

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” – BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**Particularități ale dezvoltării fetale intrauterine la  
femeile cu diabet  
-REZUMAT-**

**Coordonator științific:**

Prof. Dr. Dimitrie Nanu

U.M.F.”CAROL DAVILA” București

**Doctorand:**

Dr. Radu Nicolae Mateescu

București

2018

# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<b>Partea generală. Stadiul actual al cunoașterii</b>	7
<b>Capitolul I. Diabetul gestațional și impactul major asupra sănătății publice</b>	7
<b>Capitolul II. Diabetul zaharat gestațional</b>	9
<b>2.1. Definiție</b>	9
<b>2.2. Aspecte generale</b>	10
<b>2.3. Modificările metabolice în sarcina normală</b>	10
<b>2.4. Modificările metabolice în sarcina complicată cu diabet gestațional</b>	12
<b>2.5. Diagnosticul diabetului gestațional</b>	14
<b>2.6 Factorii de risc pentru diabetul gestațional</b>	15
<b>2.6.1. Factorii genetici de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional</b>	15
<b>2.6.2. Factorii nongenetici de risc pentru dezvoltarea în sarcină a diabetului gestațional</b>	16
<b>2.7. Diabetul gestațional și complicațiile materne</b>	19
<b>2.8. Diabetul gestațional și complicațiile fetale</b>	25
<b>2.9. Particularitățile dezvoltării fetale la gravidele cu diabet</b>	26
<b>2.9.1 Monitorizarea sarcinii complicată cu diabet</b>	30
<b>2.9.2 Nașterea în sarcina complicată cu diabet</b>	34
<b>2.9.3 Tratatamentul diabetului gestațional</b>	35
<i>2.9.3.1 Schimbarea stilului de viață</i>	35
<i>2.9.3.2 Terapie nutrițională</i>	36
<i>2.9.3.3 Terapie medicamentoasă</i>	37
<b>Partea specială. Contribuția personală</b>	39
<b>Capitolul III: Particularități ale dezvoltării fetale intrauterine la femeile cu diabet</b>	39
<b>3.1. Prezentarea generală a studiului</b>	39
<b>3.2. Scopul studiului</b>	39
<b>3.3. Obiective</b>	39
<b>3.4. Ipoteze de lucru</b>	40

<b>3.5. Planul de cercetare</b>	40
<b>3.5.1. Variabile</b>	41
<b>3.6. Material și metode</b>	41
<b>3.6.1. Material</b>	41
<b>3.6.2. Metode</b>	42
<b>3.7. Rezultate și discuții</b>	43
<b>3.7.1. Caracteristicile loturilor studiate</b>	43
<b>3.7.2 Distribuția gravidelor în funcție de vârstă</b>	45
<b>3.7.3 Distribuția gravidelor în funcție de grupul sanguin și factorul Rh</b>	49
<b>3.7.4 Distribuția gravidelor în funcție de dependența de tutun</b>	50
<b>3.7.5 Distribuția gravidelor în funcție de consumul declarativ de alcool în timpul sarcinii</b>	51
<b>3.7.6 Distribuția gravidelor în funcție de comorbidități</b>	53
<b>3.7.7 Distribuția gravidelor în funcție de AHC de diabet</b>	55
<b>3.7.8 Distribuția gravidelor în funcție de APP de diabet</b>	57
<b>3.7.9 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de gestații și de paritate</b>	58
<b>3.7.10 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de avorturi spontane în antecedente</b>	65
<b>3.7.11 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de incidente ce s-au soldat cu feți morți antepartum sau postpartum la sarcinile anterioare</b>	67
<b>3.7.12 Distribuția gravidelor în funcție de indicele de masă corporală (IMC)</b>	69
<b>3.7.13 Distribuția gravidelor în funcție de vârsta gestațională în momentul nașterii</b>	72
<b>3.7.14 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de internări pe parcursul sarcinii</b>	75
<b>3.7.15 Analizarea loturilor gravidelor în funcție de modalitatea de naștere</b>	78
<b>3.7.16 Analizarea loturilor gravidelor în funcție de existența complicațiilor post-partum</b>	80

<b>3.7.17 Distribuția loturilor în funcție de durata spitalizării post-partum</b>	82
<b>3.7.18 Distribuția loturilor studiate în funcție de prezența complicațiilor în sarcină</b>	85
<b>3.7.19 Distribuția loturilor studiate în funcție de prezența metroragiilor pe parcursul sarcinii</b>	86
<b>3.7.20 Distribuția loturilor studiate în funcție de prezența amenințării de avort și amenințării de naștere prematură pe parcursul sarcinii</b>	88
<b>3.7.21 Analizarea loturilor studiate în funcție de complicațiile infecțioase înregistrate în sarcină</b>	91
<b>3.7.22 Analizarea Scorului APGAR obținut de nou-născuții gravidelor din loturile studiate</b>	94
<b>3.7.23 Analizarea loturilor în funcție de greutatea nou-născuților</b>	98
<b>3.7.24 Analizarea loturilor în funcție de lungimea nou-născuților</b>	102
<b>3.7.25 Analizarea loturilor în funcție de tulburările de metabolism glucidic al nou-născuților</b>	106
<b>3.7.26 Analizarea loturilor în funcție de alte complicații ale nou-născuților</b>	108
<b>3.8 Concluzii</b>	110
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	113
<b>ANEXE</b>	

# 1. INTRODUCERE

Diabetul zaharat gestațional are un impact major asupra sănătății publice deoarece afectează calitatea vieții gravidei cu repercusiuni asupra fătului ,necesitând costuri suplimentare de monitorizare și îngrijire și totodată crescând riscurile pentru nou născut.

În ultimii ani există un interes major pentru patologia asociată sarcinii , cu precădere afectările metabolice căutându-se noi criterii de diagnostic si noi linii de tratament pentru a frâna avalanșa de noi cazuri apărute.

La nivel mondial pe primul loc în cadrul patologiei se situează bolile cardiovasculare urmate de bolile neoplazice și sindroamele metabolice .

În cadrul sindroamelor metabolice pe primul loc este diabetul zaharat cu multiplele sale forme.

Factorul comun al tuturor acestor patologii îl constituie obezitatea ,care a devenit o boala cu extindere în masă atât în țările slab industrializate cât si în țările cu un nivel ridicat de trai. Creșterea abruptă a incidenței obezității la nivel mondial a antrenat după sine și creșterea numărului de cazuri de boală coronariană, boală hipertensivă ,tulburări de glicoreglare și implicit a diabetului zaharat.

În cadrul diabetului zaharat un aspect particular îl reprezintă diabetul gestațional, patologie ce implică atât gravida cât si fătul și care nediagnosticat si tratat poate determina o evoluție nefavorabilă pe termen lung cu afectare permanentă celor implicați.

Scăderea numărului de noi cazuri apărute se poate realiza doar prin prevenție , lucru foarte greu de realizat si care necesită implicare tuturor factorilor de decizie , alocarea de fonduri materiale și logistice , preocupare permanentă a lumii medicale pentru descoperirea a noi linii de diagnostic și tratament.

Diabetul gestațional reprezintă afectarea metabolismului energetic al gravidei cu determinarea afectării organogenezei fetale ce poate conduce la malformații diverse și chiar la moarte fetală.

Tema lucrării de față își propune să identifice particularitățile de dezvoltare fetală în cadrul sarcinilor complicate cu diabet gestațional , factorii de risc materni ,evenimentele perinatale apărute în cadrul acestei patologii , greutatea fetală la naștere și identificarea de

factori ce pot fi influențați pentru scăderea numărului de complicații apărute în cadrul acestui sindrom metabolic.

Diabetul gestațional este definit ca orice grad de intoleranță la glucoză apărut sau diagnosticat pentru prima dată în trimestrul al doilea sau al treilea de sarcină.

Termenul de diabet gestațional a fost pentru prima dată consemnat în anul 1967 într-un studiu efectuat pe 621 de gravide, care au fost testate pentru intoleranță la glucoză, testul realizându-se cu 100 de grame de glucoză la 3 ore.

Deși acest test fusese rezervat doar gravidelor cu un nivel crescut de intoleranță la glucoză, ulterior a fost generalizat pentru a identifica toate gravidele cu orice grad de intoleranță la glucoză apărut sau diagnosticat pentru prima dată în timpul sarcinii.

White clasifică pentru prima dată diabetul gestațional în două subgrupe :

A1-diabet gestațional controlat prin efort fizic și dietă

A2- diabet gestațional necesitant de insulină.

În anul 2010 au apărut standardizate primele recomandări privind diagnosticul și tratamentul diabetului gestațional, recomandări ce aparțin IADPSG .

Un an mai târziu ADA definește diabetul gestațional ca fiind acel tip de diabet care apare sau este pentru prima dată diagnosticat în sarcină , între 24 și 28 de săptămâni de gestație.

În anul 2015 criteriile de diagnostic pentru diabetul gestațional s-au modificat și ADA recomandă ca o singură valoare modificată la testul de toleranță la glucoză orală să pună diagnosticul de diabet gestațional.

TTGO realizându-se cu 75 de grame de glucoză și anume :

- glicemia a jeun > 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
- glicemia la o oră > 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- glicemia la 2 ore > 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Sarcina reprezintă o nouă stare metabolică pentru gravidă cu schimbări abrupte în constelația hormonală , schimbări ce debutează chiar înainte ca femeia să realizeze că este însărcinată.

Totalitatea proceselor metabolice din sarcină au ca scop asigurarea transferului placentar de nutrienți către făt pentru o bună creștere și dezvoltare a acestuia.

Sarcina în sine determină un status hiperinsulinemic și o creștere a rezistenței țesuturilor la acțiunea insulinei , dar în majoritatea cazurilor celulele  $\beta$  pancreatice prin capacitatea lor de adaptare reușesc să compenseze aceasta rezistență.

Când întreg procesul nu poate fi reglat ,coroborat cu tulburările de secreție a hormonului de creștere și a cortizolului , secreția insuficientă de hormon lactogen placentar , scăderea activității fizice și creșterea depozitelor de țesut adipos,toate aceste modificări determină apariția diabetului gestațional.

Prevalența diabetului gestațional este greu de stabilit cu exactitatea datorită criteriilor diferite de diagnosticare , a grupurilor etnice studiate și a datelor contradictorii din anumite studii , totuși în anul 2013 s-a estimat ca prevalența diabetului gestațional este de 16,9% la nivel mondial ; 10,4% în America de Nord și cea mai înaltă prevalență este în Asia de Sud-Est 25%.

Gravidele cu diabet gestațional sunt considerate a avea risc de 50% pentru a dezvolta diabet zaharat de tip 2 în următorii 10 ani .

De asemenea copii proveniți din mame diabetice s-a constatat că au un risc crescut pe termen lung de a deveni obezi și de a dezvolta diabet zaharat tip 2.

### **1.1 Diabetul gestațional și complicațiile fetale**

În evoluția sarcinii complicate cu diabet gestațional menținerea glicemiei în parametri optimi este esențială pentru dezvoltarea normală a fătului.

Încă de la debutul sarcinii trebuie avut în vedere menținerea hemoglobinei glicozilate sub 7% deoarece creșterea ei peste aceste valori s-a dovedit ca mărește exponențial șansele ca fătul să dezvolte malformații congenitale, mai ales la nivelul sistemului nervos și cardiovascular.

Cel mai des întâlnite complicații fetale în sarcina cu diabet sunt :

- avortul spontan
- afectări metabolice fetale
- malformații fetale
- restricția de creștere intrauterină
- macrosomia fetală

- cardiomiopatie fetală
- moarte subită în utero
- traumatisme obstetricale
- sindrom de detresă respiratorie a nou născutului
- creșterea ratei de operație cezariană

## 1.2 Particularitățile dezvoltării fetale la gravidele cu diabet

Diabetul gestațional este o afecțiune metabolică ce poate avea un efect nefavorabil asupra produsului de concepție în condițiile unui control deficitar al glicemiei materne.

Prognosticul fetal depinde de momentul debutului bolii și de gravitatea acesteia. În funcție de rapiditatea stabilirii diagnosticului și a instituirii unui tratament optim evoluția bolii asupra fătului poate rămâne fără complicații.

Prognosticul neonatal este nefast în cazul sarcinilor complicate cu diabet în care apar afectări renale, cardiace, microvasculare, iar embriotoxicitatea din primele săptămâni de gestație este apanajul aproape în exclusivitate a diabetului pregestațional slab controlat.

În cadrul evaluării particularităților de dezvoltare a feților din mame diabetice principala cauză în apariția afecțiunilor fetale este hiperglicemia maternă.

Hiperglicemia maternă determină embriopatia diabetică, ceea ce reprezintă multiple afectări în embriogeneză și fetopatia diabetică ce reprezintă complicațiile apărute în dezvoltarea fetală.

Hiperglicemia maternă în primul trimestru de sarcină are efect similar cu cel al radiațiilor ionizante, al hipoxiei, al alcoolului și al drogurilor de mare risc inhibând preluarea mioinozitolului care este indispensabil în stadiul de gastrulație și neurulație rezultând malformații congenitale de tipul regresiei caudale, defecte de tub neural, atrezii și agenezii digestive.

Inhibiția absorbției mioinozitolului perturbă sistemul fosfoinozitol rezultând anomalii în calea acidului arahidonic și în scăderea activității enzimelor antioxidante.

Scăzând capacitatea activității enzimice antioxidante, a nivelurilor de vitamină C și E la nivelul embrionului și a sacului vitelin, rezultă incapacitatea produsului de concepție de a se

apăra de radicalii liberi și de stresul oxidativ , pe cale de consecință poate apărea avort spontan, restricție de creștere intrauterină, malformații congenitale sau deces intrauterin.

Deși etiologia embriopatiei diabetice nu este pe deplin elucidată, pe lângă cele amintite, multiple studii pe modele experimentale au relevat rolul teratogen al radicalilor liberi în sinteza corectă a aminoacizilor și glicozilarea proteinelor.

Produsul de concepție al unei sarcini cu diabet poate prezenta orice timp de malformație congenitală dar 2/3 din totalul acestora sunt malformații ale sistemului nervos și al sistemului cardiovascular.

Diabetul gestațional cu un control slab glicemic determină hiperglicemie fetală, care are întotdeauna valori cu 23-30 mg/dl sub cea maternă, rezultând hiperinsulinism fetal și hipertrofia celulelor  $\beta$ -pancreatice. Aceste manifestări de adaptare fetală la mediul hiperglicemic determină organomegalie ( în special cardiomegalie) și exces ponderal. Pe lângă cardiomegalie la fătul expus mediului hiperglicemic s-au constatat modificări celulare precum agregarea ribozomilor și vacuole în citoplasmă; modificări structurale la nivelul țesutului miocardic de tipul proliferării mioblaștilor și rată crescută de inducere a apoptozei în celulele miocardice; modificări funcționale precum un nivel ridicat al factorului de creștere endotelial (VEGF) și o cantitate mult scăzută a oxidului nitric (NO).

Malformațiile cardiace reprezintă aproximativ 3% din totalul sarcinilor complicate cu diabet și dintre acestea cele mai des întâlnite sunt :

- Transpoziția de mari vase
- Defecte septale ventriculare și atriale
- Tetralogie Fallot
- Persistență de canal arterial
- Coarctăție de aortă
- Dextrocardie și cord stâng hipoplazic
- Atrezie de valvă pulmonară și de valvă tricuspidiană
- Ventricul cu dublă cale de evacuare și trunchi arterial comun

După sistemul cardiovascular , în cadrul embriopatiei diabetice, al doilea cel mai afectat sistem este cel nervos.

Morfologia sistemului nervos este puternic afectată de hiperglicemia fetală , cercetările științifice pe animale demonstrând că se produce o scădere importantă a numărului și lungimii

dendritelor neuronilor din cortex ceea ce determină o morfologie și o funcționalitate deficitară a sistemului nervos central cu expresie clinică în viața extrauterină ce se manifestă prin afectare cognitivă de diverse grade și datorită arhitecturii neuronale dezorganizate predispoziția la boli neuropsihice grave în viața adultă.

Cele mai des întâlnite malformații ale sistemului nervos sunt:

- Anencefalia și microcefalia
- Encefalocelul
- Spina bifida
- Agenezia și atrezia corpului calos
- Agenezia tractului olfactiv
- Microcefalie și macrocefalie
- Malformația Arnold-Chiari
- Schizencefalia, holoprosencefalia și arrhinencefalia

Frecvența apariției anencefaliei și a spinei bifida la feții proveniți din sarcini cu diabet este de 20 de ori mai mare față de sarcinile fără diabet.

Hiperglicemia necontrolată poate determina și afectări ale dezvoltării sistemului digestiv, rezultând malformații grave cum ar fi:

- Atrezie de esofag și atrezii intestinale
- Cheilognatopalatoschizis
- Gastroschizis
- Imperforație anală
- Megadolicocolon

În cadrul embriopatiei diabetice s-a mai constatat o frecvență crescută a anomaliilor renale precum agenezii sau atrezii, rinichi în potcoavă, displazii, hipoplazii. De asemenea incidența malformațiilor musculo-scheletale este crescută; anomaliile de dezvoltare ale coastelor, ale vertebrelor, scolioza și defecte de dezvoltare ale membrelor sunt cele mai citate în literatură.

Începând cu al doilea trimestrul de sarcină insulina devine un hormon esențial pentru dezvoltarea armonioasă a fătului, în cazul unei secreții inadecvate, poate rezulta fetopatia diabetică.

Insulina, factorii de creștere insulin-like și hormonii tiroidieni sunt hormoni anabolizanți ce facilitează absorția celulară de nutrienți și prin aceasta producerea de energie necesară dezvoltării tisulare.

Principalul rol al insulinei în metabolismul fetal este acela de a regla rata de utilizare a glucozei ce survine prin aportul transplacentar, reglarea glicemiei fetale fiind un rol secundar.

O cantitate scăzută de insulină în sângele fetal determină o greutate mică la naștere, în timp ce excesul acesteia determină stimularea adipogenezei fetale rezultând macrosomie. Acțiunea anabolizantă a insulinei se manifestă la nivel fetal prin creșterea producției tisulare de aminoacizi și glucoză, crescând totodată gradientul transplacentar pentru glucoză și rezultând un aport excesiv.

Macrosomia fetală este definită ca fiind greutatea fetală peste percentila 90, adică peste 4000 de grame, această valoare fiind calculată printr-o distribuție matematică a greutății la naștere a tuturor nou-născuților la 39 de săptămâni de gestație.

Macrosomia fetală este consecință hiperglicemiei materne care determină hiperglicemie fetală, aceasta la rândul ei stimulează hipertrofia celulelor  $\beta$ -pancreatice care vor secreta în exces insulină. Hiperinsulinismul fetal la rândul său determină stimularea acumulării de glicogen în ficat, sinteză lipidică accentuată cu acumulare de țesut gras la nivel subcutanat și creștere disproporționată a țesuturilor sensibile la insulină și anume: țesut hepatic, țesut muscular inclusiv miocardul și țesut grăsos subcutanat.

Macrosomia fetală din sarcinile complicate cu diabet are o caracteristică specială și anume aceea că țesutul gras se depune în exces la nivel abdominal și la nivelul centurii scapulare, disproporționat față de extremitatea cefalică, apare visceromegalie, toate acestea cu debut după 24 de săptămâni de gestație fără a influența dezvoltarea scheletală a fătului. Din punct de vedere biometric nou-născuții macrosomi proveniți din gravide diabetice cu un control slab al glicemiei se caracterizează printr-o circumferință abdominală crescută, un raport biacromial crescut, o scădere a raportului craniu-umeri, depozit adipos corporal și un pliu cutanat hipertrofic la nivelul extremităților superioare.

Caracteristic nou născuților macrosomi din sarcini complicate cu diabet cu un control glicemic slab este faciesul cushingoid, peteșii tegumentare și colorație icterică tegumentară.

O consecință a macrosomiei fetale o reprezintă traumatismul la naștere și creșterea ratei de operație cezariană.

Distocia umerilor apare cu o frecvență de 2-4 ori mai mare, fractura de claviculă și paralizia de plex brahial apar de 10 ori mai frecvent față de sarcinile necomplicate cu diabet. Complicațiile obstetricale apar după nașterea craniului întrucât acesta nu este supus în sarcină controlului metabolic deficitar, deci dimensiunile acestuia sunt cvasinormale pe când diametrul biacromial și circumferința abdominală sunt anormal crescute fiind supuse agresiunii hiperglicemice intrauterine de pe parcursul sarcinii.

În cadrul fetopatiei diabetice o complicație redutabilă o constituie hipoxemia fetală cronică. Această complicație apare din cauza aportului transplacentar excesiv de nutrienți, acesta determinând creșterea ratei metabolice fetale cu un consum mare de oxigen rezultând hipoxemie fetală.

Principalele efecte ale hipoxemiei fetale sunt:

- Policitemia (hematocrit >65%) aceasta se produce prin stimularea sintezei eritropoietinei din cauza lipsei oxigenului, rezultatul fiind apariția de slugge vascular cu alterări circulatorii și hiperbilirubinemie
- Hipersecreție de catecolamine, rezultatul fiind hipertensiune arterială fetală și hipertrofie miocardică
- Distribuția alterată a fierului la nivel tisular rezultând anemie și cardiomiopatie
- Acidoză metabolică
- Moarte subită intrauterină

Hipoxemia fetală gravă are ca rezultat moartea fetală intrauterină. Având o frecvență de 5 ori mai mare decât în sarcinile necomplicate cu diabet, ea se produce cu precădere în ultimul trimestru de sarcină și survine ca o consecință a necesităților tot mai mari ale fătului ce nu pot fi asigurate deoarece în trimestrul trei survine senescență placentară fiziologică supraadăugată vasculopatiei, multiplelor tulburări metabolice existente, efectului nociv al hiperglicemiei și al stresului oxidativ.

## **2. Prezentarea generală a studiului**

Diabetul gestațional este o patologie din ce în ce mai des întâlnită în contextul pandemiei afecțiunilor metabolice în rândul femeilor tinere. Având în vedere riscurile generate de această patologie asupra mamei și a fătului, studiul efectuat își propune să evidențieze particularitățile dezvoltării fetale în contextul diabetului și factorii de risc ce pot fi modificați.

### **2.1 Scopul studiului**

Studiul efectuat a avut drept țintă evidențierea parametrilor dezvoltării fetale în contextul sarcinilor complicate cu diabet, identificarea factorilor de risc ce pot fi modificați pentru a evita complicațiile materno-fetale ce apar în contextul unui diabet slab controlat.

### **2.2 Obiective**

1. Evidențierea particularităților dezvoltării fetale în contextul diabetului gestațional.
2. Analizarea complicațiilor apărute în funcție de gradul controlului glicemic pe parcursul sarcinii
3. Identificarea factorilor de risc ce pot fi modificați pentru a scădea numărul și gravitatea complicațiilor materne și fetale în contextul patologiei diabetice.

### **2.3 Ipoteze de lucru**

A fost realizat un studiu retrospectiv, din care am obținut date cu privire la:

1. Prevalența diabetului gestațional în lotul studiat
2. Complicațiile materne pe parcursul sarcinii coroborate cu statusul glicemic
3. Prevalența complicațiilor perinatale survenite ca urmare a diabetului matern

4. Prevalența complicațiilor în sarcină în funcție de valoarea glicemiilor și a factorilor de risc supraadăugați
5. Complicațiile posnatale imediate survenite la noul-născutul din mamă diabetică
6. Factori de risc modificabili ce pot scădea numărul complicațiilor în sarcinile cu diabet

## 2.4 Planul de cercetare

Planul de cercetare al studiului cuprinde :

- Antecedente heredocolaterale maternelor
- Antecedente maternelor personale patologice
- Măsurători antropometrice ce conțin și excesul ponderal în timpul sarcinii
- Complicațiile survenite în sarcina cu diabet (amenințări de avort, amenințări de naștere prematură, numărul de internări în spital în timpul sarcinii)
- Greutatea nou-născutului rezultat din sarcina cu diabet și complicațiile la naștere
- Modalitatea de naștere în funcție de patologia asociată pe lângă diabetul gestațional
- Vârsta de gestație la care s-a produs nașterea și complicațiile asociate
- Complicațiile survenite în sarcinile precedente la multipare

## 2.5 Variabile

*Variabile controlate:*

- Antecedentele maternelor heredocolaterale
- Antecedentele maternelor personale patologice
- Măsurători antropometrice

*Variabile independente:*

- Valorile glicemice

- Testul de toleranță la glucoză;

*Variabile dependente:*

- Greutatea fetală la naștere
- Complicații în timpul sarcinii (amenințarea de avort, nașterea prematură etc.)
- Complicații neonatale post-partum imediate

## **2.6 Material și metode**

### **2.6.1 Material**

S-a efectuat un studiu retrospectiv în perioada 2014-2017, pe un eșantion de 164 de femei gravide, eșantion reprezentativ pentru populația de gravide a Spitalului Clinic “Nicolae Malaxa” București. Studiul a fost efectuat cu respectarea normelor de etică medicală, pacientele exprimându-și consimțământul informat în ceea ce privește utilizarea datelor lor din foile de observație, folosirea rezultatelor investigațiilor clinice și de laborator.

S-au aplicat următoarele criterii de includere și excludere:

*Criteriile de includere :*

- Gravide cu făt viu cu vârsta între 18 și 45 ani
- Vârsta gestațională între 24 și 42 săptămâni de gestație

*Criteriile de excludere :*

- Gravide cu vârsta sub 16 ani
- Gravide cu sarcină obținută după folosirea gonadotropinelor pentru inducerea ovulației sau sarcină obținută prin fertilizare “in vitro”
- Gravide cu patologie asociată sarcinii ,alta decât diabetul precum :
  1. Afecțiuni psihiatrice
  2. Boli cardiace congenitale
  3. Intervenții chirurgicale mai recente de 6 luni
  4. Boli neurologice
  5. Afecțiuni reumatismale degenerative
  6. Afecțiuni gastrointestinale cronice în tratament

## 2.6.2 Metode

Lucrarea este rezultatul unui studiu retrospectiv, efectuat în perioada 2014-2017, în cadrul Secției de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Clinic „Nicolae Malaxa” pe un eșantion de 164 de femei gravide.

Cele 164 de femei gravide au fost grupate în două loturi și anume:

- Lotul A, format din 82 gravide cu diabet zaharat (orice formă)
- Lotul B, format din 82 gravide fără diabet zaharat evidențiat.

Datele obținute din registrele clinice și sistemele informatice au fost introduse într-o bază de date Apache OpenOffice 4.1.1 (c) Copyright © 2014 The Apache Software Foundation.

Analiza statistică a fost făcută cu ajutorul programelor: SAS University Edition versiunea 9.4, (c) SAS Institute Inc. 100 SAS Campus Drive Cary, NC 27513-2414, USA și R versiunea 3.4.4 (c) R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

*Metodologia statistică :*

Pentru variabilele de categorie s-au determinat frecvențele absolute (număr raportat la numărul total) și cele relative (procente), pentru reprezentare grafică s-au folosit barploturi, în vreme ce pentru statistica inferențială s-au folosit teste  $\chi^2$  (chi-square) sau Fisher's Exact test, în funcție de situație.

Pentru variabilele continue s-au determinat media aritmetică, mediana (tendința centrală a distribuției), deviația standard (D.S), Inter Quartile Range (IQR diferența între quartila de 75 și cea de 25) și range-ul (diferența între minim și maxim) ca măsură a tendinței la variabilitate a distribuției, skewness-ul ca măsură a tendinței la simetrie a distribuției și kurtosis-ul ca măsură a înălțimii distribuției, în vreme ce pentru reprezentarea grafică s-au folosit histograme, ploturi de probabilitate normală și boxploturi.

Testele au fost considerate cu semnificație statistică la o valoare  $p < 0.05$ .

### 3. Rezultate și discuții

#### 3.1 Caracteristicile loturilor studiate

În acest studiu au fost incluse 164 de femei gravide care au fost grupate în două loturi și anume:

- **Lotul A** format din 82 gravide cu diabet zaharat (orice formă)
- **Lotul B**, lot martor, format din 82 gravide fără diabet zaharat evidențiat.

În cadrul lotului A din cele 82 de gravide 14 (17,7%) au avut diabet zaharat tip I preexistent, 12 gravide (14,4%) au avut diabet zaharat tip II preexistent și 56 de gravide au fost diagnosticate cu diabet gestațional (68,8%).

Analiza descriptivă următoare, se referă doar la femeile din lotul A (cel cu DZ) :

Tabel III.1. Analiza descriptivă

<b>Tip Diabet Zaharat</b>	<b>Lot A (n = 82)</b>
<b>DZ I Preexistent – Nr (%)</b>	14 / 82 (17.07)
<b>DZ II Preexistent cu Insulină – Nr (%)</b>	9 / 82 (10.98)
<b>DZ II Preexistent fără Insulină – Nr (%)</b>	3 / 82 (3.66)
<b>DZ Gestațional cu Insulină – Nr (%)</b>	1 / 82 (1.22)
<b>DZ Gestațional fără Insulină – Nr (%)</b>	55 / 82 (67.07)

Situația este redată în barplotul următor, al frecvențelor relative:

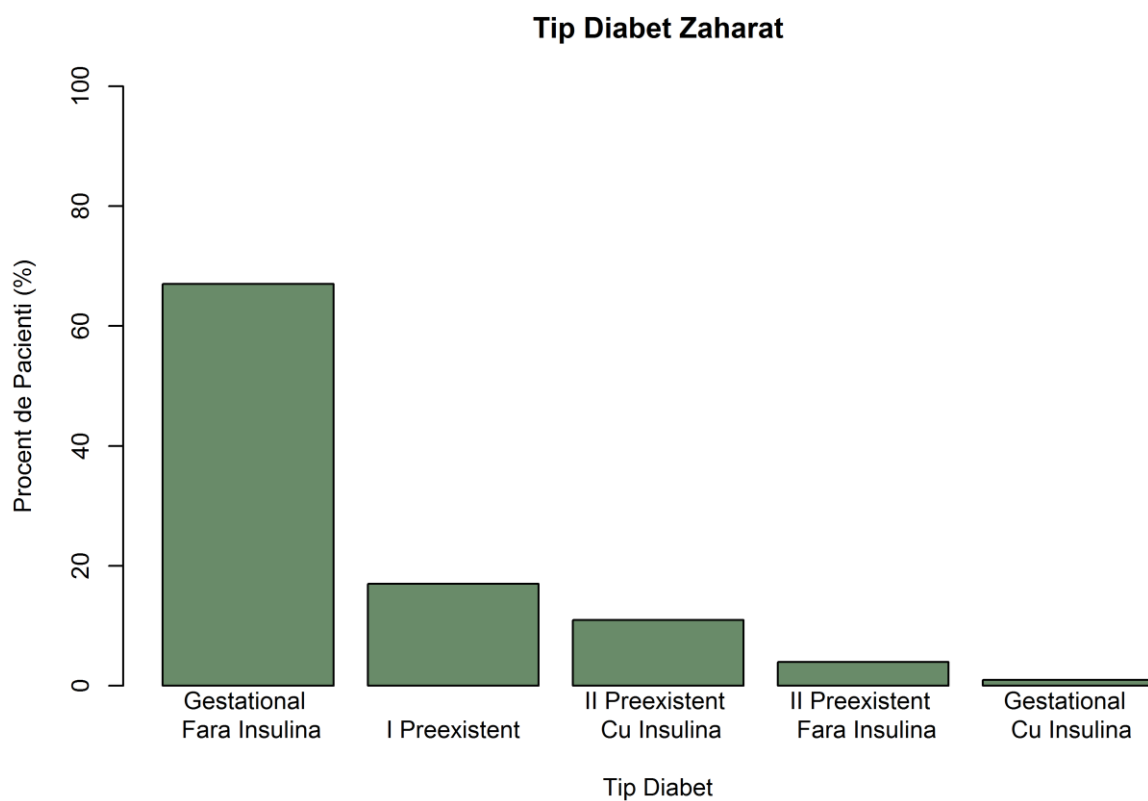


Fig. III.1. Tip diabet zaharat

### 3.2 Distribuția gravidelor în funcție de vârstă

Lotul A format din paciente care au fost diagnosticate cu diabet zaharat (gestațional sau preexistent)

Lotul B format din paciente fără diabet zaharat

Tabel III.2. Vârsta

<b>Vârsta</b>	<b>Lot A (n = 82)</b>	<b>Lot B (n = 82)</b>
<b>Medie (<math>\pm</math>D.S.)</b>	31.68 ( $\pm$ 5.60)	28.28 ( $\pm$ 6.03)
<b>Mediană (IQR)</b>	32.00 (8.00)	28.00 (10.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	21.00 la 45.00 (24.00)	16.00 la 41.00 (25.00)
<b>Skewness</b>	0.22	0.06
<b>Kurtosis</b>	-0.55	-0.67

Distribuțiile variabilei au fost, la ambele loturi, apropiate de distribuția gaussiană.

Vârsta medie a fost mai mare la pacientele din lotul A. Pentru a vedea dacă această diferență are semnificație statistică, se folosește un Welch T test bidirecțional pe care îl redăm în tabelul următor :

Tabel III. 3. Vârsta medie

<b>Vârsta Medie Lot A</b>	<b>Vârsta Medie Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferența [IC95%]</b>
<b>31.68</b>	28.28	<b>0.000254</b>	3.40 [1.60 la 5.19]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ )

Conform rezultatelor obținute în prezentul studiu, pacientele cu diabet s-au aflat cu preponderență în intervalul de vârstă cuprins între 30 și 35 de ani, cu o medie de 31.68 ani, comparativ cu gravidele fără diabet unde intervalul de vârstă a fost cuprins între 25 și 30 de ani cu o medie de 28,28 ani.

Datele obținute în studiul efectuat confirmă datele din literatura de specialitate conform căroră vârsta peste 30 de ani este un factor important de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional.

### 3.3 Distribuția gravidelor în funcție de AHC de diabet

Tabel III.4. AHC de diabet

<b>AHC Diabet</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Prezente – Nr (%)</b>	32 / 82 (39.02)	6 / 82 (7.31)
<b>Absente – Nr (%)</b>	50 / 82 (60.98)	76 / 82 (92.69)

39% dintre femeile cu DZ au avut AHC de DZ, față de 7% dintre femeile fără DZ. Pentru a vedea dacă diferența este cu semnificație statistică, se folosește un  $\chi^2$  test bidirecțional.

Tabel III.5. Proporția AHC de diabet

<b>Proporția AHC DZ Prezente Lot A</b>	<b>Proporția AHC DZ Prezente Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>Diferențe [IC95%]</b>
<b>0.39</b>	0.07	<b>&lt; 0.00001</b>	0.32 [0.20 la 0.43]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ).

Rezultatele obținute în această analiză, în care s-au luat în calcul antecedentele de diabet zaharat ale rudelor de gradul întâi, ne evidențiază faptul că 39% dintre gravidele diagnosticate cu diabet în sarcina actuală au cel puțin o rudă de gradul 1 cu diabet, spre deosebire de 7% cât este procentul gravidelor din lotul B care au cel puțin o rudă de gradul 1 cu diabet, rezultat ce confirmă datele din literatura de specialitate.

Predispoziția genetică pentru această maladie este confirmată și în alte studii, factorul genetic fiind un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului în sarcină.

### 3.4 Distribuția gravidelor în funcție de APP de diabet

Tabel III.6. APP :

<b>APP Mame</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Da – Nr (%)</b>	46 / 82 (56.10)	46 / 82 (56.10)
<b>Nu – Nr (%)</b>	36 / 82 (43.90)	36 / 82 (43.90)

Procentul de mame cu APP pozitive este egal la cele 2 loturi de gravide.

### 3.5 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de gestații și de paritate

Tabel III.7. Număr de gestații

<b>Număr de Gestații</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie (±D.S.)</b>	2.29 (±1.45)	2.76 (±1.73)
<b>Mediană (IQR)</b>	2.00 (2.00)	2.00 (3.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	1.00 la 8.00 (7.00)	1.00 la 7.00 (6.00)
<b>Skewness</b>	1.74	0.81
<b>Kurtosis</b>	3.83	-0.29

Tabel III.8. Paritate

<b>Paritate</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie (±D.S.)</b>	1.48 (±0.82)	1.73 (±0.95)
<b>Mediană (IQR)</b>	1.00 (1.00)	2.00 (1.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	1.00 la 5.00 (4.00)	1.00 la 6.00 (5.00)
<b>Skewness</b>	2.44	1.95
<b>Kurtosis</b>	7.44	5.28

În literatura de specialitate există o controversă în ceea ce privește numărul de sarcini și diabetul, unele studii invocând faptul că numărul mare de gestații și multiparitatea ar putea să fie factori de risc pentru diabetul gestațional, alte studii infirmând această ipoteză.

În studiul de față nu s-a găsit o corelație cu semnificație statistică între numărul crescut de gestații, multiparitate și creșterea riscului pentru dezvoltarea diabetului gestațional .

### 3.6 Distribuția gravidelor în funcție de indicele de masă corporală(IMC)

Tabel III.9. IMC

<b>IMC</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie (<math>\pm</math>D.S.)</b>	28.50 ( $\pm$ 3.55)	27.74 ( $\pm$ 2.20)
<b>Mediană (IQR)</b>	28.30 (3.90)	27.60 (2.50)
<b>Min la Max (Range)</b>	19.30 la 35.10 (15.80)	18.00 la 33.00 (15.00)
<b>Skewness</b>	-0.23	-0.55
<b>Kurtosis</b>	0.07	3.94

Distribuțiile variabilei la cele 2 loturi, au fost apropiate de distribuția normală.

În prezentul studiu se observă că la gravidele cu diabet gestațional, IMC are valori mai mari, ceea ce concordă cu studiile din alte centre universitare și cu datele din mai multe meta-analize care susțin că riscul de a dezvolta diabet gestațional este de două până la opt ori mai mare la gravidele supraponderale și obeze față de gravidele cu indice de masă corporală în limite normale.

### 3.7 Distribuția gravidelor în funcție de vârsta gestațională în momentul nașterii

Tabel III.10. Vârsta gestațională la naștere :

Vârsta Gestațională Naștere	Lot A	Lot B
Medie ( $\pm$ D.S.)	37.52 ( $\pm$ 1.62)	38.81 ( $\pm$ 1.65)
Mediană (IQR)	38.00 (1.00)	39.00 (2.00)
Min la Max (Range)	33.00 la 41.00 (8.00)	32.00 la 41.00 (9.00)
Skewness	-0.54	-1.27
Kurtosis	0.94	2.75

Analiza celor două loturi ne relevă faptul că în lotul gravidelor cu diabet, vârsta de gestație este cu aproximativ o săptămâna mai mică față de lotul gravidelor fără diabet, cu o rată mai mare a nașterilor premature în lotul A, media vârstei de gestație la naștere fiind de 37,5 săptămâni la gravidele cu diabet, față de 38,8 săptămâni la gravidele fără această patologie.

Diabetul este un factor de risc pentru nașterea prematură, fapt confirmat și în studiul de față, în unele studii rata nașterilor premature la gravidele cu diabet ajungând până la 36% față de 7% cât a fost rata nașterilor premature la gravidele fără diabet.

### 3.8 Distribuția gravidelor în funcție de numărul de internări pe parcursul sarcinii

Tabel III.11. Numărul de internări în spital pe parcursul sarcinii :

Număr Internări	Lot A	Lot B
Medie ( $\pm$ D.S.)	1.92 ( $\pm$ 1.14)	0.70 ( $\pm$ 0.82)
Mediană (IQR)	2.00 (2.00)	0.00 (1.00)
Min la Max (Range)	0.00 la 6.00 (6.00)	0.00 la 3.00 (3.00)
Skewness	0.46	0.87
Kurtosis	1.05	-0.18

Femeile din lotul A, au aproximativ o internare în plus. Pentru a vedea dacă diferența este cu semnificație statistică se folosește un Welch t test bidirecțional :

Tabel III.12. Medie număr internări

<b>Medie Număr Internări Lot A</b>	<b>Medie Număr Internări Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferența [IC95%]</b>
<b>1.92</b>	0.70	<b>&lt; 0.00001</b>	1.22 [0.90 la 1.53]

Diferența este semnificativă statistic ( $p < 0.01$ )

### 3.9 Analizarea loturilor gravidelor în funcție de modalitatea de naștere

Tabel III.13. Modalitate Naștere

<b>Modalitate Naștere</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Cezariană – Nr (%)</b>	65 / 82 (79.26)	26 / 82 (31.71)
<b>Spontană – Nr (%)</b>	17 / 82 (20.74)	56 / 82 (68.29)

Procentul de cezariene a fost mult mai mare la lotul A (79% vs 32%)

Tabel III.14. Proporție cezariene:

<b>Proportia Cezariene Lot A</b>	<b>Proportia Cezariene Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferente [IC95%]</b>
<b>0.79</b>	0.32	<b>&lt; 0.000001</b>	0.47 [0.33 la 0.60]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ).

Analizând cele două loturi se constată o incidență crescută a finalizării nașterii prin operație cezariană în lotul gravidelor cu diabet, dintre acestea 79.26% născând prin operație cezariană față de 31,71% cât a fost rata cezarienelor în lotul gravidelor fără diabet. Această analiză confirmă datele actuale care arată că nașterea prin cezariană are o pondere crescută în

rândul populației gravidelor cu diabet , cu toate că recomandările forurilor mondiale sunt de naștere pe cale vaginală, diabetul în sine nefiind o indicație de operație cezariană, rata nașterilor prin operație cezariană crescând din cauza complicațiilor pe care le determină diabetul în sarcină.

### 3.10 Analizarea loturilor gravidelor în funcție de existența complicațiilor post-partum

Tabel III.15. Fără complicații post-partum

<b>Fără Complicații Postpartum</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Da – Nr (%)</b>	26 / 82 (31.70)	47 / 82 (57.31)
<b>Nu – Nr (%)</b>	56 / 82 (68.30)	35/ 82 (42.69)

In lotul A, au fost mai puține femei care nu au avut complicații postpartum , raportat la femeile din lotul B.

În analiza complicațiilor postpartum au fost luate în considerare complicațiile infecțioase, patologia plăgilor postoperatorii, episoadele hemoragice postpartum.

Rezultatele obținute relevă faptul că numărul de complicații postpartum a fost mai mare în lotul gravidelor cu diabet față de lotul martor , valoare  $p=0,0008$  fiind cu semnificație statistică.

### 3.11 Distribuția loturilor în funcție de durata spitalizării post-partum

Tabel III.16. Zile Spitalizare

<b>Zile Spitalizare</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie (<math>\pm</math>D.S.)</b>	6.09 ( $\pm$ 3.90)	4.31 ( $\pm$ 3.19)
<b>Mediană (IQR)</b>	5.00 (2.00)	4.00 (2.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	3.00 la 20.00 (17.00)	2.00 la 30.00 (28.00)
<b>Skewness</b>	2.20	6.63
<b>Kurtosis</b>	4.52	52.70

Pacientele din lotul A au petrecut în medie cu aproximativ 2 zile în plus în spital, față de pacientele din lotul B. Pentru a vedea dacă această diferență este cu semnificație statistică, se folosește un Welch t test bidirecțional :

Tabel III.17. Medie spitalizare

<b>Medie Spitalizare Lot A</b>	<b>Medie Spitalizare Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferența [IC95%]</b>
<b>6.09</b>	4.31	<b>0.0016</b>	1.78 [0.68 la 2.88]

### 3.12 Distribuția loturilor studiate în funcție de prezența complicațiilor în sarcină

Tabel III.18. Sarcini fără complicații

<b>Sarcini Fără Complicații</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Da – Nr (%)</b>	8 / 82 (9.76)	26 / 82 (31.71)
<b>Nu – Nr (%)</b>	74 / 82 (90.24)	56 / 82 (68.29)

Au fost mult mai puține sarcini fără complicații, la femeile cu DZ față de cele fără DZ (9.76% vs 31.71%). Pentru a vedea dacă diferența este cu semnificație statistică, se folosește un test  $\chi^2$  bidirecțional :

Tabel III.19. Proportie sarcini fără complicații

<b>Proportia Sarcini Fără Complicații Lot A</b>	<b>Proportia Sarcini Fără Complicații Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferențe [IC95%]</b>
<b>0.09</b>	0.31	<b>0.0004</b>	-0.22 [-0.33 la -0.10]

Diferența este semnificativă statistic ( $p < 0.01$ ).

### 3.13 Analizarea Scorului APGAR obținut de nou-născuții gravidelor din loturile studiate

Tabel III.20. Scorul APGAR

Scor APGAR	Lot A	Lot B
<b>Medie (±D.S.)</b>	8.01 (±0.84)	8.53 (±0.59)
<b>Mediană (IQR)</b>	8.00 (2.00)	9.00 (1.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	6.00 la 10.00 (4.00)	7.00 la 10.00 (3.00)
<b>Skewness</b>	-0.27	-0.51
<b>Kurtosis</b>	-0.31	-0.28

Media scorului APGAR este mai ridicată la femeile din lotul B, pentru a vedea dacă există semnificație statistică, se folosește un Welch T test bidirecțional :

Tabel III.21. Medie APGAR

Medie APGAR Lot A	Medie APGAR Lot B	valoare p	diferența [IC95%]
<b>8.01</b>	8.53	<b>&lt; 0.000001</b>	-0.52 [-0.75 la -0.29]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ )

Observăm că diferența de mediane este 1 punct APGAR (8 la lotul A vs 9 la lotul B), de asemenea scoruri APGAR 6 sunt întâlnite doar la lotul A

Analizarea scorului APGAR arată că nou-născuții ce provin din sarcini complicate cu diabet obțin scoruri APGAR mai mici decât nou-născuții ce provin din mame a căror sarcini nu au fost complicate cu diabet, de asemenea scoruri APGAR cu valori de 6 sunt prezente doar în lotul gravidelor cu diabet în sarcină.

Conform unui studiu efectuat în Danemarca, publicat în 2009, scorurile APGAR sub 7 obținute de nou născuți la 1 minut și care se mențin și la 5 minute, cresc riscul de afectări neurologice, afectări ale funcției cognitive și risc crescut de epilepsie.

### 3.14 Analizarea loturilor în funcție de greutatea nou-născuților

Tabel III.22. Greutate nou-născuți

Greutate nou-născuți	Lot A	Lot B
<b>Medie (<math>\pm</math>D.S.)</b>	3317.68 ( $\pm$ 561.10)	3260.36 ( $\pm$ 477.17)
<b>Mediană (IQR)</b>	3275.00 (750.00)	3275.00 (550.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	2000.00 la 4950.00 (2950.00)	1800.00 la 4400.00 (2600.00)
<b>Skewness</b>	0.31	0.07
<b>Kurtosis</b>	0.26	0.40

Există o diferență de greutate a nou-născuților în cele 2 loturi studiate, nou-născuții femeilor cu DZ fiind cu cca 50 g mai grei decât cei ai femeilor fără DZ; pentru a vedea dacă aceasta diferență are semnificație statistică, se folosește un Welch T test bidirecțional, redat în tabelul următor :

Tabel III.23. Medie Greutate nou născut

Medie Greutate nou-născut Lot A	Medie Greutate nou-născut Lot B	valoare p	diferența [IC95%]
<b>3317.68</b>	3260.36	0.4821	57.32 [-103.33 la 217.97]

Nu există diferențe cu semnificație statistică ( $p > 0.05$ ), a se vedea și boxploturile următoare :

Rezultatele obținute de noi, par a contrazice datele din literatură care sugerează că greutatea nou-născuților mamelor cu DZ este mai mare. O explicație posibilă poate fi vârsta gestațională mai mică a nou-născuților mamelor cu DZ (vezi analiza anterioară pe acest parametru). Pentru a testa aceasta ipoteză, se decide să calculeze un câștig în greutate săptămânal (greutate la naștere împărțită la vârsta gestațională), și să se facă comparație pe acest câștig de greutate (soluția nu este perfectă, câștigul în greutate al fătului nefiind constant pe parcursul sarcinii).

Testul comparativ, care a fost unul de tip Welch T test bidirecțional, este redat în următorul tabel:

Tabel III.24. Medie câștig săptămânal

<b>Medie Câștig Săptămânal Lot A</b>	<b>Medie Câștig Săptămânal Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferența [IC95%]</b>
<b>88.30</b>	83.83	<b>0.0223</b>	4.47 [0.64 la 8.29]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.05$ )

### 3.15 Analizarea loturilor în funcție de lungimea nou-născuților

Tabel III.25. Lungimea nou-născutului :

<b>Lungime Nou-Născut</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie (<math>\pm</math>D.S.)</b>	49.71 ( $\pm$ 2.54)	50.51 ( $\pm$ 2.21)
<b>Mediană (IQR)</b>	50.00 (2.00)	51.00 (3.00)
<b>Min la Max (Range)</b>	40.00 la 54.00 (14.00)	43.00 la 57.00 (14.00)
<b>Skewness</b>	-1.12	-0.28
<b>Kurtosis</b>	2.98	1.40

Există o diferență de lungime fetală între cele 2 loturi de gravide, nou-născuții gravidelor fără DZ fiind cu 0.80 cm mai lungi față de cei ai gravidelor cu DZ; pentru a vedea dacă această diferență are semnificație statistică, se folosește un Welch T test bidirecțional, redat în tabelul următor :

Tabel III.26. Medie Lungime Făt

<b>Medie Lungime Făt Lot A</b>	<b>Medie Lungime Făt Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferența [IC95%]</b>
<b>49.71</b>	50.51	<b>0.0352</b>	-0.80 [-1.52 la -0.05]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.05$ )

La fel ca în cazul greutateii fetale, s-a considerat că și în cazul lungimii este necesar să se facă o medie săptămânală a creșterii în lungime :

Tabel III.27. Medie câștig lungime săptămânal

Medie Câștig Lungime Săptămânal Lot A	Medie Câștig Lungime Săptămânal Lot B	valoare p	diferența [IC95%]
1.32	1.30	<b>0.0178</b>	0.02 [0.004 la 0.04]

Diferența, cu semnificație statistică ( $p < 0.05$ ), este în favoarea feților mamelor cu DZ

### 3.16 Analizarea loturilor în funcție de tulburările de metabolism glucidic al nou-născuților

Tabel III.28. Tulburări metabolism glucidic la nou-născut

Tulburări Metabolism Glucidic	Lot A	Lot B
<b>Da – Nr (%)</b>	43 / 82 (52.34)	12 / 82 (14.63)
<b>Nu – Nr (%)</b>	39 / 82 (47.66)	70 / 82 (85.37)

Nou-născuții mamelor cu DZ, au avut un procent mult mai mare de tulburări ale metabolismului glucidic față de nou-născuții mamelor fără DZ (52.34% vs 14.63%). Pentru a vedea dacă diferența este cu semnificație statistică, se folosește un test  $\chi^2$  bidirecțional :

Tabel III.29. Proporția Tulburări Metabolism Glucidic NN

Proporția Tulburări Metabolism Glucidic NN Lot A	Proporția Tulburări Metabolism Glucidic NN Lot B	valoare p	diferențe [IC95%]
<b>0.52</b>	0.09	<b>&lt; 0.00001</b>	0.43 [0.24 la 0.51]

Diferența este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ).

Tulburările metabolismului glucidic ale nou-născutului ce au fost analizate au fost hipoglicemia și hiperglicemia.

Rezultatele obținute evidențiază faptul că 52,34% dintre nou-născuții mamelor cu diabet în sarcină au suferit aceste complicații față de 14,63% cât a fost procentul de complicații metabolice suferite de nou-născuții ce provin din mame fără diabet în sarcină.

Valoare obținută are semnificație statistică ( $p < 0,00001$ ) ceea ce concordă cu datele din literatură.

### 3.17 Analizarea loturilor în funcție de alte complicații ale nou-născuților

Tabel III.30. Nou-Născut fără complicații

<b>Nou-Născut Fără Complicații</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Da – Nr (%)</b>	30 / 82 (36.59)	44 / 82 (53.66)
<b>Nu – Nr (%)</b>	52 / 82 (63.41)	38 / 82 (46.34)

Frecvența nou-născuților fără complicații, este mai mare la lotul B (53.66% vs 36.59%), iar pentru a vedea dacă diferența este cu semnificație statistică se folosește un  $\chi^2$  test bidirecțional:

Tabel III.31. Proporția NN fără complicații

<b>Proporția NN Fără Complicații Lot A</b>	<b>Proporția NN Fără Complicații Lot B</b>	<b>valoare p</b>	<b>diferențe [IC95%]</b>
<b>0.36</b>	0.53	<b>0.0285</b>	-0.17 [-0.31 la -0.02]

Diferența este semnificativă statistic ( $p < 0.05$ ).

În analizarea celor doua loturi s-au luat în considerare alte complicații ale nou-născutului, altele decât tulburările metabolice. Ca și complicații analizate au fost sindromul de

detresă respiratorie, traumatismele obstetricale, malformațiile congenitale și sindromul infecțios al nou-născutului post-partum.

În urma rezultatelor obținute constatăm că nou-născuții mamelor fără diabet au avut un număr mai mic de complicații, valoare  $p=0,0285$  având semnificație statistică, față de nou-născuții mamelor cu diabet.

## 4. Concluzii

1. Prevalența diabetului în lotul A studiat a fost după cum urmează : 17,07% diabet zaharat tip 1, diabetul zaharat tip 2 în tratament cu insulina 10,98%, diabetul zaharat tip 2 fără insulină 3,66%, iar cea mai mare pondere a lotului a fost constituită din pacientele cu diabet gestațional cu un procent de 68,29% din care 1,22% au constituit pacientele cu diabet gestațional tratat cu insulină iar 67,07% a fost procentul constituit din pacientele cu diabet gestațional ce nu a necesitat insulină.

Prevalența crescută a diabetului gestațional controlat doar prin schimbarea stilului de viață, dietă și activitate fizică este în concordanță cu datele din literatură și concluzionăm că aceasta este prima linie de tratament în echilibrarea raportului glicemic la gravidele diagnosticate cu diabet gestațional.

2. Rezultatele obținute din analiza loturilor în funcție de vârsta gravidelor ne evidențiază faptul că vârsta medie în lotul A, lotul gravidelor cu diabet, a fost situat în intervalul 30-35 de ani cu o medie de 31,6 ani. În lotul B, lotul gravidelor fără diabet în sarcină, intervalul de vârstă a fost cuprins între 25-30 de ani, cu o medie de 28,2 ani.

Concluzia acestor date este că vârsta peste 30 de ani reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului gestațional, rezultate confirmate și de alte studii efectuate pe aceeași temă.

3. Predispoziția genetică a diabetului gestațional este confirmată prin rezultatele obținute în studiul efectuat, valoare  $p$  fiind de 0,00001, deci cu semnificație statistică. Rezultatele obținute analizând antecedentele heredocolaterale ale gravidelor incluse în analiza noastră relevă faptul că 39% din gravidele lotului A au avut cel puțin o rudă de gradul I cu diabet

spre deosebire de gravidele lotului B unde doar 7% din ele au avut antecedente heredocolaterale de diabet.

4. Analiza loturilor în funcție de vârsta gestațională în momentul nașterii ne evidențiază faptul că gravidele cu diabet au risc mai mare de naștere prematură, vârsta gestațională medie în momentul nașterii pentru lotul gravidelor cu diabet fiind de 37,5 săptămâni, cu o săptămână mai mică față de lotul gravidelor fără diabet în sarcină.

5. Sarcina complicată cu diabet crește rata nașterii prin operație cezariană. Modalitatea de naștere analizată în cele două loturi arată incidența crescută a nașterii prin operație cezariană în lotul gravidelor cu diabet cu un procent de 79,26% față de 31,71% cât a fost procentul nașterilor prin operație cezariană la gravidele fără diabet, cu o diferență semnificativă statistic,  $p < 0,01$ .

Aceste date sunt similare cu cele din literatură, cunoscut fiind faptul că diabetul în sine nu constituie o indicație pentru operație cezariană. La gravidele cu diabet în sarcină, bine controlat, alegerea modalității de naștere este important să se bazeze pe aceleași criterii obstetricale ca și la gravidele fără diabet, în acest mod scăzându-se numărul operațiilor cezariene fără indicație obstetricală.

6. Durata spitalizării postpartum și a complicațiilor postpartum este mai mare la pacientele cu diabet în sarcină, analiza acestor parametri în cele două loturi demonstrând faptul că durata de spitalizare în lotul gravidelor cu diabet în sarcină a fost cu două zile în plus față de lotul martor, 6,09 zile lotul A vs 4,31 zile lotul B, cu un indice  $p=0,0016$ . Procentul sarcinilor fără complicații în lotul A a fost de 9,76% față de 31,71% în lotul B cu un indice  $p$  de 0,0004.

7. Sarcina cu diabet este o sarcină cu risc crescut datorită complicațiilor ce rezultă din controlul glicemic deficitar. În analiza efectuată în cele două loturi, rezultatele obținute arată faptul că procentul sarcinilor fără complicații în lotul gravidelor cu diabet în sarcină

este mult mai mic față de lotul martor, 9,76% lotul A vs 31,71% lotul B, procentul având semnificație statistică în cele două loturi, indicele p fiind de 0,0004, concluzia fiind că sarcinile cu diabet sunt sarcini cu risc crescut ce necesită o supraveghere specială pentru evitarea complicațiilor ce se pot solda cu un pronostic nefavorabil matern și fetal.

8. Nou-născuții proveniți din sarcini complicate cu diabet obțin scoruri APGAR mai mici față de nou-născuții proveniți din sarcini fără diabet, rezultatele obținute în urma analizării celor două loturi studiate evidențiază faptul că diferența este de 1 punct APGAR în favoarea lotului B, cu un p sub 0,000001, și totodată scoruri APGAR de 6 au fost obținute doar de nou-născuții proveniți din mame cu diabet în sarcină.
9. Analizarea loturilor în funcție de greutatea și lungimea nou-născuților la naștere arată că nou-născuții mamelor cu diabet au un exces ponderal, o medie săptămânală de câștig ponderal mai mare și o lungime mai mare decât ce a nou-născuților proveniți din sarcini fără diabet, rezultatele obținute confirmă faptul că diabetul este un important factor de risc pentru macrosomia fetală.
10. Sarcina cu diabet gestațional crește riscul de tulburări metabolice neonatale, în studiul realizat, rezultatele obținute evidențiază faptul că 52,34% din nou născuții proveniți din sarcini complicate cu diabet au avut complicații metabolice post-partum, episoade de hipoglicemie sau hiperglicemie, față de 14,63% cât a fost procentul complicațiilor metabolice în lotul nou-născuților ce provin din sarcini necomplicate cu diabet. Rezultatele obținute au avut semnificație statistică , indicele p sub 0,01.
11. Sarcina complicată cu diabet cu un control glicemic deficitar, determină creșterea riscului de complicații neonatale post-partum, altele decât tulburările metabolice, după cum reiese din rezultatele obținute în studiul efectuat.  
Complicațiile analizate au fost traumatismele obstetricale, sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului, complicații infecțioase neonatale și malformații congenitale.  
Peste jumătate din nou-născuții proveniți din sarcini complicate cu diabet au suferit complicații post-partum, 53,66%, față de 35,59% cât a fost procentul complicațiilor

neonatale în rândul nou-născuților proveniți din sarcini necomplicate cu diabet; rezultatul obținut având semnificație statistică, cu un p de 0,0285.

## 5. Bibliografie selectivă:

1. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:53–54
2. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967;9:664-669
3. Hoffert Gilmartin Amanda, Ural HS, Repke TJ – Gestational Diabetes Mellitus. *Rev Obstet. Gynecol.* 2008; 129-134.
4. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010; 33: 676-682
5. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care.* 2011; 34 (1):S11-S61
6. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes -2015. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1): S77–S79.
7. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):176-185
8. American Diabetes Association. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S88-S90.
9. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361(14):1339-48.
10. Siiteri P.K., Mac Donald P.C. -Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy, *J Clin Endocrinol. Metab.*,26:751, 1996.
11. DiCianni G., Miccoli R., Volpe L. et al. –Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes, *Diabetes Metab. Res. Rev.*,2003,19:259-70
12. Lucas MJ., Leveno KJ., Williams ML., et al.- Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*1989; 161(2):426-431
13. Dobjanschi C., Edu A.- Actualități în diabetul gestațional, Ed. Medicală,2015:54-55
14. Riskin A, Garcia-Prats JA, Weisman LE, Wolfsdorf JI, Melanie S Kim. Infant of a diabetic mother. *UpToDate* 2016;[http://stage0www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=see\\_link](http://stage0www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=see_link).

15. Allen WM, Armson BA, Teratogenicity Associated With Pre-Existing and Gestational Diabetes. SOGC Clinical Practice Guideline. JOGC 2007; 200:927-934
16. Sadler TW, Denno KM, Hunger ES III. Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of embryogenesis. Ann NY Acad. Sci.1993; 678: 48-61.
17. Gilbert-Barness E.-Teratogenic Causes of Malformations. Annals of Clinical &Laboratory Science 2010; 40(2): 99-114
18. Forsberg H., Borg LA, Cagliero E., et al.- Altered levels of scavenging enzymes in embryos subjected to a diabetic environment Free Radic. Res 1996;24(6):451-459.
19. Atasay B, Günlemez A, Saadet A. Congenital anomalies among infants of diabeticmothers. Journal of Ankara Medical Sschool2002; 55(1): 31-34
20. Wren C, Birrell G, Hawthorne G.- Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart 2003; 89: 1217
21. Kumar SD, Yong S-K, Dheen ST, et al.- Cardiac malformations are associated with altered expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Endothelial Nitric Oxide synthase genes in embryos of diabetic mice experimental biology and medicine 2008;233:1421-1432.
22. Wren C, Birrell G, Hawthorne G.- Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart 2003; 89: 1217
23. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG.- Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1920
24. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG.- Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 249
25. Guleria SR, Pan J., DiPette D., Singh SU.- Differentiation of Cortical Neurons, and Causes Oxidative Stress in a Rat Model of Diabetic Pregnancy, Diabetes 2006;55:3326-3334
26. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 182:313.
27. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics 1990; 85:1
28. Stanton E. The Correlation Between Maternal Diabetes and Birth Defects. Liberty University Spring 2015
29. Venkatesh C, Prabha S, Sriram P, Vishnu Bhat B. Spondylocostal dysplasia in a neonate - An unusual association with maternal diabetes. Curr. Pediatr. Res. 2010; 14 (2): 83-85
30. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. Reproduction 2004; 127: 515–526
31. Vaughan OR, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Fowden AL: Environmental regulation of placental phenotype: implications for fetal growth. Reprod. Fertil. Dev. 2012; 24: 80–96
32. Okun M, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. Relativ importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance pregnancy in the development of new born macrosomia. J matern fetal med. Sep-oct 1997;6(5):285-90.

33. Harding JE, Bloomfield FH. Prenatal treatment of intrauterine growth restriction: lessons from the sheep model. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2:182–192.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Macrosomia. Practice Bulletin Number 22. ACOG: Washinton, DC, 2000.
35. Morre AT. Diabetes Mellitus and Pregnancy, e-Medicine, 2012.
36. Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res.* 1982; 16: 653.
37. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res.* 1986; 20: 15.
38. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378.
39. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Findings of a National Enquiry, 2007
40. Bonnefont-Rousselot D., Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. -Consequence of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab.* 2000; 23(3): 163-176.
41. Magee MS, Knopp RH, Benedetti TJ.- Metabolic effects of 1200 kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes* 1990: 39:234-240.
42. Jovanovic L., Druzin M., Peterson CM.- Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 71: 921-927.
43. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486.
44. Coustan DR, Carpenter MW, Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1139-1145.
45. Dicker D, Feldberg D, Samuel N, et al. Spontaneous abortion in patients with IDDM: the effect of preconceptional diabetic control. *Am J Obstet Gynecol* 1988: 158: 1161-1164.
46. Ferrag OAM. Prospective study of 3 metabolic regimens in pregnant diabetes. *Aust NZ J Obst Gynaecol* 19; 27: 6-9.
47. Langer O., Anyaegbunam A., Brustman L., et al.- Pregestational diabetes insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 159: 616-621.
48. Cousins L.- Pregnancy complications among diabetic women. Review 1965-1985. *Obstet. Gynaecol. Surv.* 1987; 42: 140-149.

49. Nicolaides KH, Brizol ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 101:782-786.
  50. Huff RW.-The uses of ultrasound in the management of diabetic pregnancies. *Diabetic. Rev.* 1995; 3:647.
  51. Yasuhi L, et al. Hourly fetal urine production rate in the fasting and postprandial state of normal and diabetic pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 1994;84:64-68.
  52. Rasmussen MJ, Firth L, Foley M, Stronge JM, et al.- The timing of delivery in diabetic pregnancy: a 10-year review, *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol.* 1992;32:313-317.
  53. National Collaboration Centre for Women's and Children's Health .Diabetes in Pregnancy:Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 4National Collaboration Centre for Women's and Children's Health:London 2015.
  54. Bismuth E , Bouche C , Caliman C , Lepercq J , Lubin V , Rouge D , Timsit J , Vambergue A. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of French-Speaking Diabetes Society . *Diabetes Metab* 2012; 38:205-216.
  55. Kitzmiller JL , Jovanoic L, Brown F, Coustan D ,Reader DM. Managing preexisting diabetes and pregnancy : technical reviews and consensus recommendations for care . American Diabetes Association : Alexandria , VA, 2008.
  56. Dobjanschi C., Edu A.- Actualități în diabetul gestațional, *Ed. Medicală*,2015:63-64.
  57. Nesbitt TS, Gilbert WM , Herrchen B. – Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California . *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998;179:476-480.
  58. American Diabetes Association. Management of Preexisting Diabetes and Pregnancy. *Diabetes Care*: 2008;31:1060-1079.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. Dietary interventions and physical activity interventions for weight management before, during and after pregnancy. *Public Health Guidance 27*. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH27>.
60. Diabetul zaharat gestațional. Ghid clinic, *Rom. J. Diab. Nutr. & Metab. Diseases/Vol. 20/ suppl.1/2013*;191- 239.
  61. Jovanovic L. Nutrition and Pregnancy: the link between dietary intake and diabetes. 2004 Aug; 4 (4):266-72.
  62. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N. Engl. J. Med* : 2009;361:1339.
  63. Pöyhönen-Alho M, Rönnemaa T, Saltevo J, et al. *Use of insulin glargine during pregnancy*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007 Aug 29: 1-4.

64. Dhulkotia JS, Ola B, Farrell T, et al. – Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systemic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 2010;203:457.e1.
65. Jolly M., Sebire N., Harris J., Robinson S., Regan L.- The risk associated with pregnancy in women aged 35 years or older, *Hum. Reprod.*,2000; 15:2433-37.
66. Susan Y. Chu, PHD, MSPH1, William M. Callaghan, MD, MPH1, Shin Y. Kim, MPH1, Christopher H. Schmid, PHD2, Joseph Lau, MD2, Lucinda J. England, MD, MSPH1 and Patricia M. Dietz, DRPH. *Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* August 2013 vol. 30 no. 8 2070-2076.
67. Weidling MA.- Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*2009; 14:111.
68. Ehrenstein V.- Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin. Epidemiol.* 2009;1:45-53.
69. Robitaille J., Grant A.M.- The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus, *Genet.Med.*,2008;10:240-250.

