deces intranatal la o gravidă cu DG cu infecție intrauterină a fătului și RPM la 25-26 săptămâni de gestație și 1 caz de deces neonatal precoce la o gravidă cu DZ1 decompensat, nou-născut prematur la 29-30 săptămâni de gestație cu sepsis neonatal și FD. În L_M , s-a înregistrat 1 caz de deces antenatal, cauzat de o anomalie de placentă, și 1 caz de deces neonatal precoce la un nou-născut prematur până la 28 de săptămâni de gestație cu semne de infecție intrauterină a fătului.

În L_C , s-au născut 237 (97,5%) de copii vii, 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.

În L_M , s-au înregistrat 249 (99,6%) de nașteri cu prunci vii, inclusiv marea majoritate la termen de peste 37 de săptămâni de gestație - 232 (93,2%) de nou-născuți.

În L_C , au fost 121 (51,1%) de nou-născuți vii prematuri, cei mai mulți fiind în L_{C1} (49 - 67,1%) și L_{C2} (20 - 52,6%). În L_M , au fost doar 17 (6,8%) nou-născuți prematuri vii. Nou-născuții prematuri vii din ambele loturi de studiu s-au născut în termenii de la 27-28 până la 36 de săptămâni de gestație.

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 (Tabelul 3.6).

La evaluarea rezultatelor pe subloturi ce țin de masa nou-născutului, reeșind din număr diferit de observații, au fost aplicate diferite teste de ajustare: ajustarea după Bonferoni și după Benjamini-Hochberg nu a dovedit diferențe statistice, dar a evidențiat diferențe statistice între L_{C2} (DZ2) și L_{C3} (DG), preponderent la nou-născuții maturi (p ajustat = 0,039) ajustarea după Holm.

Tabelul 3.6. Greutatea medie la naștere a nou-născuților conform termenului de sarcină în loturile de studiu (g)

Termenul sarcinii	L_C = 243	L_M=250	95.9% Î	t-statistic, p
	Media±DS	Media±DS		
≤ 32săpt.	1919,21±737,39	1516,0±666,77	-9566.1455 până -8759.7255	-0.086 0.9311
33-34săpt.	2905,45±721,65	2219,5±665,38	-808.7313 până -563.1687	-10.977 < 0.0001
35-36săpt.	3393,85±727,37	2319,0±665,14	-1198.1308 până -951.5692	-17.131 < 0.0001
≥37 săpt.	3864,1±727,38	3467,28±636,39	-517.6456 până -275.9944	-6.453 <0.0001

La evaluarea rezultatelor pe subloturi ce țin de masa nou-născutului, reeșind din număr diferit de observații, au fost aplicate diferite teste de ajustare: ajustarea după Bonferoni și după Benjamini-Hochberg nu a dovedit diferențe statistice, dar a evidențiat diferențe statistice între L_{C2} (DZ2) și L_{C3} (DG), mai ales evidente la nou-născuții maturi (p ajustat =0,039) ajustarea după Holm.

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; $\chi^2=16,308$, gl=1, 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). În L_M, a fost doar 1 (0,4%) caz de făt gigant cu masa la naștere de 5242,0 g la o gravidă cu sindrom metabolic.

Aprecierea nou-născutului la naștere conform scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute a constatat că 115 (47,3%) copii din L_C au obținut punctaj normal (8-10 puncte Apgar) la 1 minut de viață, cei mai mulți fiind din mame cu DZ2 - 20 (52,6%) de cazuri și din mame cu DG - 69 (52,3%) de cazuri. În L_M, mai mulți nou-născuți - 181 (72,4%) - au obținut un scor Apgar de 8-10 puncte ($\chi^2=32.289$, gl=1, p<0.0001). În stare de asfixie ușoară (6-7 puncte Apgar), s-au născut de 1,8 ori mai frecvent copiii din L_C, comparativ cu nou-născuții din L_M, cei mai numeroși fiind din mame cu DZ1 - în 40 (54,8%) de cazuri. Asfixie severă la naștere (1-3 puncte Apgar) au prezentat 5 (2,1%) copii din L_C, toți cu greutatea la naștere ≥ 4000 g și 4 dintre aceștea cu semne de FD. În L_M, scor Apgar 1-3 puncte a obținut doar 1 (0,4%) copil născut prematur la 28 de săptămâni de gestație. La 6 (2,5%) nou-născuți din L_C, scorul Apgar la naștere la 1 minut a fost 0 puncte - 5 au decedat antenatal și 1 - intranatal.

Punctajul scăzut al scorului Apgar la 1 minut de viață poate fi asociat cu o situație acută la naștere (hipoxie acută sau asfixie) sau cu starea cronică a fătului (hipoxie cronică intrauterină), la fel determinată de imaturitatea fiziologică. Pentru astfel de copii, este foarte importantă dinamica pozitivă - creșterea scorului Apgar la minutul 5 de viață cu pronostic mai favorabil.

Evaluarea repetată după scorul Apgar la minutul 5 de viață a arătat că 93 (38,3%) de copii din L_C și 56 (22,4%) de copii din L_M ($\chi^2=14.738$, $gl=1$, $p=0.0001$), care s-au născut în stare de asfixie de diferit grad, au compensat această stare și au primit 8-9 puncte. Totodată, 4 (1,6%) nou-născuți din L_C și 1 (0,4%) nou-născut din L_M au rămas cu scor Apgar mic - 4-5 puncte la minutul 5 de viață. Cel mai bine s-au adaptat copiii care, inițial, au obținut scorul Apgar de 6-7 puncte la naștere.

Astfel, în stare satisfăcătoare (cu scorul Apgar 8-9) evaluată la 5 minute, s-au născut 208 (85,6%) copii din L_C și 237 (94,8%) de copii din L_M.

DZ afectează semnificativ și starea nou-născutului: 181 (76,4%) de nou-născuți din L_C în perioada neonatală au prezentat dereglări funcționale (hipoglicemie, hiperbilirubinemie cu icter patologic, TTNN etc.) și/ sau maladii caracteristice perioadei neonatale, comparativ cu doar 68 (27,3%) de copii din L_M ($\chi^2=118.695$, $gl=1$, $p<0,0001$). Frecvent, unul și același copil a prezentat mai multe patologii asociate.

Pneumoniile congenitale sau aspiraționale au fost cele mai frecvente dintre maladiile infecțioase, diagnosticate la nou-născuți, constituind 2/3 din cazuri în ambele loturi de studiu. Infecțiile în perioada neonatală precoce au fost diagnosticate la 26 (11,0%) de copii din L_C și la 18 (7,2%) copii din L_M ($\chi^2=2.152$, $gl=1$, $p=0.1423$).

Frecvența înaltă a SDR la nou-născuții din L_C - 27 (11,4%) - a fost determinată de faptul că toți, cu excepția unui copil, au fost prematuri - 26 (96,3%) de nou - născuți până la 35-36 de săptămâni de gestație, majoritatea - 22 (81,5%) de copii - au fost extrași prin operație cezariană, frecvent efectuată din cauza preeclampsiei severe, a formelor severe de DZ sau FD. FD a fost confirmată postnatal la 22 (81,5%) dintre acești nou-născuți. În L_M, SDR au prezentat 5 (2,0%) copii, inclusiv 4 născuți prematur până la 32 de săptămâni de gestație (Figura 3.5.).

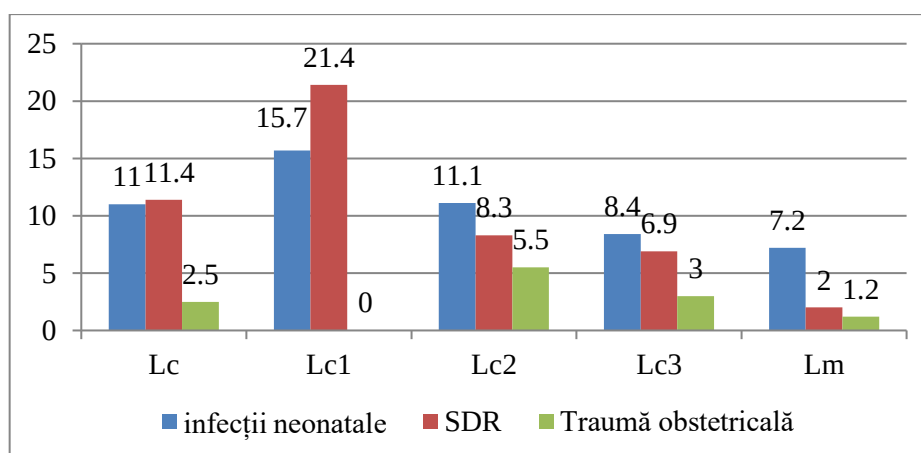


Figura 3.5. Frecvența patologiilor la nou-născuții vii din loturile de studiu (%)

Traumatismul obstetrical a fost constatat la 6 (2,5%) copii din L_C și la 3 (1,2%) nou-născuți din L_M ($\chi^2=1.150$, $gl=1$, $p=0.2835$). Cei mai mulți copii cu traumă obstetricală au fost la femeile cu DG (4 cazuri). La gravidele cu DZ2, au fost înregistrate 2 cazuri de traumatism.

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 post-mortem a diagnosticului. Cei mai mulți copii cu semne de FD au fost din mame cu DZ1 - 47 (64,4%) de nou-născuți, majoritatea - 42 (89,4%) de copii au fost extrași prin operație cezariană.

În L_{C2} , au fost 18 (47,4%) copii cu FD, 14 (77,8%) copii cu FD s-au născut prematur prin operație cezariană, indicații pentru care au fost preponderent preeclampsia severă sau FD.

La gravidele din L_{C3} , s-au născut 44 (33,3%) de copii cu semne de FD. Rata de operație cezariană la copiii cu FD, de asemenea, a fost înaltă - 35 (79,5%) de cazuri.

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 mamelor 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. În structura malformațiilor congenitale ale SCV, în L_C , au predominat defectele de sept atrial/ ventricular membranal sau muscular - 6 cazuri, vs. 2 în L_M ; în L_C , au fost suplimentar 2 cazuri de stenoza a arterei pulmonare și câte un caz de tetrada Fallot și respectiv persistența venei cava stângă. Anomaliile SNC depistate: în L_C , câte 1 caz de hipoplazie a vermixului cerebelar și microcefalie, iar în L_M , a fost înregistrat 1 caz de sindrom Arnold-Chiari.

Analiza datelor obținute în perioada neonatală precoce a constatat că tulburările funcționale au fost mai frecvente la copiii din mame diabetice comparativ cu cei din L_M . În L_C , comparativ cu L_M , nou-născuții au prezentat mai frecvent icter neonatal (80 - 32.9 % și 35 - 14,0%, respectiv; ($\chi^2=24.569$, $gl=1$, $p<0,0001$), TTNN (5 - 2,1% și 3 - 1,2%, respectiv; ($\chi^2=0.616$, $gl=1$, $p=0.4325$), hipoglicemie neonatală (105 - 43.2% și 14 - 5,6%, respectiv; ($\chi^2=94.957$, $gl=1$, $p<0,0001$). Este necesar de menționat că hipoglicemia la nou-născuții din L_C , în majoritatea cazurilor, a fost tranzitorie și ușor de corectat, iar hipoglicemia la nou-născuții din L_M a fost nesemnificativă și, de obicei, nu a necesitat corecție medicamentoasă.

Așadar, nou-născuții de la mame cu DZ, în special cu DZ preexistent sarcinii, au un nivel mai înalt de morbiditate perinatală și posibilități mai reduse de adaptare postnatală, comparativ cu copiii de la mamele fără DZ.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Grupele comparate au fost omogene în funcție de vârstă și de locul reședinței. Anamneza somatică, statutul obstetrical-ginecologic și funcția reproductivă au fost mai agravate la gravidele cu diabet zaharat, îndeosebi la femeile cu diabet zaharat tip 2 și gestațional, fiind cele cu vârsta mai mare și frecvent obeze.
2. Gravitatea la femeile cu diabet zaharat evoluează mai frecvent cu multiple complicații: disgravidii precoce (33,7%), anemie feriprivă (57,2%), infecții acute (41,2%), stări hipertensive induse de sarcină (27,6%), iminență de întrerupere a sarcinii (33,7%), nașteri premature (53,5%), determinate frecvent de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern și rezolvarea sarcinii prioritar prin operație cezariană (70,8%).
3. Factorii de risc semnificativi pentru dezvoltarea diabetului gestațional au fost: predispoziția genetică (rude de gradul I cu DZ) la primipare ($RS=5.1536$, $Î\ 95\%: 3.0464-8.7183$); obezitatea ($RS=5.2584$, $Î\ 95\%: 3.3203-8.3278$); diabet gestațional în sarcinile anterioare ($RS=42.9429$, $Î\ 95\%: 2.4957-738.9097$), nașteri cu copii macrosomi în anamneză ($RS=4.1905$, $Î\ 95\%: 2.4892-7.0545$).
4. Nou-născuții respondentelor cu diabet zaharat, în special preexistent sarcinii, au avut un nivel de 3 ori mai mare de morbiditate perinatală și posibilități mai reduse de adaptare postnatală, comparativ cu copiii mamelor fără diabet zaharat.
Analiza greutății nou-născutului a constatat că valoarea medie a masei la naștere atât în cazul nașterilor premature, cât și al celor la termen a fost mai mare la copiii mamelor cu diabet zaharat, nou-născuți cu masă ≥ 4.000 g fiind înregistrați de 2,1 ori mai frecvent. Semne de fetopatie diabetică au fost constatate la 44,9% nou-născuți, mai des la femeile cu forme pregravidare de diabet zaharat: 64,4% de nou-născuți din mame cu diabet tip 1 și 47,4% de nou-născuți din mame cu diabet tip 2, comparativ cu 33,3% de nou-născuți de la femei cu diabet gestațional.

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

Reieșind din constatarea unui rol important al modificărilor metabolismului glucidic, lipidic și al stresului oxidativ, care au o implicare certă în dezvoltarea DZ, am considerat necesar de a evalua acești factori în DZ în funcție de termenul de finalizare a gestației, de evoluția și rezultatele perinatale ale sarcinii curente.

Luând în considerare scopul prezentului studiu și pentru a evalua modificările clinico-funcționale ale metabolismului glucidic, lipidic și ale stresului oxidativ la gravidele cu DZ, am efectuat un studiu prospectiv.

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

Analiza datelor ce țin de vârsta respondentelor a constatat că, în L_C ($n=112$), vârsta pacientelor cu DZ, la momentul includerii în studiu, a fost cuprinsă între 19 și 45 ani, vârsta medie constituind $30,57 \pm 0,6$ ani.

În L_M ($n=112$), vârsta pacientelor a fost cuprinsă între 18 și 45 ani, vârsta medie fiind de $28,67 \pm 0,50$ ani. Astfel, analiza datelor obținute a evidențiat faptul că vârstele medii ale pacientelor au avut diferență statistică semnificativă ($F=5,524$, $gl=1$, $p=0,02$).

Rezultatele ce țin de vârsta respondentelor în subploturile examinate conform tipului de DZ, reflectă faptul că, în subplotul L_{C1} ($n=35$), pacientele cu DZ1 aparțineau limitelor de vârstă cuprinse între 19-36 de ani, vârsta medie fiind de $25,94 \pm 0,8$ ani. În subplotul L_{C2} ($n=20$), la gravide cu DZ2, valorile minime ale vârstei au fost cuprinse între 25 ani, iar cele maxime de 45 ani, vârsta medie constituind $34,05 \pm 1,1$ ani, iar gravidele cu DG din subplotul L_{C3} ($n=57$) aveau între 20 și 44 ani, vârsta medie fiind $32,19 \pm 0,8$ ani.

Statutul social al pacientelor a fost evaluat conform următorilor parametri: locul de reședință și nivelul educațional.

Analizând datele obținute în cadrul studiului în funcție de locul reședinței, s-a determinat o predominare nesemnificativă a ratei pacientelor cu DZ din mediul rural, comparativ cu cel urban. Astfel, în mediul rural, locuiau 57 (50,9%) de gravide cu DZ, iar în mediul urban - 55 (49,1%) gravide. În L_M , s-a determinat că 64 de paciente (57,1%) locuiesc în mediul rural și 48 de paciente (42,9%) sunt din mediul urban. Datele obținute determină faptul că respondentele din ambele loturi cercetate sunt omogene ($\chi^2 = 0,881$, $gl.=1$, $p=0,348$).

La repartizarea respondentelor în funcție de nivelul educațional, putem menționa că majoritatea pacientelor cu DZ au avut studii superioare - 40 de gravide (35,7%), urmate de grupul

de paciente cu studii medii - 37 de gravide (33,0%) și de pacientele cu studii gimnaziale - 35 de respondente (31,3%). În L_M , au fost înregistrate 43 de femei cu studii superioare (38,4%), urmate de cele cu studii medii - 38 de gravide (33,9%) și de pacientele cu studii gimnaziale - 31 de respondente (27,7%). Studiind rezultatele obținute, prin comparația datelor dintre loturi, nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative ($\chi^2 = 0,364$, $gl. = 2$, $p = 0.834$).

Așadar, rezultatele obținute reflectă faptul că, în mare parte, loturile de paciente incluse în cercetare au fost comparabile din punctul de vedere al statutului social.

În cadrul studiului, au fost evaluate datele antropometrice pregravidare ale respondentelor care au inclus parametrii principali - talia și greutatea. Rezultatele obținute privind talia pacientelor cercetate au constatat că înălțimea medie în L_C a constituit $1,64 \pm 0,005$ m și a fost identică înălțimii medii a gravidelor din L_M - $1,64 \pm 0,005$ m; astfel, nu se stabilește o diferență semnificativă între loturile supuse examinării ($F = 0,0001$, $gl = 1$, $p = 1,000$).

Analiza rezultatelor datelor antropometrice au permis aprecierea preconcepțională a indexului de masă corporală (IMC) a pacientelor incluse în studiu. Astfel, s-a constatat că 45 (40,2%) de gravide în L_C au fost obeze (clasa de valori $> 30,00$), 25 de femei erau supraponderale (clasa de valori $25,00 - 29,99$) și doar 42 gravide, aveau greutatea normală (clasa de valori $\leq 24,99$). Astfel, o mare parte din gravidele cu DZ (70 cazuri - 62,5%) au prezentat pregravidar un exces al masei corporale și al țesutului adipos. Valoarea medie a IMC a fost de $29,03 \pm 0,68$ kg/m^2 .

În L_M , analizând IMC, am stabilit că 64 (57,1%) de paciente au fost normoponderale, 37 (33,1%) de femei supraponderale și 11 (9,8%) paciente au fost obeze. Valoarea medie a IMC a fost de $25,10 \pm 0,5$ kg/m^2 . Astfel, s-a constatat diferență statistică semnificativă între loturile de cercetare în raport cu valoarea medie a IMC ($F = 21,944$, $gl = 1$, $p = 0,0001$) și cu prezența obezității ($\chi^2 = 26,667$, $gl. = 3$, $p = 0.0001$).

Comparând datele IMC în funcție de tipul DZ, am stabilit că valoarea medie a IMC a fost mai mică la gravidele din L_{C1} ($22,75 \pm 0,5$ kg/m^2), comparativ cu gestantele din L_{C2} ($34,09 \pm 1,1$ kg/m^2 ; $t = 11,706$, $p < 0.0001$) și L_{C3} ($31,1 \pm 0,9$ kg/m^2 ; $t = 6.874$, $p < 0.0001$). La gravidele din L_{C2} și L_{C3} , IMC a fost practic similar ($34,09 \pm 1,1$ kg/m^2 și $31,1 \pm 0,9$ kg/m , respectiv; $t = 1,845$, $p = 0.0690$).

Evaluarea statutului somatic al respondentelor cercetate a constatat prezența mai multor boli cronice, în special la gravidele cu DZ (Figura 4.1).

Frecvența cea mai mare printre patologiile somatice au avut-o afecțiunile sistemului cardio-vascular (HTA, prolapsul valvei mitrale și tricuspide de gradul I, aritmii), cu o incidență, în ansamblu, de 38,4% cazuri în L_C și 17,9% cazuri în L_M ($\chi^2 = 6,805$, $gl. = 1$, $p = 0.0091$).

Afecțiunile sistemului urinar (pielonefrită cronică, cistită cronică, rinichi dublu) au fost

depistate în 38,4% cazuri în L_C comparativ cu 16,1% cazuri în L_M ($\chi^2 = 8,215$, gl.=1, p=0.0042)

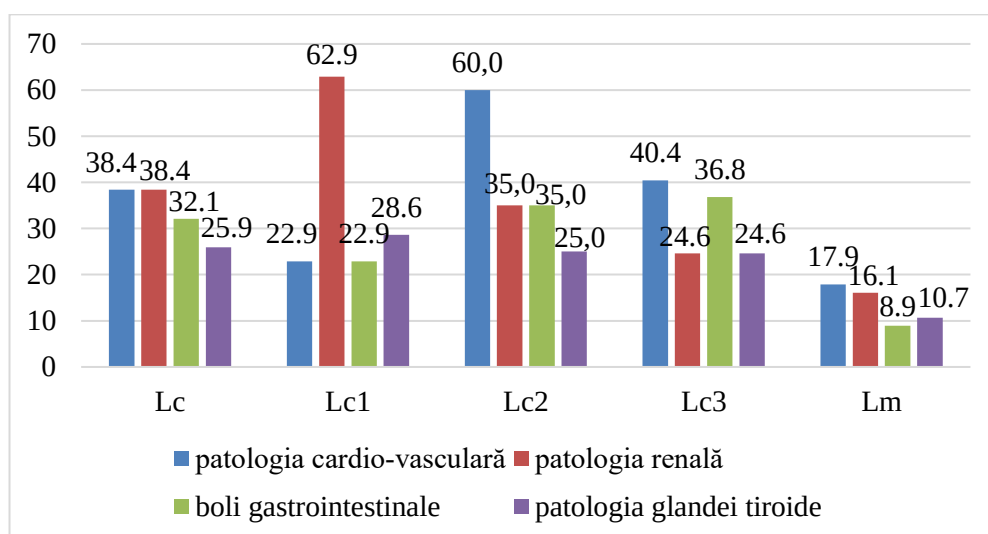


Figura 4.1. Patologia extragenitală cronică în loturile de studiu (%)

Prezența afecțiunilor gastro-intestinale (gastrită cronică, colecistită acalculoasă, pancreatită cronică) a fost remarcată în 32,1% la gravidele cu DZ și în 8,9% cazuri le cele fără DZ ($\chi^2 = 10,816$, gl.=1, p=0.0010). Afecțiunile glandei tiroide au fost prezente în 25,9% cazuri în L_C și în 10,7% cazuri în L_M ($\chi^2 = 5,061$, gl.=1, p=0.0245).

Analiza pe subloturi a evidențiat o frecvență mai mare a patologiei cardiovasculare la femeile cu DZ2 și DG, respectiv 60,0% și 40,4%, vs. respondentele cu DZ1 - 22,9%, ele fiind și cele mai tinere paciente ($\chi^2 = 7,138$, gl.=2, p=0,462). Maladia cel mai des constatată la gravidele cu DZ a fost HTA cronică (69,8%). Analiza comparativă a afecțiunilor tractului gastro-intestinal nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între subloturi, astfel că 22,9% de gravide cu DZ1, 35,0% de femei cu DZ2 și 36,8% cu DG au avut boli ($\chi^2 = 2,838$, gl.=2 p= 0,4752). Patologia renală, însă prioritar pielonefrita cronică a fost stabilită la 62,9% din gravidele cu DZ1 și doar la 35,0% și respectiv 24,6% la cele cu DZ2 și DG ($\chi^2 = 18,401$, gl.=2, p<0.0001).

Anamneza reproductivă a respondentelor incluse în studiu a fost evaluată conform datelor anamnestice ginecologice și obstetricale.

Analizând datele referitor la anamneza ginecologică, s-a constatat un statut ginecologic statistic semnificativ mai agravat la gravidele din L_C, comparativ cu gravidele din L_M: afecțiuni ginecologice - 69 (61,6%) vs. 31 (27,7%), ($\chi^2 = 26,570$, gl.=2, p=0.0001), și anume dereglări ale ciclului menstrual - 31 (27,7%) vs. 15 (13,4%), respectiv ($\chi^2 = 8,342$, gl.=2, p=0.01), patologia benignă a colului uterin - 17 (15,2%) vs. 7 (6,3%), respectiv ($\chi^2 = 4,667$, gl.=1, p=0.03), infertilitate - 22 (19,6%) vs. 6 (5,4%), respectiv ($\chi^2 = 10,449$, gl.=1, p=0.001). Nu au fost constatate diferențe substanțiale între L_C și L_M ale frecvenței miomului uterin, ale sindromului ovarelor

polichistice și ale chistului ovarian.

Evaluarea datelor privind paritatea gravidelor în ambele loturi studiate a constatat că ponderea cea mai mare au avut-o respondentele cu nașteri repetate, fiind întâlnite la 66 de paciente (58,9%) în L_C și la 64 de respondente (57,1%) în L_M . Primiparele au constituit 46 de cazuri (41,1%) de femei cu DZ și 48 de cazuri (42,9%) fără DZ. Nu s-a constatat diferență statistică semnificativă între loturile de cercetare în raport cu paritatea gravidelor ($\chi^2 = 0,254$, gl.=2, $p=0.881$). La analiza tipurilor de DZ, am constatat o diferență cu semnificație statistică pentru paritatea gravidelor, primiparele fiind mai frecvent femeile din L_{C1} - 22 cazuri (62,9%), comparativ cu L_{C2} - 5 cazuri (25,0%) și L_{C3} - 19 cazuri (33,3%), unde rata gravidelor primipare e substanțial mai mică ($\chi^2 = 15.438$, gl.=2, $p<0.0001$).

Studierea anamnezei obstetricale a gravidelor incluse în prezenta cercetare a determinat că, în 20 cazuri (17,9%), respondentele cu DZ au avut, în antecedente, avorturi medicale, în 23 de cazuri (20,5%) - avorturi spontane, în 5 cazuri (4,5%) - sarcină stagnată. De asemenea, anamneza obstetricală în L_C a fost agravată prin 13 cazuri (19,7%) de nașteri premature și cu 10 cazuri (15,2%) de decese perinatale. Datele obținute sunt similare cu datele respective din L_M ($\chi^2 = 0.460$, gl=1, $p=0.4974$). Analiza conform tipurilor de DZ, la fel, nu a constatat diferențe statistic semnificative pentru acești indicatori.

Menționăm că am stabilit o pondere de 18 cazuri (27,3%) de diferite stări hipertensive induse de sarcină în anamneza pacientelor cu DZ comparativ cu L_M , unde acest indice a avut semnificație statistică mai mică: numai 4 cazuri (6,3%), ($\chi^2 = 9.904$, gl.=2, $p=0.007$).

Nou-născuți macrosomi (≥ 4000 g) în anamneză s-au stabilit semnificativ mai frecvent la respondentele L_C comparativ cu cele din L_M (27 cazuri (40,9%) vs. 7 cazuri (10,9%), $\chi^2 = 14.639$, gl.=3, $p=0.002$). Totodată, pacientele cu DZ au prezentat, în anamneză, 5 cazuri de naștere cu nou-născut gigant, din care 3 cazuri s-au constatat la gravidele cu DG. În L_M , nu s-a înregistrat niciun caz de naștere cu nou-născut gigant în anamneză.

Evoluția sarcinii curente. Am remarcat o frecvență destul de înaltă a spitalizării (în secțiile de patologie a sarcinii și/sau specializate) gravidelor cu DZ pe parcursul sarcinii în comparație cu gestantele din L_M (63 cazuri vs. 19, $\chi^2 = 37.244$, gl.=1, $p=0.0001$), determinate de decompensarea DZ, a acutizării maladiilor cronice, mai frecvent a pielonefritei cronice, sau a complicațiilor sarcinii (iminență de întrerupere a sarcinii, disgravidii precoce, stări hipertensive induse de sarcină). La gravidele din L_{C1} și L_{C2} (cu DZ preexistent) s-au atestat cele mai multe internări pe parcursul sarcinii din cauza patologiei de bază, a complicațiilor somatice sau obstetricale survenite în sarcină, comparativ cu gestantele cu DG.

S-a observat că durata patologiei de bază la gravidele cu DZ1(L_{C1}) are o importanță mare pentru numărul de spitalizări în sarcină, astfel că 20 (74,1%) din 27 de gestante cu DZ1, care au avut nevoie de tratament staționar pe parcursul sarcinii, au fost paciente cu DZ cu o vechime mai mare a bolii (din copilărie sau mai mult de 5 ani). La gravidele cu DZ2 și DG, acest fapt nu a fost constatat.

Analiza datelor despre evoluția sarcinii prezente a evidențiat o pondere înaltă a complicațiilor survenite în sarcină la gravidele cu DZ (Tabelul 4.1).

Astfel, sarcina s-a complicat la pacientele cu DZ preponderent prin anemie fierodeficitară în 61 (54,5%) de cazuri. În L_M, acest indice a fost de 43 (38,4%) de cazuri, diferența dintre cele 2 categorii de paciente fiind statistic semnificativă ($\chi^2 = 8.483$, gl.=3, p=0.037). Mai frecvent în ambele loturi a fost înregistrată anemia de grad I- 54 (48,2%) de cazuri în L_C și 38 (33,9%) în L_M.

Evaluarea datelor despre instalarea anemiei fierodeficitare în funcție de tipul DZ nu a constatat diferențe semnificative între L_{C1} și L_{C2} (62,9% și 65,0%), dar a evidențiat o frecvență ușor scăzută a anemiei la gravidele din L_{C3} (45,6%).

Tabelul 4.1. Complicațiile în sarcina prezentă la pacientele din loturile de cercetare (abs.,%)

Complicații în sarcină	L _C = 112		L _{C1} = 35		L _{C2} = 20		L _{C3} = 57		L _M = 112		χ^2 , gl=1, p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Anemie fierodeficitară	61	54,5	22	62,9	13	65,0	26	45,6	43	38,4	8.483, 0.037
Infecții urogenitale acute	80	71,4	28	80,0	14	70,0	38	66,7	44	39,3	12.090, 0.0005
IRVA	37	33,0	11	31,4	7	35,0	19	33,3	17	15,2	9.657, 0.0019
Acutizarea maladiilor cronice	23	20,5	16	45,7	1	5,0	6	10,5	10	8,9	33.885, 0.0001
Disgravidii precoce	50	44,6	16	45,7	8	40,0	26	45,6	35	31,3	4.188, 0.0407
Iminență de întrerupere a sarcinii	52	46,4	14	40,0	6	30,0	32	56,1	31	27,7	2.810, 0.0937
Stări hipertensive induse de sarcină	31	27,7	9	25,7	6	30,0	16	28,1	10	8,9	16.408, 0.001

Infecții urogenitale acute în sarcină au fost de 1,8 ori mai frecvente la gravide din L_C în comparație cu L_M (71,4% vs. 39,3%) ($\chi^2 = 12.090$, gl.=1, p=0.0005), cu prevalența celor genitale

(vulvovaginite acute) în ambele loturi (68 cazuri vs 39 cazuri) ($\chi^2 = 6,599$, gl.=1, $p=0.0102$). Una și aceeași gravidă putea avea asocieri de patologii infecțioase. În subloturile cercetate, s-a atestat o ușoară prevalență a acestor patologii la gestantele cu DZ1 (L_{C1}).

Acutizarea maladiilor cronice existente a fost mai frecvent contatată la pacientele L_C în comparație cu gravidele L_M : 23 (20,5%) cazuri vs. 10 (8,9%) cazuri ($\chi^2 = 33.885$, gl.=9, $p=0.0001$). În ambele loturi, a prevalat acutizarea pielonefritei cronice preexistente sarcinii (17 cazuri în L_C și 8 cazuri în L_M), cu o rată maximă la gravidele din L_{C1} -14 cazuri.

Evaluarea iminenței de întrerupere a sarcinii nu a determinat diferențe semnificativ statistice la gravidele din L_C comparativ cu L_M ($\chi^2 = 2.810$, gl.=1, $p=0.0937$). La unele gravide, sarcina s-a complicat atât cu iminență de avort spontan, cât și cu iminență de naștere prematură.

Analiza frecvenței stărilor hipertensive induse de sarcină (HIS, preeclampsii) la pacientele cercetate, a constatat că aceste complicații au fost de 3,1 ori mai frecvente în L_C comparativ cu L_M ($\chi^2 = 16.408$, gl.=3, $p=0.001$).

Diferențe statistice semnificative privind distribuția cazurilor de stări hipertensive în funcție de tipul DZ nu au fost observate, însă structura lor a fost diferită. Astfel, în L_{C1} , s-au constatat cele mai multe preeclampsii severe - 4 (11,4%); în L_{C2} , cel mai frecvent a fost preeclampsia moderată - 3 (15%) cazuri, pe când la L_{C3} , în prim-plan, s-a situat HIS - 8 (14,0%) cazuri. În L_M , de asemenea, au prevalat formele mai ușoare, și anume HIS.

Studierea termenului finalizării sarcinii a evidențiat o frecvență înaltă a nașterilor premature la gravidele cu DZ, fiind constatată, în L_C , la 47 (42,0%) de respondente, comparativ cu 17 (15,2%) în L_M ($\chi^2 = 19.609$, gl.=1, $p<0.0001$) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Termenul de gestație la naștere la pacientele din loturile de studiu (abs.,%)

Termenul sarcinii	$L_C = 112$		$L_M = 112$		χ^2 , gl = 1, p
	n	%	n	%	
<32 s.g.	2	1,8	3	2,7	0.205; 0,6505
32 ⁺⁰ -33 ⁺⁶ s.g.	13	11,6	9	8,0	0.817; 0,3660
34 ⁺⁰ -36 ⁺⁶ s.g.	32	28,6	5	4,5	23.445; <0.0001
37 ⁺⁰ -40 ⁺⁶ s.g.	61	54,4	79	70,5	6.162; 0.0130
$\geq 41^{+0}$ s.g.	4	3,6	16	14,3	7.833; 0.0051

Rata înaltă a nașterilor premature la gestantele cu DZ este determinată de declanșarea nașterii înainte de termen în interes fetal sau matern - 41(87,2%) cazuri. În L_M , majoritatea nașterilor premature au fost spontane - 13 (76,5%). Cele mai multe nașteri premature în L_C au fost cele aproape de termen, între 34⁺⁰- 36⁺⁶ s.g. și anume 32 (68,1%) cazuri, pe când în L_M , au predominat cele între 32⁺⁰-33⁺⁶ s.g.- 9 (52,9%) cazuri.

În cazul nașterilor la termen, am constatat că, la femeile cu DZ, nașterea a fost declanșată mai devreme (naștere precoce la termen) între 37^{+0} - 38^{+6} s.g. (42 cazuri - 68,8%). În L_M , nașterile mature au fost mai frecvente după 38^{+6} s.g. (65 cazuri - 82,3%), ($\chi^2 = 5.500$, $gl=1$, $P = 0.0190$).

Examinarea pe subloturi a constatat cele mai multe nașteri premature la femeile cu DZ1 - 22 (62,9%) de cazuri: în majoritatea cazurilor (20 femei), la gravidele cu forme decompensate de DZ de severitate medie sau gravă din cauza asocierii frecvente a FD sau a preeclampsiei (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Distribuția nașterilor după termen la pacientele cu diferite tipuri de DZ
(abs., %)

Finalizarea sarcinii	$L_{C1} = 35$		$L_{C2} = 20$		$L_{C3} = 57$		χ^2 , gr.l.=1, p		
							L_{C1} / L_{C2}	L_{C1} / L_{C3}	L_{C2} / L_{C3}
	n	%	n	%	n	%			
Naștere prematură	22	62,9	6	30,0	19	33,3	5.412, 0.0200	5.654, 0.0174	0.073, 0.7876
Naștere la termen	13	37,1	14	70,0	35	61,4	5.412, 0.0200	2.213, 0.1369	0.314, 0.5753
Naștere suprapurtată	0	0	0	0	3	5,3	-	1.897 0.1684	1.089 0.2967

În L_{C1} , mai mult de jumătate de nașteri premature 54,5% (12 cazuri) au fost la termenul de 32^{+0} - 33^{+6} s.g., la femeile cu forma cea mai gravă de DZ, pe când în L_{C2} și L_{C3} , s-au constatat preponderent nașterile premature aproape de termen (34^{+0} - 36^{+6} s.g.), și anume 6 (100%) cazuri și respectiv 17 (89,5%).

Modalitatea finalizării sarcinii a meritat, de asemenea, interes. Pe cale naturală, au născut numai 27 (24,1%) de respondente din L_C ; în L_M , nașteri vaginale au fost la 84 (75,0%) de femei, diferența dintre cele 2 categorii de paciente fiind statistic semnificativă ($\chi^2 = 59.262$, $gl.=2$, $p=0.0001$).

Nașterile vaginale s-au produs preponderent la termen în ambele loturi de cercetare: 23 (85,2%) de cazuri la femei din L_C cu forme compensate de diabet și 73 (86,9%) în L_M .

Nașterea vaginală a avut o frecvență mai mare la gestantele cu DG -20 de cazuri (35,1%), iar cel mai rar, la cele cu DZ1, fiind și forma cea mai gravă de hiperglicemie - 4 cazuri (11,4%), comparativ cu DZ2, unde nașterea naturală s-a produs în 3 cazuri (15%) ($\chi^2 = 6.819$, $gl.=2$, $p=0.0436$).

Declanșarea nașterii este luată în considerație în unele circumstanțe la gravidele cu DZ. Nu am constatat diferențe substanțiale statistice în numărul de cazuri de femei cărora li s-a indus travaliul, respectiv L_C - 14 cazuri (12,5%) vs. L_M - 17 cazuri (15,2%) ($\chi^2 = 0,341$, $gl.=1$, $p=0,5595$), însă metoda de declanșare a fost diferită. Astfel că, la gravidele cu DZ prioritar (78,6%, 95%

Î:71,004% - 86,1957%), s-a utilizat amniotomia, iar la femeile fără DZ, au predominat prostoglandinele (70,6%, 95% Î:62,152%-79,038%).

Majoritatea gravidelor induse au făcut parte din L_{C3} (10 cazuri), la termen matur de sarcină, în formele pregestaționale de DZ (DZ1 și DZ2) fiind constatate doar câte 2 cazuri. S-au finalizat cu naștere vaginală 10 cazuri (71,4%, 95% Î:63,031%-79,769%), deci este posibilă creșterea numărului de nașteri naturale, mai ales la femeile cu DZ compensat, cu termen matur de sarcină prin utilizarea inducerii travaliului.

Sarcina a fost rezolvată prin operație cezariană la 85 (75,9%) de gravide din L_C comparativ cu 28 (25,0%) gravide din L_M.

Examinând distribuția după termenul de sarcină, la care s-a efectuat finalizarea operativă a nașterii, s-a determinat că operația cezariană la termen prematur de sarcină a fost efectuată la 43 (91,5%) de femei din L_C, comparativ cu 6 (35,3%) femei în L_M; astfel, s-a constatat diferență statistică între loturile de cercetare ($\chi^2=21,914$ gr.l.=1, $p<0.0001$). Distribuția operației cezariene la termen prematur și matur de sarcină în subloturile de femei cu DZ este expusă în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Distribuția finalizării operative a nașterii premature și la termen la gravidele cu diferite tipuri de DZ (abs., %)

Operația cezariană	L _{C1}		L _{C2}		L _{C3}		χ^2 , gr.l.=1, p		
	n	%	n	%	n	%	L _{C1} / L _{C2}	L _{C1} / L _{C3}	L _{C2} / L _{C3}
Nașteri premature (n=47)	22	46,8	6	12,8	15	31,9	12.848, 0.0003	2.163, 0.1414	4.887, 0.0271
Nașteri mature (n=65)	9	13,8	11	16,9	22	33,8	0.239, 0.6253	7.113, 0.0077	4.867, 0.0274

Analiza statistică ne-a relatat că avem o semnificație statistică privind rezolvarea operativă a nașterii și la respondentele cu sarcină finalizată la termen ($\chi^2=27.385$, gr.l.=1, $p<0.0001$).

Există o diferență importantă în ceea ce privește modul operației cezariene; astfel, se observă că paciențele cu DZ au fost frecvent supuse intervenției chirurgicale efectuate în mod programat comparativ cu paciențele din L_M, unde a predominat operația cezariană urgentă. Aceeași tendință s-a observat și pe subloturi.

Analizând particularitățile evoluției nașterii vaginale, am observat că rata complicațiilor e mai mică la gravidele din L_C comparativ cu L_M din motivul numărului mic de nașteri naturale și al prevalării operațiilor cezariene planice în L_C. RPM a fost înregistrată la 15 (13,4%,95% Î:7,091%-19,709%) gestante din L_C , care au născut sau au fost operate, vs. 43 (38,4%,95% Î:29,393%-

47,407%) de gravide din L_M ($\chi^2=18.240$, gl.=1, p=0.0001). Analiza statistică a evidențiat că nu avem o semnificație statistică privind hipoxia acută a fătului, anomalii ale forțelor de contracții, traumatism obstetrical în loturile de cercetare, rata procentuală pentru ambele grupe fiind aproape identică (p=0.358).

Complicațiile survenite în travaliu la femeile cu DZ, care au născut natural, au fost: RPM – 8 cazuri (29,6% 95% ÎÎ:12,053%-47,147%), anomalii ale forțelor de contracții – 7 cazuri (25,9% 95% ÎÎ:9,061%-46,439), hipoxia acută a fătului și hemoragie patologică – a câte 1 caz (3,7% 95% ÎÎ:-3,556%-10,956%). Traumatismul căilor de naștere s-a constatat la majoritatea femeilor din L_C, care au născut natural, și anume la 21 de respondente (77,8% 95% ÎÎ:61,789%-93,811%).

Este necesar de remarcat că majoritatea leziunilor izolate constatate în timpul nașterii au fost cele de perineu și vagin. Frecvent, au fost constatate asocieri de leziuni ale colului uterin, ale vaginului și /sau perineului.

În L_C, majoritatea leziunilor s-au depistat la gravidele din L_{C3} – 17 cazuri, fiind în 1/3 cazuri (7 cazuri) constatate nașteri cu feți macrosomi (mai mari de 4000g). Astfel, considerăm că riscul leziunilor căilor de naștere necesită să fie luat în considerare la gravidele cu DG.

Indicațiile pentru finalizarea operativă a nașterii la gravidele cu DZ au fost: fetopatia diabetică în 43 (50,6%) de cazuri, inclusiv în 23(27,1%) de cazuri ca indicație izolată, preeclampsia severă în 13 (15,3%) cazuri, cicatricea pe uter ca indicație unică sau în asocieră cu alte indicații, altele decât FD în 10 (11,8%) cazuri, hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului în 6 (7,0%) cazuri (Figura 4.2).

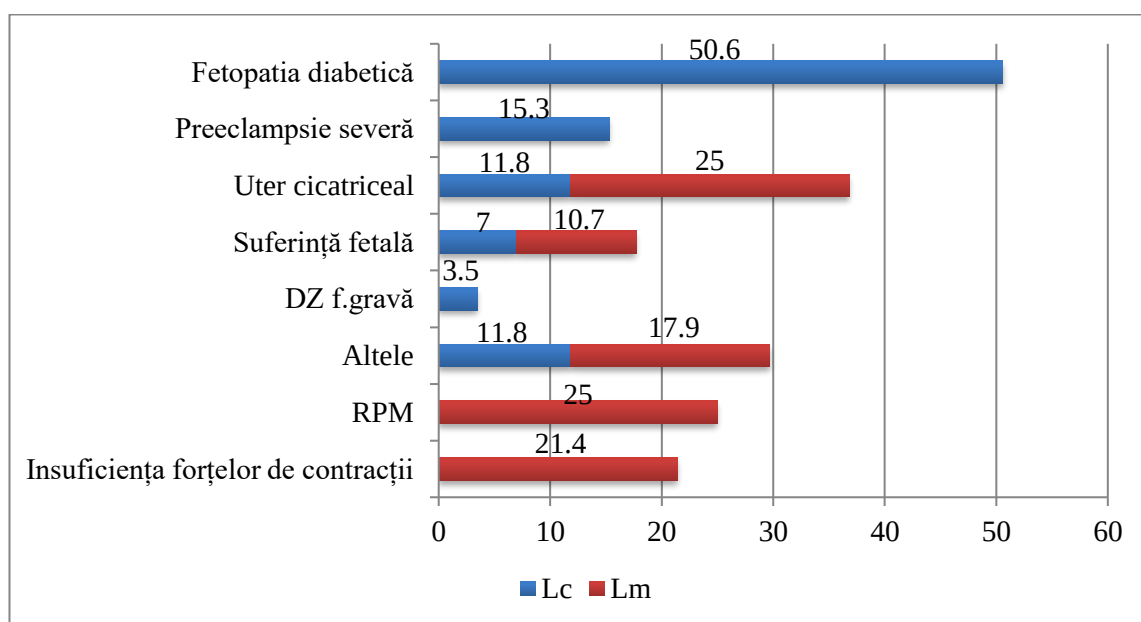


Figura 4.2. Structura indicațiilor operației cezariene la respondentele loturilor de studiu (%)

Deși DZ decompensat ca indicație izolată pentru operația cezariană s-a determinat în 3 (3,5%) cazuri, acestea au fost femeile cu forme grave de DZ, cu vechimea bolii minim cinci ani și cu multiple complicații vasculare. Alte indicații au constituit 10 (11,8%) cazuri și au relevat prezentație pelvină la făt, făt macrosom în asociere cu suprapurtare sau eșec de declanșare a travaliului, RCIUF sau patologia extragenitală asociată (miopie forte cu schimbări pe retină, patologii neurologice ș.a.).

Evaluarea indicațiilor pentru operația cezariană la gravidele din L_M a evidențiat cicatriciul pe uter ca indicație unică sau în asociere cu prezentația pelvină în 7 (25,0%) cazuri, RPM mai frecvent în combinație cu cicatriciul pe uter în 7 (25%) cazuri, insuficiența forțelor de contracții în 6 (21,4%) cazuri, hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului în 3 (10,7%) cazuri, alte indicații, așa ca prezentația pelvină la făt, bazin clinic strâmtat sau patologia extragenitală în 5 (17,9%) cazuri.

Analiza indicațiilor către operația cezariană în funcție de tipul DZ a determinat că, la gravidele cu DZ1 (L_{C1}) și cu DZ2 (L_{C2}), indicația cea mai frecventă a fost FD izolată sau în combinație cu alte indicații 16 (51,6%) cazuri și 9 (52,9%) cazuri respectiv. La pacientele cu DG (L_{C3}), la fel s-a constatat FD în 18 (48,6%) cazuri, dar a fost și % mare de indicație - cicatriciul pe uter izolat sau în combinație cu FD - 29,7% (11 cazuri).

Este necesar de remarcat că, în 10 (23,3%) cazuri din 43 de cazuri cu FD ca indicație pentru operația cezariană stabilită preoperator (indicație izolată sau în combinație cu alte), postoperator, diagnosticul nu s-a confirmat (deci nou-născutul nu prezenta semne de FD).

Analizând particularitățile evoluției perioadei de lăuzie la respondentele cercetate, am constatat că, la pacientele cu DZ, sunt mai frecvente complicațiile septice. Astfel, s-a constatat că supurația plăgii postoperatorii s-a instalat la 7 (6,3%) gravide în L_C și nu s-a determinat în L_M , diferența dintre cele 2 categorii de paciente fiind statistic semnificativă ($\chi^2 = 7.226$, gl.=1, $p=0.007$). În funcție de tipul DZ, supurația plăgii postoperatorii s-a determinat la respondentele cu DZ1 - în 1 (2,9%) caz; la cele cu DZ2 - în 1 (5%) caz și la cele cu DG - în 5 (8,8%) cazuri.

Există o diferență semnificativă în ceea ce privește dehiscenta plăgii p/operatorii la pacientele cercetate. Această complicație postoperatorie s-a diagnosticat la 10 (8,9%) paciente cu DZ comparativ cu 1 (0,9%) caz la respondentele din L_M ($\chi^2 = 7.744$, gl.=1, $p=0.005$). La 4 femei din L_C , la care s-a determinat dehiscentă, a persistat, totodată, și supurația plăgii p/operatorii.

Analiza statistică a evidențiat că nu am avut semnificații statistice privind diagnosticarea de resturi placentare, endometrită, supurație sau dehiscentă de perineu, rata procentuală pentru ambele grupe fiind aproape identică ($p=0.0649$).

Particularitatea clinică a nou-născuților. La această etapă a studiului, am analizat datele privind dezvoltarea fizică și starea de sănătate a copiilor imediat după naștere, particularitățile decurgerii perioadei neonatale precoce, prezența stărilor patologice neonatale în această perioadă. A fost efectuată analiza comparativă a stării de sănătate a copiilor, în funcție de tipul DZ la mame.

Analiza rezultatelor perinatale în cadrul cercetării prospective denotă că numărul total de copii născuți de mamele cu DZ din L_C a fost de 112 și, respectiv, în L_M , s-au născut, de asemenea, 112 copii. Două decese antenatale și unul intranatal au fost constatate în L_C ; în L_M , s-a determinat un deces antenatal; astfel, în L_C , s-au născut vii 109 copii ce constituie 97,3%, iar în L_M - 111 (99,1%) copii, diferența fiind statistic nesemnificativă ($\chi^2 = 1.022$, $gl=1$, $p=0.3121$).

Evaluarea vârstei gestaționale a nou-născuților la momentul nașterii a evidențiat că, în L_C , s-au născut mai mulți copii prematuri comparativ cu L_M [46 (41,1%) cazuri și 16 (14,3%) cazuri respectiv], diferența dintre cele 2 categorii de paciente fiind statistic semnificativă ($\chi^2 = 22.330$, $gl=3$, $p=0.0001$). Examinând acest indice în funcție de tipul DZ, s-a determinat că cei mai mulți copii prematuri s-au născut la mamele cu DZ1 (L_{C1}) - 22 (62,9%) cazuri, comparativ cu DZ2 (L_{C2}) - 6 (30,0%) nou-născuți și DG (L_{C3}) - 18 (31,5%) ($\chi^2 = 6.02$, $gl=2$, $p=0.0458$).

Mortalitatea perinatală s-a înregistrat în 5 cazuri în L_C și 2 cazuri în L_M . Analiza acestui indicator a pus în evidență 2 cazuri de deces antenatal în lotul cu DZ: 1 caz de mortalitate antenatală cu făt gigant (masa 5050g) cu FD la o femeie cu multipli factori de risc (obezitate, 2 mortalități perinatale în anamneză, făt macrosom în anamneză), cu DZ2 decompensat și al 2-ea caz – făt prematur cu semne post-mortem de FD decompensată la pacienta cu DG diagnosticat la termene precoce de sarcină. La pacientele L_C , a fost înregistrat și 1 caz de mortalitate intranatală cu făt macrosom (masa 4364 g) cu semne de FD, ca o complicație a distociei de umerși la pacienta cu DG diagnosticat la termene precoce de sarcină. De asemenea, în primele 7 zile de viață, au decedat 2 nou-născuți, ambii fiind prematuri, cu anomalii de dezvoltare și semne de fetopatie diabetică, de la mame cu DZ1 decompensat.

În L_M , s-au înregistrat 2 cazuri de mortalitate perinatală: 1 caz de deces antenatal și 1 caz de deces neonatal precoce, ambii nou-născuți fiind prematuri (32^{+0} - 33^{+6} s.g.) cu infecție i/uterină.

Distribuția nou-născuților în funcție de sexul copiilor a arătat că, în L_C , s-au născut 64 (57,1%) de fete și 48 (42,9%) de băieți, iar în L_M - 55 (49,1%) de fete și 57 (50,9%) de băieți, fără diferențe semnificative între ambele grupe ($\chi^2 = 1.452$, $gl=1$, $p=0.228$).

Analiza rezultatelor studiului ce țin de masa nou-născutului a constatat că valoarea medie a greutateii la naștere atât în cazul nașterilor premature, cât și al celor la termen a fost mai mare în L_C în raport cu L_M (Tabelul 4.5).

Din analiza acestui indicator în funcție de tipul DZ, am constatat că valoarea medie a masei corporale cea mai mare la naștere au avut-o nou-născuții de la mamele cu DZ2 și DG (L_{C2} și L_{C3}), ceea ce se explică atât prin rata mai mare a obezității în aceste loturi, care este factor de risc pentru feți cu greutatea mai mare la naștere, cât și prin faptul că nașterile în L_{C1} au fost majoritar premature, nou-născuții având o masă mai mică la naștere.

Tabelul 4.5. Greutatea medie la naștere a nou-născuților conform termenului de sarcină în loturile de studiu (g)

Termenul sarcinii	$L_C = 112$	$L_M = 112$	t-statistic, p
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	
$\leq 33^{+6}$ s.g.	2388,06 $\pm$ 720,918	1860,33 $\pm$ 711,339	t=5,514, p<0.0001
34^{+0} - 36^{+6} s.g.	3362,5 $\pm$ 724,032	2244,8 $\pm$ 687,807	t=11.845, p<0.0001
$\geq 37^{+0}$ s.g.	3709,61 $\pm$ 694,586	3492,70 $\pm$ 712,001	t=2.308, p=0.0219

Am luat în considerație și numărul nou-născuților cu masă ≥ 4000 g, care au fost înregistrați de 2,2 ori mai frecvent în L_C , în raport cu L_M (24 cazuri - 21,4% vs. 11 cazuri - 9,8%). Analizând acest indicator în funcție de tipul DZ, s-a constatat că cei mai mulți copii macrosomi au fost în L_{C3} - 18 cazuri (31,6%); 4 (20%) cazuri - în L_{C2} ; 2 (5,7%) cazuri - în L_{C1} , fiind înregistrați 2 (4,5%) nou-născuți giganți (masa la naștere ≥ 5000 g).

Relatările de mai sus au impus studierea valorii percentile de greutate pentru vârsta gestațională dată (VGD), fiind un indicator mai precis în cazul dat, din motivul că copiii s-au născut la termene diferite de sarcină, fiind demonstrative cele deviate de la normă (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Valorile percentile de greutate deviate conform VGD la nou-născuții studiați (abs., %)

Valorile percentile de greutate (conform VGD)	L_C		L_{C1}		L_{C2}		L_{C3}		L_M	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<p10(mic pentru VGD)	4	3,6	2	5,7	1	5,0	1	1,8	5	4,5
p90-97(mare pentru VGD)	28	25,0	8	22,9	4	20,0	16	28,1	6	5,3
>p97 (f.mare pentru VGD)	29	25,9	9	25,7	6	30,0	14	24,6	2	1,8

Masa mai mare decât cea normală pentru VGD la naștere a fost constatată mai frecvent la nou-născuții de la mamele cu DZ. Astfel de copii s-au născut în 50,9% cazuri în L_C , în raport cu 7,1% în L_M , diferența dintre aceste grupe fiind statistic semnificativă ($\chi^2=51.944$, gl=1, p<0.0001).

Studiul valorilor percentile de greutate conform VGD în funcție de tipul DZ nu a atestat diferențe semnificative.

Alte date antropometrice (talie, circumferința craniului, circumferința toracelui) au fost practic identice în loturile de cercetare.

Starea nou-născuților la naștere a fost apreciată conform scorului Apgar la un minut și la 5 minute de viață.

Îmbunătățirea asistenței gravidelor cu DZ și/sau finalizarea sarcinii preponderent prin operație cezariană a contribuit la îmbunătățirea punctajului acordat la naștere nou-născutului. Astfel, în stare satisfăcătoare, s-au născut 44 (40,4%) de copii din L_C , totuși mai puțini ca în L_M - 77 (69,4%). S-au născut în stare de asfixie ușoară (sc. Apgar 6-7 puncte) de 2 ori mai mulți copii în L_C , în raport cu L_M (64 cazuri - 58,7% vs. 32 cazuri - 28,8%), cei mai mulți în L_{C1} (DZ1) - 23 (65,7%) de copii. În asfixie de grad mediu (4-5 puncte), s-au născut 2 copii din L_M cu RCIUF cu semne de infecție i/uterină; unul, ulterior, a decedat în perioada neonatală precoce. În stare de asfixie severă (1-3 puncte), s-a născut 1 copil din L_C prematur, prin operație cezariană, de la mamă cu DZ decompensat, de lungă durată (din copilărie), care, ulterior, a decedat.

Analizând starea nou-născuților la 5 minute de viață, s-a constatat că o bună parte din nou-născuții care la 1 min de viață au avut semne de asfixie ușoară, și anume 52 (47,7%) din L_C și 25 (22,5%) din L_M ; la 5 min de viață, s-au adaptat, primind un scor satisfăcător de 8 puncte. Cel mai bine s-au adaptat nou-născuții din L_{C2} și L_{C3} ; cei mai mulți copii din L_{C1} (20%) au rămas cu scor de 6-7 puncte la 5 min de viață.

Cu toate că majoritatea copiilor au fost apreciați cu un scor bun la naștere, s-a constatat că o bună parte din ei, din cauza prematurității și/sau imaturității sau a dereglărilor morfofuncționale, dictate și de sindromul denumit de unii autori ca fetopatie diabetică, au necesitat transfer postnatal pentru supraveghere și tratament în secția RTI nou-născuți, ceea ce a implicat costuri suplimentare. Astfel, de 3 ori mai mulți copii din L_C au fost transferați în secția RTI comparativ cu L_M , diferența dintre loturi fiind semnificativă ($\chi^2 = 18.063$, $gl.=2$, $p=0.0001$). Merită atenție faptul că nou-născuții de la mamele cu DZ, transferați în secția de reanimare, mai frecvent au fost prematuri (31 copii din 36 transferați), cu semne de FD (26 copii), cu dereglări respiratorii (inclusiv SDR și TTNN) - 21 de copii etc. Menționăm că, în L_M , 9 din 12 nou-născuți au fost prematuri, 8 copii au avut dereglări respiratorii, 5 copii au fost cu RCIUF.

Analizând morbiditatea în perioada neonatală precoce, s-a determinat că 68 (62,4%) de nou-născuți în L_C nu au primit calificativul de sanatos comparativ cu 41 (36,9%) de copii în L_M , fiind diagnosticați, în perioada neonatală precoce, cu diferite dereglări funcționale sau maladii (χ^2

=14.501, gl.=1, p=0.0001). Unul și același copil, mai frecvent, avea asocieri de patologii organice și dereglări funcționale.

Din analiza rezultatelor obținute privind acest indicator în funcție de tipul DZ, s-a apreciat că 29 (82,9%) de nou-născuți de la mame cu DZ1 au fost diagnosticați cu diferite nozologii funcționale sau anatomice, 12 (63,2%) copii - de la mame cu DZ2 și 27 (49,1%) de copii de la mame cu DG.

Studierea complicațiilor neonatale în loturile cercetate s-a caracterizat printr-un procent relativ mare de depistare a patologiilor la nou-născuții de la mamele cu DZ. Printre complicațiile apreciate la copii, putem enumera: SDR, prematuritate, anomalii de dezvoltare intrauterină a fătului, infecții neonatale etc. (Figura 4.3).

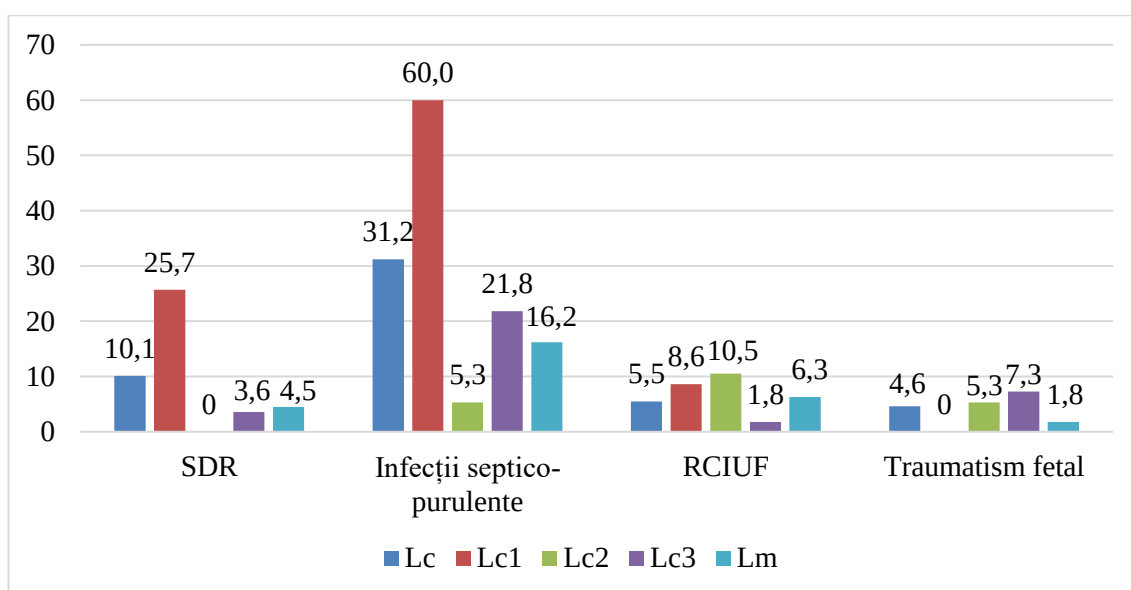


Figura 4.3. Distribuția nou-născuților din loturile cercetate conform patologiei depistate (%).

SDR a fost diagnosticat în 11 (10,1%) cazuri în L_C și 5 (4,5%) cazuri în L_M, toți copii fiind prematuri, ceea ce a necesitat administrarea surfactantului. Acești nou-născuți din L_C au fost extrași prin operație cezariană, efectuată din cauza preeclampsiei severe, a formelor severe de DZ sau FD, iar cei din L_M s-au născut pe cale naturală, fiind nașteri premature spontane. 2/3 din copiii L_C cu SDR au fost cei născuți până la 34 săptămâni de gestație.

În marea majoritate, infecțiile s-au manifestat prin pneumonii congenitale sau de aspirație în ambele loturi.

Menționăm că n-au existat diferențe semnificative între loturile incluse în studiu privind ponderea RCIUF ($\chi^2=0.082$, gl.=1, p=0.775), ceea ce coincide cu datele de literatură, fiind prezent doar uneori la DZ asociat cu preeclampsie severă.

De asemenea, nu s-au remarcat diferențe semnificative între grupele cercetate privind traumatismul fetal (în ambele loturi, au fost majoritar la nou-născuții macrosomi) și anomaliile de dezvoltare intrauterină a fătului în L_C -7 (6,3%) cazuri, L_M - 4 (3,6%) cazuri ($\chi^2=0.860$, gl.=1, $p=0.354$).

FD este un sindrom care se determină frecvent la nou-născuții de la mamele cu DZ. Conform rezultatelor obținute, am constatat că în L_C - 50 (44,6%) de copii, inclusiv toti cei 5 decedați, au avut semne de FD, marea majoritate doar semne fenotipice (gât scurt, pastozitatea țesuturilor, față în lună plină etc) - 42 de copii.

Evaluarea FD în funcție de tipul DZ a atestat că semne fenotipice sau/și visceromegalie au avut 21 (60%) nou-născuți de la mamele cu DZ1, 10 (50%) copii de la mamele cu DZ2 și 19 (33,3%) copii de la mamele cu DG. Majoritatea copiilor la care s-au stabilit semne de FD erau mari pentru VGD (mai mari de percentila 90) 43 (86%) copii, în 58% - de la mame cu DZ decompensat, majoritatea 88% (44 copii) extrași prin operație cezariană, ca indicație pentru operație izolată sau în asociere cu alte indicații fiind FD în 33 cazuri (66,0%).

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 (Figura 4.4).

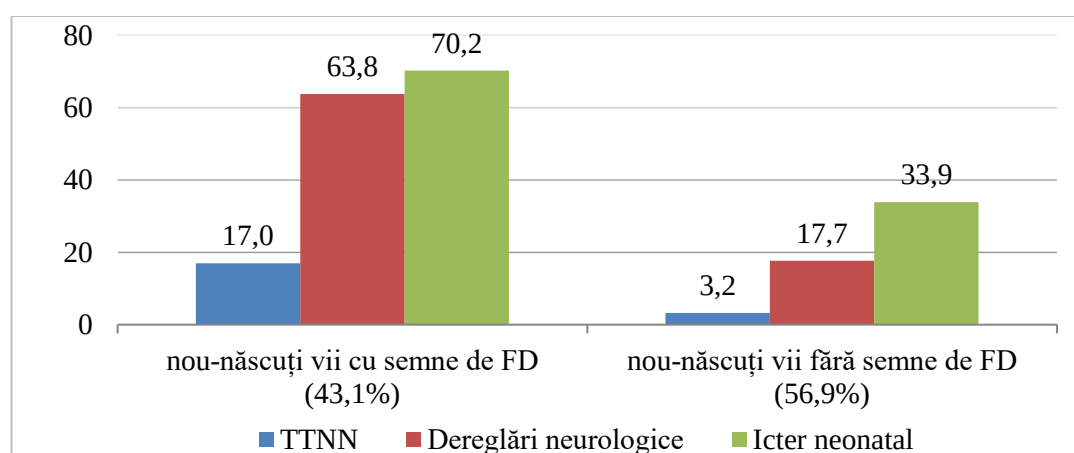


Figura 4.4. Adaptarea postnatală a nou-născuților în funcție de prezența fetopatiei diabetice (%)

La evaluarea anomaliilor de dezvoltare intrauterină a fătului în funcție de tipul DZ, am remarcat că, la gravidele cu DZ preexistent, severitatea și diversitatea malformațiilor a fost mai mare, comparativ cu DG. Astfel, la nou-născuții de la mamele cu DZ1, s-au determinat: 1. SNC+ sist. osteoarticular- agenezia corpului calos; -micrognatie; 2. polidactilie (sist. osteoarticular); 3. DVS muscular (sist. cardiovascular); 4. Arc aortic pe dr (sist. cardiovascular); 5. CAP, DSA;

sindrom de regresie caudală hemivertebră unică, scolioză congenitală, picior strâmb echinovarus; distopia rinichiului stâng (sist. cardiovascular, osteoarticular+ renal). La copiii de la mamele cu DG, s-au determinat: 1. DSV (sist. cardiovascular); 2. Dedublare de rinichi (sist. renal), iar la nou-născuții din L_M - 2 cazuri de DSV (sist. cardiovascular), 1 caz picior strimb (sist. osteoarticular), 1 caz - agenezia corpului calos (SNC).

Așadar, analiza complicațiilor materno-fetale la femeile cu DZ 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

Analiza antecedentelor eredocolaterale a evidențiat prezența DZ la rude de gradul I în cazul a 53 (47,3%) de paciente din L_C. În L_M, rude de gradul I care sufereau de această boală au avut 14 (12,5%) respondente, diferența dintre aceste grupe fiind semnificativă ($\chi^2=32.389$, gl.=1, p=0.0001).

Studiind rezultatele obținute, prin comparația datelor dintre subloturi, în funcție de tipul DZ, nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative.

Sintetizând datele despre instalarea DG în anamneză, s-a constatat că 12 (10,7%) gravide din L_C au avut DG în sarcinile anterioare, pe când în L_M, nicio gestantă n-a avut această complicație ($\chi^2=12.679$, gl.=1, p=0.0001).

Anamneza privind instalarea DG în sarcinile anterioare joacă un rol important, deoarece, în conformitate cu studiul nostru, din 38 de femei cu nașteri repetate din L_{C3} (DG) - 9 (23,7%), au avut în sarcinile anterioare această patologie, astfel că riscul de a dezvolta DG în sarcina curentă a fost de 4,2 ori mai mare la cele care au avut în anamneză DG. Din L_{C2} (DZ2), 3 (20%) femei au avut în anamneză DG în sarcinile anterioare, dezvoltând ulterior DZ2.

Analizând evoluția DZ în sarcina curentă, s-a depistat că majoritatea gravidelor (71 de cazuri - 63,4%) au avut forme compensate de DZ, iar 41(36,6%) de paciente au avut DZ decompensat (diabet necontrolat glicemic).

Cercetarea acestui indicator în funcție de tipul DZ a constatat că cele mai multe forme decompensate de DZ erau la gravidele cu DZ1 - 25 de paciente (71,4%), la 22 din ele fiind un diabet cu evoluție medie sau gravă (deci deja având complicații). În lotul gravidelor cu DZ2, forma decompensată a maladiei s-a atestat la 7 femei, ceea ce constituie 35,0% cazuri; din ele, 5 paciente aveau o evoluție medie sau gravă. Cele mai puține forme decompensate de DZ au avut respondentele cu DG - în 15,8% cazuri, toate fiind diagnosticate cu DG până la 32 săptămâni de sarcină, deci au avut o evoluție mai îndelungată în sarcină.

Studierea duratei DZ preexistent la respondentele incluse în studiu a arătat că 25 (71,5%) de gravide cu DZ1 au avut o vechime mare a bolii - 5 sau mai mulți ani, inclusiv, la 15 (42,9%) paciente, această maladie s-a instalat în copilărie. În sublotul gravidelor cu DZ2, fiind un tip de DZ care apare la vârstă mai înaintată, durata maladiei mai mare de 5 ani s-a determinat numai la 3 (15%) paciente, ele având o vârstă de 40 de ani sau mai mare.

Examinând instalarea DZ în sarcina actuală, s-a constatat că, la 15 (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 nediagnosticat. Cu toate acestea, și rata celor depistate tardiv (peste 28 săptămâni) este mare: 27 (47,4%) de respondente (Figura 4.5).

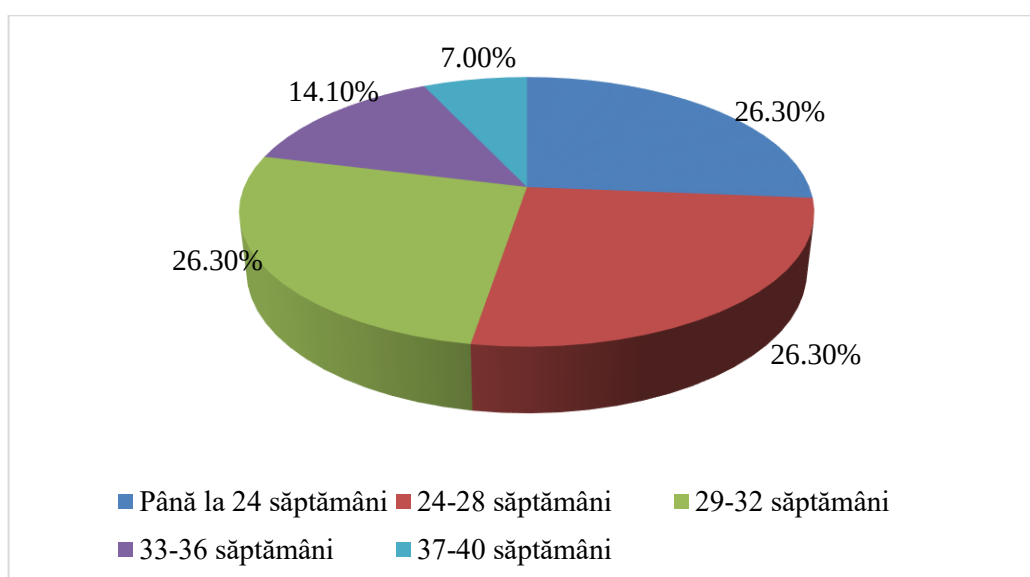


Figura 4.5. Distribuția cazurilor de DG, depistate la diferite termene ale sarcinii (%)

Studierea severității DZ preexistent sarcinii la respondentele incluse în studiu a evidențiat că cel mai frecvent în timpul sarcinii s-au diagnosticat forme cu evoluție moderată a maladiei - la 27 (49,1%) gravide, urmate de forme cu evoluție ușoară - 21 (38,2%) gravide, iar forme severe de DZ s-au atestat în 7 (12,7%) cazuri.

Analiza severității DZ preexistent sarcinii în funcție de tipul DZ a determinat că, în modul cel mai frecvent, formele cu evoluție ușoară a maladiei (DZ necomplicat) au fost la respondentele cu DZ2 (13 (65,0%) cazuri, iar la respondentele cu DZ1, s-au diagnosticat mai frecvent forme moderate și severe ale DZ, 21 (60,0%) de cazuri și 6 (17,1%) corespunzător.

Evaluarea datelor despre complicațiile DZ pe parcursul sarcinii actuale a constatat că 34 (61,8%) de gravide din cele cu DZ preexistent aveau complicații microvasculare sau neuropate la debut de sarcină sau au dezvoltat complicații acute în sarcină (cetoacidoză, 1 caz de infarct acut miocardic).

În funcție de tipul DZ, cele mai multe complicații ale DZ le-au avut gravidele din L_{C1}, la ele constatându-se și o durată a maladiei de bază mai mare de 5 ani. Astfel, la 27 (77,1%) de respondente cu DZ1, s-au determinat complicații ale patologiei de bază (prezente pregravidar sau apărute în sarcină), inclusiv retinopatie (de sine stătător sau în asociere cu alte complicații) la 16 (45,7%); nefropatie (izolată sau mai frecvent asociată cu alte complicații microvasculare) au avut 18 (51,4%); semne de neuropatie diabetică (frecvent asociată cu complicații microvasculare) au manifestat 16 (45,7%) gravide. Complicații acute în sarcina curentă au fost înregistrate în 4 (11,4%) cazuri; într-un caz, s-a constatat o complicație gravă (macroangiopatie - infarct miocardic acut) la termenul de 16 săptămâni de gestație.

Complicații ale DZ la respondentele sublotului cu DZ2 s-au înregistrat în 7 (35%) cazuri, ele fiind reprezentate de retinopatii în 2 (10%) cazuri, nefropatii în 3 (15%) cazuri, complicații acute în sarcină în 2 (10%) cazuri, iar macroangiopatie a fost diagnosticată în 1 (5%) caz.

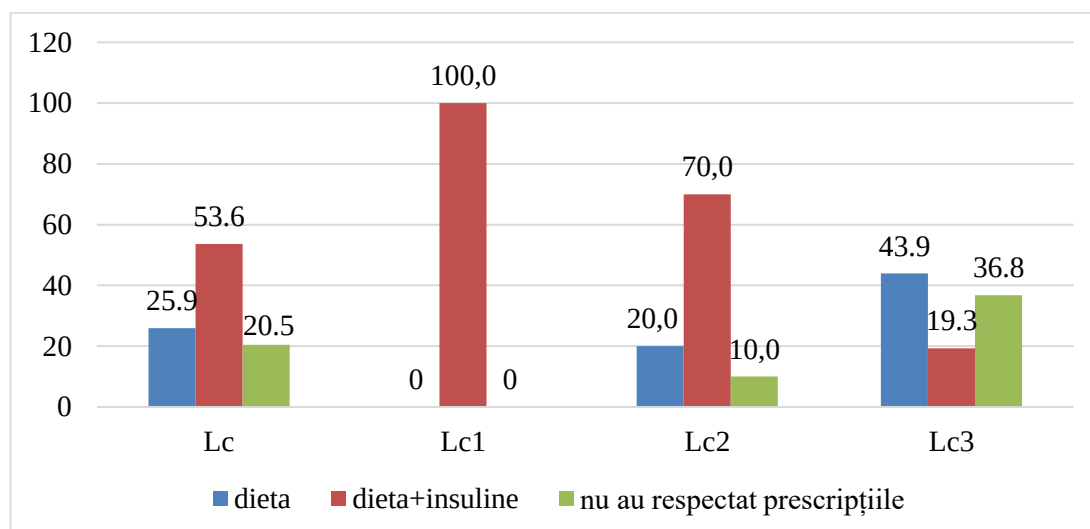


Figura 4.6. Ponderea pacientelor cu DZ în funcție de tratamentul administrat (%)

Sintetizând datele despre aplicarea tratamentului DZ pe parcursul sarcinii actuale, s-a constatat că 60 (53,6%) de femei din cele 112 cu DZ au necesitat, pe parcursul sarcinii, tratament insulinic; la 29 (25,9%) de respondente li s-a recomandat numai regim dietetic, iar 23 (20,5%) nu au respectat cele prescrise de medic sau n-au beneficiat de recomandări (diagnosticul stabilit tardiv), fiind în marea majoritate (21 de femei) gravide cu DG și 2 gravide cu DZ2. Din 11 femei din L_{C3}, care au necesitat administrarea insulinelor, 10 respondente au fost diagnosticate cu DG până la 28 de săptămâni de gestație (Figura 4.6).

Respectarea prescripțiilor medicale de către femeile gravide a fost întotdeauna relevantă. Cu cât pacienta respectă mai bine recomandările, cu atât eficacitatea tratamentului este mai bună.

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 studiul nostru în baza chestionarului Morisky-Green-Levine (Figura A2), cu scopul de a mări aderența la prescripțiile medicale ale gestantelor cu DG și de a puncta lacunele în managementul acestor gravide.

Având în vedere importanța deosebită a unei abordări integrate a tratamentului gravidelor cu DZ, necesitatea respectării unui regim alimentar, a tratamentului optim, informarea pacientelor, am inclus întrebări cu privire la aceste puncte cruciale în chestionar. Gradul de aderență către prescripțiile medicale s-a considerat: ridicat, dacă suma punctelor acumulate a fost 5-6 puncte; intermediar 3-4 puncte și scăzut 0-2 puncte. Eșantionul gravidelor chestionate a fost de 57 de femei cu DG.

Pentru a evidenția rolul complianței la tratament a gravidelor cu DG, s-a efectuat analiza corelațională între gradul de aderență și rezultatele perinatale.

În DG, evaluarea scorului a avut o predicție bună: cele cu aderare ridicată la tratament au fost, în marea majoritate, gravidele depistate la timp, prin screening până la 28 săptămâni. Cele cu scor mai mare au fost mai frecvent investigate complet în sarcină, comparativ cu cele care au prezentat un scor scăzut.

Am constatat că gravidele care au beneficiat de prescripții medicale referitor la DZ au fost mai compliante, au fost glicemic mai compensate și au avut rezultate perinatale mai bune. Astfel, din 63,2% (36) de gravide cu DG care au beneficiat /respectat prescripțiile medicale vs. 36,8% (21) de gestante, care nu au respectat, fie nu au beneficiat de recomandări din cauza depistării tardive a DG, au răspuns afirmativ la întrebările adresate: utilizarea glucometrului - 41,7% (15) vs 0% (0) [$\chi^2=11,48$, $gl=1$, $p=0,0007$]; controlul glicemiei - 52,8% (19) vs. 1 (4,8%) [$\chi^2=13,17$, $gl=1$, $p=0,0003$]; consultația endocrinologului - 97,2% (35) vs. 76,2% (16) [$\chi^2=6,09$, $gl=1$, $p=0,0135$]; au fost școlarizate privind DZ - 50% (18) vs. 38,1% (8) [$\chi^2=0,74$, $gl=1$, $p=0,3884$]; au fost informate privind morbiditatea nou-născutului în caz de DZ matern - 61,1% vs. 47,6% (10) [$\chi^2=0,96$, $gl=1$, $p=0,3281$]. Deși nu am obținut diferențe statistice semnificative privind numărul de gravide școlarizate referitor la DZ și informarea gestantelor despre posibilele complicații la nou-născut, am constatat că cele necompliante aveau informații incomplete și nu aplicau cunoștințele acumulate la schimbarea obiceiurilor alimentare.

Am observat că gravidele care au respectat prescripțiile medicale au menținut mai frecvent valorile țintă ale glicemiilor, comparativ cu cele care nu au fost compliante, ceea ce a permis

constatarea unor diferențe în rezultatele perinatale. Astfel, la gravidele care nu au menținut valorile normale ale GB, nou-născuții cu semne de FD au fost constatați mai frecvent comparativ cu femeile care au menținut valorile-țintă ale GB (48,0% vs. 21,9%) [$\chi^2=4,226$, gl=1, p=0,0398]; copii 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].

Am asociat aderența joasă și cu faptul că rata de depistare a DG în termen până la 28 s.g. a fost mult mai joasă, decât printre gravidele care au respectat prescripțiile medicale, astfel că DG a fost stabilit până la 28 de săptămâni de gestație de 1,9 ori mai frecvent la cele care au fost compliante la tratament (63,9% vs. 33,3%) [$\chi^2=4,89$, gl=1, p=0,0270].

Rezultatele studiului nostru au relevat faptul că, la gravidele cu DZ pregestational (DZ1 și DZ2), aderarea la tratament și urmărirea recomandării medicului a fost una bună, care se datorează, probabil, duratei mai îndelungate a maladiei, dar acest fapt n-a influențat semnificativ rezultatele finale materne sau perinatale, fiind dictat de gravitatea bolii în sine și prezența complicațiilor diabetice pregravidare.

Concluzionând, este necesar să se ia măsuri pentru a crește complianța la tratament pentru toate gravidele cu DZ, inclusiv pregravidar la cele cu DZ1 și DZ2, deoarece aderența ridicată ameliorează prognosticul, reduce incidența complicațiilor, numărul de spitalizări, costurile financiare ale tratamentului pacientelor, reduce consecințele pe termen scurt și lung pentru aceste femei și pentru nou-născuții lor.

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

Hiperglicemia în timpul sarcinii crește riscul complicațiilor materne și perinatale. Astfel, unul dintre obiectivele studiului prezent a fost de a identifica rolul hiperglicemiei ca verigă patogenetică în procesul de dezvoltare a acestor complicații la gravidele cu DZ.

Pentru a caracteriza gradul de perturbare a metabolismului glucidic la toate respondentele studiului a fost evaluat nivelul GB, GPP și cel al HbA1c.

Glicemia bazală prenatal a variat în limite largi pentru fiecare din cele două categorii de paciente studiate, fiind cuprins între 3,8 mmol/l și 14,5 mmol/l în L_C , iar valorile individuale ale GB în L_M s-au încadrat în limitele 3,8 mmol/l și 5,4 mmol/l, diferența dintre cele două loturi de paciente fiind înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($F=20.425$, gl=1, p=0,0001).

Valoarea medie a GB în L_M a fost de $4,67 \pm 0,067$ mmol/l, iar în L_C , aceasta a constituit $6,11 \pm 0,18$ mmol/l, constatându-se semnificație statistică de 99,9% ($F=20.425$, gl=1, p=0,0001).

Valoarea medie a GB în subloturile examinate a fost următoarea: în L_{C1} - $7,13 \pm 0,41$ mmol/l, L_{C2} - $6,21 \pm 0,43$ mmol/l și L_{C3} - $5,44 \pm 0,14$ mmol/l, respectiv.

Astfel, datele studiului prezent demonstrează faptul că, pentru gravidele cu diabet zaharat pregestational, este caracteristic un nivel mai mare al GB.

Analiza nivelului glicemiei plasmatice pe parcursul zilei la paciențele cu DZ a arătat că valorile individuale ale glicemiei s-au încadrat în limitele de la 3,8 mmol/l la 15,9 mmol/l, valoarea medie fiind de $7,37 \pm 0,20$ mmol/l. Valorile individuale ale monitoringului glicemiei în L_M s-au încadrat în limitele 4,6 mmol/l și 6,5 mmol/l, iar valoarea medie a fost de $5,65 \pm 0,08$ mmol/l, diferența dintre cele două loturi de paciențe fiind înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($F=20.725$, $gl=1$, $p=0,0001$).

Rezultatele obținute ale evaluării glicemiei plasmatice pe parcursul zilei la respondentele examinate în funcție de tipul DZ au arătat o valoare medie mai mare a glicemiei la gravidele cu DZ preexistent: L_{C1} - $8,36 \pm 0,42$ mmol/l (4,9 mmol/l - 13,1 mmol/l); în L_{C2} - $7,78 \pm 0,35$ mmol/l (5,4 mmol/l - 12,5 mmol/l), iar în L_{C3} - $6,60 \pm 0,25$ mmol/l (3,8 mmol/l - 15,9 mmol/l).

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 paciențelor în funcție de nivelul glicemiei și de tipul diabetului a constatat că, la respondentele cu forme pregestationale de DZ, media glicemiilor e mai mare la acele gravidele care au născut copii cu semne de FD. La DG, compararea acestor indicatori nu este semnificativă statistic, probabil, din cauza duratei mai mici a maladiei.

Analiza datelor ce țin de menținerea valorilor-țintă ale GB ($\leq 5,3$ mmol/l) în raport cu prezența semnelor de FD la copii a constatat următoarele: 38 (76,0%) de gravide din 50 de paciențe ai căror copii au avut semne de FD, prenatal, nu au menținut valorile-țintă ale GB (conform recomandărilor ADA, NICE), comparativ cu 23 (37,1%) de gravide care nu mențineau valorile-țintă ale GB din 62 de paciențe ai căror copii nu au avut FD; astfel, se stabilește o diferență semnificativă între loturile supuse examinării ($\chi^2 = 21.171$, $gl=1$, $p<0.0001$). Ținem să menționăm că această tendință a fost valabilă și la analiza acestui indice în funcție de tipul DZ.

În continuare, am încercat să vedem dacă nivelul glicemiei la gravidele cu DZ are influență și corelează cu termenul declanșării nașterii (naștere prematură sau la termen).

Astfel, a fost evidențiată prezența unei corelații de intensitate moderată spre bună, directă

($r = 0,614$, $p = 0,0317$, $R^2 = 37,7\%$) în lotul pacienților cu diabet zaharat, pe când în L_M , nu s-a determinat o astfel de corelare (Tabelul 4.7.).

Tabelul 4.7. Valorile glicemice prenatale la femeile din loturile de studiu în funcție de termenul nașterii (mmol/l).

Glicemia	L_C n=112		L_M n=112	
	Nașteri premature* n=47	Nașteri la termen** n=65	Nașteri premature* n=17	Nașteri la termen** n=95
GB, mmol/l	7,10±1,92 (4,0-14,5)	5,39±1,92 (3,8 -11,6)	4,51±1,92 (4,1-5,4)	4,42±1,92 (3,8-5,4)
	Comparații: * - t-statistic=4,766, $p < 0.0001$ ** - t-statistic=1.785, $p = 0.0791$			
GPP, mmol/l	8,34±2,20 (5,2-15,9)	6,67±2,20 (3,8-12,5)	5,48±2,20 (4,8- 6,2)	5,48±2,20 (4,6-6,5)
	Comparații: * - t-statistic=4,593, $p < 0.0001$ ** - t-statistic=1.911, $p = 0.0606$			

De asemenea, a fost constată prezența corelației directe între valorile glicemice atât a jeun, cât și pe parcursul zilei cu termenul declanșării nașterii în toate tipurile de DZ (Figura 4.7).

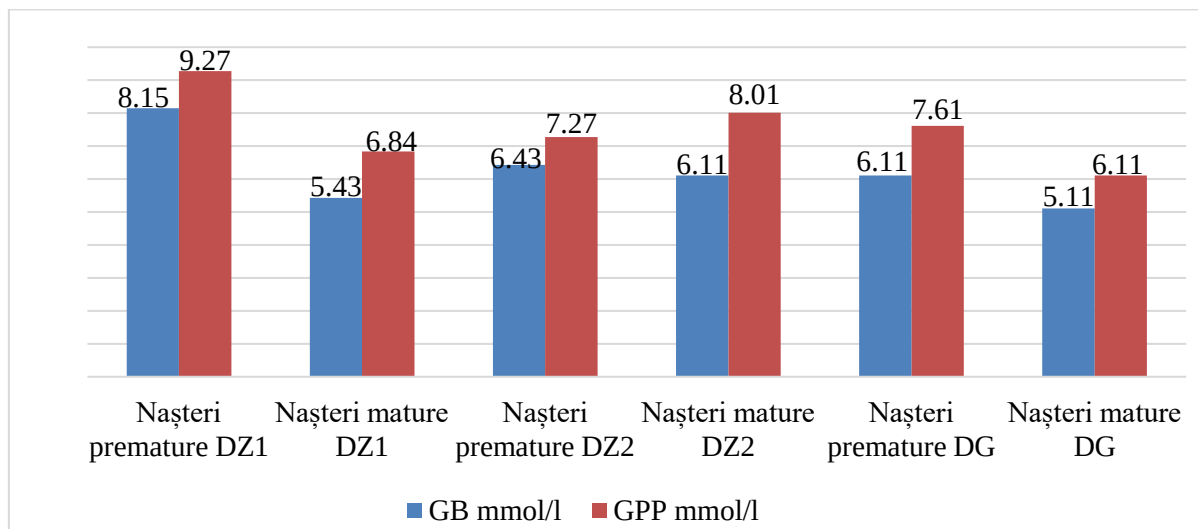


Figura 4.7. Valorile glicemice medii în funcție de termenul nașterii la femeile din subloturile de studiu (mmol/l)

Așadar, prezența corelației directe susține rolul valorilor glicemice în declanșarea prematură a nașterii la gravidele cu DZ: cu cât valorile glicemice sânt mai mari, cu atât riscul de finalizare prematură a nașterii e mai mare.

La fel a fost evaluată incidența dereglărilor morfofuncționale la nou-născuți în funcție de nivelul GB prenatală materne.

Analizând frecvența morbidității nou-născuților în funcție de nivelul GB prenatală 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% (Figura 4.8).

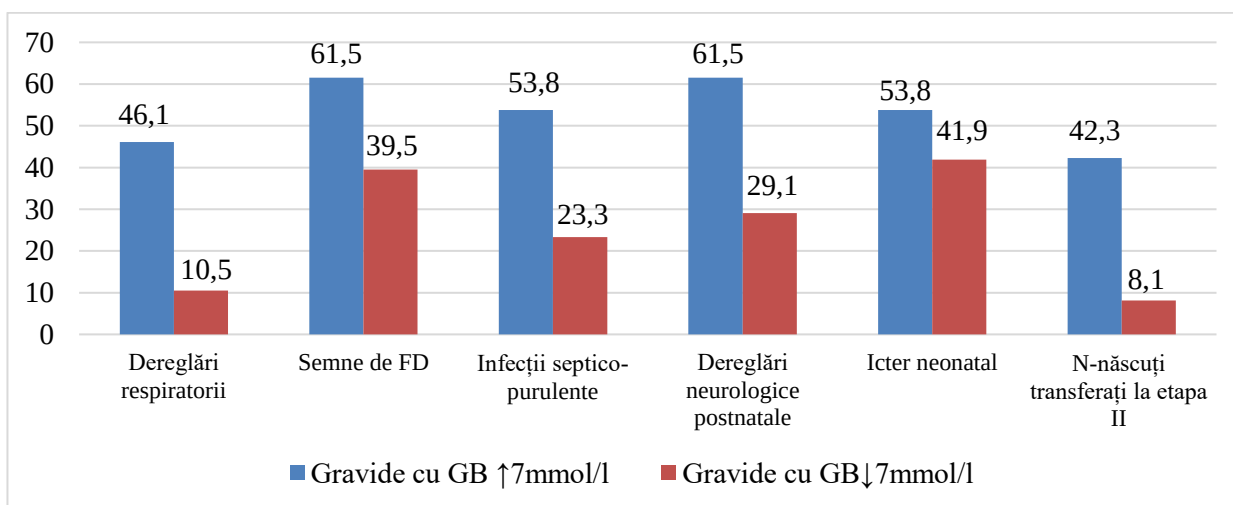


Figura 4.8. Incidența dereglărilor morfofuncționale la nou-născuți în funcție de nivelul GB prenatal la pacientele cu DZ (%)

Cele mai frecvente patologii la nou-născuți, mamele cărora au prezentat GB prenatal mai mare de 7 mmol/l a fost FD (61,5%) și dereglările neurologice postnatale. La pacientele care au prezentat GB mai mic de 7 mmol/l, aceste patologii s-au determinat în 39,5% cazuri și 29,1% cazuri corespunzător.

Controlul glicemiei la nou-născut, preponderent în primele 2 ore de viață, are importanță majoră din motivul că hipoglicemia neonatală poate induce tulburări neurologice secundate de sechele majore. În acest context, am studiat nivelul glicemiei la nou-născuții din loturile de cercetare în primele 2 ore după naștere. Din analiza rezultatelor obținute privind acest indicator, s-a apreciat că nivelul glicemiei la nou-născuți de la mamele din Lc a fost mai scăzut comparativ cu cel al nou-născuților, mamele cărora au fost în LM ($2,60 \pm 0,12$ mmol/l și $3,54 \pm 0,92$ mmol/l corespunzător, $F=37,212$, $gl=1$, $p=0,0001$). Nivelul glicemiei la nou-născuții mamelor cu DZ în primele 2 ore după naștere a variat de la 0,5 mmol/l la 7,6 mmol/l, iar la nou-născuții mamelor fără DZ, a variat de la 1,3 mmol/l la 6,0 mmol/l. Hipoglicemie (conform Protocolului Clinic Național-Hipoglicemia neonatală, 2021, se consideră glicemia mai jos de 2,6 mmol/l) la naștere au avut 52 (47,7%) copii din Lc vs. 14 (12,6%) nou-născuți din LM. Hipoglicemie severă postnatal (mai jos de 1,5 mmol/l) a fost înregistrată la 19 (36,5%) nou-născuți din LC, vs. 2 (14,3%) nou-născuți din LM.

Evaluarea nivelului glicemiei la nou-născuți în funcție de tipul DZ la mame, a constatat că acest indicator a fost de $1,55 \pm 1,29$ mmol/l (0,5 mmol/l - 2,7 mmol/l) la copiii mamelor cu DZ1;

1,95±1,28 mmol/l (1,2 mmol/l - 2,69mmol/l) la nou-născuții femeilor cu DZ2 și 1,86±1,28 mmol/l (0,7 mmol/l - 2,7 mmol/l) la nou-născuții celor cu DG (Figura 4.9).

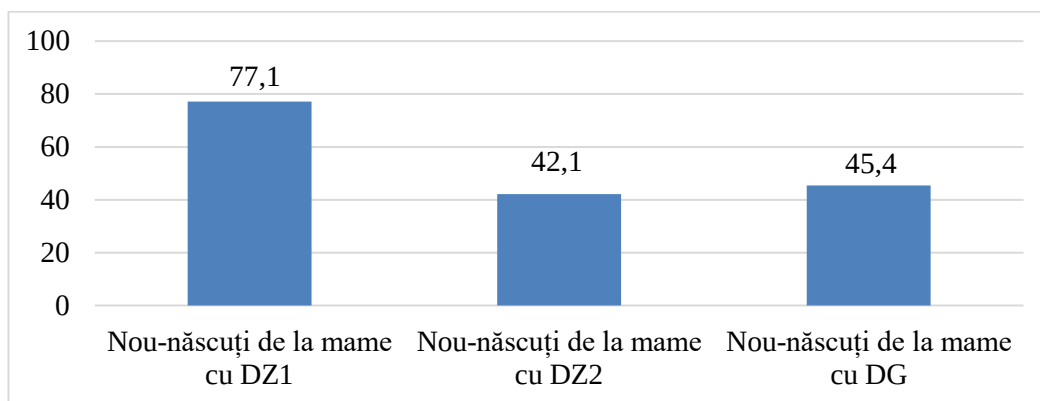


Figura 4.9. Incidența hipoglicemiei la nou-născuți în funcție de tipul DZ la mame(%)

Gravidele din L_C cu hiperglicemie bazală, marcată prenatal ($\uparrow 7$ mmol/l), au avut un risc de 4 ori mai mare, ca nou-născuții lor să dezvolte hipoglicemii postnatale (20 vs. 5 gravide). Nou-născuții din L_C, la care s-a determinat hipoglicemia neonatală, în primele 2 ore după naștere, mai frecvent prezentau ulterior tulburări de adaptare sau/și organice în perioada neonatală (Figura 4.10).

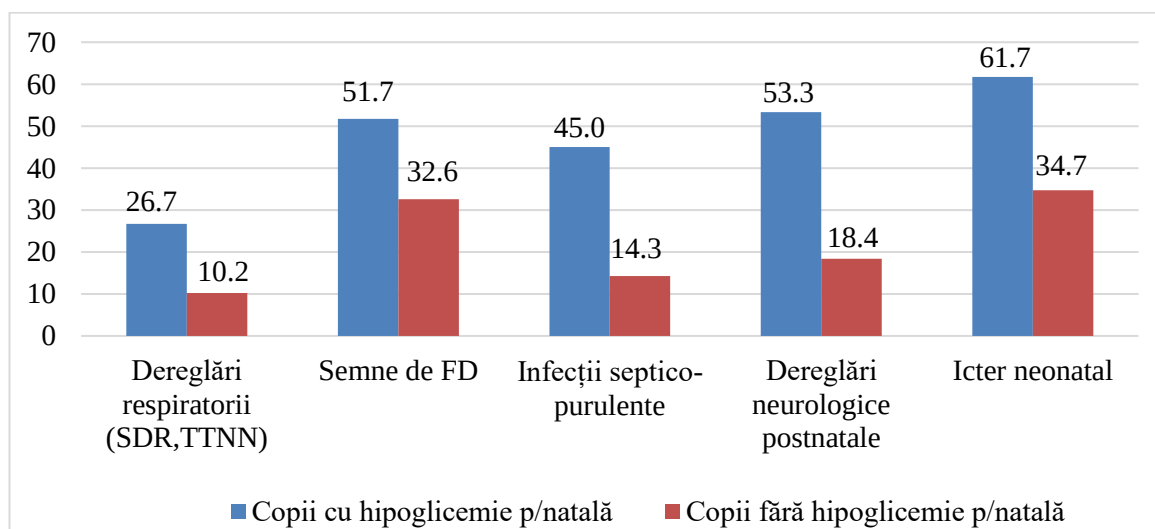


Figura 4.10. Incidența morbidității nou-născutului din mamă cu DZ în funcție de prezența hipoglicemiei neonatale în primele 2 ore după naștere (%)

Acceași tendință s-a atestat și în L_M: copiii care au dezvoltat hipoglicemii postnatale au avut mult mai frecvent modificări morfofuncționale în perioada neonatală precoce.

Nivelurile scăzute de HbA1c sunt raportate, în diferite studii, la femeile gravide diabetice și nondiabetice, probabil, din cauza scăderii GB din sânge și, de asemenea, a scăderii duratei de viață a eritrocitelor.

Din aceste considerente, ne-am propus să determinăm nivelul HbA1c în loturile cercetate în trimestrul III de sarcină.

Analiza rezultatelor obținute privind acest indicator a constatat că nivelul HbA1c a variat în limite largi pentru fiecare din cele două categorii de paciente studiate, fiind cuprins între 4,0% și 13,2 % în L_C, iar valorile individuale ale HbA1c în L_M s-au încadrat în limitele 4,0% și 6,0%. Valoarea medie a HbA1c, în L_M, a fost de 4,78±0,47 %, iar în L_C, aceasta a constituit 6,31±1,54%, Astfel, diferența dintre cele două loturi de paciente a fost statistic semnificativă (t statistic=10.056, p<0.0001).

Evaluarea acestui indicator în raport cu tipul DZ a determinat că valorile individuale a HbA1c în sublotul gravidelor cu DZ1 au fost atestate între 5,0% și 13,2%, în sublotul cu DZ2 - între 4,6% și 9,2%, iar în sublotul cu DG - între 4,0% și 10,1%.

Interacțiunea dintre valoarea medie a HbA1c în subloturile examinate este expusă în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Valoarea medie a HbA1c în funcție de tipul DZ (%)

	L_{C1}= 3 5	L_{C2}= 2 0	L_{C3}= 5 6
HbA1c, %	7,42±1,52	6,30±1,54	5,63±1,53
L _{C1} / L _{C2} - t-statistic=2.616, p=0.0116 L _{C1} / L _{C3} - t-statistic=5.443, p<0.0001 L _{C2} / L _{C3} - t-statistic=1.678, p=0.0975			

Astfel, datele studiului prezent demonstrează faptul că, pentru gravidele cu DZ pregestațional, este caracteristic un nivel mai mare al HbA1c.

În continuare, ne-am propus să analizăm nivelul HbA1c în raport cu hiperglicemia cronică la gravidele cu DZ. În cadrul cercetării, am stabilit că, la respondentele cu forme decompensate de DZ, au fost înregistrate valori mai înalte ale HbA1c în raport cu gravidele având forme compensate de DZ (7,64±1,52% vs. 5,54±1,54%, t-statistic=8.475, p<0.0001).

Un aspect similar a fost apreciat și pentru cazurile cu diverse complicații vasculare diabetice la respondentele lotului de cercetare. Astfel, am constatat un nivel mai mare al HbA1c la gravidele având complicații diabetice vs. cele cu evoluție ușoară (7,46±1,55% comparativ cu 6,29±1,54%).

Un alt aspect studiat a fost determinarea nivelului HbA1c la respondentele cu DZ care au născut copii cu malformații congenitale. Astfel, am constatat că, din 7 anomalii depistate postnatal în L_C, în 5 cazuri, la paciente, HbA1c a fost ≥ 6,5% (valorile individuale s-au încadrat în limitele 6,5% și 8,7%), la ele constatându-se și anomalii mai severe; la cele care au avut HbA1c ≥ 8% (2 cazuri), anomaliile au fost cele mai grave și multiple (SNC, SCV, sistemul osteoarticular). În lotul-

martor, HbA1c la mamele care au născut copii cu anomalii a variat în limitele 4,3% și 5,3%.

Evaluarea relației dintre HbA1c și termenul sarcinii la naștere a evidențiat prezența unei corelații în lotul respondentelor cu DZ, care au născut prematur. Gravidele din L_C, care au născut prematur (mai frecvent nașterile au fost declanșate din cauza complicațiilor materne sau fetale), au avut date de diabet instabil glicemic, confirmat și prin valorile HbA1c mai mari vs. cele care au născut la termen. În L_M, nu s-au constatat diferențe.

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 dislipidemii. În acest context, scopul nostru a fost determinarea și compararea modificărilor metabolismului lipidic la gravidele incluse în studiu și în raport cu tipul DZ.

Rezultatele cercetării au evidențiat diferențe între nivelul valorilor TG la gravidele cu DZ în raport cu cele din L_M (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Statutul lipidic la respondentele din loturile 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. Gestantele cu DZ au avut o ușoară creștere a LDL-colesterolului, iar HDL-colesterolul a fost statistic semnificativ mai mic, comparativ cu femeile fără DZ.

Mai multe studii de specialitate au observat asocieri între hiperglicemia maternă, obezitate și complicațiile maternofetale. Reieșind din aceste considerente, în continuare, am evaluat metabolismul lipidic prenatal al gravidelor din loturile de studiu în raport cu greutatea corporală.

Astfel, s-a constatat că femeile obeze din ambele loturi au avut dereglări mai mari ale metabolismului lipidic, comparativ 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, comparativ cu cele obeze și normoglicemice. TG s-au dovedit a fi mai mari la respondentele L_C având obezitate comparativ cu gravidele L_M cu obezitate și un nivel mai jos de HDL - colesterol s-a depistat la gestantele obeze cu diabet zaharat (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Statutul lipidic al respondentelor obeze din loturile de cercetare (mM/L)

Lipidograma	L_C = 64	L_M = 38	t statistic, p
TG	2.68±0.86 (1,87-5,26)	2.27±0.32 (1,87-2,71)	2.820 0.0058
Colesterol total	9.16±1.35 (6,45-11,97)	10.53±0.81 (9,35-11,48)	5.672 < 0.0001
LDL-colesterol	4.72±0.93 (2,8-7,43)	4.54±0.48 (3,59-5,12)	1.107 0.2709
HDL-colesterol	1.72±0.67 (0,41-3,39)	2.29±0.58 (1,64-2,91)	4.361 < 0.0001

Analiza rezultatelor obținute privind metabolismul lipidic în raport cu tipul DZ 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}) (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Statutul lipidic la respondentele cu DZ în funcție de tipul maladiei (mM/L)

Lipidograma	L_{C1} = 35	L_{C2} = 20	L_{C3} = 57	L_{C1}/ L_{C2}	L_{C1}/ L_{C3}	L_{C2}/ L_{C3}
				t statistic, p		
TG	2,53±0.08 (1,82-4,22)	3,09±0.24 (1,94-5,26)	2,77±0.12 (1,75-5,68)	12.698; < 0.0001	10.478; < 0.0001	7.734 < 0.0001
Colesterol total	9,13±0,24 (4,88-11,97)	8,30±0,31 (6,45-11,69)	9,14±0,17 (7,06-11,78)	11.081 < 0.0001	0.234 0.8158	15.082 < 0.0001
LDL-colesterol	4,92±0.19 (1,38-7,43)	4,84±0,26 (2,80-7,01)	4,69±0,10 (2,90-6,25)	1.311 0.1955	7.600 < 0.0001	3.680 0.0004
HDL-colesterol	1,48±0.13 (0,47-3,25)	1,24±0.87 (0,41 -1,8)	1,69±0,88 (0,48-3,44)	1.612 0.1129	1.333 0.1859	1.929 0.0575

Un alt aspect studiat a fost evaluarea modificărilor metabolismului lipidic prenatal al gravidelor din loturile de cercetare în funcție de momentul nașterii și corelarea cu datele antropometrice ale nou-născuților (Tabel A3.1, A3.2). Astfel, am constatat că evaluarea statutului lipidic prenatal al gravidelor din loturile de cercetare în funcție de termenul de sarcină la naștere și datele antropometrice ale nou-născuților a evidențiat o corelare pozitivă doar pentru TG și HDL-colesterol. Valorile serice cele mai crescute ale TG la gravidele din L_C au fost la cele care au născut prematur feți mai mari de percentila 90. Diferențe semnificative în modificările TG în L_M, în funcție de termenul de sarcină la naștere și statutul nou-născutului, nu au fost evidențiate.

Nivelul seric cel mai mic al HDL-colesterolul s-a apreciat la gravidele cu DZ, care au născut feți mari pentru vârsta gestațională, preponderent la cele care au născut prematur. În L_M, nu s-a determinat o corelare a acestui indicator cu masa fătului și cu termenul de gestație.

Analiza modificărilor metabolismului lipidic prenatal al gravidelor cu DZ, care au născut prematur, în funcție de tipul DZ, a arătat că valori serice crescute ale TG s-au apreciat la gravidele din toate 3 subloturi care au născut feți mari pentru VGD, comparativ cu cele cu DZ, care au născut feți cu masa normală (adecvată vârstei gestaționale), cele mai mari regăsindu-se la respondentele cu DZ2 și DG (Figura 4.11).

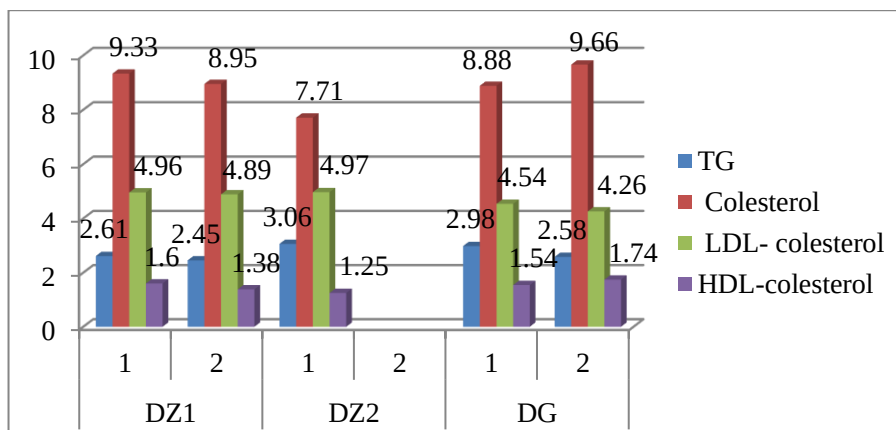


Figura 4.11. Statutul lipidic prenatal la gravidele din Lc, care au născut prematur (mM/L)

Grupul 1 – gravide cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentila 90)

Grupul 2 – gravide cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90)

O ușoară creștere a LDL-colesterolului se atestă la respondentele L_{C1} și L_{C2} (formele preexistente sarcinii), care au născut prematur feți mari pentru VGD, iar cel mai mic nivel de HDL-colesterol se apreciază la gravidele cu DZ2

La gravidele cu DZ, care au născut la termen, nu s-a observat aceeași tendință pentru TG ca la femeile care au născut prematur (Figura 4.12).

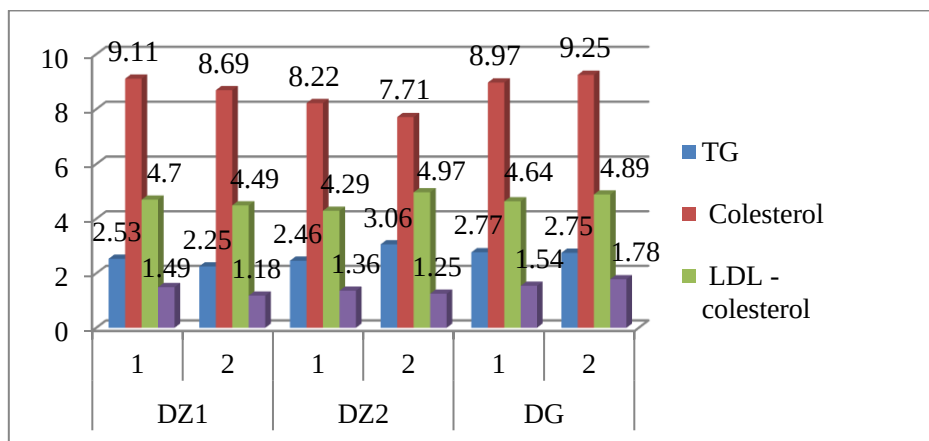


Figura 4.12. Statutul lipidic prenatal la gravidele din Lc, care au născut la termen (mM/L)

Grupul 1 –gravide cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentila 90)

Grupul 2 – gravide cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90)

Excepție a fost la L_{C1} (DZ1), TG au fost mai mari la cele care au născut feți mari pentru VGD. LDL-colesterolul a fost mai mare la cele cu DZ1, care au născut copii mari pentru VGD, iar HDL-colesterolul mai mic la cele cu DZ preexistent (L_{C1} și L_{C2}) care au născut feți cu masă normală

Evaluarea statutului lipidic al nou-născutului postnatal în loturile de cercetare nu a constatat diferențe statistice între copii din mame cu DZ și fără DZ. Statutul lipidic al nou-născuților din loturile de cercetate este prezentat în figura 4.13.

Examinarea valorilor lipidelor la nou-născuții din mame cu diferite forme de DZ a evidențiat totuși unele particularități. TG, colesterolul total, LDL-colesterolul au fost mai mari la nou-născuții din mame cu DZ1, ca fiind forma cea mai gravă și de durată a DZ, cu variate consecințe ulterioare posibile pe termen lung pentru copii (obezitate în copilărie, DZ etc.).

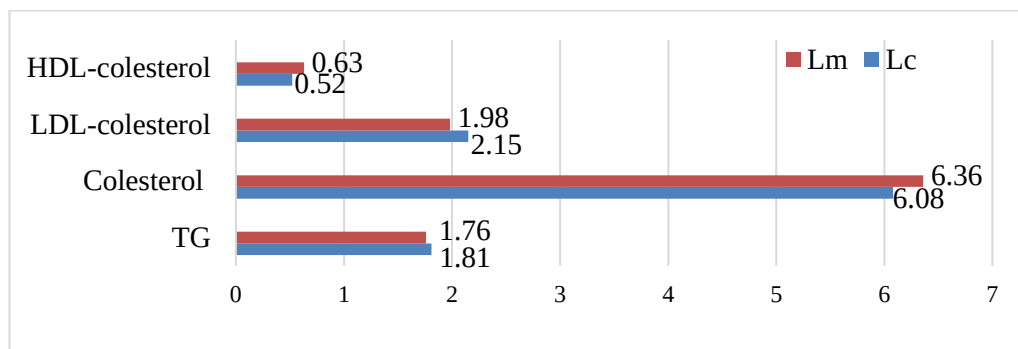


Figura 4.13. Statutul lipidic al nou-născuților din loturile de cercetate (mmol/L)

$L_{C/LM}$ - TG - $F=0.819$, $gl=1$, $p=0,367$

$L_{C/LM}$ -Colesterol total- $F=1.909$, $gl=1$, $p=0,16$

$L_{C/LM}$ -LDL colesterol- $F=2.675$, $gl=1$, $p=0,103$

$L_{C/LM}$ -HDL colesterol - $F=0.200$, $gl=1$, $p=0,685$

Deși hiperglicemia e cert recunoscută ca mecanism principal în patogenia complicațiilor DZ, chiar și un control glicemic adecvat este asociat cu dezvoltarea lor. Cercetările ultimilor ani arată că stresul oxidativ poate avea un rol important în patogenia DZ, inclusiv a DG și în apariția complicațiilor materne și fetale la gravidele diabetice.

Conform studiului nostru, gravidele cu DZ au fost expuse mai accentuat stresului oxidativ, comparativ cu gestantele fără DZ. Producerea excesivă de specii reactive de oxigen este atribuită creșterii peroxidării lipidelor, glicării proteinelor și autooxidării glucozei într-un mediu hiperglicemic.

Astfel, s-a constatat, în general, mărirea semnificativă în serul sangvin a gravidelor cu DZ vs. cele din LM a : DAM ($F=43.155$, $gl=1$, $p=0,0001$); PPOA ($F=17.469$, $gl=1$, $p=0,0001$); AIM ($F=145.283$, $gl=1$, $p=0,0001$).

Deopotrivă, AGE 330,390 ($F=90.613$, $gl=1$, $p=0,0001$) și AGE 370,440 ($F=11.053$, $gl=1$, $p=0,001$), în cercetarea noastră, a fost mai mic la gravidele cu DZ comparativ cu cele fără DZ, ceea ce ne confirmă faptul că sarcina în general, mai ales din cauza cerinței crescute de oxigen și a nivelului ridicat de mitocondrii în placentă, este o stare ce prezintă sensibilitate mărită pentru stresul oxidativ.

DZ induce și stresul oxidativ la făt. Variațiile în biomarkerii stresului oxidativ, observate la gravidele diabetice, au fost paralele cu cele constatate la copiii lor. Astfel că DAM ($F=33.220$, $gl=1$, $p=0,0001$); PPOA ($F=9.874$, $gl=1$, $p=0,0001$); AIM ($F=67.284$, $gl=1$, $p=0,0001$) au fost semnificativ mai mari la nou-născuții mamelor cu DZ vs. copiii celor fără DZ. AGE 331,390 ($F=37.185$, $gl=1$, $p=0,0001$) și AGE 370,440 ($F=98.211$, $gl=1$, $p=0,0001$), în studiul nostru, la nou-născuții mamelor cercetate, au fost mai mari în L_M comparativ cu L_c (Tabelul 4.12.).

Tabelul 4.12. Parametrii stresului oxidativ prenatal la gravidele din loturile de cercetare și la nou-născuții lor

Parametrii Stresului oxidativ	Serul sangvin matern prenatal		Serul sangvin al cordonului ombilical	
	$L_c = 112$	$L_M = 112$	$L_c = 109$	$L_M = 111$
	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS
DAM (μ M/L) IIQ	8,96 $\pm$ 0,21 (5,17-17,29)	7,24 $\pm$ 0,15 (3,58-10,33)	7,46 $\pm$ 2,11 (3,78-15,7)	5,88 $\pm$ 1,45 (3,38-9,74)
PPOA (μ M/L) IIQ	88,99 $\pm$ 2,64 (39,31-186,12)	76,25 $\pm$ 1,51 (51,39-116,74)	63,31 $\pm$ 25,15 (41,2-176,65)	56,91 $\pm$ 8,67 (45,94-69,86)
AIM (mM/L) IIQ	0,54 $\pm$ 0,01 (0,387-0,625)	0,45 $\pm$ 0,01 (0,294-0,557)	0,56 $\pm$ 0,11 (0,406-0,684)	0,44 $\pm$ 0,01 (0,324-0,528)
AGE 330,390 (μ M/L); IIQ	245,65 $\pm$ 9,03 (54,45-528,88)	366,68 $\pm$ 8,94 (181,6-524,06)	264,49 $\pm$ 110,45 (43,66-634,3)	341,97 $\pm$ 92,63 (190,9-544,48)
AGE 370,440 (μ M/L); IIQ	421,88 $\pm$ 16,11 (155,21-979,23)	487,99 $\pm$ 11,64 (239,37-679,77)	319,15 $\pm$ 115,43 (72,71-549,8)	475,53 $\pm$ 125,84 (145,91-755,3)

Examinarea pe subploturi a evidențiat, la tipurile de DZ la care insulinoresistența este unul din mecanismele de bază etiopatogenetice (DZ2 și DG), valori mai mari pentru produsele de degradare lipidică și produșii proteici de oxidare avansată, comparativ cu DZ1, și anume: DAM 9,50 $\pm$ 0,76 μ M/L și 9,15 $\pm$ 0,27 μ M/L vs. 8,33 $\pm$ 0,24 μ M/L ($p<0.0001$); PPOA 113,43 $\pm$ 9,62 μ M/L și 85,10 $\pm$ 2,42 μ M/L vs. 81,38 $\pm$ 3,93 μ M/L ($p=0.0024$). Diferențe semnificative pentru AIM pe subploturi nu au fost, și anume 0,54 $\pm$ 0,01mM/L pentru gestantele cu DZ1 și DG și 0,55 $\pm$ 0,12 mM/L pentru gravidele cu DZ2 ($p=0,54$). Analiza pe subploturi a parametrilor stresului oxidativ la nou-născuți nu a stabilit diferențe semnificative din punc de vedere statistic.

La cercetarea statutului antioxidant enzimatic, am constatat o majorare semnificativă statistic la gestantele cu DZ vs. cele din LM a: SOD ($F=70.165$, $gl=1$, $p=0,0001$); Cuprac ($F=18.23$, $gl=1$, $p=0,0001$); GST ($F=26.231$, $gl=1$, $p=0,0001$). Diferențe semnificative pentru AAT cu ABTS n-au fost observate ($F=24.187$, $gl=1$, $p=0.2319$).

Aceleași tendințe s-au constatat și la nou-născuții mamelor cercetate: SOD ($F=68.145$, $gl=1$, $p=0,0001$); Cuprac ($F=35.714$, $gl=1$, $p=0,0001$). Diferențe semnificative pentru AAT cu ABTS ($F=2.148$, $gl=1$, $p=0,2419$) și GST ($F=2.136$, $gl=1$, $p=0,2454$) n-au fost observate.

Creșterea nivelului antioxidantilor la gravidele cu DZ sugerează răspunsul compensator la creșterea nivelurilor radicalilor liberi. Marcherii activității antioxidante la gravidele din loturile de cercetare prenatal și la nou-născuții lor pot fi observați în tab. 4.13. Cercetarea pe subloturi a markerilor activității antioxidante atât a gravidelor, cât și a nou-născuților din Lc nu au evidențiat diferențe statistic importante.

Tabelul 4.13. Parametrii activității antioxidante la gravidele din loturile de cercetare prenatal și la nou-născuții lor

Markeri ai activității antioxidante	Serul sangvin matern prenatal		Serul sangvin al cordonului ombilical	
	Lc = 112	L _M = 112	Lc = 109	L _M = 111
	Media±DS	Media±DS	Media±DS	Media±DS
SOD (u/c) IIQ	938,94±17.11 (322,7-1273,05)	763,24±11,74 (425,5-965,98)	922,04±216,38 (450,3-1269,5)	685,15±161,51 (230,5-982,3)
Cuprac (mM/L); IIQ	1,43±0,15 (0,33-6,35)	0,77±0,33 (0,33-1,58)	1,52±1,32 (0,33-5,79)	0,71±0,02 (0,33-1,45)
AAT cu ABTS (mM/L); IIQ	0,54±0,09 (0,325-0,652)	0,51±0,04 (0,435-0,582)	0,56±0,09 (0,493-0,609)	0,55±0,06 (0,513-0,625)
GST (nM/sL) IIQ	37,94±1,51 (12,41-73,74)	28,97±0,01 (9,65-42,73)	33,29±14,05 (12,41-73,05)	35,34±11,99 (15,9-64,09)

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. Vârsta medie a respondentelor cu diabet zaharat a fost de $30,57 \pm 0,6$ ani. Pe subloturi, cele mai în vârstă au fost gravidele cu diabet tip 2 ($34,05 \pm 1,1$ ani). În aceeași subgrupă, s-a constatat mai frecvent anamneza somatică agravată și excesul masei corporale pregravidar, ceea ce corespunde cu factorii de risc uzuali pentru apariția diabetului zaharat.
2. Studiul nostru a constatat o rată înaltă a spitalizărilor gestantelor cu diabet zaharat (în secțiile de patologie a sarcinii și/sau specializate) pe parcursul sarcinii în comparație cu gestantele fără această patologie (56,2% vs. 17,0%, $\chi^2 = 37.244$, $gl=1$, $p=0.0001$), fiind determinate de decompensarea diabetului zaharat, de acutizarea maladiilor cronice, mai frecvent a pielonefritei cronice sau a complicațiilor sarcinii (iminență de întrerupere a

sarcinii - 46,4%, disgravidii precoce - 44,6%, stări hipertensive induse de sarcină - 27,7%). Aderarea gravidelor cu diabet pregestațional la prescripțiile medicale a fost una bună, dar acest fapt nu a influențat semnificativ rezultatele materne sau perinatale, ele fiind dictate de gravitatea bolii sau de lipsa compensării glicemice preconcepționale. În cazul diabetului gestațional, femeile depistate precoce și supravegheate adecvat au fost mai compliante la tratament, glicemic mai compensate și au avut rezultate perinatale mai bune.

3. Diabetul zaharat acționează nefavorabil asupra termenului și modalității de finalizare a nașterii. Rata înaltă a nașterilor premature la respondentele cu diabet zaharat (42,0%) este dictată de declanșarea lor în interes fetal sau matern (36,6%). Sarcina a fost rezolvată prioritar prin operație cezariană la gravide cu diabet zaharat (75,9%), ca indicații de bază fiind: fetopatia diabetică (50,6%), preeclampsia severă (15,3%), cicatriciu pe uter ca indicație unică sau în asociere cu diferite indicații, altele decât fetopatia diabetică (11,8%), hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului (7,0%), diabetul zaharat propriu-zis (3,5%), la femeile cu forme grave ale bolii și cu multiple complicații vasculare.
4. La femeile cu diabet zaharat, s-au născut mai frecvent copii prematuri (41,1%), cu un nivel mai înalt de morbiditate perinatală: sindromul detresei respiratorii, infecții neonatale, malformații congenitale. Semne de fetopatie diabetică au prezentat jumătate din nou-născuții de la mame diabetice (44,6%), fiind mai frecventă la copiii femeilor cu diabet preexistent sarcinii (tip 1 și 2), și anume 60% și 50% respectiv și doar în 1/3 cazuri la cei de la respondentele cu diabet gestațional (33,3%).
5. Nivelul glicemiei la gestantele cu diabet zaharat a corelat cu termenul declanșării nașterii (naștere prematură sau la termen) cu prezența unei corelații de intensitate moderată spre bună, directă ($r = 0,614$, $p = 0,0317$, $R^2 = 37,7\%$). La femeile care au născut copii cu semne de fetopatie diabetică, s-au înregistrat glicemii mai mari, comparativ cu femeile care au născut copii fără semne de fetopatie diabetică, atât pentru glicemia bazală ($6,66 \pm 1,92 \text{ mmol/l}$ vs. $5,67 \pm 1,92 \text{ mmol/l}$, $t\text{-statistic} = 2.713$, $p = 0.0077$), cât și pentru cea postprandială ($8,02 \pm 2,20 \text{ mmol/l}$ vs. $6,84 \pm 2,20 \text{ mmol/l}$, $t\text{-statistic} = 2.822$, $p = 0.0057$).
6. Gravidele cu diabet zaharat au prezentat modificări semnificative ale metabolismului lipidic. Am constatat mărirea trigliceridelor, a lipoproteidelor cu densitate joasă și micșorarea lipoproteidelor cu densitate înaltă, acestea fiind mai evidente la femeile cu obezitate. Gestantele cu diabet zaharat au fost expuse stresului oxidativ, determinând mărirea semnificativă în serul sangvin a: dialdehidei malonice ($F = 43.155$, $gl = 1$,

p=0,0001); produşilor proteici de oxidare avansată (F=17.469, gl=1, p=0,0001); albuminei ischemic modificate (F=145.283, gl=1, p=0,0001). Cercetarea statutului antioxidant enzimatic a constatat o majorare semnificativă statistic a: superoxiddismutazei (F=70.165, gl=1, p=0,0001); puterii antioxidante cupric reduse (F=18.23, gl=1, p=0,0001); glutation S- transferazei (F=26.231, gl=1, p=0,0001), ca răspuns compensator la creşterea nivelului radicalilor liberi.

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

Diabetul zaharat, prezent în timpul sarcinii, indiferent dacă este pregestațional sau gestațional, poate fi responsabil pentru o serie de modificări în modul de funcționare sau în structura placentei. Placenta diabetică prezintă un interes aparte prin faptul că leziunile placentare pot fi responsabile de incidența crescută a complicațiilor fetale, care apar în sarcinile complicate cu DZ. În același timp, un rol important în evaluarea fătului și a sistemului placentă-făt prenatal îi revine examenului ecografic. Deși USG reprezintă un instrument valoros pentru calcularea MEF și evaluarea creșterii fetale deviante în scopul finalizării sarcinii la timpul oportun, MEF poate avea, uneori, o eroare mai mult de 1000g, comparativ cu masa copilului la naștere.

Prin prisma celor expuse, ținta studiului nostru a constat în elucidarea atât a particularităților ultrasonografice a feților și anexelor fetale, cât și a celor morfostructurale postnatal la sarcinile complicate cu diabet preexistent și gestațional, cu aprecierea unor markeri ultrasonografici, morfometrici și morfologici predictivi, pentru a scădea numărul și gravitatea complicațiilor materne și fetale în contextul patologiei diabetice materne.

5.1. Examenul ecografic în sarcina cu diabet zaharat

Cu scopul concretizării posibilităților diagnosticului ultrasonografic a FD, au fost examinate USG prenatal: 104 (92,8%) gravide din L_C și 103 (92,0%) gravide din L_M .

S-au constatat prenatal ecografic rezultatele: la 60 (57,7%; 95% ÎÎ:48,2049-671951) de feți din L_C , MEF a fost >90P, din care postnatal, la 13 (12,5%; 95% ÎÎ:6,1438-18,8562) nou-născuți, valorile percentile de greutate au fost normale pentru vârsta gestațională dată, deci nu s-a confirmat greutatea mare, iar 6 (5,8%; 95% ÎÎ:1,3076-10,2924) nou-născuți, la care postnatal s-a înregistrat masa mare pentru vârsta gestațională, USG efectuată prenatal n-a determinat acest fapt. În L_M , MEF la USG >90P a fost la 9 (11,6%) feți, postnatal fiind normală doar la 1 (1%) din acești nou-născuți (la 8 a corespuns rezultatelor USG prenatale); la fel, doar la 1 (1,0%) copil care s-a născut cu greutate mare pentru vârsta gestațională dată, USG a fost estimat < 90P. Diferența între loturi a fost substanțială, preponderent în contextul hiperdiagnosticării feților cu masă mare pentru vârsta gestațională dată (12,5% în L_C versus 1% în L_M : 95% ÎÎ 4.8412% - 19.2624%, $\chi^2=10.779$, gl=1, $p = 0.0010$; și 5,8% în L_C versus 1% în L_M : 95% ÎÎ 0.5416% - 11.1120%, $\chi^2 = 3.601$, gl=1, $p = 0.0578$), acest fapt condiționând uneori luarea deciziei greșite față de momentul și modalitatea finalizării sarcinii. Studiarea parametrilor biometriei fetale prenatal a scos în evidență unele particularități legate de asocierea DZ cu sarcina (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Parametrii de bază ai biometriei fetale prenatale >90P pentru VGD în loturile de cercetare (abs ., %)

Parametri ai biometriei fetale >90	L _C =104	L=103	95% ÎÎ	X ² , gl=1	p
HC	15 (14,4%)	9 (8,7%)	-3.2138% - 14.6851%	1,636	0.2009
AC	46 (44,2%)	3 (2,9%)	30.7106% - 51.0707%	48,647	<0.0001
FL	29 (27,9%)	11 (10,7%)	6.4810% - 27.5726%	9,766	0.0018

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. Observăm o macrosomie de tip asimetric (marirea preponderentă a AC) în L_C comparativ cu L_M, ceea ce în conformitate cu datele de literatură, este specific copiilor cu FD, și anume mărirea greutateii fătului din contul majorării masei totale a țesuturilor moi și a edemului prezent în ele.

Totodată, am constatat că nou-născuții din L_C, la care HC, FL a fost >90P în majoritatea cazurilor, au avut și AC >90P, deci au avut macrosomie de tip simetric. În L_M, nu a fost observată macrosomia de tip asimetric, fiind, de obicei, cea de tip simetric, constituțională, dependentă de densitatea osoasă și masa musculară (toți parametrii biometrici măriți proporțional).



Figura 5.1. Biometria fetală. Dimensiunile capului fetal (BPD, HC), apreciate la o gravidă cu DG

Evaluarea pe subloturi a evidențiat AC mai frecvent disproporționat la feții gravidelor cu DG (L_{C3})- 50,0%, vs. 38,2% la DZ1 (L_{C1}) și 38,9% la DZ2 (L_{C2}), postnatal constatându-se, în

acest grup, cei mai mulți copii cu valori percentile de greutate mai mari de P90 (Figura 5.1- 5.3).

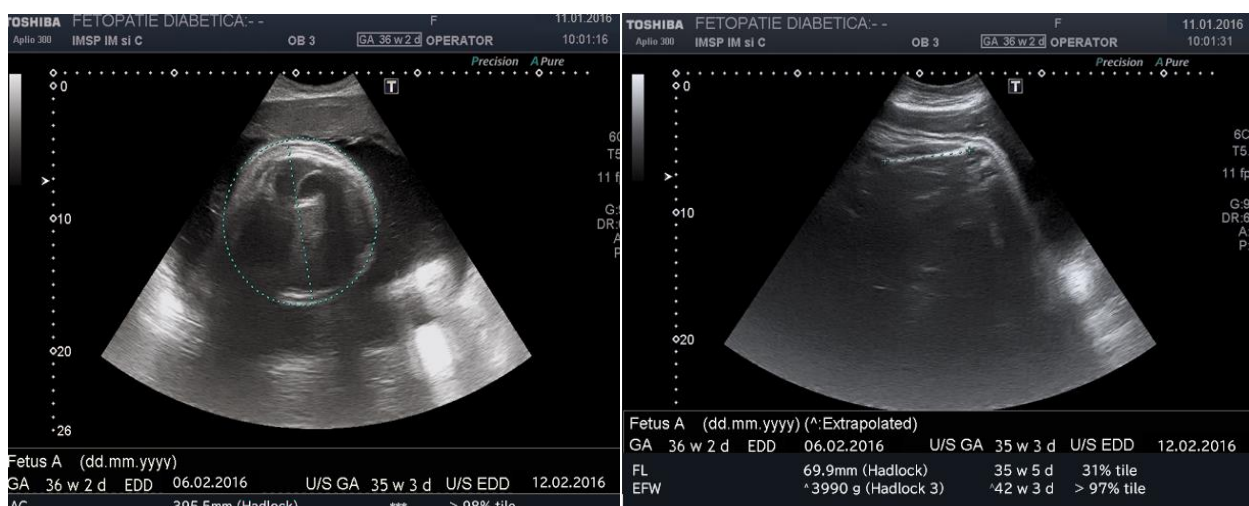


Figura 5.2. Aspecte ale biometriei fetale ecografice. A. Diametrul abdomenului fetal (AC), măsurat USG prenatal la gravidă cu DG; **B.** Lungimea femurului măsurat USG prenatal la gravidă cu DG

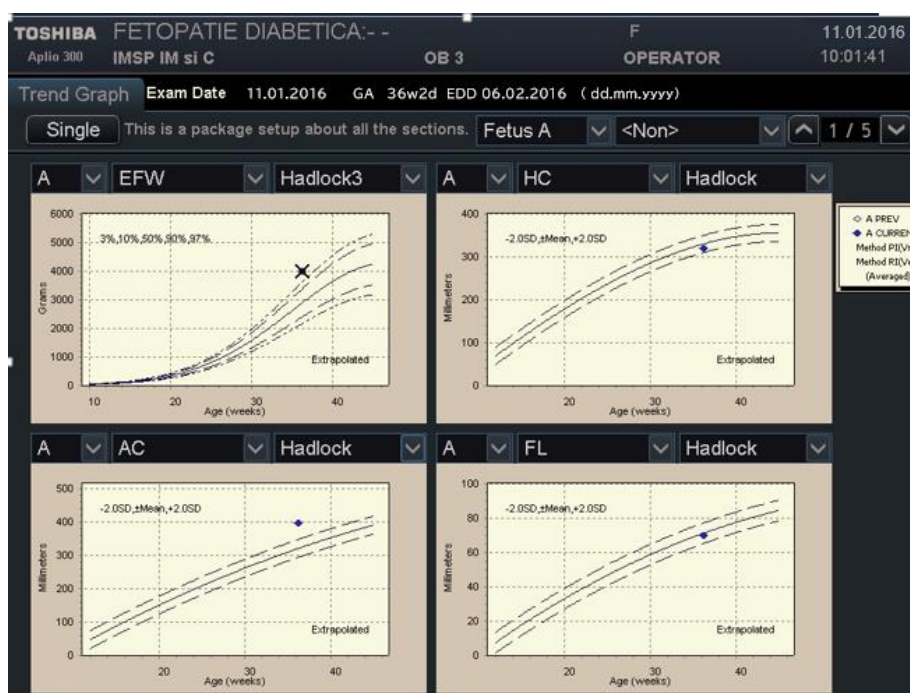


Figura 5.3 Curbele de creștere individuală a biometriei fetale la gravidă cu DG

Evaluarea numărului de feți cu AC>90P USG prenatal în depedență de finalizarea sarcinii prematur sau matur nu a arătat diferențe statistice (95% IÎ -3.1297% - 33.7259%, $\chi^2 = 2.624$, gl.=1, p = 0.1053).

Suplimentar, au fost analizați unii coeficienți ai dezvoltării proporționale a fătului, pentru a vedea valoarea predictivă a lor în dezvoltarea macrosomiei și anume: raportul HC/AC și AC/FL.

În general, nu am constatat o modificare cu semnificație statistică pentru raportul HC/AC în L_C vs L_M , și anume $0,94 \pm 0,31$ ($0,8-1,11$) vs. $0,98 \pm 0,36$ ($0,88-1,19$) (95% ÎÎ 0.0520 - 0.1320, $t=0.857$, $p = 0.3925$).

În studiul nostru, raportul AC/FL a fost mai mare în L_C vs. L_M : $4,92 \pm 0,98$ ($4,3-5,77$) vs $4,65 \pm 0,84$ ($4,23-5,07$), astfel constatând o diferență statistic semnificativă între loturi (95% ÎÎ 0.5202 -0.0198, $t=-2.127$, $p = 0.0346$).

Luând în calcul diferența semnificativă a AC în loturile de cercetare, am considerat oportun să estimăm care ar fi riscurile de a naște copii cu masă mare pentru vârsta gestațională și a celor cu FD în L_C :

1. Riscul de a naște copii cu masa mare pentru VGD ($>90P$):

Din 46 de feți cu $AC > 90P$ la USG prenatal, 39 (84,8%) de noi născuți au avut, la naștere, valori ai percentilei de greutate sporite pentru VGD.

Deci 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, $p < 0.0001$). Evaluarea USG ca metodă de diagnostic prenatal a copiilor mari pentru VGD a constatat o sensibilitate (Se) și o specificitate (Sp) înaltă (Se=84,8%, 95% ÎÎ :0.718-0.924; Sp 77,6% 95% ÎÎ: 0.653 - 0.864). Valoarea predictivă pozitivă (VPP) a fost de 75% (95% ÎÎ: 0.618 - 0.848).

2. Riscul de FD la naștere:

Din 46 de nou-născuți (evaluați USG prenatal), la care la naștere s-au constatat, la naștere, semne fenotipice de FD și /sau visceromegalie - 32 de feți (69,6%;) au înregistrat la USG prenatal $AC > 90P$, fiind toți confirmați la naștere cu masa mare pentru VGD (conform valorilor percentilei de greutate); iar 14 (30,4%) au fost cu $AC < 90P$, fiind mari pentru VGD la naștere doar jumătate din ei (7 copii).

Cei născuți fără semne de FD (58 de nou-născuți) au avut $AC > 90P$ prenatal USG în 14 (24,1%) cazuri, doar jumătate (7) fiind la naștere mari pentru VGD, iar 44 (75,9%) de copii au avut $AC < 90P$ ecografic; la naștere, doar 6 din ei au fost mari pentru VGD dată.

Deci 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, $p < 0.0001$). Sensibilitatea (Se) și specificitatea (Sp) metodei USG în determinarea prenatală a semnelor de FD s-a dovedit a fi mai mică (Se=69,6%, 95% ÎÎ :0.552 - 0.809; Sp 75,9% 95% ÎÎ :0.635 - 0.85). Valoarea predictivă pozitivă (VPP) pentru acest indicator a fost de 69,6% (95% ÎÎ: 0.552 - 0.809).

Analizând datele USG, am stabilit că placenta diabetică, predilectă în DZ decompensat, a fost caracterizată prin placentomegalie, dilatarea spațiilor intervilozitare cu prezența edemului

placentar, semne de tromboză intervilozitară sau subcorială, date confirmate ulterior la examenul morfologic (Fig 5.4.)



Figura 5.4. Aspecte ecografice ale morfologiei placentei (placentomegalie, spații hipoechoice în parenchimul placentar, lacuri venoase în vecinătatea membranei bazale)

Sarcina diabetică se asociază frecvent cu polihidramnios depistat ecografic. În studiul nostru, polihidramnios s-a constatat în 38,5% (40 cazuri) la gravidele din L_C în raport cu 4,9% (5 cazuri) în L_M , cu o diferență statistic semnificativă între loturi (95% ÎI 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% ÎI: 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% ÎI: 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, $p=0.0038$). În cazul AC fetal $<90P$ (58 cazuri), polihidramniosul s-a determinat mai rar, și anume în 12 (20,7%; 95% ÎI:10,1818-31,2182) cazuri. În acest grup, am constatat postnatal 3 copii mari pentru VGD și 5 cu semne de FD.

În concluzie, putem puncta că rolul ecografiei în trimestrul III de sarcină la pacientele diabetice este substanțial, cu predilecție pentru prezicerea copiilor mari pentru VGD și a celor

cu FD, iar asocierea unor marcheri ecografici (AC>90P, polihidramnios, placentomegalie) mărește probabilitatea acestor complicații postnatale.

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

Studiul realizat a inclus cazuri cu DZ pregestațional (DZ1, DZ2) și DG, care au constituit lotul de cercetare (L_C), fiind analizate particularitățile morfologice de macroscopie și microscopie a complexului placentar în coraport cu lotul-martor (L_M) - complexe placentare selectate din nașteri fără DZ sau alte morbidități. Rezultatele obținute și evaluate în L_M au actualizat cunoașterea indicilor morfometrici și profilul morfologic macroscopic și arhitectural al placentei în perioada gestațională 28^{+0} - 41^{+6} s.g. examinată.

Particularități ale indicilor morfometrici și ale profilului macroscopic placentar. Examinările placentelor din nașteri incluse în L_M a stabilit modelul macroscopic al morfologiei complexului placentar, caracterizat prin disc placentar de formă rotundă și/sau ușor ovală; cordon ombilical inserat central și doar cu 13,3% (95% ÎÎ:6,9438-19,6562) cazuri excentric, lungime între 30-45 cm în nașterile premature și 50-65 cm în cele la termenul 37-41⁺⁶s.g. Placa corioamnională a avut aspect sidefiu, semitransparent, de 0,15-0,25 cm în grosime, vascularizare magistrală, ordonată rectiliniu sau ondulat; suprafața cotiledonată cu aspect lobular-cotiledonat sincron, divizat după aspectul de volum, ușor sau moderat atenuat cu predilecție în sarcinile la termen 37- 41⁺⁶s.g. (Figura A4.1AB). Parenchimul de structură catifelat-viloasă, culoare roșiatic-gri, omogenă, ușor subdiferențiat a fost observat la termen de 28-30 s.g. Structura pseudolobulară a fost detectată începând cu termenul de 33-34 s.g. în zonele centrale și excentrice (fig.A4.2A). Lobulația bazală a parenchimului a fost bine evidențiată de la 37-41⁺⁶s.g. prin accentuarea septurilor, stabilind o structură lobular-cotiledonată generalizată frecvent uniformă (Figura A4.2B).

În conformitate cu datele de evaluare a indicilor morfometrici ale valorilor masei discului placentar (MDP) și ale indicelui placento-fetal (IPF) în coraport cu L_M , placentele în L_C au înregistrat valori medii mai mari (Tabelul. 5.2). S-au stabilit deosebiri statistice ale valorilor medii între loturi la termenul de gestație 28- 33 s.g. ($p=0,037$), iar la termenul de 34-36 s.g. și 37-41s.g., între loturi, nu s-a observat deosebire statistică. Cea mai mare masă a discului placentar în DZ s-a înregistrat la termenul de gestație de 36 s.g. în DZ1, constituind 1050,0 g și, în două cazuri, o greutate de 790,0 și 800,0 g în sarcini mature în DG. Cea mai mică masă a discului placentar a constituit 270,0 și 280,0 g la termenul de 28-33 s.g. în lotul cu DZ1 și la 37-41 s.g. în lotul cu DG.

Tabelul 5.2. Valorile medii ale masei discului placentar (în normă și DZ)

Termenul de gestație (s.g.)	$L_M = 15$		$L_C = 70$					
			$L_{C1} = 27$		$L_{C2} = 15$		$L_{C3} = 28$	
	n	MDP, g	n	MDP, g	n	MDP, g	n	MDP, g
28 ⁺⁰ -33 ⁺⁶	3	364,7±31,5*	5	440,0±16,7*	3	405,3±5,8*	5	430,2±40,9*
34 ⁺⁰ -36 ⁺⁶	4	490,8±35,8	9	583,9±63,8	4	475,3±61,4	8	569,4±35,1
37 ⁺⁰ -41 ⁺⁶	8	566,8±18,3	13	544,9±43,1	8	563,4 ±36,9	15	594,3±35,5

* - $p < 0,05$

Datele obținute în loturile de studiu prin analiza variațională a valorilor medii ale IPF în funcție de termenul de gestație și tipul DZ au stabilit unele deosebiri statistice. Am stabilit la termenul de gestație de 28-33 s.g. că valorile atestate ale IPF între subloturile cercetate nu au deosebire statistică, fiind la nivelul limitelor L_M . Totodată, în lotul cu DZ2 (0,24±0,04), deși este la nivelul normei, acesta se deosebește statistic de valorile loturilor cu DZ1 (0,18±0,01) și DG (0,17±0,01) ($t=7.453$, $p < 0.0001$ și $t=8.842$, $p < 0.0001$, respectiv).

La termenul de gestație de 34-36 s.g., deosebiri statistice s-au stabilit între DG (0,15±0,01) în coraport cu L_M (0,19±0,01) [$t=12.501$, $p < 0.0001$] și în L_C , între DZ1 (0,17±0,02) și DZ2 (0,21±0,02) [$t= 4.393$, $p = 0.0001$ și $t= 13.179$, $p < 0.0001$, respectiv]. Dacă ne raportăm la complexe placentare din nașterile premature, evaluarea statistică a placentelor din nașterile la termen de 37-41 s.g. n-au stabilit diferențe statistice evidente ale IPF dintre loturi, totodată, fiind prezentă o diferență semnificativă statistică dintre DZ2 (0,15±0,01) și cel atestat în L_M (0,17±0,01) [$t= 6.251$, $p < 0.0001$]. Totuși este de menționat că prezența în nașterile premature a unui IPF mai mare comparativ cu cel stabilit în L_M , cum ar fi cel atestat în DZ2 (0,24±0,04 la termen 28-33 s.g. și 0,21±0,02 la termen de 34-36 s.g.), este un indice sugestiv pentru riscul unui pronostic nefavorabil perinatal.

În rezultatul examinării profilului morfologic macroscopic în subloturile cu DZ, în coraport cu particularitățile atestate în L_M (Figura A5.1A), am constatat anormalități ale cordonului ombilical cu o prevalență maximală de 37,1% (26 de cazuri) (Figura 5.5.A) și ale formei discului placentar în 24,3% (17 cazuri) (Figura 5.5.B). În funcție de tipul DZ, ponderea majoră a anormalităților ombilicale a fost în DZ2, și anume 46,7% (7; 95% ÎÎ: 20,5655-72,8345), vs. 39,3% (11; 95% ÎÎ:20,8768-57,7232) cazuri în DG și 29,6% (8; 95% ÎÎ: 12,3811-46,8189) în DZ1.

Anormalitățile de inserție au avut o frecvență de 20,0% (14; 95% ÎÎ: 4,6245-35,3755) cazuri, din care inserția periferică, inclusiv într-un caz tipul furcat și inserția marginală fiind în 17,1% (12; 95% ÎÎ: 2,8980-31,3020) din cazuri (Figura A5.1B – A5.2A), inserția velamentoasă

în 2,9% (2; 95% ÎÎ: -4,3297-9,2297) din cazuri. Cu o frecvență de 17,1% (12) din cazuri s-au remarcat anormalitățile vasculare ombilicale și amnionale: formele pseudonodulare și diverticuloase vasculare în 14,3%(10) din cazuri și bridele amniotice corioamnional-ombilicale în 2,8% (2) din cazuri.

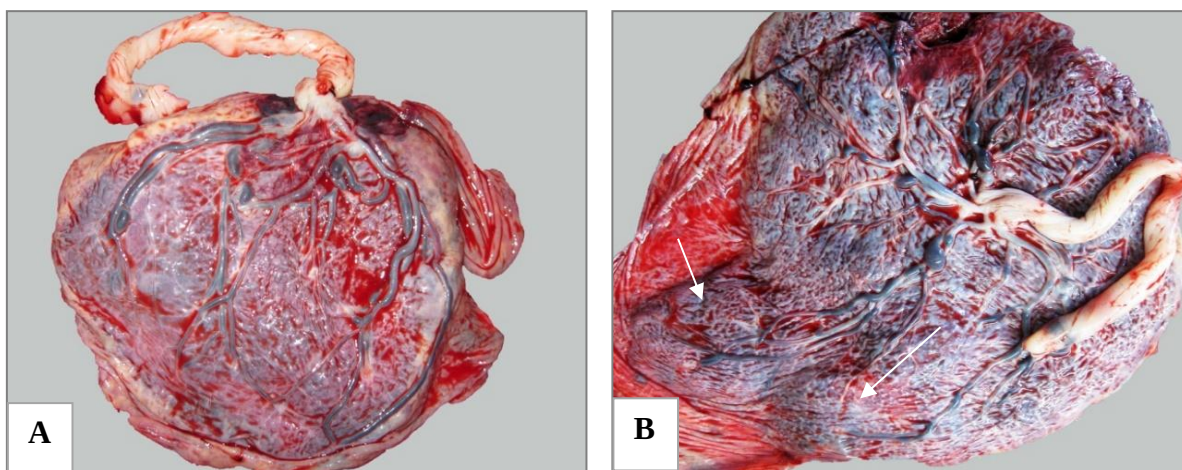


Figura 5.5 Anormalități de formă și inserție ombilicală în DZ : A. DZ2 : Inserție marginală de cordon, vascularizare magistrală superficială și profundă la 32 s.g.; B. DZ1 : Inserție centrală, lobuli suplimentari cu vascularizare separată magistrală la 37s.g.

Anormalitățile de formă ale discului placentar s-au înregistrat în 10% (7; 95% ÎÎ: 2,9213-17,0787) din cazuri, cu o frecvență de 11,1% (3; 95% ÎÎ: -0,9749-23,1749) din cazuri în DZ1 (fig.5.5.B) și 10,7% (3; 95% ÎÎ: -0,959-22,3598) din cazuri în DG (Figura A5.2B) vs. 6,7% (1; 95% ÎÎ: -6,3969-19,7969) din cazuri în DZ2. Printre anormalitățile de formă ale discului placentar, am stabilit prezența formei festonate complete sau parțiale în 2,9% (2 cazuri), forma pseudolobulată în 4,3% (3 cazuri) (Figura A5.1B). Cu o incidență minimă de 1,4% (1 caz), am stabilit prezenta formelor rarissime: forma în trapez (1) (Figura A5.2B), circumvalată (1) și placenta cu lob suplimentar (1) caz (Figura 5.5.B).

Corioamnionul membrano-placentar, în mod frecvent, a avut un aspect color sidefiu semitransparent, cu o nuanță variabilă de la roz la violaceu și doar în 7,1% (5 cazuri) fiind de nuanță verzuie sau verzui-gălbui ca rezultat al acțiunii meconiului în hipoxemii (Figura A5.1B). În vascularizarea plăcii corioamnionale, s-au depistat deviații nesemnificative: aspect dispers arborescent sau în focar diatonic în 40% (28 de cazuri). Concomitent cu o incidență de 17,1% (12) s-au atestat infarctul solitar sau multiplu mic, chisturile pseudogelatinose ale plăcii corioamnionale - 4,3% (3) și îngroșări ale membranelor extraplacentare în 27,1% (19 cazuri).

O altă constatare semnificativă, cu o prevalență maximală de 92,9% (65; 95% ÎÎ: 86,8410-98,9599) din cazuri, indiferent de anormalitățile ombilicale și ale plăcii corioamnionale, a

constituit-o profilului anormal morfologic al suprafeței cotiledoniene matrne (Figura 5.6).

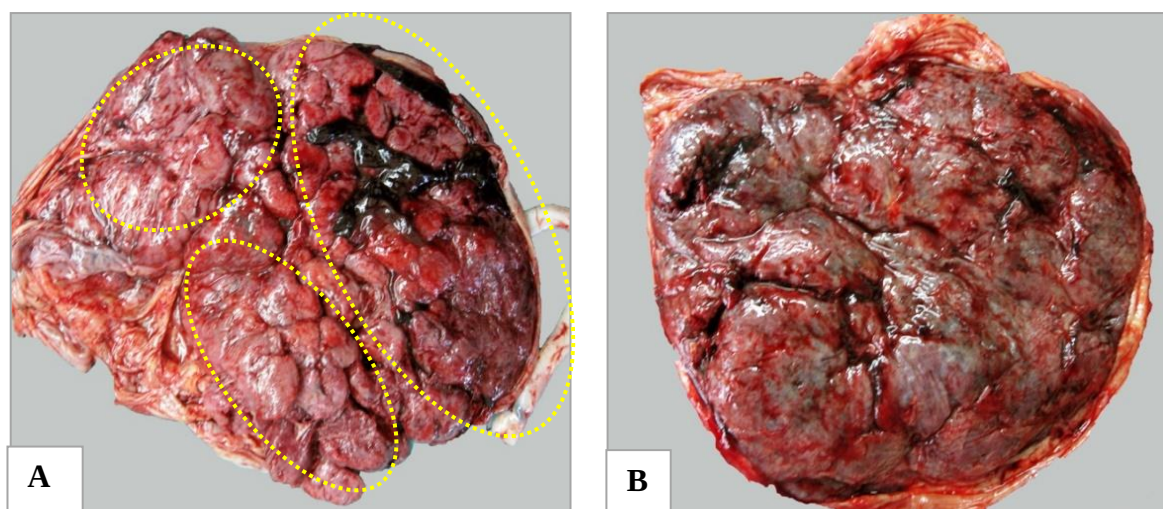


Figura 5.6. Aspecte de ansamblu ale suprafeței matrne în DZ . A. DZ1 cu: Cotiledoane de volum mixt, predilecție mici medii, cu șanțuri atenuate și bine exprimate, ce mimează aspectul pseudolobat la 37s.g.; **B.** DZG: Cotiledoane voluminoase cu aspect congestiv, delimitare neuniformă la 39 s.g.

Aceasta a fost caracterizată prin dereglări de volum cotiledonian, cu ponderea majoră în DZ, asociat unor comorbidități și cu o incidență de 30,0% (21; 95% ÎÎ:21,8262-38,1738) din cazuri în lipsa patologiei comorbide (Figura 5.6.B). În 7,1% (5; 95% ÎÎ: 3,5952-10,6048) din cazuri, în lipsa patologiei comorbide, suprafața cotilidoniană a fost la limita corespunzătoare profilului morfologic din L_M. În lipsa patologiei comorbide, s-a înregistrat predominarea dimensiunilor mixte de volum cotiledonian în 22,9% (16) din cazuri și în 7,1% (5 cazuri) a cotiledoanelor de dimensiuni mari ($\chi^2=6.804$, gl=1, p = 0.0091).

Diversitatea de formă a discului și cea dimensională cotiledoniană în DZ, asociat unor comorbidități, s-a caracterizat prin: cotiledoane de dimensiuni mixte în 24,3% (17; 95% ÎÎ: 14,1800-34,4200) din cazuri; cotiledoane de dimensiuni medii în 22,9% (16; 95% ÎÎ: 12,7784-33,0216) din cazuri și aspectul pseudolobar al discului de tip bilobat sau trilobat în 14,3% (10; 95% ÎÎ: 2,2128-26,3872) din cazuri (Figura 5.6.A).

Infarctele suprafeței cotiledoniene s-au înregistrat cu aceeași frecvență de 17,1% (12; 95% ÎÎ:2,8974-31,3026) din cazuri ca și cele din placa corioamnională, cu predilecție de 26,7%(4; 95% ÎÎ:8,2766-45,1234) din cazuri în DZ2 și 21,4% (6; 95% ÎÎ: 2,0328-40,7672) din cazuri în DG, în aspect color pal-gălbui de la solitare la multiple, cu implicarea parțială și mai puțin totală a suprafeței matrne (Figura A5.3B). În 7,1% (5; 95% ÎÎ: 3,5952-10,6048) din cazuri, pe suprafața maternă, s-au determinat microcalcificate mici, cu o frecvență de 10,7% (3 cazuri) în DG și 7,4% (2 cazuri) în DZ1; în lotul cu DZ2, n-au fost depistate calcificate.

Parenchimul placentar, prin secțiuni în serie, a scos în evidență prezența dereglărilor circulatorii, caracterizate prin fenomenul de stază, culoare violacee și în divers raport anemizată ischemică focală și prin dereglări arhitecturale (Figura 5.7).

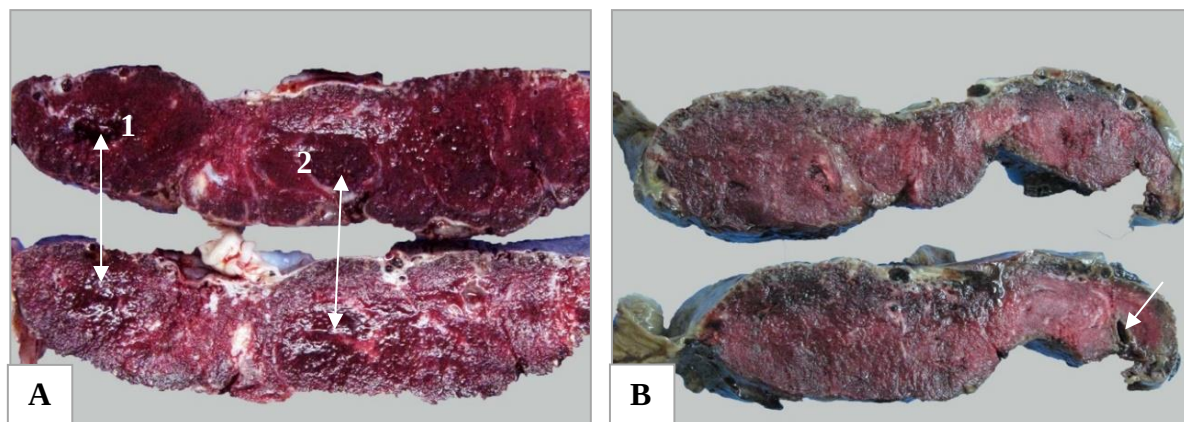


Figura 5.7. Paternul parenchimului în DZ. A. DZ1: Aspect congestiv marcant având cotiledoane voluminoase cu aspect de cavernă (1) și aspecte de intercalare (2) a cotiledoanelor de diverse dimensiuni la 38 s.g.; **B.** DG: Cotiledoane de dimensiuni mari și medii cu densitate diversă a parenchimului și cu stază în zona subcorioamnională, caverne bazale și corioamnion membrano-placentar verzui la 41s. g.

Dereglările arhitecturale ale parenchimului s-au atestat în 55,7% (39; 95% ÎI: 43,9791-67,4209) din cazuri, manifestate prin dereglări de grosime, aspecte lobular-nodulare, de volum variat, cu intercalare sau orientări haotice ale lobulației cotiledoniene, ce exprimă o dezvoltare asincronă a structurilor parenchimului placentar (Figura 5.7.A). În funcție de tipul diabetului, ponderea majoră a dereglărilor arhitecturale ale parenchimului cu o prevalență de 73,3% (11 cazuri) s-a depistat în DZ2, comparativ cu 59,3% (16 cazuri) în DZ1 ($\chi^2=0.804$, $gl=1$, $p = 0.3700$) și de 42,8% (12 cazuri) în DG ($\chi^2= 3.567$, $gl=1$, $p = 0.0589$). În DG, au prevalat infarctele, trombii interviloși și cavernele labirintice centro-cotiledoniene sau bazale interviloase, uneori trombate cu predilecție în cazurile asociate cu preeclampsie (fig.5.7. B).

În contextul evaluării profilului macroscopic, s-a stabilit că placenta diabetică este caracterizată prin greutate și grosime mărită, asociată cu anormalități de cordon, preponderent în DZ pregestațional și a celor de formă în DG. S-au determinat unele corelații directe ale aspectelor patologiei placentare, determinate de efectele DZ pregestațional și ale DG, impactul complex asupra morfologiei parenchimului placentar. Comparativ cu anormalitățile 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.

Am remarcat că, în mare parte, parenchimul suportă diverse anormalități structurale

morfologice mult mai accentuate în DZ1 și DZ2, ce induc instalarea precoce a acestora, reflectă evoluția lor în prima perioadă și progresarea pe parcursul sarcinii.

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

Studiul microscopic a urmărit cercetarea particularităților profilului componentelor hemocoriale vilooase, ale spațiilor interviloase și ale plăcii deciduale, ce asigură circulația placento-fetală și utero-placentară în L_M și L_C .

Rezultatele revizuirii histologice în L_M au stabilit unele deosebiri doar în funcție de perioadele de maturare. La termenul de 31-33 s.g. corionul vilos și componenta stromal-vasculară preiau o morfologie funcțională mai diferențiată, dar fiind predominată de vilozități intermediare imature. La termenul de 35-36 s.g., vilozitățile coriale atestă o ramificație sincronă, bine determinată prin vilozități tronculare, intermediare și terminale, cu o componentă stromo-epitelială, vascularizarea magistrală de divers calibru fiind mai bine diferențiată, începând cu termenul de 37-38 s.g.

O particularitate atestată în studiu a fost determinarea vilozităților segmentare intermediare preterminale, cu o vascularizare de tip capilar din arteriole și venule, fiind clasate ca segmente predecesorii celor terminale, care au structură capilar-sinusoidă subiacentă epiteliului sincitotrofoblastic și care determină bariera hemo-corială vilooasă în circulația și perfuzia fetal-placentară. Circulația utero-placentară, ca regulă, a fost determinată de spațiile interviloase sinusoid-labirintiforme de același volum, care, în comun cu vascularizarea zonei deciduale, a determinat substratul perfuziei utero-placentare. Componenta citotrofoblastică extravilooasă a avut modificări nesemnificative, frecvent ordonată în placa deciduală și la nivelul septurilor (Figura A6.1.AB)

Rezultatele cercetării efectuate în L_C , comparativ cu L_M , 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 (ASVP CV) și utero-placentare (AUP); tulburări reologice și de coagulare (TRC) și comorbidități inflamatorii asociate (CA).

În funcție de modificările atestate, conform profilului morfologic, anormalitățile au fost divizate în două grupe: a) *anormalități cu specific lezional limitrof* - atestate cu o incidență de 8,6% (6 cazuri) (Tabelul A6.1) și b) *anormalități cu specific lezional semnificativ* - determinate în 91,4% (64 de cazuri) ($\chi^2 = 95.296$, $gl=1$, $p < 0.0001$) (Figura A6.2 – A6.7).

Anormalitățile *limitrofe* s-au caracterizat prin modificări nesemnificative, frecvent fiind

ramificații vilozitare sincrone, mici abateri, aspecte reactive și diatonice stromo-vasculare și epitelial-citotrofoblastice în lipsa celor vasculopatice, reologice și inflamatorii, frecvent corespunzând termenului de gestație. Semnificație statistică între loturi nu s-a înregistrat constituind 10,7(3)% în DG comparativ cu 7,4 (2)% în DZ1 ($\chi^2=0.178$, $gl=1$, $p=0.6731$) și 6,7 (1)% în DZ2 ($\chi^2=0.181$, $gl=1$, $p=0.6706$) (Tabelul A6.1).

Remarcăm că anormalitățile cu *specific lezional semnificativ* au manifestat un profil morfologic cu semnificație funcțională, după intensitatea căruia au fost divizate în *ușoare* - 32,9% (23; 95% ÎI:21,8136-43,9826) din cazuri; *moderate* - 37,1% (26; 95% ÎI:26,1208-48,0795) din cazuri și *marcante* - 21,4% (15; 95% ÎI:11,7228-31,0772) din cazuri; ultimele, privite prin prisma pur morfologică, pot constitui un risc major în instalarea sau prezența disfuncției placentare cu impact predictiv în natalitatea și morbiditatea nou-născutului (Tabelul A6.1). Între subploturi, modificările cu patern lezionar semnificativ au înregistrat o prevalență maximă de câte 92,6% (25 cazuri) în DZ1 și 93,3% (14 cazuri) în DZ2, comparativ cu 89,3% (25 cazuri) în DG din numărul total ($\chi^2=0.007$, $gl=1$, $p=0.9336$ și $\chi^2=0.178$, $gl=1$, $p=0.6731$, respectiv).

Conform particularităților morfologice atestate, anormalitățile coriono-vilare (ACV) s-au caracterizat printr-un patern dismorfic și dismaturație a corionului vilar, tulburări stromal-vasculare și epiteliale sincitotrofoblastice, vasculopatice care, în funcție de tipul DZ, au stabilit un profil morfologic variat.

Profilul *dismorfic coriono-vilar* (DCV) s-a depistat cu o prevalență maximală de 20,3% (13 cazuri), caracterizate prin hipo-sau hiperramificare, hiperplazii arborescente nodulare sau „corionomatoase” a segmentelor intermediare, preterminale cu trunchi de tip „amputat” ale diverselor nivele ale corionului (Figura A6.2AB). În funcție de tipul diabetului DCV, s-au atestat cu predilecție în DZ pregestațional cu o rată maximală de 36,0% (9; 95% ÎI:17,5764-54,4261) în DZ1 și de 21,4% (3; 95% ÎI: 6,0245-36,7755) în DZ2, comparativ cu 4,0% (1; 95% ÎI: -2,3298-10,3296) în DG.

Dismaturația coriono-vilară s-a detectat în 84,4% (54; 95% ÎI: 65,9766-96,8236) din cazuri, din care 59,3% (32 cazuri) a constituit *maturația retardată* și 33,3% (18 cazuri) *variantea disociată a maturației* cu predominarea vilozităților intermediare imature mari (Figura A6.3). În 7,4% (4 cazuri), s-a atestat varianta vilozităților hipoplaziate sclerogenizate, atrofice terminale și preterminale (Figura 5.8).

În funcție de tipul diabetului în sarcinile mature, prevalența maximă a dismaturației de 70,0% (14 cazuri) s-a înregistrat în DZ1 și 63,6% (7 cazuri) în DZ2, comparativ cu DG- 56,5%

(13 cazuri), însă fără diferențe statistice între loturi ($\chi^2=0.171$, $gl=1$, $p = 0.6792$ și $\chi^2= 1.057$, $gl=1$, $p = 0.3040$, respectiv).

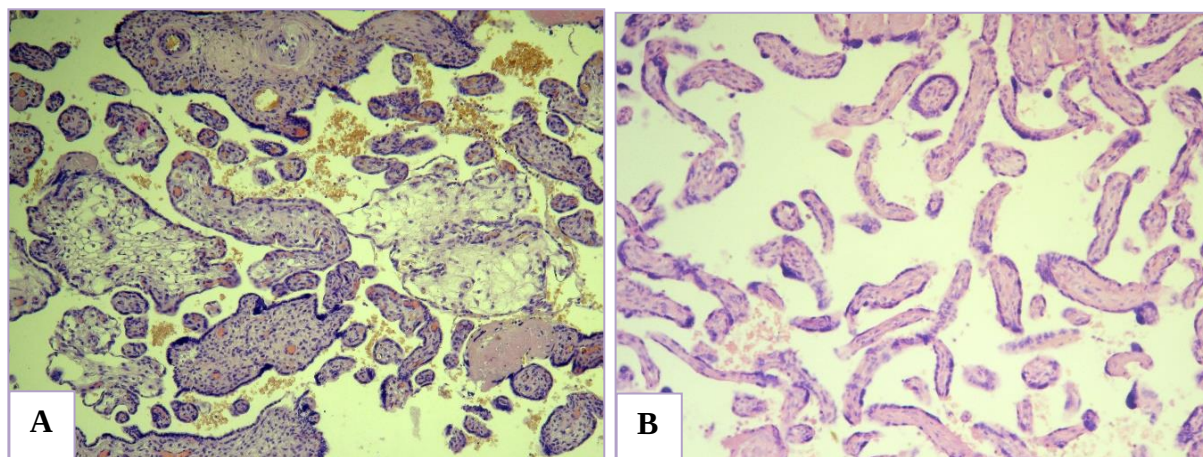


Figura 5.8. Aspecte de tulburări ale maturăției coriono-vilare. A. Varianta vilozităților imature intermediare cu vilozități mari hipercelularizate și hipocelularizate cu vascularizare redusă și edem excesiv extracelular, depozite de fibrină, stază moderată interviloasă – 40 s.g. $\times 100$. Colorație H&E; B. Varianta vilozităților preterminale și terminale atrofice -38 s.g. $\times 100$. Colorație H&E

În sarcinile premature, la 34-36 s.g., dismaturăția sau retardul de maturizare a înregistrat o prevalență maximală în DG de 34,8% (8 cazuri), comparativ cu 27,3% (3 cazuri) în DZ2 și 20,0% (4 cazuri) în DZ1.

Concomitent, s-au depistat în 25,0% (16 cazuri) modificări vascular-stromale cu predilecție în DZ pregestațional, cu 32,0% (8 cazuri) în DZ1 ($\chi^2=0.466$, $gl=1$, $p=0.4948$) și 35,7% (5 cazuri) în DZ2 ($\chi^2= 0.696$, $gl=1$, $p = 0.4040$). În 4,7% (3 cazuri), am depistat vilozități cu vascularizare redusă, retardată și, în 20,3% (13 cazuri), vascularizare disociată, dar cu surplus de muguri al sincițiului în aspecte gigante, fiind ca o fază compensatorie adaptivă a sincitotrofoblastului vilar (Figura A6.4).

În contextul anormalităților menționate cu patern lezional, o particularitate atestată în DZ, de importanță morfo-funcțională placentară, cu impact predictiv pentru perioada perinatală, a constituit-o prezența modificărilor vasculopatice corio-vilare și utero-placentare, care, ca regulă, reflectă aspectul perfuziei placentare.

Vasculopatia *corio-viloasă* (VCV) sau fetală s-a înregistrat în 89,1% (57; 95% ÎI:81,4045-96,7955) din cazuri, cu predilecție cea a segmentelor terminale și preterminale cu valori maxime în DZ1 de 96,0% (24 cazuri), vs. 20,3% (13 cazuri) în DZ2 și 80% (20 cazuri) în DG. În coraport cu paternul vasculopatic corio-vilar constatat, am determinat 4 variante morfologice ale VCV: a) *angiomatoza sau corioangioza coriono-vilară fetală*; b) *vasculopatia trombotică fetală*; c) *calcinoza vasculară fetală*, d) *corioangiomatoza viloasă*.

Prin urmare, am constatat că *angiomatoza/corioangioza* a fost în varianta generalizată și focală cu o frecvență de 78,9% (45; 95% ÎI:68,8245-88,9755) din cazuri, cu o prevalență maximală în DZ pregestațional, de 87,5% (21 de cazuri) în DZ1 și de 100% (13 cazuri) în DZ2 comparativ cu 55,0% (11 cazuri) în DG. În 57,8% (26 de cazuri) a fost varianta focală dispersă, iar în 42,2% (19 cazuri) - varianta generalizată ($\chi^2 = 3.091$, $gl=1$, $p = 0.0787$), ultima mai frecvent atestată în sarcinile premature și în cazurile de dismaturăție focală (Figura 5.9).

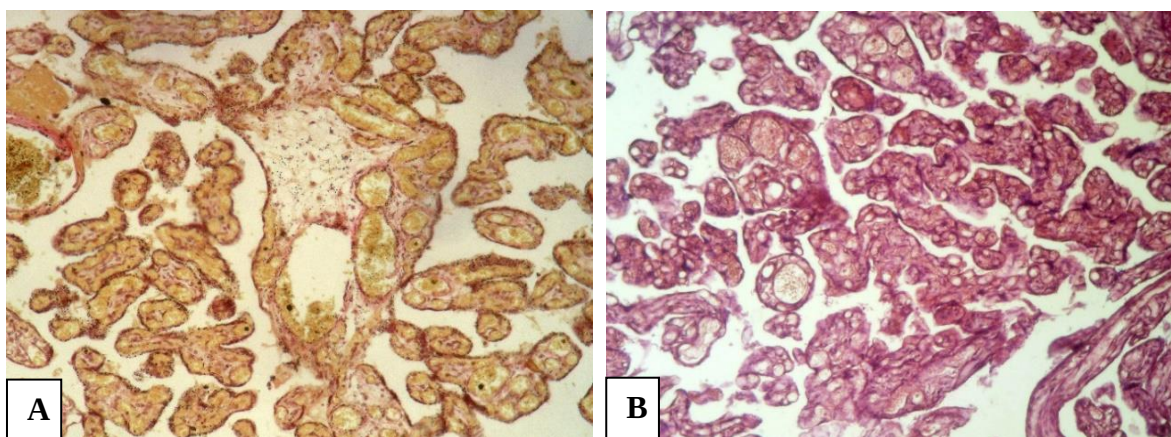


Figura 5.9. Angiomatoză/corangioză a corionului vilar. **A.** Angiomatoză difuză cu aspect de migrare la periferie, stroma laxă, muguri sincițiali absenți - 34 s.g. $\times 100$. *Colorație VG*; **B.** Angiomatoză difuză cu aspecte de hiperplazie congestivă vasculară a vilozităților terminale și preterminale, stroma minimală, muguri sincițiali absenți 37 s.g. $\times 100$. *Colorație H&E*

Vasculopatia trombotică fetală s-a înregistrat în 35,1% (20; 95% ÎI:22,4861-47,7139) din cazuri, caracterizată prin vilozități fibrotice vascular-obliterative și fibroză trombotică vasculară a vilozităților intermediare preterminale (Figura 5.10).

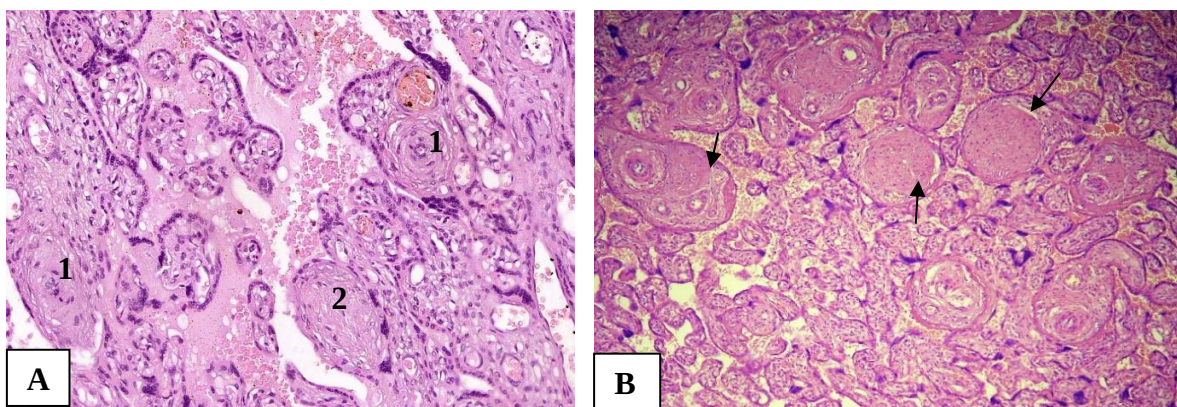


Figura 5.10. Vasculopatia trombotico-obliterativă vilozitară. **A.** Obliterația vasculară fibrotică: 1- arteriole obliterative; 2- vilozitate vascular- obliterativă fibrozată complet - 34 s.g. $\times 200$. *Colorație H&E*. **B.** vasculopatie trombotică fibrozantă a vilozităților intermediare -37 s.g. $\times 100$. *Colorație H&E*

Prevalență maximală a fost în DZ pregestațional, și anume 41,7% (10 cazuri) în DZ1 și 53,8% (7 cazuri) în DZ2, comparativ cu 15,0% (3 cazuri) în DG. Morfologic, acest tip de vasculopatie a fost caracterizat prin aspecte obliterative parțiale și/sau totale cu fibroză vasculară și cea a vilozității; epiteliul sincitotrofoblastic este, pe alocuri, absent sau atrofiat, uneori cu mici muguri și depozite fine de fibrinoid

O particularitate rarisimă, observată în studiul nostru, a fost vasculopatia coriono-vilară de tip - *calcinoza vasculară focală*, depistată în 10,5% (6 cazuri), cu o frecvență de 12,5 % (3 cazuri) în DZ1, 7,7% (1 caz) în DZ2 și de 10,0% (2 cazuri) în DG. Profilul morfologic s-a caracterizat prin calcifieri lamelare conform structurii vaselor s-au prin trombi calcificați în vilozități de ordine intermediară, parțial lipsite de înveliș sincitotrofoblastic, acesta fiind prezentat de o rețea de capilare mici congestive ca aspecte compensatorii. De asemenea, calcinoza vasculară în plăci și în granule pe parcursul vaselor a fost prezentă segmentar într-un caz ocazional depistat prin metoda corozivă (Figura A6.5AB). O altă cazuistică atestată de noi, cu o frecvență de 3,5% (2 cazuri) a fost *corioangiomatoza vilozitară* de tip difuz și focar la nivelul vilozităților, fiind doar câte un caz în DZ1 și DZ2 (Figura. A6.6).

Evaluarea particularităților plăcii deciduale a elucidat statutul real al circulației, al perfuziei utero-placentare în DZ, fiind stabilite cu o frecvență de 75,0% (48; 95% ÎI:64,3073-85,6927) din cazuri diverse anormalități vasculopatice la nivelul plăcii deciduale (Figura A6.7.AB). Vasculopatia vaselor spiralate, depistată în placa deciduală, a fost prezentă cu modificări minimale în 45,8% (22 de cazuri) și cu 54,2% (26 de cazuri) ($\chi^2 = 0.896$, $gl=1$, $p = 0.3438$) din cazuri modificări marcante, ultimele fiind cu frecvențe de 47,6% (10 cazuri) în DZ1, de 72,7% (8 cazuri) în DZ2 și 50% (8 cazuri) în DG respectiv. Profilul morfologic a fost caracterizat prin dereglări de densitate a componentei deciduale și a celei spiralate, cea spiralată fiind de tip haotic, cu ectazii și stenoze, în divers raport cu hipertrofia straturilor endotelial-musculare, inclusiv a celor din profunzime. În 12,5% (8; 95% ÎI:4,3334-20,6666) din cazuri, s-a atestat lipsa vascularizării spiralate, dat fiind faptul că placa deciduală bazală a fost excesiv de subțire, ceea ce nu neagă lipsa leziunilor.

Concomitent, s-au depistat leziuni endoteliale, fibro-musculare și trombi parietali, procese stenozante sau hialinizări eozinofile parietale. În cazurile respective, în zonele bazale ale parenchimului, frecvent au fost prezente infarcte cronice sau recente, calcificări micro-macrofocale (Figura A6.7), iar în zonele de vasculopatie s-a depistat infiltrația limfocitară. În cazurile de DZ cu asocieri comorbide, în special în cazurile cu preeclampsie, vasele spiralate au manifestat modificări mixte cu aspect de necroză fibrinoidă și aterosă.

Remarcăm că rezultatele prezentului studiu privind evaluarea circulației placento-fetale și utero-placentare a scos în evidență prezența în DZ a dereglărilor de perfuzie vasculară corio-vilară și utero-placentară de divers caracter și intensitate, fiind și un fondal predictiv în declanșarea dereglărilor reologice și de coagulare cu repercusiuni asupra complexului corio-vilar și a circulației interviloase. Printre tulburările reologice și de coagulare atestate, am remarcat: apoplexia focală în 25,0% (16; 95% ÎI:14,3073-35,69,27) din cazuri (figura A7.1B), infarctul în 31,2% (20; 95% ÎI:19,7592-42,6402) din cazuri, din care 20,3% (13 cazuri) - „pseudoinfarctul” micro-macrofocal (fig. A7.2A). Infarctul propriu-zis s-a depistat în 10,9% (7 cazuri) cu tendință spre sau în cronicizare, frecvent în zona marginală și mai puțin în zonele centrale, ceea ce indică la predominarea dereglării circulației periferice. Cu o pondere de 9,4% (6; 95% ÎI:2,1937-16,6063), s-au depistat trombii interviloși stratificați de dimensiuni gigante în zona bazală și centrală, iar de dimensiuni mici - frecvent în zona subcoarioamnională (figura A7.2B).

Concomitent, au fost prezente și alte modificări: prezența depozitelor masive de fibrinoid și aglomerări sau punți cu restructurarea fluxului sanguin intervilos (fig.A7.1A) cu o frecvență de 31,3% (20; 95% ÎI:23,1346-39,4654) din cazuri, atelectazia parenchimului în 17,2% (11; 95% ÎI:7,9639-26,4361) din cazuri cu reducerea fluxului intervilos, inclusiv vascular vilozitar și în 14,0% (9; 95% ÎI:3,8275-24,1725) din cazuri calcifierea micro-macrofocală. Calcifierea atestată la nivelul depozitelor fibrinoide și a vilozităților, uneori substituind învelișul epitelial vilozitar atât în cadrul unor pseudoinfarcte/infarcte, precum și în lipsa acestora, a fost concomitentă cu modificările sclerogene ale stromei vilooase (figura A7.3A). Prezența modificărilor sclerogene, pseudoinfarctul, calcifierea reflectă particularitățile cronicizării leziunilor discirculatorii și reologice.

Este de remarcat faptul că, în același timp, am depistat, în 34,3% (22; 95% ÎI:23,6073-44,9927) din cazuri, leziuni inflamatorii cronice și/sau acute cu predilecție în DG și DZ1 comparativ cu DZ2. Comorbiditățile inflamatorii cronice nespecifice au constituit 15,6% (10; 95% ÎI:4,1591-27,0409) cazuri, mai frecvent atestate la nivelul vaselor spiralate evidențiate prin trombi, decduită perifocală. Leziunile inflamatorii acute s-au depistat în 20,3% (13; 95% ÎI:12,1346-28,46,54) din cazuri, manifestate prin corioamnionita membrano-placentară parietală (figura A7.3B), sugestivă agresiunilor infecțioase.

Așadar, evaluarea morfologică a particularităților în complexele placentare a actualizat cunoștințele privind profilul morfologic și valorile medii ale indicilor morfometrici placentari în funcție de perioada de maturizare fetală în normă și în DZ, cu stabilirea paternului diabetic al placentei, a repercusiunilor patogenetice ale DZ cu impact asupra fătului și nou-născutului.

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

Supravegherea sarcinii cu hiperglicemii necesită abordare individualizată la stabilirea diagnosticului, investigare, monitorizare și determinarea termenului și modalității de finalizare a sarcinii. Cercetarea proprie ne-a confirmat necesitatea școlarizării gravidelor, mărirea complianței la prescripțiile medicale, alegerea metodei corecte de tratament pentru micșorarea complicațiilor materno-fetale.

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. Acest algoritm a fost realizat pe baza datelor cercetărilor proprii și a integrării informației din ghidurile naționale [113] și internaționale [2, 126, 131, 132].

Pentru simplitatea utilizării în practica algoritmul a fost divizat în două compartimente:

- compartimentul A: stabilirea diagnosticului și tipului de diabet zaharat;
- compartimentul B: conduita sarcinii cu DZ și aprecierea termenului și modalității nașterii.

Compartiment A:

Depistarea diabetului gestațional sau a formelor nediagnosticate 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. Gravida se consiliază în privința pregătirii pentru colectarea glucozei serice.

Interpretarea rezultatelor se efectuează în trei modalități:

- la valori diagnostice $\geq 7,0$ mmol/l conform recomandărilor OMS și ADA [1, 192], este stabilit diagnosticul de diabet zaharat preexistent sarcinii (DZ1 sau DZ2).

- la valori glicemice cuprinse între 5,1 și 7,0 mmol/l, se efectuează, la această etapă, testul oral de toleranță la glucoză cu 75 g glucoză anhidrat, cu aprecierea glicemiei à jeun, la 1h și la 2h. La prezența criteriilor diagnostice pozitive* (cel puțin o valoare glicemică majorată: à jeun $\geq 5,1$ mmol/l ; 1 h $\geq 10,0$ mmol/l ; 2 h $\geq 8,5$ mmol/l), se stabilește diagnosticul de diabet gestațional.

- la criterii negative la TOTG și la pacientele cu GB $< 5,1$ mmol la screeningul inițial, TOTG se repetă obligatoriu la termenul sarcinii între 24-28 s.g. cu identificarea femeilor cu DG sau a celor euglicemice.

Conduita ulterioară a gravidelor cu glicemii normale este realizată conform Standartului

de supraveghere a gravidelor cu evoluție fiziologică a sarcinii în condiții de ambulator (Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM, ord. nr. 515 din 01.06.2020).

Grafic algoritmul este prezentat în Figura 5.11.

Compartiment B:

Evaluarea clinică multidisciplinară: se efectuează de comun acord cu medicul de familie, cu endocrinologul și ginecologul, după confirmarea diagnosticului de DZ, indiferent de tipul lui, prin determinarea, pentru formele primar depistate de hiperglicemii, a necesității tratamentului și prin aprecierea contraindicațiilor pentru prolongarea sarcinii în DZ pregestațional (nefropatie gravă, retinopatie diabetică proliferativă, cardiopatie ischemică formă gravă). La prezența complicațiilor vasculare severe la pacientele cu DZ1 sau DZ2 este indicată întreruperea sarcinii.

Școlarizarea și supravegherea gravidelor cu orice formă de DZ este obligatorie, având ca scop creșterea complianței la prescripțiile medicale. Monitorizarea gestantelor se realizează prin evaluarea datelor fizice: greutate, TA; investigații de laborator: metabolismul glucidic (glicemia bazală și postprandială), lipidic (TG, LDL colesterol, HDL-colesterol), probele funcționale renale, microalbuminuria și instrumentale: oftalmoscopia (o dată în trimestru), ecografia fetală: la 18-21s.g., pentru aprecierea malformațiilor fetale posibile, apoi după 24 s.g. la fiecare 4 săptămâni, pentru determinarea ratei de creștere și stării funcționale a fătului.

În trimestrul III de sarcină, se evaluează riscul de dezvoltare a fetopatiei diabetice prin examinarea în complex a datelor metabolismului glicemic și lipidic matern, a datelor ultrasonografice (AC fetal deviant, polihidramnios, placentomegalie).

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 ($GB > 5,3\text{mmol/l}$; $GPP \text{ la } 1 \text{ h} > 7,8\text{mmol/l}$; $GPP \text{ la } 2 \text{ h} > 6,7\text{mmol/l}$) sau sunt prezente date ecografice de fetopatie diabetică**.

Spitalizarea gravidelor: se efectuează, în mod planic, de doua ori în sarcină: la 20-21s.g., în secția endocrinologie (pentru aprecierea riscurilor materno-fetale), și la 35-36 s.g. (cu scopul tratamentului complicațiilor, pentru aprecierea conduitei obstetricale și pregătirea prenatală). 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***.

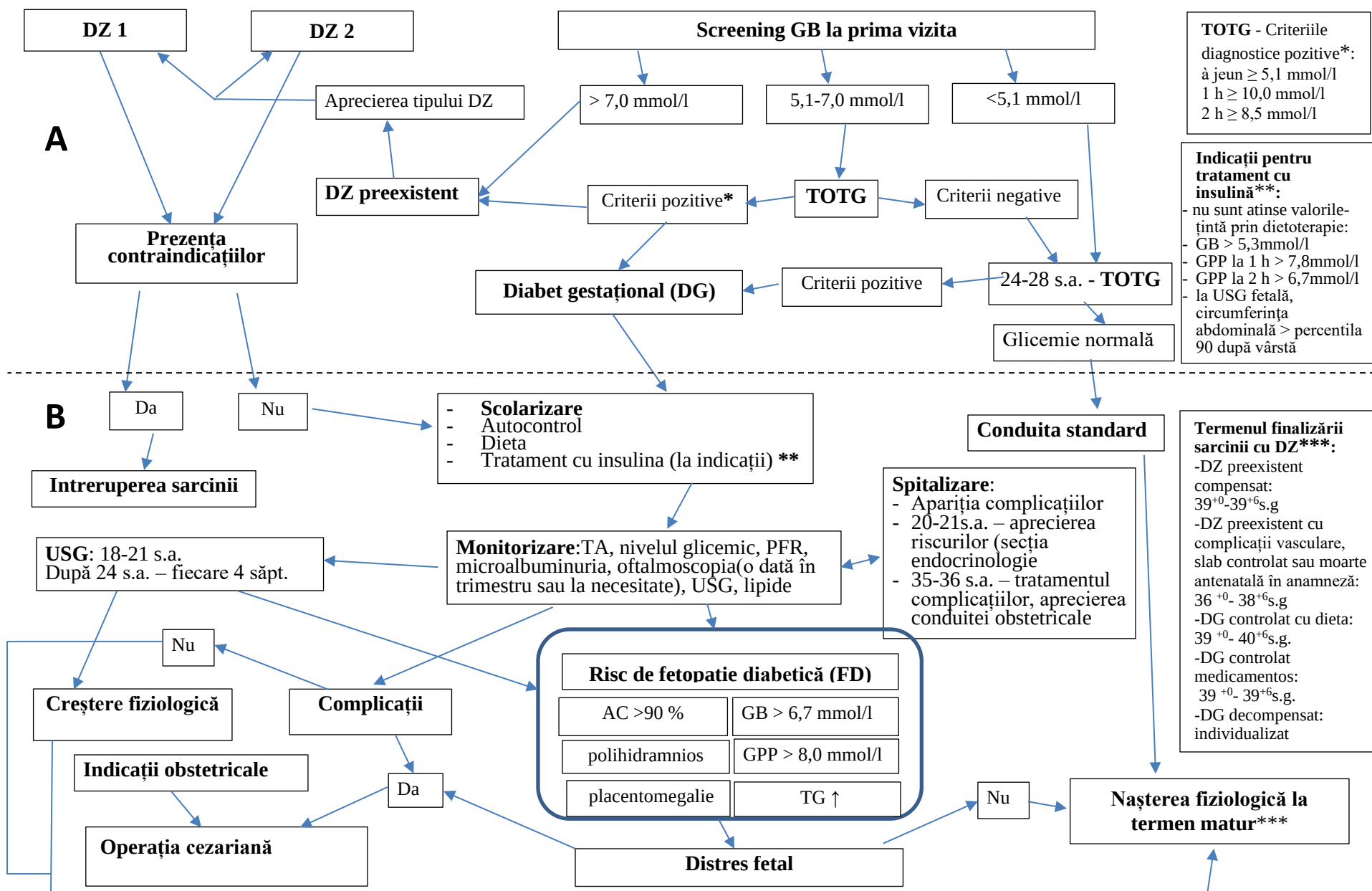


Figura 5.11. Algoritmul de diagnostic (A) și de conduită a DZ în sarcină (B)

La formele pregestaționale de diabet zaharat (DZ1, DZ2), în caz de complicații vasculare, diabet decompensat glicemic, slab controlat sau anamneză de făt mort, declanșarea nașterii se efectuează la termenul $36^{+0} - 38^{+6}$ s.g. În caz de DZ compensat și de starea funcțională normală a fătului, tactica este expectativă până la 39^{+6} s.g. [131].

La femeile cu diabet gestațional compensat prin dietoterapie și starea funcțională normală a fatului, conduita nașterii este expectativă până la $39^{+0} - 40^{+6}$ s.g. Sarcina cu DG controlat adecvat medicamentos se finalizează în intervalul de $39^{+0} - 39^{+6}$ s.g. Formele decompensate necesită tactică individualizată, declanșarea nașterii fiind preferențială între $37^{+0} - 38^{+6}$ s.g., iar finalizarea sarcinii la termenul $34^{+0} - 36^{+6}$ s.g. se decide în caz de eșec intraspitalicesc a controlului glicemic sau de suferință fetală [132].

Conduita nașterii se planifică pe cale naturală în caz de lipsa complicațiilor materne și de starea funcțională normală a fătului. Indicațiile pentru operație cezariană la gravidele cu DZ sunt general obstetricale, complicațiile materne diabetice la termene premature de sarcină și distresul fetal.

5.4. Concluzii la capitolul 5

1. Examinarea ecografică a sarcinii diabetice a evidențiat o macrosomie de tip asimetric (marirea preponderentă a circumferinței abdominale) de 15 ori mai frecventă la feții gravidelor cu diabet zaharat, iar riscul de fetopatie diabetică la naștere a fost de 2,3 ori mai mare, dacă prenatal circumferința abdominală fetală a fost > 90 (RR=2.88; 95% ÎI: 1.7573 până 4.7264, $p < 0.0001$).
2. O particularitate ecografică a sarcinii cu diabet zaharat este polihidramniosul, în studiul nostru fiind prezent în 38,5%. Depistarea ecografică a polihidramniosului împreună cu circumferința abdominală fetală $>90P$ s-a asociat frecvent cu nașterea copiilor cu masa $>90P$ pentru vârsta gestațională sau/și cu semne de fetopatie diabetică.
3. Examinarea macroscopică a anexelor fetale a stabilit că placenta diabetică este caracterizată prin greutate și grosime mărită, asociată cu anormalități de cordon, preponderent în diabetul pregestațional și a celor de formă în diabetul gestațional. Studiul a constatat impactul complex al diabetului zaharat asupra morfologiei parenchimului placentar. Anormalitățile prioritare au fost deviațiile cotiledoniene de volum, dereglările densității și ale arhitectonicii parenchimului placentar, tulburări circulatorii la nivelul plăcii deciduale utero-placentare și al parenchimului adiacent zonei utero-placentare, mai accentuate în formele pregestaționale de diabet.

4. Evaluarea profilului morfologic al anexelor fetale a conturat rolul principal al diabetului zaharat în evoluția placentopatiei cu patern diabetic limitrof și lezional. Ultima a fost caracterizată de manifestări morfologice ușoare, moderate sau marcante cu repercusiuni asupra perfuziei placentare prin instalarea anormalităților stromo-vasculopatie coriono-vilare și utero-placentare, a tulburărilor reologice și coagulopatie, a asocierii comorbidităților inflamatorii cu impact factorial semnificativ asupra statutului morbid fetal și a riscului mortalității perinatale.
5. Datele cercetarilor proprii și cele acumulate din ghidurile naționale și internaționale ne-au permis individualizarea conduitei sarcinii la gravidele cu diferite forme de diabet zaharat și elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Diabetul zaharat este actualmente considerat o problemă medico-socială majoră în sarcină, care cauzează, în mod frecvent, apariția complicațiilor materne și fetale, condiționate de influența hiperglicemiei necontrolate [160].

În ultimii ani, se constată o creștere considerabilă a numărului de gravidități la femeile cu DZ [79], fapt condiționat de creșterea pe plan mondial a numărului total de bolnavi cu DZ, împreună cu supraponderalitatea, obezitatea și vârsta fertilă a femeilor.

Deteriorarea metabolismului glucidic în sarcina asociată cu DZ, insuficiența fetoplacentară cronică prezintă frecvent contribuie, adesea, la dezvoltarea a unui sindrom la nou-născuți, numit fetopatie diabetică, având un impact considerabil asupra morbidității și a mortalității perinatale. Acești copii se nasc frecvent imaturi, macrosomi, suferă de sindromul detresei respiratorii, se nasc în asfixie, hipoglicemie, hipocaliemie, cu semne de hiperbilirubinemie etc. [115, 211].

Prin urmare, scopul lucrării date a fost studierea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la pacientele cu diabet zaharat, pentru a micșora complicațiile materne și perinatale.

În scopul elucidării obiectivelor propuse, am efectuat 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.

Se constată o tendință de creștere a incidenței DZ la gravide în ultimii ani; cercetarea acestui indicator între subloturile studiate a constatat tendința de creștere atât a DZ preexistent în sarcină, cât și a DG. Datele obținute sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, care vin să confirme că, la nivel mondial, incidența și prevalența DZ preexistent în sarcină și a DG este în creștere [70, 209].

Analiza caracteristicilor socio-demografice a conturat profilul gravidelor cu DZ incluse în studiu: vârstă medie $30,57 \pm 0,6$ ani, o predominare nesemnificativă a ratei pacientelor din mediul rural, mai frecvent studii medii sau superioare, obezitate în general. Evaluarea subloturilor de gravide din L_C a relevat vârsta mai avansată, deseori studii medii sau primare și frecvența obezității mai mari la gravidele cu DZ2. Aceste rezultate corespund, în totalitate, datelor literaturii de specialitate contemporane [9, 141].

Diabetul zaharat la gravide se asociază frecvent cu diferite maladii extragenitale [171, 204]. În studiul nostru, numărul gravidelor cu DZ asociat cu patologie somatică cu diversă localizare a fost de 2,1-3,6 ori mai mare, comparativ cu gravidele euglicemice. Frecvența cea mai

mare printre ele au avut-o afecțiunile sistemului cardio-vascular (HTA, prolapsul valvei mitrale și tricuspide de gradul I, aritmii), cu o incidență, de 38,4% (43 cazuri) în L_C comparativ 17,9% (20 cazuri) în L_M (p=0.0091).

Afecțiunile sistemului urinar (pielonefrită cronică, cistită cronică, rinichi dublu) au fost constatate în 38,4% (43) din cazuri în L_C comparativ cu 16,1% (18) cazuri în L_M (p=0.0042); maladiile gastro-intestinale (gastrită cronică, colecistită acalculoasă, pancreatită cronică) au fost în 32,1% (36) din cazuri la gravidele cu DZ și în 8,9% (10) din cazuri la cele fără DZ (p=0.0010). Afecțiunile glandei tiroide au fost prezente în 25,9% (29) din cazuri în L_C și în 10,7% (12) din cazuri în L_M (p=0.0245).

Analiza patologiei somatice în funcție de tipul DZ a constatat, aceleași tendințe: 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).

Studierea anamnezei ginecologice a constatat un statut ginecologic statistic semnificativ mai agravat la gravidele cu DZ, comparativ cu gravidele din L_M: afecțiuni ginecologice - 61,6% (69) vs. 27,7% (31), (p=0.0001). Dereglarea funcției menstruale (menarhe tardivă, menstruații neregulate etc.) și infertilitatea la pacientele cu DZ preexistent sarcinii sunt determinate de stabilirea tardivă a mecanismelor neurohormonale de reglare a ciclului menstrual, condiționate de acțiunea unui fond premorbid suportat (dereglările metabolismului lipidic și glucidic în DZ) [10, 53]. Astfel, dereglări ale ciclului menstrual au fost determinate la 27,7% (31) de gravide cu DZ comparativ cu 13,4% (15) de gravide fără DZ (p=0.01). Infertilitatea a complicat anamneza ginecologică la 19,6% (22) de gravide din L_C, fiind preponderent la femeile din subploturile cu vârstă mai mare și obezitate mai frecventă (DZ2 și DG) și doar la 5,4% (6) de gravide din L_M (p=0.001).

Modificările metabolice pronunțate la gravidele cu DZ influențează cert negativ evoluția sarcinii și a nașterii, caracterizându-se printr-un număr mai mare de complicații [23, 204]. 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). Infecțiile 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). Disgravididiile precoce au fost diagnosticate de 2,8 ori mai frecvent în L_C versus L_M (33,7% și 11,6%, respectiv, p=0,0001). În funcție de tipul de DZ, prevalența disgravididiilor precoce a fost similară.

Conform mai multor studii, frecvența complicațiilor hipertensive ale sarcinii în DZ este

de 2-4 ori mai mare decât în populație și constituie, după diferiți autori, de la 12,8 la 20%, inclusiv preeclampsie, cele mai expuse fiind femeile având complicații microvasculare prezente sau control glicemic defectuos [177, 189, 190]. Datele cercetării noastre sunt în concordanță cu datele din literatură; astfel, s-a constatat, în studiul retrospectiv la respondentele cu DZ, stări hipertensive de 2,6 ori mai frecvent comparativ cu L_M (67 - 27,6% și 26 - 10,4%, respectiv, $p=0,0001$).

În funcție de tipul de DZ, prevalența stărilor hipertensive a fost practic similară, însă existau diferențe în structura lor. 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, $p=0.0040$), preponderent la gravidele cu forme decompensate ale maladiei. La gravidele cu DZ2, comparativ cu gravidele având DG, de asemenea, a predominat preeclampsia severă (15,8% vs. 3,8%, respectiv; $p=0.0083$). La gestantele cu DG, a fost constatată mai frecvent 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; $p=0.0277$). În L_M , au predominat formele mai ușoare (HIS și preeclampsia moderată), ceea ce a permis finalizarea sarcinii la termen la toate gravidele.

Cercetarea noastră a relevat un impact considerabil negativ al DZ asupra termenului și asupra modalității de finalizare a nașterii. Rata nașterilor premature (preponderent declanșate) în L_C a fost net superioară comparativ cu L_M . Astfel, în studiul prospectiv, 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 ($p<0.0001$). În cazul DZ, rata înaltă a nașterilor premature a fost determinată frecvent de declanșarea nașterii în interes fetal sau matern - 87,2% (41) din cazuri, iar în L_M , majoritatea nașterilor premature au fost spontane - 76,5% (13). Rezultatele noastre sunt în concordanță cu diferite lucrări de specialitate, care confirmă faptul că rata nașterilor premature, declanșate sau spontane, este crescută la mamele diabetice, comparativ cu populația nondiabetică [140, 171, 187].

Analizând rata nașterilor premature în subloturile de cercetare, am constatat că, la gravidele cu DZ1, acest indice a fost cel mai înalt - 62,9% din cazuri. La multe dintre aceste paciente, sarcina era contraindicată sau pacientele prezentau DZ complicat cu angiopatii (retinopatie, nefropatie, polineuropatie), ele fiind în 100% prin operație cezariană, în majoritatea cazurilor la gravidele cu forme decompensate de DZ cu severitate medie sau gravă din cauza asocierii frecvente a FD sau a preeclampsiei. În lotul gravidelor cu DZ2 și DG, numărul de nașteri premature a fost mai mic, respectiv 30,0% și 33,3%, fiind preponderent rezolvate prin operație cezariană.

Voi menționa că unele surse de literatură raportează o frecvență mai mică a nașterilor premature la femeile diabetice în țările economic dezvoltate. Acest fapt este relevant și de un studiu publicat on line (iunie 2017), ce a inclus date despre 3036 de femei gravide cu diabet zaharat de la 155 de maternități din Anglia și Țara Galilor, care au născut în 2015. Scopul acestui studiu prospectiv la nivel național a fost de a evalua îngrijirea antenatală și rezultatele sarcinii la femeile cu DZ1 și DZ2, de a descrie schimbările, comparativ cu anii 2002/2003, unul din obiective fiind și estimarea ratei nașterilor premature. Numărul de copii născuți prematur a constituit 39,7% pentru gravidele cu DZ1 și 21,7% pentru cele cu DZ2 [123].

Totodată, 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 în ambele studii efectuate că, pe cale naturală, au născut doar 1/4 din gestante, astfel că doar 24,1% respondente din L_C vs. 75,0% din L_M au avut nașteri vaginale în studiul prospectiv (p=0.0001).

Analizând particularitățile evoluției nașterii vaginale, am observat că rata complicațiilor e mai mică la gravidele din L_C comparativ cu L_M din motivul numărului mic de nașteri naturale și din cauza prevalării operațiilor cezariene planice în L_C. Traumatismul căilor de naștere a fost constatat la majoritatea femeilor din L_C, care au născut natural, și anume în 77,8% (21; 95% ÎI:61,789%-93,811%). În L_C, majoritatea leziunilor au fost la gravidele din L_{C3} - 17 cazuri, fiind în 1/3 cazuri (7 cazuri) constatate nașteri cu feți macrosomi (mai mari de 4000g). Astfel, considerăm că riscul leziunilor căilor de naștere trebuie luat în considerare la gravidele cu DG.

Rata operației cezariene la gravidele cu DZ rămâne înaltă; în cercetarea noastră prospectivă, 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 [25, 35, 55]. Motivul frecvenței mari a operației cezariene este, în mare parte, atribuit ratei crescute de macrosomie la femeile cu DZ; cu toate acestea, s-a constatat o asociere semnificativă între riscul de operație cezariană la femeile diabetice și obezitatea maternă, diabetul necontrolat, sarcină neplanificată [19, 55].

Operația cezariană la gravidele cu DZ pregestațional (DZ1 și DZ2) a fost efectuată de 1,3 ori mai frecvent decât la gravidele cu DG.

Indicațiile pentru operația cezariană la gravidele cu DZ au fost: FD - în 50,6% din cazuri, inclusiv FD izolată în 27,1% din cazuri, preeclampsia severă - 15,3% din cazuri, cicatrice pe uter ca indicație izolată sau în combinație cu alte indicații, altele decât FD - în 11,8% din cazuri,

hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului - în 7,0% din cazuri, alte indicații au constituit 11,8% din cazuri. Deși diabetul zaharat decompensat ca indicație izolată pentru operația cezariană s-a determinat doar în 3,5% din cazuri, acestea au fost femeile cu formele cele mai grave ale maladiei cu multiple complicații microvasculare. Pe subloturi, la fel, a predominat, ca indicație de bază pentru finalizarea sarcinii, fetopatia diabetică.

Luând în considerare faptul că diabetul gestațional este în continuă creștere și are un rol important pentru complicațiile materne și perinatale, am decis să analizăm factorii de risc pentru dezvoltarea DG. Factorii care ar determina apariția DZ sunt vizați în multe studii clinice și epidemiologice din domeniu, cercetătorii menționează că, ar exista un fundal multifactorial [58].

Cei mai semnificativi factori de risc pentru dezvoltarea DG în studiul nostru au fost: predispoziție ereditară (rude de gradul I cu DZ), astfel că probabilitatea de a dezvolta DG a fost de 5,2 ori mai mare, comparativ cu gestantele care n-au rude cu DZ ($R\text{Ș}=5.1536$, $I\hat{I}$ 95%: 3.0464 - 8.7183, $p < 0.0001$); obezitatea: femeile supraponderale au avut riscul de a dezvolta DG în sarcină de 5,3 ori mai mare, comparativ cu femeile normoponderale ($R\text{Ș}=5.2584$, $I\hat{I}$ 95%: 3.3203 - 8.3278, $p < 0.0001$); DG în antecedente: a crescut riscul de 43 de ori de a dezvolta DG în sarcinile ulterioare, comparativ cu gestantele fără DG în anamneză ($R\text{Ș}= 42.9429$, $I\hat{I}$ 95%: 2.4957 - 738.9097, $p = 0.0096$); nașterea în anamneză cu făt macrosom a majorat riscul de dezvoltare a DG de 4,2 ori ($R\text{Ș}= 4.1905$, $I\hat{I}$ 95%: 2.4892 - 7.0545, $p < 0.0001$); gravidele cu polihidramnios în studiul nostru de 8 ori mai frecvent au fost diagnosticate cu DG, comparativ cu gestantele care au avut un pat de lichid amniotic normal la examinarea ultrasonografică ($R\text{Ș}= 8.0351$, $I\hat{I}$ 95%: 4.5683 - 14.1327, $p < 0.0001$); stările hipertensive în sarcină ($R\text{Ș}=3,6129$, $I\hat{I}$ 95%: 2.0803 - 6.2747, $p < 0.0001$). Astfel, rezultatele studiului realizat sunt în concordanță cu majoritatea datelor relatate în literatura internațională de specialitate, care atestă că factorii de risc principali pentru DG includ: istoric de macrosomie (greutate la naștere >4.000 g), antecedente personale de DG, antecedente familiale de DZ (în special la rudele de gradul întâi), membru al unui grup etnic cu prevalență înaltă a DG (țările din Asia de Sud și Orientul Mijlociu), sindromul ovarelor polichistice, HTA esențială sau stările hipertensive apărute în sarcină, antecedente inexplicabile de avorturi spontane și copii născuți morți, obezitate (greutatea sarcinii $>110\%$ din greutatea corporală ideală sau $IMC >30$ kg/m^2), vârstă mai mare de 35 de ani, glucozuria persistentă și istoric de DG în sarcina anterioară [93, 191, 206].

Deși sarcina la gravidele cu DZ poate evolua fără complicații majore, hiperglicemia agravează frecvent starea intrauterină a fătului, crește riscul traumatismului fetal în naștere și morbiditatea copiilor în perioada neonatală și infantilă [114, 147].

În baza datelor studiului retrospectiv, s-a constatat nașterea a 237 (97,5%) de copii vii în L_C și a 249 (99,6%) de copii în L_M . În cadrul studiului prospectiv, a fost stabilită nașterea a 109 (7,3%) copii vii de la mame diabetice și a 111 (99,1%) copii vii de la femei fără DZ.

Rezultatele perinatale în ambele studii au avut aceleași tendințe. Astfel, mortalitatea perinatală în studiul prospectiv a fost constatată în 5 (4,5%) cazuri în L_C și în 2 (1,8%) cazuri în L_M . Conform mai multor studii, 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 [98, 99, 100]. În cercetarea noastră, toți copiii decedați din L_C aveau semne de FD și erau mari pentru vârsta gestațională.

Nașterea prematură la termen <37 săptămâni de gestație este un factor determinant major al morbidității neonatale, al mortalității infantile și al dezvoltării pe termen lung a copilului.

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

Conform unui studiu amplu, publicat de Kawakita în 2017, care a analizat 222.978 de sarcini monofetale, din care 11.327 (5%) au fost cu DG și 3296 (1,5%) cu DZ preexistent, rata prematurității a fost de 16,3% la gravidele cu DG și respectiv 32,3% în sarcina asociată cu DZ pregestațional, comparativ cu L_M (10,9%) [84]. Examinând acest indice în funcție de tipul DZ, am determinat că cei mai mulți copii prematuri au fost la mamele cu DZ1 (L_{C1} -62,9%), ea fiind și forma cea mai gravă a maladiei. 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% în 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 .

Rezultate obținute au evidențiat că copiii din L_C au prezentat de 2,5 ori mai frecvent TTNN; de 2,3 ori mai des dereglări neurologice, în special sindromul de inhibiție; icter neonatal de 2 ori mai frecvent, comparativ cu nou-născuții din L_M . Dereglările menționate s-au înregistrat în special la copiii din mame cu DZ1, fiind copiii cei mai prematuri, cu posibilitățile de adaptare reduse.

O complicație caracteristică a nou-născutului din mame cu diabet este fetopatia diabetică. FD este considerată un complex de modificări morfo-funcționale la făt, a căror bază patogenetică este hiperglicemia cronică la mamă. Conform concluziilor cercetătoarei Nazarova S. (2012), FD este diagnosticată în 40% la gravidele cu DZ1, în 33% la gestantele cu DZ2 și în 19% la cele cu DG [213]. În studiul nostru, am constatat că, în L_C , 44,6% din copii, inclusiv toți cei 5 decedați

au avut semne de FD, marea majoritate doar semne fenotipice (gât scurt, pastozitatea țesuturilor, față în lună plină etc). Evaluarea FD în funcție de tipul DZ a atestat că semne fenotipice sau/și visceromegalie au avut 60% din nou-născuți de la mamele cu DZ1, 50% din copii de la mamele cu DZ2 și 33,3% din copii de la mamele cu DG.

Noțiunea de „fetopatie diabetică” este frecvent utilizată în literatura rusă, în majoritatea surselor de literatură anglo-americană aceasta lipsește și este parțial înlocuită cu termenul „macrosomia diabetică” sau prin expresia „mare pentru vârsta gestațională” [125].

În studiul nostru, valoarea medie a greutății la naștere, în general, atât în cazul nașterilor premature, cât și a celor la termen, a fost mai mare în L_C prin comparație cu L_M , cea mai mare fiind la nou-născuții de la mamele cu DZ2 și DG (L_{C2} și L_{C3}). Nou-născuți cu masa ≥ 4000 g au fost înregistrați de 2,2 ori mai frecvent în L_C , prin comparație cu L_M .

Luând în considerație cele menționate mai sus, am stabilit că masa mai mare decât cea normală pentru VGD la naștere a fost constatată mai frecvent la nou-născuții de la mamele cu DZ: astfel de copii s-au născut în 50,9% din cazuri în L_C prin comparație cu 7,1% în L_M ($p < 0.0001$). Rezultatul obținut poate fi explicat prin impactul hiperglicemiei și al hiperlipidemiei în cazul DZ. Studiul valorilor centile de greutate conform VGD în funcție de tipul DZ nu a determinat diferențe semnificative.

Printre patologiile mai frecvent apreciate la copii mamelor cu DZ, putem enumera: SDR, infecțiile neonatale, anomaliile de dezvoltare intrauterină a fătului. Sarcina diabetică este asociată cu un risc major de morbiditate respiratorie neonatală la toate vârstele gestaționale, hiperglicemia și hiperinsulinemia fetală fiind considerate ca mecanisme de întârziere a maturării pulmonare [197]. SDR a fost diagnosticat în 10,1% din cazuri în L_C și 4,5% din cazuri în L_M , toți copiii fiind prematuri, ceea ce a necesitat administrarea surfactantului. Infecțiile neonatale au fost constatate în L_C la 31,2% din nou-născuți, comparativ cu 16,2% în L_M , în marea majoritate manifestate prin pneumonii congenitale sau de aspirație în ambele loturi. Menționăm că nu au fost diferențe semnificative între loturile incluse în studiu privind ponderea RCIUF (L_C - 5,5% vs. L_M - 6,3%, $p = 0.775$), ceea ce coincide cu datele de literatură, fiind prezent doar uneori la DZ asociat cu preeclampsie severă sau complicații diabetice vasculare grave [94].

Analizând structura anomaliilor congenitale la gravidele cu DZ, am stabilit că cele mai frecvente au fost malformațiile SCV și SNC. La evaluarea anomaliilor de dezvoltare intrauterină a fătului în funcție de tipul DZ, am remarcat că, la gravidele cu diabet preexistent, severitatea și diversitatea malformațiilor a fost mai mare, comparativ cu diabetul gestațional.

Astfel, putem concluziona că studiul nostru a constatat aceleași tendințe pentru sarcina

pe fon de DZ, care a decurs cu mai multe complicații materne și la nou-născut și a determinat finalizarea mai frecventă a nașterii prematur prin operația cezariană.

În scopul îmbunătățirii pronosticului clinic pentru mamă și nou-născut, a fost analizată evoluția clinică a diferitor tipuri de DZ în timpul sarcinii și gradul de aderență la tratamentul administrat. Majoritatea gravidelor (63,4%) aveau forme compensate de DZ, diabet decompensat s-a constatat la 36,6% din femei, mai frecvent la respondentele cu DZ1, cu o vechime mai mare a bolii (≥ 5 ani). Studiarea hiperglicemiilor primar depistate în sarcină a evidențiat că, în 26,3% din cazuri a fost stabilit diabetul gestațional în termene precoce de sarcină, dar, conform recomandărilor diferitor asociații internaționale de diabetologie, DZ depistat la prima vizită nu este calificat ca DG, dar este considerat diabet zaharat preexistent sarcinii și nedepistat anterior [84]. A fost evidentă și rata celor depistate tardiv (peste 28 sapt), anume 47,4% din gravide, ceea ce vorbește despre unele deficiențe în aplicarea screeningului DG la sectorul primar și despre aprecierea corectă, oportună a grupelor de risc pentru dezvoltarea DZ.

Analizând severitatea DZ pregestațional, am remarcat că 61,8 % din femei au intrat în sarcină având complicații microvasculare sau neuropate, ele fiind prezente în cazul formelor moderate și severe de DZ. Cele mai multe complicații ale DZ le-am constatat la gravidele din LC1 comparativ cu LC2: 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.

Respectarea prescripțiilor medicale de către femeile gravide mărește probabilitatea rezultatelor bune materne și perinatale. Cel mai greu este de realizat o complianță ridicată către indicațiile recomandate în bolile cronice, inclusiv în diabetul zaharat. Identificarea cauzelor slabei „aderări la tratament” și dezvoltarea diferitelor strategii manageriale pentru sporirea interesului pacientelor sunt printre cele mai importante sarcini ale asistenței medicale, acordată gravidelor cu DZ, primordial necesară pregestațional [90].

În cercetarea noastră, aderarea 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.), probabil din cauza lipsei compensării glicemice pregravidare.

În acest context, ne-am propus să studiem complianța față de prescripțiile recomandate gravidelor cu diabet zaharat gestațional, utilizând chestionarul elaborat în cercetarea noastră, în baza chestionarului Morisky-Green-Levine [121], cu scopul de a mări aderența la prescripțiile medicale a respondentelor cu DG și de a puncta lacunele în managementul acestor gravide.

În DG, evaluarea scorului a avut o predicție bună: cele cu aderare ridicată la tratament au fost, în marea majoritate, gravidele depistate la timp, prin screening până la 28 de săptămâni. Cele cu scor mai mare au fost mai frecvent investigate complet în sarcină, comparativ cu cele care au prezentat un scor scăzut. Am constatat că gravidele care au beneficiat de prescripții medicale referitor la DZ au demonstrat mai multă complianță, au fost glicemic mai compensate și au avut rezultate perinatale mai bune. Astfel, la gravidele care nu au menținut valorile normale ale 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, $p=0,0154$].

Există, de asemenea, tot mai multe dovezi că sănătatea pe termen scurt și lung a mamei și a copilului este afectată de nivelul ridicat și necorijat al glicemiei în timpul sarcinii [46]. Încă în anul 1952, ipoteza Pedersen [143] a sugerat că macrosomia observată la sarcinile cu DZ1 se datorează mecanismului patofiziologic de hiperglicemie maternă - hiperglicemie fetală - hiperinsulinemie fetală, așa că unul dintre obiectivele studiului prezent a fost de a identifica rolul hiperglicemiei în dezvoltarea complicațiilor la gravidele cu DZ și la nou născuții lor.

Monitorizând glicemiile prenatale la gravidele din loturile de cercetare, am observat că atât glicemia bazală, cât și cea pe parcursul zilei a fost semnificativ mai mare la gravidele cu DZ, preponderent la cele cu DZ pregestațional. Glicemiile prenatale ale gravidelor au corelat 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 ($p=0.0077$), cât și pentru GPP ($p=0.0057$). Analiza corelativă a statutului nou-născuților pacientelor în funcție de tipul diabetului a arătat că, la respondentele cu forme pregestationale de DZ, media glicemiilor a fost mai mare la acele gravide care au născut copii cu semne de FD, iar la DG, nu a fost observată așa legitate.

La fel, am constatat că, la gravidele care au menținut valorile-țintă ale GB (conform recomandărilor ADA, NICE), s-au născut mai puțini copii cu semne de FD, comparativ cu cele care nu le mențineau ($p<0.0001$); aceeași tendință s-a observat și în subloturi. Am evidențiat, de asemenea, o corelație de intensitate moderată spre bună, directă a glicemiilor prenatale ale gravidelor cu DZ cu termenul declanșării nașterii ($r=0,614$, $p=0,0317$, $R^2=37,7\%$); la cele finalizate prematur, glicemiile au fost semnificativ mai mari, comparativ cu nașterile la termen.

Hipoglicemia neonatală necorijată poate induce tulburări neurologice: tulburări cognitive și de vedere, epilepsie, paralizie cerebrală și alte sechele majore [176]. Hipoglicemie (conform

Protocolului Clinic Național - *Hipoglicemia neonatală*, 2021, se consideră glicemia $< 2,6$ mmol/l) la naștere au avut 47,7% din copiii din L_C vs. 12,6% nou-născuți din L_M, din care hipoglicemie severă postnatală ($< 1,5$ mmol/l) a fost înregistrată la 36,5% din nou-născuți din L_C, vs. 14,3% din nou-născuți din L_M. Nou-născuții cu hipoglicemie severă din toate subloturile, în majoritatea cazurilor, au fost de la femei cu forme decompensate de diabet, fiind prematuri, care ulterior, mai frecvent, au avut dereglări morfofuncționale în perioada neonatală precoce și au necesitat transferul la etapa II de îngrijiri medicale.

Deși cercetările privind utilitatea HbA1c în sarcină sunt controversate, studiile realizate au constatat că estimarea HbA1c poate fi folosită pentru identificarea femeilor cu risc ridicat pentru complicații ale sarcinii [67]. În studiul realizat, HbA1c a fost mai mare la gravidele cu forme decompensate de DZ și având complicații vasculare. La fel, am observat că, 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).

Schimbările în metabolismul carbohidraților și al lipidelor au loc în timpul sarcinii, pentru a asigura o aprovizionare continuă cu nutrienți a fătului în creștere, în pofida aportului alimentar matern intermitent. Aceste modificări metabolice sunt progresive și pot fi accentuate la femeile care au sau dezvoltă DZ în sarcină.

Rezultatele cercetării noastre au arătat creșterea valorilor TG ($p=0,0001$), LDL-colesterolului ($p=0,035$) și scăderea HDL-colesterolului ($p=0,0001$) la gravidele cu DZ în raport cu cele din L_M. 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}). Rezultatele obținute se află în concordanță cu datele cercetărilor Toescu și Nuttall [180], care au investigat statutul lipidic al gestantelor diabetice și normoglicemice. Deși modificările lipidelor în sarcină sunt destul de subtile și de scurtă durată, pe termen lung, ele se asociază cu un risc major de boală coronariană.

În literatura, putem găsi lucrări, în special fiind examinat DZ2 și DG, care concluzionează că metabolismul lipidic alterat, mai degrabă decât hiperglicemia, corelează cu creșterea fetală în DZ [135]. Astfel, evaluarea statutului lipidic 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 $> 90P$ (valori mai mari de TG și mai mici de HDL-colesterol). Evaluarea statutului lipidic al nou-născutului în loturile de cercetare nu a constatat diferențe statistice între copii din mame cu DZ și normoglicemice.

Luând în considerare faptul că mai mulți autori constată că stresul oxidativ are un rol în patogenia diabetului zaharat, inclusiv a diabetului gestațional și în apariția complicațiilor materno-fetale [72, 74], a fost examinat statutul oxidant și antioxidant al gravidelor cercetate și copiilor lor.

Astfel, s-a determinat o creștere a peroxidării lipidelor, a glicării proteinelor și autooxidării glucozei la gravidele cu DZ, și anume o majorare semnificativă în serul sangvin a: DAM ($F=43.155$, $gl=1$, $p=0,0001$); PPOA ($F=17.469$, $gl=1$, $p=0,0001$); AIM ($F=145.283$, $gl=1$, $p=0,0001$), 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 ($F=70.165$, $gl=1$, $p=0,0001$); Cuprac ($F=18.23$, $gl=1$, $p=0,0001$); GST ($F=26.231$, $gl=1$, $p=0,0001$). Cercetarea pe subloturi a markerilor activității antioxidante atât a gravidelor, cât și a nou-născuților din L_c nu a evidențiat diferențe statistic importante.

Ecografia reprezintă o metodă neinvazivă, ușor disponibilă pentru a evalua și a monitoriza fătul. 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. Cu toate acestea, faptul că morfologia feților din mamele diabetice este diferită comparativ cu a celor fără DZ, iar ignorarea altor parametri, așa ca grosimea țesutului subcutanat ș.a. în formulele existente de calcul a MEF, duce la apariția erorilor în aprecierea masei fetale [6].

În studiul nostru prenatal ecografic, 57,7% din feți din L_c au fost identificați cu MEF >90P, iar în L_M , MEF la USG >90P a fost doar la 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.

Conform unor studii [155, 210] DZ schimbă circumferința abdomenului (AC) la făt, pe când alți parametri evaluați, cum ar fi circumferința capului (HC) și lungimea femurului (FL), rămân neschimbați. În cazul DZ la mamă, sunt afectate toate organele insulin-dependente la făt, singura excepție fiind creierul fetal. 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 subloturi 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 (AC disproporționat) mai sus, s-a calculat riscul nașterii copiilor mari pentru 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, $p < 0.0001$).

- 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, $p < 0.0001$).

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 ($p < 0.0001$); diferențe semnificative pe subloturi nu am constatat. La femeile cu DZ, am constatat asocierea frecventă a copiilor cu masa $> 90P$ sau/și cu semne de FD cu polihidramnios. Din 46 de 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.

Constatările patologice placentare raportate sunt diferite între studii, reflectând potențial diferențe în ceea ce privește tipul DZ, metodologia studiului sau controlul glicemic al participanților la studiu. Prima revizuire sistematică a histopatologiei placentare în contextul diabetului matern a fost efectuată de Huynh J. și Dawson D. (2015) și a cuprins 38 de studii [75]. Majoritatea studiilor însă examinează separat modificările în diferite tipuri de DZ, fără a le compara între ele [39, 82, 111]. Conform datelor de literatură autohtonă și străină, această revizuire și studiul histologic realizat, privind determinarea și aprecierea particularităților complexului placentar în DZ pregestațional și DG se află printre primele studii. Cercetările histologice precedente, cu 1-2 decenii în urmă, au relatat, printre cele mai cunoscute particularități placentare în DZ, predominarea imaturității, a corioangiomatozei, a edemului și hemoragiei stromale viloase, vilita cronică, etc., care, ca regulă, sunt prezente și în alte morbidități, afirmații menționate și de alți cercetători. [91, 198].

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 [16, 161].

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. Am remarcat că, în mare parte, parenchimul suportă diverse anormalități structurale morfologice mult mai accentuate în DZ1 și DZ2, ce induc instalarea precoce a acestora, reflectă evoluția lor în prima perioadă și progresarea pe parcursul sarcinii. Comparativ cu DZ pregestațional, s-a stabilit că DG, concomitent cu dereglări circulatorii utero-placentare, evoluează mai frecvent în asociere cu diverse comorbidități.

De asemenea, evaluarea profilului morfologic a conturat rolul principal al DZ pregestațional și al DG în evoluția placentopatiei cu patern diabetic limitrof și grav-mediu, ultimul fiind caracterizat de manifestări morfologice ușoare, moderate sau marcante, cu repercusiuni asupra perfuziei placentare prin instalarea anormalităților stromo-vasculopatie coriono-vilare și utero-placentare, a tulburărilor reologice și coagulopatie, a asocierii comorbidităților inflamatorii cu impact factorial semnificativ asupra statutului morbid fetal și asupra riscului mortalității perinatale.

Astfel, cercetarea a scos în evidență problema diabetului zaharat în sarcină, a totalizat, prin studiul retrospectiv și prospectiv, complicațiile sarcinii, ale nașterii și cele perinatale la diferite tipuri de diabet zaharat la gravidele din țara noastră. Lucrarea dată ne-a permis efectuarea unor concluzii referitoare la rolul metabolismului glucidic, lipidic, al stresului oxidativ în apariția unor complicații la gravidă și la nou-născut, la rolul examenului ecografic în stabilirea riscului de complicații perinatale, în identificarea incidenței fetopatiei diabetice, a consecințelor pe termen scurt ale DZ la gravidă pentru copilul său. În baza rezultatelor obținute, am structurat și elaborat algoritmul de diagnostic și de conduită a diabetului zaharat în sarcină.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

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 ($RS=5.1536$, $Î\hat{I}$ 95%: 3.0464 - 8.7183); obezitatea ($RS=5.2584$, $Î\hat{I}$ 95%: 3.3203 - 8.3278); diabetul gestațional în sarcinile anterioare ($RS=42.9429$, $Î\hat{I}$ 95%: 2.4957 - 738.9097), nașterile cu feți macrosomi în anamneză ($RS=4.1905$, $Î\hat{I}$ 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 - $6,66\pm1,92\text{mmol/l}$, $t=2,713$, $p=0.0077$; postprandială - $8,02\pm2,20\text{mmol/l}$, $t\text{-statistic}=2,822$, $p=0.0057$), 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 ($3,09\pm0,24\text{mM/L}$), comparativ cu femeile având diabet zaharat tip 1 ($2,53\pm0,08\text{mM/L}$) și diabet gestațional ($2,77\pm0,12\text{mM/L}$). Lipoproteidele cu densitate înaltă au fost scăzute, de asemenea, la femeile cu diabet zaharat tip 2 ($1,24\pm0,87\text{mM/L}$), comparativ cu femeile având diabet tip 1 ($1,48\pm0,13\text{mM/L}$) și diabet gestațional ($1,69\pm0,88\text{mM/L}$).
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% $Î\hat{I}$: 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 constatat 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 în sarcină.

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. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021, vol. 44, suppl. 1, pp. S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020, vol. 43, suppl. 1, pp. S183-S192. [doi: 10.2337/dc20-S014](https://doi.org/10.2337/dc20-S014).
3. ARAUJU, E., PEIXOTO, B. A., ZAMARIAN, A. C., et al. Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017, vol. 38, pp. 83-96.
4. ASARE-ANANE, H., BAWAH, A., OSA-ANDREWS, B., et al. Lipid profile in Ghanaian women with gestational diabetes mellitus. *Int J Sci Technol Res*. 2013, vol. 2, no. 4, pp. 168-175. ISSN 2277-8616.
5. ASMAT, U., ABAD, K., ISMAIL, K. Diabetes mellitus and oxidative stress: a concise review. *Saudi Pharm J*. 2016, vol. 24, no. 5, pp. 547-553.
6. BADRELDEEN, A., ABUSHAMA, M., KHRAISHEH, M., et al. Role of ultrasound in the management of diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015, vol. 28, no. 15, pp. 1856-63.
7. BAMBERG, C., HINKSON, L., HENRICH, W. Prenatal detection and consequences of fetal macrosomia. *Fetal Diagn Ther*. 2013, vol. 33, no. 3, pp. 143-148.
8. BARRETT, H. L., NITERT, M. D., MCLNTYRE, H. D., et al. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care*. 2014, vol. 37, no. 5, pp. 1484-1493.
9. BASHIR, M., DABBOUS, Z., BAAGAR, K. H., et al. Type 2 diabetes mellitus in pregnancy: The impact of maternal weight and early glycaemic control on outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019, vol. 233, pp. 53-57.
10. BASMATZOU, T., HATZIVEIS, K. Diabetes mellitus and influences on human fertility. *Int J Caring Sci*. 2016, vol. 9, no. 1, pp. 371-379.
11. BEAUHARNAIS, C. C., ROBERTS, D. J., WEXLER, D. J. High rate of placental infarcts in type 2 compared with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, vol. 97, no. 7, pp. E1160-4. doi: 10.1210/jc.2011-3326.
12. BENHALIMA, K., MATHIEU, C., DAMM, P., et al. A proposal for the use of uniform diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Diabetologia*. 2015, vol. 58,

pp. 1422- 1429.13.

13. BENHALIMA, K., ROBYNS, K., VAN CROMBRUGGE, P., et al. Differences in pregnancy outcomes and characteristics between insulin- and diet-treated women with gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015, vol. 15, p. 271. [doi: 10.1186/s12884-015-0706-x](https://doi.org/10.1186/s12884-015-0706-x).
14. BENNETT, S. N., TITA, A., OWEN, J., et al. Assessing White's classification of pregestational diabetes in a contemporary diabetic population. *Obstet Gynecol*. 2015, vol. 125, no. 5, pp. 1217-1223.
15. BERBEROGLU, Z. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *EMJ Diabet*. 2019, vol. 7, no. 1, pp. 97-106.
16. 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.
17. BETA, J., KHAN, N., KHALIL, A., et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019, vol. 54, no. 3, pp. 308-318.
18. BLENCOWE, H., COUSENS, S., CHOU, D., et al.; BORN TOO SOON PRETERM BIRTH ACTION GROUP. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013, vol. 10, Suppl. 1, p. S2.
19. BORIBOONHIRUNSARN, D., WAIYANIKORN, R. Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016, vol. 55, no. 1, pp. 64-67.
20. BRAMHAM, K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017, vol. 37, no. 4, pp. 362-369.
21. BROWN, H. K., SPEECHLEY, K. N., MACNAB, J., et al. Biological determinants of spontaneous late preterm and early term birth: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2015, vol. 122, no. 4, pp. 491-9. doi: 10.1111/1471-0528.13191.
22. BUCKLEY, B. S., HARREITER, J., DAMM, P., CORCOY, R., CHICO, A., SIMMONS, D., VELLINGA, A., DUNNE, F.; DALI CORE INVESTIGATOR GROUP. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening: a review. *Diabet Med*. 2012, vol. 29, no. 7, pp. 844-854. [doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x).

23. CAPOBIANCO, G., GULOTTA, A., TUPPONI, G., et al. Materno-fetal and neonatal complications of diabetes in pregnancy: a retrospective study. *J Clin Med*. 2020, vol. 9, no. 9, p. 2707.
24. CERSOSIMO, E., TRIPLITT, C., SOLIS-HERRERA, C., et al. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, 2018- [citat 23.12.2021]. Disponibil: <http://www.endotext.org>.
25. 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.
26. COLAGIURI, S., LEE, C., WONG, T., BALKAU, B., et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011, vol. 34, no. 1, pp. 145-150.
27. COWIE, C., CASAGRANDE S. S., MENKE, A., et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd Ed. [online]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018 [citat 23.12.2021]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567985/>.
28. CUFFE, J. S., HOLLAND, O., SALOMON, C., et al. Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 2017, vol. 54, pp. 104-110. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.119.
29. DAMM, J. A., ÁSBJÖRNSDÓTTIR, B., CALLESEN N., F., et al. Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*. 2013, vol. 36, no. 11, pp. 3489-3494.
30. de VECIANA, M. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2013, vol. 37, no. 4, pp. 267-273.
31. DESOYE, G., NOLAN, C. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016, vol. 59, no. 6, pp. 1089-1094.
32. DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018, vol. 42, suppl. 1, pp. S10-15.
33. DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018, vol. 42, suppl 1, pp. S1-S325.
34. DUDLEY, D. J. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007, vol. 34, no. 2, pp. 293-307.

35. DURACKOVA, L., KRISTUFKOVA, A., KORBEL, M. Pregnancy and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*. 2017, vol. 118, pp. 56-60.
36. DURÁN RODRIGUEZ-HERVADA, A., CALLE PASCUAL, A. Diagnostic criteria for gestational diabetes: The debate goes on. *Endocrinol Nutr*. 2015, vol. 62, no. 5, pp. 207-209.
37. DYSART, K. Neonatal Hypoglycemia [online]. *MSD Manual Professional Version*, 2021 [citat 23.12.2021]. Disponibil: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/metabolic,-electrolyte,-and-toxic-disorders-in-neonates/neonatal-hypoglycemia>.
38. EADES, C. E., STYLES, M., LEESE, G. P., et al. Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: an observational follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015, vol. 15, p. 11.
39. EDU, A., TEODORESCU, C., DOBJANSCHI, C. G., et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2016, vol. 57, no. 2, pp. 507-12.
40. EGAN, A. M., DOW, M. L., VELLA, A. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2020, vol. 95, no. 12, pp. 2734-2746.
41. EGAN, A., MCVICKER, L., HEEREY, A., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabet Res*. 2015, vol. 2015, article 310239.
42. EGAN, A., VELLINGA, A., HARREITER, J., et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*. 2017, vol. 60, no. 10, pp. 1913-1921.
43. ELMEKKAWI, S. F., MANSOUR, G. M., ELSAFTY, M. S., et al. Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015, vol. 8, pp. 39-43.
44. ESINLER, D., BIRCAN, O., ESIN, S., SAHIN, E., KANDEMIR, O., YALVAC, S. Finding the best formula to predict the fetal weight: comparison of 18 formulas. *Gynecol Obstet Invest*. 2015, vol. 80, no. 2, pp. 78-84.
45. FALAVIGNA, M., SCHMIDT, M., TRUJILLO, J., et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012, vol. 98, no. 3, pp. 396-405.
46. FARRAR, D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health*. 2016, vol. 8, pp. 519-527.
47. FEIG, D., BERGER, H., DONOVAN, L., et al.; DIABETES CANADA CLINICAL

- PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018, vol. 42, pp. S255-S282.
48. FIELD, A. *Discovering statistics using SPSS for Windows*. London: Sage, 2000.
 49. FILKASZOVA, A., CHABADA, J., STENCL, P., DROBNY, J., SYSAK, R., URBAN, H., ORAVEC, J., LAMPRECHTOVA, B., OROSZOVA, V. Ultrasound diagnosis of macrosomia. *Bratisl Lek Listy*. 2014, vol. 115, no. 1, pp. 30-33. doi: 10.4149/bl_2014_007.
 50. FLORES-LE ROUX, J., SAGARRA, E., BENAIGES, D., HERNANDEZ-RIVAS, E., CHILLARON, J., PUIG DE DOU, J., et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012, vol. 97, pp. 217-222.
 51. FONG, A., SERRA, A., HERRERO, T., et al. Pregestational versus gestational diabetes: a population-based study on clinical and demographic differences. *J Diabetes Complications*. 2014, vol. 28, no. 1, pp. 29-34.
 52. GABBAY-BENZIV, R., BASCHAT, A. Gestational diabetes as one of the "great obstetrical syndromes" - the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015, vol. 29, no. 2, pp. 150-155.
 53. GAMBINERI, A., PELUSI, C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? *Endocr Connect*. 2019, vol. 8, no. 1, pp. R1-9.
 54. GARCÍA-GÓMEZ, E., BOBADILLA-BRAVO, M., DÍAZ-DÍAZ E., et al. High plasmatic levels of advanced glycation end products are associated with metabolic alterations and insulin resistance in preeclamptic women. *Curr Mol Med*. 2020, vol. 20, no. 9, pp. 751-759.
 55. 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.
 56. GENC, S., KUSKUKIRAZ, Z., DERVISOGLU, E. et al. The relation of oxidative stress biomarkers with proinflammatory cytokines in gestational diabetes. *Clin Invest (Lond.)*. 2017, vol. 7, no. 1, pp. 43-48.
 57. GHODKE, B., PUSUKURU, R., MEHTA, V. Association of Lipid profile in pregnancy with preeclampsia, gestational diabetes mellitus, and preterm delivery. *Cureus*. 2017, vol. 9, no. 7, article e1420.
 58. GIANNAKOU, K., EVANGELOU, E., YIALLOUROU 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.

59. GIBBONS, J. D. *Nonparametric measures of association*. Iowa: Sage, 1993. 97 p. ISBN 9780803946644.
60. GORDIN, D., FORSBLOM, C., GROOP, P. H., et al. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life. *Ann Med*. 2014, vol. 46, pp. 498-502.
61. 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.
62. GUDUMAC, V., NIGULEANU, V., CARAGIA S., et al. *Investigații biochimice: elaborare metodică*. Chișinău: ElenaVI, 2010. 97 p.
63. GUPTA, Y., KALRA, B., BARUAH, M., et al. Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *Int J Womens Health*. 2015, vol. 7, pp. 539-550.
64. GUTAJ, P., WENDER-OZEGOWSKA, E. Diagnosis and management of IUGR in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016, vol. 16, no. 5, article 39.
65. HADLOCK, F. P., DETER, R. L., HARRIST, R., B, et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984, vol. 152, no. 2, pp. 497-501.
66. HADLOCK, F. P., HARRIST, R. B., MARTINEZ-POYER, J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991, vol. 181, no. 1, pp. 129-133.
67. HAMMOUDA, S., HAKEEM, R. Role of HbA1c in predicting risk for congenital malformations. *Prim Care Diabetes*. 2015, vol. 9, no. 6, pp. 458-464.
68. HAMZA, A., HERR, D., SOLOMAYER, E. F., et al. Polyhydramnios: causes, diagnosis and therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013, vol. 73, no. 12, pp. 1241-1246.
69. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009, vol. 58, no. 2, pp. 453-459.
70. HE, X. J., QIN, F. Y., HU, C. L., et al. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet*. 2015, vol. 291, no. 4, pp. 729-735.
71. HELMAN, S., JAMES-TODD, T., WANG, Z., et al. Time trends in pregnancy-related outcomes among women with type 1 diabetes mellitus, 2004-2017. *J Perinatol*. 2020, vol. 40, no. 8, pp. 1145-1153.

72. 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.
73. HERRERA, E., DESOYE, G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016, vol. 26, no. 2, pp. 109-127.
74. HUSSAIN, T., MURTAZA, G., METWALLY, E., et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021, article 9962860.
75. HUYNH, J., DAWSON, D., ROBERTS, D., et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015, vol. 36, no. 2, pp. 101-114.
76. HUYNH, J., YAMADA, J., BEAUHARNAIS, C., et al. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta.* 2015, vol. 36, no. 10, pp. 1161-1166.
77. IDRIS, N., WONG, S. F., THOMAE, M., et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, vol. 36, no. 3, pp. 338-343.
78. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. *Global Burden of Disease Study 2019. Results* [online]. Seattle: IHME, 2020- [citat 28.10.2020]. Disponibil: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
79. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: IDF, 2019. 176 p. ISBN: 978-2-930229-87-4
80. JENSEN, D. M., KORSHOLM, L., OVESEN, P., et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009, vol. 32, no. 6, pp.1046-1048.
81. JIRKOVSKÁ, M., JANÁČEK, J., KALÁB, J., et al. Three-dimensional arrangement of the capillary bed and its relationship to microrheology in the terminal villi of normal term placenta. *Placenta.* 2008, vol. 29, no. 10, pp. 892-897. doi: 10.1016/j.placenta.2008.07.004.
82. JIRKOVSKÁ, M., KUČERA, T., KALÁB, J., et al. The branching pattern of villous capillaries and structural changes of placental terminal villi in type 1 diabetes mellitus. *Placenta.* 2012, vol. 33, no. 5, pp. 343-351.
83. KAWAKITA, T., BOWERS, K., HAZRATI, S., et al. Increased neonatal respiratory morbidity associated with gestational and pregestational diabetes: a retrospective study. *Am*

J Perinatol. 2017, vol. 34, no. 11, pp. 1160-1168.

84. KAWAKITA, T., BOWERS, K., MCWHORTER, K., et al. Characterizing gestational weight gain according to Institute of Medicine guidelines in women with type 1 diabetes mellitus: association with maternal and perinatal outcome. *Am J Perinatol.* 2016, vol. 33, no. 13, pp. 1266-1272.
85. KHARROUBI, A. T., DARWISH, H. M. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 6, pp. 850-867.
86. KHEIRAT, F., MERZOUK, H., BOUDILMI, N., et al. Oxidative stress biomarkers in diabetic mothers and their newborns. *Ann Biol Res.* 2013, vol. 4, no. 7, pp. 73-80.
87. KIM, S. Y., SHARMA, A. J., SAPPENFIELD, W. W., et al. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol.* 2014, vol. 123, no. 4, pp. 737-744.
88. KOYANAGI, A., ZHANG, J., DAGVADORJ, A., et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet.* 2013, vol. 381, no. 9865, pp. 476-83.
89. KWON, S. S., KWON, J. Y., PARK, Y. W., et al. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015, vol. 110, no. 1, pp. 38-43.
90. LAM, W. Y., FRESCO, P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Res Int.* 2015, article 217047.
91. LARA, L., OLLI, V., JUKKA, L., et al. Placental structural abnormalities have detrimental hemodynamic consequences in a rat model of maternal hyperglycemia. *Placenta.* 2016, vol. 44, pp. 54-60.
92. LEACH, L., TAYLOR, A., SCIOTA, F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat.* 2009, vol. 215, no. 1, pp. 69-76. [doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x).
93. LEE, K. W., CHING, S. M., RAMACHANDRAN, V., et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018, vol. 18, no. 1, p. 494.
94. LEGUIZAMÓN, G., TRIGUBO, D., PEREIRA, J. I., et al. Vascular complications in the diabetic pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2015, vol. 15, no. 4, p. 22.
95. LI, S., YANG, H. Relationship between advanced glycation end products and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019, vol. 32, no. 17, pp. 2783-2789.
96. LOWE, L. P., METZGER, B. E., DYER, A. R., et al. Hyperglycemia and Adverse

- Pregnancy Outcome (HAPO) study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012, vol. 35, no. 3, pp. 574-580.
97. LUDVIGSSON, J. F., NEOVIUS, M., SODERLING, J., et al. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2018, vol. 362, article k2638.
 98. MACKIN, S. T, NELSON, S. M., KERSSSENS, J. J., et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*. 2018, vol. 61, pp. 1081-1088.
 99. 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.
 100. MAGON, N., CHAUHAN, M. Pregnancy in type 1 diabetes mellitus: how special are special issues? *N Am J Med Sci*. 2012, vol. 4, no. 6, pp. 250-256.
 101. MAHMOUD, F. F., DASHTI, A. A., ABUL, H. T., et al. Antioxidant enzymes in gestational diabetes: a study on a Kuwaiti population. *Bioenergetics*. 2014, vol. 3, no. 2, article 1000117.
 102. MALTI, N., MERZOUK, H., MERZOUK, S., et al. Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta*. 2014, vol. 35, no. 6, pp. 411-416.
 103. MARESH, M. J., HOLMES, V. A., PATTERSON, C. C., et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015, vol. 38, no. 1, pp. 34-42. doi: 10.2337/dc14-1755.
 104. 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.
 105. MATHIESEN, E. Pregnancy outcomes in women with diabetes-lessons learned from clinical research: The 2015 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2016, vol. 39, no. 12, pp. 2111-2117.
 106. McCANCE, D. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015, vol. 29, no. 5, pp. 685-699.
 107. McCANCE, D., MARESH, M., SACKS, D. *A practical manual of diabetes in pregnancy*. 2nd ed. Oxford: Wiley, 2018. 425 p. ISBN 9781119043768.
 108. McGRATH, R. T., GLASTRAS, S. J., SEEHO, S. K., et al. Association between glycemic variability, HbA1c, and large-for-gestational-age neonates in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017, vol. 40, no. 8, pp. e98-e100.
 109. 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.
110. 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.
 111. MEMON, S., GOSWAMI, P., LATA, H. Gross and histological alteration in the placenta of mothers suffering from gestational diabetes. *J Liaquat Univ Med Heal Sci.* 2015, vol. 14, no. 1, pp. 16-20.
 112. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA. Ordinul nr. 31 din 27.01.2016 „Cu privire la aprobarea standartelor de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu”.
 113. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA; ANESTIADI, Z., et al. *Diabetul zaharat necomplicat: Protocol clinic național: PCN-33.* Chișinău, 2019. 101 p.
 114. 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.
 115. MITANCHEZ, D., ZYDORCZYK, C., SIMEONI, U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 5, pp. 734-743.
 116. MITROVIC, M., STOJIC, S., TESIC, D., et al. The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5-year follow-up. *Vojnosanit Pregl.* 2014, vol. 71, no. 10, pp. 907-914.
 117. MODANLOU, H. D. Maternal obesity, diabetic pregnancy and infant of a diabetic mother. *Neonatal Today.* 2012, vol. 7, no. 3, pp. 1-9.
 118. MOORE, L. E. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported. *World J Diabetes.* 2017, vol. 8, no. 1, pp. 7-10.
 119. MOORE, T. Diabetes mellitus and pregnancy. *Medscape* [online]. Updated: Apr 06, 2022 [citat 20.10.2021]. Disponibil: <https://emedicine.medscape.com/article/127547-overview#a7>.
 120. MOOSAZADEH, M., BANAKAR, M., BEHBAHANI, D., et al. Association between gestational diabetes mellitus and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2017, vol. 27(155), pp. 187-195.

121. 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.
122. MORRISON, J. L., HODGSON, L., MPHLIM, L., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016, vol. 44, no. 4, pp. 321-334.
123. MURPHY, H. R., BELL, R., CARTWRIGHT, C., et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017, vol. 60, no. 9, pp. 1668-1677.
124. MURPHY, H. R., STEEL, S. A., ROLAND, J. M., et al.; EAST ANGLIA STUDY GROUP FOR IMPROVING PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH DIABETES (EASIPOD). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*. 2011, vol. 28, no. 9, pp. 1060-1067.
125. NAHAVANDI, S., SEAH, J., SHUB, A., et al. Biomarkers for macrosomia prediction in pregnancies affected by diabetes. *Front Endocrinol*. 2018, vol. 9, p. 407. doi: 10.3389/fendo.2018.00407.
126. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period: *NICE guideline No. 3*. London: NICE, 2020. 40 p.
127. NAZ, M. S., DOVOM, M. R., TEHRANI, F. R. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020, vol. 18, no. 4, p. e106694.
128. NEGRATO, C. A., MATTAR, R., GOMES, M. B. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2012, vol. 4, no. 1, p. 41. doi: [10.1186/1758-5996-4-41](https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-41)
129. NELSON-PIERCY, C. *Handbook of obstetric medicine*. 6th ed. Boca Raton: CRC Press, 2020. 376 p. ISBN 9780367346126.
130. NKWABONG, E., NZALLI TANGHO, G. R. Risk factors for macrosomia. *J Obstet Gynaecol India*. 2015, vol. 65, no. 4, pp. 226-229.
131. ObG PROJECT. ACOG Guidance on perinatal management of pregestational diabetes [online]. New York: The ObG Project, 2022- [citat 24.10.2022]. Disponibil: <https://www.obgproject.com/2023/01/30/updated-acog-guidance-on-perinatal-management-of-pregestational-diabetes/>
132. Updated ACOG Guidance on gestational diabetes [online]. *ObG PROJECT*, 2022 [citat

24.10.2022]. Disponibil: <https://www.obgproject.com/2023/01/02/acog-releases-updated-guidance-gestational-diabetes/>

133. OGBODO, S. O., OKAKA, A. N., NWAGHA, U. I., et al. Free radicals and antioxidants status in pregnancy: need for pre- and early pregnancy assessment. *Am J Med Medic Sci.* 2014, vol. 4, no. 6, pp. 230-235.
134. OKUNOWO, B. O., FASANMADE, O. A., ODENIYI, I. A., et al. SAT-012 screening for gestational diabetes mellitus: universal or selective screening? *J Endocr Soc.* 2020, vol. 4, suppl. 1.
135. OLMOS, P., RIGOTTI, A., BUSSO, D. et al. Maternal hypertriglyceridemia: a link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity* (Silver Spring). 2014, vol. 22, no. 10, pp. 2156-2163.
136. OPARIUC-DAN, C. *Statistică aplicată în științele socioumane: Analiza asocierilor și a diferențelor statistice*. Sibiu: Arhip Art, 2011. 373 p. ISBN 978-606-8164-19-9.
137. OPARIUC-DAN, C. *Statistică aplicată în științele socioumane: Noțiuni de bază - Statistici univariate*. Cluj-Napoca: ASCR, 2009. 262 p. ISBN 978-973-7973-63-4.
138. ORNOY, A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol.* 2007, vol. 24, no. 1, pp. 31-41. [doi: 10.1016/j.reprotox.2007.04.004](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.04.004)
139. ORNOY, A., BECKER, M., WEINSTEIN-FUDIM, L., et al. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring: a clinical review. *Int J Mol Sci.* 2021, vol. 22, no. 6, p. 2965.
140. OWENS, L. A., EGAN, A. M., CARMODY, L., et al. Ten years of optimizing outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes in pregnancy - the Atlantic DIP experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016, vol. 101, no. 4, pp. 1598-1605.
141. OWENS, L. A., SEDAR, J., CARMODY, L., DUNNE, F. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy - similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015, vol. 15, p. 69. doi: 10.1186/s12884-015-0499-y.
142. PASQUALI, R. Sex hormones and the development of type 2 diabetes in women. *J Lab Precis Med.* 2017, vol. 2, p. 15.
143. PEDERSEN, J. *Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants*: doctoral thesis. Copenhagen: Danish Science Press, 1952. 230 p.
144. PETROPOULOS, A., XUDIYEVA, A., ISMAYLOVA, M. Congenital heart disease and maternal diabetes mellitus. *Int J Diabetes Clin Diagn.* 2016, vol. 3, article 118.

145. PETROVICI, V., **ROȘCA, D.**, SERBENCO, A. Placental vascular pathology in diabetes mellitus. In: *Conferința Națională, Zilele Vasile Dobrovici, 19-21 Apr. 2018: Volum de rezumate*. Iasi, 2018, p. 90. ISBN 978-606-13-4355-3.
146. PONS, R. S., ROCKETT, F. C., RUBIN, B. A., et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in a sample of pregnant women diagnosed with the disease. *Diabetol Metabol Syndr*. 2015, vol 7, suppl. 1, p. A80.
147. POTTER, C., KICKLIGHTER, S., ROSENKRANTZ, T., et al. Infant of diabetic mother. *Medscape* [online]. Updated 8 Jan 2016 [citat 20.10.2021]. Disponoibil: <http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview>.
148. PURISCH, S. E., GYAMFI-BANNERMAN, C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017, vol. 41, no. 7, pp. 387-391.
149. PUSUKURU, R., SHENOI, A., KYADA, P., GHODKE, B., MEHTA, V., BHUTA, K., et al. Evaluation of lipid profile in second and third trimester of pregnancy. *J Clin Diagn Res*. 2016, vol. 10, no. 3, pp. QC12-16.
150. RAFIQ, W., HUSSAIN, S. Q., JAN, M., et al. Clinical and metabolic profile of neonates of diabetic mothers. *Int J Contemp Pediatr*. 2015, vol. 2, no. 2, pp. 114-118.
151. RANI, P. R., BEGUM, J. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. *J Clin Diagn Res*. 2016, vol. 10, no. 4, pp. QE01-QE04.
152. RENKEMA, K. Y., VERHAAR, M. C., KNOERS, N. V. Diabetes-induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): nurture and nature at work? *Am J Kidney Dis*. 2015, vol. 65, no. 5, pp. 644-646.
153. Report of a World Health Organization Consultation. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014, vol. 103, no. 3, pp. 341-363.
154. RINGHOLM, L., DAMM, P., MATHIESEN, E. R. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019, vol. 15, pp. 406-416.
155. 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.
156. ROSIK, J., SZOSTAK, B., MACHAJ, F., et al. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Ann Hum Genet*. 2020, vol. 84, pp. 114-124.
157. **ROȘCA, D.**, SERBENCO, A. Statutul lipidic matern prenatal în sarcina complicată cu

- diabet zaharat. *Buletin de Perinatologie*. 2018, nr. 3(79), pp. 27-33. ISSN 1810-5289.
158. **ROȘCA, D.**, SERBENCO, A. Stresul oxidativ și metabolismul lipidic în sarcinile asociate cu diabet zaharat. (Revista literaturii). *Buletinul Academiei de științe a moldovei. Științe medicale*. 2017, nr. 4(56), pp. 125-130. ISSN 1857-0011.
 159. SAXENA, P., GAUR, J. Unraveling the mystery of perinatal deaths in diabetic pregnancy. *Curr Res Diabetes Obes J*. 2017, vol. 4, no. 2, CRDOJ.MS.ID.555633.
 160. SCHAEFER-GRAF, U., NAPOLI, A., NOLAN, C. J. Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018, vol. 61, no. 5, pp. 1012-1021.
 161. SCHIFFER, V., GROEN, M., BIL, J., et al. Ultrasonographic placental changes in women with gestational diabetes: a pilot study. *Ultrasound Obstetr Gynecol*. 2019, vol. 54, no. 1, pp. 224-462.
 162. SCHOOTS, M. H., GORDIJN, S. J., SCHERJON, S. A., et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018, vol. 69, pp. 153-161. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003
 163. SCIFRES, C., PARKS, W., FEGHALI, M., et al. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2017, vol. 49, pp. 10-15.
 164. SERBENCO, A., **ROȘCA, D.** Sarcina asociată cu diabet zaharat: unele particularități ale nașterii (studiu retrospectiv). *Buletin de Perinatologie*. 2017, nr. 2(74), pp. 31-35. ISSN 1810-5289.
 165. SHAMS, F., RAFIQUE, M., SAMOO, N. A., IRFAN, R. Fibrinoid necrosis and hyalinization observed in normal, diabetic and hypertensive placentae. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2012, vol. 22, no. 12, pp. 769-772.
 166. SHANG, M., ZHAO, J., YANG, L., et al. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015, vol. 109, no. 2, pp. 404-410.
 167. SHERWANI, S. I., KHAN, H. A., EKHZAIMY, A., et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016, vol. 3, no. 11, pp. 95-104.
 168. SHOU, C., WEI, Y., WANG, C. Updates in long-term maternal and fetal adverse effects of gestational diabetes mellitus. *Matern Fetal Med*. 2019, vol. 1, no. 2, pp. 91-94.
 169. SOMASUNDARAM, N. P., SUBASINGHE, C. J., MAHESHI GIMHANI AMARAWARDENA, W. K. Outcomes of offspring born to mothers with gestational

- diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2016, vol. 66, no. 9, suppl. 1, pp. S91-95.
170. SON, G., KWON, J., KIM, Y., PARK, Y. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, vol. 89, no. 5, pp. 700-704.
 171. SON, K. H., LIM, N. K., LEE, J. W. Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes. *Diabet Med.* 2015, vol. 32, pp. 477-486.
 172. SPINEI, L. *Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate.* Chișinău, 2012. 511 p. ISBN 978-9975-53-163-4.
 173. STARIKOV, R., INMAN, K., HAS, P., et al. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with Hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2017, vol. 52, pp. 94-99.
 174. STEWART, A., MALHOTRA, A. Gestational diabetes and the neonate: challenges and solutions. *Res Rep Neonatol.* 2015, vol. 5, pp. 31-39.
 175. STRATULAT, P., FRIPTU, V., BIVOL, G., et al. *Ghidul A Național de Perinatologie: Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale.* Chișinău, 2006. 167 p.
 176. SU, J., WANG, L. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Transl Pediatr.* 2012, vol. 1, no. 2, pp. 108-115.
 177. SULLIVAN, S. D., UMANS, J. G., RATNER, R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. *J Clin Hypertens.* 2011, vol. 13, no. 4, pp. 275-284.
 178. TANG, L., XU, S., LI, P., LI, L. Predictors of insulin treatment during pregnancy and abnormal postpartum glucose metabolism in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019, vol. 12, pp. 2655-2665. [doi: 10.2147/DMSO.S233554](https://doi.org/10.2147/DMSO.S233554).
 179. TANGVARASITTICHA, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 3, pp. 456-480.
 180. 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.
 181. TOPCUOGLU, S., KARATEKIN, G., YAVUZ, T., et al. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015, vol. 109, no. 1, pp. 104-109.
 182. TUULI, M., KAPALKA, K., MACONES, G., et al. Three-versus two-dimensional

- sonographic biometry for predicting birth weight and macrosomia in diabetic pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2016, vol. 35, no. 9, pp. 1925-1930.
183. ULMANNOVA, T., BARTASKOVA, D., SPALOVA, I., et al. Maternal BMI and HDL as predictors of pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, vol. 27, no. 15, pp. 1580-1583.
 184. VALENT, A., NEWMAN, T., KRITZER, S., et al. Accuracy of sonographically estimated fetal weight near delivery in pregnancies complicated with diabetes mellitus. *J Ultrasound Med.* 2017, vol. 36, no. 3, pp. 593-599.
 185. VARGAS, R., REPKE, J., URAL, S. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010, vol. 3, no. 3, pp. 92-100.
 186. VASILESCU, I. P. *Statistică informatizată pentru științe despre om.* București: Editura Militară, 1992. 222 p.
 187. WAHABI, H., ESMAEIL, S., FAYED, A., et al. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes.* 2012, vol. 5, p. 496.
 188. WAHABI, H., FAYED, A., ESMAEIL, S., et al. Prevalence and complications of pregestational and gestational diabetes in saudi women: analysis from riyyadh mother and baby cohort study (RAHMA). *BioMed Res Int.* 2017, article 6878263. doi: 10.1155/2017/6878263.
 189. WEISSGERBER, T. L., MUDD, L. M. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015, vol. 15, no. 3, article 9.
 190. WEISSGERBER, T. L., GANDLEY, R. E., ROBERTS, J. M., et al.; DIABETES AND PRE-ECLAMPSIA INTERVENTION TRIAL (DAPIT) STUDY GROUP. Haptoglobin phenotype, pre-eclampsia, and response to supplementation with vitamins C and E in pregnant women with type-1 diabetes. *BJOG.* 2013, vol. 120, no. 10, pp. 1192-9.
 191. WHALEN, K. L., TAYLOR, J. R. Gestational diabetes mellitus. In: Murphy JE, Lee MW, eds. *Pharmacotherapy self-assessment program, 2017 Book 1. Endocrinology/ Nephrology.* Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy, 2017. p. 7-26.
 192. WILMOT, E. G., MANSELL, P. Diabetes and pregnancy. *Clin Med.* 2014, vol. 14, no. 6, pp. 677-680. doi: 10.7861/clinmedicine.14-6-677.
 193. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Classification of diabetes mellitus.* Geneva: WHO, 2019. 40 p.
 194. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global report on diabetes.* Geneva: WHO, 2016. 88 p.

195. WU, X., NIU, Z., XU, Z., et al. Fetal weight estimation by automated three-dimensional limb volume model in late third trimester compared to two-dimensional model: a cross-sectional prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021, vol. 21, no. 1, pp. 365.
196. XODO, S., LONDERO, A.P., D'AGOSTIN, M., et al. Is glycated hemoglobin A1c level associated with adverse pregnancy outcomes of women affected by pre-gestational diabetes? *Medicina*. 2021, vol. 57, p. 461.
197. YILDIZ ATAR, H., BAATZ, J. E., RYAN, R. M. Molecular mechanisms of maternal diabetes effects on fetal and neonatal surfactant. *Children (Basel)*. 2021, vol. 8, no. 4, p. 281.
198. YOUNES, B., BAEZ-GIANGRECO, A., AL-NUAIM, L. Basement membrane thickening in the placentae from diabetic women. *Pathol Int*. 1996, vol. 46, no. (2), pp. 100-4.
199. ZAAMI, S., BUSARDO, F. P., SIGNORE, F., et al. Obstetric brachial plexus palsy: a population-based retrospective case-control study and medicolegal considerations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017, pp. 1412-1417.
200. ZHANG, C., RAWAL, S., & CHONG, Y. S. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia*. 2016, vol. 59, no. 7, pp. 1385-1390. [doi: 10.1007/s00125-016-3979-3](https://doi.org/10.1007/s00125-016-3979-3).
201. ZHAO, E., ZHANG, Y., ZENG, X. et al. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Discov Ther*. 2015, vol. 9, no. 4, pp. 274-281.
202. ZHU, Y., ZHANG, C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep*. 2016, vol. 16, no. 1, p. 7.
203. Ziua Mondială a Diabetului cu genericul „Acces la îngrijirea diabetului. Dacă nu acum, atunci când?” [online]. *Agenția Națională Pentru Sănătate Publică*, 2021. [citât 23.12.2021]. Disponibil: <https://ansp.md/14-noiembrie-2021>.
204. АХМЕТОВА, Е. С., ЛАПЕВА, Н. В., МУДРОВ, В. А., и др. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017, Т. 66, № 4, с. 14-24. ISSN 1684-0461.
205. 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.

206. БОНДАРЬ, И. А., МАЛЫШЕВА, А. С., ЗЕНКОВА, Е. В. Основные факторы риска гестационного сахарного диабета. *Медицина и образование в Сибири*. 2013, № 4, с. 61.
207. ГУРЬЕВА, В. М., БУРУМКУЛОВА, Ф. Ф., БУДЫКИНА, Т. С., и др. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции. *Альманах клинической медицины*. 2015, № 37, с. 24-31. ISSN 2072-9095.
208. ДУБИНИНА, Е. Е., САЛЬНИКОВА, Л. А., ЕФИМОВА, Л. Ф. Активность и изоферментный спектр супероксид-дисмутаза эритроцитов и плазмы крови. *Лабораторное дело*. 1983, № 10, с. 30-33.
209. 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.
210. ЛЫСЕНКО, С. Н., ЧЕЧНЕВА, М. А., БУРУМКУЛОВА, Ф. Ф., и др. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2019, Т. 22, № 4, с. 358-366. ISSN 2072-0351.
211. 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.
212. МИЩЕНКО, О. И., КРЮКОВ, П. М., МОЗЕС, К. Б., и др. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020, № 1(80), с. 4-9. ISSN 1991-010X.
213. НАЗАРОВА, С. И. Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете. *Вестник Авиценны*. 2012, № 1, с. 72-78. ISSN 2074-0581.
214. **РОШКА, Д. Г., СЕРБЕНКО А. Г.** Перинатальный исход беременности и родов у женщин с сахарным диабетом. В: *XIX Всероссийский научно-образовательный форум „Мать и дитя”: Материалы форума*. Москва, 2018, с. 41.
215. ТАНЫШЕВА, Г. А., КИНАЯТОВА, Ш. К., ЖЕЛПАКОВА, М. С., и др. Диагностическая ценность предиктора макросомии. *Наука и Здравоохранение*. 2016, № 4, с. 84-92. ISSN 2410-4280.
216. ТРАЛЬ, Т. Г., ТОЛИБОВА, Г. Х., МУСИНА, Е. В., ЯРМОЛИНСКАЯ, М. И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2020, Т. 23, № 2, с. 185-191. doi: 10.14341/DM10228.

217. ШИЛОВА, Е. С., БОРОВИК, Н. В., ЯРМОЛИНСКАЯ, М. И. Диабетическая нефропатия у беременных с сахарным диабетом 1 типа, современный взгляд на проблему. *Сахарный диабет*. 2020, Т. 23, № 4, с. 340-348. ISSN 2072-0351.
218. ЯКОРНОВА, Г. В., БАШМАКОВА, Н. В., КОЛТУНОВА, О. И., и др. Особенности ранней адаптации детей от матерей с гестационным сахарным диабетом. В: *Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий: Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса*. Москва, 2015, с. 287-288.

ANEXE

Anexa 1

Chestionar de estimare prospectivă la teza de doctorat cu tema „Particularitățile clinico-evolutive ale sarcinii, nașterii și stării nou-născutului la gravidele cu diabet zaharat”

Nr f/o _____

I. INFORMAȚII GENERALE:

1. Lotul de studiu:

1. DZ 1
2. DZ 2
3. DZG
4. Martor

2. Vârsta _____ ani

3. Mediul de trai:

1. Urban
2. Rural

4. Studii:

1. Superioare
2. Medii
3. Primare

II. STATUTUL PREZENT:

5. Înălțimea _____m

6. IMC preconcepțional

7. Masa corpului _____kg

8. Adaos ponderal patologic în sarcină:

1. Da
2. Nu

III. ISTORICUL FAMILIAL:

9. Rude de gradul I (frați, părinți, copii) cu DZ:

1. Da
2. Nu

10. DG în anamneză:

1. Da
2. Nu

IV. MALADII PREEXISTENTE SARCINII:

11. Maladii copilărești (rubeola etc.):

1. Da
2. Nu

12. Maladii ale sistemului respirator :

1. Da
2. Nu

13. Maladii ale SCV:

1. Hipertensiune arterială
2. Valvulopatii
3. Aritmii
4. DNC
5. Altele
6. Nu

14. Boala varice:

1. Da
2. Nu

15. Maladii urogenitale:

1. Cistită cronică
2. Pielonefrită cronică
3. Nefrolitiază
4. Altele
5. Nu

16. Maladii digestive:

1. Colecistită
2. Hepatită
3. Gastrită cronică
4. Pancreatită
5. Portaj HBsAg
6. Altele
7. Nu

17. Patologia glandei tiroide:

1. Tiroidită autoimună
2. Gușă difuză
3. Hipotireoidită
4. Nu

18. Obezitate:

1. Gradul I
2. Gradul II
3. Gradul III
4. Nu

V. ANAMNEZA OBSTETRICĂ-GINECOLOGICĂ:

19. Patologia ginecologică:

1. Da
2. Nu

20. Menarhe:

1. Precoce
2. La 12-13 ani
3. Tardive la 15-16 ani

21. Dereglări de ciclu menstrual:

1. Da
2. Nu

22. Patologia colului uterin:

1. Da
2. Nu

23. Miom uterin:

1. Da
2. Nu

24. SOP:

1. Da
2. Nu

25. Chist ovarian:

1. Da
2. Nu

26. Infertilitate:

1. Da
2. Nu

27. Statutul obstetrical precedent:

1. Nașteri la termen
2. Nașteri premature
3. Nașteri suprapurtate
4. Nu

28. Paritate:

1. Primipară
2. Bipară
3. Multipară ≥ 3

29. Sarcină oprită în evoluție (AOC):

1. Da
2. Nu

30. Avorturi spontane (AOC):

1. 1-2
2. ≥ 3
3. Nu

31. Avort la cerere (AOC):

1. 1-2
2. ≥ 3
3. Nu

32. Mortalitate perinatală (AOC):

1. Antenatală
2. Intranatală
3. Neonatală precoce
4. Neonatală tardivă
5. Nu

33. Nașteri premature:

1. Da
2. Nu

34. Gestoze tardive (AOC):

1. HIS
2. Preeclampsie
3. Eclampsie
4. Nu

35. Făt cu masă mare în anamneză:

1. Făt macrosom
2. Făt gigant
3. Nu

36. Intervenții în nașterile precedente:

1. Operația cezariană
2. Forceps
3. Vacuum extracție
4. Nu

VI. DIABETUL ZAHARAT:

37. Forma DZ:

1. Compensat
2. Decompensat
3. Nu

38. Durata patologiei de bază:

1. Din copilărie
2. 1-2 ani
3. 3-5 ani
4. >5 ani
5. În sarcină
6. Nu

39. DZG depistat :

1. Până la 24 săptăm.
2. 24-28săpt.
3. 29-32săpt.
4. 33-36săpt.
5. 37-40săpt.
6. Nu

40. Severitatea DZ:

1. Ușoară
2. Medie
3. Gravă
4. DZG
5. Nu

41. Complicații ale DZ:

1. Microangiopatie (retinopatie)
2. Microangiopatie (nefropatie)
3. Macroangiopatie
4. Neuropatie diabetică
5. Complicații acute în sarcină
6. Nu

42. Tratamentul DZ în sarcină:

1. Dieta
2. Dieta+insulinoterapie
3. Nu

VII. COMPLIANȚA GRAVIDELOR CU DZ:

43. Folosirea glucometrului:
1. Da
2. Nu

44. Autocontrolul glicemiei:
1. Regulat
2. Neregulat
3. Nu fac

45. Consultație endocrinolog în sarcină:
1. 1 dată
2. 2 ori
3. ≥ 3 ori
4. Nici o dată

46. Școlarizarea gravidei:
1. Da
2. Nu

47. Informarea gravidei cu DZ privind morbiditatea nou-născuților:
1. Suficientă
2. Insuficientă
3. Absentă

VIII. EVOLUȚIA SARCINII ACTUALE:

48. Evidența primară <12 săptăm.:
1. Da
2. Nu

49. Investigații în sarcină:
1. Complet
2. Incomplet
3. Neexaminată

50. Spitalizări în sarcină:
1. Da
2. Nu

51. IRVA în sarcină:
1. Da
2. Nu

52. Infecții urinare acute:
1. Da
2. Nu

53. Infecții genitale acute:
1. Da
2. Nu

54. Anemia în sarcină:
1. Gradul I
2. Gradul II
3. Gradul III
4. Nu

55. Acutizarea maladiilor cronice existente:
1. Da (specificat)
2. Nu

IX. COMPLICAȚII OBSTETRICALE ÎN SARCINA ACTUALĂ:

56. Iminență de avort spontan:
1. 6-12 săptăm.
2. 13-21 săptăm.
3. Nu

57. Iminență de naștere prematură:
1. 22-28 săptăm.
2. 29-37 săptăm.
3. Nu

58. Disgravidie precoce:
1. Da
2. Nu

59. Gestoze tardive:
1. HTAIS
2. Preeclampsie moderată
3. Preeclampsie severă
4. Eclampsie
5. Nu

60. Indicații pentru rezolvarea sarcinii pretermen:
1. Gestozele tardive
2. DZ decompensat (sever)
3. Fetopatia diabetică
4. Antecedente cu moarte antenatală sau Rh imunizarea fătului
5. Suferință fetală (IFP)
6. Retard fetal
7. Polihidro- sau oligoamnios
8. Moarte antenatală a fătului
9. Nu

X. NAȘTEREA:

61. Finalizarea sarcinii:
1. Nașterea prematură declanșată
2. Nașterea prematură spontană
3. Nașterea la termen declanșată
4. Nașterea la termen spontană
5. Naștere suprapurtată declanșată
6. Naștere suprapurtată spontană

62. Declanșarea nașterii:
1. Amniotomie
2. Oxitocină
3. Prostaglandine
4. Nu

63. Termenul sarcinii la naștere:
1. <28 săptăm.
2. 28-31 săptăm.+6 zile
3. 32-33 săptăm.+6 zile
4. 34-36 săptăm.+6 zile
5. 37-38 săptăm.+6 zile
6. 39-40 săptăm.+6 zile
7. Suprapurtată

64. Modalitatea nașterii:
1. Per vias naturalis
2. Vacuum extracția
3. Forceps
4. Operația cezariană plan
5. Operația cezariană urgentă

65. Ruperea prematură a pungii amniotice:
1. Da
2. Nu

66. Hipoxia acută a fătului în naștere:
1. Da
2. Nu

67. Anomalia forțelor contracție:
1. Insuficiența I
2. Insuficiența II
3. Insuficiența scamețelor
4. Discoordonarea forțelor de contracție
5. Nu

68. Hemoragia patologică:
1. 500-1000 ml
2. 1001-1500 ml
3. Nu

69. Cauza hemoragiei:
1. Placenta praevia
2. DPPNI
3. Hipotonie, atonie
4. Ruptura căilor moi de naștere
5. Ruptura de uter
6. Defect de țesut placentar
7. Nu

70. Traumatism matern în naștere:
1. Ruptură de col uterin
2. Ruptură de vagin
3. Ruptură de perineu
4. Nu

71. Perineo/epiziometomie:
1. Da
2. Nu

72. Controlul manual sau instrumental al uterului:
1. Da
2. Nu

73. Indicații pentru O/C:
1. Materne
2. Fetale
3. Combinate
4. Nu

74. Indicații pentru O/C:
a. DPPNÎ sau placenta praevia
b. Prezența pelviană sau angajarea anormală a fătului
c. Sarcină suprapurtată
d. Făt macrosom
e. Bazin clinic strâmtat
f. Gestoza tardivă-preeclampsie
g. Cicatrice pe uter
h. Insuficiența f.c. rebelă la tratament
i. Hipoxie acută sau cronică intrauterină a fătului
j. RDIUF
k. Fetopatie diabetică
l. Eșec de declanșare a travaliului
m. DZ
n. Patologie extragenitală sau alte cauze
o. Nu

XI. EVOLUȚIA PERIOADEI DE LĂUZIE:

75. Hemoragie postpartum:
1. Da
2. Nu

76. Resturi placentare:
1. Da
2. Nu

77. Endometrită:
1. Da
2. Nu

78. Supurație, dehiscență perineu:
1. Da
2. Nu

79. Supurația plăgii p/o:
1. Da
2. Nu

80. Dehiscenta plăgii p/o: 1. Da 2. Nu	95. Asfixie în naștere: 1. Da 2. Nu	XIII. INVESTIGAȚII DE LABORATOR:	131. SOD _____ u/c
81. Lactostază: 1. Da 2. Nu	96. Dereglări respiratorii: 1. SDR 2. TTNN(tahipnee tranzitorie) 3. Nu	Investigațiile gravidei: <i>Metabolismul glucidic prenatal</i>	132. PPOA _____ μM/L
82. Chiuretaj, vacuum aspirație: 1. Da 2. Nu	97. Semne fetopatie diabetică: 1. Fenotipice 2. Fenotipice+visceromegalie 3. Nu	108. HbA1c în trimestrul III _ %	133. Cuprac _____ mM/L
XII. PERIOADA NEONATALĂ PRECOCE:	98. Traumatism fetal în naștere: 1. Traumatism plex brahial 2. Fractura claviculei 3. Cefalohematom 4. Fractura humerusului 5. Altele 6. Nu	109. Glicemia bazală(media) _____ mmol/l	134. AAT cu ABTS _____ mM/L
83. Copilul: 1. Viu prematur 2. Viu matur 3. Mort antenatal 4. Mort intranatal	99. Infecții septico-purulente: 1. Conjunctivită 2. Omfolită 3. Piodermie 4. Pneumonie 5. Sepsis 6. Nu	110. Glicemia postprandială (media) _____ mmol/l	135. G-S-T _____ nM/SL
84. Sexul: 1. Feminin 2. Masculin	100. RCIUF: 1. Da 2. Nu	111. Cetonuria: 1. Pozitiv 2. Negativ	136. AIM _____ mM/L
85. Greutatea la naștere _____ g	101. Leziuni cerebrale: 1. Da (specificat) 2. Nu	<i>Metabolismul lipidic(în serul sangvin prenatal)</i>	137. AGE 330, 390 _____ μM/L
86. Valorile centile de greutate: 1. <p10(mic pentru VG) 2. p10-90(adevat pentru VG) 3. >p90 - ≤p97(mare pentru VG) 4. >p97(mare pentru VG)	102. Anomalii congenitale 1. Da 2. Nu	112. Trigliceride _____ mM/L	138. AGE 370, 440 _____ μM/L
87. Lungimea N-n _____ cm	103. Anomalii specificate ale: 1. Sistem nervos 2. Sistem cardio-vascular 3. Sistem osteo-articular 4. Sistem renal 5. Sistem digestiv 6. Nu	113. Colesterol total _____ mM/L	139. Dereglările echilibrului acido- bazic: 1. Acidoză metabolică 2. Alcaloză metabolică 3. Dereglări mixte 4. Nu
88. Circumferință craniu _____ cm	104. Dereglări neurologice: 1. Sindrom de inhibare 2. Sindrom de excitare neuroreflectorie 3. Nu	114. LDL-colesterol _____ mM/L	140. Bilirubina totală (media) _____ mcmol/l
89. Circumferința torace _____ cm	105. Icter neonatal: 1. Da 2. Nu	115. HDL-colesterol _____ mM/L <i>Marcherii stresului oxidativ (în serul sangvin) prenatal</i>	XIV. INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE:
90. Apgar peste 1 min: 1. 8-10 puncte 2. 6-7 puncte 3. 4-5 puncte 4. 1-3 puncte 5. 0 puncte	106. Transferul NN la etapa II: 1. Da 2. Nu	116. DAM _____ μM/L	Examenul USG:
91. Apgar peste 5 min: 1.8-10 puncte 2.6-7 puncte 3.4-5 puncte 4.1-3 puncte 5.0 puncte	107. Cauzele de deces: 1. Infecția intrauterină 2. Trauma obstetricală 3. Hipoxia intrauterină 4. Anomaliile congenitale 5. Enterocolita ulceronecrotică 6. Fetopatia diabetică decompensată 7. Nu	117. SOD _____ u/c	141. Biometria fetală la _____ săptămâni+zile, înainte de naștere
92. Transfer nou-născut: 1. Secția nou-născuți 2. Secția reanimare/ATI 3. Secția morfopatologie		118. PPOA _____ μM/L	142. HC _____ mm
93. Deces neonatal: 1. În sala de naștere 2. În primele 24 de ore 3. În a 2-3-a zi 4. În a 4-6-a zi 5. Nu		119. Cuprac _____ mM/L	143. HC corespunde centilei _____
94. Copil sănătos: 1. Da 2. Nu		120. AAT cu ABTS _____ mM/L	144. AC _____ mm
		121. G-S-T _____ nM/sL	145. AC corespunde centilei _____
		122. AIM _____ mM/L	146. FL _____ mm
		123. AGE 330, 390 _____ μM/L	147. FL corespunde centilei _____
		124. AGE 370, 440 _____ μM/L	148. Raportul HC/AC _____
		Investigațiile la nou-născuți:	149. Raportul AC/F _____
		125. Glicemia (în primele 2h după naștere) _____ mmol/l	150. Masa estimativă USG: _____ g
		<i>Metabolismul lipidic(în serul sangvin al cordonului ombilical)</i>	151. Valori centile de greutate (USG) _____
		126. Trigliceride _____ mM/L	152. Semne viscerale de FD la _____ săptămâni+zile, înainte de naștere
		127. Colesterol total _____ mM/L	153. Grosimea țesutului subcutanat la abdomen _____ mm
		128. LDL-colesterol _____ mM/L	
		129. HDL-colesterol _____ mM/L	
		<i>Marcherii stresului oxidativ(în serul sangvin al cordonului ombilical)</i>	
		130. DAM _____ μM/L	

154. Hepatomegalie,
splenomegalie:
1. Da
2. Nu

Semne de IFP

155. Placenta aspect:
1. Normal
2. Îngroșare
3. Calcinoză
4. Dilatare spații interviloase

156. Lichidul amniotic:
1. Normal
2. Polihidramnios
3. Oligoamnios

157. Insuficiența feto-placentară:
1. IA
2. IB
3. II
4. III
5. Nu

158. RCIUF:
1. Da
2. Nu

159. Date USG de FD:
1. Da
2. Nu

**XV. EXAMENUL HISTOPATO
LOGIC AL PLACENTEI:**

160. Nr. _____

Chestionar de evaluare a gradului de aderență către prescripțiile medicale ale gravidelor cu diabet gestațional (DG)

Încercuiește varianta corectă

<i>PARTEA GENERALĂ</i>	<i>PARTEA SPECIALĂ</i>
1. DG depistat la : _____ săptămâni	1. Respectați prescripțiile medicale (dieta sau dieta+insulinoterapie)? ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu (0 puncte)
2. Vârsta _____ ani	2. Folosiți glucometrul? ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu (0 puncte)
3. Mediul de trai: ☐ Urban ☐ Rural	3. Autocontrolul glicemiei: ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu fac (0 puncte)
4. Studii: ☐ Superioare ☐ Medii ☐ Primare	4. Consultație endocrinolog în sarcină: ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu (0 puncte)
5. GB(glicemia bazală) prenatal (media): _____mmol/l	5. Școlarizarea în cadrul școlii diabetului: ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu (0 puncte)
	6. Sunteți informată privind morbiditatea nou-născuților din mame cu diabet zaharat?: ☐ Da (1 puncte) ☐ Nu (0 puncte)
	Gradul de aderență către prescripții medicale este considerat: ridicat (5-6 puncte) intermediar (3-4 puncte) scăzut (0-2 puncte) NB: În caz de GB >5,3mmol/l scorul se reduce cu 1 punct.

Statutul lipidic prenatal al gravidelor din loturile de cercetare în funcție de momentul nașterii și de datele antropometrice ale nou-născuților

Tabelul 1. Statutul lipidic prenatal al gravidelor cu DZ în funcție de momentul nașterii și de datele antropometrice ale nou-născuților (mM/L)

Lipidograma (serul sangvin matern)	L _C = 112			
	nașteri premature = 47		nașteri la termen = 65	
	cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentile 90) n= 32	cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90) n=15	cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentile 90) n=25	cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90) n=40
TG	2.97±0,85 (1,84-5,26)	2.60±0,86 (1,75-3,58)	2.68±0,86 (1,9-5,68)	2.73±0,86 (1,82-5,11)
Colesterol	9.06±1.33 (7,06-11,97)	9.32±1.33 (7,6-10,78)	8.90±1.34 (7,19-11,69)	8.75±1.39 (4,88-11,78)
LDL- colesterol	4.84±0,92 (3,78-7,25)	4.89±0,92 (2,9-7,43)	4.61±0,93 (3,79-6,16)	4.83±0,95 (1,38-6,84)
HDL- colesterol	1.49±0,68 (0,41-3,39)	1.61±0,67 (0,48-2,72)	1.51±0,68 (0,47-2,85)	1.53±0,69 (0,5-3,44)

Tabelul 2. Statutul lipidic prenatal al gravidelor din L_M în funcție de momentul nașterii și datele antropometrice ale nou-născuților (mM/L)

Lipidograma (serul sangvin matern)	L _M = 112			
	nașteri premature = 17		nașteri la termen = 95	
	cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentila 90) n = 0	cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90) n = 17	cu copii mari pentru VGD (mai mari de percentila 90) n = 8	cu copii adecvați pentru VGD (mai mici de percentila 90) n=87
TG	-	2.29±0,32 (1,87-2,72)	2.29±0,33 (1,99-2,52)	2.31±0,31 (1,65-2,87)
Colesterol	-	10.43±0.83 (8,34-11,35)	10.16± 0,82 (9,23-11,02)	10.21± 0,81 (7,94-11,48)
LDL- colesterol	-	4.56±0,48 (3,84-5,11)	4.56±0,52 (3,93-5,09)	4.58±0,49 (1,72-5,22)
HDL- colesterol	-	2.21±0,57 (0,97-3,12)	2.46±0,59 (2,07-2,76)	2.35±0,56 (0,31-3,37)

Profilul morfologic al complexului placentar în L_M

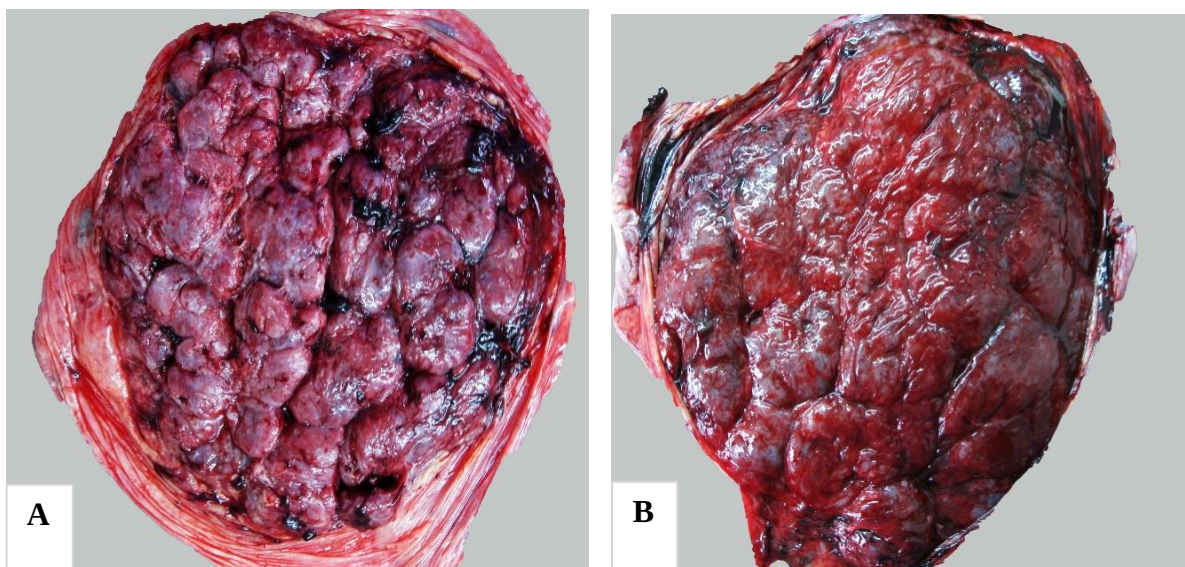


Figura 1. Morfologia de ansamblu a complexelor placentare în L_M.

A. disc de formă rotundă, cotiledoane cu lobulație diferențiată, simetrică, de dimensiuni medii la 38-39 s.g.; **B.** disc de formă moderat rotundă, cotiledoane moderat diferențiate, cu aspect de volum variat la 35-36 s.g.

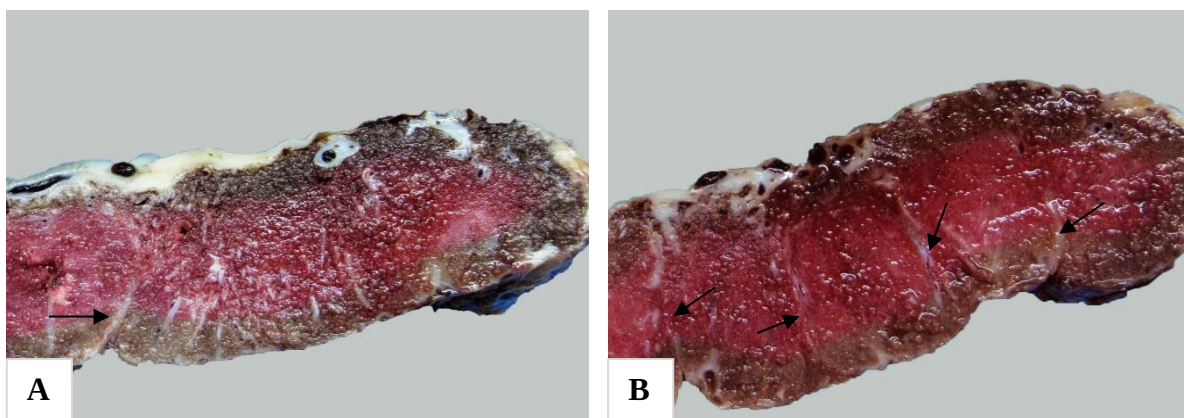


Figura 2. Aspectul morfologic lobular-cotiledonat al parenchimului placentar în L_M.

A. parenchimul placentar cu aspect lobular-cotiledonat neuniform diferențiat cu septuri mici (săgeată) în zona bazală în sarcină la 33-34 s.g.; **B.** parenchimul placentar structurat lobular-cotiledonat diferențiat simetric cu accentuarea septurilor (săgeată) la termen 37-41⁺⁶ s.g.

Profilul morfologic macroscopic al complexului placentar în subloturile cu DZ

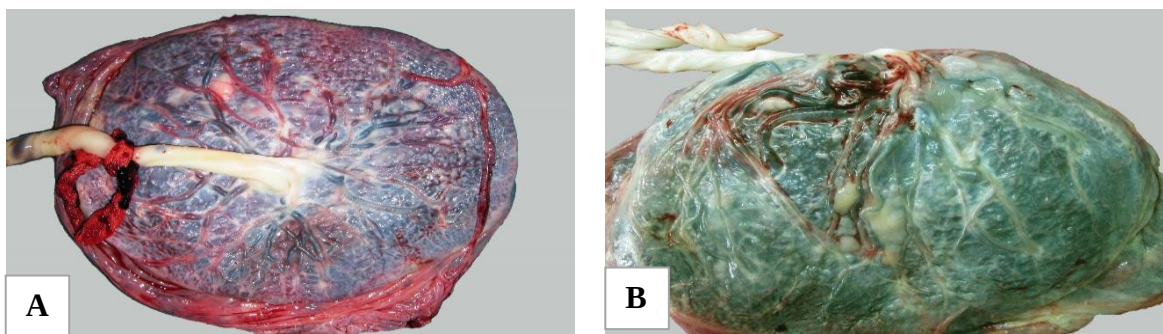


Figura 1. Morfologia de ansamblu a complexului placentar în DG și DZ1. A. DG: formă rotundă, inserție centrală de cordon, infarct al plăcii corioamnionale, vascularizare magistrală și dispersă la 37 s.g.; **B. DZ1 cu miom uterin:** aspect pseudolobulat al discului, inserție marginală de cordon și color verzui-transparent al corioamnionului membrano-placentar la 38 s.g.;

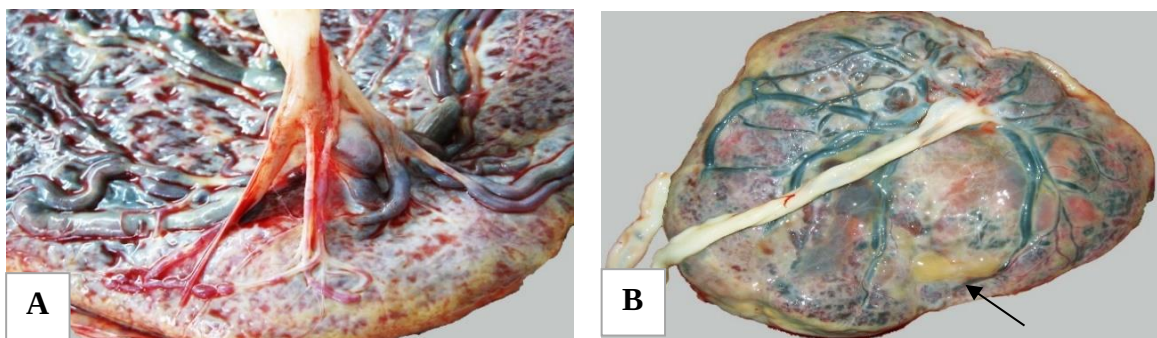


Figura 2. Unele aspecte ale plăcii corioamnionale în DZ asociat cu comorbidități. A. DZ2: inserție marginală de cordon, vascularizare magistrală și mixta la 32 s.g.; **B. DG asociat cu preeclampsie:** infarcte și chisturi (săgeată) ale plăcii corioamnionale cu nuanță verzui-gălbie în preeclampsie severă la 37 s.g.

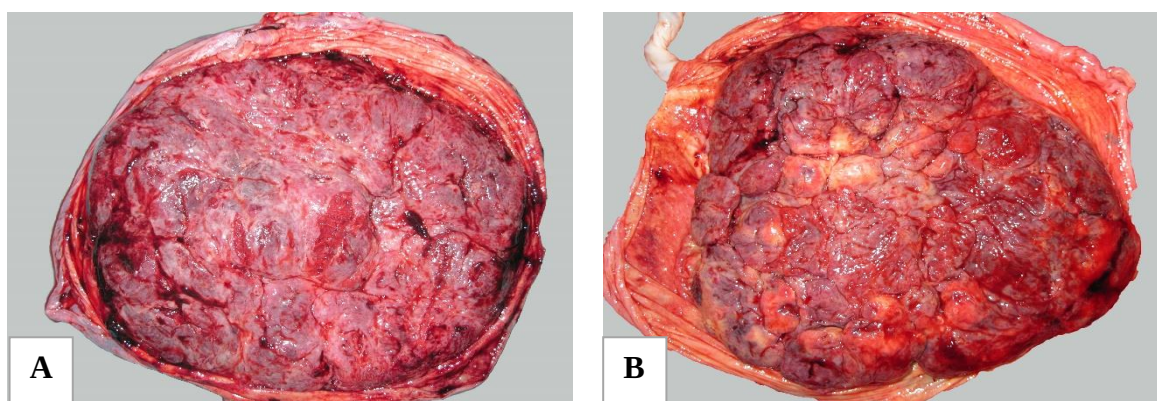


Figura 3. Aspecte de ansamblu ale suprafeței materne în DZ. A. DG: cotiledoane de volum mediu pe toată suprafața cu șanțuri atenuate și focare mai violacee la 37 s.g. **B. DZ2 asociat cu preeclampsie severă:** cotiledoane de dimensiuni mari și medii neuniform aplatizate cu infarcte parțiale și total ale cotiledoanelor la 37 s.g.

Modificări histologice ale parenchimului placentar în DZ

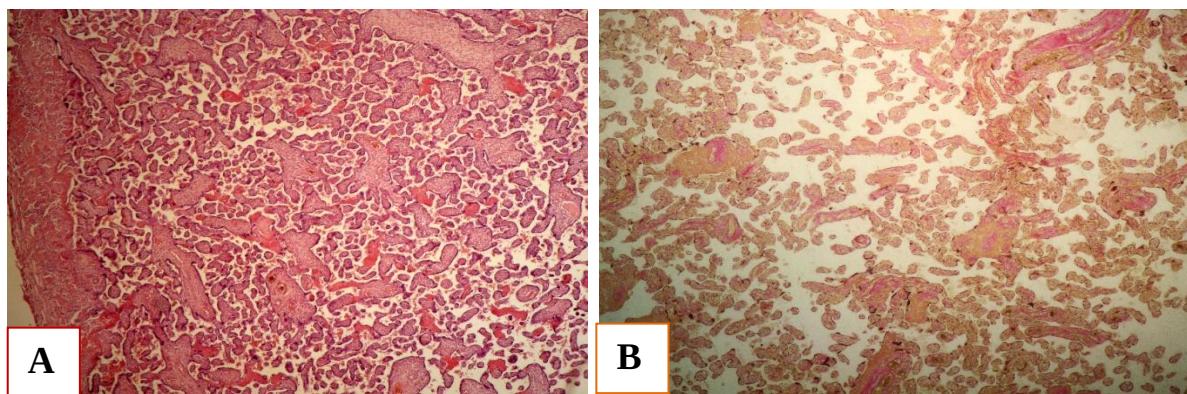


Fig.1. Modificări nesemnificative de ansamblu în parenchimul placentar în LM. **A.** Depozite fibrinoide mici intervilos și bazal în focar, muguri sincițiali mici în zona bazală, aspecte de dismaturatie la 28 s.g. $\times 25$. *Colorație H&E*; **B.** Depozite fibrinoide cu înglobarea unor vilozități terminale, dilatarea uniformă a spațiilor interviloase, proliferarea citotrofoblastului în muguri la 39 s.g. $\times 25$. *Colorație VG*

Tabelul.1. Anormalități atestate în funcție de intensitatea acestora în DZ

Intensitatea leziunilor	Frecvența generală (n=70)	Frecvența în loturi		
		L _{C1} =27	L _{C2} =15	L _{C3} =28
Patern limitrof	6 (8,6%)	2 (7,4%)	1 (6,7%)	3(10,7%)
Patern lezional	64 (91,4%)	25 (92,6%)	14 (93,3%)	25(89,3%)
modificări ușoare	23 (35,9%)	11(44,0%)	5 (35,7%)	7 (28,0%)
modificări moderate	26 (40,6%)	9(36,0%)	5(35,7%)	12 (48,0%)
modificări marcante	15 (23,5%)	5 (20,0%)	4 (28,6%)	6(24,0%)

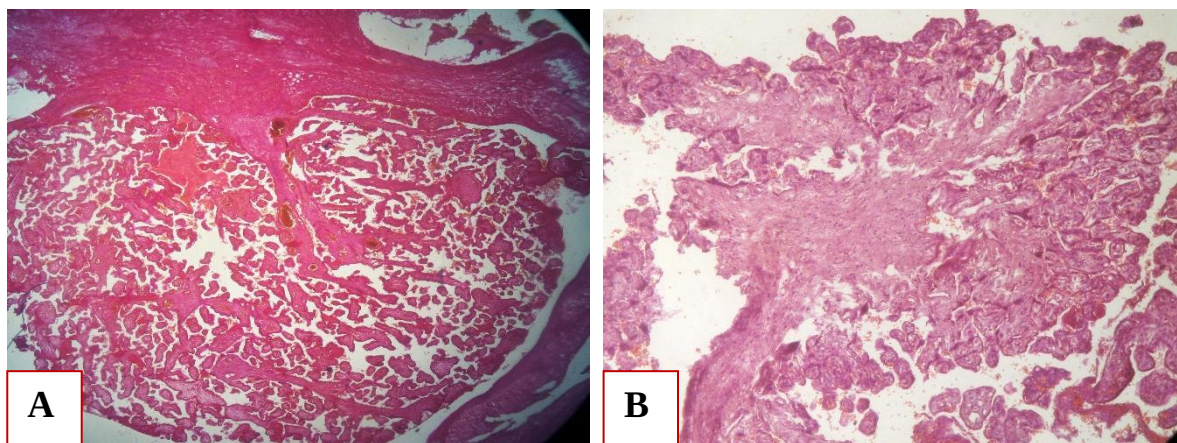


Figura 2. Morfologia de ansamblu a dismorfiilor corio-vilare în DZ. **A.** dismorfie nodulară a corionului vilar de tip lobular prin hiperramificare la 37 s.g. $\times 25$. *Colorație H&E*; **B.** dismorfie corio-vilară de tip arborescent cu aspecte „corionomatos” de aglutație a vilozităților terminale 36 s.g. $\times 50$ *Colorație H&E*

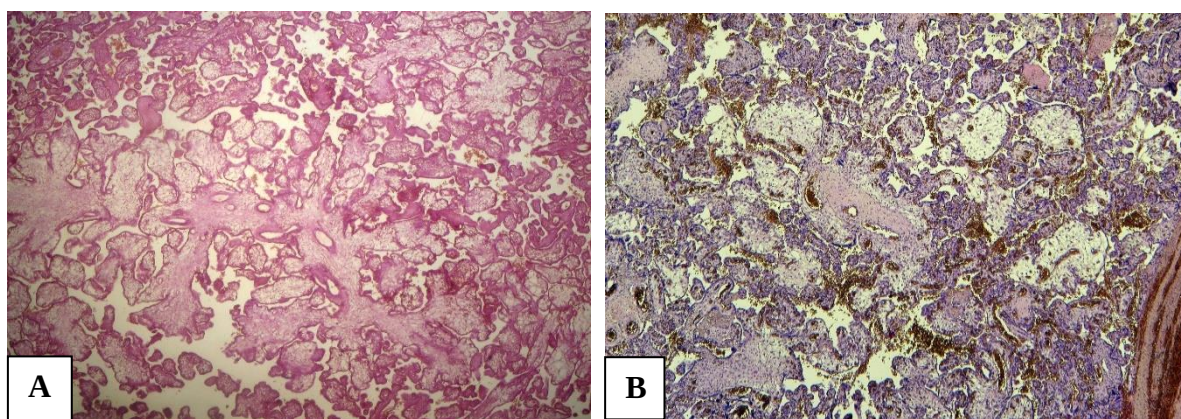


Figura 3. Dismaturiție corio-vilară **A.** maturizare retardată - vilozități mari, stromă laxă hipo - și acelulară, vase cu predilecție în zona centrală 37 s.g.×50. *Colorație H&E*. **B.** maturizare disociată - prezența diverselor tipuri de vilozități, depozite de fibrină și trombi stratificați - 39 s.g×50. *Colorație H&E*.

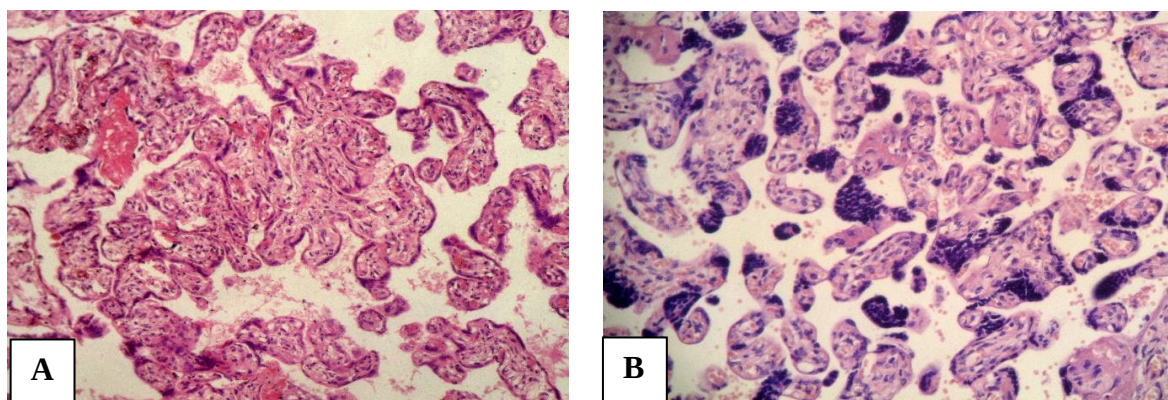


Figura 4. Aspecte de tulburări ale vascularizației corionului vilar. **A.** vilozități distale preterminale și terminale cu vascularizare redusă - 39-40 s.g. ×100.*Colorație H&E*; **B.** vilozități distale terminale cu particularități compensator-adaptive -36-37 s.g.×100. *Colorație H&E*

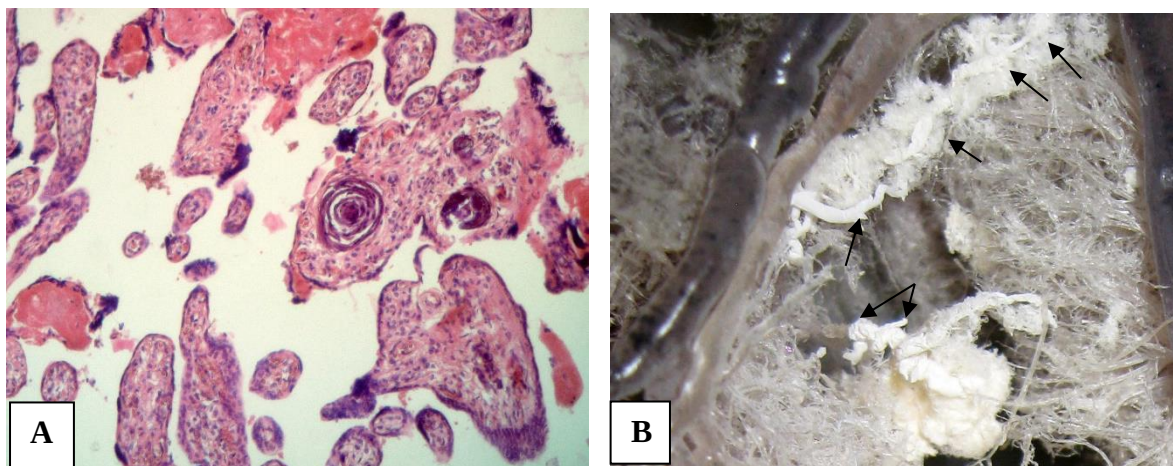


Figura 5. Calcinoza vasculară coriovilară. **A.** calcinoză vasculară în aspecte lamelare și trombi cu lipsa învelișului epitelial - 34-35 s.g. ×200. *Colorație H&E*; **B.** trombi calcificați cu reminiscențe de fibrinoid calcifiant după corozivare -39 s.g. ×12. *Material coroziv*.

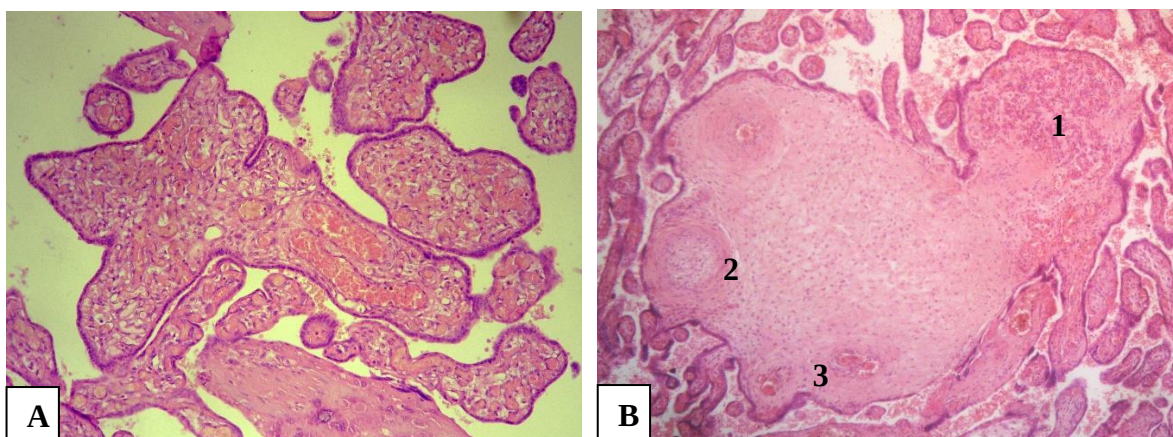


Figura 6. Corioangiomatoză corion-vilară **A.** coarioangiomatoză difuză a unui grup de vilozități de tip intermediar și - 37 s.g. $\times 200$. *Colorație H&E.* **B.** corioangiomatoza focală proliferativă tip sinusoidă (1), fibroză trombotică vasculară (2), trombi fibrino-eritrocitari recente (3) 35 s.g. $\times 100$. *Colorație H&E*

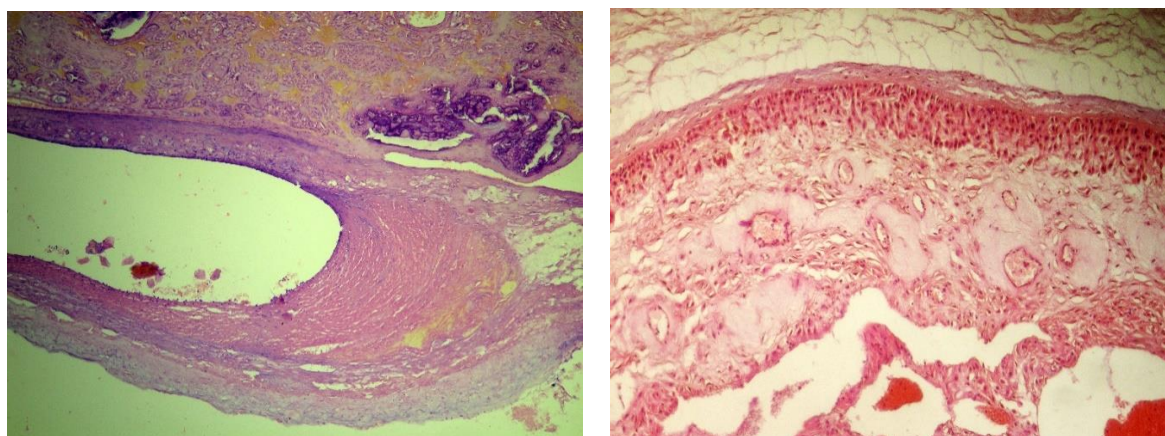


Figura 7. Vasculopatia deciduală **A.** vas spiralat ectaziat cu tromb parietal stratificat recent, calcinoze în parenchimul adiacent – 37 s.g. $\times 100$. *Colorație H&E.* **B.** conglomerat de vase spiralate în partea deciduală parietală cu îngroșarea peretelui și omogenizare hialină -35 s.g. $\times 100$. *Material coroziv.*

Particularități în dereglările circulatorii utero-placentare și vilozitare

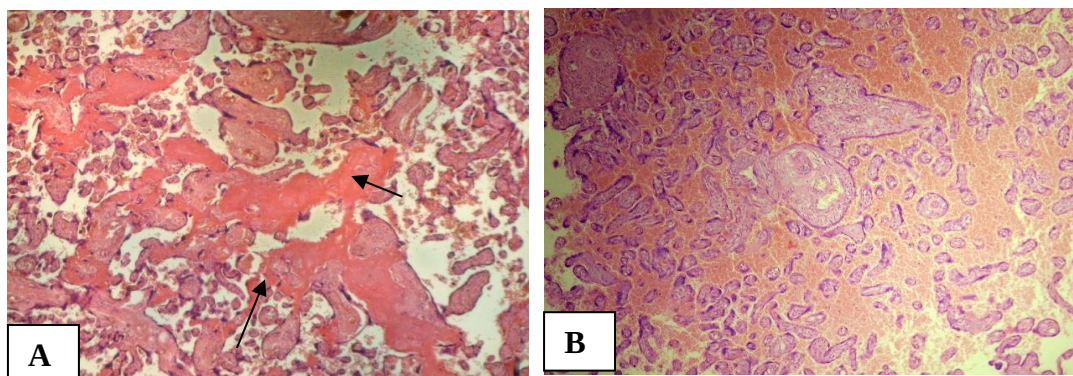


Figura 1. A. depozite de fibrinoid cu formarea aspectelor de punți interviloase, înglobarea unor vilozități la 36-37 s.g.×50. *Colorație H&E. B. stază acută* în zonele centrale placentare, vasculopatii hipertrofice arteriale 38 s.g. ×50.*Colorație H&E;*

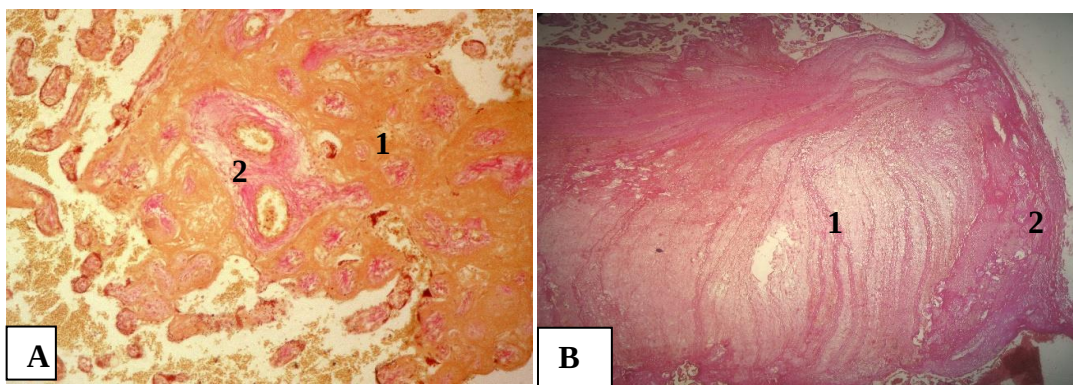


Figura 2. A. pseudoinfarct la nivelul vilozității intermediiate de tip I cu aspecte de hialinizare a vilozităților intermediare și terminale (1), persistarea circulației în vasele magistrale (2) - 35 s.g. ×25. *Colorație VG B. tromb intervilloz gigantic stratificat* (1), asociat cu infarct în regiunea bazală și pe circumferință (2) - 35-36 s.g. ×25. *Colorație H&E.*

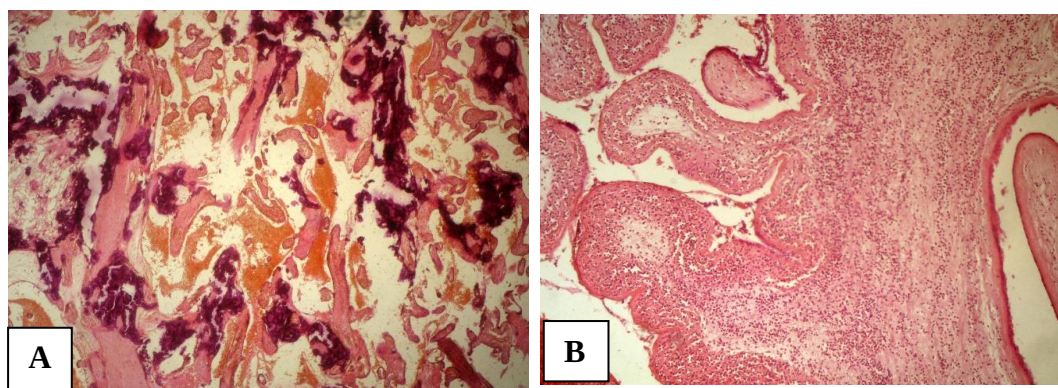
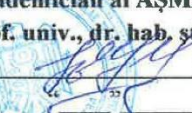


Figura 3. Comorbidități inflamatorii A. Calcifiere cu substituirea epiteliului vilozitar în aria unor depozite de fibrinoid în lipsa proceselor inflamatorii – 29 s.g.×25. *ColorațieH&E. B. Membranită difuză acută leucocitară* - 37 s.g. ×25. *Colorație H&E.*

Anexa 8. Acte de implementare și certificate de inovator

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 7				
"APROB" Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2022						
ACTUL nr. 55 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (in procesul științifico-practic)						
Denumirea propunerii de implimentare: „UTILIZAREA CHESTIONARULUI PRIVIND GRADUL DE ADERENȚĂ CĂTRE PRESCRIPTIILE MEDICALE, RECOMANDATE GRAVIDELOR CU DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL”. Autori: PETROV Victor, dr.șt.med, conf. cercet., VUDU Lorina, dr.șt.med., conf. univ., ROȘCA Daniela, medic,doctorand. Numărul inovației Nr. 5932 din 29 iulieie 2022. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de algoritm de efectuare a examinării gravidelor cu diabet zaharat gestațional în cadrul IMSP IMȘiC. Eficacitatea implementării: Cunoașterea gradului de complianță a gravidelor la prescripțiile medicale întotdeauna este relevantă pentru eficacitatea tratamentului. Analiza rezultatelor chestionării femeilor gravide cu DZG poate contribui la depistarea lacunelor de management a acestor gravide la diferite etape de supraveghere, elaborarea unei conduite obstetricale corecte, ceea ce ar contribui la prevenirea sau micșorarea unor complicații la gravidele și nou-născuții lor.. Obiecții/Propuneri: Utilizarea chestionarului va permite creșterea aderenței la tratament pentru gravidele cu DZG, astfel ameliorând pronosticul, ceea ce poate micșora numărul de spitalizări, costurile financiare ale tratamentului pacientelor, reduce consecințele pe termen scurt și lung pentru aceste femei și nou-născuților lor.						
Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere <table> <tr> <td data-bbox="405 1532 708 1592"> Director IMSP IMȘiC dr. șt.med., conf.univ </td> <td data-bbox="788 1509 1219 1592">  Sergiu GLADUN </td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1621 708 1682"> Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ </td> <td data-bbox="788 1599 1235 1682">  Elena RAEVSCHI </td> </tr> </table>			Director IMSP IMȘiC dr. șt.med., conf.univ	 Sergiu GLADUN	Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ	 Elena RAEVSCHI
Director IMSP IMȘiC dr. șt.med., conf.univ	 Sergiu GLADUN					
Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ	 Elena RAEVSCHI					
 6						



Nr. 491

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 29 Iulie 2022

Numele, Prenumele

PETROV Victor, VUDU Eugenia, ROȘCA Daniela
(autorilor & colaboratorilor)

Pentru inovatia „UTILIZAREA CHESTIONARULUI PRIVIND GRADUL DE ADERENTĂ CĂTRE PRESCRIPTIILE MEDICALE, RECOMANDATE GRAVIDELOR CU DIABET ZAHARAT GESTACIONAL

99



Director, IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5932

Pentru inovația cu titlul

**UTILIZAREA CHESTIONARULUI PRIVIND GRADUL
DE ADERENȚĂ CĂTRE PRESCRIPTIILE
MEDICALE, RECOMANDATE GRAVIDELOR CU
DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PETROV Victor, VUDU Lorina,
ROȘCA Daniela**



Data eliberării

29 Iulie 2022

(Semnătură autorizată)



"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr. 56

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea propunerii de implimentare: **"PREDICȚIA ULTRASONOGRAFICĂ A NOU-NĂSCUTULUI MARE PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT PRIN MĂSURAREA CIRCUMFERINȚEI ABDOMINALE FETALE."**
2. **Autori:** ROȘCA Daniela, medic, doctoranda, FUIOR-BULHAC Liliana, dr. șt. med., PETROV Victor, dr. șt. med, conf. cercet.
3. Numărul inovației: *Nr. 5933 din 29 iulie 2022.*
4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de algoritm de efectuare examinării gravidelor cu diferite forme de diabet zaharat în cadrul IMSP IMȘIC.
5. Eficacitatea implementării: Permite prognozarea nou-născutului mare pentru vârsta gestațională la gravidele cu DZ cu o precizie înaltă, astfel optimizând managementul obstetrical a femeilor cu DZ. Metoda este utilă medicilor practicieni, la fel în procesul de instruire a rezidenților și educație medicală continuă a medicilor.
6. **Obiecții/Propuneri:** Implimentarea metodei în practica obstetricienilor din țară va permite depistarea la timp a gravidelor cu DZ cu risc de naștere a unui făt cu masă mare pentru vârsta gestațională, ceea ce va contribui la luarea deciziei corecte de conduită obstetricală, astfel micșorând riscurile unor complicații perinatale.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. univ

Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ

Sergiu GLADUN

Elena RAEVSCHI

Olufroza.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM și C)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 492

data 29 Iulie 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele ROSCA Daniela, FUIOR-BULHAC Liliana, PETROV Victor
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „PREDICTIA ULTRASONOGRAFICĂ A NOU-NĂSCUTULUI CU MASĂ MARE PENTRU
VÂRSTA GESTATIONALĂ LA GRAVIDELE CU DIABET ZAHARAT PRIN MĂSURAREA
CIRCUMFERINTEL ABDOMINALE FETALE”

”
—



Director IMSP IMșiC
dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5933

Pentru inovația cu titlul
**PREDICȚIA ULTRASONOGRAFICĂ A NOU-
NĂSCUTULUI CU MASĂ MARE PENTRU VÂRSTA
GESTAȚIONALĂ LA GRAVIDELE CU DIABET
ZAHARAT PRIN MĂSURAREA CIRCUMFERINȚEI
ABDOMINALE FETALE**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ROȘCA Daniela,
FUIOR-BULHAC Liliana, PETROV Victor**



29 Iulie 2022


(Semnatura autorizată)





INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 9 / 10

"APROB"

Prorector pentru activitatea de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

2022

ACTUL nr. 58
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea propunerii de implementare: "PANELUL CRITERIILOR MORFOLOGICE APLICATIVE ÎN DIAGNOSTICUL FETO-PLACENTOPATIEI CU PATERN DIABETIC"
2. Autori: Vergil PETROVICI, dr.șt.med., Daniela ROȘCA, doctorand., Valeriu DAVID dr.șt.med, conf. univ., Victor PETROV, dr.șt.med, conf. cercet., Lilia SINIȚIN dr.șt.med, conf. cercet.,
3. Numărul inovației Nr. 5935 din 08 august august 2022, în baza studiului clinico-morfologic în echipă cu cercetare, evaluarea, elaborarea și clasificarea criteriilor morfologice ale anormalităților complexului placentar și a repercusiunilor fetale în DZ pregestațional și gestațional cu formarea conceptului de Feto-placentopatie cu patern diabetic
4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată și aplicată pe larg în procesul diagnostic clinico-morfopatologic în secțiile de Obstetrică a C.Perinatal nivelul III și Serviciul de Anatomie patologică a IMSP IMȘiC.
5. Eficacitatea implementării: În rezultatul elaborării și implementării propunerii s-au obținut date științifice cu obiective cu importanță aplicativă științifico-practică privind particularitățile stromo-vasculare și vasculopatie ale circulației fetale la nivelul complexului placentar în variațiile de normă și în diabetul zaharat pregestațional și gestațional care facilitează interpretarea corectă a placentopatiilor și fetopatiilor cu patern diabetic care cu certitudine obiectivizează eficacitatea pronosticului evoluției maladiei la nou-născut
6. Obiecții/Propuneri: Panelul criteriilor morfologice elaborat și implementat servește drept un protocol a diagnosticului clinico-morfopatologic, fiind corelată cu datele morfologice imagistice are un efect maximal, deschide noi perspective în specificarea deplină a maladiilor în cauză. Este accesibil din punct de vedere economic-financiar și e. rațional de a extinde utilizarea și implementari metodologiei diagnostice ca protocol clinico-morfologic al diagnosticului la nivel național prin utilizarea și de altele IMSP .

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP IMȘiC
dr. șt.med., conf.univ

Sergiu GLADUN

Șef departament de cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ

Elena RAEVSCHI

9



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
al REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 493

data 08 August 2022

acordat în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

Numele, Prenumele PETROVICI Vergil, ROSCA Daniela, DAVID Valeriu, PETROV Victor, SINITINA Lilia
(autorilor & coautorilor)

Pentru inovația „PANELUL CRITERIILOR MORFOLOGICE APLICATIVE ÎN DIAGNOSTICUL
FETO-PLACENTOPATIEI CU PATERN DIABETIC”



Director IMSP IMȘIC
dr. șt. med., conf. universitar
Sergiu GLADUN



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5935

Pentru inovația cu titlul

**PANELUL CRITERIILOR MORFOLOGICE
APLICATIVE ÎN DIAGNOSTICUL FETO-
PLACENTOPATIEI CU PATERN DIABETIC**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PETROVICI Vergil, ROȘCA Daniela,
DAVID Valeriu, PETROV Victor,
SINIȚINA Lilia**



Data eliberării

08 August 2022

(Semnătura autorizată)

Anexa 9. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și a drepturilor conexe


REPUBLICA MOLDOVA
Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6617
DIN 30.07.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director General


CHIȘINĂU



Seria: O

Numărul de înregistrare: 6617

Data înregistrării: 10.07.2020

Numărul cererii: 1386

Denumirea obiectului: „PLACENTOPATIA CU PATERN DIABETIC:
PARTICULARITĂȚI PATOLOGICE PLACENTARE
ÎN DIABETUL MATERNAL PREGESTAȚIONAL
ȘI GESTAȚIONAL”

Autori:

Roșca Daniela **IDNP:** 0962704893413

Petrovici Vergil **IDNP:** 2001042021787

Sinițina Lilia **IDNP:** 0982402426377

Serbenco Anatolie **IDNP:** 0972407540514

David Valeriu **IDNP:** 0963101549682

Titularii drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI"

IDNO: 1003600151643

EXTRAS

din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:

Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.

L.S.



Sef Directie Drept de Autor

Aneza 10. Distincție de apreciere a rezultatelor cercetării la tema tezei (medalie de argint)



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Roșca Daniela, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Roșca Daniela

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

NUMELE ȘI PRENUMELE	Daniela ROȘCA Data nașterii – 01.03.1980	
LOCUL DE MUNCĂ	Medic obstetrician - ginecolog, IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova	
CETĂȚENIE	Republica Moldova	
STUDII		
2009-2017	Studii postuniversitare în doctorat, laboratorul Obstetrică, IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova	
2002-2006	Studii postuniversitare în rezidențiat, catedra Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău , Republica Moldova	
1996–2002	Facultatea de Medicină generală, Diploma de medic de profil general, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova	
1986-1996	Studii medii, Liceul teoretic „V.Alecsandri”, Chișinău, Republica Moldova	
STAGII		
16/06/2022-17/06/2022	Urgențe obstetricale, Centrul de Instruire în bază de simulare în Obstetrică și Neonatologia de Urgență, IMSP IM și C, Chișinău, Republica Moldova	
17/01/2022-03/03/2022	Curs avansat de colposcopie (specializare pentru competență în activitate), USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova	
16/10/2017-27/10/2017	Curs de instruire în domeniul obstetrică, ginecologie și pediatrie, Clinica de Educație Continuă și Cercetare Dr.Sami Ulus, Ankara, Turcia	
06/02/2017-24/02/2017	Endoscopie diagnostică și curativă în obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova	
14/12/2014-16/12/2014	Curs de instruire prin simularea ultrasonografică virtuală (modul obstetrică) CUSIM, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău ,Republica Moldova	
06/10/2008–21/11/2008	Ecografia în obstetrică - ginecologie și perinatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova	
DOMENIUL DE INTERES ȘTIINȚIFIC		
Obstetrică și ginecologie	Bolile netransmisibile în obstetrică	
PARTICIPĂRI LA PROIECTE ȘTIINȚIFICE		
2021-2023	Proiect de cercetare „ Integrarea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei bolilor netransmisibile în continuitatea îngrijirilor materne și perinatale bazate pe ciclul vieții”, Cifra Proiectului 20.80009.8007.21, direcția strategică: Sănătate, afilierea: IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova	
PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE		
Naționale	Conferința Științifică cu Participare Internațională consacrată aniversării a 35 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova, 2017); Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu Participare Internațională (Chișinău, Republica Moldova, 2018); Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” (Chișinau, Republica Moldova, 2019); Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova, 2020); International Exhibition of Innovation and Technology Transfer Excellent	

	Idea -2022, 1-st edition (Chișinău, Republica Moldova); Conferința științifico-practică cu participare internațională, dedicată împlinirii a 40 ani de la fondarea Institutului Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova, 2022)
Internaționale	XII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2018); Conferința Națională ”Zilele Medicale Vasile Dobrovici” (Iasi, România, 2018); XIX Всероссийский научно-образовательный форум ”Мать и дитя” (Москва, Россия , 2018); XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2019); Riga Sradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences ”Knowledge for Use in Practice” (Riga, Latvia,2021)
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI ȘTIINȚIFICO-METODICE	
Articole	6
Rezumate în culegeri naționale și internaționale	9
Certificate de drept de autor	1
Certificat de inovație	3
Distincții (medalie de argint)	1
APARTINENȚĂ LA SOCIETĂȚI (ASOCIAȚII) ȘTIINȚIFICE	
Asociația de Medicină Perinatală din Republica Moldova - membru	
Asociația Medicilor Obstetricieni – ginecologi din Republica Moldova - membru	
Societatea de Colposcopie și Patologie Cervicală din Republica Moldova - membru	
CUNOAȘTEREA LIMBILOR	
Limba franceză	A 2
Limba engleză	B2 – C1
Limba rusă	Advanced
DATE DE CONTACT DE SERVICIU	
Locul de muncă	IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
Adresa	str. Burebista, 93, MD-2062, Chișinău
Telefon	+373 22 52 36 61; Mobil: (+373 79) 58 38 78
E-mail	dana_roshca@yahoo.com / rosca.daniela@mama-copilul.md