



Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc, Dumitru Harea
EVOLUȚIA NATURALĂ A DIABETULUI GESTAȚIONAL
Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"
(Șef catedră – conf.univ. Vudu Lorina)

SUMMARY

THE NATURAL HISTORY OF GESTATIONAL DIABETES

Keywords: gestational diabetes, diabetes mellitus, antibodies, GAD, ICA

Gestational diabetes is the most common metabolic disorder of pregnancy, complicating 1-3% of all pregnancies. Women diagnosed with gestational diabetes are at increased risk for diabetes later in life with world wide reported incidence rate ranging widely from 6 to 62%. Most women with gestational diabetes who develop diabetes after pregnancy will develop type 2 diabetes, but the diagnosis of gestational diabetes may also identify women at increased risk for type 1 diabetes. Autoantibodies to pancreatic β -cell antigen precede the clinical onset of type 1 diabetes, which represents the endpoint of a chronic immune-mediated destruction of insulin producing β -cells. In first-degree relatives, the presence of two or more autoantibodies (ICA, GAD, IA2) is highly predictive for the development of type 1 diabetes. An increased body mass index before pregnancy, age over 40 years and an increased level of C-peptid can be predictors of diabetes mellitus type 2 after gestational diabetes. Hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can have the following postpartum evolution: normalization of blood sugar; preservation of hyperglycaemia and development of diabetes mellitus or can be a predictor for the endpoint of a chronic immune-mediated destruction of insulin producing β -cells. However, information concerning the prevalence and predictive value of this factors in women with gestational diabetes is scarce. Here we describe four cases of diabetes mellitus complicating pregnancy, with different evolution after delivery.

РЕЗЮМЕ

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА

Ключевые слова: гестационный диабет, сахарный диабет, антитела, anti-GAD (к глутаматдекарбоксиллазе), ICA (к островковым клеткам поджелудочной железы)

Гестационный диабет является наиболее распространенным метаболическим осложнением беременности, встречаясь примерно в 1-3% случаев. Риск развития впоследствии сахарного диабета колеблется между 6 и 62%. Женщины с гестационным диабетом в анамнезе, после родов чаще всего развивают сахарный диабет 2 типа, но не исключается риск развития впоследствии сахарного диабета 1 типа. Как правило, началу сахарного диабета 1 типа предшествует появление антител к антигенам β -клеток поджелудочной железы, инициируя аутоиммунное разрушение клеток секретирующих инсулин. Предикторами возникновения сахарного диабета 1 типа можно считать родственников первой степени с сахарным диабетом и наличие одного или более антител (ICA, anti-GAD, IA2). Факторами риска для развития сахарного диабета 2 типа в послеродовом периоде можно считать высокий индекс массы тела до беременности, возраст после 40 лет и высокий уровень C-пептида. Гипергликемический синдром диагностированный во время беременности имеет три варианта развития в послеродовом периоде: нормализация уровня сахара, сохранение гипергликемии и развитие сахарного диабета или развитие начальной стадии аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы с последующим сахарным диабетом 1 типа. Тем не менее, нынешние знания о распространенности и прогностическом значении этих факторов у женщин с гестационным сахарным диабетом являются недостаточными. В статье описываются четыре случая беременности, осложненные гестационным диабетом, с разной эволюцией в послеродовом периоде.

Introducere. Diabetul gestațional (DG) reprezintă orice alterare a toleranței la glucoză, manifestată prin hiperglicemie de diversă severitate, apărută sau determinată în timpul sarcinii [3].

În baza datelor epidemiologice, DG este diagnosticat la 4% dintre femeile însărcinate de rasă caucazi-ană. Prevalența DG este greu de apreciat, se presupune că ea ar varia între 1 și 14% (media fiind de 7%),

conform altor date DG poate afecta 25% din femeile însărcinate, cifrele fiind dependente de populația de femei studiate și de frecvența utilizării testului oral de toleranță la glucoză (TOTG) ca metodă de diagnostic [1,8,12,13].

Apariția DG este determinată de stresul fiziologic căruia sunt supuse celulele- β pancreatice în timpul sarcinii, iar capacitatea organismului de a păstra toleranța la glucoză este direct proporțională cu rezervele acestor celule. În timpul sarcinii sensibilitatea la insulină scade de două ori, iar creșterea secreției postprandiale de insulină se produce doar spre trimestrul trei [6]. DG se dezvoltă ca rezultat al incapacității celulelor- β de a secreta insulină într-o cantitate suficientă pentru depășirea scăderii fiziologice a sensibilității la insulină, menținând astfel nivelul euglicemic. Au fost prezentate argumente că alterarea funcției secretoare a celulelor- β se menține și în perioada post-partum [4].

Către factorii de risc pentru dezvoltarea DG se referă: istoricul familial de obezitate sau diabet zaharat, pe linie maternă în principal; alți factori de risc pentru diabet, independenți de sarcină (vârsta > 35 de ani, suprapondera sau obezitate, greutatea mamei la naștere (4 kg), fumat, multiparitate, IFG sau IGT în antecedente, etnie cu risc crescut); anamnestical obstetrical agravat – DG în antecedente, creștere ponderală excesivă, copii macrosomi sau hipotrofici, exces de lichid amniotic, sterilitate, moarte fetală, avorturi spontane, metroragii în primul trimestru de sarcină, malformații congenitale, HTA sau toxemie gravidică, infecții urinare recidivante); particularitățile de evoluție a sarcinii prezente – exces ponderal rapid, în primele 6 luni; macrosomie sau hipotrofie fetală, înainte de săptămâna a 24-a de sarcină, exces de lichid amniotic, infecții urinare recidivante, tensiune arterială > 135/85 mmHg, iminență de avort sau naștere prematură, utilizarea de beta-mimetice pentru întreruperea contracțiilor, sindromul de ovar polichistic, rasa „non albă”, diete sărace în fibre și bogate în alimente cu index glicemic crescut, sedentarism [8,12].

DG se poate manifesta prin trei forme clinice: 1) diabet sau alte modificări ale metabolismului glucidic preexistente sarcinii, însă nediagnosticate; 2) ATG determinată de sarcină și, o formă rar întâlnită, – 3) faza timpurie a diabetului zaharat (DZ) tip 1, prezentat de distrucția autoimună a celulelor- β . La femeile cu prima formă de DG în perioada post-partum persistă diabetul zaharat sau AGB și/sau ATG. În cazul prezenței ATG determinate de sarcină, în perioada post-partum toleranța la glucoză poate reveni la normal, însă persistă riscul de a dezvolta DZ tip 1 sau 2 pe viitor. Riscul de dezvoltare a DZ tip 1 în următorii 3 ani este evident crescut în cazul când în timpul sarcinii sunt deja prezente etapele timpurii de distrucție autoimună a celulelor- β pancreatice [4].

Riscul de a dezvolta una din patologiiile sus-numite în perioada post-partum este determinat de pre-

valența ATG și a DZ în populația generală, precum și de unii indici demografici, precum etnia, vârsta și obezitatea. În populația în care predomină ATG și DZ tip 1, DG este asociat cu creșterea mortalității și morbidității perinatale și a posibilității de a dezvolta DZ la mame [5]. În populația cu prevalența redusă a ATG și a DZ tip 1, influența DG asupra evoluției sarcinii este nesemnificativă, posibilitatea dezvoltării DZ la mame în perioada post-partum este mai mică, iar morbiditatea infantilă este neglijabilă. Dacă în primul caz screeningul și diagnosticarea DZG trebuie efectuate deja în primul trimestru, în al doilea caz este necesar screeningul în trimestru doi al sarcinii [10].

Femeile cu DZG netratat au risc crescut pentru dezvoltarea complicațiilor obstetricale și, ulterior, un risc de 50-70 % de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 în următorii 5 - 10 ani [1,8]. Copiii mamei diagnosticate cu DZG au șanse sporite de complicații perinatale (macrosomie, distocia umărului, leziuni ale plexului brahial, hipoglicemie) și risc pe termen lung de obezitate și DZ tip 2 [7].

Este demonstrat faptul că femeile care au suferit de DG sunt supuse unui risc crescut de a dezvolta ulterior atât DZ tip 2 cât și tipul 1, în comparație cu populația generală. Un factor de risc important în predicția dezvoltării DZ tip 1 pe viitor este prezența unuia sau mai multor anticorpi specifici diabetului zaharat (ICA, GAD, IA2 și IAA), fiind considerați mult mai semnificativi decât prezența DZ la una din rudele de gradul I a gravidei [2].

Un studiu efectuat în Germania a constatat că 18% dintre femeile cu DG au statutul autoimun compromis, titrul crescut de anticorpi fiind mai frecvent depistat la gravidele care au urmat insulinoterapie (29%), în comparație cu cele care au respectat regimul alimentar (11%). Mai frecvent se determină prezența unui anticorp anti-GAD – în 9,5% cazuri, anti-ICA – în 8,5% și anti-IA2 – în 4,1% cazuri, des asociate cu un IMC (indice al masei corporale) mic. Riscul de a dezvolta în perioada post-partum DZ tip 1 crește odată cu creșterea numărului de anticorpi determinați în serul sangvin. Lăuzele cu 2 anticorpi pot suferi de diabet zaharat tip 1 în 61% cazuri, iar prezența a 3 anticorpi crește riscul până la 81 % în următorii 2 ani post-partum. În ceea ce privește specificitatea statutului imun al gravidelor cu 2 anticorpi – prezența anticorpilor anti-ICA și GAD prezintă un risc mai sporit al DZ tip 1 (80%), în comparație cu statutul pozitiv pentru anticorpii anti-GAD și IA2 (22%). Un alt factor predictiv al dezvoltării diabetului zaharat tip 1 este anamneza obstetricală a mamei astfel încât, dacă numărul de sarcini până la sarcina actuală complicată cu DZG este mai mare, crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat tip 1 [9].

S-a observat că, odată cu nașterea copilului se constată o tendință de diminuare a numărului de autoanticorpi. Din cantitatea totală de anticorpi prezenți în timpul sarcinii, în perioada post-partum se pot întâlni:

anti-GAD 75%, anti-ICA – 35%, iar anti-IA2 la 30% dintre paciente. Aceste cifre confirmă faptul că sarcina exacerbează modificările autoimune preexistente. Nu se exclude că în timpul trimestrului trei celulele-β sunt

supuse atât acțiunii distructive a factorilor autoimuni, cât și stresului secretor indus de insulinorezistență. Drept consecință, are loc creșterea expresiei de autoantigeni, cu creșterea respectivă a anticorpilor [9].

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor cu diabet gestațional

	1	2	3	4
Vârsta (ani)	35	39	29	31
Termenul de gestație (săptămâni)	24	24	14	29
IMC anterior sarcinii (kg/m ²)	33	28	20	28
Antecedente eredocolaterale	Mama cu DZ 2	Neagravată	Neagravată	Bunica, tata cu DZ 2
Anamneza ginecologică:				
- sarcini	3	4	2	3
- avort spontan/ sarcină oprită în evoluție	1	-	-	1/1
- copiii născuți/ greutatea	1/ 2980 g	3/ 2800 g, 3300 g și 3600 g	1/ 4800 g	
Glicemia bazală/mmol/l	6,0	9,0	9,7	6,8
TOTG (mmol/l):				
- inițial	6,0			6,8
- la 1 oră	5,5			11
- la 2 ore	7,2			9,8
C-peptidul (ng/ml)	3,1 (0,7 – 1,9)	1,4 (1,1-4,0)	1,12 (1,1-4,4)	3,4 (0,5-3,0)
Anti-GAD (N<10 E/ml)		<5	1960	<5
Profil glicemic:				
Pre/postprandial	↑/N	↑/↑	↑/N	↑/N
Tratamentul pe perioada sarcinii	IB 1 priză	IB+IP	IB 2 prize	IB 1 priză
Nașterea:				
- Termenul	38-39 săpt.	38-39 săpt.	33-34 săpt.	38-39 săpt.
- Rezolvarea sarcinii	cezariană planică	cezariană planică	cezariană planică	cezariană planică
- Greutatea la naștere	3500 g	3400 g	3000 g	3700 g
Investigații post-partum	6 luni -alterarea glicemiei bazale 12 luni – hiperglicemie, Anti GAD >2000	persistă hiperglicemia	persistă hiperglicemia	TOTG – normal
Diagnosticul post-partum	DZ tip 1 manifestat postpartum	DZ tip 2	DZ tip 1 cu debut în timpul sarcinii	
Tratament post-partum	IB+IP	ADO	IB+IP	–

În lucrarea de față ne-am propus drept scop prezentarea cazurilor clinice ale pacientelor cu diabet gestațional și analiza evoluției acestuia în perioada post-partum.

Discuții. În tabelul 1 sunt prezentate 4 cazuri clinice de evoluție a diabetului gestațional urmărite în condițiile Clinicii de Endocrinologie a IMSP SCR. În cazul primei paciente cu diagnostic diabet gestațional în perioada postpartum s-au observat valori nesemnificativ crescute ale glicemiei și, luând în considerație prezența obezității, s-au recomandat măsuri de opti-

mizare a stilului de viață, care au fost eficiente doar pe parcursul primelor 9 luni post-partum. Ulterior glicemiile s-au majorat până la 12 mmol/l fiind imposibil de controlat cu antidiabetice orale. Acest fapt a impus dozarea anticorpilor care a determinat un titru crescut (antiGAD >2000 E/ml), ceea ce confirmă etiologia autoimună a DZ. În acest caz diabetul gestațional a fost o manifestare a fazelor timpurii ale DZ 1. La a doua pacientă prezentată, după sarcină au persistat valori crescute ale glicemiei, aceasta fiind diagnosticată cu DZ 2 din cauza titrului negativ al anticorpilor anti-GAD <5 E/ml. În cazul 3 a fost prezentată o pacientă

la care DZ 1 s-a manifestat primar pe parcursul sarcinii, fiind confirmat cu antiGAD = 1960 E/ml. Ultimul caz prezentat este un exemplu de evoluție favorabilă a DG, post-partum timp de 1 an menținându-se valori normale ale glicemiei în TOTG. Însă acest fapt nu protejează pacienta de dezvoltarea unui diabet în perioadele ulterioare ale vieții, aceasta fiind repartizată în grupul persoanelor cu risc sporit pentru dezvoltarea DZ 2.

Concluzii

Pentru a evita complicațiile materne și fetale ale hiperglicemiei din cadrul diabetului gestațional este necesar screeningul acestuia prin evaluarea glicemiei bazale la toate femeile însărcinate și efectuarea TOTG la termenul de 24-26 săptămâni, în special la cele cu risc crescut pentru diabet. Odată diagnosticat, DG necesită diferențierea formelor acestuia: debut al DZ 1, diabet preexistent sarcinii, dar nedagnosticat sau dereglările metabolismului glucidic determinate de sarcină. Pentru diagnosticul DZ 1 ar fi necesară dozarea anti-GAD a cărui prezență este un factor de risc sporit pentru dezvoltarea DZ 1.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27, S88-S90.
2. Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kuhl C: Increased incidence of true type 1 diabetes acquired during pregnancy. *Br Med J* 294:275-279, 1987.
3. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.

4. Domhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;284 (New Series 77):1219-28.

5. Huddle K, England M & Nagar A. Outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa. *Diabetic Med* 1993;10:290-4.

6. Kiihl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2): 18-24.

7. Landon et al.»A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes». *New England Journal of Medicine*. Vol: 2009; 361: 1339-1348, No: 14, October 1.

8. Long S, Nelms M & Sucher K. Nutrition therapy and pathophysiology. Belmont, CA: Thomas Wadsworth, 2007.

9. Martin Fiichtenbusch, Karin Ferber, Eberhard-Standl, Anette-G. Ziegler, and participating centers Prediction of Type 1 Diabetes Postpartum in Patients With Gestational Diabetes Mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening A Prospective Multicenter Study.

10. Nelson-Piercy C, Gale EA. Do we know how to screen for gestational diabetes? Current practice in one regional health authority. *Diabetic Med* 1994;11:493-8.

11. Ragozin A.K., Arbatscaia N. Yu., Demidova I.Yu., Kolegaeva O. I., Ghestatsionny saharanny diabet: patogeneza, diagnostica, protoc vedenia [Gestational diabetes: pathogenesis, diagnosis, protocol reference].

12. Roman G., Craciun A. Diabetul zaharat și sarcina. In *Tratat Roman de Boli metabolice 1*, editat de Viorel-Șerban, Ed. Brumar Timișoara, 2010: 527-545.

13. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997; 278: 1078-1083.