

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rolul adipokinelor și al factorilor genetici în diagnosticul diabetului gestațional și implicațiile acestora asupra nou-născuților

Doctorand **Mihai Muntean**

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Habil. Claudiu Mărginean**

Diabetul zaharat gestațional este definit ca intoleranță la glucoză diagnosticată pentru prima dată pe parcursul sarcinii și are ca rezultat hiperglicemia de severitate variabilă ce prezintă riscuri atât pe termen scurt cât și pe termen lung, atât pentru mamă, cât și pentru făt. În Europa, un studiu din 2021 raportează că prevalența globală ponderată a DZG la un total de 24 de țări europene a fost estimată la 10,9%. Supraponderabilitate, obezitatea, antecedentele personale sindrom de ovar micropolichistic, de diabet gestațional, de naștere a unui nou-născut cu greutatea de peste 4000 g și prezența unui istoric familial de diabet zaharat tip 2 sunt printre cei mai frecvenți factori de risc pentru apariția diabetului gestațional. Din punct de vedere fiziopatologic diabetul gestațional se caracterizează ca și diabetul zaharat tip 2 prin insulinorezistență și disfuncția celulelor β pancreatice materne. În mod suplimentar aceste procese fiziopatologice sunt stimulate de inflamația cronică de intensitate redusă și alterarea valorilor adipokinelor în contextul supraponderabilității și a obezității. Apariția diabetului zaharat de tip 2 mai târziu pe parcursul vieții în cazul gravidelor diagnosticate cu diabet gestațional, dar și existența studiilor care evidențiază prezența unor factori genetici comuni pentru diabetul gestațional și diabetul zaharat de tip 2 sugerează rolul unor factori genetici în apariția diabetului gestațional.

Diagnosticul diabetului gestațional în România se efectuează de rutină în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină, conform recomandărilor IADPSG printr-un test de toleranță de glucoză cu 75 grame glucoză efectuat într-o singură etapă.

Variabilitatea marcată și reproductibilitatea slabă a valorilor glicemice la testul de toleranță la glucoză și necesitatea de a staționa în laborator pentru 2 ore reprezintă limitări ale acestei metode de diagnostic a diabetului gestațional motiv pentru care ne-am propus în cadrul acestei cercetări doctorale găsirea unor markeri simpli, ușor de obținut, care să aibă rol predictiv în diagnosticul diabetului gestațional, pe de o parte și de a găsi corelații între acești parametri materni și caracteristicile nou-născuților în vederea inițierii precoce a unor măsuri terapeutice pentru prevenirea complicațiilor diabetului gestațional.

Obiectivele principale ale acestei cercetări doctorale au constat în studierea rolului pe care îl au anumiți factori antropometrici materni, noii markeri inflamatori (NLR, PLR), adipokinele (adiponectina și adipolina) și factorii genetici (polimorfismul rs266729 al genei ADIPOQ, polimorfismul rs10811661 al genei CDKN2A/2B, polimorfismul rs9505118 al genei SSR1) în diagnosticul diabetului gestațional pe de-o parte și corelarea acestora rezultatele perinatale și caracteristicile nou-născuților.

Pentru îndeplinirea acestor obiective am efectuat un număr de patru studii prospective tip caz-control în intervalul ianuarie 2022-august 2024.

În primul studiu ne-am propus cercetăm relația dintre adipolina și diabetul gestațional. Acest studiu a fost primul studiu în care s-a cercetat evoluția nivelului de adipolină, comparativ cu nivelul adiponectinei, la gravidele sănătoase și la cele cu diabet gestațional, în două momente diferite ale sarcinii (la 24-28 săptămâni de sarcină și înaintea nașterii), precum și nivelul acestor două adipokine în cordonul ombilical al nou-născuților acestora. Rezultatele studiului nostru au arătat că adipolina nu are valori diferite la gravidele cu diabet gestațional față de gravidele sănătoase în cursul sarcinii în trimestrul al doilea și la naștere, astfel putem afirma că nu poate fi utilizată ca biomarker în diagnosticul diabetului gestațional. În cazul nou-născuților din mame cu diabet gestațional de asemenea nu am găsit valori diferite ale adipolinei față de nou-născuții din mame sănătoase, iar nivelul adipolinei din cordonul ombilical nu a fost diferit de nivelul seric adipolinei materne la naștere. În cazul adiponectinei, gravidele cu diagnosticul de diabet gestațional au prezentat valori mai scăzute ale adiponectinei la momentul diagnosticului diabetului gestațional și la naștere față de nivelul de adiponectină al gravidelor de control. Contrar altor studii de specialitate noi am găsit că nivelul adiponectinei materne crește în cursul sarcinii

de la momentul efectuării testului de toleranță la glucoză la naștere la ambele grupuri de paciente. În cazul nou-născuților am găsit că nivelul de adiponectină din cordonul ombilical al nou-născuților este mai mare decât nivelul adiponectinei serice materne la naștere, iar nivelul adiponectinei din cordonul ombilical al nou-născuților din mame cu diabet gestațional este mai scăzut decât nivelul adiponectinei din cordonul ombilical al născuților din mame sănătoase. În grupul de gravide cu diabet gestațional nu am găsit corelații între valoarea adipolinei și parametrii antropometrici și inflamatori studiați. În ceea ce privește adiponectina am găsit că aceasta se corelează negativ cu o serie de parametrii antropometrici materni la 24-28 săptămâni și la naștere, dar nu am găsit corelații între valorile markerilor inflamatori studiați și valoarea adiponectinei. Gravidele cu diabet gestațional au avut o rată mai mare de evenimente adverse (hipertensiune gestațională, macrosomie) în cursul sarcinii decât pacientele sănătoase.

În cel de-al doilea studiu, pornind de la ipoteza că supraponderabilitatea și obezitatea induc modificări ale nivelului adipokinelor serice în cursul sarcinii, am cercetat pentru prima dată nivelul adipolinei la 24-28 săptămâni de sarcină, la pacientele supraponderale sau obeze cu DZG comparativ cu un lot de gravide supraponderale sau obeze fără diagnostic DZG, valori pe care le-am comparat cu valorile adipolinei dintr-un lot de gravide normoponderale sănătoase. Rezultatele noastre pun în evidență faptul că valorile serice ale adipolinei în trimestrul al doilea de sarcină, la momentul efectuării testului de toleranță la glucoză, nu variază în funcție de greutatea grăvidelor sau de prezența sau absența diabetului gestațional. De asemenea nu am găsit nicio diferență semnificativă între nivelurile de adiponectină ale gravidelor supraponderale sau obeze cu și fără diagnosticul de diabet gestațional la momentul efectuării testului de toleranță la glucoză. Gravidele supraponderale sau obeze și nou-născuții lor au prezentat mai multe complicații (hipertensiune gestațională, macrosomie, icter neonatal, internare în compartimentul de terapie intensivă neonatală) decât gravidele normoponderale sănătoase.

În cel de-al treilea studiu am investigat pentru prima dată posibila legătură între polimorfismele genice rs266729 ale genei ADIPOQ, rs10811661 ale genei CDKN2A/2B și rs9505118 ale genei SSR1 și apariția diabetului gestațional în populația noastră. Rezultatele studiului nostru au arătat că aceste polimorfisme nu sunt asociate cu apariția diabetului gestațional în lotul nostru de studiu. Am constatat că un indice de masă corporeală pregestațional crescut poate fi un predictor pentru apariția diabetului gestațional în cursul sarcinii.

În cel de-al patrulea studiu, pornind de la informațiile din literatura de specialitate cu privire la asocierea dintre polimorfismul rs266729 al genei ADIPOQ, nivelul de adiponectină și apariția diabetului gestațional pe de-o parte și asocierea dintre acest polimorfism și o greutate mai mare a nou-născuților, am investigat pentru prima dată relația dintre acest polimorfism, diabetul gestațional și macrosomia fetală. Concluzia studiului nostru a fost că polimorfismul rs266729 al genei ADIPOQ nu este asociat cu o greutate mai mare a nou-născuților gravidelor cu diabet gestațional. Valorile glicemiei à jeun la 24-28 săptămâni de sarcină sunt predictori pentru apariția macrosomiei la gravidele cu diabet gestațional. Gravidele cu DZG care au născut macrosomi au avut valori ale adiponectinei la naștere mai mari decât cele care au născut nou-născuți normoponderali, iar aceste valori sunt corelate pozitiv cu greutatea nou-născutului.

Deși nu au confirmat ipotezele de la care s-a pornit, rezultatele acestor studii aduc informații noi cu privire la rolul acestor adipokine și a acestor polimorfisme genice în etiopatogeneza diabetului gestațional, lăsând deschisă calea continuării cercetărilor în acest domeniu.