

STRESUL OXIDATIV ȘI METABOLISMUL LIPIDIC ÎN SARCINILE ASOCIATE CU DIABET ZAHARAT

**Roșca Daniela²- doctorand,
Serbenco Anatolie¹- conf. univ., dr. hab. șt. med.**

**¹Catedra Obstetrică și ginecologie Nr. 2,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

**²Laboratorul Științific Obstetrică,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
tel.: 079583878, e-mail: dana_roshca@yahoo.com**

Rezumat

Sarcina este susceptibilă la stres oxidativ și apărarea antioxidantă poate fi modificată ca consecință a creșterii nivelului de stres oxidativ. Toate formele de diabet zaharat induc stresul oxidativ la mamă, în placentă și la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și stării nou-născutului. Pe de altă parte, stresul oxidativ crescut este strâns asociat și este un factor major în patogeneza diabetului zaharat și în dezvoltarea complicațiilor acestei afecțiuni. Profilul lipidic la gravidele cu diabet zaharat este semnificativ modificat cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterogen semnificativ: nivelul TG, LDL-C, VLDL-C și colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul HDL-C este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără diabet zaharat.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, profilul lipidic, diabet zaharat

Summary. Oxidative stress and lipid metabolism in pregnancies associated with diabetes (Literature review)

Pregnancy is predisposed to oxidative stress and antioxidant defense can be altered as a consequence of increased levels of oxidative stress. All forms of diabetes induce oxidative stress in the mother, placenta and fetus with significant

impact on the mother, placental function and the state of the newborn. On the other hand, increased oxidative stress is closely associated and is a major factor in the pathogenesis of diabetes and the development of complications of this condition. The lipid profile in pregnant women with diabetes is significantly altered with the development of significant atherogenic dislipoproteidemia: TG, LDL-C, VLDL-C and total cholesterol are significantly higher and the HDL-C is significantly lower compared to pregnant women without diabetes mellitus.

Key words: oxidative stress, lipid profile, diabetes mellitus

Резюме. Окислительный стресс и метаболизм липидов при беременности, ассоциированной с сахарным диабетом (Обзор литературы)

Беременность предрасполагает к окислительному стрессу, и антиоксидантная защита может быть изменена в результате повышенного уровня окислительного стресса. Все формы диабета вызывают окислительный стресс у матери, плода и в плаценте со значительным воздействием на мать, плацентарную функцию и состояние новорожденного. С другой стороны, повышенный окислительный стресс тесно связан и является основным фактором патогенеза диабета и развития осложнений этого состояния. Липидный профиль у беременных женщин с диабетом значительно изменяется с развитием значительных атерогенных дислипидопротеидемий: триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности и общий уровень холестерина значительно выше, а уровень липопротеидов высокой плотности значительно ниже по сравнению с беременными женщинами без диабета

Ключевые слова: окислительный стресс, липидный профиль, сахарный диабет.

Introducere. Stresul oxidativ este o tulburare în starea de echilibru a sistemelor de pro-oxidanți și antioxidanți în celulele intacte când generarea de radicali liberi depășește capacitatea mecanismelor de apărare anti-oxidantă. Există un număr tot mai mare de dovezi convingătoare experimentale și clinice în sprijinul deprecierei echilibrului sistemului oxidativ-antioxidant la gravidele cu diabet zaharat (DZ), indiferent de tip – DZ de tip 1 (DZ1), DZ de tip 2 (DZ2) sau DZ gestațional (DZG) – ca urmare a creșterii stresului oxidativ. Radicalii liberi sunt formați disproporționat în DZ prin autooxidarea glucozei, peroxidarea lipidelor (POL), glicarea non-enzimatică a proteinelor și degradarea oxidativă ulterioară a proteinelor glicozilate într-un mediu hiperglicemic. Nivelurile anormal de mari ale radicalilor liberi și reducerea simultană a mecanismelor de apărare antioxidante conduc la lezări celulare masive, deteriorarea enzimelor, creșterea POL și dezvoltarea rezistenței la insulină. Aceste consecințe ale stresului oxidativ pot promova dezvoltarea complicațiilor DZ [1, 2, 3, 4].

Marcherii principali de stres oxidativ sunt capacitatea antioxidantă totală și radicalii liberi (specii reactive de oxigen - anionul superoxid, hidrogen peroxidul, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, specii reactive ale azotului - oxidul nitric, oxidul nitros, peroxinitritul, anionul nitroxil, acidul peroxinitros și specii reactive de clor - clorul atomic, monoxidul de clor) [3, 4, 5, 6].

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

1. Oxidarea glucozei este considerată principala sursă de radicali liberi [1, 4].

2. Peroxidarea lipidelor. Marcherii POL includ dialdehida malonică (DAM), 4-hydroxynonenal, hi-

droperoxizii lipidici și substanțele reactive cu acid tiobarbituric. Măsurarea DAM este un indicator acceptat al stării de POL. Mai multe studii au constatat că nivelul produselor de POL în plasma sangvină din cordonul ombilical, în serul și plasma sangvină a gravidelor cu DZG și cu DZ1 este statistic semnificativ mai mare, iar statutul antioxidant (nivelul vitaminei E și vitaminei A, activitatea enzimelor superoxid dismutaza – SOD, glutatation peroxidaza – GPX, glutatation-S-transferaza – GST și catalaza – CAT) este statistic semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele cu toleranță normală la glucoză. Creșterea activității enzimelor antioxidante în unele studii reflectă un răspuns normal și poate fi un mecanism compensator la etapa inițială pentru a restabili echilibrul sistemului oxidativ, iar epuizarea cronică a sistemului antioxidant reduce activitatea acestor enzime. Stresul oxidativ a fost prezent în ambele tipuri de DZ, însă într-o măsură mai mică la gravidele cu DZG. Mai mult, există o corelare semnificativă pozitivă între nivelul hemoglobinei glicate (HbA1c) și DAM, fapt care sugerează că nivelul crescut de stres oxidativ, inclusiv și nivelul de POL, este asociat cu gradul de hiperglicemie și cu un control glicemic defectuos [1, 4].

3. Glicoliza (glicozilarea non-enzimatică) a proteinelor. O sursă importantă a SRO și inflamației în DZ și preeclampsie este interacțiunea glucozei cu proteinele în condiții de stres oxidativ. Inițial se formează produse reversibile Amadori și ulterior se formează produsele finale de glicozilare avansată (AGE) ireversibile, care, la rândul lor, generează SRO, disfuncție vasculară și contribuie la dezvoltarea complicațiilor DZ. Deși niveluri ridicate de produse ale degradării avansate ale glucidelor și de receptori ale acestora au fost recent identificate în serul sangvin și

placenta gravidelor cu preeclampsie, comparativ cu gravidele sănătoase, și s-a constatat asocierea cu sarcina și cu complicațiile sarcinii, există date limitate referitor la nivelul AGE la gravidele cu DZ [1, 4].

Mecanismele de apărare antioxidantă includ:

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

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

(3) **enzimele reparative** (enzimele de reparare a ADN-ului și metionin sulfoxid reductaza) care repară sau elimină biomolecule deteriorate ale SRO [2, 3, 4, 7].

Există dovezi convingătoare clinice și experimentale că generarea SRO este crescută în toate trei tipuri de DZ: DZ pregestațional (DZ1, DZ2) și DZG. Stresul oxidativ crescut este strâns asociat și are un rol major în patogeneza DZ pregestațional și DZG. În plus, rezultatele studiilor foarte recente sugerează rolul SRO în dezvoltarea rezistenței la insulină prin inhibarea semnalelor de insulină și tulburări de reglare a citochinelor inflamatorii (adipocitochine). DZ contribuie la epuizarea sistemului celular de apărare antioxidantă și crește nivelul SRO. Acest concept nou de stres oxidativ este un declanșator important în debutul și progresarea DZ și a complicațiilor acestuia, iar formarea ulterioară a SRO este o consecință directă a hiperglicemiei [1, 4, 8]. Chiar și un control glicemic maximal este asociat cu dezvoltarea complicațiilor DZ. Cu toate acestea, importanța echilibrului sistemului de oxido-reducere în evoluția clinică a DZG și dezvoltarea complicațiilor DZG încă rămâne a fi elucidată [3].

Sarcina umană normală, mai ales din cauza cerinței crescute de oxigen și nivelului ridicat de mitocondrii în placenta, este considerată o stare de stres oxidativ sporit ca o consecință a activității metabolice ridicate în compartimentul feto-placental. În timpul sarcinii, stresul oxidativ are un rol important în dezvoltarea embrionului, implantare, dezvoltarea și funcția placentară, dezvoltarea fetală și naștere. Cu toate acestea, sarcinile patologice, inclusiv cu DZG, sunt asociate cu un nivel sporit de stres oxidativ, datorită supraproduției de radicali liberi și/sau unui defect în apărarea antioxidantă. Acest fapt are implicații importante pentru mamă, funcția placentară și dezvoltarea fetală. Studiile experimentale pe animale

cu diabet indus chimic au confirmat rolul important al stresului oxidativ în etiologia malformațiilor congenitale. Imaturitatea relativă a sistemului antioxidant (DZ epuizează continuu sursele enzimelor antioxidante) facilitează expunerea embrionului și fătului la efectele nocive ale stresului oxidativ cu implicarea perturbărilor biochimice fetale. Tulburările statutului pro-oxidant și anti-oxidant, SRO și produsele de POL sunt implicate în patogeneză și pot explica modificările metabolice în sarcinile complicate cu DZ și preeclampsie. Mai multe studii au constatat asocierea stresului oxidativ placentar cu avortul spontan, preeclampsie, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, ruptura prematură a membranelor, determinate de dereglări ale circulației placentare materne și răspunsul inflamator sistemic. Aportul antioxidant poate reduce complicațiile DZG la mamă și la făt, însă acest fapt necesită studii suplimentare [1, 7].

Hiperglicemia maternă și fetală induce stresul oxidativ, leziunile celulare și tisulare prin mai multe mecanisme metabolice: calea polioliol, formarea AGE, activarea protein kinazei C, calea hexozaminei și îmbunătățirea producției de SRO în mitocondrii [1, 4, 6, 9].

Sarcina complicată de DZ este un factor predispozant pentru distrofia fetală intrauterină și malformații congenitale. Un număr mare de autori au sugerat o implicare a SRO în sarcina complicată cu DZ. Studiile experimentale și clinice au arătat că, în prezența DZ la gravide este facilitată detectarea markerilor de stres oxidativ în probele din sângele matern, sângele din cordonul ombilical, țesutul placentar și lichidul amniotic [7, 8, 10]. Nou-născuții la mamele cu DZ pregestațional și DZG prezintă un nivel crescut de stres oxidativ și deteriorare a ADN-ului, comparativ cu nou-născuții la mamele cu euglicemie [8, 10].

POL reprezintă deteriorarea oxidativă a acizilor grași polinesaturați și rezultă în formarea produselor finite care pot prezenta un risc oxidativ. Lipidele sunt cele mai sensibile biomolecule în condiții de stres oxidativ. Hiperglicemia cauzează stres oxidativ datorită POL cu creșterea producției SRO în mitocondrii, glicării non-enzimatice a proteinelor și autooxidării glucozei. Stresul oxidativ, la rândul său, agravează atât secreția cât și activitatea insulinei, eveniment susceptibil pentru dezvoltarea DZG [1, 4]. Stresul oxidativ, indus în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu DZ, este responsabil pentru efectele dăunătoare ale SRO asupra membranei celulare și asupra ADN-ului. Cu toate acestea, aspectele molecular-biologice ale stresului oxidativ sunt insuficient studiate, implicarea statusului oxidativ la nou-născuții de la mame cu DZ nu este bine cunoscut, iar patogeneza acestor complicații rămâne neclară și este necesar de continu-

at cercetările în aceste direcții [7, 10]. SRO și stresul oxidativ pot juca un rol important în dezvoltarea FD [7].

SRO sunt implicate în etiologia numeroaselor maladii, inclusiv afecțiuni cardiovasculare și DZ. Există dovezi că mai multe efecte teratogene afectează embrionul în curs de dezvoltare prin creșterea stresului oxidativ și apărarea antioxidantivă relativ slabă, în special în stadiile incipiente ale organogenezei, cu leziuni grave embrionare. Acest mecanism funcționează în cazul embriopatiilor induse de DZ, precum și în mecanismul de teratogenitate cauzat de radiațiile ionizante, hipoxie, unele medicamente, tabagism, consumul de alcool și de cocaină. În condițiile metabolice ale DZ are loc scăderea semnificativă a activității enzimelor antioxidante endogene și a vitaminelor C și E în embrioni și sacul embrionar. Cea mai mică activitate a fost observată în embrionii experimentali cu malformații, comparativ cu embrionii experimentali fără anomalii. Incapacitatea embrionului în curs de dezvoltare de a reduce stresul oxidativ poate induce o întârziere a creșterii, malformații congenitale și, în cazuri grave, deces embrionar. Placentația anormală (strat trofoblastic subțire și invazie trofoblastică redusă în decidua) la gravidele cu DZ poate intensifica stresul oxidativ placentar, având ca rezultat moartea embrionară, dezvoltarea preeclampsiei sau a anomaliilor congenitale [2].

Deși nivelul crescut de stres oxidativ în sarcină poate fi un mecanism relevant în programarea intrauterină a patologiilor metabolice, în primul rând a sindromului metabolic (dislipidemii, rezistență la insulină, hipertensiune arterială), DZ2, maladiilor cardiovasculare la copiii de la mame cu DZ, pentru a clarifica aceste afirmații sunt necesare studii suplimentare. Programarea stresului oxidativ poate funcționa direct prin modularea expresiei genice sau indirect prin efectele adverse ale lipidelor sau altor molecule oxidate [1].

Așadar, datele analizate din literatura de specialitate sugerează că toate formele de DZ (pregestațional și gestațional) pot induce stresul oxidativ nu numai la mamă, dar și în placentă și la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și nou-născutului [8].

DZ este considerat un factor important, care contribuie la afectarea metabolismului matern cu impact frecvent asupra dezvoltării fetale. Modificările metabolismului lipidic pe parcursul sarcinii fiziologice sunt prezentate prin concentrația serică crescută de acizii grași nesaturați, trigliceride (TG), colesterol, fosfolipide și apolipoproteine. DZ este, de asemenea, asociat cu dislipidemii și cu tulburări ale profilului lipoproteinelor serice. Profilul lipidic în DZG este de-

pendent de nivelul de rezistență la insulină – indicele de sensibilitate la insulină negativ corelează cu nivelul de lipide, în special cu nivelul de TG [11].

Modificările profilului lipidelor în sarcina normală sunt caracterizate de creșteri marcate ale colesterolului total plasmatic și nivelului de TG – rezultat al sintezei crescute hepatice a TG și colesterolului lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL-C), ca răspuns la nivelul crescut de estrogen. În sarcinile cu DZG bine controlat, lipidele materne sunt predictorii puternici pentru lipidele fetale și creșterea fetală. Copiii cu creștere anormală sunt expuși la un mediu intrauterin distinct, comparativ cu copiii cu creștere adecvată [12]. Profilul lipidic la gravidele cu DZ2 sau DZG este modificat: nivelul TG, colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C), VLDL-C și colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul colesterolului lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C) – este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără DZ. Obezitatea maternă, asociată cu macrosomia fetală, modifică puternic metabolismul lipoproteinelor cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterogen sporit, iar macrosomia fetală în absența obezității materne nu este asociată cu anomalii lipidice și lipoproteice. Hipertrigliceridemia și nivelul redus de HDL-C sunt dereglările majore de lipoproteine la mamele obeze și la noi-născuții lor cu macrosomie [4, 12].

Colesterolul total și TG au crescut semnificativ în timpul sarcinii în toate grupurile cu DZ (DZ1, DZ2 și DZG), dar nu au existat diferențe semnificative între femeile non-diabetice și femeile cu DZ. Nivelul LDL-C a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la femeile cu DZ, comparativ cu femeile fără DZ pe parcursul sarcinii, deși nu au existat diferențe semnificative între grupurile cu DZ1, DZ2 și DZG. Mai mult, există dovezi semnificative ale creșterii stresului oxidativ la femeile cu DZ, comparativ cu femeile normale. Capacitatea antioxidantă totală a fost statistic semnificativ mai mică ($p < 0,001$) la toate femeile cu DZ pe parcursul sarcinii. În sarcina normală, capacitatea antioxidantă totală crește până în trimestrul III ($p < 0,05$), fapt determinat, în mare parte, de creșterea concentrației de acid uric. În plus, nivelul de hidroperoxizi lipidici a fost mai mare la toate femeile cu DZ, în special la femeile cu DZ2 ($p < 0,05$), comparativ cu femeile sănătoase [13].

TG serice și acizii grași liberi corelează cu dimensiunea circumferinței abdominale fetale, determinate prin ultrasonografie (la 28 de săptămâni: TG – $p = 0,001$, acizii grași liberi – $p = 0,02$), iar la nașterea corelează cu toate dimensiunile antropometrice neonatale (acizii grași liberi: greutatea la naștere – $p = 0,002$, IMC – $p = 0,001$, masa de grăsime – $p = 0,01$).

După ajustare pentru variabilele intricate, acizii grași liberi și TG serice materne au rămas unicii parametri care independent corelează cu nou-născuții mari pentru vârsta gestațională ($p=0,008$ și $p=0,04$; respectiv). Nivelul acizilor grași liberi materni a fost mai mare la mamele cu nou-născuți mari pentru vârsta gestațională, comparativ cu nou-născuții cu masa adecvată pentru vârsta gestațională ($362,8 \pm 101,7$ $\mu\text{mol/l}$ și $252,4 \pm 10,1$ $\mu\text{mol/l}$, respectiv; $p=0,002$) [12].

Sarcina la femeile cu DZ este asociată cu tulburări ale metabolismului lipidic, dependente de gravitatea DZ [13]. Un studiu prospectiv, care a evaluat modificările în profilul lipidic și marcerii stresului oxidativ pe trimestre, a constatat că nivelele lipidelor și lipoperoxizilor au fost mai mari în fiecare trimestru la femeile cu DZ1, DZ2 și DZG. Modificările observate au fost mai severe la femeile cu DZ2 și la femeile cu DZ pregestațional ar putea fi prezente înainte de sarcină. La femeile cu DZ a fost constatată o creștere a fracției LDL-C, comparativ cu sarcina non-diabetică. Aceste modificări, dar și nivelul crescut de hidroperoxizi lipidici și nivelul redus a activității antioxidante, de asemenea, au fost mai accentuate la femeile cu DZ2. Aceste asociații pot avea implicații importante pentru femeile cu DZ în timpul sarcinii cu dezvoltarea preeclampsiei și ulterior a aterosclerozei pe termen lung, în special la femeile cu DZ2. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii prospective cu urmărirea și evaluarea femeilor postpartum pentru a confirma cu o precizie mai mare importanța constatărilor expuse anterior [13].

Un studiu longitudinal mai recent, a relevat modificări mai mici ale concentrațiilor serice ale lipidelor (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG și colesterolul total) în sarcinile mamelor cu DZ2. În plus, a fost constatată o asociere pozitivă între TG materne și nou-născuții mari pentru vârsta gestațională independent de controlul glicemic [14]. Nivelul scăzut de HDL-C în timpul sarcinii la mamele cu DZ1 corelează cu un risc mai mare de dezvoltare a preeclampsiei [15].

A fost demonstrat că colesterolul total, TG, LDL-C și VLDL-C cresc în ultimele două trimestre și nivelul de creștere este mai mare în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. Cu toate acestea, nivelul HDL-C este scăzut în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. A fost constatată o asociere între trigliceridemia maternă la debutul sarcinii și riscul ulterior de preeclampsie, DZG și nașterea prematură. Apariția preeclampsiei, DZG și nașterii premature nu poate fi prezisă în baza valorilor serice ale colesterolului total, HDL-C, LDL-C și VLDL-C. Prin urmare, estimarea profilului lipidic la gravide este recomandată pentru a preveni efectul dăunător

al hiperlipidemiei asociate cu sarcina – dezvoltarea preeclampsiei, DZG și nașterii premature [16].

La mamele supraponderale și obeze cu DZG, nivelul TG serice este mai mare, comparativ cu mamele cu greutate normală și DZG. TG serice materne la mamele supraponderale și obeze cu DZG sunt parțial responsabile pentru nou-născuții mari pentru vârsta gestațională în pofida unui bun control al glicemiei materne în timpul sarcinii. Mamele supraponderale au avut o frecvență a macrosomiei de 19% sau de 2 ori mai mare decât mamele cu greutate normală, în timp ce mamele obeze au avut o frecvență a macrosomiei de 30% sau de 3 ori mai mare decât mamele cu greutate normală [17].

Gravidele cu DZG au avut nivele serice de colesterol total și TG mai mari, dar nivele serice mai mici, similare sau crescute ne semnificativ de HDL-C și LDL-C, comparativ cu gravidele fără DZG. Dezvoltarea DZG induce o stare de dislipidemie caracterizată prin concentrații crescute de TG. Cu toate acestea, posibil, DZG amortizează creșterea LDL-C în timpul sarcinii [9].

Modificările metabolismului carbohidraților și lipidelor în timpul sarcinii sunt necesare pentru aprovizionarea continuă cu nutrienți a fătului în creștere, în pofida aportului alimentar matern intermitent. Aceste modificări metabolice sunt progresive și pot fi accentuate la femeile care dezvoltă DZG. Studiile au constatat faptul că la termene mici de sarcină, GB și concentrația de insulină nu diferă semnificativ de valorile la femeile non-gravide. Însă, acțiunea insulinei la finele sarcinii normale este cu 50-70% mai mică decât la femeile normale neînsărcinate. Adaptările metabolice nu se compensează pe deplin în DZG și apare intoleranța la glucoză. DZG poate reflecta o predispoziție pentru dezvoltarea DZ2 sau poate fi o manifestare extremă a modificărilor metabolice care sunt normale în timpul sarcinii [11].

Metabolismul matern al glucozei se adaptează la sarcină, astfel încât să asigure alimentarea continuă a fătului cu glucoză. Aceste adaptări reglementate hormonal includ creșterea producției de glucoză hepatică în condiții de repaus alimentar pentru a asigura alimentarea fătului cu glucoză în orice moment și creșterea rezistenței periferice materne la insulină pentru a majora rezerva de glucoză pentru făt [18].

La femeile gravide normale, producția endogenă bazală de glucoză hepatică crește cu 16-30% pentru a satisface cerințele crescânde ale placentei și fătului. Producția de glucoză endogenă rămâne sensibilă la creșterea concentrației de insulină pe parcursul sarcinii (90% suprimare), în contrast cu scăderea progresivă a sensibilității periferice la insulină. Producția de glucoză hepatică endogenă rămâne sensibilă la

creşterea concentraţiei de insulină în timpul sarcinii normale (96% suprimare), dar este mai puţin sensibilă în DZG (80%). Însă, pentru a elucida mecanismele şi consecinţele dereglării metabolismului lipidelor în timpul sarcinii sunt necesare cercetări suplimentare [11].

Concluzii

Aşadar, sarcina este susceptibilă la stres oxidativ şi apărarea antioxidantă poate fi modificată ca consecinţă a creşterii nivelului de stres oxidativ. Toate formele de diabet zaharat induc stresul oxidativ la mamă, în placentă şi la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcţiei placentare şi stării nou-născutului. Pe de altă parte, stresul oxidativ crescut este strâns asociat şi este un factor major în patogeneza diabetului zaharat şi în dezvoltarea complicaţiilor acestei afecţiuni. Profilul lipidic la gravidele cu diabet zaharat este semnificativ modificat cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterosclerotic semnificativ: nivelul TG, LDL-C, VLDL-C şi colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul HDL-C este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără diabet zaharat.

Bibliografie

1. Lappas M., Hiden U., Desoye G. et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011, vol. 15, no. 12, p. 3061-3100.
2. Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod. Toxicol.* 2007, vol. 24, no. 1, p. 31-41.
3. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review. *Saudi. Pharm. J.* 2016, vol. 24, no. 5, p. 547-553.
4. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World. J. Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 3, p. 456-480.
5. Toescu V., Nuttall S., Martin U. et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2004, vol. 106, no. 1, p. 93-98.
6. Chen X., Scholl T. Oxidative stress: changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2005, vol. 5, no. 4, p. 282-288.
7. Ogbodo S.O., Okaka A.N., Nwagha U.I. et al. Free Radicals and Antioxidants Status in Pregnancy: Need for Pre- and Early Pregnancy Assessment. *Am. J. Med. Medic. Sci.* 2014, vol. 4, no. 6, p. 230-235.
8. Shang M., Zhao J., Yang L. et al. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2015, vol. 109, no. 2, p. 404-410.
9. Zainab N.E., Aziz B.S., Rayah S.B. et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) level and insulin resistance in women with gestational diabetes. *Int. J. Adv. Res.* 2015, vol. 3, no. 4, p. 416-423.
10. Kheirat F., Merzouk H., Boudilmi N. et al. Oxidative stress biomarkers in diabetic mothers and their newborns. *Ann. Biol. Res.* 2013, vol. 4, no. 7, p. 73-80.
11. Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, vol. 71, no. 5, suppl., p. 1256S-1261S.
12. Schaefer-Graf U., Graf K., Kulbacka I. et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes. Care.* 2008, vol. 31, no. 9, p. 1858-1863.
13. Toescu V., Nuttall S., Martin U. et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2004, vol. 106, no. 1, p. 93-98.
14. Göbl C., Handisurya A., Klein K. et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes. Care.* 2010, vol. 33, no. 9, p. 2071-2073.
15. Ulmannova T., Bartaskova D., Spalova I. et al. Maternal BMI and HDL as predictors of pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014, vol. 27, no. 15, p. 1580-1583.
16. Ghodke B., Pusukuru R., Mehta V. Association of Lipid Profile in Pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, and Preterm Delivery. *Cureus.* 2017, vol. 9, no. 7, article e1420.
17. Olmos P., Rigotti A., Busso D. et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity. (Silver Spring).* 2014, vol. 22, no. 10, p. 2156-2163.
18. Desoye G., Nolan C. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2016, vol. 59, no. 6, p. 1089-1094.