

7. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. In: *Calcif. Tissue Int.*, 2013, nr. 92, pp. 77–98.
8. Holick M.F. Vitamin D. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2006, pp. 376–395.
9. Kremer R., Campbell P.P., Reinhardt T., Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, nr. 94, pp. 67–73.
10. Ross A.C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: *Public Health Nutr.*, 2011, nr. 14, pp. 938–939.
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff Ferrari H.A., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, nr. 96, pp. 1911–1930.
12. Shin Y.H., Shin H.J., Lee Y.J. Vitamin D status and childhood health. In: *Korean J. Pediatr.*, 2013, nr. 56, pp. 417–423.
13. Peterson C.A., Tosh A.K., Belenchia A.M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. In: *Ther. Adv. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 5(6), pp. 166–189.

Diana Munteanu, doctorandă,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
tel.: 069734107,
e-mail: dianaantohi82@yahoo.com

CZU: 616-008.9;616-056.5:618.3

EVOLUȚIA SARCINII ȘI A NAȘTERII LA FEMEILE CU SINDROM METABOLIC

Irina SAGAI DAC, Olga CERNEȚCHI,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

În articol este relatată evoluția sarcinii și a nașterii la femeile cu sindrom metabolic. Lucrarea se bazează pe o analiză retrospectivă a 20 de cazuri care au avut loc în perioada 2014-2018. Au fost apreciate particularitățile patologiei extragenitale asociate și anamneza obstetrical-ginecologică. Au fost determinate metodele și indicațiile de finalizare a sarcinii, inclusiv prin operație cezariană. Starea nou-născuților și abilitățile lor adaptive au fost evaluate în funcție de prezența sindromului metabolic la femeile gravide.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, diabet zaharat și sarcină

Summary

Pregnancy and delivery in the women with metabolic syndrome

Peculiarities of gestation, delivery and neonatal period in the setting of the metabolic syndrome are presented. The

research was based on the retrospective analysis of 20 female patients observed during period from 2014 till 2018. Peculiarities of the clinical course of extragenital pathology and obstetric-gynecologic anamnesis were defined. Methods and indications for the delivery, including abdominal delivery, were determined. Condition of newborn infants and their adaptive capacity, depending on the presence of the metabolic syndrome were evaluated.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes and pregnancy

Резюме

Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом

Представлены особенности течения беременности, родоразрешения и периода новорожденности при метаболическом синдроме. В основу работы положен ретроспективный анализ 20 пациенток, наблюдавшихся в период с 2014 по 2018 годы. Выявлены особенности течения экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологического анамнеза. Определены методы и показания к родоразрешению, в том числе путем кесарева сечения. Оценены состояние новорожденных и их адаптационные возможности в зависимости от наличия метаболического синдрома у беременных.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет и беременность

Introducere

Sindromul metabolic (SM) reprezintă o problemă actuală prin sporirea alarmantă a prevalenței acestuia, dar și din cauza complexității mecanismelor fiziopatologice și a dificultății abordării terapeutice. Sindromul metabolic are un impact negativ dovedit la nivel cardiovascular și clasic este caracterizat prin prezența a trei dintre următoarele cinci elemente: rezistența la insulină, distribuția viscerală a grăsimii, dislipidemie manifestată prin hipertrigliceridemie și HDL colesterol scăzut, hipertensiune.

Relația dintre cantitatea de țesut adipos și funcționarea sistemului reproductiv este dovedită de faptul că greutatea corporală reprezintă un factor critic ce reglează dezvoltarea sexuală. La fetele cu obezitate, prima menstruație apare mai devreme, există și un risc de pubertate prematură. Totodată, dacă există o scădere excesivă a cantității de țesut adipos și se înregistrează o subponderalitate ca rezultat al efortului fizic sau al tulburărilor de alimentație, este posibilă dezvoltarea amenoreei [2].

Mecanismul de interacțiune a tulburărilor metabolismului grăsimilor și a funcției de reproducere nu este pe deplin elucidat [1, 5, 10]. Se știe că țesutul adipos nu îndeplinește numai funcțiile fiziologice tradiționale ca stocarea energiei, reglarea și protejarea schimbului de căldură, ci de asemenea

posedă funcțiile unei glande endocrine formate din adipocite, care secretă diverși hormoni (leptină, adiponectină etc.) și citokine (factorul de necroză tumorală, interleukina-6, interleukina-8 și altele). Unul dintre hormonii majori ai țesutului adipos este leptina, care joacă un rol principal în homeostaza energetică. Leptina contribuie la disfuncția reproductivă. Astfel, excesul de leptină poate avea un efect negativ asupra producției de gonadotropină, iar ca rezultat este suprimată maturarea foliculului dominant în ovare și ovulația este blocată [2].

În SM, sarcinile obstetricale-ginecologice sunt planificarea sarcinii și asigurarea evoluției sarcinii și a nașterii. Femeile cu SM adesea suferă de anovulație și infertilitate. Totodată, sarcina evoluează cu iminență de întrerupere, insuficiență placentară, preeclampsie, distocia umerilor la făt, macrosomie, sângereare în naștere și în postpartum, frecvență înaltă a intervențiilor operatorii.

În ultimii ani, în literatura științifică de specialitate se acordă atenție studiului complicațiilor trombofilice la femeile gravide cu SM [2, 4, 10]. Datele unor studii epidemiologice arată că hipercoagularea și activitatea fibrinolică afectată sunt adesea combinate cu hipertrigliceridemie. Un rol important în trombogeneză îl au nivelul ridicat de fibrinogen, factorul de coagulare VII, plasminogenul 1 (PAI-1). În SM se înregistrează fenomenul de *hipercoagulare* (o creștere a concentrației de fibrinogen și a activității factorului de coagulare VII), asociat cu diminuarea activității fibrinolitice a sângelui.

Un șir de cercetători consideră că hiperinsulinemia conduce la depunerea stratului adipos și, respectiv, la o creștere a sintezei PAI-1, reducând astfel fibrinoliza și sporind agregarea celulară. În contextul creșterii riscului trombogenic, PAI-1 are un efect dublu. Pe de o parte, activarea plasminogenului este perturbată și astfel crește riscul complicațiilor tromboembolice. Pe de altă parte, PAI-1 inhibă apoptoza, iar celulele apoptotice reprezintă matricele fosfolipide necesare pentru formarea protrombinazei. Prin urmare, crește riscul formării trombinei [4, 10].

S-a demonstrat că în SM, statusul proinflamator este în creștere. Are loc hiperproducerea de mediatorii inflamatori specifici și nespecifici: leucotriene, prostaglandine, prostaciline, citokine (TNF, interleukina-1, interleukina-6, interleukina-8), histamină, factorul de activare a trombocitelor, metaboliți toxici ai oxigenului și alți radicali liberi [10].

La gravidele cu SM se înregistrează o activitate sporită de agregare a trombocitelor. Acesta este unul dintre cele mai importante mecanisme care stau la

baza dezvoltării formei cronice a sindromului de coagulare intravasculară, care cauzează afectarea fluxului sangvin uteroplacentar, provocând hipoxia intrauterină a fătului [9]. Reacțiile patofiziologice ca vasospasmul, creșterea densității și formarea microtrombusurilor în microcirculație conduc la progresarea simptomelor insuficienței placentare, preeclampsiei, restricției de creștere intrauterină a fătului, la afectarea ischemică a organelor vitale ale mamei, tromboză și moartea fetală antenatală. Odată cu creșterea numărului de manifestări clinice și de laborator ale SM sporește frecvența acestor complicații [5, 7].

SM reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat gestațional (GDM). Incidența acestei complicații pe fondul SM este de 1-14%. Termenul de sarcină nu afectează progresarea diabetului zaharat, cu toate acestea, tulburările metabolismului carbohidraților apar mai des la a 24-28-a săptămână de sarcină, deoarece în această perioadă placenta funcționează activ prin sinteza hormonilor de sarcină, în special a lactogenului placentar. Cu toate acestea, hiperglicemia nedagnosticată sau netratată în al II-lea sau al III-lea trimestru de sarcină poate duce la complicații de dezvoltare fetală. Prin urmare, în condițiile hiperglicemiei cronice, pancreasul fetal începe să producă o cantitate excesivă de insulină proprie. Combinația patologică de hiperglicemie la mamă și exces de producție de insulină la făt conduce la dezvoltarea macrosomiei fetale. Nașterea copiilor cu macrosomie are loc la fiecare a treia gravidă cu SM [3, 5].

Conform unor cercetători, la gestantele cu SM pierderile de sarcină se înregistrează mai frecvent [4]. La femeile cu obezitate și sindromul ovarelor polichistice, incidența avortului spontan în sarcină atinge 40-50% [8]. Aceasta se întâmplă din cauza deficienței fazei luteale, hiperandrogenismului ovarian, hiperinsulinemiei. Frecvența avortului spontan înainte de nașterea primului copil la femeile obeze constituie circa 25-37% [5, 8].

Sindromul metabolic complică nu numai sarcina, ci și nașterea. Printre complicațiile frecvente ale travaliului se numără ruperea prematură a membranelor pungii amniotice, a cărei frecvență variază de la 20% la 47%, fiind de 1,5-2 ori mai mare decât la femeile gravide sănătoase [7]. SM are un impact negativ asupra duratei travaliului, 10-15% din femeile aflate în proces de naștere dezvoltă o insuficiență a forțelor de contracție. Ponderea travaliului patologic în SM este de 2-2,5 ori mai mare decât la femeile cu masa corporală normală [8]. Frecvența crescută a complicațiilor de travaliu în SM conduce la o majora-

re de 2-4 ori a numărului de intervenții obstetricale. În cazul SM crește frecvența operațiilor cezariene de urgență, care sunt adesea efectuate din cauza lipsei efectului de la inducerea travaliului sau a stimulării forțelor de contracție, bazinului clinic strâmtat, în hipoxia acută a fătului [3, 8].

SM este un factor de risc pentru hemoragiile obstetricale cauzate de prezența tulburărilor de hemostază în această grupă de femei. Conform literaturii de specialitate, la mamele cu SM, hemoragiile sunt înregistrate până la 30% cazuri. Pentru femeile cu SM este caracteristică dezvoltarea complicațiilor în perioada postpartum. Aceasta are loc din cauza frecvenței ridicate a intervențiilor obstetricale ca disecțiile perineale, aplicarea vidextractorului, controlul manual al cavității uterine. În structura afecțiunilor postpartum predomină complicațiile infecțioase și cele trombotice [4, 7, 9].

Scopul studiului a fost analiza evoluției și a rezultatelor sarcinii și nașterii la gestantele cu sindrom metabolic.

Material și metode

Lucrarea se bazează pe o analiză observațională retrospectivă a 20 de cazuri de sarcină și naștere la femeile cu SM în perioada 2014-2018, care au fost incluse în *lotul de bază*. Criteriile de includere au fost: indicele de masă corporală (IMC) înainte de sarcină $>25 \text{ kg/m}^2$; tensiune arterială (HTA) $\geq 135/90 \text{ mm Hg}$; hiperglicemie și/sau scăderea toleranței la glucoză. Studiul a inclus femei însărcinate cu vârste cuprinse între 19 și 44 de ani, în medie $30,6 \pm 0,46$ ani, cu vârsta gestațională de la 12 la 40 de săptămâni, fără semne de preeclampsie.

Lotul de control a fost constituit din 20 de femei fără SM. Studiul a inclus femei gravide cu vârsta cuprinsă între 19 și 40 de ani, vârsta medie fiind de $29,5 \pm 0,63$ ani, cu vârsta gestațională de la 15 la 40 de săptămâni, fără semne de preeclampsie. Supraponderale au fost 3% dintre femei.

Rezultate și discuții

Ambele loturi de studiu au fost comparabile după criteriul de vârstă. În primul lot, gravidele au avut o greutate corporală mai mare comparativ cu cele din al doilea lot, IMC constituind $27,2 \pm 0,56$ și, respectiv, $23,0 \pm 1,5$. În lotul principal, bolile hepatice și ale tractului biliar au fost diagnosticate de 2,5 ori și ale glandei tiroide de 4 ori mai frecvent. Afectarea destul de frecventă a ficatului și a tractului biliar este, probabil, cauza faptului că ficatul este organul-țintă în SM [9]. De asemenea, SM are un impact negativ asupra funcționalității glandei tiroide.

În lotul de bază, patologia renală s-a dezvoltat în 5 (25,0 %) cazuri, care se poate datora efectelor hipertensiunii arteriale și modificărilor caracteristice care apar în tractul urinar la pacientele cu SM. Infecție urogenitală cronică în anamneza lor a fost de 3,5 ori mai frecventă decât în al doilea lot (35,0% versus 10,0%). Boala varicoasă a predominat de cinci ori în primul lot, comparativ cu al doilea (25,0 și, respectiv, 5,0%). La pacientele cu SM semnificativ mai des au existat antecedente de avorturi spontane (35,0 și, respectiv, 10,0%), dar și pierderi repetate de sarcină (15,0%). În lotul II nu au existat pierderi repetate ale sarcinii. Procentul ridicat de cazuri de pierderi repetate de sarcina din primul lot de studiu este asociat, posibil, cu patologia genetică, ce conduce la defecte de implantare și la reducerea adâncimii invaziei deciduale a trofoblastului. Sarcina ectopică s-a înregistrat în anamneză numai într-un caz în primul lot de studiu (5,0%).

În lotul de bază, gestantele au acuzat frecvent simptome de întrerupere a sarcinii, comparativ cu lotul de control (40,0 și, respectiv, 10,0%). La o treime (30,0%) dintre femeile însărcinate cu SM s-a determinat o modificare a cantității lichidului amniotic de tip polihidramnios. Aceasta poate indica indirect prezența infecțiilor bacteriene, a patologiei și a anomaliiilor de dezvoltare fetală. Cantitatea lichidului amniotic poate varia de asemenea sub influența tulburărilor metabolice la gravidele cu SM. Restricția de creștere intrauterină a fătului a fost diagnosticată în trei cazuri la gestantele din lotul de bază.

În lotul de bază, sarcina a fost însoțită de insuficiență placentară cronică mai frecvent decât în lotul doi (35,0% versus 5,0%). Ruperea prematură a pungii amniotice a avut loc în 40,0% cazuri la femeile cu SM comparativ cu lotul de control (5,0%). La gestantele cu SM, semnificativ mai des decât în cel de al doilea lot nașterea a fost prematură (60,0% și, respectiv, 5,0%), la termenele de 33-37 săptămâni de gestație. În lotul de control, nașterea în cele mai multe cazuri (95,5%) a evoluat per vias naturalis, comparativ cu lotul de bază, unde marea majoritate (60,0%) a cazurilor s-a finalizat prin operație cezariană. Ca indicații pentru cezariană au fost: fătul cu macrosomie, prezentația pelviană, distociile dinamice uterine etc. Scorul Apgar al nou-născuților la 1 minut de viață în lotul de bază a constituit $6,7 \pm 1,5$ puncte, fapt ce se explică prin nivelul ridicat al patologiei nou-născuților și indică reducerea capacității de adaptare a nou-născuților de la gestantele cu SM. Circa o treime dintre copiii din primul lot au fost diagnosticați cu fetopatie diabetică la naștere, 30% dintre copii – cu hipotrofie de severitate variabilă.

Concluzie

Analiza evoluției sarcinii și a nașterii la gravidele cu SM denotă că dezvoltarea lor pe un fundal metabolic patologic provoacă un șir de complicații somatice și obstetricale. Astfel, femeile gravide cu SM inițial formează grupa de risc pentru avort spontan, stări hipertensive, macrosomie fetală, anomalii ale travaliului. Aceasta impune necesitatea planificării sarcinii în starea patologică vizată, cu corectarea tulburărilor metabolice, măsuri care nu numai vor prelungi sarcina, ci și vor preveni dezvoltarea complicațiilor.

Bibliografie

1. Baliutavičienė D., Buinauskienė J.B., Petrenko V., et al. Gestational diabetes, obesity, and metabolic syndrome diagnosed during pregnancy. In: *Metab. Syndr. Relat. Disord*, 2012, nr. 10(3), pp. 214–217.
2. Hai-Feng Yu, Hong-Su Chen, Da-Pang Rao, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications. In: *Medicine*, 2016, vol. 95, nr. 51, p. e4863.
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger B.E., Lowe L.P., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. In: *N. Engl. J. Med.*, 2008, nr. 358(19), pp. 1991–2002.
4. Leung T.Y., Leung T.N., Sahota D.S., et al. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. In: *BJOG*, 2008, nr. 115(12), pp. 1529–1537.
5. Ovesen P., Rasmussen S., Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. In: *Obstet. Gynecol.*, 2011, nr. 118, pp. 305–312.
6. Salzer L., TenenbaumhGavish K., Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). In: *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, 2015, nr. 29(3), pp. 328–338.
7. Stuebe A.M., Landon M.B., Lai Y., et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, nr. 207(1), pp. 621–627.
8. Макаров И.О. и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом. В: *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012, № 12(3), с. 36-41.
9. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Доница Е.В. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии. В: *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2014, № 1, с. 60-65.
10. Соколов Е.И., Манухин И.Б., Мочалов А.А. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. В: *Лечащий врач*, 2011, № 3, с. 43-47.

Irina Sagaidac, IP USMF Nicolae Testemițanu, Catedra de obstetrică și ginecologie, tel.: +373 069340259, e-mail: irinasagaidac@yahoo.com

CZU: 616.12-008.46-008.9:615.22

EFICIENȚA TRATAMENTULUI DE DURATĂ CU RAMIPRIL ȘI EPROSARTAN ÎN DISFUNȚIA DIASTOLICĂ, INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJECTIE PĂSTRATĂ ȘI INSULINOREZISTENȚĂ

N. SAPOJNIC¹, AI. CARAUȘ¹, D. SASU¹, V. MOSCALU¹, L. SEMIONOV¹, V. DABIJA¹, V. GONȚA², Gh. HAREA³, E. RUSSU³, M. CARAUȘ⁴,

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga,

³IP USMF Nicolae Testemițanu,

⁴Spitalul Clinic de Recuperare Iași, România

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) și insulinorezistența (IR) coexistă frecvent ca niște condiții-satelit, agravând evoluția sindromului metabolic. Prezența disfuncției diastolice (DD) a ventriculului stâng (VS) categorizează pacienții hipertensivi ca având un risc cardiovascular înalt, indiferent de masa ventriculară sau nivelul TA. Unele studii care au vizat pacienții cu IR au evidențiat și compromiterea funcției diastolice a VS, iar gradul alterării acesteia ar fi dependent de nivelul perturbărilor metabolismului carbohidraților. Luând în considerare rolul activării neurohumorale în dezvoltarea și perpetuarea HTA ce duce la afectarea organului-țintă și insuficiență cardiacă (IC), precum și interrelația cu IR, am considerat necesară evaluarea acțiunii terapiei convenționale active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a impactului acesteia asupra funcției diastolice, clasei funcționale NYHA a IC și IR. Studiul a demonstrat o eficiență comparabilă a IEC ramipril și ARA II eprosartan în restaurarea indicilor fiziologici lusitropici, ameliorarea clasei funcționale NYHA a IC și a indicilor metabolismului carbohidraților (HOMA_{IR}), dar cu o superioritate statistic semnificativă la administrarea ARA II eprosartan, fenomen explicat prin efectele simpato litice adiționale, specifice moleculei de eprosartan.

Cuvinte-cheie: disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, insulinorezistență, hipertensiune arterială

Summary

Efficacy of long-lasting therapy with ramipril and eprosartan on diastolic dysfunction, functional class of HFpEF and insulin resistance in hypertensives

Hypertension and insulin resistance (IR) that often coexist satellite conditions aggravating the evolution of metabolic syndrome. Association of HT and insulin resistance (IR) are related to higher cardio metabolic risk and enhancement of target organ damages (TOD). Studies focused on patients with IR revealed compromised diastolic function and the alteration's degree would be dependent on carbohydrate metabolism disturbances. Considering the key-role of the neurohumoral activation in pathophysiology of both heart failure and IR, we