

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**STUDIU CLINIC, MORFOLOGIC ȘI  
ULTRASONOGRAFIC AL ANEXELOR FETALE  
ÎN SARCINA ASOCIATĂ CU DIABET**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

***REZUMAT***

***Coordonator științific***

**Prof. Univ. Dr. Sabina BERCEANU**

***Student doctorand***

**Adrian Victor TETILEANU**

**CRAIOVA**

**2018**

## CUPRINS

### PARTEA GENERALĂ

<b>1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND DIABETUL ASOCIAT STĂRII DE GESTAȚIE.....</b>	<b>2</b>
<b>2. CONSECINȚELE MATERNO-FETALE ALE DIABETULUI ȘI ROLUL CONTROLULUI GLICEMIC.....</b>	<b>2</b>
<b>3. ELEMENTE DE MORFOLOGIE NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ A STRUCTURII PLACENTARE.....</b>	<b>3</b>

### PARTEA SPECIALĂ

<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>3</b>
<i>1.1. OBIECTIVELE STUDIULUI.....</i>	<i>4</i>
<b>2. MATERIAL ȘI METODĂ.....</b>	<b>4</b>
<i>2.1. STUDIUL CLINIC.....</i>	<i>4</i>
<i>2.2. STUDIUL ULTRASONOGRAFIC.....</i>	<i>5</i>
<i>2.3. STUDIUL MORFOLOGIC.....</i>	<i>6</i>
<i>2.3.1. Studiul morfologic macroscopic.....</i>	<i>6</i>
<i>2.3.2. Studiul morfologic microscopic.....</i>	<i>7</i>
<i>2.3.3. Studiul imunohistochimic.....</i>	<i>7</i>
<b>3. REZULTATE.....</b>	<b>7</b>
<b>4. DISCUȚII.....</b>	<b>10</b>
<b>5. CONCLUZII.....</b>	<b>12</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>13</b>

**CUVINTE CHEIE:** DIABET, SARCINĂ, PLACENTĂ, ULTRASONOGRAFIE, MORFOLOGIE, IMUNOHISTOCHIMIE, MODEL DIABETIC, CONTROL GLICEMIC.

## **PARTEA GENERALĂ**

### **1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND DIABETUL ASOCIAT STĂRII DE GESTAȚIE**

Clasificarea diabetului în populația generală se bazează în primul rând pe etiopatogenie și manifestări fiziopatologice. Astfel, diabetul de tip 1 este caracterizat prin deficitul absolut de insulină, iar diabetul de tip 2 este definit prin secreția insulinică deficitară, insulinorezistență sau prin producția glucidică crescută [1].

Diabetul asociat stării de gestație continuă să ridice probleme majore atât în medicina materno-fetală, cât și în obstetrică.

Diferite studii privind incidența diabetului asociat sarcinii au constatat faptul că numărul gravidelor cu diabet, nediagnosticate anterior sarcinii se află pe o curbă ascendentă [1-4].

În acest capitol au fost sistematizate informații actuale legate de: elemente de diagnostic al diabetului asociat stării de gestație, dezordinile hipertensive în sarcina diabetică și obezitate, dislipidemiile și componenta inflamatorie în sarcina asociată cu diabet.

### **2. CONSECINȚELE MATERNO-FETALE ALE DIABETULUI ȘI ROLUL CONTROLULUI GLICEMIC**

Diabetul interacționează semnificativ cu starea de gestație, putând să genereze complicații cu efecte importante asupra sănătății materne, atât imediate cât și ulterioare sarcinii.

DZ reprezintă, alături de HTA cele mai frecvente probleme de sănătate din sarcină [5].

În acest capitol am abordat aspecte curente cu privire la: retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, cetoacidoza diabetică, neuropatia diabetică, preeclampsie, patologia infecțioasă maternă, anomalii ale creșterii fetale, nașterea prematură, decesul fetal în utero, embriopatia diabetică și avortul spontan, malformații congenitale, polihidramnios, hipoglicemia neonatală, hipocalcemia neonatală, sindromul de detresă respiratorie, cardiomiopatia neonatală, policitemia, hipervâscozitatea și hiperbilirubinemia neonatală, hipomagnezemia neonatală,

neurodezvoltarea și disfuncțiile neurologice, precum și transmiterea diabetului și toleranța anormală la glucoză.

### **3. ELEMENTE DE MORFOLOGIE NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ A STRUCTURII PLACENTARE**

Placenta diabetică prezintă un interes special prin prisma faptului că, leziunea structurii placentare poate fi măcar parțial responsabilă de incidența crescută a complicațiilor fetale care apar în sarcinile complicate cu DM [6].

În cadrul acestui capitol am analizat următoarele aspecte: diferențierea structurii placentare, structura placentei, modelarea vascularizației materne și invazia trofoblastică, creșterea și maturizarea interfeței materno-fetale.

În continuare, am structurat informații actuale în ceea ce privește: examinarea morfopatologică a placentei, tehnici de examinare morfologică a acesteia, anomalii morfologice macro și microscopice ale placentei, așa cum sunt anomaliile de formă și mărime, depunerea perivilozitară de fibrină, depunerea subcorionică de fibrină, infarctul țesutului vilozitar, trombii intervilozitari, tromboza și hematumul placentar, chorangioza, calcificările placentare, corangiomul, placenta hiperaderentă, dar și aspecte particulare ale placentei diabetice.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **1. INTRODUCERE**

Placenta reprezintă un complex morfo-funcțional cu rol metabolic central în perioada de gestație. Aceasta este organul critic responsabil pentru facilitarea absorbției nutrienților, eliminarea metaboliților și schimbul de gaze între mamă și făt [7]. De asemenea, placenta sintetizează diferiți hormoni, reglează transportul nutrienților materni către făt și facilitează adaptările metabolice materne la diferite stadii ale sarcinii [8].

În timpul sarcinii complicate cu DM, placenta suferă o serie de modificări patologice, funcționale și structurale [9].

DM a fost corelat cu microangiopatia rapid progresivă și aceasta, la rândul său, poate fi asociată cu hipertensiunea capilară și modificările permeabilității capilare [10].

## **1.1. OBIECTIVELE STUDIULUI**

Motivația principală pentru care am ales acest studiu a fost aceea că diabetul este cea mai frecventă complicație medicală a sarcinii. Incidența diabetului asociat sarcinii a crescut în ultimii 10-15 ani în mod spectaculos, creșterea incidenței fiind de fapt o consecință a evoluției epidemiologiei obezității.

Obiectivul studiului doctoral a fost acela de a căuta corelații clinice cu influență asupra sarcinii în general și asupra structurii placentare în special, în sarcina asociată cu T1DM, GDM și T2DM. Impactul condițiilor clinice asociate DZ matern asupra placentei și anexelor fetale a fost analizat și ulterior corelat cu studiul ultrasonografic, morfologic, histologic și imunohistochimic al structurii placentare.

## **2. MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul doctoral retrospectiv și prospectiv, s-a desfășurat în perioada Octombrie 2016 - Iulie 2018, pe un lot constituit din 74 de paciente gravide selectate, diagnosticate cu T1DM, GDM și T2DM.

Cazurile din loturile de studiu au fost selectate din cazuistica Clinicii II Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, Secția de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Județean de Urgență Târgu Jiu, practica privată a cabinetului de Obstetrică-Ginecologie "Dr. Tetileanu Adrian" și practica privată a unui Centru Medical de Obstetrică - Ginecologie din Craiova.

Dintre cele 74 de paciente din lotul de studiu, 37 (50%) au fost diagnosticate cu T1DM, 16 (21.6%) cu GDM și 21 (28.3%) cu T2DM.

Toate pacientele din lotul de studiu au fost caucaziene, cu vârsta medie 31 de ani (20-42 de ani).

Monitorizarea din punctul de vedere al patologiei metabolice a pacienților din grupul de studiu, s-a realizat prin interdisciplinaritate cu Clinica Diabet, boli de nutriție, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova.

### **2.1. STUDIUL CLINIC**

Caracteristicile clinice și patologia asociată DM a fost reprezentată de **(Tabelul 1)**: HTA, PE, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, nefropatie diabetică, infecții urinare, vaginoză micotică, obezitate, istoric de infertilitate.

**Tabelul 1.** Caracteristicile clinice în funcție de tipul de diabet

<b>Condiții asociate diabetului matern</b>	<b>T1DM N (%)</b>	<b>GDM N (%)</b>	<b>T2DM N (%)</b>	<b>T1DM + GDM + T2DM N (%)</b>
HTA maternă preexistentă sarcinii	7 (18.91)	2 (12.5)	4 (19.04)	13 (17.56)
Preeclampsia <sup>1#</sup>	9 (24.32)	3 (18.75)	6 (28.57)	18 (24.32)
Neuropatia diabetică	3 (5.66)	-	1 (4.76)	4 (5.4)
Retinopatie diabetică	5 (13.51)	-	-	5 (6.75)
Nefropatie diabetică	1 (2.7)	-	-	1 (1.35)
Infecții urinare	16 (43.24)	6 (37.5)	10 (47.61)	32 (43.24)
Vaginoze micotice	19 (51.35)	7 (43.75)	8 (38.09)	34 (45.94)
Obezitate	7 (18.91)	2 (12.5)	5 (23.8)	14 (18.91)
Istoric de infertilitate	11 (29.72)	4 (25)	4 (19.04)	19 (25.67)
<b>Sarcină unică</b>	34 (91.89)	15 (93.75)	18 (85.71)	67 (90.54)
<b>Sarcină gemelară</b>	3 (8.1)	1(6.25)	3 <sup>5#</sup> (14.28)	7 (9.45)
<b>Macrosomia</b>	15 (40.54)	2 (12.5)	7 (33.33)	24 (32.43)
<b>RCIU</b>	7 <sup>2#</sup> (18.91)	1 <sup>3#</sup> (6.25)	4 <sup>4#</sup> (19.04)	12 (16.21)
<b>Greutatea fetală (g)</b>	<b>T1DM N (%)</b>	<b>GDM N (%)</b>	<b>T2DM N (%)</b>	<b>T1DM + GDM + T2DM N (%)</b>
	3735 (± 995)	3920 (± 1045)	3810 (± 685)	3821 (± 908)
<b>Vârsta gestațională la naștere (săptămâni)</b>	37.4 (± 1.9)	38.2 (± 1.3)	38.5 (± 1.6)	38 (± 1.6)

N - număr de cazuri; T1DM - Diabet de tip 1; GDM - Diabet gestațional; T2DM - Diabet de tip 2; RCIU - restricție de creștere intrauterină;  
<sup>1#</sup> Preeclampsia - tensiunea arterială < 140/90 mmHg la primul consult prenatal (trimestrul I), hipertensiune și proteinurie (≥ 0.3 g proteine/24h) după 20 de săptămâni gestaționale;  
<sup>2#</sup> 4 cazuri de RCIU selectivă și 3 cazuri de RCIU non-selectivă în sarcina gemelară bicorionică-biamniotică;  
<sup>3#</sup> RCIU selectivă;  
<sup>4#</sup> 1 caz de RCIU selectivă în sarcina gemelară bicorionică-biamniotică;  
<sup>5#</sup> 2 cazuri de sarcină obținută prin tehnici de reproducere umană asistată.

## 2.2. STUDIUL ULTRASONOGRAFIC

Evaluarea US obstetricală a inclus morfologia fetală și biometria, precum și evaluarea placentară, a cordonului ombilical și a lichidului amniotic, profilul Doppler

materno-fetal și, în cazul sarcinilor multiple, diagnosticul corionicității și amnionicității (Tabelul 2).

**Tabelul 2.** Studiul US obstetrical

<b><i>Morfologia fetală</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capul fetal, sistem nervos central</li> <li>▪ Fața fetală</li> <li>▪ Torace, sistem cardio-vascular, sistem respirator</li> <li>▪ Abdomen și pelvis - aparat digestiv, aparat renou- rinar și genital</li> <li>▪ Coloana vertebrală și elementele scheletului fetal</li> </ul>
<b><i>Biometria fetală</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BPD, OFD, HC, AC, FL, HL, TL, EFW (BPD-HC- AC-FL)</li> </ul>
<b><i>Placenta</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Localizare;</li> <li>▪ Grosime;</li> <li>▪ Ecotextură;</li> <li>▪ Volum;</li> <li>▪ Apariție imatură/ scor Grannum;</li> </ul>
<b><i>Cordon ombilical</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Număr de vase</li> <li>▪ Inserție;</li> <li>▪ Spiralare;</li> <li>▪ Diametru;</li> </ul>
<b><i>Lichid amniotic</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AFI;</li> <li>▪ Ecogenitate;</li> </ul>
<b><i>Profilul hemodinamic Doppler materno-fetal</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artera ombilicală;</li> <li>▪ Artera cerebrală medie;</li> <li>▪ Artere uterine materne;</li> </ul>
<b><i>Sarcina multiplă</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Localizare placentară;</li> <li>▪ Semn T/ Semn lambda;</li> <li>▪ Membrană interfetală;</li> <li>▪ Discordanță biometrică/ morfologică.</li> </ul>

## **2.3. STUDIUL MORFOLOGIC**

### **2.3.1. Studiul morfologic macroscopic**

Analiza macroscopică a speciimenelor tisulare a inclus greutatea placentară, numărul vaselor de sânge din cordonul ombilical, măsurarea diametrului, direcția și gradul de spiralare sau localizarea inserției acestuia în discul placentar.

Analiza suprafețelor placentare, maternă și fetală s-a efectuat după spălarea blândă prealabilă a acestora cu apă sterilă, pentru îndepărtarea potențialelor depuneri artefactuale. Anomaliile macroscopice căutate au fost reprezentate de: depunerea perivilozitară de fibrină, depunerea subcorionică de fibrină, infarctul

placentar, depunerea masivă de fibrinoid la nivelul plăcii bazale placentare, tromboza subcorionică, tromboza intervilozitară, calcificări placentare.

### 2.3.2. Studiul morfologic microscopic

După finalizarea studiului macroscopic au fost efectuate secțiuni placentare longitudinale de 2-5 cm grosime care au fost fixate în prealabil în soluție de formaldehidă neutră 10%, la temperatura ambientală, incluse ulterior la parafină după protocolul histopatologic.

### 2.3.3. Studiul imunohistochimic

**Tabelul 3.** Anticorpul utilizat pentru tehnica imunohistochimică

Anti-corpul	Producător	Clona	Demascare antigenică	Anticorpul secundar	Diluția	Marcaj
<b>Anti-CD34</b>	Dako	Clone QBE nd 10	Citrat	Monoclonal Mouse Anti-Human CD34 Class II	1:50	Celulele endoteliale ale vaselor mici de sânge
<b>Anti-TGFβ</b>	Santa Cruz Bio-technology	sc-398	Citrat	Rabbit Polyclonal IgG	1:50	Factor de inducere a transformării celulare
<b>Anti-PCNA</b>	Dako	Clone PC10	Citrat	Monoclonal Mouse Anti-Proliferating Cell Nuclear Antigen	1:100	Celulele aflate în diviziune în faza târzie G1 sau faza S
<b>Anti-CD68</b>	Dako	Clone KP1	Citrat	Monoclonal Mouse Anti-Human CD68	1:100	Macrofagele

## 3. REZULTATE

Examinarea US a caracteristicilor placentare, a evidențiat o creștere a grosimii placentare chiar din al doilea trimestru, în special în cazurile GDM (56.25%), cu creșteri semnificative ale grosimii placentare în prima jumătate a trimestrului III,



atât în cazul GDM (75%), cât și în cazul T1DM sau T2DM, mai mult de jumătate din cazuri (58.1%) prezentând placentomegalie la sfârșitul celui de-al treilea trimestru, la nivelul întregului lot de studiu (**Tabelul 4**).

**Tabelul 4.** Evaluarea US a placentei în seria de studiu

Constatări US placentare		T1DM (N = 37)	GDM (N = 16)	T2DM (N = 21)	T1DM + GDM + T2DM (N = 74)
<b>Localizare N (%)</b>	Fundică	10 (27.02)	5 (31.25)	6 (28.57)	21 (28.37)
	Anterioară (± laterală)	12 (32.43)	3 (18.75)	7 (33.33)	22 (29.72)
	Posterioară (± laterală)	15 (40.54)	7 (43.75)	7 (33.33)	29 (39.18)
	Praevia	-	1 (6.25)	1 (4.76)	2 (2.7)
<b>Grosime* N (%)</b>	24 - 28 sg > 40 mm	8 (21.62)	9 (56.25)	4 (19.04)	21 (28.37)
	29 - 31 sg > 45 mm	10 (27.02)	12 (75)	6 (28.57)	28 (37.83)
	32 - 34 sg > 50 mm	13 (35.13)	12 (75)	7 (33.33)	32 (43.24)
	35 - 39 sg > 55 mm	16 (43.24)	15 (93.75)	12 (57.14)	43 (58.1)
<b>Echotextură N (%)</b>	Omogenă	29 (78.37)	14 (87.5)	17 (80.95)	60 (81.08)
	Neomogenă	8 (21.62)	2 (12.5)	4 (19.04)	14 (18.91)
<b>Apariție imatură/ scor Grannum</b>	G0 la > 26 sg	8 (21.62)	6 (37.5)	5 (23.8)	19 (25.67)
	G1 la > 32 sg	11 (29.72)	7 (43.75)	7 (33.33)	25 (33.78)
	G2 la > 35 sg	15 (40.54)	12 (75)	9 (42.85)	36 (48.64)
N - număr de cazuri; * Măsurată la nivelul grosimii maxime în plan sagital; sg - săptămâni gestaționale; G - scor Grannum.					

Analiza macroscopică a placentelor și cordoanelor ombilicale a arătat că placentele femeilor cu diabet zaharat sunt mai grele, comparativ cu medianele standard din sarcinile neafectate, în studiul meu având o medie de 641 g, mediana maximă fiind atinsă în grupul GDM (658 g), iar cea minimă în grupul T1DM (621 g) (**Tabelul 5**).

**Tabelul 5.** Analiza macroscopică a placentei și cordului ombilical

Studiul macroscopic al placentei și cordonului ombilical	T1DM (N = 37)	GDM (N = 16)	T2DM (N = 21)	T1DM + GDM + T2DM (N = 74)

<b>Greutatea placentei (g) <sup>1#</sup></b>		621.5 (± 138.9)	658.3 (± 141.5)	644.5 (± 139.7)	641.4 (± 140)
Depunere perivilozitară de fibrină/ depunere de fibrină la nivelul plăcii bazale placentare N (%)		11 (29.72)	3 (18.75)	6 (28.57)	20 (27.02)
Depunere de fibrină subcorionică N (%)		9 (24.32)	2 (12.5)	5 (23.8)	16 (21.62)
Calcificări placentare N (%)		6 (16.21)	-	3 (14.28)	9 (12.16)
Infarct placentar N (%)		2 (5.4)	1 (6.25)	3 (14.28)	6 (8.1)
Trombi intervilozitari N (%)		1 (2.7)	-	2 (9.52)	3 (4.05)
<b>Cordon ombilical trivascular N (%)</b>		35 (94.59)	16 (100)	20 (95.23)	71 (95.94)
<b>Arteră ombilicală unică</b>		2 (5.4)	-	1 (4.76)	3 (4.05)
<b>Diametrul cordonului ombilical (cm)</b>		1.4 (± 0.3)	1.5 (± 0.2)	1.5 (± 0.3)	1.4 (± 0.2)
<b>Direcția de spiralare N (%)</b>	Stânga	26 (70.27)	12 (75)	15 (71.42)	53 (71.62)
	Dreapta	11 (29.72)	4 (25)	6 (28.57)	21 (28.37)
<b>Spiralare N (%)</b>	Normală	29 (78.37)	12 (75)	14 (66.66)	55 (74.32)
	Excesivă	3 (8.1)	1 (6.25)	6 (28.57)	10 (13.51)
	Absentă	5 (13.51)	3 (18.75)	1 (4.76)	9 (12.16)
<b>Insertia cordonului ombilical N (%)</b>	Centrală/ pericentrală	33 (89.18)	14 (87.5)	15 (71.42)	62 (83.78)
	Marginală	3 (8.1)	2 (12.5)	4 (19.04)	9 (12.16)
	Velamentoasă	1 (2.7)	-	2 (9.52)	3 (4.05)
<b>Impregnare meconială</b>		-	1 (6.25)	2 (9.52)	3 (4.05)
N - număr de cazuri; <sup>1#</sup> - fără cordon și membrane.					

Cea mai comună constatare microscopică în seria din studiul meu a fost reprezentată de necroza fibrinoidă, într-o proporție de 72.97% în ansamblu, fără o diferență semnificativă statistic între T1DM (72.97%) și GDM (81.25%), însă relativ crescută față de T2DM (66.66%). Fibroza interviloasă este o altă constatare microscopică placentară în studiul de față, într-o proporție globală de 66.21%, mai frecventă în grupul T1DM (72.97%), comparativ cu GDM (68.75%), respectiv T2DM (52.38%) (**Tabelul 6**).

Chorangioza a fost constatată în 50% dintre cazuri în ansamblu, cu o diferență semnificativă în favoarea cazurilor cu T1DM (56.75%), comparativ cu GDM (37.5%), însă comparabilă cu incidența din grupul T2DM (47.61%) (**Tabelul 6**).

**Tabelul 6.** Patologia placentară microscopică în sarcina asociată cu diabet

<b>Studiul microscopic al placentei. Constatări histopatologice placentare</b>	<b>T1DM (N = 37)</b>	<b>GDM (N = 16)</b>	<b>T2DM (N = 21)</b>	<b>T1DM + GDM + T2DM (N = 74)</b>
Necroza fibrinoidă N (%)	27 (72.97)	13 (81.25)	14 (66.66)	54 (72.97)
Fibroza interviloasă N (%)	27 (72.97)	11 (68.75)	11 (52.38)	49 (66.21)
Degenerescenta hialină focală N (%)	28 (75.67)	9 (56.25)	12 (57.14)	49 (66.21)
Imaturitate vilooasă N (%)	19 (51.35)	13 (81.25)	9 (42.85)	41 (55.4)
Maturitate vilooasă N (%)	18 (48.64)	11 (68.75)	8 (38.09)	37 (50)
Chorangioza N (%)	21 (56.75)	6 (37.5)	10 (47.61)	37 (50)
Eritrocite fetale nucleate N (%)	13 (35.13)	9 (56.25)	7 (33.33)	29 (39.18)
Calcificări N (%)	12 (32.43)	2 (12.5)	5 (23.8)	19 (25.67)
Vilită limfohistiocitară N (%)	6 (16.21)	4 (25)	3 (14.28)	13 (17.56)
Infarct placentar N (%)	3 (8.1)	3 (18.75)	2 (9.52)	8 (10.81)
Noduri sincițiale N (%)	3 (8.1)	-	2 (9.52)	5 (6.75)
Hipermaturitate vilooasă N (%)	3 (8.1)	-	1 (4.76)	4 (5.4)
Vasculopatie deciduală N (%)	1 (2.7)	1 (6.25)	3 (14.28)	5 (6.75)
Celule fantomă N (%)	2 (5.4)	-	-	2 (2.7)

#### 4. DISCUȚII

În acest studiu am inclus cazuri cu T1DM, GDM și T2DM, analizând modificările US și morfologice care survin la nivelul placentei, comparându-le atât între ele dar și cu medianele standard ale anumitor parametri, acolo unde a fost cazul.

Preeclampsia sau hipertensiunea maternă preexistentă sarcinii, asociate mai frecvent cu T1DM decât cu GDM, sunt corelate cu anomalii morfologice placentare distincte, care pot să predomine în T1DM față de GDM și vice versa [11-14].

Asocierea între sarcina diabetică și preeclampsie, hipertensiunea maternă sau obezitate sunt aproape unanim acceptate, prin urmare, modificările placentare ar putea reflecta influența acestor anomalii asupra funcției și dezvoltării acesteia.

De asemenea, în contextul diabetului zaharat, hiperglicemia s-a dovedit a avea un efect pro-constrictor, pro-coagulant, pro-inflamator, pro-angiogen și pro-permeabilitate vasculară [15-18].

Daskalakis și *colab.* au găsit o incidență de 40% a chorangiozei într-o serie de 40 de placentă cu GDM, în timp ce Huynh și *colab.* au identificat această modificare în 38.1% dintre cazuri, pe o serie de 126 de sarcini GDM, inclusiv la femeii cu preeclampsie [9, 19-21].

În grupul GDM din seria mea, am constatat o incidență a chorangiozei de 37.5%, inclusiv la gravidele cu preeclampsie, care este comparabilă cu datele prezentate mai sus, însă cercetarea mea este limitată de numărul mai mic de cazuri. În acest studiu am observat prezența chorangiozei în jumătate dintre cazuri, iar imaturitatea vilozitară în peste 55% dintre placentă.

În lotul din studiul meu, am avut paciente cu control glicemic inconstant în grupul T2DM, mai mult, au existat două cazuri cu control glicemic deficitar în preconcepție. Aceste aspecte, corelate cu patologia asociată, în special hipertensiunea preexistentă sau cea indusă de sarcină, obezitatea și preeclampsia, ar putea explica numărul semnificativ de constatări patologice placentare din seria mea. Privite în ansamblu, tulburările hipertensive reprezentate de HTA preexistentă sarcinii și PE, au fost identificate la nivelul întregii serii, respectiv HTA cu un raport de 18.19% în grupul T1DM și 12.5% în grupul GDM, în vreme ce PE a prezentat o incidență de 24.32% în T1DM vs. 18.75% în GDM. Obezitatea a reprezentat o condiție asociată de asemenea, atât în grupul T1DM cât și în GDM (18.91% vs. 12.5%).

Există până la acest moment numeroase studii privind angiogeneza și remodelarea vasculară în placenta diabetică, însă nu se poate discuta despre anomalii specifice, ci poate mai degrabă despre un model patologic diabetic placentar.

Aceste date dar și cele din studiul efectuat, vin să sublinieze pe de o parte importanța atât a evaluării US materno-fetale pe toată durata sarcinii diabetice, cu precădere în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, iar pe de altă parte să confirme importanța obținerii și menținerii unui control glicemic eficient și constant pe toată durata sarcinii.

## 5. CONCLUZII

Placenta diabetică nu prezintă modificări specifice, dar diferite asocieri pot constitui un model patologic diabetic, influențat de condițiile asociate, în special preeclampsia, obezitatea, dislipidemiile și lipsa euglicemiei pe perioada sarcinii.

Afecțiunile hipertensive materne amplifică spectrul modificărilor morfologice ale placentei.

Imaturitatea placentară și disfuncția capilară la nivel vilozitar sunt caracterizate prin intensificarea angiogenezei și potențarea permeabilității vasculare.

Atât în diabetul gestațional, dar în special în cel pregestațional interfața materno-fetală suportă modificări morfologice legate în special de imaturitatea placentară și de chorangioză.

Constatările ultrasonografice din placenta diabetică au ca și substrat modificările morfologice, care au la bază anomaliile ale angioarhitecturii placentare.

Diabetul matern impactează interfața materno-fetală prin placentomegalie în a doua jumătate a sarcinii, rolul componentei inflamatorii fiind esențial.

Placentomegalia apare ca urmare a proliferării parenchimotoase și a vascularizației vilozitare, putând fi considerată un răspuns la hipoxemia relativă asociată mediului diabetic matern.

Spectrul modificărilor morfologice placentare este dependent de controlul glicemic, metabolic și de managementul condițiilor asociate.

Diabetul matern are impact diferit asupra sarcinii în funcție de tipul acestuia, respectiv diabetul pregestațional, prin debutul precoce și durata mai lungă, poate induce un spectru mai amplu de modificări morfologice, comparativ cu cel gestațional.

Calitatea controlului metabolic matern, atât preconcepțional cât și pe durata gestației, influențează rata de complicații ale sarcinii, în special cele legate de placentă anormală.

Angiogeneza excesivă de tip dihotomic poate fi o caracteristică reprezentativă a placentei diabetice.

Răspunsul inflamator la condiția diabetică maternă, implică prezența macrofagelor și monocitelor la nivel placentar, indicând probabil rolul inflamației în apariția modificărilor structurale în interfața materno-fetală.

Euglicemia pe toată durata sarcinii este un obiectiv de a cărui atingere depinde prognosticul materno-fetal.

## 6. BIBLIOGRAFIE

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. (Radu Vlădăreanu - coordonatorul ediției în limba Română). Williams Obstetrică Ediția a 24-a, Capitolul 57 - Diabetul zaharat, Ed. Hipocrate, 2017, 1125-1146.
2. Pitchika A, Vehik K, Hummel S, Norris JM, Uusitalo UM, Yang J, Virtanen SM, Koletzko S, Andrén Aronsson C, Ziegler AG, Beyerlein A; TEDDY study group. Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Overweight in Offspring: Results from the Prospective TEDDY Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26(9):1457-1466.
3. Nankervis A, Price S, Conn J. Gestational diabetes mellitus: A pragmatic approach to diagnosis and management. *Aust J Gen Pract*. 2018; 47(7):445-449.
4. Hirsch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, Murry-Davis B, Riddell C, Halperin I, Hasan H, Barrett J, Melamed N; for DOH-NET (Diabetes, Obesity and Hypertension in Pregnancy Research Network) and SOON (Southern Ontario Obstetrical Network) Investigators™. Incidence and risk factors for gestational diabetes mellitus in twin versus singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 298(3):579-587.
5. Reghină AD, Fica S. Diabetul zaharat preexistent sarcinii. In: Panaitescu AM, Peltecu G. Afecțiuni medicale în sarcină, Ed. Academiei Române, București, 2017, 91-101.
6. Abdelhalim NY, Shehata MH, Gadallah HN, Sayed WM, Othman AA. Morphological and ultrastructural changes in the placenta of the diabetic pregnant Egyptian women. *Acta Histochem*. 2018; 120(5):490-503.
7. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*, 2015, 36(2):101-114.
8. Desoye G, Kaufmann P. The human placenta in diabetes. In: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M (Eds). *Diabetology of Pregnancy*. Front Diabetes. Karger, Basel, 2005, 94-109.
9. Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, Wenger JB, Thadhani RI, Wexler D, Roberts DJ, Bentley-Lewis R. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta*, 2015, 36(10):1161-6.
10. Leach L, Mayhew TM. Vasculogenesis and angiogenesis in the diabetic placenta. In: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. *Diabetology of Pregnancy*, Karger, Basel, 2005: 110-126.
11. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Jenkins AJ, Nankervis AJ, Hanssen KF, Garg SK, Scardo JA, Hammad SM, Menard MK, Aston CE, Lyons TJ. Subclinical First Trimester Renal Abnormalities Are Associated With Preeclampsia in Normoalbuminuric Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1):120-127.
12. Shams F, Rafique M, Samoo NA, Irfan R. Fibrinoid necrosis and hyalinization observed in normal, diabetic and hypertensive placentae. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2012, 22(12):769-72.
13. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*, 2017, 54(12):1115-1121.
14. Wotherspoon AC, Young IS, McCance DR, Holmes VA. Evaluation of biomarkers for the prediction of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5):958-66.

15. Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(11): 4352-8.
16. Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, Pyagay PE, Kanwar YS, Chen S. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17(11): 3093-104.
17. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2008, 10(1): 53-63.
18. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes* 2008, 57(12): 3297-306.
19. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(4):403-7.
20. Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. *Hum Pathol* 2000; 31(8): 945-54.
21. De La Ossa MM, Cabello-Inchausti B, Robinson MJ. Placental chorangiosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(9): 1258.