

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**  
**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Valentin Friptu, Veronica Sardari, Ludmila Railean,  
Natalia Cauș, Valeria Surlaru

# **DIABETUL ZAHARAT ÎN SARCINĂ**

## **ABORDARI BIOCHIMICE**

Chișinău, 2024

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**  
**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Valentin Friptu, Veronica Sardari, Ludmila Railean,  
Natalia Cauș, Valeria Surlaru

# **DIABETUL ZAHARAT ÎN SARCINĂ**

## **ABORDĂRI BIOCHIMICE**

Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2024

CZU 616.379-008.64:618.3(075.8)

D 36

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității  
proces-verbal nr. 1 din 06.11.2024

**Autori:**

*Valentin Friptu*, dr.hab., șt.med., prof. univ.

*Sardari Veronica*, dr. șt. med.

*Railean Ludmila*, dr. șt. med.

*Surlaru Valeria*, medic rezident

*Cauș Natalia*, doctorand

**Recenzenți:**

*Olga Popușoi* – dr. șt. med., con. univ. Departamentul Obstetrică  
și Ginecologie al USMF „Nicolae Testemițanu”

*Angela Pavlenco* – dr. șt. med., conf. univ. Departamentul Obstetrică  
și Ginecologie al USMF „Nicolae Testemițanu”

**Redactor:** *Lidia Serghienco-Ciobanu*

Elaborarea metodică este destinată studenților, medicilor-rezidenți  
și medicilor obstetricieni-ginecologi în cadrul instruirii universitare.

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII  
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**Diabetul zaharat în sarcină:** abordări biochimice / Valentin  
Friptu, Veronica Sardari, Ludmila Railean [et al.]; Ministerul  
Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP *Medicina*,  
2024. – 88 p.: fig.

Bibliogr.: p. 72-88 (125 tit.). – 30 ex.

ISBN 978-9975-82-396-8.

616.379-008.64:618.3(075.8)

D 36

ISBN 978-9975-82-396-8

© CEP *Medicina*, 2024

© Valentin Friptu, Veronica Sardari ș.a., 2024

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. METODOLOGIA SELECTĂRII SURSELOR</b>	
<b>BIBLIOGRAFICE .....</b>	<b>13</b>
<b>2. SARCINA ȘI METABOLISMUL MATERN.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Adaptarea metabolismului matern în sarcină.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Dezvoltarea rezistenței la insulină în sarcină.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3. Hiperinsulinemia compensatorie.....</b>	<b>18</b>
<b>3. EMBRIOPATIA DIABETICĂ.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Termenul de embriopatie diabetică.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Stresul oxidativ ca mecanism declanșator al embriopatiei     diabetice.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.1. Calea polioli.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.2. Calea hexozaminei.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.3. Peroxidarea lipidelor.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2.4. Formarea AGE și activarea RAGE.....</b>	<b>27</b>
<b>3.2.5. Calea protein kinazei C.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3. Stresul hipoxic.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4. Stresul reticulului endoplasmatic.....</b>	<b>30</b>
<b>3.5. Apoptoza indusă de diabetul matern – principalul mecanism     al embriopatiei diabetice.....</b>	<b>31</b>
<b>4. MECANISMELE BIOCHIMICE DE INFLUENȚĂ A DIABETULUI MATERN ASUPRA CREȘTERII FETALE.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Macrosomia fetală.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2. Factorii care contribuie la creșterea fetală.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.2. Insulina.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.3. Glucoza.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2.4. Acizii grași.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2.5. Sinteza TAG în țesutul adipos fetal.....</b>	<b>41</b>
<b>4.2.6. Aminoacizii.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2.7. Fenomenul „furtului de glucoză fetală”.....</b>	<b>43</b>

<b>5. MECANISMELE BIOCHIMICE DE INFLUENȚĂ ALE DIABETULUI MATERN ASUPRA VASCULARIZAȚIEI FETO-PLACENTARE.....</b>	<b>45</b>
<b>5.1. Structura și funcția placentară.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2. Disfuncția endotelială vasculară fetoplacentară în sarcina cu diabet zaharat.....</b>	<b>45</b>
<i>5.2.1. Calea de semnalizare „ALANO” în celulele endoteliale fetoplacentare.....</i>	<i>45</i>
<i>5.2.2. NO – metabolit central în disfuncția vasculară fetoplacentară.....</i>	<i>47</i>
<i>5.2.3. Formarea de peroxinitrit (ONOO-) în celulele endoteliale placentare.....</i>	<i>48</i>
<b>5.3. Disfuncția endotelială în dislipidemia maternă indusă de diabetul zaharat.....</b>	<b>49</b>
<i>5.3.1. Importanța colesterolului în susținerea creșterii fetale și transportul lui prin bariera placentară.....</i>	<i>49</i>
<i>5.3.2. Asocierea hipercolesterolemei materne cu „ipoteza fetală a aterosclerozei”.....</i>	<i>51</i>
<i>5.3.3. Hipercolesterolemia maternă și calea de semnalizare L-Arginina/ NO.....</i>	<i>52</i>
<i>5.3.4. Capacitatea de adaptare placentară cu scopul prevenirii formării plăcilor aterosclerotice.....</i>	<i>54</i>
<b>5.4. Hipervascularizarea placentară în diabetul zaharat.....</b>	<b>56</b>
<i>5.4.1. Vasculogeneza și angiogeneza placentară.....</i>	<i>56</i>
<i>5.4.2. Hipoxia fetală – principalul factor proangiogenic.....</i>	<i>58</i>
<i>5.4.3. Rolul hiperglicemiei și hiperinsulinemiei fetale în inducerea angiogenezei placentare.....</i>	<i>60</i>
<b>6. IMPACTUL DIABETULUI MATERN ASUPRA DEZVOLTĂRII COMPLICAȚIILOR NEONATALE.....</b>	<b>62</b>
<b>6.1. Cardiomiopatia hipertrofică fetală.....</b>	<b>62</b>
<b>6.2. Sindromul de detresă respiratorie.....</b>	<b>63</b>
<i>6.2.1. Surfactantul pulmonar: structură și funcție.....</i>	<i>63</i>

<i>6.2.2. Influența insulinei asupra fosfolipidelor surfactantului pulmonar.....</i>	64
<i>6.2.3. Influența insulinei asupra proteinelor surfactantului pulmonar.....</i>	65
<b>6.3. Hipoglicemia neonatală.....</b>	66
<b>DISCUȚII.....</b>	68
<b>CONCLUZII.....</b>	70
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	72

## LISTA ABREVIERILOR

- 3-DG** (*3-Deoxyglucosone*) – 3-dezoxiglucozonă
- 4-PBA** (*4-Phenylbutyric acid*) – acidul 4-fenilbutiric
- 5** (*Hydroxymethyluracil*) – 5-(hidroximetil)uracil
- 8-iso PGF2 $\alpha$**  (*8-iso Prostaglandin F2 $\alpha$* ) – 8-izo-prostaglandină F2 $\alpha$
- 8-OH-dG** (*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*) – 8-hidroxi-2'-dezoxiguanozină
- A2A AR** (*Adenosine A2A receptor*) – receptorii de adenzină A2A
- ABCA1** (*ATP binding cassette subfamily A member 1*) – Subfamilia A de casete de legare ATP, membru 1
- ABCG1** (*ATP binding cassette subfamily G member 1*) – Subfamilia G de casete de legare ATP, membru 1
- ACC** (*Acetyl-CoA carboxylase*) – acetil-CoA carboxilaza
- Acetyl-CoA** (*acetyl coenzyme A*) – acetil coenzima A
- AEC2** (*Alveolar epithelial type 2 cells*) – celulele epiteliale alveolare de tip 2
- AGEs** (*Advanced glycation end products*) – produși finali de glicare avansată
- AKT** (*Protein kinase B*) – protein kinaza B
- ALANO pathway** – Calea de semnalizare Adenzină–L Arginină–Oxid Nitric
- AMPK** (*AMP-activated protein kinase*) – protein kinaza activată de AMP
- ApaF-1** (*Apoptotic protease activating factor 1*) – factorul 1 de activare a proteazei apoptozei
- aPKC** (*atypical protein kinase C*) – protein kinazele C atipice
- ApoA-I** (*Apolipoprotein A-I*) – apolipoproteina AI
- ApoE** (*Apolipoprotein E*) – apolipoproteina E
- AR** (*Aldose reductaza*) – aldozo reductază
- ASK1** (*Apoptosis signal-regulating kinase 1*) – kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei
- ATP** (*adenosine triphosphat*) – adenzin trifosfat
- BAX** (*B-cell lymphoma 2 associated X*) – proteină asemănătoare BCL-2
- BAK** - (*B-cell-lymphoma 2 homologous antagonist/killer*) – antagonist/ucigaș omolog BCL-2
- BCL-2** (*B-cell lymphoma 2*) – limfomul cu celule B2
- BCL-XL** (*B-cell lymphoma-extra large*) – limfomul cu celule B-extra mari
- BADGP** benzil-2-acetamido-2-dezoxi- $\alpha$ -D-galactopiranozidă
- BH2** (*Dihydrobiopterin*) – dihidrobiopterină
- BH4** (*Tetrahydrobiopterin*) – tetrahidrobiopterină
- BID** (*BH3-interacting domain death agonist*) – agonist al domeniului letal care interacționează cu BH3
- CaM** (*Calmodulin*) – calmodulină
- CaMKII** (*Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II*) – protein kinaza II dependentă de Ca<sup>2+</sup>/calmodulină
- CDK4** (*cyclin-dependent kinase 4*) – kinaza 4 dependentă de ciclină
- cGMP** (*Guanozin monofosfat cyclic*) – guanozin monofosfat ciclic

<b>CHD</b>	( <i>Congenital heart disease</i> ) – defecte cardiace congenitale
<b>CHOP</b>	( <i>C/EBP homologous protein</i> ) – proteina omoloagă C/EBP
<b>COX2</b>	( <i>Cyclooxygenase-2</i> ) – ciclooxigenaza 2
<b>C-Met</b>	( <i>Mesenchymal-Epithelial Transition Factor</i> ) – factor de tranziție mezenchimal-epitelial
<b>cPKC</b>	( <i>conventional protein kinase C</i> ) – protein kinazele C convenționale
<b>DAG</b>	( <i>Diacylglycerol</i> ) – diacilglicerol
<b>DNA</b>	acidul dezoxiribonucleic
<b>DNL</b>	( <i>de novo lipogenesis</i> ) – lipogeneza <i>de novo</i>
<b>EL</b>	( <i>Endothelial Lipase</i> ) – lipaza endotelială
<b>eNOS</b>	( <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> ) – nitric oxid sintaza endotelială
<b>EPO</b>	( <i>Erythropoietin</i> ) – eritropoietina
<b>EPOR</b>	( <i>Erythropoietin receptor</i> ) – receptorul eritropoietinei
<b>F-3-P</b>	fructozo-3-fosfat
<b>FABP</b>	( <i>fatty acid-binding protein</i> ) – proteina de legare a acizilor grași
<b>FABpm</b>	( <i>Plasma membrane fatty acid-binding protein</i> ) – proteina de legare a acizilor grași ai membranei plasmatice
<b>FAT/CD36</b>	( <i>Fatty acid translocase/cluster of differentiation 36</i> ) – translocaza acizilor grași
<b>FATP</b>	( <i>Fatty Acid Transporter Protein</i> ) – proteina de transport a acizilor grași
<b>FFA</b>	( <i>Free fatty acids</i> ) – acizi grași liberi
<b>FGF-2</b>	( <i>Fibroblast growth factor</i> ) – factorul de creștere a fibroblastelor 2
<b>FHI</b>	( <i>fetal hyperinsulinaemia</i> ) – hiperinsulinemia fetală
<b>FOXA2</b>	( <i>Forkhead box A2 transcription factor</i> ) – factorul de transcripție forkhead box A2
<b>FOXM1</b>	( <i>Forkhead box M1 transcription factor</i> ) – factorul de transcripție forkhead box M1
<b>FoxO3a</b>	( <i>Forkhead box O3 transcription factor</i> ) – factorul de transcripție forkhead box O3
<b>G-3-P</b>	( <i>glyceraldehyde-3-phosphate</i> ) – gliceraldehid-3-fosfat
<b>GAJ</b>	glicemia à jeun
<b>GH</b>	( <i>pituitary growth hormone</i> ) – hormonul de creștere hipofizar
<b>GLUT</b>	( <i>Glucose transporter</i> ) – transportator de glucoză
<b>GSH</b>	( <i>reduced glutathione</i> ) – glutation redus
<b>GSK3</b>	( <i>Glycogen synthase kinase-3</i> ) – glycogen sintaza kinaza 3
<b>GSSG</b>	( <i>Oxidized Glutathione</i> ) – glutation oxidat
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	( <i>hydrogen peroxide</i> ) – peroxid de hidrogen
<b>HbA1C</b>	( <i>glycated hemoglobin</i> ) – hemoglobină glicată
<b>hCAT-1</b>	( <i>Human cationic amino acid transporter 1</i> ) – transportatorul de aminoacizi cationici 1
<b>HCG</b>	( <i>Human Chorionic Gonadotropin</i> ) – gonadotropină corionică umană



<b>HDL</b>	( <i>High-Density Lipoprotein</i> ) – lipoproteine cu densitate mare
<b>hENT-1</b>	( <i>Human Equilibrative Nucleoside Transporter1</i> ) – transportator de nucleozide echilibrate 1
<b>HGF</b>	( <i>Hepatocyte growth factor</i> ) – factorul de creștere hepatocitar
<b>HIF-1<math>\beta</math></b>	( <i>Hypoxia-Inducible Factor 1<math>\beta</math></i> ) – factorul -1 $\beta$ inducibil de hipoxie
<b>HMD</b>	( <i>Hyaline membrane disease</i> ) – boala membranelor hialine
<b>hPGH</b>	( <i>Human placental growth hormone</i> ) – hormonul de creștere placentară
<b>hPL</b>	( <i>Human Placental Lactogen</i> )- hormonul lactogen placentar
<b>HSL</b>	( <i>Hormone-sensitive lipase</i> ) – lipaza sensibilă la hormoni
<b>HTR2B</b>	( <i>5-hydroxytryptamine receptor 2B</i> ) – receptor de 5-hidroxi-triptamină 2B
<b>HUVEC</b>	( <i>Human umbilical vein endothelial cell</i> ) – celule endoteliale ale venei ombilicale umane
<b>ICAM-1</b>	( <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i> ) – molecula de adeziune intercelulară 1
<b>IGF-1</b>	( <i>Insulin-like growth factor 1</i> ) – factorul de creștere similar insulinei 1
<b>IL-6</b>	( <i>interleukin 6</i> ) – interleukina 6
<b>IMT</b>	( <i>intima-media thickness</i> ) – grosimea medie a intimei
<b>iNOS</b>	( <i>inducible nitric oxide synthase</i> ) – nitric oxid sintaza inductibilă
<b>INRS</b>	( <i>insulin receptor</i> ) – receptorul de insulină
<b>IRE1<math>\alpha</math></b>	( <i>inositol-requiring enzyme 1 alpha</i> ) – enzima 1 $\alpha$ inozitol-dependentă
<b>IRS-1</b>	( <i>Insulin receptor substrate 1</i> ) – substratul receptorului de insulină 1
<b>JAK 2</b>	( <i>Janus kinase 2</i> ) – janus kinaza 2
<b>JNK</b>	kinaza N-terminală c-jun
<b>LAT</b>	( <i>L-type amino acid transporter</i> )- transportator de aminoacizi de tip L
<b>LDL</b>	( <i>Low-Density Lipoprotein</i> ) – lipoproteine cu densitate mică
<b>LPL</b>	( <i>Lipoprotein lipase</i> ) – lipoprotein lipaza
<b>MAPK</b>	( <i>mitogen-activated protein kinase pathway</i> ) – calea protein-kinazică mitogen-activată
<b>MDH</b>	( <i>Malate dehydrogenase</i> ) – malat dehidrogenaza
<b>MHG</b>	( <i>maternal hyperglycemia</i> ) – hiperglicemie maternă
<b>MMP-9</b>	( <i>Matrix metalloproteinase-9</i> ) – metaloproteinaza matriceală-9
<b>mTOR</b>	( <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> ) – ținta rapamicinei la mamifere
<b>MVM</b>	( <i>Microvillus membrane</i> ) – membrana microviloză
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	( <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> ) – factorul nuclear kappa-amplificator de lanț ușor al celulelor B activate
<b>nNOS</b>	( <i>Neuronal nitric oxides synthase</i> ) – nitric oxid sintaza neuronală
<b>NO</b>	( <i>Nitric oxide</i> ) – oxidul nitric
<b>NOS</b>	( <i>Nitric oxide synthase</i> ) – nitric oxid sintaza
<b>NOX</b>	– NADPH oxidaza
<b>nPKC</b>	( <i>novel protein kinase C</i> ) – protein kinaze C noi
<b>NTD</b>	( <i>Neural tube defect</i> ) – defect de tub neural

**$O_2^-$**  (*superoxide anion*) – anionul superoxid  
**OAA** (*Oxaloacetic acid*) – acid oxaloacetic  
**O-GlcNAc** – *N-acetilglucozamină  $\beta$ -legată*  
**OGT** (*O-Glucosamine-N-Acetyl transferases*) – O-Glucozamin-N-acetil transferaze  
**OH** (*hydroxyl radical*) – radicalul hidroxil  
**ONOO** (*Peroxynitrite*) – peroxinitrit  
**OS** (*oxidative stress*) – stres oxidativ  
**ox-LDL** (*Oxidized Low-Density Lipoprotein*) – lipoproteine cu densitate joasă oxidate  
**p38MAPK** (*p38 mitogen-activated protein kinase*) – protein kinaza activată mitogen p38  
**Pax-3** (*paired box gene 3*) – gena „cutie pereche” 3  
**PC** (*Phosphatidylcholine*) – fosfatidilcolină  
**PERK** (*protein kinase R like endoplasmic reticulum kinase*) – protein kinaza R similară kinazei reticulului endoplasmatic  
**PG** (*phosphatidylglycerol*) – fosfatidilglicerol  
**PGDM** (*Pregestational diabetes mellitus*) – diabet zaharat pregestațional  
**PI** (*phosphatidylinositol*) – fosfatidilinositol  
**PI3K** (*phosphoinositide 3-kinase*) – fosfoinozitol 3-kinaza  
**PIGF** (*Placental growth factor*) – factorul de creștere placentară  
**PIP2** (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*) – fosfatidilinozitol-4,5-difosfat  
**PIP3** (*Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate*) – fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat  
**PKC** (*protein kinase C*) – protein kinaza C  
**PL** (*phospholipids*) – fosfolipide  
**PLTP** (*Phospholipid transfer protein*) – proteina de transport a fosfolipidelor  
**PRL** (*Prolactin*) – prolactina  
**PRLR** (*Prolactin receptor*) – receptorul de prolactină  
**PGF2** (*prostaglandin F2*) – prostaglandina F2  
**PGE2** (*prostaglandin E2*) – prostaglandina E2  
**Rac1** (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) – substratul toxinei botulinice C3 legat de ras 1  
**RAGE** (*Receptor for advanced glycation endproducts*) – receptor pentru produșii finali de glicare avansată  
**RE** (*Endoplasmic Reticulum*) – reticulul endoplasmatic  
**ROS** (*Reactive oxygen species*) – specii reactive de oxigen  
**SCTB** (*Syncytiotrophoblast*) – sincitiotrofoblast  
**SDH** (*sorbitol dehydrogenase*) – sorbitol dehidrogenază  
**SDR** – *Sindromul de detresă respiratorie*  
**SHH** (*Sonic hedgehog protein*) – proteina sonic hedgehog  
**SNAT** (*The sodium-coupled neutral amino acid transporters*) – transportatorii de aminoacizi neutri cuplați cu sodiu

<b>SOD</b>	( <i>superoxide dismutase</i> ) – superoxid dismutaza
<b>SP</b>	( <i>Surfactant protein</i> ) – proteina surfactant
<b>SR-BI</b>	( <i>Scavenger receptor class B type I</i> ) – receptorul scavenger clasa B tip I
<b>STAT</b>	( <i>signal transducer and activator of transcription</i> ) – transductor de semnal și activatorul transcripției
<b>TAG</b>	( <i>Triacylglycerol</i> ) – triacilglicerol
<b>Tbid</b>	( <i>truncated BH3-interacting domain death agonist</i> ) – agonist al domeniului letal care interacționează cu BH3 trunchiat
<b>TCA</b>	( <i>tricarboxylic acid cycle</i> ) – ciclul acizilor tricarboxilici
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	( <i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> ) – factorul de necroză tumorală $\alpha$
<b>TPH-1</b>	( <i>tryptophan hydroxylase 1</i> ) – triptofan hidroxilaza-1
<b>TRADD</b>	( <i>Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein</i> ) – proteina domeniului letal asociată cu receptorul factorului de necroză tumorală de tip 1
<b>Trx</b>	( <i>Thioredoxin</i> ) – tioredoxină
<b>UDP-Glc-NAc</b>	( <i>Uridine diphosphate N-acetyl Glucosamine</i> ) – uridin difosfat N-acetilglucozamină
<b>UPR</b>	( <i>Unfolding Protein Response</i> ) – răspuns la proteine nepliate
<b>VEGF</b>	( <i>Vascular endothelial growth factor</i> ) – factorul de creștere endotelial vascular
<b>VEGF-R</b>	( <i>receptor for vascular endothelial growth factor</i> ) – receptorul factorului de creștere endotelial vascular
<b>VLDL</b>	( <i>Very-Low-Density Lipoprotein</i> ) – lipoproteine cu densitate foarte joasă
<b>XO</b>	( <i>xanthine oxidase</i> ) – xantin oxidaza

## INTRODUCERE

### Actualitatea problemei abordate

Diabetul zaharat reprezintă o boală metabolică caracterizată prin hiperglicemie în contextul unei rezistențe la insulină și a unei deficiențe relative a insulinei. Prevalența diabetului zaharat de tip 2 în rândul femeilor de vârstă reproductivă este în continuă creștere. Conform datelor Federației Internaționale de Diabet din 2019, unul din șase nou-născuți vii este afectat de hiperglicemie în timpul sarcinii, iar, la nivel global, aproximativ 223 milioane de femei suferă de diabet zaharat. Se estimează că, până în 2045, acest număr va crește la 344 de milioane. Diabetul zaharat de tip 2 în timpul sarcinii reprezintă 30-50 % din cazurile de diabet pregestațional în sarcină [12].

Sarcina este caracterizată de o rezistență fiziologică crescută la insulină, ce crește riscul la femeile care au deja rezistență la insulină de a avea o homeostazie mai dezechilibrată a glucozei, ceea ce conduce la agravarea diabetului pregestațional. Hiperglicemia reprezintă un risc pentru sănătatea mamei și, inclusiv, a fătului. În ciuda progreselor semnificative în controlul glicemic al sarcinilor survenite pe fundal de diabet zaharat, reacțiile adverse pentru făt sunt încă foarte frecvente, în special pentru diabetul zaharat pregestațional de tip 2 [21].

Pentru femeile cu diabet pregestațional, controlul glicemiei în perioada preconcepțională este deosebit de important, întrucât se corelează cu riscul de avort spontan. Înainte de implementarea terapiei cu insulină, infertilitatea și mortalitatea neonatală erau înregistrate frecvent, deoarece nivelul glicemiei era greu de controlat doar prin alimentație și activitate fizică. Însă, chiar și cu terapia cu insulină, dacă nivelul glicemiei nu este optim în timpul perioadei de organogeneză, riscul de embriopatie diabetică, ce include cel mai des defectul de tub neural și malformațiile cardiace congenitale, rămâne la fel de crescut. Malformațiile congenitale apar în 6-12 % dintre sarcinile complicate cu diabet pregestațional (tip 1 sau 2) și în până la 5 % dintre sarcinile cu diabet gestațional [29].

Sarcina este o stare de stres oxidativ ca o consecință a activității

metabolice ridicate în compartimentul feto-placentar, fiind amplificat îndeosebi de starea de hiperglicemie. Țesuturile fetale sunt deosebit de sensibile la stresul oxidativ din cauza creșterii rapide a celulelor, care poate conduce la oxidarea lipidelor, proteinelor și polizaharidelor, la deteriorarea DNA-ului cu creșterea apoptozei celulare. Conform celor mai recente date ale literaturii de specialitate, excesul de apoptoză în celulele neuroepiteliale embrionare poate fi mecanismul prin care stresul oxidativ induce embriopatia diabetică [34].

### **Scopul și obiectivele elaborării:**

**Scopul lucrării** constă în elucidarea și descrierea mecanismelor biochimice de influență a diabetului zaharat asupra dezvoltării intrauterine a fătului pentru a preveni apariția efectelor adverse.

#### **Obiectivele:**

1. Descrierea mecanismelor biochimice prin care sarcina induce reducerea sensibilității la insulină.
2. Elucidarea mecanismelor biochimice de influență a diabetului pregestațional matern asupra dezvoltării embriopatiei diabetice.
3. Descrierea mecanismelor biochimice prin care diabetul matern determină dezvoltarea macrosomiei fetale.
4. Analiza mecanismelor biochimice de influență ale diabetului matern asupra vascularizației feto-placentare și dezvoltării patologiei fetale.

### **Importanța practică a lucrării**

În ciuda progreselor în tratamentul diabetului zaharat, actualmente, sarcina survenită pe fundal de diabet zaharat de tip 1 sau 2, numit și diabet zaharat pregestațional (PGDM), reprezintă un risc suplimentar pentru embrion, făt și rezultatele sarcinii. În ultimele decenii, diabetul zaharat, pe lângă faptul că a crescut considerabil, dar și a întinerit, afectează și mai multe femei de vârstă fertilă. Hiperglicemia maternă în timpul organogenezei fetale reprezintă un factor teratogen cunoscut, crescând rata malformațiilor congenitale, în special ale celor cardiace și ale sistemului nervos. PGDM poate interfera cu creșterea fetală provocând macrosomie, iar ulterior complicații perinatale, cum ar fi traumatisme la naștere, distocia umărului, leziunea de plex brahial. Sarcina pe fundal de

diabet zaharat este corelată direct cu dezvoltarea obezității, dislipidemie și cu debutul precoce al diabetului zaharat de tip 2 la descendenți. Majoritatea complicațiilor sunt reduse ca incidență și severitate odată cu creșterea eforturilor de monitorizare a glicemiei materne în timpul planificării și, ulterior, pe parcursul sarcinii.

Prin urmare, cercetarea și concentrarea clinică pe perioada preconcepțională și pe primul trimestru este esențială pentru a îmbunătăți rezultatele sarcinii pentru femeile cu diabet zaharat.

## **1. METODOLOGIA SELECTĂRII SURSELOR BIBLIOGRAFICE**

Lucrarea a fost realizată după metoda de sinteză narativă a literaturii de specialitate. Au fost studiate și analizate cele mai actuale descoperiri și cercetări cu referire la mecanismele biochimice de influență a diabetului zaharat de tip 2 asupra fătului.

Pentru realizarea scopului propus s-a efectuat analiza reviuului literaturii publicat între anii 2010-2023. În procesul de documentare au fost consultate resursele informaționale ale Bibliotecii Științifice Medicale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și publicațiile din revistele de specialitate aflate în baza de date ale bibliotecilor electronice PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape, Biomed Central, Wiley, Diabetologia, Biochemical Journal, Google Scholar, la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: diabetic fetopathy, diabetes mellitus and pregnancy, fetal hyperglycemia, fetal hiperinsulinemia, insulin resistance in pregnancy, chronic inflammation.

Din totalul surselor bibliografice utilizate pentru realizarea lucrării, 90 % reprezintă surse din ultimii 10 ani, dintre care marea majoritate sunt surse din ultimii 5 ani, iar 10 % sunt surse cu o vechime mai mare de 10 ani. Criteriile care au stat la bază includerii surselor bibliografice au fost: actualitatea publicațiilor, relevanța informațiilor expuse în raport, tema analizată și perioada apariției publicațiilor, informația fiind analizată doar din publicațiile revistelor științifice de profil. La tema dată am folosit surse scrise în limba română și engleză.

Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

## **2. SARCINA ȘI METABOLISMUL MATERN**

### **2.1. Adaptarea metabolismului matern în sarcină**

În sarcinile fiziologice au loc multiple schimbări fizice, hormonale și umorale, care au ca scop aprovizionarea continuă cu resurse energetice și nutritive pentru creșterea și dezvoltarea fătului și satisfacerea cerințelor crescute ale mamei în timpul sarcinii, nașterii și alăptării. Însăși sarcina reprezintă un eveniment hiperinsulinemic, datorat creșterii rezistenței țesuturilor la acțiunea insulinei, dar datorită capacității celulelor  $\beta$  pancreatice de a se adapta necesarului de insulină, reușește să compenseze această rezistență [123].

În primul trimestru al sarcinii se păstrează toleranța normală la glucoză, sensibilitatea la insulină și producția hepatică de glucoză. Monitorizarea sensibilității la insulină și toleranței la glucoză pe parcursul sarcinii demonstrează o creștere progresivă a rezistenței la insulină a țesuturilor periferice, astfel că, la sfârșitul sarcinii, în al treilea trimestru, sensibilitatea la insulină este scăzută cu mai mult de jumătate din nivelurile normale. Ficatul este responsabil de producția de glucoză în organism prin gluconeogeneză și acest proces este reglat ca răspuns la nivelurile de insulină și glucoză [96].

Gluconeogeneza crește cu până la 30 %, ca răspuns al necesității crescute de glucoză. În plus, absorbția postprandială a glucozei, de către ficat, este scăzută în timpul sarcinii și sinteza glicogenului este redusă. Astfel, modificările atât în țesuturile periferice, cât și în producția de glucoză hepatică cresc disponibilitatea glucozei pentru fătul în curs de dezvoltare. Odată ce glucoza capătă prioritate pentru utilizarea fetală prin absorbția redusă de către țesuturile materne, lipoliza crește în timpul sarcinii, permițând folosirea acizilor grași ca substrat energetic pentru mamă. De asemenea, secreția bazală, cât și cea postprandială de insulină cresc pe măsură ce sarcina progresează, pentru compensarea rezistenței la insulină. Scăderea sensibilității la insulină și creșterea secreției de

insulină, ca mecanisme reciproce, au ca scop menținerea nivelului relativ normal de glucoză la sfârșitul sarcinii [105].

Hormonii placentari, inclusiv hormonul de creștere placentar (hPGH), lactogenul placentar (hPL), leptina, grelina, irisina și adiponectina, reglează metabolismul glucozei, lipidelor și sensibilitatea la insulină, pentru a favoriza depozitarea crescută a lipidelor în primul și al doilea trimestru de sarcină, reprezentând o stare „anabolică”. Faza de anabolism este esențială, deoarece necesitățile fetale de energie nu sunt satisfăcute doar prin creșterea aportului de energie în timpul celui de-al treilea trimestru, și, prin urmare, se bazează pe lipidele stocate la începutul sarcinii. Prin urmare, în al treilea trimestru de sarcină are loc creșterea lipolizei, care se observă prin creșterea concentrației plasmatică de acizi grași și glucoză. Trecerea de la metabolismul lipidic anabolic la cel catabolic permite lipidelor să fie principala sursă de energie maternă, astfel păstrând glucoza pentru fătul în curs de dezvoltare [4]. În faza de catabolism, la eliberarea rezervelor energetice și nutritive, din ficat, contribuie hPL, care acționează ca antagonist al insulinei, mărin lipoliza și mobilizarea lipidelor [92].

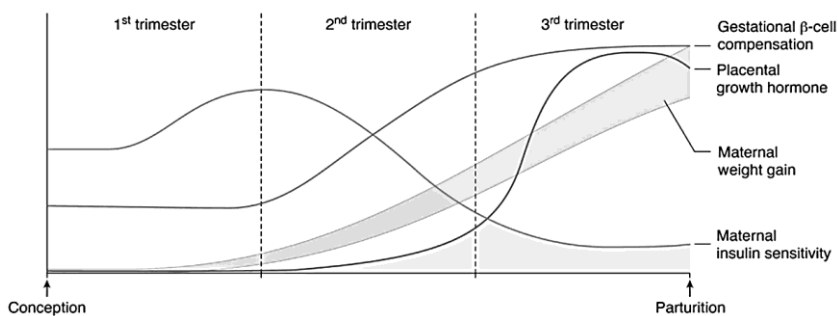
## **2.2. Dezvoltarea rezistenței la insulină în sarcină**

Rezistența la insulină este răspunsul biologic scăzut la o anumită doză de insulină, fie ea endogenă sau exogenă, în țesuturile țintă (ficat, mușchi sau țesut adipos). Rezistența la insulină în sarcină reprezintă o adaptare fiziologică menită să genereze aportul adecvat de carbohidrați necesari creșterii rapide a fătului, care folosește glucoza ca sursă principală de energie. În sarcina fiziologică, țesuturile materne devin progresiv rezistente la insulină, întrucât se observă o scădere cu 50-60 % a sensibilității la insulină în timpul avansării termenului de sarcină, atât la femeile cu toleranță normală la glucoză, cât și la femeile cu diabet gestațional [83].

Totuși, acele femei care posedă o toleranță normală la glucoză, aceste modificări ale sensibilității la insulină sunt depășite de creșterea compensatorie a producției de insulină, pe când la femeile cu diabet zaharat această compensare nu are loc, este insuficientă, de aceea rezistența la insulină crește relevant în ultima jumătate a sarcinii și devine severă la femeile cu diabet zaharat pregestațional [54].



Sensibilitatea la insulină este crescută în primul trimestru de sarcină, prin urmare, glicemia à jeun (GAJ) la femeia însărcinată este mai mică decât în lipsa sarcinii, rezervele de glicogen hepatic sunt mai mari, iar utilizarea glucozei este crescută. Sensibilitatea la insulină atinge apogeul între săptămânile 9 și 16 de gestație, ceea ce conduce la reducerea necesarului insulinic și la o probabilitate mai mare de hipoglicemie la femeile tratate cu insulină [92, 107]. Modificarea sensibilității la insulină este reprezentată grafic în Figura 1.



**Figura 1. Sensibilitatea la insulină și compensarea celulelor  $\beta$  pancreatice în timpul sarcinii [107].**

La sfârșitul gestației, acțiunea insulinei este redusă, îndeosebi, la nivelul mușchilor scheletici. Ținând cont de faptul că numărul receptorilor de insulină de pe suprafața celulelor musculare rămâne neschimbat pe toată durata sarcinii, sensibilitatea scăzută la insulină este considerată a fi rezultatul unui defect post-receptor în cascada de semnalizare a insulinei, care are ca rezultat scăderea capacității insulinei de a stimula translocarea transportatorului de glucoză 4 (GLUT-4) din citoplasmă la suprafața miocitelor și pentru a media, ulterior, absorbția glucozei în celulă [64].

Studiile recente demonstrează rolul adiponectinei din adipocite și factorii secretați, cum ar fi factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ca participanți activi în medierea rezistenței la insulină a sarcinii. În mod colectiv, acești factori, cunoscuți sub denumirea de „adipokine”, includ leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , interleukina-6, rezistina și alții. Adiponectina, o proteină eliberată din țesutul adipos, crește sensibilitatea la insulină în mușchii scheletici și ficat. Adiponectina stimulează absorbția de glucoză în

mușchii scheletici și reduce producția hepatică de glucoză prin efectul său asupra protein kinazei activate de AMP. Nivelul de adiponectină scade progresiv pe parcursul sarcinii, paralel cu creșterea rezistenței la insulină și creșterea în greutate gestațională. TNF- $\alpha$  este o citokină, produsă nu numai din monocite și macrofage, ci și de celulele T, neutrofile, fibroblaste și adipocite. Factorul de necroză tumorală TNF- $\alpha$  crește în circulație spre sfârșitul sarcinii și s-a demonstrat că mediază rezistența la insulină care apare în al treilea trimestru de sarcină. S-a descoperit că persoanele obeze și femeile cu GDM au niveluri mai ridicate de TNF- $\alpha$  circulant, o citokină proinflamatoare legată de perturbarea funcției celulelor  $\beta$  și de diferențiere [73].

TNF- $\alpha$  afectează semnalizarea insulinei prin creșterea fosforilării serinei substratului receptorului de insulină (IRS-1) și prin diminuarea activității tirozin kinazei receptorului de insulină (IR). Studiile efectuate au raportat că modificările sensibilității la insulină de la începutul (22–24 de săptămâni) și până la sfârșitul (34–36 de săptămâni) gestației se corelează cu TNF- $\alpha$  plasmatic și că acesta poate fi produs de către placentă și mușchiul scheletic pentru a induce sau a exacerba rezistența la insulină. TNF- $\alpha$  și alți mediatori proinflamatori suprimă transcrierea adiponectinei în adipocite, ceea ce ar putea explica nivelul mai scăzut al adiponectinei serice la persoanele cu GDM [86].

Placenta este un organ endocrin foarte activ, iar funcția sa este importantă pentru dezvoltarea sarcinii și adaptarea metabolismului matern, a sistemului endocrin și imunitar la sarcină. Un rol critic în dezvoltarea rezistenței la insulină îl reprezintă placenta, prin secreția în circulația maternă a hormonilor specifici sarcinii, numiți „hormoni placentari”, cum ar fi lactogenul placentar uman (hPL), hormonul de creștere placentar uman (hPGH) și gonadotropina corionică umană (hCG) [74].

De asemenea, concentrațiile crescute ale altor hormoni care cresc semnificativ în timpul sarcinii, cum ar fi prolactina, progesteronul, estradiolul și cortisolul, contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină, prin întreruperea semnalizării intracelulare a insulinei [64].

Un exemplu de preluare a metabolismului matern este axa hormonului de creștere: hormonul de creștere hipofizar (GH) este înlocuit

treptat de hPGH în timpul sarcinii. hPGH substituie aproape complet hormonul de creștere hipofizar în circulația maternă, acesta este secretat tonic mai degrabă decât într-un mod pulsatil, spre deosebire de GH. hPGH poate avea aceleași efecte diabetogene ca și hormonul de creștere hipofizar, cum ar fi hiperinsulinemia, scăderea absorbției de glucoză stimulată de insulină și sinteza glicogenului și afectarea capacității insulinei de a suprima gluconeogeneza hepatică [54].

Estrogenul și progesteronul contribuie la rezistența la insulină începând cu săptămâna a 6-a de gestație. Nivelul de prolactină și a hPL atinge cota maximă în jurul săptămânii a 10-a, promovând proliferarea celulelor  $\beta$  pancreatice, producția și secreția de insulină, având ca scop asigurarea necesității de insulină și creșterea în continuare a rezistenței la insulină [4].

### **2.3. Hiperinsulinemia compensatorie**

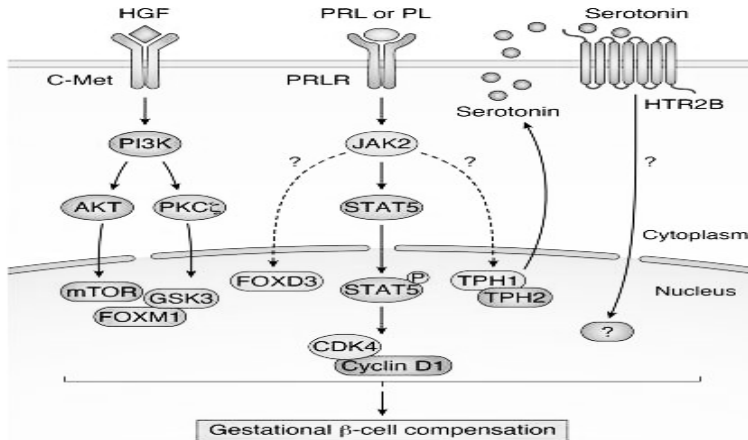
În perioadele de necesitate metabolică prelungită de insulină, cum ar fi în sarcină, pancreasul endocrin răspunde prin hiperplazia celulelor  $\beta$  pancreatice materne și secreție crescută de insulină pentru a menține în limite normale glicemia [2].

Compensarea celulelor  $\beta$  pancreatice este un mecanism adaptiv prin care acestea secretă mai multă insulină ca răspuns la rezistența la insulină sau la stresul metabolic. Hiperinsulinemia compensatorie are loc prin diferite mecanisme. Unul dintre aceste mecanisme constă în scăderea pragului pentru secreția de insulină stimulată de glucoză (sensibilitate crescută la glucoză a celulelor  $\beta$ ), care este considerat mecanismul principal de adaptare a insulelor pancreatice la necesitatea crescută de insulină, în condițiile normale de glicemie, în sarcină. În plus, un alt mecanism constă în expansiunea masei celulelor  $\beta$  pancreatice, sinteza și secreția crescută de insulină, și funcția antioxidantă crescută a celulelor  $\beta$  [72].

Expansiunea masei celulelor  $\beta$  rezultă din mecanismul de hiperplazie, hipertrofie sau o combinație a ambelor. În timp ce hiperplazia celulelor  $\beta$  pancreatice decurge prin replicarea acestora, contribuind la extinderea masei de celule  $\beta$ , rolul hipertrofiei celulelor  $\beta$  la compensarea globală a funcției celulelor  $\beta$  rămâne un subiect de dezbatere. Aceste mecanisme acționează pentru a depăși rezistența la insulină și menținerea

normoglicemiei la persoanele rezistente la insulină [107].

De asemenea, un alt mecanism care susține secreția compensatorie de insulină, constă în rolul important al hormonilor gestaționali, deoarece acești hormoni cresc secreția de insulină a celulelor  $\beta$ , proliferarea, supraviețuirea lor și scad pragul pentru secreția de insulină stimulată de glucoză. Sarcina este însoțită de producția de 2 hormoni gestaționali: PRL și hPL, care, acționând paracrin prin receptorul de prolactină (PRLR) din insulele pancreatice maternelor, sunt esențiali în creșterea compensării celulelor  $\beta$  pancreatice. Conform unor studii clinice efectuate, femeile care prezintă mutații genetice în regiunea codificatoare a genei PRLR au un risc mai mare de a dezvolta GDM [61].



**Figura 2. Mecanismul de compensare a celulelor  $\beta$  în sarcină [107].**

PRLR este un receptor de citokină de tip 1 care semnalează prin JAK 2, stimulând fosforilarea și activarea transductorului de semnal și activatorul transcripției 5 (STAT5), ce reprezintă un factor-cheie de transcripție și care s-a dovedit a fi mediator pentru proliferarea celulelor  $\beta$  pancreatice. Acest mecanism promovează translocarea STAT5 din citoplasmă în nucleu și, astfel, mărește activitatea STAT5 în stimularea proliferării celulelor  $\beta$ . În al doilea rând, un alt mecanism reprezintă activarea mediată de HGF a funcțiilor de semnalizare C-Met prin PI3K, activând astfel AKT și PKC $\zeta$ . Acest efect conduce la producția de celule  $\beta$

de către mTOR, GSK3 și FOXM1, proteine-cheie în stimularea proliferării celulelor  $\beta$ , mecanisme reprezentate în Figura 2.

În al treilea rând, ca răspuns la sarcină, producția de serotonină a celulelor  $\beta$ , ce își execută funcția prin receptorul său HTR2B, este semnificativ crescută, contribuind la extinderea masei celulelor  $\beta$ , ceea ce ne dovedesc studiile efectuate la șoarecii gravizi. Sinteza serotoninei este catalizată de triptofan hidroxilaza-1 (TPH-1), izoforma predominantă în celulele  $\beta$ . Conform unui studiu efectuat pe șoarecii gravizi, blocarea receptorului serotoninei, HTR2B, conduce la intoleranță la glucoză. Aceste rezultate sugerează că semnalizarea serotoninei prin HTR2B contribuie la adaptarea celulelor  $\beta$  la sarcină, deși mecanismul de bază rămâne de elucidat [107].

### 3. EMBRIOPATIA DIABETICĂ

#### 3.1. Termenul de embriopatie diabetică

Embriopatia diabetică reprezintă un spectru de anomalii congenitale și complicații fetale, cât și neonatale, care apar în sarcina survenită pe fundal de diabet zaharat. PGDM și hiperglicemia maternă în timpul organogenezei fetale reprezintă un factor teratogen cunoscut cu efecte dăunătoare asupra tuturor organelor, și dezvoltarea unui spectru larg de malformații congenitale. Cele mai frecvente dintre acestea sunt malformațiile sistemului nervos, cum ar fi defecte de tub neural (NTD) și cardiovascular, preponderent defectele cardiace congenitale (CHD), acestea fiind întrunite în termenul de embriopatie diabetică. Se remarcă o creștere de 5 ori a ratei CHD și o creștere de peste 2 ori a ratei NTD la sugarii mamelor care au suferit de diabet în sarcină, în comparație cu sarcina fără diabet [111].

Deși mecanismele care ar explica inducerea embriopatiei de către diabetul matern nu sunt înțelese complet, actualmente este clar dovedit științific că atât factorii de mediu, precum hiperglicemia maternă și afecțiunile intrauterine, cât și predispoziția genetică joacă un rol critic în acest proces, fiind o interacțiune mediu-geună [57].

Studiile efectuate *in vivo* și *in vitro*, la șoareci, evidențiază că etapele embriogenezei vulnerabile pentru dezvoltarea malformațiilor induse de

hiperglicemie cuprind perioada critică de organogeneză, care este între 8,5-11,5 zile de gestație la șoarece, ceea ce la om este echivalent cu săptămânile de gestație 3-5. Din considerentele că tubul neural și inima se dezvoltă precoce în timpul embriogenezei, se observă o incidență mai mare a malformațiilor acestor organe [118].

Cele mai întâlnite malformații congenitale ale sistemului nervos includ: anencefalia (absența emisferelor cerebrale cu trunchiul cerebral și porțiuni ale mezencefalului intacte), encefalocelul (hernierea țesutului nervos și al membranelor care îl acoperă printr-un defect al oaselor craniene), spina bifida (protruzionarea meningelui la nivelul unui sac herniar de dimensiuni considerabile, care se formează în urma închiderii incomplete a tubului neural primar), holoprosencefalie (separare incompletă a emisferelor cerebrale, rezultând o singură structură a creierului anterior fuzionată), microcefalia, hidrocefalia, agenezia și atrezia corpului calos [125].

Boala cardiacă congenitală (CHD) este cea mai frecventă malformație anatomică prezentă la naștere, se dezvoltă în aproximativ 3 % din sarcinile cu diabet zaharat și este în creștere în prevalență la nivel mondial. Din considerentele că dezvoltarea cardiacă se produce în primul trimestru de sarcină și fiind în mare parte completă până în a șasea săptămână de sarcină, metabolismul matern este relevant pentru dezvoltarea inimii fetale. Conform studiilor clinice efectuate, valorile hemoglobinei glicate (HbA1C) măsurate în timpul primului trimestru sunt asociate cu riscul de CHD la făt, iar femeile cu PGDM cu un număr mai mare de complicații diabetice sau care au avut o hemoglobină glicată mai mare par să aibă un risc crescut de a avea un copil cu CHD [48].

Cele mai întâlnite malformații cardiace congenitale la feteșii expuși diabetului matern sunt: foramen ovale persistent, ductul arterios persistent, defect septal ventricular, defect septal atrial, coarctare de aortă, cât și malformații cardiace complexe, ce includ: tetralogia Fallot, transpoziția de vase mari, dextrocardie și cord stâng hipoplazic, ventricul unic, ventricul drept cu cale dublă de ieșire [1].

Pe lângă malformațiile sistemului nervos și cardiovascular, multiple studii au relatat și implicarea altor sisteme, cum ar fi sistemul

gastrointestinal, malformațiile acestuia fiind: atrezie esofagiană, atrezie duodenală, atrezie anorectală, colon stâng hipoplasic, gastroschizis, megadolicocolon. Anomalii ale sistemului renal: hidronefroza, disginezia renală, agenezia renală ș.a. De asemenea, anomalii scheletale, cel mai frecvent fiind sindromul de regresie caudală, considerat specific copilului a cărei mamă are diabet zaharat [20, 76].

### **3.2. Stresul oxidativ ca mecanism declanșator al embriopatiei diabetice**

În ultimii ani, se observă o creștere deosebită a investigațiilor care studiază rolul stresului oxidativ (OS), în inducerea și progresia multor patologii. Aceste studii se dedică inclusiv cercetării implicării speciilor reactive de oxigen (ROS) asupra evoluției sarcinii și dezvoltării fătului într-un mediu hiperglicemic [41].

Majoritatea cercetărilor privind mecanismele malformațiilor congenitale asociate cu diabetul matern au fost efectuate pe animale. Conform acestor studii, diabetul matern poate declanșa răspunsuri multiple la stres celular și căi aberante de transducție a semnalului, care se finalizează cu apoptoză în organele afectate ale embrionului în curs de dezvoltare, ceea ce conduce la malformații congenitale la naștere [36]. Astfel, s-a emis ipoteza că stresul oxidativ indus de hiperglicemia maternă este cauza principală a embriopatiei diabetice, datorită supraproduției de ROS și dezechilibrului sistemelor antioxidante celulare [26].

Prima dovadă a rolului stresului oxidativ în inducerea embriopatiei diabetice a fost demonstrată prin faptul că tratamentul embrionilor de rozătoare cu agenți antioxidanți, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD), catalaza și glutatión peroxidaza, normalizează malformațiile embrionare induse de stresul oxidativ *in vitro*, experimente care s-au extins și la studii *in vivo* [34].

Stresul oxidativ reprezintă o tulburare a echilibrului dintre sistemele de prooxidanți și antioxidanți ale celulelor, cauzat de producția excesivă de ROS și reducerea mecanismelor de apărare antioxidantă. În mod normal, are loc neutralizarea ROS prin mecanismele specifice celulare de apărare antioxidantă și acestea nu provoacă daune oxidative.

Dezechilibrul dintre producerea excesivă de ROS și reducerea mecanismelor de apărare antioxidantă va conduce la OS și la deteriorarea funcției celulare. ROS reprezintă stări chimice ale oxigenului, care includ un electron liber, necuplat pe nivelurile electronice. ROS sunt compuși instabili și au tendința de a prelua un electron de la diverse biomolecule, producând oxidarea și pierderea funcției lor. ROS sunt produse, în special de mitocondrii, considerate sursa lor de bază și produse secundare ale metabolismului aerob, incluzând anionul superoxid ( $O_2^-$ ), peroxidul de hidrogen ( $H_2O_2$ ) și radicalul hidroxil ( $OH^\cdot$ ) [60].

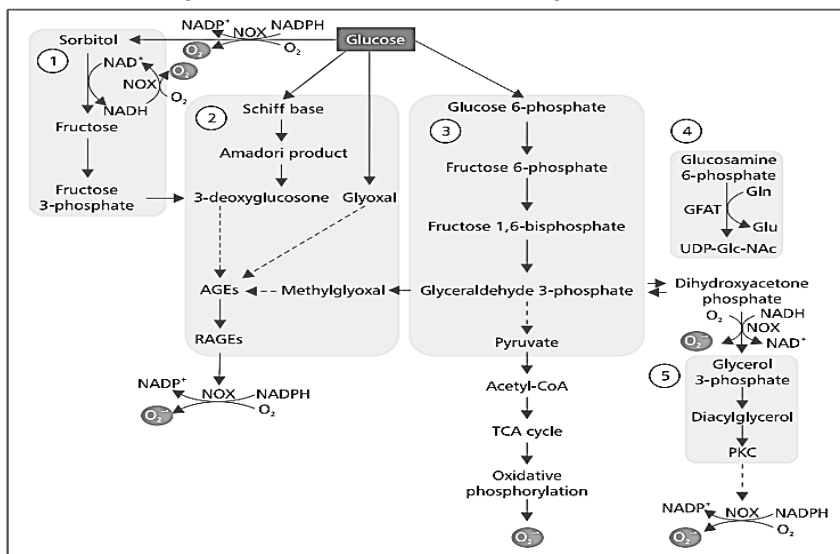
În condiții de stres celular, mitocondriile nu reușesc să capteze toate ROS, astfel potențează efectul citotoxic al radicalilor liberi. ROS pot provoca daune lipidelor, proteinelor și DNA-ului. Cea mai mare capacitate de a induce leziuni celulare o are radicalul hidroxil  $OH^\cdot$ , care va modifica DNA-ul, RNA-ul, proteinele, lipidele sau carbohidrații fără a fi îndepărtat de niciun sistem enzimatic antioxidant de captare [91].

Hiperglicemia induce producerea de ROS în timpul proceselor, cum ar fi: glicarea non-enzimatică, generarea crescută de radical anion superoxid de către lanțul respirator mitocondrial și supraactivarea NADPH-oxidazei (NOX). DNA-ul poate fi lezat de către ROS prin modificarea bazelor, rupturi ale catenelor polinucleotidice, pierderi ale purinelor (situzuri apurinice), leziuni ale dezoxiribozei, și, de asemenea, prin afectarea sistemului implicat în repararea DNA-ului. Nu toate ROS pot cauza leziuni ale DNA-ului. Principalul rol îi revine radicalului hidroxil, care conduce la formarea de produși ai oxidării, precum 8-hidroxi-2'-dezoxiguanozină (8-OH-dG), 5-hidroximetil-uracil ș.a. În concentrații fiziologice, interacțiunea directă dintre DNA și alte ROS mai puțin reactive, așa ca  $O_2^-$  și  $H_2O_2$ , nu provoacă leziuni, dar aceste specii servesc ca sursă pentru intermediari ce pot provoca leziuni [28,30]. Atunci când deteriorarea DNA-ului depășește capacitatea celulară de reparare, acumularea de erori poate conduce la apoptoză sau la încorporarea de mutații în genom, care pot fi transmise generațiilor viitoare de celule dacă apar în celulele germinale. De asemenea, mutațiile în celulele somatice conduc la instabilitatea genomului [28].



### 3.2.1. Calea polioli

Rolul principal al glucozei în celulă este de a genera energie, care începe cu procesul de glicoliză, în urma căruia rezultă piruvatul și acetil-CoA, metabolizată în continuare prin ciclul acizilor tricarboxilici (TCA) sau ciclul Krebs pentru furnizarea de nicotinamid adenin dinucleotid redus (NADH) pentru adenozin trisfosfat (ATP) prin fosforilare oxidativă. În condițiile când glucoza este în abundență în celulă, cum ar fi în diabetul zaharat tip 2, pot fi inițiate căile alternative de metabolizare a acesteia, cum ar fi, de exemplu, calea polioli. Multe dintre aceste căi sunt strâns legate de producerea sau eliminarea ROS, astfel încât expunerea la niveluri înalte de glucoză va conduce adesea la acumularea ROS. Acest fenomen este numit glucotoxicitate, care alterează dezvoltarea armonioasă a embrionului [105]. Căi alternative de metabolizare a glucozei sunt demonstrate în Figura 3.



**Figura 3. Căi alternative de metabolizare a glucozei: calea polioli (1), producția de AGE (2), calea hexozaminei (4) și căile PKC (5). Glicoliza (3) [106].**

În condiții de normoglicemie, aproximativ doar 3 % din glucoză este metabolizată prin calea polioli, pe când în condiții de hiperglicemie această cale crește remarcabil, fiind metabolizată aproximativ 30 % din glucoză. Calea

poliol este formată din două reacții. Prima constă în reducerea glucozei în sorbitol, catalizată de enzima aldozo-reductaza (AR), folosind nicotinamid adenin dinucleotid fosfat redus (NADPH) ca cofactor. A doua reacție constă în oxidarea sorbitolului în fructoză, catalizată de sorbitol dehidrogenază (SDH) cu producerea de NADH. Calea polioli participă în stresul oxidativ indus de hiperglicemie prin 3 mecanisme. În primul rând, AR concurează cu glutatation-reductaza pentru NADPH ca cofactor, ceea ce conduce la un nivel mai scăzut de glutatation redus (GSH), întrucât reducerea glutatationului oxidat (GSSG) de către glutatation-reductază necesită NADPH ca cofactor. Scăderea raportului GSH/GSSG, cu disponibilitatea GSH mai scăzută, contribuie la stres oxidativ prin afectarea capacității antioxidante celulare. GSH este necesar pentru sinteza DNA-ului și proteinelor. În al doilea rând, o activitate sporită a SDH mărește concentrația de NADH, substratul oxidazei dependente de NOX, conducând la o supraproducție de anion superoxid. În al treilea rând, calea completă a polioliului transformă glucoza în fructozo-3-fosfat (F-3-P) și 3-dezoxiglucozonă (3-DG). Din moment ce ambii produși sunt agenți mai puternici de glicare nonenzimatică, ei pot forma eficient produși finali de glicare avansată (AGEs) [106].

S-a demonstrat că hiperglicemia maternă provoacă o creștere a concentrației de sorbitol în țesutul fetal și a activității AR în cristalinele fetușilor de șobolani diabetici. De asemenea, studiile experimentale pe rozătoare au descoperit că aldozo-reductaza contribuie la stresul oxidativ indus de hiperglicemie în celulele stem neuronale embrionare, ceea ce ar putea contribui la formarea anormală a tubului neural. Inhibarea AR folosind fidarestat a redus apoptoza celulelor stem neuronale expuse la hiperglicemie [100].

### **3.2.2. Calea hexozaminei**

În condiții normoglicemice, aproximativ 1 %-3 % din glucoza totală utilizată de celule este direcționată pe calea hexozaminei. Concentrațiile crescute de glucoză în mediu generează o absorbție crescută, fosforilare și metabolizare a glucozei, în primul rând, pe calea glicolică și, de asemenea, pe calea biosintetică a hexozaminei. Această cale începe cu o reacție de aminare care transformă intermediarul glicolic fructozo-6-fosfat în

glucozamină-6-fosfat. Conform altor reacții catalizate de enzime, metabolitul-cheie final al acestei căi este uridin difosfat N-acetilglucozamina (UDP-GlcNAc), care este esențială pentru formarea lanțurilor glicozilice de proteine și lipide, de asemenea, fiind substrat pentru N- și O-glicozilarea a numeroase proteine celulare, inclusiv factori transcripționali. O-Glucozamin-N-acetil transferazele (OGT) specifice utilizează acest metabolit pentru modificarea post-tranlațională (glicozilare beta-O-lincată) a reziduurilor specifice de serină (Ser) și treonină (Thr) pe proteinele citoplasmatică și nucleare. Această modificare schimbă structura și funcția multor proteine. Glicozilarea beta-O-lincată alterată a fost asociată cu multiple patologii, cum ar fi: cancerul, afecțiunile inflamatorii și neurodegenerative, dezvoltarea rezistenței la insulină și distrugerea celulelor  $\beta$  pancreatice în diabetul zaharat de tip 2 [28, 40].

Multiple studii experimentale pe rozătoare au cercetat rolul stresului cu hexozamină în inducerea teratogenezei diabetice, demonstrând dezvoltarea la embrionii de șoarece pre-implantați, tratați cu glucoză sau glucozamină adăugate în mediul de cultură de embrioni, a embriopatiilor, creșterea apoptozei celulare și scăderea numărului de celule în blastocitele rezultate. Adăugarea de benzil-2-acetamido-2-dezoxi-aD-galactopiranozidei (BADGP), un inhibitor al O-Glucozamin-N-acetil transferazei (OGT), enzima care atașează O-GlcNAc la proteine, a salvat impactul negativ asupra dezvoltării timpurii a embrionului. Într-un alt studiu experimental, șoarecii gravizi au fost injectați cu glucoză pentru a induce hiperglicemia, sau cu glucozamină pentru a activa direct calea hexozaminei. Ambele tratamente au crescut rata defectelor de tub neural la embrioni, au scăzut nivelul de glutation redus (GSH) și au crescut stresul oxidativ. Glucoza și glucozamina au inhibat, de asemenea, expresia genei „cutie pereche” 3 (Pax-3), factor de transcripție care este exprimat în tubul neural, creasta neurală și dermomiotoom. Pax-3 reglează expresia genelor specifice diferențierii în timpul dezvoltării acestor structuri [79].

### ***3.2.3. Peroxidarea lipidelor***

Țesuturile cerebrale embrionare și fetale sunt în special sensibile la leziuni peroxidative datorită faptului că membranele lor sunt bogate în

lanțuri laterale de acizi grași polinesaturați ușor oxidabile. Mai multe studii au demonstrat faptul că enzimele și moleculele antioxidante prezintă activități extrem de scăzute în țesuturile fetale, în special în creier [58].

A fost descoperit că mamele cu diabet zaharat în timpul sarcinii și nou-născuții au niveluri mai mari de 8-izo-prostaglandină F<sub>2</sub>α (8-iso-PGF<sub>2</sub>α), ce reprezintă un marker al stresului oxidativ. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că sub influența stresului oxidativ, metabolismul fosfolipidelor este perturbat. Acidul arahidonic este metabolizat, în mod normal, în prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), de către ciclooxigenaza 2 (COX<sub>2</sub>). Calea de producere a PGE<sub>2</sub> joacă un rol crucial în neurulare. Radicalii liberi de oxigen suprimă calea metabolică descrisă anterior și formează calea de lipoperoxidare, formând izoprostani citotoxici, cum ar fi 8-iso-PGF<sub>2</sub>α. Hiperglicemia scade activitatea COX<sub>2</sub> rezultând generarea de prostaglandină F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) din acidul arahidonic în loc de PGE<sub>2</sub>, inducând în final apoptoza și formarea NTD. Studiile experimentale pe șoareci au demonstrat că adăugarea PGE<sub>2</sub> embrionilor crescuți în mediu de glucoză ridicată previne malformațiile tubului neural, sugerând că PGE<sub>2</sub> are un efect protector. De asemenea, suplimentarea cu acid arahidonic a șobolanilor reduce incidența embriopatiilor diabetice [45].

#### **3.2.4. Formarea AGE și activarea RAGE**

În diabet, ca urmare a hiperglicemiei cronice și a stresului oxidativ, are loc accelerarea procesului biochimic de formare a produșilor finali de glicare avansată (AGEs). AGEs se formează în urma atașării covalente a monozaharidelor (glucoză, fructoză, pentoză) la proteinele plasmatică, aceasta fiind numită reacția Maillard. AGEs accelerează deteriorarea oxidativă a celulelor într-un mediu diabetic. Receptorii pentru AGEs (RAGE) sunt o clasă de receptori mult-ligand, aparțin familiei imunoglobulinelor de suprafață și au ca rol activarea căilor moleculare intracelulare [89].

Interacțiunea AGEs cu RAGE activează semnalele celulare prin 4 căi: 1) JAK2/STAT1, 2) PI3K/AKT, 3) MAPK și 4) NADPH-oxidaza/ROS. Prin aceste căi se activează factorul de transcripție NF-κB. NF-κB fosforilat, în nucleu, se implică la transcripția genelor responsabile de sinteza citokinelor proinflamatorii, factorilor de creștere

și stresului oxidativ. În consecință, complexul AGEs-RAGE transduce semnale inflamatorii ce se finalizează cu pierderea funcției celulare [93].

S-a sugerat că complexul AGEs-RAGE este implicat în embriopatia diabetică, deoarece într-un studiu folosind embrionii de rozătoare crescuți în mediu de glucoză ridicată s-a stabilit că nivelurile precursorilor AGE, în special a 3-dezoxiglucozonei (3-DG), cresc în țesuturile embrionare aproximativ de 17 ori, în comparație cu embrionii de control cultivați în concentrații scăzute de glucoză. De asemenea, la adăugarea de 3-DG la mediul de cultură cu concentrație fiziologică de glucoză, acesta inducea malformații, dar la adăugarea de superoxid dismutază 1 (SOD 1) la mediul de cultură a scăzut ratele de malformație embrionară [34].

### **3.2.5. Calea protein kinazei C**

Familia protein kinazei C (PKC) reprezintă o familie mare de enzime, din 12 membri, cu activitate serin/treonin kinază, se găsește în formă solubilă și legată de membrana tuturor tipurilor de celule. PKC sunt implicate în mai multe căi de transducție a semnalului celular la nutrienți și stimuli hormonal, inclusiv proliferare, migrare, diferențiere, secreție și apoptoză. Unele dintre aceste tipuri de PKC sunt activate de hiperglicemie, prin diferite mecanisme. Cea mai directă este calea glicolizei, întrucât consumul mare de glucoză prin această cale implică o disponibilitate mai mare a intermediarului glicolitic - gliceraldehid-3-fosfat (G-3-P). G-3-P poate fi redus la glicerol-3-fosfat pentru sinteza diacilglicerolului (DAG), care activează PKC, acesta fiind al doilea mesager în această cale. Activarea izoformelor PKC induce mai multe răspunsuri celulare, cum ar fi expresia factorilor de creștere, dar activarea NOX dependentă de PKC și calea AGE-RAGE sunt considerate cele două căi majore pentru supraproducția de ROS indusă de glucoză. Conform altor studii, activarea PKC stimulează activitatea altor enzime pro-oxidante, spre exemplu oxid nitric sintaza (NOS), xantinoxidaza (XO) și lipoxigenazele, toate acestea conducând la creșterea ROS (Figura 3, numărul 5) [40].

Protein kinazele C (PKC) se împart în mai multe categorii: 1) protein kinazele C convenționale (cPKC) –  $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II și  $\gamma$ , care necesită calciu și DAG pentru a fi activate; 2) protein kinazele C noi (nPKC) –  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  și  $\theta$ ,

care au nevoie doar de DAG pentru a fi activate; 3) protein kinazele C atipice (aPKC) –  $\zeta$  și  $\lambda$ , care nu necesită nici calciu, nici DAG pentru activare. Dintre aceste izoforme, un studiu pe șoareci a demonstrat că PKC $\alpha$ , PKC $\beta$  și PKC $\delta$  joacă roluri importante în malformațiile tubului neural induse de starea hiperglicemică. Cu toate că, PKC $\alpha$ , PKC $\beta$  și PKC $\delta$  sunt activate în embrionii tratați cu glucoză ridicată, ele pot regla apoptoza prin diferite mecanisme. De exemplu, PKC $\beta$ II activează caspaza 8, așa cum s-a demonstrat într-un studiu pe șoareci. PKC $\alpha$  este legată de apoptoză prin inducerea leziunilor mitocondriale. Spre deosebire de PKC $\alpha$  și PKC $\beta$ II, PKC $\delta$  este o nouă izoformă a PKC și este activată prin mecanism independent de DAG. PKC $\delta$  este activ implicată în apoptoza celulară într-un mod specific de stimul și țesut, reglează atât expresia cât și funcția proteinelor apoptotice, dar și ea însăși este o țintă pentru caspaze. S-a constatat că PKC $\delta$  este strâns asociată cu creșterea speciilor reactive de oxigen (ROS) și apoptoză într-un model de șoarece diabetic indus cu streptozotocină. Înlăturarea PKC $\delta$  a redus semnificativ apoptoza în tubul neural în curs de dezvoltare. Rezultatele studiului au fost constatarea incompetenței tuburilor neurale de a se închide, formând defecte de tub neural [17, 18].

De asemenea, într-un alt studiu s-a cercetat rolul superoxid dismutazei 1 (SOD1), ce reprezintă un antioxidant și contribuie la reglarea căii de semnalizare a PKC. Rezultatul studiului a constatat că supraexpresia SOD1 *in vivo* reduce eficient embriopatia diabetică prin blocarea activării izoformelor specifice induse de hiperglicemie: PKC $\alpha$ / $\beta$ II și PKC $\delta$  [65].

### 3.3. Stresul hipoxic

În organogeneza timpurie, nivelul de oxigen (O<sub>2</sub>) este semnificativ scăzut în mediul embrionar, iar metabolizarea în exces a glucozei ar putea accelera rata consumului de O<sub>2</sub>, exacerbând, în cele din urmă, starea hipoxică. Hipoxia excesivă poate contribui la stresul oxidativ, îndeosebi, prin creșterea producției de superoxid mitocondrial. Într-un studiu al disponibilității O<sub>2</sub> la embrionii de șoareci hiperglicemici injectați cu glucoză s-a stabilit că disponibilitatea O<sub>2</sub> era redusă cu 30 %. Aceste constatări sugerează, că hiperglicemia maternă epuizează rezerva de O<sub>2</sub>

în embrion și că aceasta contribuie la stresul oxidativ și la efectele adverse ale hiperglicemiei materne asupra dezvoltării embrionului [34].

### **3.4. Stresul reticulului endoplasmatic**

Fiind expuse la glucoză ridicată, celulele embrionare preiau glucoza prin intermediul transportatorilor de glucoză GLUT-1 și GLUT-3, care, conform studiilor experimentale efectuate pe șobolani, s-au dovedit a fi exprimați abundant în embrioni, în timpul perioadei de organogeneză timpurie. Un aflux de glucoză perturbă homeostazia metabolică intracelulară și funcția organelor, inclusiv a reticulului endoplasmatic (RE) [125].

Stresul reticulului endoplasmatic, denumit și „Răspuns la proteine nepliate” (abreviat UPR, de la „unfolding protein response”), reprezintă un răspuns la stresul celular legat de RE, fiind indus de acumularea de proteine pliate greșit în lumenul RE, întrucât acestea nu pot fi împachetate și transportate în aparatul Golgi. Stresul RE are ca efect diminuarea translației proteinelor, degradarea proteinelor pliate greșit și producerea proteinelor chaperone, ce sunt specializate în a asista lanțuri polipeptidice noi sintetizate cu scopul de a forma o conformație adecvată, ce ar asigura funcționalitatea macromoleculilor. Dacă acest mecanism este perturbat, stresul RE conduce la promovarea apoptozei [45].

UPR este declanșat de activarea kinazelor, care necesită enzima 1 $\alpha$  inozitol-dependentă (IRE1 $\alpha$ ) și protein kinaza R similară kinazei reticulului endoplasmatic (PERK). Activarea prelungită a IRE1 $\alpha$  și PERK crește exprimarea proteinei omoloage C/EBP (CHOP) ce mediază apoptoza în timpul stresului RE [67].

SRE activează, de asemenea, kinazele c-Jun N-terminale (JNKs), JNK 1/2, ceea ce se presupune a fi legat de activitatea IRE1 $\alpha$ . Activarea JNK 1/2 în embrionii expuși la hiperglicemie maternă mediază efectele proapoptotice ale hiperglicemiei. În susținerea acestei ipoteze s-a efectuat un studiu, care a presupus înlăturarea țintită a genelor JNK1/2 la șoareci, ce a demonstrat ameliorarea semnificativă a defectelor tubului neural indus de hiperglicemie, ceea ce susține rolul cauzal al activării JNK2 cu dezvoltarea embriopatiei diabetice. Astfel, RE și activarea JNK1/2 sunt evenimente interdependente ce cauzează embriopatia diabetică [67].

Datele unui studiu experimental demonstrează că acidul 4-fenilbutiric (4-PBA) diminuează markerii de stres ai RE, blochează apoptoza în tubul neural în curs de dezvoltare și formarea NTD la embrionii crescuți în condiții asemănătoare diabetului, de hiperglicemie. Deoarece este cunoscut faptul că stresul ER activează kinazele JNK1/2, studiul a demonstrat că tratamentul cu 4-PBA poate suprima, de asemenea, activarea JNK1/2 indusă de hiperglicemie [118].

### **3.5. Apoptoza indusă de diabetul matern – principalul mecanism al embriopatiei diabetice**

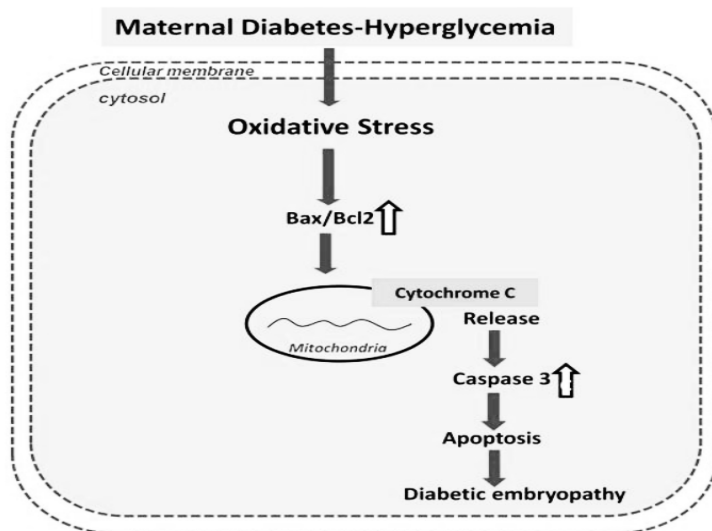
Sarcina survenită pe fundal de diabet matern preexistent crește riscul excesului de apoptoză în embrion, care este observată în mod specific în celulele neuroepiteliale, deosebit de sensibile la deteriorarea hiperglicemică. Studii multiple au confirmat că apoptoza în exces, care reprezintă moartea celulară programată, în tubul neural, contribuie la dezvoltarea anormală a structurilor în embrionii crescuți în mediul hiperglicemic. Moartea celulară programată este un eveniment celular controlat cu precizie care poate fi declanșat de semnale extracelulare sau de alți stimuli în condiții normale și patologice. În cele mai multe cazuri, apoptoza este caracterizată prin condensarea cromatinei, fragmentarea DNA-ului și formarea corpurilor apoptotice [24, 118].

Apoptoza indusă de hiperglicemie implică reglarea alterată a membrilor familiei proteinelor BCL-2 și activarea caspazelor, care reprezintă momente critice în calea apoptotică mitocondrială [124]. Familia BCL-2 constă din membri pro-apoptotici, cum ar fi: BAX, BAK și BID, și membri anti-apoptotici: BCL-2 și BCL-XL. În urma multiplelor cercetări, s-a dovedit că stresul oxidativ crește raportul BAX: BCL-2, ce servesc ca indicatori ai apoptozei celulelor gliale, caracterizat prin creșterea expresiei BAX, membrul proapoptotic al familiei BCL-2, și suprimarea expresiei proteinei antiapoptotice BCL-2, ulterior fiind asociat cu creșterea citocromului C din mitocondrii. BAX este activat de tBID, care rezultă prin scindare de către Caspaza 8. BAX și BAK formează un por în membrana externă mitocondrială, astfel favorizând eliberarea citocromului C în citoplasmă pentru a induce apoptoza. Citocromul C se leagă de factorul 1



de activare a proteazei apoptozei (Apaf-1), formând un complex ce activează Caspaza 9. La rândul său, caspaza 9 activează alte caspaze efectoare, precum Caspaza 3, 6 și 7. Astfel, creșterea expresiei BAX indusă de stresul oxidativ, eliberarea citocromului C și a Caspazei 3 sunt caracteristici ale celulelor embrionare, care suferă apoptoză în condițiile diabetului matern. În studiile efectuate pe animale, s-a determinat că supresia apoptozei folosind inhibitori de caspaze poate reduce malformațiile embrionare la embrionii studiați în medii hiperglicemice [112, 125]. Mecanismul inducerii apoptozei de către stresul oxidativ este reprezentat în Figura 4.

Într-un alt studiu, s-a raportat că suplimentarea cu acid folic și vitamina E la șobolani-gravide cu diabet zaharat a scăzut embriopatia indusă de diabet și a normalizat nivelul de proteine pro-apoptotice [34].



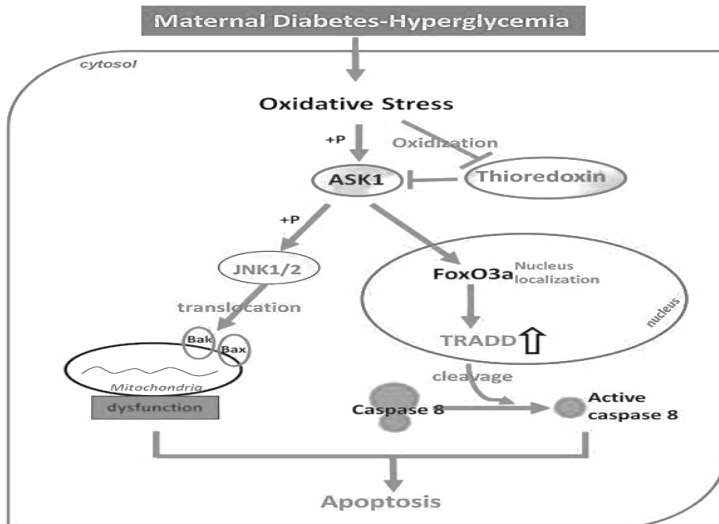
**Figura 4. Diabetul matern induce embriopatie diabetică prin apoptoză [112].**

O altă cale apoptotică activată de un mediu hiperglicemic implică calea ASK1-FoxO3a- TRADD-caspaza 8, ce este reprezentată în Figura 5. Conform studiilor efectuate, s-a demonstrat că hiperglicemia maternă, inducând stres oxidativ, conduce la eliberarea Citocromului C din mitocondrii, p53 și a kinazelor, inclusiv kinaza 1 de reglare a semnalului

apoptozei (ASK1), fiind cunoscută și ca protein kinaza 5 activată mitogen (MAP3K5) în tubul neural în curs de dezvoltare, iar înlăturarea genei ASK1 a condus la apoptoză redusă a celulelor neuroepiteliale și lipsa dezvoltării defectelor tubului neural. A fost demonstrat că stresul oxidativ induce fosforilarea treoninei 845 (Thr-845) în bucla de activare a proteinei ASK1, care ulterior declanșează calea de semnalizare apoptotică [119].

ASK1 este un membru al familiei mari protein kinaza activată mitogen (3MAP3K) care activează MAPK-urile (MAP2K, MAPK) în aval, kinazele c-Jun N-terminale (JNKs), JNK1/2 și p38. Căile MAPK sunt cascade de protein kinaze care transmit semnale prin fosforilarea kinazelor din aval către kinazele activate din amonte, conducând la răspunsuri celulare adecvate, cum ar fi inclusiv apoptoza, diferențierea celulară și producerea de citokine inflamatorii [47].

Subfamilia de proteine FoxO este compusă din trei membri înrudiți funcțional: FoxO1a, FoxO3a și FoxO4, fiind activatori transcripționali ai genelor implicate în apoptoză. Fosforilarea proteinelor FoxO de către kinazele JNK1/2 poate conduce la acumularea nucleară a proteinelor FoxO și la creșterea activității lor transcripționale. JNK1 și JNK2 sunt kinaze



**Figura 5. Inducerea apoptozei pe calea ASK1- FoxO3a- TRADD- caspaza 8. Săgețile albastre indică suprareglarea, (+P) indică fosforilarea [118].**

citoplasmatică, care transmit semnale apoptotice către nucleu prin activarea factorilor transcripționali, cum ar fi FoxO3a. Astfel, activarea ASK1 poate transmite semnalizarea apoptotică către nucleu, prin FoxO3a, inducând expresia genelor care codifică factori apoptotici. În plus, s-a observat în studiile experimentale că deleția FoxO3a a fost asociată cu o reducere a creșterii RNAm și a abundenței proteinelor pentru TRADD - o genă apoptotică, scindarea caspazelor 3 și 8, și apoptoza celulelor neuroepiteliale [66, 112, 119].

Pentru confirmarea acestei ipoteze survin studiile care au evaluat interacțiunea dintre ASK1 și tioredoxină (Trx), un inhibitor al ASK1, conform cărora incidența defectelor de tub neural (NTD) a fost redusă la embrionii de șoareci diabetici tratați cu Trx. Trx este o proteină cu sulfhidril redox activ, care acționează ca enzimă redox, având rol în reglarea stresului oxidativ și menținerea echilibrului redox în celule. Astfel, acționează ca o proteină antioxidantă și poate inhiba apoptoza indusă de stresul oxidativ. Activarea căii ASK1-FoxO3a-TRADD-caspaza 8 contribuie la dezvoltarea defectelor de tub neural, care ar putea fi prevenită prin inhibarea intermediarilor din această cascadă. Astfel, cu certitudine, dovezile experimentale accentuează rolul apoptozei în embriopatia diabetică. Inhibitorii descriși mai sus: Trx, 4-PBA și inhibitorii de caspază pot fi utilizați în intervențiile terapeutice, însă, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra siguranța și eficacitatea fiecăruia la femeile cu diabet zaharat [118, 120].

## **4. MECANISMELE BIOCHIMICE DE INFLUENȚĂ A DIABETULUI MATERN ASUPRA CREȘTERII FETALE**

### **4.1. Macrosomia fetală**

Creșterea fetală este un proces complex ce decurge pe mai multe căi, care depinde de aportul de substrat matern, de mediul intrauterin și de mecanismele hormonale materne și fetale. Mulți factori de mediu prenatali și postnatali, cum ar fi: severitatea și debutul diabetului, gradul de control al diabetului și regimurile de tratament, pot afecta creșterea urmașilor mamelor cu diabet.

Diabetul matern în timpul sarcinii este factorul de risc pentru creșterea excesivă a fătului, definită ca macrosomie fetală. Riscul crescut de macrosomie în sarcina diabetică se datorează în principal rezistenței crescute la insulină a mamei, contribuind în continuare la hiperglicemia și dislipidemia maternă. La aproximativ 15-45 % dintre nou-născuții din mame diabetice se constată probabilitatea de macrosomie fetală, care este de 3 ori mai mare decât la mamele non-diabetice normoglicemice. Greutățile la naștere în raport cu vârsta gestațională sunt clasificate în 2 categorii, folosind sistemul de percentile. Astfel, greutatea nou-născuților sunt definite ca mai mici decât percentila 10 (mică pentru vârsta gestațională) și mai mari decât percentila 90 (mare pentru vârsta gestațională) [21].

De obicei, macrosomia este considerată atunci când greutatea la naștere la nou-născuții la termen este mai mare de 4000 gr sau, la orice vârstă gestațională, este mai mare decât percentila 90. Macrosomia fetală se caracterizează prin circumferințe mai mari ale umerilor și extremităților, un raport cap-umăr scăzut, grăsime corporală semnificativ mai mare și pliuri cutanate mai groase ale extremităților superioare din cauza depozitării de grăsime subcutanată în zonele abdominale și interscapulare. De asemenea, este caracteristică feților macrosomi și visceromegalia, cauzată de hiperinsulinismul fetal, țesuturilor sensibile la insulină, și anume: țesutul hepatic, muscular, inclusiv miocardul și țesutul adipos subcutanat [77].

Glucoza, aminoacizii, acizii grași liberi (FFA) și colesterolul sunt macronutrienții esențiali pentru creșterea fetală, iar fiecare nutrient traversează sincitiotrofoblastul (SCTB) prin transportori specifici. Transportul de nutrienți prin placentă este un mecanism de control prin care creșterea fetală este determinată de cantitatea nutrienților în circulația maternă, și anume restricționând creșterea atunci când aportul este limitat și accelerând creșterea atunci când nutrienții sunt în exces [15].

## **4.2. Factorii care contribuie la creșterea fetală**

### **4.2.2. *Insulina***

Insulina, fiind un hormon anabolic, este implicată în reglarea creșterii fetale. Hiperglicemia maternă induce hiperglicemie fetală și hiperinsulinemie, care stimulează în continuare căile mitogenice și

anabolice fetale în mușchii în curs de dezvoltare, țesuturile conjunctive și țesutul adipos. Hiperinsulinemia fetală are ca rezultat o supracreștere, în timp ce deficiența de insulină fetală este asociată cu restricția creșterii intrauterine [71]. S-a demonstrat că, în al doilea trimestru de sarcină, feteșii femeilor diabetice, în comparație cu feteșii non-diabetici, au o masă pronunțată de celule  $\beta$  în insulele pancreatice și eliberează mai multă insulină după expunerea acută la glucoză. S-a descoperit că peptida C din plasmă reflectă activitatea secretorie de insulină a celulelor  $\beta$  pancreatice și poate fi utilizată ca marker al hiperinsulinemiei fetale [77].

Starea diabetică maternă nu numai că conduce la hiperplazia celulelor  $\beta$  la făt, dar pare să accelereze maturizarea mecanismului de cuplare stimul-secreție a celulelor  $\beta$ . Este de remarcat faptul că depunerea de lipide la făt începe în jurul săptămânii a 14-a de gestație, care coincide cu momentul declanșării hiperinsulinemiei fetale precoce [28].

#### **4.2.3. Glucoza**

Metabolismul glucozei materne se adaptează sarcinii astfel încât să asigure fătului un aport continuu de glucoză. Aceste adaptări includ gluconeogeneza hepatică în stare de post și rezistența periferică la insulină maternă, reglate hormonal cu scopul economisirii glucozei pentru făt [28].

În sarcinile complicate de diabet zaharat, slab controlat, transferul este exagerat din cauza hiperglicemiei materne, iar placentă nu poate proteja fătul de surplusul de glucoză. Astfel, „*ipoteza Pederson*”, numită și hiperglicemie - hiperinsulinemie, care a fost elaborată în anul 1950, a fost explicația predominantă a macrosomiei fetale [101].

Această ipoteză propunea ideea că hiperglicemia maternă conduce la hiperglicemie fetală, care stimulează maturizarea și hipertrofia pancreasului fetal, în consecință cu o hipersecreție de insulină fetală. Ținând cont de faptul că insulina este un hormon anabolic și considerat hormonul de creștere fetală dominant, are loc creșterea exagerată a fătului [22].

Glucoza este substratul principal oxidativ pentru metabolismul energetic în placentă și făt. Din cantitatea totală de glucoză preluată de placentă din circulația uterină, 30-40 % este consumată de placentă, iar restul 70 % este furnizată către făt. Transportul transplacentar de glucoză

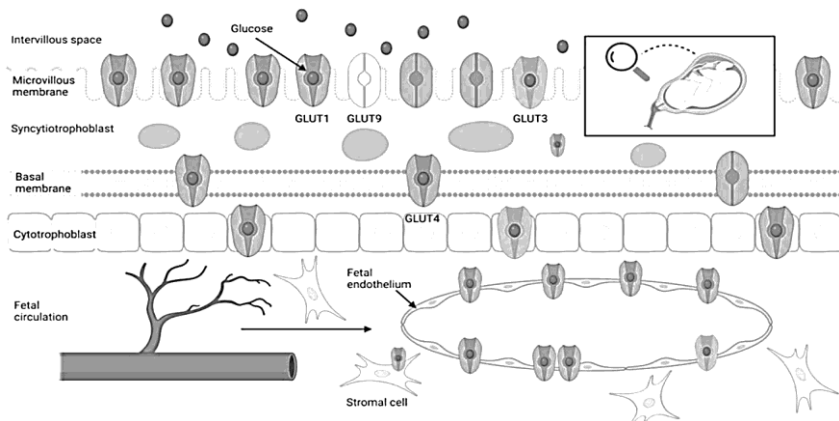
este  $\text{Na}^+$  independent și facilitat de transportatorii de glucoză (GLUT). Deoarece fătul nu poate sintetiza glucoza independent, glucoza maternă este transferată de transportatorii de glucoză GLUT, către compartimentul fetoplacentar. Transportul de glucoză prin bariera placentară este influențat de concentrația de glucoză maternă, întrucât acest transport este dependent de diferența dintre gradientul de concentrație matern și fetal. Epiteliul transportator al placentei este sincitiotrofoblastul (SCTB), fiind format din două membrane polarizate: membrana microviloză (MVM), orientată către circulația mamei și membrana plasmatică bazală (BM) care se îndreaptă spre circulația fetală. De aceea, SCTB este considerat barieră în circulația materno-fetală, permițând doar substanțelor dizolvate în particule mici să traverseze către endoteliul capilar fetal [14, 15].

Familia GLUT este formată din 12 membri și are funcția de transport a glucozei prin membrana plasmatică cu ajutorul mecanismului de difuzie facilitată. Conform studiilor efectuate, s-a descoperit că transportatorii GLUT-1 și GLUT-3 sunt cele mai comune izoforme ale GLUT în placentă. La începutul sarcinii, GLUT-3 reprezintă un transportator de glucoză cu afinitate ridicată, puternic reglat de condițiile de hipoxie și mai puțin sensibil la alte influențe, pe când, odată cu dezvoltarea circulației interviloase materne, GLUT-3 își pierde eficacitatea, fiindcă este nevoie de un transport mai mare de nutrienți, în legătură cu creșterea fătului, care este receptiv la mediul nutrițional. De aceea, funcția principală, ulterior, o preia GLUT-1 [113].

S-au efectuat numeroase studii pentru stabilirea localizării precise a GLUT-1 în placentă. Utilizând imunohistochimia, s-a determinat că GLUT-1 are o distribuție asimetrică de-a lungul membranei placentare, predomină în MVM, în comparație cu expresia mai scăzută în BM [114]. De asemenea, acesta a fost identificat în membrana plasmatică a celulelor citotrofoblaste viloză și extraviloză și în endoteliul placentar începând cu primul trimestru al sarcinii. Cu toate acestea, expresia GLUT-1 în membrana bazală este mai mare în a doua jumătate de gestație, ceea ce coincide cu rata crescută de creștere a fătului. De asemenea, mai multe studii au dovedit că expresia GLUT-1 este crescută în membrana bazală placentară în sarcinile diabetice [94].

GLUT-3 și GLUT-4 contribuie la absorbția de glucoză, în principal, la începutul sarcinii, deoarece ele sunt prezente, predominant, în primul trimestru de sarcină. GLUT-3 este localizat, în principal, la membrana microviloasă a sincitiotrofoblastului, deși este exprimat și în citotrofoblast și endoteliu, în proporții mai mici. Expresia GLUT-3 și GLUT-4 scade substanțial în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, astfel încât nivelul din al treilea trimestru constituie doar 34 % din cel observat în primul trimestru, având un rol minim în captarea glucozei din circulația maternă la termen [94].

Conform rezultatelor cercetărilor efectuate, expresia GLUT-1, determinată prin imunoblotting, este mai crescută în placentele femeilor însărcinate cu diabet zaharat, în comparație cu femeile însărcinate sănătoase. Acest lucru se explică prin disponibilitatea crescută a glucozei materne și creșterii consumului de glucoză placentară. Ca urmare a creșterii expresiei GLUT-1 pe membrana bazală a sincitiotrofoblastului, rezultă creșterea ratei de transfer transsincitrial. S-a determinat că o creștere a concentrației de glucoză maternă conduce la creșterea exprimării GLUT-1, dar o creștere continuă și necontrolată a glicemiei conduce la saturarea GLUT-1 cu creșterea transferului glucozei către circulația fetală [103].



**Figura 6. Localizarea GLUT la nivelul barierei fetoplacentare [94].**

Altfel spus, hiperglicemia maternă va potența exprimarea GLUT-1, generând creșterea nivelului de glucoză fetală. Hiperglicemia fetală va

stimula un răspuns compensator al celulelor  $\beta$  pancreatice fetale, toate acestea, în cele din urmă, contribuind la supracreșterea fetală. Conform studiilor efectuate, s-a ajuns la concluzia că chiar și în absența hiperglicemiei materne, expresia crescută a GLUT-1, pe membrana bazală placentară, poate continua să producă un nivel mai mare de transfer de glucoză decât s-ar observa la gravidele normoglicemice. Prin urmare, transferul de glucoză maternă către făt prin intermediul funcției aberante și al expresiei proteinelor transportoare de glucoză (GLUT) în placenta, determinat de starea hiperglicemică maternă, poate potența supracreșterea fetală, numită macrosomie [53, 58].

#### **4.2.4. Acizii grași**

În sarcinile complicate de diabet zaharat tip 2 sau GDM, transferul placentar al lipidelor poate fi crescut datorită creșterii gradientului de concentrație materno-fetală a acizilor grași liberi (FFA) și triacilglicerolilor (TAG) [38]. În plus, sarcina complicată de diabet este asociată cu dislipidemia maternă, caracterizată printr-o concentrație mai mare de TAG, nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și concentrație crescută de lipoproteine cu densitate mică (LDL). Pe lângă rolul glucozei în creșterea fetală, concentrația maternă de lipide, în special de TAG, și FFA sunt din ce în ce mai studiați, deoarece se crede că aceștia ar sta la baza explicațiilor macrosomiei fetale și creșterii masei de grăsime corporală la nou-născuții femeilor diabetice și obeze. Creșterea TAG materne (de 2-3 ori mai mult decât valoarea normală), fosfolipidelor și FFA apare odată cu avansarea termenului de sarcină și este mai mare la gravidele cu obezitate și diabet zaharat. La femeile obeze, s-a constatat că placenta este expusă la un exces de lipide, ce contribuie la un transport accelerat transplacentar, la depozitarea lipidelor și, în final, determină lipotoxicitate [7, 19].

Substraturile necesare lipogenezei fătului sunt de origine maternă, întrucât glucoza și FFA, derivați din dieta și metabolismul mamei, sunt transportați în circulația fetală prin placenta. Acizii grași contribuie la creșterea fătului, în special la dezvoltarea sistemului nervos și la acumularea de țesut adipos. În circulația maternă, lipidele se găsesc sub



formă de TAG, fosfolipide și esteri de colesterol. TAG reprezintă o componentă principală a depozitelor de lipide, atât în țesutul adipos fetal, cât și în cel adult. Sursele primare pentru sinteza TAG în adipocite fetale sunt: FFA și precursorii non-lipidici, cum ar fi carbohidrații. FFA sunt esterificați direct în TAG, însă carbohidrații derivați din dietă au nevoie de a parcurge căile sintezei lipidelor *de novo* (DNL) [15, 22].

În urma efectuării multiplelor studii în încercarea de a înțelege mecanismele biochimice care explică macrosomia fetală s-a stabilit că hipertrigliceridemia maternă, caracteristică, de obicei, femeilor însărcinate cu diabet zaharat, este direct legată de creșterea excesivă a fătului, întrucât s-au găsit corelații pozitive între nivelul de TAG materne și greutatea corporală a nou-născutului, cât și cu masa de țesut adipos a acestuia [49]. Conform unui studiu, efectuat de Hashemipour S. et al. [46], creșterea nivelului TAG la începutul celui de-al treilea trimestru de sarcină, la femeile supraponderale, este asociată cu un risc de macrosomie de patru ori mai mare și de 1,5 ori mai mare la femeile normoponderale [46].

TAG nu pot traversa sincitiotrofoblastul, astfel, acestea fiind hidrolizate în FFA de către lipazele placentare, unde pot fi stocate, metabolizate și transportate în circulația fetală. Conform studiilor efectuate, s-a demonstrat că lipoprotein lipaza (LPL), lipaza endotelială (EL) și lipaza hormon sensibilă (HSL) sunt exprimate în placenta umană și sunt implicate în transferul lipidelor de la mamă la făt [8].

A fost observat că activitatea crescută a lipazelor placentare din sarcinile diabetice în combinație cu hiperlipidemia maternă este asociată cu greutatea fetală mai mare. În plus, celulele care se găsesc în placenta, cum ar fi macrofagele, prezintă un nivel ridicat de LPL și pot contribui la hidroliza lipoproteinelor derivate din circulația maternă, pe tot parcursul sarcinii [14].

LPL și EL sunt ambele localizate în membrana microviloză (MVM) și hidrolizează TAG din circulația maternă. De asemenea, EL este capabilă să metabolizeze lipoproteinele cu densitate mică (LDL), lipoproteinele cu densitate mare (HDL) și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL). Difuzia lipidelor prin membrana placentară, ce are

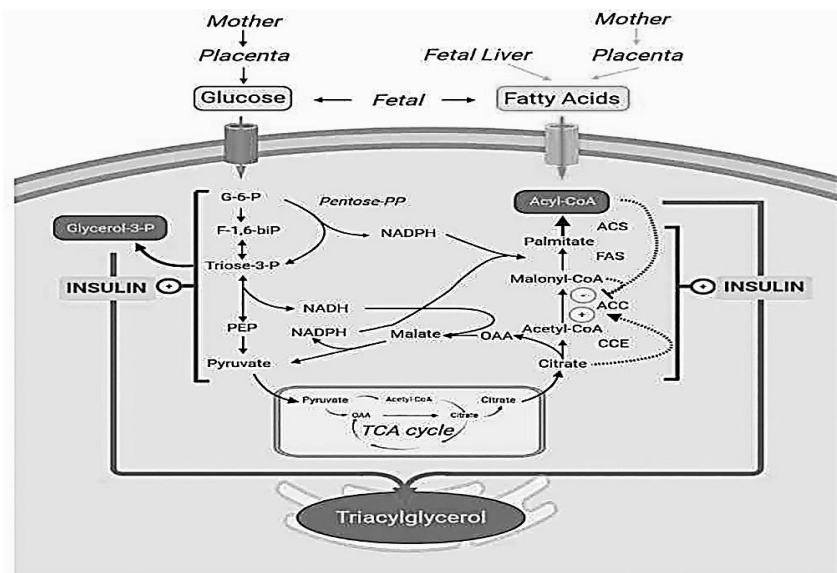
loc datorită unui gradient de concentrație, este insuficientă pentru a susține creșterea fătului, mai ales la sfârșitul sarcinii. De aceea, pentru ca transportul FFA să aibă loc, acesta are nevoie de proteine asociate cu transportul FFA, ce includ: proteinele de transport ale acizilor grași (FATP), proteinele de legare a acizilor grași (FABP), translocaza acizilor grași (FAT/CD36) și proteina de legare a acizilor grași ai membranei plasmatică (FABPpm) [33].

FFA sunt transportați prin citosol prin FABP, iar prin membrana bazală prin FATP și translocaza FAT/CD36. Au fost identificați 5 membri ai familiei FABP (FABP1-5) în celulele trofoblaste ale placentei. FABP transportă FFA în citosolul celulelor trofoblaste placentare și, ulterior, pentru esterificarea,  $\beta$ -oxidarea și transferul ulterior către făt [15].

#### ***4.2.5. Sinteza TAG în țesutul adipos fetal***

Glucoza fetală derivată de la mamă este preluată de adipocite, unde prin calea glicolică este transformată în piruvat, în citosol. În matricea mitocondrială piruvatul, prin reacția de oxidare și decarboxilare, este transformat în acetil coenzima A (acetyl-CoA), care se condensează cu acidul oxaloacetic (OAA) pentru sinteza citratului. Citratul este, ulterior, metabolizat în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul TCA) sau trece din mitocondrii. În citosol, generează acetyl-CoA și OAA și activează prima enzimă a lipogenezei, acetyl-CoA carboxilaza (ACC). ACC este inhibată alosteric de derivații acil-CoA, care se formează din producții finali ai lipogenezei, de obicei palmitat, sau din acizii grași circulanți.

Gliceraldehid-3-fosfatul (G3P), format în urma glicolizei, cunoscut și sub denumirea de fosfotrioză (Triose-3-P), este necesar pentru sinteza glicerol-3-fosfatului, utilizat pentru esterificarea derivaților acil-CoA pentru sinteza TAG. În acest fel, utilizarea glucozei în țesutul adipos scade acumularea de derivați acil-CoA și se evită, astfel, efectul inhibitor al acestora asupra ACC. Utilizarea glucozei prin calea pentozo-fosfat și activitatea enzimei malat dehidrogenaza (MDH), care transformă OAA în malat, conduc la formarea NADPH necesar sintezei acizilor grași [27]. Reprezentarea schematică a sintezei TAG, legătura dintre metabolismul glucozei materne și sinteza acizilor grași în țesutul adipos fetal sunt reprezentate în Figura 7.



**Figura 7. Reprezentarea schematică a sintezei TAG. Insulina stimulează atât glicoliza, cât și lipogeneza (reprezentat prin săgețile roșii) [27].**

#### 4.2.6. Aminoacizii

În creșterea țesuturilor fetale un rol deosebit îl au aminoacizii. Spre deosebire de circulația maternă, concentrațiile plasmatice ale majorității aminoacizilor sunt mai ridicate în circulația fetală, prin urmare, se remarcă un transport activ prin SCTB. Activitatea transportatorilor de aminoacizi este crescută în sarcinile complicate de diabet zaharat sau de obezitate maternă, aceștia fiind asociați cu creșterea excesivă a fătului. În placentă se găsesc peste 15 transportatori de aminoacizi, fiecare fiind implicat în transportul diferitor aminoacizi. Totuși, cele mai implicate în transportul de aminoacizi sunt două sisteme: sistemul A și sistemul L [37].

Sistemul A este responsabil de transportul aminoacizilor neutri neesențiali (SNAT): alanina, serina și glicina. Este un sistem dependent de  $\text{Na}^+$  și s-a constatat în membrana bazală a SCTB. S-a determinat că expresia crescută a SNAT este corelată cu greutatea la naștere în sarcinile afectate de diabet zaharat [19].

Sistemul L, numit și sistemul de transport mare de aminoacizi neutri (LAT), este independent de  $\text{Na}^+$ . Rolul său principal este de a transporta

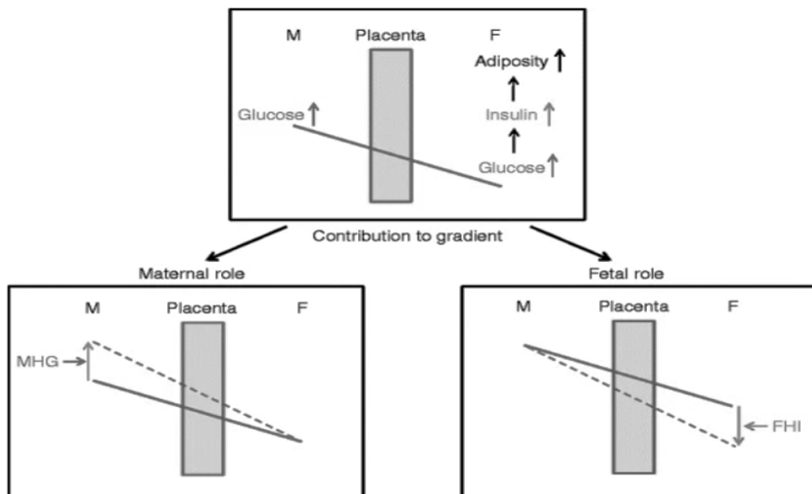
aminoacizii esențiali: L-leucina și L-fenilalanina. Sistemul L este reprezentat de două izoforme: LAT-1 (cunoscut și ca SLC7A5) și LAT-2. S-a identificat că ambele sunt exprimate în celulele trofoblaste placentare, fiind determinate în membrana microviloasă (MVM) și membrana bazală (BM) a SCTB [37].

Conform cercetărilor efectuate, s-a determinat că ambele sisteme de transport de aminoacizi, atât A, cât și L, sunt implicate în dezvoltarea fătului, iar în condițiile care stimulează acest transport are loc creșterea excesivă a fătului. Ambele sisteme de transport al aminoacizilor sunt bine exprimate în placentele femeilor cu diabet zaharat tip 2. S-a demonstrat că la femeile obeze însărcinate nivelul placentar de IL-6 și TNF- $\alpha$  stimulează activitatea sistemului A de transport, prin calea mTOR-1, crescând transferul de aminoacizi la făt [87].

#### **4.2.7. Fenomenul „furtului de glucoză fetală”**

În timpul sarcinii, creșterea și dezvoltarea fătului depind de fluxul adecvat de nutrienți de la mamă la făt prin placentă. O parte importantă din cerințele energetice fetale sunt asigurate de glucoza maternă, care este transportată prin placentă printr-un proces pasiv, utilizând transportatorii de glucoză (GLUT). Prin urmare, fluxul de glucoză către făt depinde de gradientul de concentrație dintre circulația fetală și cea maternă. Celulele pancreatice  $\beta$  fetale stabilesc acest gradient menținând un nivel scăzut de glucoză în circulația fetală, prin secreția lor bazală ridicată de insulină și insensibilitatea relativă la glucoză [6].

Însă, fătul care se dezvoltă într-un mediu hiperglicemic are tendința de a acționa ca un depozit de glucoză „furând” glucoza de la mamă. Conform acestui fenomen, hiperinsulinemia fetală (FHI) determină absorbția rapidă a glucozei în țesuturile fetale, creând un gradient de glucoză mai mare în placenta dintre mamă și făt. Acest fenomen este mai evident la mamele cu hiperglicemie și, de aceea, se consideră că acest fenomen crește riscul de rezultate fals negative la screeningul pentru GDM la 24-28 de săptămâni de sarcină [50]. Acest fenomen este prezentat în Figura 8.



**Figura 8. Fenomenul „furtului de glucoză” fetală. Hiperinsulinemia fetală (FHI), Hiperglicemia maternă (MHG) [28].**

Placenta acționează ca o conductă pasivă pentru glucoza maternă către făt, îndeosebi spre sfârșitul gestației. Astfel, fluxul de glucoză de la mamă la făt este condiționat, în mare parte, de gradientul de concentrație de glucoză de la mamă la făt, adică diferența de concentrație de glucoză dintre compartimentul matern și cel fetal. Glucoza maternă ridicată și/sau glucoza fetală mai mică vor accentua gradientul, conducând la creșterea fluxului de glucoză. În condițiile hiperglicemiei materne, acest flux se accentuează și induce hiperglicemie fetală, stimularea crescută a eliberării de insulină din insulele pancreatice fetale și, în consecință, FHI. Transportul crescut de glucoză de la mamele diabetice, împreună cu FHI, stimulează formarea de triacilglicerol (TAG) fetal și depunerea de țesut adipos în exces. Prin urmare, este o provocare pentru mulți clinicieni care lucrează în domeniul diabetului în sarcină, care adesea nu reușesc să prevină fetopatia diabetică, cel puțin în sarcinile diabetice de tip 1 și tip 2, ce poate fi parțial explicat prin fenomenul „furtului de glucoză fetală” [28].

## **5. MECANISMELE BIOCHIMICE DE INFLUENȚĂ ALE DIABETULUI MATERN ASUPRA VASCULARIZAȚIEI FETO-PLACENTARE**

### **5.1. Structura și funcția placentară**

Placenta reprezintă un organ temporar, care are ca scop schimbul de nutrienți între circulația mamei și a fătului. Aceasta se formează din trofoblast începând cu zilele a 7-a-a 8-a de gestație, fiind formată din două straturi: intern, numit citotrofoblast și extern – sincitiotrofoblast. Unitățile morfofuncționale ale placentei sunt vilozitățile coriale, formate din capilarele fetale, care și alcătuiesc structura vasculară placentară. Vilozitățile sunt acoperite de sângele matern, iar spațiul format dintre acestea, numit spațiul intervilos, reprezintă locul unde are loc schimbul materno-fetal [16]. Vilozitățile sunt formate din trei structuri cu diferite tipuri de celule:

1) Sincitiotrofoblastele și citotrofoblastele acoperă arborii vilozși și sunt înconjurate de sângele matern și spațiul intervilos. Acestea servesc ca epiteliu transportator, apără fătul de sistemul imun matern și susțin funcția endocrină placentară, prin eliberarea de hormoni și factori de creștere.

2) Celulele vasculare fetale, reprezentate de: celule musculare netede, pericite (celule perivasculare) și celule endoteliale.

3) Celulele mezenchimale, Hofbauer (macrofage), cu rol în vasculogeneză, prin exprimarea și producerea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și alți factori pro-angiogeni și fibroblaste situate între trofoblaste și circulația fetală [115].

### **5.2. Disfuncția endotelială vasculară feto-placentară în sarcina cu diabet zaharat**

#### ***5.2.1. Calea de semnalizare „ALANO” în celulele endoteliale feto-placentare***

Celulele endoteliale reglează tonusul vaselor prin intermediul substanțelor vasoactive, cum ar fi oxidul nitric (NO). NO este implicat în reglarea angiogenică, metabolică și vasodilatatoare, de aceea acesta este asociat direct cu homeostazia endotelială. NO eliberat de către endoteliu reglează tonusul venei ombilicale și menține fluxul sangvin feto-placentar.

Disfuncția endotelială reprezintă incapacitatea endoteliului de a prelua și metaboliza aminoacidul cationic L-Arginina, care este substratul sintezei de NO, ce are loc cu ajutorul NO sintazelor (NOS). Au fost identificate trei izoforme ale NOS: NOS neuronală (nNOS), numită și tipul I, NOS inductibilă (iNOS) sau tipul II și NOS endotelială (eNOS), tipul III. NO induce vasodilatația prin intermediul guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) la nivelul stratului bazal al celulelor musculare netede vasculare după ce difuzează de la endoteliu. În placentă, tonusul vascular este reglat de către substanțele vasoconstrictoare și vasodilatatoare în endoteliu, iar capacitatea redusă de a induce vasodilația mediată de NO poartă denumirea de disfuncție endotelială [35].

Prin intermediul transportatorului de aminoacizi cationici 1 (hCAT-1), L-Arginina este preluată în spațiul intracelular. Ulterior, aceasta este metabolizată de către eNOS în L-citrulină și NO. Diabetul zaharat în timpul sarcinii este asociat cu o expresie mai mare a hCAT-1, conducând la acumularea suprafizologică a L-Argininei [63].

De asemenea, s-a studiat faptul că transportul L-Argininei și sinteza NO („*calea de semnalizare L-Arginină/NO*”) sunt modificate, din cauza metabolizării modificate a adenozei. Adenoza reprezintă o nucleozidă endogenă care își îndeplinește funcția ca vasodilatator în patul vascular. Transportul adenozei în culturile primare de celule endoteliale ale venei ombilicale umane, denumite HUVEC, este determinat de transportatorul de nucleozide echilibrate 1 (hENT-1) în aproximativ 80 %, restul 20 % de către hENT-2. Studiindu-se aportul adenozei în calea de semnalizare L-Arginina/NO, s-a stabilit că aceasta crește aportul de nucleozide în HUVEC. Astfel, s-a studiat pentru prima dată în HUVEC calea de semnalizare endotelială „*ALANO*” (*Adenozină-L-Arginină-Oxid Nitric*). Prin urmare, diabetul în timpul sarcinii este asociat cu un transport crescut de L-Arginină prin hCAT-1, dar absorbție scăzută de adenozină, mediat de hENT-1. Îndeosebi, în cadrul diabetului pregestațional, de tip II, reducerea disponibilității NO apare precoce în gestație și contribuie la semnalizarea alterată încă din primul trimestru, de asemenea, contribuie la progresia complicațiilor cardiovasculare [31, 97].

Acumularea adenozei în spațiul extracelular conduce la stimularea expresiei receptorilor de adozină A2A (A2A AR), care activează transportul hCAT-1, și ulterior la creșterea eNOS, prin intermediul moleculelor de semnalizare, protein kinazele activate mitogen, 42 și 44 kDA (p42/p44 MAPK) și protein kinaza C (PKC) [44].

### **5.2.2. NO – metabolit central în disfuncția vasculară feto-placentară**

S-a demonstrat, că în țesuturile placentare din sarcinile cu diabet zaharat persistă o producție crescută de NO, exprimare crescută a eNOS și iNOS. Cu toate acestea, NO nu își exercită rolul său biologic în endoteliul vascular, acela de a regla vasodilatarea, în cadrul placentelor diabetice. Disfuncția endotelială feto-placentară în cadrul diabetului matern poate fi rezultatul scăderii biodisponibilității NO în circulația placentară, ce se poate explica prin faptul că este o consecință a stresului oxidativ, observat mai des în sarcinile diabetice, întrucât NO interacționează cu ROS și epuizează biodisponibilitatea NO din circulație. Astfel, are loc întrunirea multor căi complexe biochimice specifice diabetului zaharat în sarcină, inclusiv hiperglicemia și stresul oxidativ crescut ce contribuie la acest fenomen [26].

Markerii stresului oxidativ sunt crescuți în placentele femeilor cu diabet zaharat, ceea ce se datorează în principal hiperglicemiei. S-a determinat că NADPH oxidaza (NOX) și xantin oxidaza (XO) sunt surse generatoare de specii reactive de oxigen, cum ar fi anionul superoxid ( $O_2^-$ ). Pentru confirmarea acestei ipoteze, s-au studiat celulele endoteliale ale venei ombilicale umane (HUVEC) supuse hiperglicemiei, unde s-a constatat că aceasta a crescut producția de  $O_2^-$  și a avut loc scăderea enzimei antioxidante SOD<sub>2</sub>. Aceste constatări au contribuit la susținerea ipotezei precum că hiperglicemia este un factor favorabil în inducerea sintezei ROS în celulele endoteliale placentare [80].

Condițiile hiperglicemice în care se află celulele endoteliale, induse de diabetul matern, induc creșterea expresiei eNOS pentru a sintetiza NO, datorită activării fosforilării rezidului de serină (Ser<sup>1177</sup>). Unii autori susțin ideea că nu se știe sigur dacă are loc și fosforilarea rezidului treoninei (Thr<sup>495</sup>) din cauza că nu a fost evaluată fosforilarea la acest nivel



în cazul GDM. Activitatea eNOS are nevoie de interacțiunea  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulină (CaM) pentru sinteza NO. Complexul CaM are nevoie de  $\text{Ca}^{2+}$ -protein kinaza II dependentă de calmodulină (CaMKII) pentru activarea eNOS, deoarece aceasta determină creșterea concentrației intracelulare de  $\text{Ca}^{2+}$ .

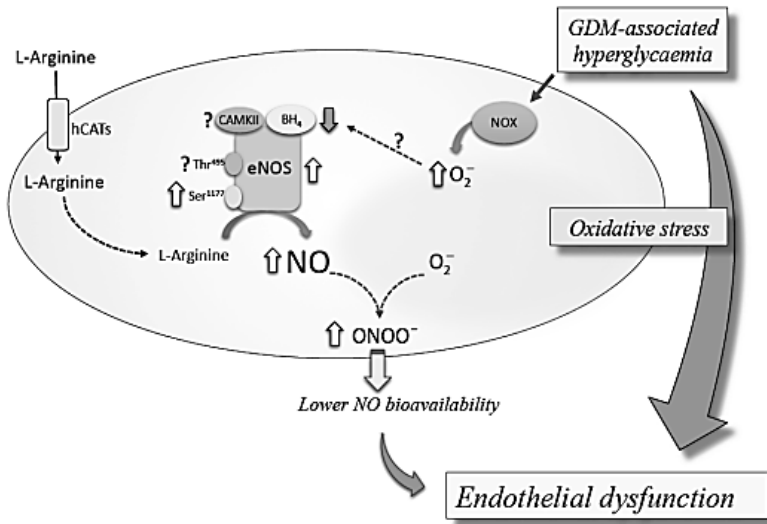
Se crede că CaMKII participă în reglarea expresiei și activității eNOS de către stresul oxidativ. Într-un studiu, s-a determinat că agoniștii vasoactivi, care induc creșterea de  $\text{Ca}^{2+}$  în celulele endoteliale a venei ombilicale fetale, cresc concentrația de NO în endoteliu. De asemenea, la o concentrație bazală intracelulară de  $\text{Ca}^{2+}$ , insulina fosforilează serin/treonin protein kinaza AKT printr-un mecanism dependent de PI3K, toate acestea conducând la activarea eNOS. Astfel, s-a emis ipoteza că are loc o activare independentă a  $\text{Ca}^{2+}$  a eNOS în endoteliul fetoplacentar [35].

### ***5.2.3. Formarea de peroxinitrit (ONOO<sup>-</sup>) în celulele endoteliale placentare***

Creșterea activității eNOS, în endoteliul fetoplacentar, conduce la generare crescută de NO, care odată cu formarea ROS din hiperglicemia maternă induce formarea de peroxinitrit (ONOO<sup>-</sup>), format prin reacția anionului superoxid ( $\text{O}_2^-$ ) cu oxidul nitric (NO). Sinteza ONOO<sup>-</sup> din acești intermediari ( $\text{O}_2^-$  și NO) este mai rapidă aproximativ de 10 ori decât degradarea de către SOD a  $\text{O}_2^-$  la  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ce induce creșterea  $\text{O}_2^-$  și NO. ONOO<sup>-</sup> posedă o funcție puternică oxidantă și este un agent de nitrare, inducând daune celulelor, DNA-ului și proteinelor. În urma formării de ONOO<sup>-</sup> are loc nitrozilarea proteinelor și scăderea biodisponibilității NO în țesutul placentar. ONOO<sup>-</sup> este capabil de a forma 3-nitrotirozină prin modificarea post-tranlațională a reziduurilor de tirozină de pe proteine, fenomen numit nitrarea proteinelor. În sarcina fără diabet, 3-nitrotirozina la fel poate fi implicată, dar este cu mult mai crescută în celulele endoteliale placentare la pacientele însărcinate cu diabet zaharat. Acest fenomen de nitrare a proteinelor poate induce pierderea activității catalitice, a legăturilor intermoleculare, degradare crescută sau scăderea expresiei enzimelor și a transportatorilor de transducție a semnalelor, spre exemplu cum ar fi nitrarea protein kinazei activată mitogen p-38 (p38MAPK) [43].

$\text{O}_2^-$  și ONOO<sup>-</sup> contribuie, de asemenea, la starea oxidativă în endoteliul

vascular prin oxidarea tetrahidrobiopterinei (BH<sub>4</sub>) la dihidrobiopterină (BH<sub>2</sub>), ceea ce generează O<sub>2</sub><sup>-</sup> din eNOS. BH<sub>4</sub> are rol în legarea L-Argininei și în transferul de electroni. În lipsa de BH<sub>4</sub>, nu are loc legarea de situsul său specific, devenind acceptor de electroni O<sub>2</sub>, ca rezultat formându-se O<sub>2</sub><sup>-</sup>, și, în final, producția de NO și efectele sale biologice în endoteliul vascular scad [104]. Mecanismele biochimice care induc disfuncția endotelială fetoplacentară în sarcina cu diabet zaharat tip II sunt prezentate în Figura 9.



**Figura 9.** Mecanismele biochimice care induc disfuncția endotelială fetoplacentară în sarcina cu diabet zaharat tip II. Rolul potențial al O<sub>2</sub><sup>-</sup> de a reduce nivelul BH<sub>4</sub> și rolul CAMKII în inducerea scăderii biodisponibilității NO este neclar și este bazat pe studii experimentale (semnul „?”) [104].

### 5.3. Disfuncția endotelială în dislipidemia maternă indusă de diabetul zaharat

#### 5.3.1. Importanța colesterolului în susținerea creșterii fetale și transportul lui prin bariera placentară

Colesterolul este o componentă importantă a membranelor celulare și joacă un rol deosebit în semnalizarea celulară, de aceea are un rol deosebit în dezvoltarea fetală. Colesterolul este esențial pentru mielinizare,

dezvoltarea sistemului nervos fetal. De asemenea, acesta este precursor în biosinteza acizilor biliari, a metabolitului activ al vitaminei D<sub>3</sub> - calcitriol, hormonilor sexuali, precum: testosteronul, estradiolul, androsteronul, progesteronul, hormonilor corticosuprarenali: aldosteron și cortizol etc.

Colesterolul fiind precursor în sinteza progesteronului este implicat în menținerea sarcinii. Ulterior, odată cu implantarea ovulului în peretele uterin, colesterolul este esențial în embriogeneza ulterioară. Este implicat în cele mai importante căi de semnalizare în timpul embriogenezei, deoarece activează proteinele sonic hedgehog (SHH) [11].

Proteinele SHH sunt implicate în migrarea celulelor crestei neurale, de care va depinde, ulterior, dezvoltarea sistemului nervos, cardiovascular, osos și urogenital. De aceea, din considerentul că, în timpul embriogenezei, colesterolul matern este principala sursă pentru făt, perturbările în căile de transport al colesterolului sau lipsa de colesterol matern pot conduce la anomalii congenitale [5].

Fătul posedă capacitatea de sinteză a colesterolului în mod endogen, dar placenta transportă și colesterolul, din circulația maternă către făt, prin lipoproteinele cu densitate mică (LDL), lipoproteinele de densitate mare (HDL) și lipoproteinele de densitate foarte mică (VLDL). Mai multe studii au demonstrat că placenta umană are nevoie de mai mult de 1 g de colesterol pe zi pentru a facilita creșterea fetală și produce aproximativ 400 mg de steroizi sexuali din colesterol pe zi. În sarcina fiziologică, concentrațiile mari de estrogeni materni și rezistența la insulină stimulează producția hepatică de VLDL și măresc concentrațiile de TAG și colesterol, oferind o rezervă suficientă de colesterol pentru celulele placentare [117].

Ca și în cazul altor nutrienți, pentru a ajunge în circulația fetală, colesterolul matern trebuie să traverseze cele două straturi de celule placentare, primul strat constituie celulele trofoblaste, iar al doilea – celulele endoteliale. Începând cu aproximativ a 8-a săptămână de sarcină, trofoblastul exprimă receptori pentru lipoproteine, cum ar fi receptorul LDL, receptorul VLDL, receptorul scavenger clasa B tip I (SR-BI) pentru HDL și LDL oxidat (ox-LDL). După ce pătrunde în celulele trofoblastice, colesterolul ajunge la membrana bazală și la matricea extracelulară pentru a trece în celulele endoteliale, dar nu se cunosc cu exactitate mecanismele [62].

Ulterior, furnizarea către circulația fetală are loc prin mecanisme de eflux al colesterolului, ce includ difuzia pasivă și căile mediate de ABCA<sub>1</sub> și ABCG<sub>1</sub>. ABCA<sub>1</sub> și ABCG<sub>1</sub> se găsesc ambele pe partea maternă, cât și fetală a placentei, dar conform rezultatelor studiilor efectuate, ABCA<sub>1</sub> este mai abundent exprimată în partea maternă, pe când ABCG<sub>1</sub> pe partea fetală a placentei [32].

Ulterior, ABCA<sub>1</sub> reglează efluxul de colesterol către acceptorii de colesterol, apolipoproteinele ApoA-I și ApoE, pe când efluxul de colesterol la HDL fetal este reglat de către ABCG<sub>1</sub>. Aceste date sugerează că transportul colesterolului prin placenta umană se aseamănă cu alte țesuturi ce pot metaboliza colesterolul, spre exemplu hepatocitele [5].

### ***5.3.2. Asocierea hipercolesterolemei materne cu „ipoteza fetală a aterosclerozei”***

O caracteristică a diabetului zaharat reprezintă dislipidemia, care presupune niveluri crescute de TGA (hipertrigliceridemie) și de colesterol în sânge (hipercolesterolemie), cu creșterea fracției LDL și scăderea fracției HDL a colesterolului. Hipercolesterolemia maternă va determina un transport crescut de colesterol către circulația fetoplacentară și acest fenomen a fost asociat cu disfuncția endotelială fetală [88]. Deși colesterolul este indispensabil fătului în creștere, transportul exagerat al acestuia prin placenta va crește riscul de ateroscleroză la făt, fenomen numit „programare fetală”, ce se referă la influența mediului intrauterin asupra dezvoltării patologiilor ulterioare pe parcursul vieții. În ultimul timp, se atrage atenția asupra acestui mecanism, fiind mai frecvent asociat cu dezvoltarea bolilor cronice, cum ar fi diabetul zaharat, patologiile cardiovasculare și sindromul metabolic. În acest context, s-a constatat că stresul oxidativ în circulația fetală și în celulele endoteliale placentare, caracteristic diabetului zaharat în sarcină, predispune la o disfuncție endotelială macro- și microvasculară placentară, care, conform celor mai recente studii, poate fi considerat un marker precoce al aterosclerozei fetale, de asemenea, poate influența procesul aterosclerotic ulterior în timpul vieții și programarea intrauterină a fătului către boli cardiovasculare [63].

Disfuncția endotelială este o premisă pentru dezvoltarea aterosclerozei, iar studiind corelația dintre aceste două fenomene, s-a cercetat grosimea

intimă-medie (IMT) a aortei și a arterei ombilicale la nou-născuții din sarcinile complicate cu diabet zaharat. IMT reprezintă o metodă neinvazivă de evaluare a peretelui arterial, ce presupune măsurarea tunicii intime și tunicii medii, cele două straturi interioare ale peretelui arterial. S-a stabilit o creștere IMT a aortei fetale și un conținut semnificativ crescut de lipide, aceștia fiind considerați markeri ai aterosclerozei subclinice [13].

Rezultatele obținute în studiul condus de Visentin S. et al. indică faptul că o creștere a IMT aortale poate fi asociat cu procesul de remodelare vasculară, întrucât s-a observat că disfuncția endotelială precoce, alterarea vasodilatației și inflamația cronică, care persistă începând cu viața intrauterină a fătului, conduce la rigidizarea prematură a vaselor și ar putea determina, la vârsta adultă, hipertensiune arterială și nefropatii. De asemenea, s-a observat microalbuminurie mai mare și dimensiuni mai mici ale rinichilor la fetușii cu IMT mai mare [110].

### ***5.3.3. Hipercolesterolemia maternă și calea de semnalizare L-Arginina/ NO***

#### **Expresia și activitatea eNOS în condiții de hipercolesterolemie maternă**

Nivelul crescut de colesterol total și ox-LDL influențează funcția endotelială prin reducerea biodisponibilității NO, ce funcționează ca vasodilatator, și creșterea expresiei vasoconstrictorilor, producând disfuncția endotelială, iar aceste fenomene au fost asociate cu modificări moleculare în reglarea și activitatea componentelor căii de semnalizare L-Arginina/NO. Hipercolesterolemia este asociată cu reducerea expresiei eNOS, mecanism care este reversibil prin utilizarea statinelor, care ar normaliza nivelul de colesterol. Hipercolesterolemia afectează expresia eNOS în HUVEC expuse la concentrații mari de LDL colesterol. Mecanismele care ar explica scăderea eNOS de către creșterea LDL colesterol nu sunt pe deplin elucidate, dar se crede că sunt legate de inhibarea transcripțională și reducerea stabilității RNAm al eNOS [62].

Se cunoaște că eNOS este activată de către complexul  $Ca^{2+}$ -Calmodulină (CaM), care perturbă interacțiunea dintre eNOS-caveolină. Caveolinele sunt o familie de proteine membranare: Cav-1 și Cav-2, fiind

exprimate în majoritatea celulelor, și Cav-3, considerată izoformă specifică mușchilor. Asocierea eNOS și Cav-1 permite menținerea în stare inactivă a eNOS [23].

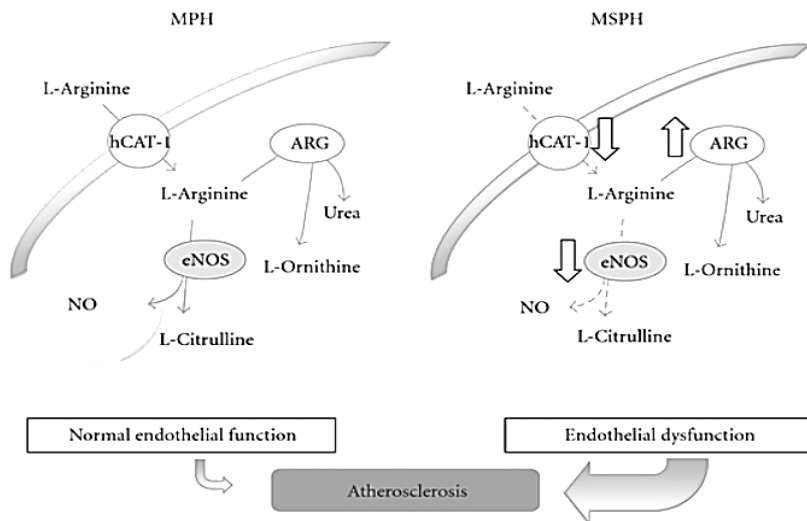
Cav-1, modulând celulele inflamatorii, atât prin infiltrație, cât și prin proliferare în plăci, posedă un efect proaterogen. În acest context, s-a demonstrat că colesterolul poate regla expresia Cav-1, crescând formarea complexelor eNOS-caveolină, scăzând în acest fel producția de NO [84].

### **Transportul L-Argininei și expresia arginazelor**

Hipercolesterolemia poate conduce la incapacitatea endoteliului de a prelua și metaboliza aminoacidul cationic L-Arginina, care este precursorul sintezei de NO, ce are loc cu ajutorul eNOS. Scăderea transportului de L-Arginină poate fi rezultatul scăderii expresiei sau modificării localizării celulare a hCAT-1. hCAT-1 reprezintă un transportator specific de arginină pentru eNOS. Studiile experimentale pe endoteliul aortic al șobolanilor cu hipercolesterolemie au demonstrat că are loc reducerea transportului L-Argininei, prin schimbarea post-transcripțională a hCAT-1, posibil cu implicarea protein kinazei C. De asemenea, celulele endoteliale aortice fetale expuse la ox-LDL rezultă în scăderea expresiei intracelulare a L-Argininei, fenomen ce se poate explica prin reglarea diminuantă post-translațională a hCAT-1 și prin scăderea funcției transportatoare a acestuia [63, 68].

Arginaza este o metaloenzimă ce conține mangan (Mn) care hidrolizează L-Arginina în uree și L-ornitină. Se cunosc două izoforme distincte, arginaza I și arginaza II, care sunt exprimate în tot organismul. Ambele izoforme se găsesc în celulele endoteliale, dar totuși expresia poate varia atât în funcție de vas, cât și de specie. Arginaza concurează cu eNOS pentru L-Arginină, care reprezintă substratul lor comun, astfel, creșterea activității arginazelor scade sinteza de NO, contribuind la disfuncția endotelială, un mecanism important în dezvoltarea aterosclerozei. Studiile experimentale pe celulele endoteliale aortice de șoareci și în celulele endoteliale aortice au demonstrat legătura dintre hipercolesterolemie și expresia arginazei I și II, unde expunerea la ox-LDL a rezultat supraexpresia arginazelor și reducerea eNOS, fenomen care

rezultă în scăderea NO [82]. Mecanismele biochimice descrise mai sus sunt evidențiate în Figura 10.



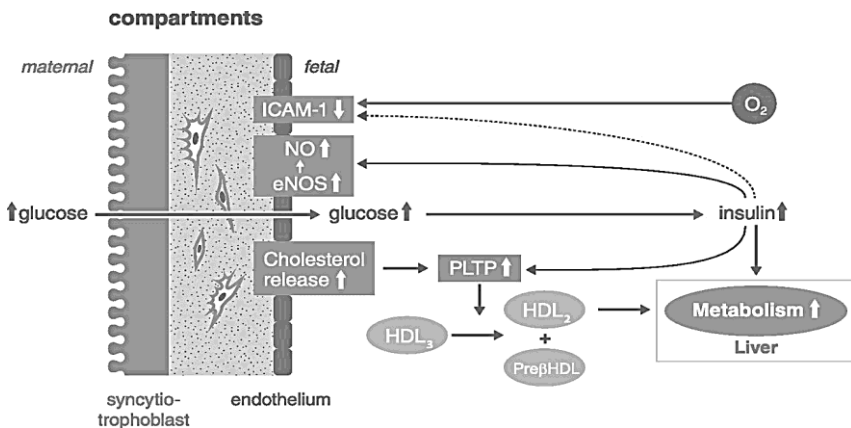
**Figura 10. Ipoteza „programării fetale a aterosclerozei”, explicată prin alterarea căii de semnalizare endoteliale L-Arginină/NO din hipercolesterolemia suprafiziologică maternă (MSPH) observată în sarcina cu diabet zaharat. MPH – hipercolesterolemie fiziologică maternă [63].**

#### **5.3.4. Capacitatea de adaptare placentară cu scopul prevenirii formării plăcilor aterosclerotice**

Placenta reacționează la „semnalele de suferință” fetală prin a-și susține propria funcție adecvată și pentru a proteja fătul. S-a determinat că există un sistem foarte eficient de îndepărtare a colesterolului liber din celulele endoteliale fetoplacentare și din circulația fetoplacentară pentru a evita hipercolesterolemia fetală, în condiții de GDM. Acest mecanism constă în faptul că oxidarea colesterolului indus de ROS cu formarea oxisterolilor circulanți și intraendoteliali are ca rezultat supra-reglarea a doi transportatori de eflux de colesterol (ABCA<sub>1</sub>, ABCG<sub>1</sub>) în sarcinile diabetice, comparativ cu sarcinile normale. Efluxul de colesterol din celulele endoteliale este, de asemenea, îmbunătățit prin expresia crescută a proteinei de transfer al fosfolipidelor (PLTP), indusă de insulină. Aceste adaptări servesc ca mecanisme ce evită efectele toxice

intracelulare ale colesterolului și, prin urmare, mențin funcționarea celulelor endoteliale. PLTP mediază transferul de PL (fosfolipide) între particulele de HDL, aceasta posedă afinitate către HDL-urile bogate în TAG și transferă PL între particulele de HDL. Astfel, contribuie la fuziunea acestora și generează specii mai mari de HDL, PLTP inducând convertirea HDL-3 (lipoproteina 3 cu densitate mare) în HDL-2 (lipoproteina 2 cu densitate mare). La rândul său, pre-β HDL, cunoscut ca un acceptor de colesterol, poate prelua colesterolul din celulele endoteliale. Ulterior, majoritatea HDL-2 este transportată la ficatul fătului, iar colesterolul va fi transformat în acizi biliari [29].

Un al doilea mecanism de evitare a hipercolesterolemiei fetale și formarea plăcilor aterosclerotice implică molecula de adeziune intercelulară (ICAM-1), care este exprimată pe suprafața celulelor endoteliale fetoplacentare. ICAM-1 induce aderența leucocitelor la celulele endoteliale, care apoi migrează în spațiul subendotelial. Acest mecanism joacă un rol esențial în componenta inflamatorie a aterosclerozei. S-a dovedit, conform studiilor efectuate, că insulina inhibă expresia ICAM-1 prin stimularea sintezei de oxid nitric endotelial (eNOS) și a oxidului nitric (NO),



**Figura 11.** Mecanismele biochimice prin care are loc adaptarea placentară pentru a preveni formarea plăcilor aterosclerotice la făt. Săgeata punctată semnifică efectul inhibitor al insulinei fetale asupra ICAM-1, săgeata continuă reprezintă efectul stimulator asupra expresiei PLTP, eNOS și NO [29].



oferind ateroprotecție. Totuși, este important de remarcat faptul că efectele protectoare placentare au o capacitate limitată, întrucât ele pot fi depășite de metabolismul excesiv derivat din supranutriția maternă, asociat cu diabetul zaharat, hipercolesterolemie, obezitate, sau în combinație cu ambele [30].

## 5.4. Hipervascularizarea placentară în diabetul zaharat

### 5.4.1. Vasculogeneza și angiogeneza placentară

Placenta este foarte vascularizată, iar aceasta are loc cu scop de a asigura transferul oxigenului și nutrienților, în mod adecvat fătului. Dezvoltarea vasculară placentară este dependentă de factorii pro- și antiangiogenici și decurge în două etape importante. Prima etapă este numită vasculogeneză, ea începe aproximativ în zilele 21-22 după concepție și presupune formarea rețelei vasculare, prin diferențierea celulelor progenitoare mezenchimale pluripotente în celule endoteliale.

Vasculogeneza cuprinde trei etape:

1. mobilizarea hemangioblastelor și angioblastelor de către factorul de creștere a fibroblastelor (FGF);
2. asamblarea vaselor primordiale indusă de factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF);
3. tranziția de la vasculogeneză la angiogeneză prin activarea receptorilor specifici (FGF și VEGF) [86].

Formarea vaselor sangvine placentare începe cu celulele precursorare derivate mezodermic, cu formarea capilarelor primitive. Are loc diferențierea *in situ* a celulelor stem hemangiogenice, provenite din celulele mezenchimale pluripotente. Ulterior, acestea se diferențiază în celule stem hemangioblastice, precursori ai celulelor angioblaste, care se diferențiază în celule endoteliale și la celulele hemangioblaste, care sunt progenitoare celulelor hematopoietice. Formarea vascularizației fetale a placentei derivă din formarea locală *de novo* a capilarelor din celule precursorare mezenchimale din vilozitățile placentare [116].

A doua etapă continuă cu angiogeneza, care continuă după ziua 32 de la concepție până la finalizarea sarcinii. Acest proces presupune

formarea noilor vase sangvine pornind de la cele preexistente. Capilarele vilooase se formează din celulele hemangioblastice până în jurul săptămânii a 10-a–a 12-a de gestație, iar după acest termen capilarele formează sinusoide, care străbat trofoblastul, formând membrana sincițio-capilară. Ulterior, se desfășoară circulația fetoplacentară primitivă, când tuburile endoteliale vilooase contactează cu vasele alantoide fetale. Formarea rețelei vasculare placentare reprezintă un proces vasculogen și angiogen ce este reglat, pe tot parcursul sarcinii, de către factorii angiogenici derivați din celulele placentare, cum ar fi trofoblastele, pericitele, celulele Hofbauer și celulele endoteliale. Angiogeneza susține formarea vilozităților în placenta timpurie, iar în al doilea și al treilea trimestru de sarcină promovează maturarea continuă a vilozităților terminale, remodelarea continuă a angiogenezei. O angiogeneză defectuoasă poate rezulta într-o placentă incapabilă de a susține un flux sangvin adecvat către placentă, ceea ce poate conduce la diferite complicații pentru făt, cum ar fi restricția creșterii uterine [64, 86].

Diabetul zaharat matern influențează dezvoltarea vasculară placentară. S-a stabilit că există diferențe în vascularizația placentară în funcție de tipul diabetului în timpul sarcinii, care poate fi: diabet pregestațional (PGDM): tip 1 sau tip 2 ori diabet gestațional (GDM). Aceste diferențe se evidențiază din cauza că conțiază anume în ce etape de formare a vascularizației placentare intervin tulburările metabolice diabetice materne. PGDM poate influența întreaga dezvoltare placentară, deoarece acesta este prezent de la începutul sarcinii și corespunde cu etapa de vasculogeneză. GDM presupune orice grad de intoleranță la glucoză cu debut sau prima dată descoperit în timpul sarcinii, iar manifestările clinice apar la sfârșitul trimestrului II. De aceea, se consideră că GDM poate interveni doar în etapele de dezvoltare placentară care apar mai târziu, cum ar fi angiogeneza și remodelarea microvasculară [22].

S-a dovedit că GDM induce imaturitatea vilozităților placentare cu reducerea ramurilor vilozităților terminale și creșterea numărului capilarelor în vilozități. Creșterea numărului de capilare în vilozități determină limitarea fluxului de sânge în spațiul intervilos, iar în acest mod schimbul de nutrienți și gaze dintre mamă și făt suferă modificări [68].

La vizualizarea macroscopică a placentei diabetice se evidențiază dimensiuni mai mari, edemațiere, atașare de cordon, mărire în dimensiuni. Mai multe studii raportează că dimensiunea placentară poate fi asociată direct cu hiperglicemia maternă [59].

#### **5.4.2. Hipoxia fetală – principalul factor proangiogenic**

Odată cu instalarea sarcinii, scăderea nivelului de  $O_2$  este o condiție fiziologică și susține dezvoltarea placentară și embrionară, întrucât hipoxia fiziologică influențează factorii proangiogeni prin reglarea transcripției, stabilității RNAm și a translației. Totuși, spre sfârșitul primului trimestru de sarcină, nivelul de  $O_2$  fetoplacentar crește. Modificările induse de diabetul matern, indiferent de tipul său: GDM sau PGDM, au aceeași origine de la care pornesc și suferințele fetale, și anume hiperglicemia maternă, care induce hiperglicemia fetală. În același timp, odată cu secreția insulinei de către pancreasul fetal la sfârșitul primului trimestru, se instalează hiperinsulinemia fetală, iar ambele modificări metabolice vor stimula metabolismul fetal. Ca urmare, se susține ideea că are loc și o creștere a necesităților fetale de  $O_2$ , care pot induce hipoxia fetală cronică [76].

Hipoxia reprezintă un puternic factor proangiogenic, de aceea hipoxia fetală crește vasculogeneza și angiogeneza placentară prin creșterea expresiei factorilor proangiogeni. Factorii ce sunt reglați de hipoxia cronică fetală sunt: VEGF, PlGF, FGF-2, EPO [52].

Rezultatele cercetărilor actuale reflectă asocierea factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) cu diabetul zaharat în sarcină. Hipoxia induce stimularea multiplelor gene sensibile la hipoxie prin heterodimerizarea factorului-1 $\beta$  inducibil de hipoxie (HIF-1 $\beta$ ). HIF-1 $\beta$  va regla, în acest mod, transcripția genelor angiogene din placenta, inclusiv VEGF. În condiții de hipoxie, VEGF se leagă de ligandul MMP-9 și de membrană și induce angiogeneza, prin mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale. De asemenea, s-a stabilit că valorile VEGF din sângele venos ombilical poate sugera perturbări ale glicemiei fetale. Molecula de adeziune intercelulară (ICAM-1) este corelată pozitiv cu expresia VEGF, întrucât, conform studiilor efectuate, VEGF poate fi folosit pentru aprecierea gradului de inflamație vasculară în GDM [9].

Factorul 2 de creștere a fibroblastelor (FGF-2) este mai exprimat în mediul cu O<sub>2</sub> scăzut al placentei în primul trimestru, în comparație cu sfârșitul gestației. Într-un studiu, s-a determinat o creștere a FGF-2 în serul matern, din cordonul ombilical și lichidul amniotic în sarcinile care evoluau pe fond de diabet matern. Este relevant faptul că concentrația de FGF-2 a fost corelată cu greutatea fetală și placentară, ceea ce sugerează ideea că FGF-2 poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea macrosomiei și la creșterea greutății placentare, prin fenomenul de hipervascularizare [13].

Conform studiilor efectuate, s-a determinat că eritropoietina (EPO) este crescută în circulația fetală în sarcinile afectate de diabet, efecte mediate, la fel, de hipoxia intrauterină fetală. EPO mediază procesul de eritropoieză la făt, iar până la termenul de 30 de săptămâni de sarcină EPO fetală este sintetizată de către ficat, iar după acest termen rinichii preiau această funcție. Ținând cont de faptul că EPO maternă nu poate traversa bariera placentară, nivelul plasmatic al EPO fetale poate aprecia oxigenarea acestuia. În condiții de hipoxie cronică, crește nivelul EPO din sângele ombilical și lichidul amniotic și se consideră că acesta este un mecanism de protejare a organelor vitale, precum ar fi sistemul nervos. Pe lângă rolul său în eritropoieză, EPO poate influența și vascularizarea placentară, în condiții de hipoxie. EPO își exercită acțiunile sale prin receptorii săi specifici, EPOR, care se găsesc în vasele fetoplacentare. Astfel, celulele endoteliale placentare sunt o țintă pentru efectele induse de EPO. Studiile experimentale pe șoareci au determinat că EPO își mediază acțiunile proangiogenice prin reglarea modulatorie a VEGF-R, care este crescut în placenta diabetică [48].

Conform unui studiu, creșterea nivelului de glucoză în HUVEC induce concentrația redusă a O<sub>2</sub> și creșterea lactatului. Aceste schimbări nu au fost evidențiate în artera ombilicală, de aceea se consideră că placenta diabetică consumă un nivel sporit de O<sub>2</sub>. Prin urmare, placenta în diabetul zaharat matern va încerca să compenseze această necesitate crescută de O<sub>2</sub> prin fenomenul de hipervascularizare placentară. Au fost depistate schimbări placentare semnificative atât structurale, cât și funcționale, ce provin din necesitatea metabolică crescută, ce generează, ulterior, starea relativă de hipoxie fetală. În susținerea acestei idei survin

datele obținute din studiul placentelor diabetice, cum ar fi: leziunile degenerative, ca necroza fibrinoidă, leziunile vasculare, ca corangioza, cât și semnele analizate microscopic, de hipervascularizare placentară, precum imaturitatea viloză și existența de eritrocite fetale nucleate [30].

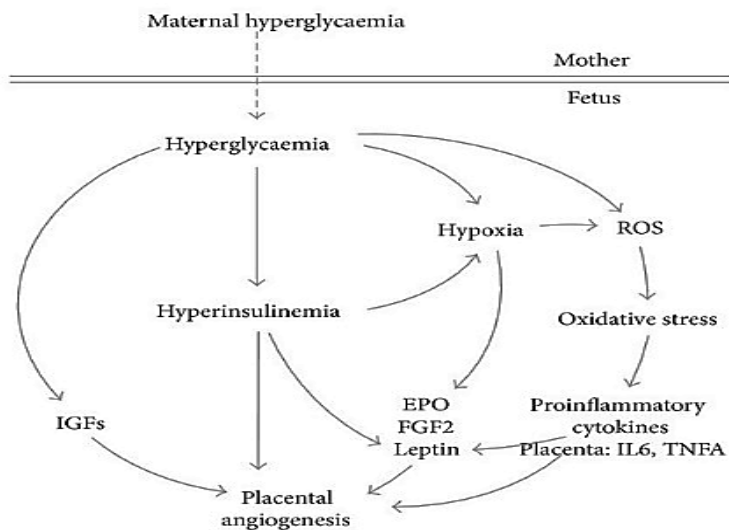
#### **5.4.3. Rolul hiperglicemiei și hiperinsulinemiei fetale în inducerea angiogenezei placentare**

Modificările vasculare placentare pot fi induse, pe lângă hipoxie, și direct de hiperglicemia maternă, întrucât aceasta va crea un mediu intrauterin proinflamator și va conduce la tulburări ale citokinelor. Hiperglicemia reprezintă forța motrică de generare a ROS, prin stimularea metabolismului glucozei și a lanțului respirator mitocondrial și prin formarea AGE. Stresul oxidativ contribuie la inducerea factorilor proinflamatori, cum ar fi: IL-6 și TNF- $\alpha$ . Hiperglicemia contribuie la exprimarea IL-6 și TNF- $\alpha$  în trofoblaști, afectând angiogeneza placentară, în mod paracrin [50].

IL-6 este un membru al familiei de citokine IL-6, ce contribuie în multiple procese fiziologice, cum ar fi dezvoltarea organelor, răspunsul în faza acută a inflamației, răspunsurile imune și reglarea metabolică. IL-6 se leagă de receptorii săi și, ulterior, activează prin calea de semnalizare JAK/STAT. Nivelul de IL-6 este semnificativ crescut la pacientele cu diabet zaharat, caracterizând o stare de inflamație cronică, subclinică, numită și „metainflamație” [84].

Factorul de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) este o citokină proinflamatoare, derivată din monocite și macrofage, care participă la reglarea proceselor metabolice celulare. S-a demonstrat că IL-6 și TNF- $\alpha$  sunt implicate în reglarea procesului de angiogeneza placentară, prin faptul că pot induce legarea de DNA a factorului-1 $\beta$  inducibil de hipoxie (HIF-1 $\beta$ ) și în acest mod stimulează transcripția genelor pentru factorii proangiogenici placentari [22]. Aceste mecanisme sunt reprezentate schematic în Figura 12.

Hiperinsulinemia fetală, pe lângă toți factorii descriși mai sus, la fel, poate regla angiogeneza celulelor endoteliale feto-placentare. Studiile *in vivo* și *in vitro* au demonstrat că insulina din cordonul fetal se poate corela pozitiv cu suprafața capilară placentară în trimestrul 3 de sarcină. Insulina poate acționa asupra placentei, prin intermediul receptorilor de insulină



**Figura 12. Schema mecanismelor biochimice prin care hiperglicemia fetală, hiperinsulinemia și hipoxia pot induce hipervascularizarea placentară în sarcina cu diabet zaharat [25].**

exprimați la nivelul endoteliului fetoplacentar. Modificările hipervascularizației placentare sunt mult mai evidente cu cât fătul exprimă un nivel de insulină mai mare. Insulina se leagă de receptorul său specific INSR, acest fapt conduce la autofosforilarea acestuia și la fosforilarea ulterioară a IRS1. IRS1 acționează ca un mesager între receptorul de insulină și proteinele de semnalizare ulterioare, cum este PI3K. PI3K va induce generarea de PIP3. În continuare, PIP3 servește ca o platformă de ancorare pentru proteinele AKT care sunt implicate în această cascadă de semnalizare. AKT, prin fosforilarea sa, activează eNOS, generând oxid nitric (NO). În același timp, activează Rac1, care posedă un rol deosebit în angiogeneza stimulată de insulină în celulele endoteliale placentare. În concluzie, insulina poate juca un rol important în reglarea vascularizării și dezvoltării placentare, influențând calea PI3K/AKT/eNOS/NO și activarea Rac1 în aval [46, 50].

## 6. IMPACTUL DIABETULUI MATERN ASUPRA DEZVOLTĂRII COMPLICAȚIILOR NEONATALE

### 6.1. Cardiomiopatia hipertrofică fetală

În embrionul în curs de dezvoltare, inima reprezintă primul organ care devine funcțional. Începând cu zilele a 18-a–a 19-a de gestație are loc procesul de cardiogeneză. Funcția cea mai importantă a inimii de a pompa sângele începe cu ziua a 22-a de gestație. Prin urmare, este rezonabilă acceptarea conceptului că evenimentele timpurii care au loc în timpul dezvoltării fetale pot determina consecințe de lungă durată asupra anatomiei, funcționării și metabolismului inimii [55].

Cardiomiopatia hipertrofică este cea mai întâlnită patologie la sugarii mamelor diabetice, după *ductus arterios persistent*, întrucât este diagnosticată în până la 40 % din cazuri la scanarea ecocardiografică. Hipertrofia cardiacă cel mai des include hipertrofia septală sau obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng. Această patologie este, de regulă, asimptomatică, întrucât aproximativ doar 12 % dintre sugari prezintă simptome. Cu toate acestea, poate determina consecințe pe termen lung sugarilor, cum ar fi: disfuncție cardiacă sistolică și diastolică [39, 78].

Hiperglicemia cronică intrauterină induce hiperinsulinemie fetală cronică reflexă, care induce creșterea greutateii corporale totale și organomegalie selectivă, evenimente datorate hipertrofiei țesuturilor sensibile la insulină, inclusiv inima. De asemenea, are loc creșterea expresiei și afinității receptorilor de insulină (INRS), ceea ce conduce la proliferarea și hipertrofia cardiomiocitelor. Conform studiilor efectuate, s-a observat că inima fetală suferă hipertrofie, îndeosebi în cadrul trimestrelor doi și trei de sarcină, în comparație cu feteșii sarcinilor fără diabet. Un alt studiu susține ideea, că hipertrofia ventriculară poate surveni și mai devreme, înainte de 20 de săptămâni de gestație [1, 85].

Receptorul de insulină (INRS), în prezența insulinei, fosforilează proteinele substrat ale receptorului de insulină (proteinele INRS) care activează două căi principale de semnalizare: fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K)–AKT/protein kinaza B(PKB), calea responsabilă pentru majoritatea acțiunilor metabolice ale insulinei și calea protein kinazei

activate de mitogen (MAPK), care reglează expresia unor gene cu rol în creșterea și diferențierea celulelor. Insulina este cunoscută doar pentru efectele sale metabolice, iar inima este o țintă importantă pentru insulină. În cardiomiocite, receptorii de insulină sunt prezenți la o densitate asemănătoare cu alte țesuturi sensibile la insulină. La sfârșitul gestației, receptorii de insulină (INRS)/IGF-1 sunt exprimați în proporții mai mari pe cardiomiocitele fetale și, prin urmare, există susceptibilitate fetală ridicată în eșecul de a regla receptorii de insulină la concentrații mari de insulină [78].

Prin urmare, hiperinsulinemia fetală cronică determină creșterea masei cardiace datorită numărului mai mare de nuclei miocardici și hipertrofiei fibrelor miocardice secundar creșterii sintezei proteinelor, independent de cantitatea de depunere de glicogen, datorat prezenței crescute a receptorilor de insulină în inima fetală [1].

Receptorii IGF-1 (factorul de creștere similar de tip insulenic 1) sunt prezenți în miocardul fetal și adult. Astfel, inima reprezintă o țintă importantă pentru IGF-1. Studiile clinice și experimentale sugerează că IGF-1 joacă un rol-cheie în creșterea cardiacă normală. În cardiomiocitele de șobolan neonatal, IGF-1 induce hipertrofia cardiacă și inhibă apoptoza cardiomiocitelor [9, 78].

## **6.2. Sindromul de detresă respiratorie**

### ***6.2.1. Surfactantul pulmonar: structură și funcție***

În maturarea pulmonară sunt implicate 5 etape de dezvoltare: embrionară, pseudoglandulară, canaliculară, saculară și alveolară. Finalizarea fiecărei etape este deosebit de importantă, pentru că implică dezvoltarea structurală, cât și a componentelor surfactantului. Surfactantul pulmonar reprezintă un complex compus din fosfolipide (90 %) și proteine specifice (10 %), produs de celulele epiteliale alveolare de tip 2 (AEC2). Componentele lipidice ale surfactantului sunt fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerolul (PG) și fosfatidilinoitolul (PI). Deși fosfolipidele sunt componenta majoră a surfactantului, cele patru proteine ale surfactantului joacă un rol critic în sinteza și funcționarea acestuia. Aceste patru proteine sunt: proteina surfactant A (SP-A), SP-B, SP-C, SP-D. Funcția



surfactantului pulmonar este de a scădea tensiunea superficială alveolară pentru a crește complianța pulmonară și a preveni colapsul alveolar la sfârșitul expirației.

Proteinele surfactantului SP-B, SP-C sunt 2 proteine hidrofobe, care ajută la formarea și stabilizarea stratului lipidic de pe suprafața alveolelor, reducând, astfel, tensiunea superficială și prevenind colapsul alveolar în timpul expirației. SP-A și SP-D sunt componentele tensioactive hidrofile, membre ale unei familii de proteine imune înnăscute, numite și colectine, participând la eliminarea agenților patogeni bacterieni, fungici și virali. SP-A și SP-D au în comun regiunea NH<sub>2</sub>-terminală, asemănătoare colagenului, și un domeniu lectin C-terminal care leagă carbohidrații într-o manieră dependentă de calciu. Locurile de legare pentru domeniile de lectină se găsesc pe suprafețele bacteriene și virale, iar acest fapt explică rolul pe care colectinele îl îndeplinesc în imunitatea înnăscută și adaptativă. De asemenea, proteinele surfactantului intervin în transformările structurale ale corpilor lamelari în mielina tubulară, îndeosebi SP-A și SP-B, în prezența Ca<sup>2+</sup> [109].

Maturarea sistemului de surfactant are loc la sfârșitul gestației, în paralel cu creșterea cortisolului din pre-partum și este fundamental în pregătirea fătului pentru trecerea la viața extrauterină. Tulburarea de maturizare pulmonară fetală este una dintre patologiile frecvente ale nou-născuților din mame cu diabet zaharat, care ulterior la naștere vor dezvolta sindromul de detresă respiratorie (SDR) [69].

SDR, numit anterior boala membranelor hialine (HMD), este un sindrom al copiilor prematuri cauzat de dezvoltarea de insuficiență a producției de surfactant și imaturitate structurală a plămânilor. SDR se întâlnește aproximativ la 1 % dintre nou-născuți și reprezintă principala cauză de deces la prematuri. Această patologie este întâlnită aproximativ de 6 ori mai frecvent la nou-născuții mamelor diabetice decât la mamele nondiabetice [41, 75].

### ***6.2.2. Influența insulinei asupra fosfolipidelor surfactantului pulmonar***

Glucosa este substratul esențial pentru sinteza lipidelor surfactantului, iar receptorul de insulină reglează absorbția acesteia în

celule. Insulina reglează atât absorbția de glucoză de către celule, cât și sinteza de surfactant. Într-un studiu recent, s-a cercetat efectul diferitor concentrații de insulină și glucoză asupra absorbției și metabolismului glucozei și sintezei surfactantului în culturi de celule epiteliale alveolare (AEC2). Studiind AEC2 derivate din plămânul fetal de șobolan la 18 zile de gestație cultivate în diferite concentrații de insulină și glucoză, s-a ajuns la concluzia că la adăugarea a 10 unități/mL de insulină se atestă o creștere cu 35 % a sintezei PC-ei surfactantului, însă la adăugarea a 100 de unități/mL de insulină scade sinteza PC. Aceste rezultate indică și confirmă faptul că un nivel fiziologic de insulină joacă un rol de hormon stimulator în sinteza surfactantului, dar un nivel ridicat de insulină poate inhiba sinteza PC surfactantului. De asemenea, s-a determinat că sugarii cu SDR au un nivel absent sau foarte scăzut de fosfatidilglicerol (PG) [121].

De asemenea, într-un studiu efectuat, s-a dedus că insulina poate acționa indirect prin antagonizarea efectelor stimulative ale cortizolului, glucocorticoizilor endogeni (GCs), în plămâni. În mod normal, maturarea sistemului de surfactant are loc la sfârșitul gestației, în paralel cu creșterea cortizolului. S-a demonstrat că insulina inhibă încorporarea colinei stimulate de GC în fosfolipidele majore ale surfactantului – fosfatidilcolinele [70].

### ***6.2.3. Influența insulinei asupra proteinelor surfactantului pulmonar***

Insulina își execută acțiunile sale fiziologice în organism prin legarea de receptorul insulinic (INSR), care se găsește pe membrana plasmatică a celulelor-țintă. Homeostazia energetică este controlată prin INSR, implicând multiple căi în aval, cum ar fi calea de semnalizare PI3K-AKT, proteinele-cheie implicate fiind fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K) și protein kinaza B (AKT). PI3K catalizează reacția de formare a fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat (PIP3) din fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP2). PIP3, ulterior, fosforilează proteinele din membrana plasmatică, care ajută la colocalizarea substratelor responsabile de mecanismul de amplificare a semnalului insulinic. PI3K este activată de insulină și reglează majoritatea acțiunilor metabolice ale insulinei, controlând, de asemenea, creșterea, diferențierea și supraviețuirea celulelor și sinteza proteinelor [51].

Studiile experimentale pe șobolani demonstrează că insulina induce fosforilarea FOXA2 pulmonară fetală prin calea mediată de PI3K-AKT, afectând nivelurile de SP-B și SP-C. AKT poate fosforila direct factorul de transcripție forkhead box A2 (FOXA2), rezultând eliberarea din nucleu în citoplasmă și inhibând activitatea sa transcripțională. Familia FOX de factori de transcripție posedă multiple funcții în dezvoltarea embrionară, reglarea ciclului celular, metabolismul glucozei și lipidelor și reglarea imunității. De asemenea, familia Fox de factori de transcripție este implicată în dezvoltarea plămânilor, fiind, conform studiilor efectuate, exprimată în ficat, pancreas, țesutul adipos și plămâni. FOXA2 reglează expresia genelor care codifică proteinele surfactantului (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) și enzimele implicate în sinteza și secreția surfactantului. Studiile experimentale pe rozătoare demonstrează că FOXA2 este exprimat în AEC2 pe tot parcursul dezvoltării pulmonare, deși alți cercetători susțin ideea că expresia FOXA2 în plămâni este evidențiată târziu în gestație. Totuși, înlăturarea țintită a genei FOXA2 a fost asociată cu maturarea pulmonară insuficientă și scăderea producerii de surfactant, accentuând rolul important al FOXA2 în dezvoltarea structurală și funcțională pulmonară. De asemenea, s-au determinat celule nedezvoltate, cu depuneri de glicogen și lipide, un număr scăzut de vilozități și corpuri lamelare în plămânii fetali [122].

### **6.3. Hipoglicemia neonatală**

Nou-născuții din mame diabetice, inclusiv diabetul de tip 1 și 2 și diabetul gestațional, reprezintă grupul cu cel mai mare risc de a dezvolta hipoglicemie simptomatică în orele imediat după naștere. Se crede că acest risc metabolic se datorează hiperinsulinismului fetal relativ, manifestat ca un mecanism de feedback pentru echilibrul nivelurilor ridicate de glucoză induse de diabetul matern, și este deosebit de sever în acele cazuri de diabet matern preexistent slab controlat cu nivelurile de HbA1c [98]. Majoritatea studiilor descriu hipoglicemia ca niveluri sub 30-50 mg/dl (1,6-2,8 mmol/l) în primele 24 de ore de viață postnatală și 45-50 mg/dl (2,5-2,8 mmol/l). L) după 24 de ore. Screeningul hipoglicemiei neonatale la toți nou-născuții din mame diabetice a devenit

obligatoriu încă din prima oră de viață, din cauza consecințelor pe termen scurt și lung ale acestor episoade, independent de tipul de diabet matern sau de prezentarea inițială bună și echilibrată la naștere [10].

Comparativ cu martorii de la mame non-diabetice, prevalența episoadelor hipoglicemice în cazul sugarilor mamelor diabetice este de până la 40 %, iar ulterior riscul de consecințe neurologice pe termen lung, dar și riscul imediat de convulsii, comă și chiar deces este, de asemenea, semnificativ mai mare. Episoadele de hipoglicemie pot persista până la o săptămână după naștere, cu o frecvență crescută în primele 4 zile de viață postnatală, până când nivelurile metabolice ale insulinei endogene devin echilibrate [3].

Zona afectată în leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală este în principal cortexul cerebral (celulele nervoase). Glucoza este principalul combustibil energetic pentru creier și este esențială pentru metabolismul și funcționarea neuronilor. ATP-ul este necesar pentru a menține funcționarea adecvată a canalelor ionice, care controlează fluxul de ioni între interiorul și exteriorul celulelor nervoase. Odată ce nivelurile de ATP scad în timpul hipoglicemiei, canalele ionice pot deveni disfuncționale, ceea ce poate conduce la modificări în polarizarea membranei și la excitabilitatea neuronală crescută [99].

Hipoglicemia provoacă depolarizare neuronală, conducând la o creștere semnificativă a concentrațiilor extracelulare de neurotransmițători excitanți, cum ar fi glutamatul. În concluzie, hiperexcitabilitatea neuronală în timpul hipoglicemiei este rezultatul unor modificări complexe în funcționarea neuronilor și a sinapselor lor, care constituie în esență un răspuns adaptativ al creierului la deficiența energetică. Astfel, hiperexcitabilitatea neuronală poate contribui la apariția simptomelor neurologice, inclusiv a convulsiilor, în cazul hipoglicemiei neonatale [56].

## DISCUȚII

Diabetul zaharat de tip 2 în rândul femeilor de vârstă reproductivă este în continuă creștere, concomitent cu creșterea obezității. Însăși sarcina reprezintă un eveniment diabetogen, caracterizat prin rezistență fiziologică crescută la insulină, care crește riscul la femeile care au deja rezistență la insulină de agravare a diabetului pregestațional. Reacțiile adverse înregistrate la fătul supus hiperglicemiei rămân a fi destul de frecvente, în ciuda progreselor semnificative în controlul glicemic al sarcinilor survenite pe fundal de diabet zaharat [42, 108].

Monitorizarea glicemiei trebuie să înceapă în perioada preconcepțională, odată cu planificarea unei sarcini, întrucât hiperglicemia maternă necontrolată se corelează cu riscul de avort spontan. Infertilitatea și avortul spontan erau înregistrate frecvent la femei cu diabet zaharat, înainte de implementarea insulinei. Defectele de tub neural și malformațiile cardiace congenitale rămân la fel de crescute la femeile cu diabet zaharat pregestațional, întrucât corespund cu perioada de organogeneză fetală, acestea apărând la aproximativ 6-12 % dintre sarcinile complicate cu diabet pregestațional (tip 1 sau 2). Studiile multiple efectuate au demonstrat prin intermediul experimentelor de laborator pe șoareci că hiperglicemia maternă crește stresul oxidativ și excesul de apoptoză în embrion, care este observată în mod specific în celulele neuroepiteliale, deosebit de sensibile la deteriorarea hiperglicemică. Creșterea expresiei proteinei proapoptotice BAX indusă de stresul oxidativ și suprimarea proteinei antiapoptotice BCL-2, eliberarea citocromului C și a Caspazei 3 sunt caracteristici ale celulelor embrionare, care suferă apoptoză în condițiile diabetului matern. O altă cale apoptotică activată de un mediu hiperglicemic implică calea ASK1-FoxO3a-TRADD-Caspaza 8. Pentru confirmarea acestei ipoteze survin studiile care au evaluat interacțiunea dintre ASK1 și tioredoxină (Trx), un inhibitor al ASK1, conform cărora incidența defectelor de tub neural (NTD) a fost redusă la embrionii de șoareci diabetici tratați cu Trx [12, 90, 118].

Glucoza, aminoacizii, acizii grași liberi sunt macronutrienții esențiali pentru creșterea fetală, aceștia traversând SCTB contribuie la creșterea fetală. Totuși, în condiții de hiperglicemie maternă acest

transport al glucozei este excesiv crescut, predominant prin transportatorul de glucoză GLUT-1, a aminoacizilor, prin sistemul A și L de transport, și a trigliceridelor hidrolizate în acizi grași liberi de către lipazele placentare: lipoprotein lipaza, lipaza endotelială și lipaza hormon sensibilă. Acizii grași liberi conduc la formarea și depozitarea trigliceridelor fetale, care contribuie la macrosomia fetală [102].

Odată cu începerea secreției de insuline fetale spre sfârșitul primului trimestru, acesta va dezvolta un sistem de autoapărare la excesul de glucoză maternă, anume de hiperinsulinemie fetală, care odată devenit în exces va determina absorbția rapidă a glucozei în țesuturile fetale, creând un gradient de glucoză mai mare în placentă dintre mamă și făt. În același timp, hiperinsulinemia fetală cronică induce hipertrofia fibrelor miocardice secundar creșterii sintezei proteinelor, determinând cardiomiopatia hipertrofică la făt [78].

Radicalii liberi, precum:  $O_2^-$  și ONOO<sup>-</sup>, contribuie la starea oxidativă în endoteliul vascular, contribuind la fenomenul numit disfuncție endotelială. Aceasta va fi o predispoziție către dezvoltarea preeclampsiei în cadrul diabetului zaharat gestațional [31].

Actualmente, numeroase cercetări au ca scop elucidarea mecanismelor prin care diabetul matern predispune urmașii la dezvoltarea patologiilor ulterior în viață, cum ar fi: obezitate, boli cardiovasculare, diabet zaharat, ateroscleroză. Se consideră că disfuncția endotelială este o premisă pentru dezvoltarea aterosclerozei, iar studiind corelația dintre aceste două fenomene, s-a cercetat grosimea intimă-medie (IMT) a aortei și a arterei ombilicale la nou-născuții din sarcinile complicate cu diabet zaharat, care era mai mare în comparație cu nou-născuții din mame fără diabet. Astfel, s-a implementat „*ipoteza fetală a aterosclerozei*” [87].

Hipoxia fetală cronică crește vasculogeneza și angiogeneza placentară prin creșterea expresiei factorilor proangiogeni, cum ar fi: factorul de creștere a endoteliului vascular, factorul de creștere a fibroblastelor, eritropoietina, cât și mediul intrauterin hiperglicemic proinflamator, cu exprimarea interleukinei 6 și a factorului de necroză tumorală  $\alpha$  în trofoblaste [95].

Una dintre cele mai frecvente complicații caracteristice fătului mamei

diabetice este sindromul detresei respiratorii. Insulina fetală în exces determină scăderea sintezei surfactantului. De asemenea, s-a determinat că sugarii cu SDR au un nivel absent sau foarte scăzut de PG, proteine surfactant, contribuind, astfel, la colabarea alveolelor și la scăderea funcției imune a proteinelor surfactant A și D [70, 109, 121].

În concluzie, fătul supus mediului intrauterin hiperglicemic, necontrolat, va determina multiple complicații, inclusiv predispunerea la patologii ulterior pe parcursul vieții. De aceea este nevoie de a susține femeile cu diabet zaharat tip 2 pentru a-și monitoriza glicemia preconcepțional și în timpul sarcinii.

## CONCLUZII

1. Sarcina în sine este considerată un eveniment hiperinsulinemic, cauzat de creșterea rezistenței țesuturilor la acțiunea insulinei, determinată de multiplele schimbări hormonale care au loc cu scop de a asigura fătului necesarul de glucoză pentru creștere. Datorită capacității celulelor  $\beta$  pancreatice de a se adapta necesarului de insulină, femeile fără diabet reușesc să compenseze această rezistență. Acest fenomen nu are loc în sarcina cu diabet pregestațional, rezistența la insulină crește și mai mult, iar ca urmare hiperglicemia maternă poate agrava diabetul pregestațional și contribuie la dezvoltarea patologiei fetale.

2. Hiperglicemia maternă induce stres oxidativ în celulele neuroepiteliale embrionare, deosebit de sensibile la deteriorarea hiperglicemică, inducând căi aberante de transducție a semnalului, care se finalizează cu apoptoza în embrionul în curs de dezvoltare, cauzată de creșterea expresiei proteinei proapoptotice *limfoma cu celule  $\beta$  2 asociată X* și suprimarea proteinei antiapoptotice *limfoma cu celule  $\beta$  2*, ceea ce conduce la malformații congenitale, cel mai frecvent înregistrate fiind defectele de tub neural și defectele cardiace congenitale.

3. Diabetul zaharat în timpul sarcinii este factorul de risc pentru macrosomia fetală, la aceasta contribuind transportul excesiv prin sincitiotrofoblast al glucozei, predominant prin transportatorul de glucoză GLUT-1, al aminoacizilor și al trigliceridelor hidrolizate în acizi grași liberi de către lipazele placentare: lipoprotein lipaza, lipaza

endotelială și lipaza hormon sensibilă. Acizii grași liberi conduc la formarea și depozitarea trigliceridelor fetale, care contribuie la macrosomia fetală.

4. Disfuncția endotelială feto-placentară se formează în urma scăderii biodisponibilității oxidului nitric, fiind o consecință a interacțiunii cu speciile reactive de oxigen. Conform celor mai recente studii, aceasta poate fi considerată un marker precoce al aterosclerozei fetale. Hipoxia fetală cronică crește vasculogeneza și angiogeneza placentară prin creșterea expresiei factorilor proangiogeni, cum ar fi: factorul de creștere a endoteliului vascular, factorul de creștere a fibroblastelor, eritropoietina, cât și de mediu intrauterin hiperglicemic proinflamator, cu exprimarea interleukinei 6 și a factorului de necroză tumorală  $\alpha$  în trofoblaste.

5. Hiperinsulinemia fetală determină fosforilarea factorului de transcripție forkhead box protein A2, inhibând expresia genelor care codifică proteinele surfactantului. Scăderea activității glicogen fosforilazei A, inhibarea de către insulină a încorporării colinei în fostatidilcolină, scăderea activității receptorilor de insulină tirozin-kinazici la sfârșitul vieții fetale scad disponibilitatea glucozei ca substrat pentru sinteza surfactantului în perioada postnatală.



## BIBLIOGRAFIE

1. **Al-Biltagi M, El razaky O, El Amrousy D.** Cardiac changes in infants of diabetic mothers. In: *World J Diabetes*, 2021; 12(8):1233-1247. doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1233 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394229/> [Accessed on 03.07.2023].
2. **Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M et al.** Natural history of  $\beta$ -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. In: *Mol Aspects Med*, 2015; 42:19–41. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404183/> [Accessed on 13.05.2023].
3. **De Angelis LC, Brigati G, Polleri G et al.** Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. In: *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:634305. doi:10.3389/fendo.2021.634305. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634305/> [Accessed on 25.10.2022].
4. **Armistead B, Johnson E, Vanderkamp R et al.** Placental Regulation of Energy Homeostasis During Human Pregnancy. In: *Endocrinology*, 2020; 161:1-13. doi: 10.1210/endo/bqaa076 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10061055/> [Accessed on 15.03.2023].
5. **Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RMF et al.** The Role of Maternal-Fetal Cholesterol Transport in Early Fetal Life: Current Insights1. In: *Biol Reprod*, 2013; 88:1-9. doi: 10.1095/biolreprod.112.102442 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153566/> [Accessed on 10.04.2023].
6. **Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL et al.**  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. In: *Diabetes, Obes. Metab*, 2016;18:63-70. doi:10.1111/dom.12716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384851/> [Accessed on 11.10.2023].
7. **Bandres-Meriz J, Dieberger AM, Hoch D et al.** Maternal Obesity Affects the Glucose-Insulin Axis During the First Trimester of Human Pregnancy. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020;11:566673. doi: 10.3389/fendo.2020.566673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586307/> [Accessed on 11.05.2022].
8. **Barrett HL, Kubala MH, Scholz Romero K et al.** Placental lipases in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM). In: *PLoS One*, 2014;9(8):e104826. doi: 10.1371/journal.pone.0104826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130608/> [Accessed on 11.07.2023].

9. **Bayoumy S, Habib M, Abdelmageed R.** Impact of maternal diabetes and obesity on fetal cardiac functions. In: *Egypt Hear J*, 2020; 72(1):46. doi: 10.1186/s43044-020-00077-x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7394986/> [Accessed on 11.09.2023].
10. **Begum S, Dey SK, Fatema K.** Neonatal glycemc status of infants of diabetic mothers in a tertiary care hospital. In: *J Endocrinol Metab*, 2018; 22(5):621–626. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_689\_17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166547/> [Accessed on 07.08.2023].
11. **Blassberg R, Jacob J.** Lipid metabolism fattens up hedgehog signaling. In: *BMC Biol.* 2017; 15(1):95. doi:10.1186/s12915-017-0442-y. Available at: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-017-0442-y/> [Accessed on 17.10.2022].
12. **Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al.** Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(11):4227-4249. doi: 10.1210/jc.2013-2465. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465/> [Accessed on 30.11.2022].
13. **Boroń D, Kornacki J, Wender-Ozegowska E.** The Assessment of Maternal and Fetal Intima-Media Thickness in Perinatology. In: *J Clin Med.* 2022;11(5):1168. doi: 10.3390/jcm11051168. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11051168/> [Accessed on 25.04.2023].
14. **Bowman CE, Arany Z, Wolfgang MJ.** Regulation of maternal-fetal metabolic communication. In: *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(4):1455-1486. doi:10.1007/s00018-020-03674-w. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7904600/> [Accessed on 30.06.2023].
15. **Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J et al.** Maternal-Fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: The role of the placenta. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2014;15(9):16153-16185. doi:10.3390/ijms150916153. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms150916153/> [Accessed on 07.09.2023].
16. **Byford A, Baird-Rayner C, Forbes K.** Don't sugar coat it: the effects of gestational diabetes on the placental vasculature. In: *Biochem (Lond)*, 2021; 43(2):34-39. doi: 10.1042/bio\_2021\_117. Available at: [https://doi.org/10.1042/bio\\_2021\\_117/](https://doi.org/10.1042/bio_2021_117/) [Accessed on 17.11.2022].
17. **Cao Y, Zhao Z, Eckert RL et al.** Protein kinase C $\beta$ 2 inhibition reduces hyperglycemia-induced neural tube defects through suppression of a caspase 8-triggered apoptotic pathway. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011;204(3):226.e1-226.e5. doi:10.1016/j.ajog.

- 2011.01.013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057385/> [Accessed on 03.05.2022].
18. **Cao Y, Zhao Z, Eckert RL et al.** The essential role of protein kinase C in diabetes-induced neural tube defects. In: *J Matern Neonatal Med*, 2012; 25(10):2020-2024. doi: 10.3109/14767058.2012.677963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455937/> [Accessed on 01.06.2023].
  19. **Castillo-Castrejon M, Powell TL.** Placental nutrient transport in gestational diabetic pregnancies. In: *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2017; 8:306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682011/> [Accessed on 14.10.2022].
  20. **Castori M, Castori M. Diabetic Embryopathy: A Developmental Perspective from Fertilization to Adulthood.** In: *Mol Syndr*, 2013;4:74-86. doi: 10.1159/000345205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638774/> [Accessed on 05.01.2023].
  21. **Catalano PM.** Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. In: *REPRODUCTION*, 2010; 140(10):365-371. doi: 10.1530/REP-10-0088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179873/> [Accessed on 15.10.2023].
  22. **Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S.** Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011; 204(6):479-487. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130827/> [Accessed on 22.10.2023].
  23. **Chen Z, Oliveira SDS, Zimnicka AM et al.** Reciprocal regulation of eNOS and caveolin-1 functions in endothelial cells. In: *Mol Biol Cell*, 2018; 29(10):1190-1202. doi: 10.1091/mbc.E17-01-0049. Available at: [https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.E17-01-0049?url\\_ver=Z39.88-](https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.E17-01-0049?url_ver=Z39.88-) [Accessed on 02.10.2022].
  24. **Cim N, Tolunay HE, Karaman E et al.** Amniotic fluid oxidant-antioxidant status in foetal congenital nervous system anomalies. In: *J Int Med Res*, 2018; 46(3):1146–1152. doi: 10.1177/0300060517734443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972242/> [Accessed on 02.05.2023].
  25. **Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, Insulin, and Oxygen Interplay in Placental Hypervascularisation in Diabetes Mellitus.** In: *Biomed Res Int*, 2014; 2014:1–12. doi: 10.1155/2014/145846. Available at: <https://www.>

- [hindawi.com/journals/bmri/2014/145846/](https://hindawi.com/journals/bmri/2014/145846/) [Accessed on 17.02.2023].
26. **Cyr AR, Huckaby L V, Shiva SS et al.** Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. In: *Crit. Care Clin*, 2020; 36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9015729/> [Accessed on 29.02.2023].
  27. **Desoye G, Herrera E.** Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. In: *Prog. Lipid Res*, 2021; 81:101082. doi:10.1016/j.plipres.2020.101082. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016378272030062X?via%3Dihub/> [Accessed on 19.04.2023].
  28. **Desoye G, Nolan CJ.** The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. In: *Diabetologia*, 2016; 59(6):1089-1094. doi:10.1007/s00125-016-3931-6. Available at: <https://link.springer.com/rcticle/10.1007/s00125-016-3931-6/> [Accessed on 13.06.2022].
  29. Desoye G, Wells JCK. Pregnancies in Diabetes and Obesity: The Capacity-Load Model of Placental Adaptation. In: *Diabetes*, 2021;70(4):823-830. doi: 10.2337/db20-1111. Available at: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/4/823/39323/Pregnancies-in-Diabetes-and-Obesity-The-Capacity/> [Accessed on 25.03.2023].
  30. **Díaz-Pérez FI, Hiden U, Gauster M et al.** Post-transcriptional down regulation of ICAM-1 in feto-placental endothelium in GDM. In: *Cell Adhes Migr*, 2016;10(1-2):18-27. doi: 10.1080/19336918.2015.1127467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853051/> [Accessed on 20.10.2022].
  31. **Diniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I et al.** Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. In: *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 2023;1869(8):166834. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166834. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541330/> [Accessed on 29.01.2023].
  32. **Dubé E, Ethier-Chiasson M, Lafond J.** Modulation of cholesterol transport by insulin-treated gestational diabetes mellitus in human full-term placenta. In: *Biol Reprod*, 2013; 88(1):16-17. doi: 10.1095/biolreprod.112.105619. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221398/> [Accessed on 09.08.2022].
  33. **Duttaroy AK, Basak S.** Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy

- and Its Consequences in the Feto-Placental Development. In: *Front Physiol*, 2022;12:1-16. doi: 10.3389/fphys.2021.787848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8811195/pdf/fphys-12-787848.pdf> [Accessed on 10.09.2023].
34. **Eriksson UJ, Wentzel P.** The status of diabetic embryopathy. In: *Ups J Med Sci*, 2016; 121(2):96-112. doi: 10.3109/03009734.2016.1165317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900070/pdf/iups-121-96.pdf> [Accessed on 10.09.2023].
  35. **Forstermann U, Sessa WC.** Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 2012; 33(7):829-837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890489/> [Accessed on 11.10.2022].
  36. **Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F et al.** Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. In: *World J Diabetes*, 2015; 6(3):481-488. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4398903/> [Accessed on 23.10.2022].
  37. **Gaccioli F, Aye ILMH, Roos S et al.** Expression and functional characterisation of System L amino acid transporters in the human term placenta. In: *Reprod Biol Endocrinol*, 2015; 13:57. doi: 10.1186/s12958-015-0054-8. Available at: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0054-8>. [Accessed on 01.05.2023].
  38. **Geurtsen ML, Van Soest EEL, Voerman E et al.** High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes. In: *Diabetologia*, 2019; 62(10):1880-1890. doi: 10.1007/s00125-019-4957-3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731335/> [Accessed on 11.04.2022].
  39. **Ghuman GK, Bagri N, Chandra R et al.** Role of ultrasonographic measurement of the fetal epicardial fat pad and cardiac interventricular septal thickness in predicting the outcome and prevent various complications of gestational. In: *J Radiol Nucl Med*, 2023; 54:91. doi: 10.1186/s43055-023-01037-6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s43055-023-01037-6> [Accessed on 21.01.2023].
  40. **González P, Lozano P, Ros G.** Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. In: *Int J Mol Sci*, 2023; 24(11):9352. doi:

- 10.3390/ijms24119352. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/11/9352>. [Accessed on 11.11.2023].
41. **Grzeszczak K, Lanocha-Arendarczyk N, Malinowski W et al.** Oxidative Stress in Pregnancy. In: *Biomolecules*, 2023; 13(12):1768. doi: 10.3390/biom13121768. Available at: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/12/1768>. [Accessed on 02.12.2022].
  42. **Guarnotta V, Mineo MI, Giacchetto E et al.** Maternal-foetal complications in pregnancy: a retrospective comparison between type 1 and type 2 diabetes mellitus. In: *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021;21(1):243. doi: 10.1186/s12884-021-03702-y. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986522/>[Accessed on 17.11.2023].
  43. **Guerby P, Tasta O, Swiader A et al.** Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. In: *Redox Biol.*, 2021; 40:101861 doi:10.1016/j.redox.2021.101861. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548859/> [Accessed on 25.10.2022].
  44. **Guzmn-Gutierrez E, Arroyo P, Pardo F. et al.** The Adenosine–Insulin Signaling Axis in the Fetoplacental Endothelial Dysfunction in Gestational Diabetes. In: *Gestational Diabetes - Causes, Diagnosis and Treatment*, 2013; DOI: 10.5772/55627 Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/44322>. [Accessed on 03.10.2022].
  45. **Han L, Jiang Z, Zheng X et al.** Progress in development of interventions to prevent birth defects in diabetic pregnancies. In: *Chem. Pharm. Bull*, 2019; 67(7):648-653 doi:10.1248/cpb.c18-01013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257320/> [Accessed on 13.09.2023].
  46. **Hashemipour S, Haji Seidjavadi E, Maleki F et al.** Level of maternal triglycerides is a predictor of fetal macrosomia in non-obese pregnant women with gestational diabetes mellitus. In: *Pediatr Neonatol*, 2018; 59(6):567-572. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.01.008 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398554/>[Accessed on 13.05.2023].
  47. **Hayakawa R, Hayakawa T, Takeda K et al.** Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways. In: *Proc. Japan Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2012; 88(8):434-453 doi:10.2183/pjab.88.434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491083/>[Accessed on 20.10.2023].
  48. **Helle E, Priest JR.** Maternal obesity and diabetes mellitus as risk factors

- for congenital heart disease in the offspring. In: *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(8):11541. doi: 10.1161/JAHA.119.011541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428516/> [Accessed on 10.11.2023].
49. **Hirschmugl B, Perazzolo S, Sengers BG et al.** Placental mobilization of free fatty acids contributes to altered materno-fetal transfer in obesity. In: *Int J Obes*, 2021; 45(5):1114-1123. doi: 10.1038/s41366-021-00781-x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8081658/> [Accessed on 11.05.2022].
  50. **Hufnagel A, Dearden L, Fernandez-Twinn DS et al.** Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. In: *J Endocrinol*, 2022; 253(2):R47-R63. doi: 10.1530/JOE-21-0332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9066586/> [Accessed on 04.08.2023].
  51. **Ikeda H, Shiojima I, Oka T et al.** Increased Akt-mTOR Signaling in Lung Epithelium Is Associated with Respiratory Distress Syndrome in Mice. In: *Mol Cell Biol*, 2011; 31(5):1054-1065. doi: 10.1128/MCB.00732-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067822/> [Accessed on 04.09.2022].
  52. **Ilekis J V., Tsilou E, Fisher S et al.** Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. In: *Am J Obstet Gynecol*, 2016; 215:S1–S46. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.001. Available at: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2816%2900447-6>. [Accessed on 04.09.2022].
  53. **Illsley NP, Baumann MU.** Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. In: *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 2020; 1866(2):165359. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594918/>. [Accessed on 14.09.2023].
  54. **Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J et al.** Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. In: *J. Diabetes Res*, 2019; 2019:5320156 doi:10.1155/2019/5320156. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/5320156/> [Accessed on 07.10.2022].
  55. **Kereliuk SM, Dolinsky VW.** Recent Experimental Studies of Maternal Obesity, Diabetes during Pregnancy and the Developmental Origins of Cardiovascular Disease. In: *Int J Mol Sci*, 2022;23(8):4467. doi:10.3390/ijms23084467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

PMC9027277/[Accessed on 26.12.2022].

56. **Kole MB, Ayala NK, Clark MA et al.** Factors associated with hypoglycemia among neonates born to mothers with gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes Care*, 2020; 43(12):e194–e195. doi:10.2337/dc20-1261. Available at: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/12/e194/30871/Factors-Associated-With-Hypoglycemia-Among/> [Accessed on 26.12.2022].
57. **Kopylov AT, Papyshva O, Gribova I et al.** Severe types of fetopathy are associated with changes in the serological proteome of diabetic mothers. In: *Med (United States)*, 2021;100(45):e27829. doi:10.1097/MD.00000000000027829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8589259/>[Accessed on 06.08.2023].
58. **Laforgia N, Mauro A Di, Guarnieri GF et al.** The role of oxidative stress in the pathomechanism of congenital malformations. In: *Oxid Med Cell Longev*, 2018; 2018:7404082. doi: 10.1155/2018/7404082. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693064/>[Accessed on 19.10.2023].
59. **Lassance L, Miedl H, Absenger M et al.** Hyperinsulinemia stimulates angiogenesis of human fetoplacental endothelial cells: A possible role of insulin in placental hypervascularization in diabetes mellitus. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(9):1438-1447. doi: 10.1210/jc.2013-1210. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/9/E1438/2833016> [Accessed on 06.06.2023].
60. **Lazăr C, Protopop S, Tagadiuc O.** Efectele Speciilor Reactive De Oxigen Asupra Sistemului De Reproducere Feminin. În: *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*, 2017; 2:83-90. ISSN 1857-0011. Disponibil la: [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/54131](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/54131) [Accesat la 18.09.2023].
61. **Le TN, Elsea SH, Romero R et al.** Prolactin receptor gene polymorphisms are associated with gestational diabetes. In: *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013; 17(7):567-571. doi: 10.1089/gtmb.2013.0009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700434/>[Accessed on 10.06.2023].
62. **Leiva A, Guzmán-Gutierrez E, Pardo F et al.** Maternal Hypercholesterolemia in Gestational Diabetes and the Association with Placental Endothelial Dysfunction. In: *Gestational Diabetes - Causes, Diagnosis and Treatment*, 2013; p 174; DOI: 10.5772/55297; [Accessed on 22.02.2023].
63. **Leiva A, Pardo F, Ramírez MA et al.** Fetoplacental vascular endothelial



- dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. In: *Exp Diabetes Res*, 2011; 2011:349286. doi: 10.1155/2011/349286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226353/> [Accessed on 20.10.2022].
64. **Leoni M, Padilla N, Fabbri A et al.** Mechanisms of Insulin Resistance during Pregnancy. In: *Evolving Concepts in Insulin Resistance*, 2022; p. 190; DOI: 10.5772/intechopen.107907; Available at: [10.5772/intechopen.107907](https://www.intechopen.com/doi/10.5772/intechopen.107907). [Accessed on 22.02.2023].
  65. **Li X, Weng H, Reece EA et al.** SOD1 overexpression in vivo blocks hyperglycemia-induced specific PKC isoforms: Substrate activation and consequent lipid peroxidation in diabetic embryopathy. In: *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 205(1):84.e1-84.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3160525/>[Accessed on 14.09.2023].
  66. **Li X, Weng H, Xu C et al.** Oxidative Stress–Induced JNK1/2 Activation Triggers Proapoptotic Signaling and Apoptosis That Leads to Diabetic Embryopathy. In: *Diabetes*, 2012; 61:2084–2092. doi: 10.2337/db11-1624. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688338/>. [Accessed on 10.01.2024].
  67. **Li X, Xu C, Yang P.** C-Jun NH2-terminal kinase 1/2 and endoplasmic reticulum stress as interdependent and reciprocal causation in diabetic embryopathy. In: *Diabetes*, 2013; 62:599-608. doi: 10.2337/db12-0026 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554374/> [Accessed on 11.12.2023].
  68. **Liang X, Zhang J, Wang Y et al.** Comparative study of microvascular structural changes in the gestational diabetic placenta. In: *Diabetes Vasc Dis Res* 2023;20(3): 14791641231173627. doi: 10.1177/14791641231173627 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10192807/>[Accessed on 09.07.2022].
  69. **Malaza N, Masete M, Adam S.** A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. In: *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(17):10846. doi: 10.3390/ijerph191710846 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9517767/>[Accessed on 10.09.2023].
  70. **McGillick E V., Morrison JL, McMillen IC et al.** Intrafetal glucose infusion alters glucocorticoid signaling and reduces surfactant protein

- mRNA expression in the lung of the late-gestation sheep fetus. In: *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*, 2014;307(5):538-545. doi:10.1152/ajpregu.00053.2014. Available at: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00053.2014>. [Accessed on 10.10.2022].
71. **McIntyre HD, Fuglsang J, Kampmann U et al.** Hyperglycemia in Pregnancy and Women's Health in the 21st Century. In: *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(24):16827. doi: 10.3390/IJERPH192416827. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_9779688/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_9779688/) [Accessed on 19.10.2023].
  72. **Moyce B, Dolinsky V.** Maternal  $\beta$ -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. In: *Int J Mol Sci*, 2018;19(11):3467. doi: 10.3390/ijms19113467. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_6274918/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_6274918/) [Accessed on 10.03.2022].
  73. **Moyce Gruber BL, Dolinsky VW.** The Role of Adiponectin during Pregnancy and Gestational Diabetes. In: *Life*, 2023;13(2):301. doi: 10.3390/life13020301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9958871/> [Accessed on 10.08.2023].
  74. **Nair S, Ormazabal V, Carrion F et al.** Extracellular vesicle-mediated targeting strategies for long-term health benefits in gestational diabetes. In: *Clin. Sci.*, 2023; 137(16):1311-1332 doi:10.1042/CS20220150. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_10472199/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_10472199/) [Accessed on 01.04.2023].
  75. **Negi R, Pande D, Karki K et al.** A novel approach to study oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. In: *BBA Clin*, 2015; 3:65-69. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.12.001 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661505/> [Accessed on 10.04.2023].
  76. **Negrato CA, Mattar R, Gomes MB.** Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. In: *Diabetol Metab Syndr*, 2012; 4(1):41. doi:10.1186/1758-5996-4-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514247/> [Accessed on 06.07.2022].
  77. **Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L et al.** A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. In: *Int J Mol Sci*, 2021; 22(6):2965. doi:10.3390/ijms22062965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999044/> [Accessed on 01.02.2023].

78. **Paauw ND, Stegeman R, Termote JUM et al.** Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism – a review of literature. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2020;179(1):39-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942572/>[Accessed on 20.12.2023].
79. **Pantaleon M, Tan HY, Kafer GR et al.** Toxic Effects of Hyperglycemia Are Mediated by the Hexosamine Signaling Pathway and O-Linked Glycosylation in Early Mouse Embryos1. In: *Biol Reprod.*, 2010;82(4):751-758. doi: 10.1095/biolreprod.109.076661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842489/>[Accessed on 10.09.2022].
80. **Patel H, Chen J, Das KC et al.** Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. In: *Cardiovasc Diabetol.*, 2013;12:142. doi:10.1186/1475-2840-12-142 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3851327/>[Accessed on 10.01.2023].
81. **Pereira RD, De Long NE, Wang RC et al.** Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. In: *Biomed Res Int.*, 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/814543/> [Accessed on 01.08.2022].
82. **Pernow J, Jung C.** Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: Reversal of arginine steal? In: *Cardiovasc. Res.*, 2013; 98(3):334–343. doi:10.1093/cvr/cvt036. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417041/>[Accessed on 04.08.2023].
83. **Plows J, Stanley J, Baker P et al.** The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. In: *Int J Mol Sci.*, 2018; 19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274679/>[Accessed on 10.09.2023].
84. **Puddu A, Montecucco F, Maggi D.** Caveolin-1 and Atherosclerosis: Regulation of LDLs Fate in Endothelial Cells. In: *Int J Mol Sci.*, 2023; 24:1–14. doi: 10.3390/ijms24108869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10219015/>[Accessed on 26.12.2022].
85. **Raafat M, Aborizk S, Saraya M et al.** Role of fetal echocardiography in morphologic and functional assessment of fetal heart in diabetic mothers. In: *Egypt J Radiol Nucl Med.*, 2020; 51:84. doi:10.1186/s43055-020-00207-0. Available at: <https://ejrnm.springeropen.com/articles/10.1186/s43055-020-00207-0>. [Accessed on 05.01.2023].
86. **Rancourt RC, Ott R, Ziska T et al.** A Visceral Adipose Tissue

- Inflammatory Factors (TNF-Alpha, SOCS3) in Gestational Diabetes (GDM): Epigenetics as a Clue in GDM Pathophysiology. In: *Int J Mol Sci Artic.*, 2020; 21(2):479. doi: 10.3390/ijms21020479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014132/> [Accessed on 20.12.2023].
87. **Reynolds R, Stirrat L.** Effects of maternal obesity on early and long-term outcomes for offspring. In: *Res Reports Neonatol*, 2014; 4:43-53. doi: 10.2147/RRN.S46783. Available at: <https://doi.org/10.2147/RRN.S46783/> [Accessed on 20.06.2022].
  88. **Roşca D, Serbenco A.** Oxidative stress and lipid metabolism in pregnancies associated with diabetes (Literature review). In: *Bull Acad Sci Mold Med Sci*, 2017; 56(4):125-130. Available at: <https://bulmed.md/bulmed/article/view/2868/2868> [Accessed on 10.09.2023].
  89. **Salahuddin P, Rabbani G, Khan R.** The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. In: *Cell Mol Biol Lett*, 2014; 19(3):407-437. doi: 10.2478/s11658-014-0205-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275793/> [Accessed on 10.10.2022].
  90. **Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ.** Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. In: *Diabetologia*, 2018; 61(5):1012-1021. doi: 10.1007/s00125-018-4545-y. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448995/> [Accessed on 05.05.2023].
  91. **Schieber M, Chandel NS.** ROS function in redox signaling and oxidative stress. In: *Curr. Biol*, 2014; 24(10):R453–R462. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055301/> [Accessed on 05.09.2022].
  92. **Şerban V.** *Tratat român de boli metabolice. Volumul 1.* Editura Brumar, Timișoara, 2010, 563 p.
  93. **Shen C-Y, Lu C-H, Wu C-H et al.** The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. In: *Molecules*, 2020; 25(23):5591. doi: 10.3390/molecules25235591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7729569/> [Accessed on 05.09.2022].
  94. **Sibiak R, Ozegowska K, Wender-Ozegowska E et al.** Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)—Biochemical, Cellular and

- Clinical Aspects. In: *Nutrients*, 2022; 14(10):2025. doi: 10.3390/nu14102025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631166/> [Accessed on 04.09.2023].
95. **Silvestro S, Calcaterra V, Pelizzo G et al.** Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences. In: *Antioxidants*, 2020; 9(5):414. doi: 10.3390/antiox9050414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278841/> [Accessed on 20.10.2023].
  96. **Skajaa GO, Fuglsang J, Knorr S et al.** Changes in insulin sensitivity and insulin secretion during pregnancy and post partum in women with gestational diabetes. In: *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020; 8:e001728. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594208/> [Accessed on 22.09.2022].
  97. **Spanou L, Dimou A, Kostara CE, et al.** A Study of the Metabolic Pathways Affected by Gestational Diabetes Mellitus: Comparison with Type 2 Diabetes. In: *Diagnostics*. 2022; 12(11):2881. doi:10.3390/diagnostics12112881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9689375/> [Accessed on 22.12.2023].
  98. **Stanescu A, Stoicescu SM.** Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers--arguments and controversies. In: *J Med Life*, 2014; 7Spec No.3:51-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391423/> [Accessed on 02.08.2022].
  99. **Su J, Wang L.** Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. In: *Transl Pediatr*. 2012; 1(2):108-115. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2012.04.06. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728881/> [Accessed on 12.01.2023].
  100. **Sukanya S, Bay H, Sam S et al.** Frontiers in research on maternal diabetes-induced neural tube defects: Past, present and future. In: *World J Diabetes*, 2012; 3:196-200. doi: 10.4239/wjd.v3.i12.196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538985/> [Accessed on 02.05.2023].
  101. **Surlaru V, Sardari V, Munteanu R.** Type 2 diabetes mellitus in pregnancy, effects on the fetus. In: *Moldovan Journal of Health Sciences: Abstract book „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” 2023*, vol. 10(3), anexa 1, p. 78. ISSN 2345-1467. Available at: <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25496>. [Accessed on 20.12.2023].
  102. **Sweeting A, Wong J, Murphy HR et al.** A Clinical Update on Gestational

- Diabetes Mellitus. In: *Endocr. Rev.*, 2022; 43(5):763-793. doi:10.1210/endrev/bnac003. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9512153/> [Accessed on 30.11.2023].
103. **Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Majewska A et al.** Differential Expression of Glucose Transporter Proteins GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in the Placenta of Macrosomic, Small-for-Gestational-Age and Growth-Restricted Foetuses. In: *J Clin Med.* 2021;10(24):5833. doi:10.3390/jcm10245833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8705605/> [Accessed on 30.09.2022].
  104. **Tashie W, Fondjo LA, Owiredu WKBA et al.** Altered Bioavailability of Nitric Oxide and L-Arginine Is a Key Determinant of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. In: *Biomed Res Int* 2020; 2020:1-9. doi:10.1155/2020/3251956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599412/> [Accessed on 03.03.2023].
  105. **Tozour J, Hughes F, Carrier A et al.** Prenatal Hyperglycemia Exposure and Cellular Stress, a Sugar-Coated View of Early Programming of Metabolic Diseases. In: *Biomolecules*, 2020; 10(10):1359. doi:10.3390/biom10101359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598660/> [Accessed on 14.10.2022].
  106. **Turek IA, Wozniak LA, Cypryk K et al.** Hyperglycaemia-induced oxidative stress in gestational diabetes mellitus (GDM). In: *Diabetol Klin*, 2015; 4:189-198. doi: 10.5603/DK.2015.0022. Available at: [https://journals.viamedica.pl/clinical\\_diabetology/article/view/42839](https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/42839). [Accessed on 01.02.2023].
  107. **Usman TO, Chhetri G, Yeh H et al.** Beta-cell compensation and gestational diabetes. In: *J. Biol. Chem.*, 2023; 299(12):105405. doi:10.1016/j.jbc.2023.105405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10694657/> [Accessed on 04.10.2022].
  108. **Valentina C, Alexa Z, Patlaciuc I et al.** Diabetes mellitus and pregnancy. In: *Arta Medica.* 2014, 53:8-10. ISSN 1810-1852. Available at: <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/11648>. [Accessed on 17.08.2023].
  109. **Vieira F, Kung JW, Bhatti F.** Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. In: *Ann. Anat.* 2017; 211:184-201. doi:10.1016/j.aanat.2017.03.002. Available at:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488808/>[Accessed on 27.09.2022].
110. **Visentin S, Londero A Pietro, Bellamio B et al.** Fetal Endothelial Remodeling in Late-Onset Gestational Hypertension. In: *Am J Hypertens*, 2016; 29(2):273–279. doi: 10.1093/ajh/hpv103. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150542/>[Accessed on 05.09.2023].
  111. **Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmail SA.** Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In: *BMC Public Health*, 2012; 12:792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575330/>[Accessed on 27.09.2022].
  112. **Wang F, Reece EA, Yang P.** Advances in revealing the molecular targets downstream of oxidative stress-induced proapoptotic kinase signaling in diabetic embryopathy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015; 213(2):125–134. doi:10.1016/j.ajog.2015.01.016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500754/>[Accessed on 15.08.2023].
  113. **Wang JJ, Wang X, Li Q et al.** Feto-placental endothelial dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus under dietary or insulin therapy. In: *BMC Endocr Disord*, 2023; 23(1):48. doi: 10.1186/s12902-023-01305-6 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9948408/>[Accessed on 15.12.2023].
  114. **Wang S, Ning J, Huai J et al.** Hyperglycemia in Pregnancy-Associated Oxidative Stress Augments Altered Placental Glucose Transporter 1 Trafficking via AMPK $\alpha$ /p38MAPK Signaling Cascade. In: *Int J Mol* 2022; 23(15):8572. doi: 10.3390/ijms23158572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9369398/>[Accessed on 23.11.2022].
  115. **Wang Y, Zhao S.** Vascular biology of the placenta. In *Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2010; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53247/>[Accessed on 23.04.2023].
  116. **Wang Y, Zhao S.** Chapter 6: Vasculogenesis and angiogenesis of human placenta. In: *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan & Claypool Life Sciences, pp 31-35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53252/>[Accessed on 23.04.2023].
  117. **Yañez MJ, Leiva A.** Human Placental Intracellular Cholesterol Transport: A Focus on Lysosomal and Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress. In: *Antioxidants*, 2022; 11(3):500. doi: 10.3390/antiox11030500.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8944475/>  
[Accessed on 18.12.2022].

118. **Yang P, Albert Reece E, Wang F et al.** Decoding the oxidative stress hypothesis in diabetic embryopathy through pro-apoptotic kinase signaling HHS Public Access. In: *Am J Obs Gynecol*, 2015; 212(5):569–579. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417047/>[Accessed on 03.09.2023].
119. **Yang P, Li X, Xu C et al.** Maternal hyperglycemia activates an ASK1-FoxO3a-Caspase 8 pathway that leads to embryonic neural tube defects. In: *Sci Signal*, 2013; 6(290):74. doi: 10.1126/scisignal.2004020 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768865/>[Accessed on 20.10.2023].
120. **Yeo EJ, Eum WS, Yeo HJ et al.** Protective Role of Transduced Tat-Thioredoxin1 (Trx1) against Oxidative Stress-Induced Neuronal Cell Death via ASK1-MAPK Signal Pathway. In: *Biomol Ther (Seoul)*, 2021; 29(3):321–330. doi: 10.4062/biomolther.2020.154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094070/>[Accessed on 02.08.2022].
121. **Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM.** Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. In: *Children*, 2021; 8(4):281. doi: 10.3390/children8040281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067463/>[Accessed on 12.01.2024].
122. **Zhang Q, Chai X, Deng F et al.** The reduction in FOXA2 activity during lung development in fetuses from diabetic rat mothers is reversed by Akt inhibition. In: *FEBS Open Bio*, 2018; 8(10):1594-1604. doi:10.1002/2211-5463.12517. Available at: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.12517>[Accessed on 30.06.2023].
123. **Zhang Z, Piro AL, Dai FF et al.** Adaptive Changes in Glucose Homeostasis and Islet Function During Pregnancy: A Targeted Metabolomics Study in Mice. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13:1-18. doi: 10.3389/fendo.2022.852149 Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.852149/full>. [Accessed on 05.04.2023].
124. **Zhao Z, Eckert RL, Reece EA et al.** Reduction in embryonic malformations and alleviation of endoplasmic reticulum stress by nitric oxide synthase inhibition in diabetic embryopathy. In: *Reprod Sci*, 2012;



- 19(8):823-831. doi: 10.1177/1933719111434543. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046311/pdf/10.1177\\_1933719111434543.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046311/pdf/10.1177_1933719111434543.pdf) [Accessed on 14.11.2022].
125. **Zhao Z, Reece EA.** New Concepts in Diabetic Embryopathy. In: Clin Lab Med, 2013; 33(2):207–233. doi: 10.1016/j.cll.2013.03.017. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443910000712?via%3Dihub>. [Accessed on 09.08.2023].

USMF „Nicolae Testemițanu”

**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***

Formatul hârtiei 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Tiraj: 100 ex.

Coli de autor: 4,5 Comanda nr. 309

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165