



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

«Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Προϋπάρχων Σακχαρώδης Διαβήτης και ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης»

Συγγραφέας

Παπαναστασίου Ελένη

ΑΜ: 20049

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Σαρέλλα Αγγελική

Αθήνα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFERY

POSTGRADUATE PROGRAM
MSc in ADVANCE & EVIDENCE BASED MIDWIFERY CARE

Diploma Thesis
“Pre-existing Diabetes Mellitus and adverse pregnancy outcomes”

Student name and surname:

Papanastasiou Eleni

Registration Number: 20049

Supervisor name and surname:

Sarella Angeliki

Athens, December, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

«Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα»

«Προϋπάρχων Σακχαρώδης Διαβήτης και ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανόμενου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΩΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΣΑΡΕΛΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΒΙΒΙΛΑΚΗ ΒΙΚΤΩΡΙΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3	ΔΑΓΛΑ ΜΑΡΙΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Παπαναστασίου Ελένη του Χριστόφορου, με αριθμό μητρώου 20049 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Της, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό της, με πλήρη αναφορά της συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Της, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλώσα



Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	6
Λέξεις-κλειδιά	7
Abstract	7
Keywords.....	8
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης διαβήτης	9
1.1 Γλυκαιμική ομοιόσταση και σακχαρώδης διαβήτης	9
1.2 Επιπολασμός.....	10
1.3 Τύποι	11
1.3.1 Διαβήτης τύπου 1	11
1.3.2 Διαβήτης τύπου 2	12
1.3.3 Διαβήτης κύησης και προϋπάρχων διαβήτης	13
Κεφάλαιο 2. Προϋπάρχων διαβήτης και πιθανές επιπλοκές κύησης	14
2.1 Ανάπτυξη γενετικών διαταραχών.....	14
2.2 Προεκλαμψία.....	16
2.3 Μακροσωμία	19
2.4 Πρόωρος τοκετός	20
2.5 Δυστοκία και τραυματισμοί τοκετού.....	21
2.6 Καισαρική.....	22
2.7 Αποβολή και θνησιγένεια.....	22
Κεφάλαιο 3. Προϋπάρχων διαβήτης και πιθανές επιπλοκές μετά τον τοκετό	25
3.1 Νεογνική υπογλυκαιμία και πολυκυτταραιμία.....	25
3.2 Ίκτερος	26
3.3 Αναπνευστική δυσχέρεια.....	27
3.4 Αυτισμός.....	28
3.6 Επιλόχειος κατάθλιψη	30
Κεφάλαιο 4. Ο ρόλος της περιγεννητικής φροντίδας στην διαχείριση του προϋπάρχοντος διαβήτη	32
4.1 Προγραμματισμός κύησης για διαβητικές γυναίκες.....	32
4.1.1 Έλεγχος επιπέδου σακχάρου αίματος.....	32
4.1.2 Αντισύλληψη	33
4.1.3 Τροποποίηση τρόπου ζωής (διατροφή, άσκηση).....	34
4.1.4 Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής(ινσουλίνη, συμπληρώματα διατροφής)	35

4.2 Παρακολούθηση για διαβητικές γυναίκες.....	36
4.2.1 Non-stress Test (NST).....	36
4.2.2 Contraction Stress Test (CST).....	37
4.2.3 Βιοφυσικό Προφίλ.....	37
4.3 Διαχείριση τοκετού.....	38
4.4 Θηλασμός	41
Συζήτηση και συμπεράσματα.....	43
Βιβλιογραφία.....	45

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της διεθνούς γνώσης για τις ανεπιθύμητες εκβάσεις του προϋπάρχοντα διαβήτη στην εγκυμοσύνη, καθώς και τον ρόλο της προγεννητικής φροντίδας στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Ο προϋπάρχων διαβήτης αντιπροσωπεύει μια από τις πιο δύσκολες συνθήκες μιας εγκυμοσύνης λόγω της ανάγκης για συχνή παρακολούθηση και προσαρμογή των φαρμάκων, καθώς και της πιθανότητας για επιπλοκές στη μητέρα και στο έμβρυο. Αυτές περιλαμβάνουν προ-εκλαμψία, συγγενείς ανωμαλίες, πρόωρο τοκετό και μακροσωμία με συνωδά συμβάντα τραύματος γέννησης, όπως δυστοκία ώμου με κοιλικό τοκετό και η καισαρική. Άλλες ανεπιθύμητες εκβάσεις περιλαμβάνουν την αποβολή και τη θνησιγένεια, τη μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικής δυσχέρειας, πολυκυτταραιμίας, υπογλυκαιμίας, και υπερχολερυθριναιμίας σε σύγκριση με τα βρέφη μητέρων χωρίς διαβήτη. Ακόμα, η επιλόχεια κατάθλιψη είναι επίσης πιθανή για τις διαβητικές μητέρες, ενώ κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του αυτισμού και του προϋπάρχοντα διαβήτη της μητέρας. Ωστόσο, η προγεννητική φροντίδα μπορεί να συμβάλλει στην αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση των παραπάνω κινδύνων. Τα προγεννητικά τεστ μπορούν να προβλέψουν κάποιους κινδύνους, ενώ ο προγραμματισμός πριν από τη σύλληψη προτείνεται για την αποφυγή ακούσιων κυήσεων και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών. Είναι επίσης σημαντικό να γίνει έλεγχος και διαχείριση του σακχάρου του αίματος. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η συνεχής παρακολούθηση της

γλυκόζης μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τα αποτελέσματα για τα νεογνά. Η διατροφή και η άσκηση πρέπει να αποτελούν μέρη του σχεδίου για τον έλεγχο του διαβήτη, επομένως και για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων για ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης. Τέλος, η ινσουλίνη είναι θεραπεία πρώτης γραμμής για όλες τις γυναίκες με προϋπάρχων διαβήτη. Αυτές οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από τη στοχευμένη φροντίδα πριν από την εγκυμοσύνη με βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου και αξιολόγησης και θεραπείας συννοσηροτήτων.

Λέξεις-κλειδιά

Σακχαρώδης διαβήτης, προϋπάρχων διαβήτης, επιπλοκές σε προϋπάρχων σακχαρώδη διαβήτη, προγεννητικός έλεγχος, νεογνό.

Abstract

The purpose of this paper was to review the international knowledge on the adverse outcomes of diabetes in the health of women and newborns, as well as the role of antenatal care in minimizing the risks. Pre-existing diabetes represents one of the most difficult conditions of a pregnancy due to the need for frequent monitoring and adjustment of medications, as well as the potential for maternal and fetal complications. These include pre-eclampsia, congenital anomalies, preterm birth and macrosomia with concomitant birth trauma events such as shoulder dystocia with vaginal delivery and caesarean section. Other adverse outcomes include miscarriage and stillbirth, greater incidence of respiratory distress, polycythemia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia compared to infants of mothers without diabetes. Furthermore, postpartum depression is also likely for diabetic mothers, while some evidence suggests a link between autism and pre-existing maternal diabetes. However, prenatal care can help avoid or minimize the above risks. Prenatal testing can predict some risks, while preconception planning is recommended to avoid unintended pregnancies and minimize the risk of birth defects. It is also important to check and

manage your blood sugar. During pregnancy, continuous glucose monitoring can improve glycemic control and neonatal outcomes. Diet and exercise should be part of the plan to control diabetes, thus minimizing the risks of adverse pregnancy outcomes. Finally, insulin is first-line therapy for all women with pre-existing diabetes. These patients may benefit from targeted pre pregnancy care with optimization of glycemic control and evaluation and treatment of comorbidities.

Keywords

Diabetes mellitus, pre-existing diabetes, complications with diabetes mellitus, prenatal check-up, newborn.

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι μέχρι το έτος 2030 περισσότεροι από 360 εκατομμύρια άνθρωποι θα έχουν σακχαρώδη διαβήτη, και καθώς το βάρος της νόσου αυξάνεται, η διαχείριση των κυήσεων που περιπλέκονται από αυτόν θα αποτελεί μέρος της καθημερινής μαιευτικής πρακτικής σε πολλές περιοχές (Rowley et al., 2017). Αυτή η εκτίμηση έχει δώσει ώθηση στην διεθνή έρευνα για την σχέση μεταξύ διαβήτη και εγκυμοσύνης. Πλήθος ευρημάτων δείχνουν ότι οι φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης βάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό σε κατάσταση δυσανεξίας στους υδατάνθρακες. Οι συγκεκριμένες ορμόνες της εγκυμοσύνης, όπως το λακτογόνο του ανθρώπινου πλακούντα και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και προλακτίνης, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και απαιτούν περισσότερη παραγωγή της ορμόνης για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Johns et al., 2018; Szmuilowicz et al., 2019; McIntyre et al., 2019). Αυτή η ζήτηση δεν ικανοποιείται σε έγκυες διαβητικές γυναίκες λόγω της παθολογίας που σχετίζεται με τον διαβήτη. Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται σε κυήσεις με

διαβήτη περιλαμβάνουν υψηλό ποσοστό αποβολών, θνησιγένειας, μακροσωμίας, τραυματισμών, πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας και συγγενών δυσπλασιών σε σύγκριση με τον πληθυσμό υποβάθρου (IADPSG, 2015; Alexopoulos et al., 2019). Τα προβλήματα μετά τον τοκετό περιλαμβάνουν νεογνικό ίκτερο, υπογλυκαιμία, πολυκυτταραιμία, αναπνευστική δυσχέρεια, επιλόχεια κατάθλιψη και αυτισμό (Egan et al., 2020). Πολλές επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως οι συγγενείς δυσπλασίες, οφείλονται στην επίδραση της μητρικής υπεργλυκαιμίας στο αναπτυσσόμενο έμβryo κατά τις πρώτες εβδομάδες της σύλληψης, επομένως η φροντίδα πριν από τη σύλληψη περιλαμβάνει την ομαλοποίηση της γλυκόζης στο αίμα, τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος και την ανίχνευση και θεραπεία διαβητικών αγγειακών επιπλοκών (Szmuiłowicz et al., 2019). Θεωρείται ότι η προγεννητική φροντίδα έχει βελτιώσει σημαντικά το ποσοστό των συγγενών δυσπλασιών, της περιγεννητικής θνησιμότητας και του πρόωρου τοκετού (Egan et al., 2016). Η στενή παρακολούθηση και η ομαλοποίηση της γλυκόζης αίματος για εγκύους με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 βελτιώνουν σημαντικά την περιγεννητική θνησιμότητα και το ποσοστό θνησιγένειας (Kitzmillier et al., 2018). Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας γνώσης για τις ανεπιθύμητες εκβάσεις του διαβήτη στην υγεία των γυναικών και των νεογνών, καθώς και τον ρόλο της προγεννητικής φροντίδας στην ελαχιστοποίηση των παραπάνω κινδύνων.

Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης διαβήτης

1.1 Γλυκαιμική ομοιόσταση και σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχει μια γλυκαιμική ομοιόσταση στο ανθρώπινο σώμα που λειτουργεί 24 ώρες την ημέρα για να διατηρήσει την ισορροπία των επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος και σε κάθε κύτταρο. Η γλυκόζη είναι ζωτικής σημασίας και θεωρείται η κύρια πηγή ενέργειας, καθώς μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ από τον κύκλο του Krebs για να παράγει το τελικό ενεργειακό προϊόν του, την ATP (τριφωσφορική

αδενοσίνη) (Beynest, 2015). Η γλυκόζη εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενός καναλιού γλυκόζης που ανοίγει μόνο από την ινσουλίνη. Είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα στο πάγκρεας και ο ρόλος της είναι να επιτρέπει την είσοδο της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος στα κύτταρα. Μόλις η γλυκόζη χρησιμοποιηθεί από τα κύτταρα, η περίσσεια γλυκόζης αποθηκεύεται ως δεξαμενές στους λιπώδεις ιστούς ως τριγλυκερίδια και στο ήπαρ ως γλυκογόνο (Khanetal., 2019). Όταν το σώμα χρειάζεται ενέργεια, θα χρησιμοποιήσει αυτές τις δεξαμενές για να μετατρέψει το γλυκογόνο σε γλυκόζη σε μια διαδικασία που ονομάζεται γλυκογονόλυση. Αυτή η διαδικασία γίνεται από την ορμόνη γλυκαγόνη, η οποία παράγεται επίσης από το πάγκρεας. Η υπεργλυκαιμία εμφανίζεται όταν το επίπεδο γλυκόζης είναι υψηλό στα αιμοφόρα αγγεία, ενώ η υπογλυκαιμία υποδηλώνει το χαμηλό επίπεδο γλυκόζης αντίστοιχα. Πρόκειται για επικίνδυνες καταστάσεις καθώς μπορεί να προκαλέσουν κώμα και θάνατο επειδή ο εγκέφαλος δεν μπορεί να αντέξει τη στέρηση της παροχής ενέργειας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Και οι δύο διαταραχές μοιάζουν μεταξύ τους σε πολλά συμπτώματα, όπως ζάλη, θολή όραση, γενική αδυναμία και κόπωση (Galicía-Garcíaetal., 2020). Αλλά υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά: σε περίπτωση υπογλυκαιμίας το δέρμα του ασθενούς γίνεται υγρό και κρύο με έντονο ιδρώτα, σε αντίθεση με τον υπεργλυκαιμικό ασθενή που έχει ξηρό ζεστό δέρμα χωρίς εφίδρωση καθώς ο ασθενής υποφέρει από αφυδάτωση που οφείλεται στην υπερβολική διούρηση που προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος (International Hypoglycemia Study Group, 2019). Σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν υπάρχει ανεπάρκεια ινσουλίνης ή υψηλή αντίσταση στην ινσουλίνη, η γλυκόζη συσσωρεύεται έξω από τα κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος, τα κύτταρα λιμοκτονούν και θα αναζητήσουν μια εναλλακτική πηγή ενέργειας (Ozougwu et al., 2013). Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μεταβολική διαταραχή που οφείλεται σε απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης, γνωστή από την παρουσία υπεργλυκαιμίας που σχετίζεται με έκπτωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών.

1.2 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως και εκτιμάται ότι μέχρι το 2030 ο αριθμός των ενηλίκων με διαβήτη θα είχε σχεδόν διπλασιαστεί

παγκοσμίως, από 177 εκατομμύρια το 2000 σε 370 εκατομμύρια (Rowley et al., 2017). Οι ειδικοί προβλέπουν ότι η συχνότητα του διαβήτη αναμένεται να αυξηθεί κατά 64% έως το 2025, πράγμα που σημαίνει ότι 53,1 εκατομμύρια πολίτες θα επηρεαστούν από τη νόσο (Rowley & Bezold, 2012). Ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη μεταξύ των ενηλίκων το 2010 ήταν 285 εκατομμύρια (6,4%) και προβλέπεται να αυξηθεί σε περίπου 439 εκατομμύρια (7,7%) έως το 2030 (Shaw et al., 2010).

1.3 Τύποι

1.3.1 Διαβήτης τύπου 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που σχετίζεται με την εκλεκτική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Η έναρξη της κλινικής νόσου αντιπροσωπεύει το τελικό στάδιο της καταστροφής των β-κυττάρων που οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Al Homsí & Lukic, 1992). Αναλυτικά, εκτός από την απώλεια έκκρισης ινσουλίνης, η λειτουργία των α-κυττάρων του παγκρέατος είναι επίσης ανώμαλη και υπάρχει υπερβολική έκκριση γλυκαγόνων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Κανονικά, η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μειωμένη έκκριση γλυκαγόνων, ωστόσο, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η έκκριση γλυκαγόνων δεν καταστέλλεται από την υπεργλυκαιμία (Raju & Raju, 2010). Τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνων επιδεινώνουν τα μεταβολικά ελαττώματα λόγω ανεπάρκειας ινσουλίνης. Το πιο έντονο παράδειγμα αυτής της μεταβολικής διαταραχής είναι ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 αναπτύσσουν γρήγορα διαβητική κετοξέωση απουσία χορήγησης ινσουλίνης. Αν και η ανεπάρκεια ινσουλίνης είναι το κύριο ελάττωμα στον διαβήτη τύπου 1, υπάρχει επίσης ένα ελάττωμα στην χορήγηση ινσουλίνης. Υπάρχουν πολλοί βιοχημικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την εξασθένηση της ανταπόκρισης του ιστού στην ινσουλίνη. Η έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε ανεξέλεγκτη λιπόλυση και αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, τα οποία καταστέλλουν το μεταβολισμό της γλυκόζης σε περιφερειακούς ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες (Raju & Raju, 2010). Αυτό βλάπτει τη χρήση γλυκόζης και η ανεπάρκεια ινσουλίνης μειώνει επίσης την έκφραση ενός αριθμού γονιδίων που είναι απαραίτητα για να ανταποκριθούν

φυσιολογικά οι ιστοί-στόχοι στην ινσουλίνη, όπως είναι η γλυκοκινάση στο ήπαρ και η κατηγορία GLUT 4 μεταφορέων γλυκόζης στον λιπώδη ιστό.

1.3.2 Διαβήτης τύπου 2

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα διατηρούνται σε στενό εύρος, παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στην προσφορά και τη ζήτηση, μέσω μιας αυστηρά ρυθμισμένης και δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη (ειδικά στο ήπαρ) και της έκκρισης ινσουλίνης (Galicia-Garcia et al., 2020). Στο διαβήτη τύπου 2, αυτοί οι μηχανισμοί καταρρέουν, με συνέπεια τα δύο κύρια παθολογικά ελαττώματα στον διαβήτη τύπου 2 να είναι η εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης μέσω δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και η εξασθενημένη δράση της ινσουλίνης μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη (Holt, 2004). Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα κυκλοφορούσας ινσουλίνης, σε αντίθεση με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Με βάση τη δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα, τα βασικά στοιχεία του διαβήτη τύπου 2 μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις διακριτές ομάδες:

1. Αυτοί με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.
2. Χημικός διαβήτης (ονομάζεται μειωμένη ανοχή γλυκόζης).
3. Διαβήτης με ελάχιστη υπεργλυκαιμία νηστείας (γλυκόζη πλάσματος νηστείας μικρότερη από 140 mg/dl).
4. Σακχαρώδης διαβήτης σε συνδυασμό με εμφανή υπεργλυκαιμία νηστείας (γλυκόζη πλάσματος νηστείας μεγαλύτερη από 140 mg/dl).

Τα άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη έχουν υπεργλυκαιμία, παρά τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, γεγονός που δείχνει ότι είναι ανθεκτικά στη δράση της ινσουλίνης. Κατά την εξέλιξη από τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη σε σακχαρώδη διαβήτη, το επίπεδο της ινσουλίνης μειώνεται υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ανεπάρκεια ινσουλίνης είναι κοινές στους μέσους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Holt, 2004). Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ευρέως

αποδεκτή ως κύρια αιτία του διαβήτη τύπου 2, έχει υποστηριχθεί ότι η ανεπάρκεια ινσουλίνης είναι η κύρια αιτία επειδή ένας μέτριος βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη δεν επαρκεί για να προκαλέσει διαβήτη τύπου 2 (Raju & Raju, 2010). Οι περισσότεροι ασθενείς με την κοινή μορφή διαβήτη τύπου 2 έχουν και τα δύο ελαττώματα. Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι ένα μέλος της υπερ-οικογένειας πρωτεϊνών υποδοχέων πυρηνικών ορμονών σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 (Raju & Raju, 2010; Zhu et al., 2019). Σχετικά νέες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αύξηση της ευαισθησίας του οργανισμού στην ινσουλίνη είναι τα φάρμακα θειαζολιδινεδιόνης. Αυτές οι ενώσεις συνδέονται και μεταβάλλουν τη λειτουργία του υποδοχέα γ που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστές υπερ-οξισωμάτων (PPAR γ). Το PPAR γ είναι επίσης ένας παράγοντας μεταγραφής και όταν ενεργοποιείται, συνδέεται με έναν άλλο μεταγραφικό παράγοντα γνωστό ως υποδοχέας ρετινοειδούς χ (RXR). Όταν αυτές οι δύο πρωτεΐνες συμπλέκονται, ένα συγκεκριμένο σύνολο γονιδίων ενεργοποιείται. Το PPAR γ είναι βασικός ρυθμιστής της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, που μπορεί να προκαλέσει τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών ή άλλων μη διαφοροποιημένων κυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Το PPAR γ εμπλέκεται επίσης στη σύνθεση βιολογικά δραστικών ενώσεων από αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Morishita&Kakuta, 2017). Η γήρανση, η παχυσαρκία, η ανεπαρκής κατανάλωση ενέργειας, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου του διαβήτη τύπου 2 (Galicia-Garcia et al., 2020; Holt, 2004).

1.3.3 Διαβήτης κύησης και προϋπάρχων διαβήτης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης κύησης που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι καταστάσεις που αναπτύσσονται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και επηρεάζουν το 4-5% όλων των εγκύων γυναικών στις ΗΠΑ - περίπου 135.000 περιπτώσεις κάθε χρόνο (McIntyre et al., 2019). Με τον διαβήτη κύησης, το πάγκρεας παράγει ινσουλίνη αλλά δεν μειώνει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα της μητέρας. Τα συμπτώματα είναι ανιχνεύσιμα μόνο με εργαστηριακές εξετάσεις. Οι έγκυες γυναίκες κάνουν ένα τεστ ούρων με κάθε προγεννητική επίσκεψη. Αυτή η εξέταση μπορεί να δείξει γλυκόζη στα ούρα, κάτι που θα ωθήσει

έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης να πραγματοποιήσει περαιτέρω εξετάσεις για την παρουσία Διαβήτη Κύησης (Johns et al., 2018). Για να καθοριστεί εάν μια γυναίκα έχει αυτή την πάθηση, θα πρέπει να υποβληθεί σε έλεγχο μεταξύ 24 και 28 εβδομάδων εάν διατρέχει μέσο κίνδυνο, δηλαδή δεν έχει ιστορικό προηγούμενου διαβήτη κύησης και έχει κανονικό βάρος. Οι γυναίκες με υψηλότερο κίνδυνο θα πρέπει να ελέγχονται νωρίτερα. Μια ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου εάν είναι παχύσαρκη, έχει γλυκοζουρία (γλυκόζη στα ούρα) ή έχει προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό διαβήτη κύησης (Szmuiłowicz et al., 2019). Η εργαστηριακή διάγνωση της πάθησης περιλαμβάνει μέτρηση γλυκόζης αίματος νηστείας μεγαλύτερη από 126 χιλιοστόγραμμα ανά δεκατόλιτρο (mg/dl) ή τυχαία γλυκόζη αίματος 200 mg/dl. Θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης από το στόμα. Ο διαβήτης κύησης μπορεί να οδηγήσει σε ένα πλήθος επιπλοκών κύησης (π.χ. γενετικές ανωμαλίες, μακροσωμία, προωρότητα) (Lende & Rijhsinghani, 2020). Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις γυναικών που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη πριν την έναρξη της κύησης. Αυτός ο τύπος διαβήτη χαρακτηρίζεται ως «προϋπάρχων» και η παθοφυσιολογία του εξαρτάται από τον τύπο του διαβήτη (βλ. 1.3.1 και 1.3.2). Η βασική διαφορά του από τον διαβήτη κύησης είναι το σημείο έναρξης της νόσου, όμως οι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυτόν είναι εξίσου σοβαροί και χρήζουν προσοχής (Egan et al., 2020; Anastasiou et al. 2020). Στο επόμενο κεφάλαιο εξετάζονται μερικές από τις πιο κοινές επιπλοκές κύησης σε περιπτώσεις προϋπάρχοντα διαβήτη.

Κεφάλαιο 2. Προϋπάρχων διαβήτης και πιθανές επιπλοκές κύησης

2.1 Ανάπτυξη γενετικών διαταραχών

Οι γενετικές διαταραχές είναι δομικές αλλαγές που υπάρχουν κατά τη γέννηση και μπορούν να επηρεάσουν σχεδόν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, όπως την καρδιά, τον εγκέφαλο ή τα άκρα. Οι γενετικές διαταραχές είναι κοινές, δαπανηρές και συχνά κρίσιμες, ενώ μπορεί να έχουν μακροχρόνιες συνέπειες για την υγεία των παιδιών και

τις οικογένειες τους. Οι γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για εμβρυϊκές δυσπλασίες. Οι περισσότερες από αυτές τις δυσπλασίες προκαλούνται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα τις πρώτες κρίσιμες εβδομάδες, όταν σχηματίζεται η καρδιά και ο εγκέφαλος του εμβρύου. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας είναι υψηλά, ενεργοποιείται μια πρωτεΐνη που ονομάζεται μεταφορέας γλυκόζης 2 (Glut2). Απαιτείται περίσσεια γλυκόζης για να ενεργοποιηθεί το Glut2, επομένως σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες το Glut2 δεν αποτελεί πρόβλημα. Αντίθετα, σε περιπτώσεις κακώς ελεγχόμενου σακχάρου στο αίμα, το Glut2 λειτουργεί σαν μια ορθάνοιχτη πόρτα, μεταφέροντας αυτά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο έμβρυο. Το έμβρυο αναγκάζεται να την απορροφήσει σαν σφουγγάρι, δύο έως τρεις φορές πιο γρήγορα από το κανονικό. Το έμβρυο χρειάζεται περισσότερο οξυγόνο για να διασπάσει όλη αυτή τη γλυκόζη. Σε τόσο πρώιμο στάδιο, ωστόσο, δεν έχει ακόμη δική του καρδιά ή παροχή αίματος. Κατά συνέπεια, το οξυγόνο καταναλώνεται πιο γρήγορα από ότι μπορεί να χορηγηθεί. Αυτό δημιουργεί το υποξικό στρες στο έμβρυο. Το υποξικό στρες μπλοκάρει την έκφραση ενός γονιδίου που ονομάζεται Pax-3. Η ομώνυμη πρωτεΐνη του είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του νωτιαίου μυελού και της καρδιάς, επειδή εμποδίζει τα εμβρυϊκά κύτταρα από το να πεθάνουν. Εάν το Pax-3 μπλοκαριστεί, τα κύτταρα πεθαίνουν και το προβλεπόμενο αποτέλεσμα είναι οι δυσπλασίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η γενετική προδιάθεση (γονιδίωμα του πατέρα, της μητέρας και του απογόνου) είναι σημαντικοί παράγοντες στην ανάπτυξη των γενετικών διαταραχών που σχετίζονται με τον διαβήτη. Η διαίτα των διαβητικών μητέρων επηρεάζει τον ρυθμό με τον οποίο σχηματίζονται δυσπλασίες στους απογόνους τους. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντίσταση σε ορισμένες δυσπλασίες που προκαλούνται από τον διαβήτη είναι γενετική. Η επιγενετική και η σχέση της με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο μεταβολισμός και η διατροφή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην τερατογένεση (Salbaum&Karpen, 2010). Ακόμα, έχει βρεθεί ότι η υπεργλυκαιμία και οι σχετικοί τερατογόνοι μεσολαβητές επηρεάζουν τη μεθυλίωση του DNA, την έκφραση μη κωδικοποιητικού RNA, τις τροποποιήσεις ιστόνης και άλλους μηχανισμούς επιγενετικής ρύθμισης. Επί του παρόντος, ένα μέρος της έρευνας επικεντρώνεται στη διερεύνηση της επίδρασης της διαβητικής εμβρυοπάθειας στην μεθυλίωση, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμεύσει ως διαγνωστικός βιοδείκτης για την πάθηση (Schulzeetal., 2019). Τέλος, μερικές μετά-αναλύσεις ανακάλυψαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ

γενετικών διαταραχών με την ηλικία κύησης και συννοσηρότητες μεταξύ προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου 2 - γενετικών διαταραχών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η προ οξείδωση των λιπιδίων και η παχυσαρκία (Reece, 2012).

2.2 Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία είναι η επίμονη υψηλή αρτηριακή πίεση που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή την περίοδο μετά τον τοκετό. Συχνά σχετίζεται με υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης στα ούρα ή με νέα ανάπτυξη μειωμένων αιμοπεταλίων, προβλήματα με τα νεφρά ή το συκώτι, υγρό στους πνεύμονες ή σημάδια εγκεφαλικού προβλήματος όπως επιληπτικές κρίσεις και/ή οπτικές διαταραχές. Διαγιγνώσκεται από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης της μέλλουσας μητέρας -συνήθως μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης- και είναι μια κύρια αιτία μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Narkhede & Karnad, 2021; WHO, 2015). Ο προϋπάρχων διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία. Σε σύγκριση με τη σχετικά χαμηλή επίπτωση της προεκλαμψίας σε μη διαβητικές γυναίκες (2-7%) (Zhang et al., 2020; Filipek & Jurewicz, 2018), η προεκλαμψία διαγιγνώσκεται στο 15-20% των κυήσεων σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 (Colstrup et al., 2013; Knight et al., 2012a) και 10-14 % των κυήσεων σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 (Barayeva et al., 2022; Knight et al., 2012a). Η παχυσαρκία είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου τόσο για την προεκλαμψία όσο και για τον διαβήτη τύπου 2, ωστόσο ο μεγαλύτερος κίνδυνος προεκλαμψίας μεταξύ των γυναικών με διαβήτη τύπου 2 παραμένει ακόμη και όταν οι γυναίκες έχουν κανονικό ΔΜΣ (Knight et al., 2012b). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη τοκετών στην πολιτεία της Ουάσιγκτον, ο προϋπάρχων διαβήτης ήταν παράγοντας κινδύνου και για την πρώιμη έναρξη (διάγνωση πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης, αναλογία κινδύνου (HR): 1,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 1,60-2,81) και όψιμη έναρξη (HR: 2,46, 95% CI: 2,32-2,61) προεκλαμψία (Lisonkova & Joseph, 2013). Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 περιλαμβάνουν τη μηδενική γονιμότητα, την προχωρημένη ηλικία της μητέρας, την προηγούμενη προεκλαμψία, την υπέρταση, τη μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, τη μικρολευκωματινουρία, τη νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια και τον κακό

γλυκαιμικό έλεγχο (Holmes et al., 2011; Colatrella et al., 2010). Η έρευνα για την προεκλαμψία σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 περιπλέκεται από δύο παράγοντες. Πρώτον, συχνά απαιτούνται πολυκεντρικές μελέτες και στρατολόγηση για εκτεταμένη χρονική περίοδο για να ληφθεί επαρκής αριθμός προεκλαμπτικών γυναικών με διαβήτη. Πολλοί ερευνητές αντιμετωπίζουν αυτήν την πρόκληση συνδυάζοντας γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 ή συνδυάζοντας γυναίκες με διαβήτη με άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. χρόνια υπέρταση, πολυεμβρυϊκή κύηση, προεκλαμψία σε προηγούμενη εγκυμοσύνη κ.λπ.). Οι πρόσφατες οδηγίες για την τυποποίηση του σχεδιασμού της μελέτης προεκλαμψίας αποθαρρύνουν έντονα αυτήν την προσέγγιση, καθώς η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ομάδων υψηλού κινδύνου (Myatt et al., 2014). Το δεύτερο πρόβλημα είναι η έλλειψη τυποποιημένων κριτηρίων για τη διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που έχουν πρωτεϊνουρία πριν τη σύλληψη, κάτι που είναι συχνή σε γυναίκες με διαβήτη. Η διάγνωση της προεκλαμψίας είναι απλή σε ένα υποσύνολο ασθενών που αναπτύσσουν τις πιο σοβαρές μορφές προεκλαμψίας, όπως η σπασμωδική μορφή, η εκλαμψία ή το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια. Για άλλους ασθενείς, μια ποικιλία τροποποιημένων κριτηρίων περιλαμβάνουν επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας και/ή άλλα σημεία δυσλειτουργίας οργάνων, όπως συγκέντρωση αμινοτρανσφεράσης ορού ≥ 70 U ανά λίτρο, θρομβοπενία ή υπέρταση με σοβαρούς πονοκεφάλους ή επιγαστρικό πόνο (Liabsuetrakul et al., 2022; McCance et al., 2010). Αυτά τα διαφορετικά κριτήρια κάνουν τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετών δύσκολες. Επιπλέον, η επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συχνή σε γυναίκες με διαβητική νεφροπάθεια λόγω της αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (DiLeo et al., 2020). Απαιτούνται μελέτες για να καθοριστεί εάν τα πρόσφατα διευρυμένα κριτήρια του American College of Obstetricians and Gynecologists για τη διάγνωση της προεκλαμψίας σε εγκύους που δεν έχουν πρωτεϊνουρία έχουν επίσης διαγνωστική χρησιμότητα σε γυναίκες με προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία (ACOG, 2013). Παρά αυτές τις προκλήσεις, πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν την παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 έχουν επικεντρωθεί στους πιθανούς ρόλους της αγγειογενετικής ανισορροπίας και του φαινοτύπου της απτοσφαιρίνης (Hp). Οι αντιαγγειογόνοι παράγοντες και ο κίνδυνος προεκλαμψίας έχουν εξεταστεί εκτενώς. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν αποκλείσει γυναίκες με διαβήτη ή γυναίκες που γυναίκες από διαφορετικούς πληθυσμούς

υψηλού κινδύνου. Μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των αντιαγγειογενετικών (sFlt-1, sEng) και των προ-αγγειογενετικών (PGF) παραγόντων και της προεκλαμψίας σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη μελέτη εξέτασε αγγειογόνους παράγοντες του πλάσματος στις 26 εβδομάδες κύησης μεταξύ 540 γυναικών με διαβήτη τύπου 1 (Holmes et al., 2013). Σε σύγκριση με γυναίκες που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία, οι γυναίκες που αργότερα ανέπτυξαν προεκλαμψία (n=94) είχαν υψηλότερο sFlt-1 και sEng στο πλάσμα και χαμηλότερο PGF (Holmes et al., 2013). Η προσθήκη του sFlt-1:PGF βελτίωσε ελαφρώς την απόδοση των προγνωστικών μοντέλων που βασίζονται σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου προεκλαμψίας (Holmes et al., 2013). Η H_r είναι μια αντιοξειδωτική και προ-αγγειογενετική πρωτεΐνη και είναι περισσότερο γνωστή για την ικανότητά της να δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μετά την αιμόλυση. Η H_r έχει τρεις κοινούς, γενετικά καθορισμένους φαινότυπους (1-1, 2-1, 2-2). Η H_r 1-1 είναι το ισχυρότερο αντιοξειδωτικό, ενώ η H_r 2-2 είναι το πιο αγγειογενές (Levy et al., 2010). Διάφοροι παράγοντες υποδηλώνουν ότι ο φαινότυπος της H_r θα μπορούσε να είναι δυνητικά σημαντικός στην προεκλαμψία. Πρώτον, το οξειδωτικό στρες και η αγγειογενετική ανισορροπία είναι σημαντικές παθοφυσιολογικές διεργασίες στην προεκλαμψία (Wikström et al., 2010). Επομένως, είναι πιθανό ότι ο φαινότυπος της H_r μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Δεύτερον, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων διπλασιάζεται σε άτομα με H_r 2-2 και διαβήτη, σε σύγκριση με άτομα με H_r 1-1 και 2-1 που επίσης έχουν διαβήτη (Wen et al., 2018; Huai et al., 2021). Επιπλέον, ο φαινότυπος της H_r επηρεάζει την ανταπόκριση στις αντιοξειδωτικές βιταμίνες σε άτομα με διαβήτη. Η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E εξαλείφει τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που παρατηρείται σε άτομα με H_r 2-2 και διαβήτη τύπου 2, αλλά δεν έχει καμία επίδραση σε άτομα H_r 2-1 ή 1-1 και διαβήτη (Ridker et al., 2021). Αντίθετα, η βιταμίνη C σε συνδυασμό με τη βιταμίνη E μπορεί να είναι ωφέλιμη ή επιβλαβής ανάλογα με τον φαινότυπο (Wen et al., 2018). Δύο μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και μελλοντικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1. Η απειλητική για την όραση επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν πιο συχνή μεταξύ των Σουηδών γυναικών που είχαν προεκλαμψία, σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν προεκλαμψία (50% έναντι 9%), έξι μήνες μετά τον τοκετό (Veerappan et al., 2020). Μια άλλη μελέτη εξέτασε τον κίνδυνο σοβαρής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

στη Φιλανδία (Gordin et al., 2013). Σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν κανονική κύηση, οι γυναίκες που είχαν προεκλαμψία είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σοβαρή διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (αναλογία κινδύνου: 3,9 95% CI: 3,9, 1,3–11,3) μετά από 16 χρόνια παρακολούθησης (Gordin et al., 2013). Ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος πιθανότατα συνέβαλε σε αυτό το αποτέλεσμα, καθώς η ισχύς της συσχέτισης μειώθηκε μετά την προσαρμογή για εγκυμοσύνη HbA1c (αναλογία κινδύνου: 2,0, 95% CI: 0,6–6,8) (Gordin et al., 2013).

2.3 Μακροσωμία

Η εμβρυική μακροσωμία, δηλαδή το αφύσικα μεγάλο μέγεθος του εμβρύου (βάσει της εβδομάδας κύησης), είναι συχνή σε κυήσεις με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 μετά από 26 εβδομάδες κύησης (Yves et al., 2010; Koyanagi et al., 2013) και προβλέπεται λόγω της αυξημένης μητρικής A1c (Holmes et al., 2011; Maresh et al., 2015; Glinianaia et al., 2012), της παχυσαρκίας (Gaudet et al., 2014) και της σημαντικής αύξησης βάρους κατά την κύηση, ανεξάρτητα από το αν οι μητέρες ήταν εξαρχής υπέρβαρες (Yee et al., 2011). Η νεογνική μακροσωμία σχετίζεται με αυξημένες νεογνικές και μακροχρόνιες νοσηρότητες σε βρέφη διαβητικών μητέρων (Bolleralli et al., 2010). Σε μια σουηδική εθνική μελέτη γεννήσεων σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1, η σύνθετη νοσηρότητα, η κωδικοποίηση της εμβρυϊκής δυσφορίας, η βαθμολογία Apgar <7 στα 5 λεπτά, η παράλυση Erb, το κάταγμα της κλείδας, η οξεία αναπνευστική διαταραχή και η υπερχολερυθριναιμία ήταν σημαντικά πιο συχνές στα βρέφη με μακροσωμία (Persson et al., 2012). Αυτό που είναι αβέβαιο είναι πόσο μεγάλο μέρος της νοσηρότητας σχετίζεται με τις διεργασίες πριν από τον τοκετό (π.χ. απορρύθμιση της γλυκόζης της μητέρας, έλλειψη προετοιμασίας για καισαρική). Τα αυξανόμενα ποσοστά μακροσωμίας που σημειώνονται με την πάροδο του χρόνου στον γενικό πληθυσμό φαίνεται να σχετίζονται με αυξήσεις του μητρικού ΔΜΣ, ειδικά μεταξύ των κυήσεων (Gaudet et al., 2014). Ωστόσο, ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος από τη διατροφική θεραπεία μειώνει τα ποσοστά μακροσωμίας σε γυναίκες με ήπιο διαβήτη, ανεξάρτητα από το βάρος της μητέρας (Yee et al., 2011). Παράλληλα, σε γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία, τα αυξημένα επίπεδα μητρικού ΔΜΣ κατά την έναρξη έχουν συσχετιστεί με αυξημένο βάρος γέννησης z-

score και νεογνική μάζα λίπους, ανεξάρτητα από τα επίπεδα μητρικής δοκιμής ανοχής γλυκόζης (Stuebe et al., 2012).

2.4 Πρόωρος τοκετός

Ο πρόωρος τοκετός στις <37 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της βρεφικής θνησιμότητας, της νοσηρότητας και της μακροπρόθεσμης ανάπτυξης του παιδιού. Ο πρώιμος πρόωρος τοκετός σημειώνεται πριν από την 32η εβδομάδα κύησης (IADPSG, 2015). Σε μια κλινική δοκιμή που ξεκίνησε στις 12-26 εβδομάδες κύησης, 187 γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη γέννησαν πιο συχνά πρόωρα σε σύγκριση με 2.738 γυναίκες χωρίς διαβήτη (38% έναντι 14% σε <37 εβδομάδες, 16,3% έναντι 6,1% σε <35 εβδομάδες) (Köck et al., 2010). Τόσο ο ιατρικά ενδεδειγμένος ή προγραμματισμένος πρόωρος τοκετός (21,9% έναντι 3,4% σε <37 εβδομάδες, 7,4% έναντι 1,6% σε <35 εβδομάδες) όσο και ο αυθόρμητος πρόωρος τοκετός (16,1% έναντι 10,5% σε <37 εβδομάδες, 8,9% έναντι 1,6% σε <35 εβδομάδες, 4,5% σε <35 εβδομάδες) ήταν πιο συχνοί σε διαβητικές γυναίκες. Ο πιο συχνός λόγος για τον ενδεικνυόμενο πρόωρο τοκετό με διαβήτη ήταν η προεκλαμψία (38%). Τα πρόωρα νεογνά των διαβητικών γυναικών ήταν επίσης μικρά για την ηλικία κύησης. Τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ήταν χαμηλότερα για τον διαβήτη τύπου 2 από τον διαβήτη τύπου 1 σε μελέτες από την Αγγλία (Holman et al., 2011; Murphy et al., 2011), τη Δυτική Ιρλανδία (Owens et al., 2015) και το Οντάριο του Καναδά (Peticca et al., 2010), αλλά όχι σε μελέτες από την Καλιφόρνια (Mission et al., 2013), ή τη Σουηδία (Persson & Fadl, 2014). Στον διαβήτη τύπου 1 και σε μελέτες που δεν έκαναν διάκριση μεταξύ των τύπων διαβήτη (Murphy et al., 2011; Egan et al., 2016), τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ήταν χαμηλότερα στα δεδομένα που συλλέχθηκαν την περίοδο 2001-2011 σε σχέση με τη δεκαετία του 1990, αλλά εξακολουθούσαν να υπερβαίνουν τους ελέγχους. Τα χαμηλότερα ποσοστά μπορεί να οφείλονται στον βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της αρτηριακής πίεσης και στη λιγότερη ανησυχία για τη λήξη της διαβητικής εγκυμοσύνης. Υποστηρίζεται ότι ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος των γυναικών με προϋπάρχοντα διαβήτη μπορεί να μειώσει τα ενδεικνυόμενα και αυθόρμητα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων, καθώς τα επίπεδα A1c στην πρώιμη και στη μέση

κύηση προβλέπουν αύξηση του κινδύνου αυθόρμητου και ενδεικνυόμενου πρόωρου τοκετού (Jensen et al., 2010; Maresh et al., 2015).

2.5 Δυστοκία και τραυματισμοί τοκετού

Η εμβρυϊκή μακροσωμία αυξάνει τον κίνδυνο δυστοκίας του ώμου σε τοκετούς διαβητικών μητέρων (Overland et al., 2012; 2014). Η συννοσηρότητα της μητρικής παχυσαρκίας μπορεί επίσης να συμβάλει σε αυτό. Σε πληθυσμιακές ή πολυκεντρικές έρευνες, τα ποσοστά δυστοκίας ώμου σε κολπικούς τοκετούς διαβητικών γυναικών στη Βόρεια Αμερική κυμαίνονται μεταξύ 4,0%-6,4% σε τρεις επιδημιολογικές έρευνες (Mission et al., 2013; Boghossian et al., 2014; Fong et al., 2014), ενώ φτάνουν το 9,4% στη Βόρεια Καλιφόρνια (Ferrara et al., 2011) και 12,3% στην Αλμπέρτα του Καναδά (Lai et al., 2016), σε όλους τους τύπους διαβήτη. Οι προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων έναντι των ελέγχων που εκτιμήθηκαν σε δύο μεγάλες μελέτες στη Βόρεια Αμερική ήταν 2,1 (95% CI 1,7–2,7) στην Καλιφόρνια (Yanit et al., 2012) και 1,54 (95% CI 1,31–1,81) στην Αλμπέρτα του Καναδά (Lai et al., 2016). Τα ποσοστά δυστοκίας ώμου μεταξύ των κολπικών τοκετών κυμαίνονταν από 5,5% έως 6,1% σε δύο μελέτες (92,95) και 7,8% έως 14,3% σε τρεις άλλες μελέτες στην Ευρώπη (100.108.276), καθώς και 2,2% για διαβήτη τύπου 1 στην Ιαπωνία (Sato et al., 2014) (227 κολπικοί τοκετοί, 31,2% ποσοστό τοκετών με καισαρική τομή). Τα ποσοστά για διαβήτη τύπου 2 ήταν 2,4% στη Δυτική Ιρλανδία (Owens et al., 2015) και 4,9% στην Ιαπωνία (Sato et al., 2014). Μια ανάλυση που βασίζεται σε αξιώσεις που έγιναν σε ένα εθνικό ασφαλιστικό μητρώο στη Νότια Κορέα, το οποίο κατέγραψε μόνο 13 περιπτώσεις δυστοκίας του ώμου μεταξύ 15.746 κολπικών τοκετών γυναικών με προϋπάρχον διαβήτη (Son et al., 2015). Επιπλέον, η πάρεση βραχιονίου πλέγματος (Secher et al., 2015; Lindqvist et al., 2014, Nath et al., 2012) και διάφοροι άλλοι τραυματισμοί κατά τη γέννηση αποτελούν κινδύνους που αφορούν συχνότερα τα βρέφη μητέρων με όλους τους τύπους διαβήτη σε σύγκριση με βρέφη ελέγχου, γεγονός που αφενός συνδέθηκε με τη μακροσωμία και, αφετέρου, μπορεί να συμβάλλει στα υψηλά ποσοστά καισαρικής τομής για τις διαβητικές μητέρες, όπως περιγράφεται παρακάτω.

2.6 Καισαρική

Ακόμη και μετά την προσαρμογή για ενδείξεις για καισαρική τομή, συμπεριλαμβανομένης της προηγούμενης καισαρικής τομής, της προεκλαμψίας και της εμβρυϊκής μακροσωμίας, και για άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία της μητέρας και η ηλικία κύησης, ο προϋπάρχων διαβήτης παραμένει ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας του τοκετού με καισαρική τομή, όπως υποστηρίζεται από μια έκθεση που βασίστηκε σε πιστοποιητικά γέννησης (Bateman et al., 2012). Οι γυναίκες με προϋπάρχων σακχαρώδη διαβήτη αποτυγχάνουν συχνότερα στις προσπάθειες κοιλιακού τοκετού μετά από καισαρική τομή σε σύγκριση με τις μη διαβητικές γυναίκες (38% έναντι 24%) (Dharan et al., 2010), με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας να αντιστοιχούν σε πιο σοβαρό διαβήτη (Cormier et al., 2010). Πέραν αυτού, το αν η εκλεκτική καισαρική τομή θα πρέπει να γίνει σε διαβητικές και άλλες γυναίκες για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τραύματος κατά τη γέννηση παραμένει ένα φλέγον ερώτημα. Σε μια νέα ανάλυση που διεξήχθη για τον διαβήτη στην Αμερική, χρησιμοποιώντας δεδομένα ανάλυσης NVSS από το 2009 (National Center for Health Statistics, 2015), ο επιπολασμός των καισαρικών τομών ήταν 56,5% μεταξύ των γυναικών με προϋπάρχοντα διαβήτη και το ποσοστό του κοιλιακού τοκετού με υποβοήθηση ήταν χαμηλό, στο 3,0% του συνόλου ή 6,9% των κοιλιακών τοκετών.

2.7 Αποβολή και θνησιγένεια

Η αποβολή ορίζεται ως απώλεια εγκυμοσύνης πριν τη συμπλήρωση των 20 εβδομάδων κύησης. Η θνησιγένεια είναι ο τοκετός ενός βρέφους που δεν δείχνει σημάδια ζωής σε ≥ 20 εβδομάδες, εάν είναι γνωστή η ηλικία κύησης, ή που έχει βάρος ≥ 350 g, εάν δεν είναι γνωστή η ηλικία κύησης. Ωστόσο, πολλές μελέτες δεν προχωρούν στον παραπάνω διαχωρισμό. Ως εκ τούτου, η παρακάτω ενότητα θα συμπεριλάβει τον όρο «απώλεια» για να περιγράψει τον εμβρυικό θάνατο, όταν το χρονικό σημείο του παραμένει ακαθόριστο ή έχει καθοριστεί διαφορετικά. Μια ανάλυση δεδομένων των αποτελεσμάτων κύησης που έχουν επιπλοκές από διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 στο Ηνωμένο Βασίλειο στη βάση δεδομένων έρευνας γενικής

πρακτικής επικεντρώθηκε στις απώλειες πρώιμης εγκυμοσύνης (McGrogan et al., 2014). Η βάση δεδομένων περιελάμβανε 2.001 εγκυμοσύνες με 669 πρώιμες αποβολές εγκυμοσύνης σε μητρικό διαβήτη τύπου 1 (392 ήταν αυθόρμητες, 362 στο πρώτο τρίμηνο και 30 στο δεύτερο τρίμηνο). Κατά τη διάρκεια των κήσεων που περιπλέκονται από διαβήτη τύπου 1, το 18,1% των κήσεων στο πρώτο τρίμηνο και το 1,5% στο δεύτερο τρίμηνο οδήγησαν σε αυτόματες αποβολές. Κατά τη διάρκεια κήσεων που περιπλέκονται από διαβήτη τύπου 2 (n=669), το 19,0% των κήσεων στο πρώτο τρίμηνο και το 2,1% των κήσεων στο δεύτερο τρίμηνο οδήγησαν σε αυτόματες αποβολές. Αποβολές καταγράφηκαν σε 9,1% στο πρώτο τρίμηνο και 0,4% στο δεύτερο τρίμηνο για διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με 10,3% το πρώτο τρίμηνο και καμία στο δεύτερο τρίμηνο για τον διαβήτη τύπου 2. Καταγράφηκαν επίσης απώλειες κήσης πρώτου τριμήνου αγνώστου τύπου: 4,1% όλων των κήσεων για διαβήτη τύπου 1 και 3,7% για διαβήτη τύπου 2 (McGrogan et al., 2014). Αυτά τα ποσοστά ήταν υψηλότερα από ό,τι αναμενόταν προηγουμένως, πιθανώς λόγω της διαθεσιμότητας δεδομένων πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Είναι πιθανό ότι τα κακά αποτελέσματα ήταν πιο πιθανό να αναφερθούν στη βάση δεδομένων από τα αποτελέσματα ρουτίνας. Η παραπάνω μελέτη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη λόγω της συμπερίληψης δεδομένων σχετικά με την ηλικία, τον ΔΜΣ, την κατάσταση καπνίσματος, τη διάρκεια του διαβήτη και τις συνταγές για φολικό οξύ, αντιπεργλυκαιμικά φάρμακα, αντιπερτασικά και στατίνες (McGrogan et al., 2014). Η λήψη συνταγών φολικού οξέος πριν από την εγκυμοσύνη ήταν σπάνια σε όλες τις ομάδες της μελέτης, αλλά δεν ελήφθησαν δεδομένα για τη γενική χρήση πολυβιταμινών (McGrogan et al., 2014). Για τον διαβήτη τύπου 1, η ηλικία >35 ετών, ο ΔΜΣ >40 kg/m² και το κάπνισμα ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αποβολές πρώιμης εγκυμοσύνης, αντίθετα από τη χορήγηση θεραπείας. Συγκεκριμένα, για τον διαβήτη τύπου 2, το 31,4% των ασθενών χρησιμοποίησε μόνο διγουανίδια ή άλλους από του στόματος αντιπεργλυκαιμικούς παράγοντες τους 3 μήνες πριν από την εγκυμοσύνη και το πρώτο τρίμηνο σε σύγκριση με το 54,2% που χρησιμοποιούσε ινσουλίνη. Η πρώτη ομάδα είχε υψηλότερα ποσοστά απώλειας εγκυμοσύνης από τις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη, αλλά τα δεδομένα για τα επίπεδα A1c ήταν ανεπαρκή για να καθοριστεί εάν ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί παράγοντα ή όχι (McGrogan et al., 2014). Από 31 γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 σε αυτήν την έρευνα, στις οποίες συνταγογραφήθηκαν στατίνες τους 3 μήνες πριν από την εγκυμοσύνη, οι 15 είχαν απώλεια εγκυμοσύνης. Από 35 γυναίκες με

διαβήτη τύπου 2 που πιθανώς χρησιμοποιούσαν στατίνες πριν από την εγκυμοσύνη, οι 16 είχαν απώλεια εγκυμοσύνης (McGrogan et al., 2014). Σε μια μεταγενέστερη αναφορά από την ίδια ομάδα, 281 εγκυμοσύνες που δυνητικά εκτέθηκαν σε στατίνες λίγο πριν ή νωρίς στην εγκυμοσύνη αντιστοιχίστηκαν με 2.643 μη εκτεθειμένες εγκυμοσύνες. Το 48% όσων εκτέθηκαν ανέφεραν διαβήτη πριν από την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με το 45% στις μη εκτεθειμένες (McGrogan et al., 2017). Αυθόρμητη αποβολή σημειώθηκε στο 25,3% όλων των κυήσεων που εκτέθηκαν σε στατίνες σε σύγκριση με το 20,8% σε εκείνες που δεν εκτέθηκαν. Η ανάλυση χρόνου έως το συμβάν με την έκθεση ως εξαρτώμενη από το χρόνο συν-μεταβλητή έδωσε μια προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,64 (95% CI 1,10–2,46) της αυτόματης απώλειας εγκυμοσύνης στην ομάδα που εκτέθηκε σε στατίνες (292). Η διαστρωμάτωση με διάγνωση έδωσε μια αναλογία κινδύνου 1,27 (95% CI 0,81–1,98) που σχετίζεται με τη χρήση στατινών για άτομα με διάγνωση διαβήτη έναντι 2,11 (95% CI 1,38–3,23) για όσους δεν είχαν διαβήτη (McGrogan et al., 2017). Αυτό το εύρημα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε διαβητικές γυναίκες. Μια αναδρομική μελέτη κοορτής των παραγόντων κινδύνου προ της εγκυμοσύνης συνέκρινε 712 γεννήσεις θνησιγένειας πριν τον τοκετό με 174.097 γεννήσεις σε ≥ 23 εβδομάδες σε 31 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2002-2008 (Reddy et al., 2010). Το ποσοστό μητρικού προϋπάρχοντος διαβήτη ήταν 4,2% μεταξύ 712 θνησιγενών γεννήσεων έναντι 1,5% μεταξύ 174.097 γεννήσεων ζωντανών γεννήσεων ($p < 0,0001$). Η συχνότητα της μονήρης θνησιγένειας πριν τον τοκετό σε 2.633 γυναίκες με προϋπάρχον διαβήτη ήταν 1,14% σε σύγκριση με 0,41% σε ολόκληρο τον πληθυσμό (προσαρμοσμένο HR 2,7, 95% CI 1,8–3,9). Μεταξύ πολλών παραγόντων κινδύνου θνησιγένειας που υποβλήθηκαν σε πολυμεταβλητή ανάλυση, οι προσαρμοσμένες αναλογίες κινδύνου για τον προϋπάρχοντα διαβήτη ήταν 3,5 (95% CI 2,0–6,1) σε γεννήσεις μητέρες και 2,1 (95% CI 1,3–3,5) στις πολύτοκες γεννήσεις (Reddy et al., 2010). Ο κίνδυνος θνησιγένειας αυξήθηκε με προϋπάρχων διαβήτη (3,1/1.000), με χρόνια υπέρταση (1,7/1.000), με το ανήκειν στη μαύρη φυλή (1,8/1.000) και με ηλικία μητέρας ≥ 35 ετών (1,3/1.000)—όλα σε σχέση με το ποσοστό αναφοράς 0,8 ανά 1.000 σε γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου (Reddy et al., 2010). Σε μεταγενέστερη εγκυμοσύνη, οι αυξανόμενες τιμές της A1c σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εμβρύου, όπως επίσης προβλέπεται από τα επίπεδα A1c περισύλληψης (Tennant et al., 2014; Damm et al., 2014). Η υπεργλυκαιμία μητέρας και εμβρύου σχετίζεται με εμβρυϊκή υποξαιμία και οξέωση (American Diabetes

Association, 2018). Μείζονες συγγενείς ανωμαλίες συνδέονται με εμβρυϊκούς θανάτους σε εγκυμοσύνες με προϋπάρχοντα διαβήτη (Damm et al., 2014). Οι περισσότερες μελέτες θνησιγένειας στο γενικό πληθυσμό επικεντρώνονται σε μη ανώμαλα έμβρυα. Οι συννοσηρότητες που σχετίζονται με τη θνησιγένεια στον μητρικό διαβήτη περιλαμβάνουν μητρική κετοξέωση, περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου με ή χωρίς μητρική αγγειακή νόσο, υπέρταση, προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα και πιθανώς εμβρυϊκή μακροσωμία (Tennant et al., 2014; Beyerlein et al., 2010). Οι συγχυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία της μητέρας, την παχυσαρκία, τη φυλή/εθνικότητα, το επίπεδο εκπαίδευσης, την προηγούμενη πρόωρη ή καθυστερημένη απώλεια εγκυμοσύνης, το κάπνισμα και την υποτυπώδη προγεννητική φροντίδα (Reddy et al., 2010; Gardosi et al., 2013; Carmichael et al., 2015; Beyerlein et al., 2010).

Κεφάλαιο 3. Προϋπάρχων διαβήτη και πιθανές επιπλοκές μετά τον τοκετό

3.1 Νεογνική υπογλυκαιμία και πολυκυτταραιμία

Η νεογνική υπογλυκαιμία παραμένει συχνή την πρώτη ημέρα της ζωής σε βρέφη διαβητικών μητέρων (Harris et al., 2012; VanHaltren & Malhotra, 2013), αλλά δεν υπάρχει ευρεία συμφωνία για τον ορισμό της (Hay et al., 2012; Stanley et al., 2015) ούτε για τη σωστή μέθοδο μέτρησης της γλυκόζης στο νεογνό (VanHaltren & Malhotra, 2013; Hay et al., 2012). Οι συσχετισμοί της υπογλυκαιμίας σε βρέφη διαβητικών μητέρων είναι ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος της μητέρας, η εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία, το μεγάλο ή μικρό μέγεθος του εμβρύου και ο όψιμος πρόωρος τοκετός, αλλά σε μια προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 202 βρέφη διαβητικών μητέρων, το 37% των νεογέννητων βρεφών των διαβητικών μητέρων με υπογλυκαιμία ήταν κατάλληλου μεγέθους και γεννήθηκαν ως τελειόμηνα (Harris et al., 2012). Από τα 133 υπογλυκαιμικά επεισόδια σε βρέφη διαβητικών μητέρων σε αυτή τη μελέτη, το 52% συνέβη στις πρώτες 6 ώρες της ζωής, το 83% συνέβη τις πρώτες 24 ώρες και το 17% ήταν υποτροπιάζοντα στις 24-48 ώρες (Harris et al.,

2012). Είναι σημαντικό να γίνει μια “αποσύνδεση” μεταξύ των τιμών της νεογνικής γλυκόζης και των μη ειδικών συμπτωμάτων της νεογνικής υπογλυκαιμίας (Simmons & Stanley, 2015). «Τα οξεία συμπτώματα και μακροπρόθεσμα νευρολογικά επακόλουθα εμφανίζονται μέσα σε μια συνέχεια χαμηλών τιμών γλυκόζης στο πλάσμα ποικίλης διάρκειας και σοβαρότητας» (Simmons & Stanley, 2015, σελ. 15). Επίσης, η νεογνική πολυκυτταραιμία και το σύνδρομο δευτερογενούς υπεριζώδους έχουν εντοπιστεί σε βρέφη μητέρων με διαβήτη. Το IADPSG ορίζει την πολυκυτταραιμία σε ένα τελειόμηνο βρέφος ως αιματοκρίτη σε δείγμα περιφερικής φλέβας >65% ή αιμοσφαιρίνη >22 g/dL (IADPSG, 2015). Παρά τη σημασία της, τα δεδομένα για την πολυκυτταραιμία σε βρέφη μητέρων με διαβήτη είναι ελάχιστα. Σε μελέτη 40 κέντρων που υποστηρίχθηκε από την Ιαπωνική Ομάδα Μελέτης Διαβήτη και Εγκυμοσύνης το 2003–2009, οι καταγεγραμμένες συχνότητες νεογνικής πολυκυτταραιμίας ήταν 2,1% σε 328 ζωντανά βρέφη μητέρων με διαβήτη τύπου 1 που γεννήθηκαν σε ≥ 20 εβδομάδες κύησης και 52% σε ζωντανά βρέφη μητέρων με διαβήτη τύπου 2 (Sato et al., 2014).

3.2 Ίκτερος

Αν και ο νεογνικός ίκτερος είναι συνηθισμένος, η πρώιμη έναρξη του (κίτρινο χρώμα δέρματος την πρώτη μέρα της γέννας) είναι ένδειξη υπερχολερυθριναιμίας. Η υπερχολερυθριναιμία, η οποία έχει συνδεθεί με περεταίρω σοβαρές επιπλοκές (επίθεση στα εγκεφαλικά κύτταρα, μεταβολικά σύνδρομα, δυσλειτουργίες στο νευρολογικό σύστημα) έχει παρατηρηθεί πιο συχνά σε βρέφη μητέρων με προϋπάρχοντα διαβήτη παρά σε βρέφη ελέγχου σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης. Η πρόταση του IADPSG (2015) για κωδικοποίηση των αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης με μητρικό διαβήτη προτείνει τη χρήση φωτοθεραπείας για το βρέφος. Το American Academy of Pediatrics δημοσίευσε οδηγίες για τη θεραπεία βρεφών που γεννήθηκαν σε κύηση ≥ 35 εβδομάδων με φωτοθεραπεία με βάση το επίπεδο χολερυθρίνης, τον χρόνο μετά τη γέννηση και διάφορους παράγοντες κινδύνου (δηλ. ηλικία κύησης, τεστ Coombs) (Bhutani et al., 2011). Το U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, μέχρι το 2009, τα στοιχεία ήταν ανεπαρκή για την αξιολόγηση της ισορροπίας των οφελών και των βλαβών του προσυμπτωματικού ελέγχου για υπερχολερυθριναιμία για την πρόληψη της σπάνιας

χρόνιας εγκεφαλοπάθειας χολερυθρίνης (US Preventive Services Task Force, 2010). Το USPSTF βρήκε ανεπαρκή στοιχεία για το ότι η θεραπεία αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης σε τελειόμηνα ή βραχυπρόθεσμα (≥ 35 εβδομάδες) βρέφη για την πρόληψη της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη της σπάνιας χρόνιας εγκεφαλοπάθειας χολερυθρίνης. Το USPSTF δήλωσε ότι οι πιθανές βλάβες της φωτοθεραπείας περιλαμβάνουν τη διακοπή του θηλασμού και τη διακοπή της σχέσης μητέρας-βρέφους (US Preventive Services Task Force, 2010), προβλήματα που έτσι κι αλλιώς συνδέονται με τα βρέφη διαβητικών μητέρων. Μεταγενέστερες παιδιατρικές μελέτες παραγόντων κινδύνου για την ενίσχυση των ενδείξεων για φωτοθεραπεία δεν περιλαμβάνουν προϋπάρχοντα διαβήτη.

3.3 Αναπνευστική δυσχέρεια

Οι ορισμοί της νεογνικής αναπνευστικής δυσχέρειας σε βρέφη διαβητικών μητέρων ποικίλλουν στην βιβλιογραφία. Ο ορισμός της αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού που προτείνεται από το International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups αναφέρει: «αναπνευστικές δυσκολίες που απαιτούν αερισμό θετικής πίεσης ≥ 24 ωρών που συμβαίνει πέραν των πρώτων 10 λεπτών της περιόδου ανάνηψης και/ή χορηγείται επιφανειοδραστικό εντός 72 ωρών μετά τη γέννηση» (IADPSG, 2015, σελ. 680). Ορισμένοι συγγραφείς δεν διακρίνουν αυτή την πιο σοβαρή ασθένεια από τη συνήθως ηπιότερη δυσφορία που είναι γνωστή ως παροδική ταχύπνοια του νεογνού. Ο ορισμός του IADPSG (2015, σελ. 685) για την παροδική ταχύπνοια αναφέρει: «Πνευμονική διαταραχή που προκύπτει από καθυστερημένη απορρόφηση και κάθαρση του εμβρυϊκού κυψελιδικού υγρού, με έναρξη συνήθως τη στιγμή της γέννησης και εντός 2 ωρών μετά τον τοκετό με την ταχύπνοια να είναι το πιο εμφανές κλινικό χαρακτηριστικό. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος υποστηρίζουν τη διάγνωση και βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων. Τα συμπτώματα συνήθως διαρκούν 12-24 ώρες και έως και 72 ώρες σε σοβαρές περιπτώσεις. Τα βρέφη μπορεί να χρειάζονται κάποια μορφή υποστήριξης θετικής πίεσης στις πρώτες 24-48 ώρες της ζωής +/- συμπληρωματικό οξυγόνο». Η συχνότητα αναπνευστικής δυσχέρειας αναφέρθηκε ότι ήταν 6,5% (Mission et al., 2013), 8,7% (Boghossian et al., 2014) και 8,8% (Ferrara et al., 2011) σε τρεις πληθυσμιακές έρευνες κυήσεων μητέρων με διαβήτη τύπου 1 στη Βόρεια

Αμερική. Στην έρευνα 1.712 ζωντανών βρεφών με διαβητικές μητέρες στη Βόρεια Καλιφόρνια το 2007-2011, οι συχνότητες συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας συν παροδικής ταχύπνοιας ανά ομάδα ηλικίας κύησης ήταν 69,8% των βρεφών που γεννήθηκαν στις 24-34 εβδομάδες, 15,4% των βρεφών που γεννήθηκαν στις 34-36 εβδομάδων και 3,44% των βρεφών που γεννήθηκαν σε ≥ 37 εβδομάδες (Ferrara et al., 2011). Διαπιστώθηκε ότι τα συνολικά ποσοστά αναπνευστικής δυσχέρειας μειώθηκαν από 13,5% το 1996–2000 σε 10,2% το 2001–2006 και σε 8,8% το 2007–2011 στη βάση δεδομένων KPNC (Ferrara et al., 2011). Για βρέφη γυναικών με διαβήτη τύπου 2 στην Καλιφόρνια, το ποσοστό συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ήταν 2,2% σε 2.197 ζωντανά βρέφη (Mission et al., 2013).

3.4 Αυτισμός

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) ορίζονται ως νευροαναπτυξιακές διαταραχές που εκδηλώνονται με επίμονες βλάβες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και τις επικοινωνίες και περιορισμένα και επαναλαμβανόμενα μοτίβα συμπεριφορών, ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων (Xiang et al., 2015). Εκτός από αυτές τις κοινές εκδηλώσεις, μια σειρά πιλοτικών μελετών αποκάλυψε καινοτόμα σημαντικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (Precenzano et al., 2017a), αισθητηριακή αντίληψη (Parisi et al., 2017a), συνήθειες ύπνου (Precenzano et al., 2017b) και αυτόνομη ρύθμιση (Parisi et al., 2017b) μεταξύ των παιδιών με ΔΑΦ. Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση αναφέρει κατ' εκτίμηση 52 εκατομμύρια περιπτώσεις ΔΑΦ το 2010, υποδεικνύοντας επιπολασμό 7,6 ανά 1000 (Baxter et al., 2015). Η διάγνωση των ΔΑΦ έχει αυξηθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου (Elsabbagh et al., 2012). Αν και αυτή η αύξηση μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού και την αλλαγή των διαγνωστικών προτύπων, είναι επίσης πιθανό ότι έχει σημειωθεί πραγματική αύξηση. Οι αιτίες και οι παράγοντες που συμβάλλουν στον αυτισμό είναι ελάχιστα κατανοητοί. Η συμβατική γνώση δείχνει ότι ο αυτισμός είναι μια νευροβιολογική διαταραχή ανάπτυξης με ισχυρή γενετική βάση (Lainhart, 2015). Επιπλέον, τα συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι προγεννησιακοί περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετίζονται με τη ΔΑΦ μέσω της επίδρασης της ανάπτυξης του εμβρυϊκού εγκεφάλου (Lainhart, 2015; Ornoy et al., 2016). Κατά τη

διάρκεια της κύησης, ένα υπεργλυκαιμικό ενδομήτριο περιβάλλον επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου(Sullivan et al., 2015). Με τον διαρκώς αυξανόμενο επιπολασμό του μητρικού διαβήτη(Bardenheier et al., 2013), είναι εύλογο ότι θα παρατηρηθεί μια παράλληλη αύξηση στη διάγνωση ΔΑΦ με την πάροδο των ετών. Η συσχέτιση του μητρικού διαβήτη με τη ΔΑΦ στους απογόνους έχει αξιολογηθεί από διάφορες μελέτες περιπτώσεων ελέγχου ή κοορτής, με αμφιλεγόμενα συμπεράσματα(Nahum et al., 2016; Li et al., 2016; Connolly et al., 2016; Xiang et al., 2015; Krakowiak et al., 2012; Lyall et al., 2012; Dodds et al., 2011; Burstyn et al., 2010). Για παράδειγμα, μια προοπτική μελέτη γέννησης το 2016 (N=2743 ζεύγος μητέρας-παιδιού) έδειξε ασθενή συσχέτιση του μητρικού διαβήτη με ΔΑΦ μετά την προσαρμογή των κρίσιμων μεταβλητών (Lietal., 2016). Αντίθετα, μια αναδρομική μελέτη διαχρονικής κοορτής βασισμένη σε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος (N=322.323) αρχικά αποκάλυψε ότι ο μητρικός διαβήτης δεν σχετίζεται με τη ΔΑΦ(Xiang et al., 2015).Ωστόσο, μετά την προσαρμογή των κρίσιμων μεταβλητών, βρέθηκαν σημαντικοί κίνδυνοι για ΔΑΦ σε γυναίκες με προϋπάρχων διαβήτη (HR=1,21) και διαβήτη κύησης έως τις 26 εβδομάδες κύησης (HR=1,39) (Xiang et al., 2015). Σε δυο μετά-αναλύσεις βρέθηκε ότι ο μητρικός διαβήτης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ στους απογόνους (Xu et al., 2014; Gardener et al., 2010).Μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 231.271 άτομα έδειξε ότι ο μητρικός διαβήτης συσχετίστηκε με 3,44 φορές υψηλότερο κίνδυνο ΔΑΦ στους απογόνους και αυτή η επίδραση ήταν ανεξάρτητη από κρίσιμες συμμεταβλητές όπως η ηλικία της μητέρας, η παχυσαρκία και η εβδομάδα κύησης (Nahum et al., 2016). Μια άλλη αναδρομική μελέτη στρατολόγησε >40.000 συμμετέχοντες και έδειξε 0,56 φορές αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ για τα παιδιά γυναικών με διαβήτη (Connolly et al., 2016). Η πλειονότητα των παραπάνω μελετών διευκρίνισε τον χρόνο διάγνωσης του διαβήτη και διαχώρισε τον προϋπάρχοντα διαβήτη από τον διαβήτη κύησης. Έτσι, θα μπορούσε να αξιολογηθεί περαιτέρω εάν η χρονική σχέση μεταξύ διάγνωσης διαβήτη και σύλληψης ήταν καθοριστικός παράγοντας για υψηλότερο κίνδυνο ΔΑΦ. Ωστόσο, φαίνεται ότι τόσο στην μια περίπτωση όσο και στην άλλη υπάρχει εξίσου σημαντική συσχέτιση με ΔΑΦ. Επιπλέον, προτείνονται αρκετοί βιολογικοί μηχανισμοί προκειμένου να διευκρινιστεί πώς ο μητρικός διαβήτης μπορεί να προκαλέσει δυσμορφία στον εγκέφαλο και ανώμαλη νευροανάπτυξη(Jin et al., 2016). Σε ένα μοντέλο διαβητικού ποντικού που μιμείται τον προϋπάρχοντα διαβήτη, εντοπίστηκε ανώμαλη μορφογένεση και ιστολογική δομή του εγκεφάλου σε έμβρυα ποντικών.

Ενισχυμένη κυτταρική απόπτωση και ενεργοποιημένο οξειδωτικό στρες ανιχνεύθηκαν σε εμβρυϊκούς εγκεφάλους ποντικών, και βρέθηκε ότι η έκθεση του εμβρύου στη χημική ενεργοποίηση του οξειδωτικού στρες ενίσχυσε ορισμένα από τα χαρακτηριστικά που μοιάζουν με αυτισμό, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης κινητικής ωρίμανσης (Jin et al., 2016).

3.6 Επιλόχειος κατάθλιψη

Σύμφωνα με μια μετά-ανάλυση 58 μελετών, ο επιπολασμός της επιλόχειου κατάθλιψης είναι 17% (95% CI 0,15–0,20) (Shorey et al., 2018). Στο γενικό πληθυσμό, ο διαβήτης και η κατάθλιψη παρουσιάζουν εξαιρετική συννοσηρότητα και η κατάθλιψη είναι δυο φορές πιο συχνή σε άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με εκείνα χωρίς διαβήτη (Sartorius, 2018). Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό, οι γυναίκες έχουν αυξημένη ευπάθεια τόσο στην κατάθλιψη όσο και στη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (Hinkle et al., 2016). Μια μετά-ανάλυση 18 μελετών με μέγεθος δείγματος 2.370.958 έδειξε ότι ο διαβήτης αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο επιλόχειας κατάθλιψης (RR = 1,59 (95% CI: 1,22–2,07, p=0,001) (Azami et al., 2019). Μια άλλη μετά-ανάλυση 10 μελετών κοορτής με συνολικό πληθυσμό περίπου 2 εκατομμυρίων έδειξε επίσης ότι οι γυναίκες με διαβήτη είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων επιλόχειας κατάθλιψης από αυτές που διένυσαν την εγκυμοσύνη τους χωρίς διαβήτη (ομαδοποιημένο RR=1,32, 95% CI: 1,09–1,60) (Afara&Dong, 2019). Η δυσφορία από τον διαβήτη μπορεί να προδιαθέσει την έγκυο σε επιλόχειο κατάθλιψη (Schmidt et al., 2019). Οι πιθανοί μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης περιλαμβάνουν τη διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, φλεγμονώδεις αλλαγές, προβλήματα στη σεροτονινεργική ρύθμιση, τις επιδράσεις της υπερινσουλιναιμίας στον θυρεοειδή και την ψυχολογική δυσφορία που προκαλείται κατά την διαχείριση της χρόνιας νόσου (Azami et al., 2019). Επιπλέον, η επιλόχεια κατάθλιψη και ο διαβήτης μοιράζονται μερικά γνωστά αίτια, όπως το κάπνισμα, η υπερφαγία, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (Nicklas et al., 2013). Ο αντίκτυπος της συννοσηρότητας του διαβήτη και της επιλόχειας κατάθλιψης είναι επίσης αμφίδρομος. Ο ανεπαρκής έλεγχος και η ανεπαρκής διαχείριση του διαβήτη μπορούν να συμβάλουν στον αυξημένο κίνδυνο

επιλόχειας κατάθλιψης, ενώ η επιλόχεια κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και την έκβαση του διαβήτη παρεμποδίζοντας την αυτοφροντίδα και προωθώντας την κακή διατροφή, την κακή συμμόρφωση στη θεραπεία και τη χαμηλότερη αναζήτηση περιγεννητικής φροντίδας. Επιπλέον, αναμένεται να έχει αρνητικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και των παιδιών (Slomian et al., 2019). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η επιλόχειος κατάθλιψη που αφήνεται χωρίς θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο χρήσης αλκοόλ και άλλων ψυχοτρόπων ουσιών, προβλημάτων κοινωνικών σχέσεων, προβλημάτων θηλασμού ή επίμονης κατάθλιψης στις μητέρες (Dias & Figueiredo, 2015; Charman & Wu, 2013; Jones & Coast, 2013). Στα παιδιά επηρεάζει το βάρος, τη συνολική υγεία, τον βρεφικό ύπνο, την κινητική, γνωστική, κοινωνική, συναισθηματική και γλωσσική ανάπτυξη (Slomian et al., 2019; Dias & Figueiredo, 2015; Charman & Wu, 2013; Jones & Coast, 2013). Επίσης, παρεμβαίνει στη φροντίδα των παιδιών και οδηγεί σε φτωχότερο δεσμό μητέρας-παιδιού. Επιπλέον, η εμφάνιση κατάθλιψης στον διαβήτη σχετίζεται επίσης με αυξημένες επιπλοκές, ποσοστά θνησιμότητας και κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Kalra et al., 2017). Παρά τα παραπάνω, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση της κατάθλιψης μεταξύ των ατόμων με διαβήτη έχει σχολιάσει τη διαχείριση της επιλόχειου κατάθλιψης. Αυτές οι οδηγίες έχουν τονίσει τη σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου και της σύνδεσης του ασθενούς με έναν ειδικό ψυχικής υγείας (Kleinwechter et al., 2014; Kalra et al., 2013). Η δήλωση συναίνεσης που δημοσιεύθηκε από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη συνιστούσε έλεγχο για κατάθλιψη πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με προϋπάρχων διαβήτη. Αυτή η συναίνεση διευκρίνισε ότι το σχέδιο διαχείρισης πρέπει να προσαρμοστεί σε αυτήν την ομάδα γυναικών και συνέστησε τη χρήση δομημένης ψυχοθεραπείας ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την ήπια κατάθλιψη (Kitzmilller et al., 2010). Η άλλη κατευθυντήρια γραμμή από την Ασία τονίζει τον ρόλο των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων εκτός από τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις στη διαχείριση του διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη. Τα στοιχεία υποστηρίζουν τη χρήση φαρμακολογικών παρεμβάσεων, κυρίως εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), ως σημαντικό συστατικό διαχείριση της μέτριας ή σοβαρής επιλόχειας κατάθλιψης (Redulla, 2017). Ωστόσο, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει το γεγονός ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), οι εκλεκτικοί αναστολείς

επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, καθώς και οι ρυθμιστές σεροτονίνης μπορούν να επηρεάσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης, παράγοντες όπως η απέκκριση στο μητρικό γάλα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του φαρμάκου (Rossetal., 2016). Ο επαγγελματίας φροντίδας του διαβήτη θα πρέπει επίσης να δημιουργήσει κανάλια παραπομπής και σύνδεσης σε περίπτωση που η κατάσταση απαιτεί διαβούλευση με έναν ειδικό ψυχικής υγείας. Μερικές από τις ενδείξεις για άμεση παραπομπή περιλαμβάνουν αυτοκτονική σκέψη ή συμπεριφορά, πιθανότητα βλάβης του βρέφους από την μητέρα, σημαντική διαπροσωπική διχόνοια, παρουσία ψυχωσικών χαρακτηριστικών, κακή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία και κακή ψυχοκοινωνική υποστήριξη (Ross et al., 2016).

Κεφάλαιο 4. Ο ρόλος της περιγεννητικής φροντίδας στην διαχείριση του προϋπάρχοντος διαβήτη

4.1 Προγραμματισμός κήσης για διαβητικές γυναίκες

4.1.1 Έλεγχος επιπέδου σακχάρου αίματος

Οι έγκυες γυναίκες με διαβήτη πρέπει να ελέγχουν μόνες τους τη γλυκόζη τους προκειμένου να επιτύχουν αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Δεδομένου ότι η εμβρυϊκή μακροσωμία σχετίζεται τόσο με τις προγενετικές όσο και με τις μεταγενετικές τιμές γλυκόζης, οι έγκυες γυναίκες με διαβήτη πρέπει να παρακολουθούν τακτικά τη γλυκόζη κατά τη νηστεία και μετά το γεύμα και οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 που χρησιμοποιούν ένα ευέλικτο εντατικό σχήμα ινσουλίνης πρέπει επίσης να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης πριν τα γεύματα (Alexopoulos et al., 2019). Οι μεταγενετικές μετρήσεις γλυκόζης καθορίζουν εάν οι αναλογίες ινσουλίνης προς υδατάνθρακες είναι αποτελεσματικές στην επίτευξη γλυκαιμικών στόχων καθώς ο βέλτιστος έλεγχος σχετίζεται με λιγότερη πιθανότητα για μακροσωμία, μεταβολικές επιπλοκές στο έμβρυο και πιθανώς προεκλαμψία (Kitzmilller et al., 2018). Λόγω του αυξημένου κινδύνου νυχτερινής υπογλυκαιμίας με οποιαδήποτε εντατική θεραπεία με ινσουλίνη, η παρακολούθηση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι συχνά

απαραίτητη, δεδομένης της συχνής εμφάνισης υποτροπιάζουσας υπογλυκαιμίας και της επακόλουθης υπογλυκαιμικής άγνοιας με την επίτευξη αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου. Συστήνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με διαβήτη να θέσουν ως στόχο μια τιμή A1C που προσομοιάζει όσο το δυνατόν περισσότερο στο φυσιολογικό επίπεδο, επομένως η αντισύλληψη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι την επίτευξη αυτού του στόχου.

4.1.2 Αντισύλληψη

Ξεκινώντας από την εφηβεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών σε γυναίκες με διαβήτη πριν από τη σύλληψη, συμπεριλαμβανομένης της συζήτησης των επιλογών για χρήση αντισυλληπτικών με βάση τα Ιατρικά Κριτήρια Επιλεξιμότητας (American Diabetes Association, 2020; Curtis et al., 2016). Η συμβουλευτική για τις επιλογές αντισύλληψης θα πρέπει να είναι με επίκεντρο την ασθενή και να επικεντρώνεται στους βραχυπρόθεσμους και μακροπρόθεσμους αναπαραγωγικούς στόχους της ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την εναλλακτική -σεξουαλική δραστηριότητα χωρίς αντισύλληψη- και τους σχετικούς εξατομικευμένους κινδύνους από την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης. Μια μετά-ανάλυση διαπίστωσε ότι οι γυναίκες χαμηλού εισοδήματος με διαβήτη είχαν χαμηλά ποσοστά ελέγχου των γεννήσεων μετά τον τοκετό και τους προσφέρθηκε μόνιμη αντισύλληψη πιο συχνά από αναστρέψιμες επιλογές (Schwarz et al., 2017). Μεμονωμένα, η διάγνωση διαβήτη χωρίς αγγειακές επιπλοκές είναι συμβατή με όλες τις ορμονικές και μη ορμονικές επιλογές αντισύλληψης (Curtis et al., 2016). Τα συμπτώματα αγγειακής νόσου είναι μια αντένδειξη για συνδυασμένη ορμονική αντισύλληψη και depo οξική μεδροξυπρογεστερόνη (Curtis et al., 2016). Μια μεγάλη μελέτη βρήκε πρόσφατα έναν συνολικό χαμηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής μεταξύ των γυναικών με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 (O'Brien et al., 2017). Ωστόσο, ταυτόχρονες καταστάσεις και συνήθειες όπως η ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση, η υπερτριγλυκεριδαιμία ή το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Gourdy, 2013). Οι συστηματικές ανασκοπήσεις απέτυχαν να βρουν επαρκή στοιχεία για να αξιολογήσουν εάν τα αντισυλληπτικά που είχαν μόνο προγεσταγόνο και τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά διαφέρουν από τα μη

ορμονικά αντισυλληπτικά στον έλεγχο του διαβήτη, στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στις επιπλοκές σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη (Visser et al., 2013; Lopez et al., 2014).

4.1.3 Τροποποίηση τρόπου ζωής (διατροφή, άσκηση)

Σε διαβητικές γυναίκες, συνίσταται να επισκεφθούν έναν διαιτολόγο προτού ξεκινήσουν μια εγκυμοσύνη, ώστε να καταλήξουν σε ένα πρόγραμμα γευμάτων με τα σωστά θρεπτικά συστατικά, που θα συμφωνεί με τον τρόπο ζωής τους. Ο προγραμματισμός των γευμάτων και η κατανάλωση γευμάτων τις ίδιες ώρες κάθε μέρα μπορεί να βοηθήσει στην διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Είναι επίσης σημαντικό να καταρριφθεί το γνωμικό «τρώμε για δυο». Ακόμα και σε φυσιολογικές κυήσεις, δεν υποστηρίζεται η διπλάσια ποσότητα τροφής. Χρειάζονται μόνο περίπου 300 περισσότερες θερμίδες κάθε μέρα. Η εστίαση πρέπει να είναι στη λήψη τροφών που είναι πιο θρεπτικές και πλήρεις (Eganetal., 2020). Όλοι οι κανόνες μιας καλής διατροφής ισχύουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να επιλέγεται ένα ισορροπημένο μείγμα λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών, άπαχων κρεάτων και υγιεινών λιπαρών για να λαμβάνονται όλα τα θρεπτικά συστατικά. Παράλληλα, ο συστηματικός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα συνεχίζεται και στην εγκυμοσύνη. Ένα καλό σχέδιο μπορεί να περιλαμβάνει ένα καθημερινό πρόγραμμα τριών γευμάτων και τριών σνακ. Σε κάθε γεύμα, η ασθενής τρώει τουλάχιστον μία μερίδα πρωτεΐνης και μία μερίδα υδατανθράκων (Ringholm et al., 2019). Επιπλέον, η άσκηση μπορεί να αποτελέσει μέρος ενός σχεδίου. Τα οφέλη της άσκησης για τις έγκυες γυναίκες περιλαμβάνουν μια αίσθηση ευεξίας, μειωμένη αύξηση βάρους, μείωση της παχυσαρκίας του εμβρύου, βελτιωμένος έλεγχος γλυκόζης και καλύτερη ανοχή στον τοκετό (Peters&Brazeau, 2019). Οι φυσιολογικές προσαρμογές της εγκυμοσύνης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προγραμματισμό της άσκησης, οι οποίες θα πρέπει να τροποποιούνται εάν υπάρχει χαμηλή αύξηση βάρους ή ενδείξεις περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου. Για έγκυες γυναίκες χωρίς επιπλοκές διαβήτη, 30 λεπτά (ή περισσότερο) σωματικής δραστηριότητας μέτριας έντασης που δεν ενέχει υψηλό κίνδυνο πτώσης ή κοιλιακού τραύματος (π.χ. περπάτημα) συνιστάται τις περισσότερες ημέρες (Peters&Brazeau, 2019;

Choudhury&DeviRajeswari, 2021). Ο ελάχιστος στόχος των 30 λεπτών μπορεί να χωριστεί σε τρεις συνεδρίες των 10 λεπτών κατά προτίμηση μετά τα γεύματα. Οι προσαρμογές στο σχήμα του διαβήτη είναι απαραίτητες για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας που προκαλείται από την άσκηση και που μπορεί να επιδεινωθεί κατά την εγκυμοσύνη. Οι υδατάνθρακες που καταναλώνονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη σωματική δραστηριότητα θα βοηθήσουν στην αποφυγή της υπογλυκαιμίας, ειδικά εάν η γλυκόζη είναι <100 mg/dl (NICE, 2015).

4.1.4 Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής(ινσουλίνη, συμπληρώματα διατροφής)

Η υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης είναι η βάση της εντατικής θεραπείας για τον προϋπάρχοντα διαβήτη στην εγκυμοσύνη. Η βασική-γευματική χορήγηση ινσουλίνης μέσω ενός σχήματος πολλαπλών ενέσεων ή η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης είναι αποτελεσματικές. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, μπορεί να υπάρξει μια αρχική περίοδος αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη στις 10-14 εβδομάδες κύησης (NICE, 2015). Μετά από αυτό το διάστημα, η δόση της ινσουλίνης συνήθως αυξάνεται διαδοχικά -με αρκετά μεγάλη ατομική διακύμανση-και συχνά ισοπεδώνεται ή μειώνεται μετά από 35 εβδομάδες. Ένας αλγόριθμος για την προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης πριν από το γεύμα για τη διόρθωση των τιμών γλυκόζης εκτός του εύρους-στόχου είναι κατάλληλος για τις περισσότερες ασθενείς (Egan et al., 2020). Για τις γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 σε θεραπεία με ινσουλίνη, μια αρχική συνολική ημερήσια δόση 0,7–1,0 μονάδων/κιλό πραγματικού σωματικού βάρους είναι συχνά αποτελεσματική και προσαρμόζεται σύμφωνα με τις επόμενες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα. Οι παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να χρειάζονται υψηλότερη δόση ινσουλίνης και οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μπορεί να διπλασιαστούν ή να τριπλασιαστούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Από τα ανάλογα ινσουλίνης, μόνο το aspart και το lispro έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά στην εγκυμοσύνη βάσει κλινικών δοκιμών (Ringholm et al., 2019). Επιπλέον, λόγω του κινδύνου ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα, συνιστάται στις γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες να καταναλώνουν 400 μg φυλλικού οξέος καθημερινά. Πριν τη σύλληψη και κατά την προγεννητική περίοδο, συνιστάται η λήψη 600 μg/ημέρα μέσω συμπληρωμάτων ή ενισχυμένων πηγών τροφής. Το συμπλήρωμα φυλλικού οξέος μπορεί να κρύψει σημάδια ανεπάρκειας B12 σε

γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 που μπορεί να έχουν αυτοάνοση γαστρίτιδα. Επομένως, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης βασικών επιπέδων βιταμίνης B12 σε αυτές τις ασθενείς (Alexopoulos et al., 2019). Ο σίδηρος δεν χρειάζεται να λαμβάνεται σε συμπληρώματα, εκτός κι εάν η αιμοσφαιρίνη είναι <11,0 g/dl στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο ή <10,5 g/dl στο δεύτερο τρίμηνο και υπάρχουν εργαστηριακές ενδείξεις ανεπάρκειας σιδήρου (NICE, 2015). Οι χορτοφάγοι έγκυες μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα βιταμίνης D και βιταμίνης B12. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να συστήσουν γενικά συμπληρώματα n-3 λιπαρών οξέων στη διαβητική εγκυμοσύνη (Alexopoulos et al., 2019).

4.2 Παρακολούθηση για διαβητικές γυναίκες

4.2.1 Non-stress Test (NST)

Τα προγράμματα εμβρυϊκής επιτήρησης με ηλεκτρονική παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου εισήχθησαν πριν από δεκαετίες για την αποφυγή των θνησιγενειών, παρά την έλλειψη υποστηρικτικών στοιχείων. Σήμερα υπάρχουν αρκετές μέθοδοι, και η πιο συνηθισμένη είναι η καθημερινή μητρική αξιολόγηση της εμβρυϊκής δραστηριότητας σε συνδυασμό με εβδομαδιαία ή διεβδομαδιαία παρακολούθηση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, με προγεννητικά τεστ μη στρες (NSTs). Το NST έχει κερδίσει δημοτικότητα λόγω της υψηλής ειδικότητας και προγνωστικής αξίας ενός φυσιολογικού NST, διασφαλίζοντας την ευημερία του εμβρύου για τις επόμενες 3-7 ημέρες. Ωστόσο, η ευαισθησία και η προγνωστική αξία ενός μη φυσιολογικού NST για τον εντοπισμό ενός εμβρύου σε υψηλό κίνδυνο θνησιγένειας είναι χαμηλές (Jørgensen et al., 2020). Οι ευρωπαϊκές και αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν διαφορετικά σχήματα σε μη επιπλεγμένες κήσεις σε γυναίκες με διαβήτη, που ποικίλλουν από τα συνηθισμένα (προγραμματισμένα) NST δύο φορές την εβδομάδα από 32 έως 34 εβδομάδες έως μία φορά την εβδομάδα από 38 εβδομάδες (Jørgensen et al., 2020; NICE, 2015). Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι τα NST ρουτίνας διασφαλίζουν την ευημερία του εμβρύου και μπορεί να αποτρέψουν τη θνησιγένεια (Miaillhe et al., 2013). Ωστόσο, οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε αυτόν τον τομέα δεν καλύπτουν τις γυναίκες με διαβήτη. Πέραν αυτού, ο

γλυκαιμικός έλεγχος και η γενική υγεία των γυναικών με διαβήτη έχουν βελτιωθεί και έχει αναφερθεί μια πτωτική τάση στο ποσοστό θνησιγένειας (Wou et al., 2014; Mathiesen et al., 2011), επομένως η κλινική αξία του NST έχει αρχίσει να αμφισβητείται για τις κήσεις με προϋπάρχοντα διαβήτη (Jørgensen et al., 2019).

4.2.2 Contraction Stress Test (CST)

Το contraction stress test (CST) είναι ένα είδος δοκιμής που συνήθως γίνεται κατά το τρίτο τρίμηνο για να διαπιστωθεί εάν το έμβρυο είναι αρκετά έτοιμο και υγιές για να αντέξει τις πιέσεις του τοκετού, καθώς οι συσπάσεις προκαλούν χαμηλή παροχή οξυγόνου. Πρόκειται για έναν τύπο τεχνητής προγεννητικής εμβρυϊκής επιτήρησης κατά τον οποίο χορηγείται οξυτοκίνη, για να προκληθούν συσπάσεις και να παρατηρηθούν ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου με καρδιοτοκογράφο. Το τοκοδυναμόμετρο χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της μήτρας. Αυτή η εξέταση γίνεται σε γυναίκες με εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου - συμπεριλαμβανομένων των γυναικών με διαβήτη- ή σε περιπτώσεις οποιωνδήποτε ανωμαλιών σε άλλες εξετάσεις. Το CST αντενδείκνυται για άτομα με προηγούμενο πρόωρο τοκετό, καισαρική τομή, εγκυμοσύνη με δίδυμα ή πολύδυμα, χειρουργική επέμβαση μήτρας ή άλλες τέτοιες επιπλοκές. Υπάρχουν επίσης πιθανότητες ορισμένες έγκυες γυναίκες να κάνουν πολλαπλά τεστ. Σήμερα, το NST ή το βιοφυσικό προφίλ (βλ. 4.2.3) είναι πιο συχνά συνταγογραφούμενες εξετάσεις σε σύγκριση με το CST. Οι γιατροί προτείνουν CST μόνο εάν το NST ή το βιοφυσικό τεστ δείχνει οποιαδήποτε πιθανή επιπλοκή(Kitzmilleret al., 2018).

4.2.3 Βιοφυσικό Προφίλ

Το βιοφυσικό προφίλ αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση της παρουσίας ή απουσίας εμβρυϊκής υποξίας και, ως εκ τούτου, την εκτίμηση του κινδύνου εμβρυϊκού θανάτου. Το βιοφυσικό προφίλ συνδυάζει πληροφορίες την υπερηχογραφική απεικόνιση του εμβρύου (υπερηχογράφημα ανάπτυξης – Doppler) και το καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας. Συνολικά αξιολογεί πέντε παραμέτρους: τις

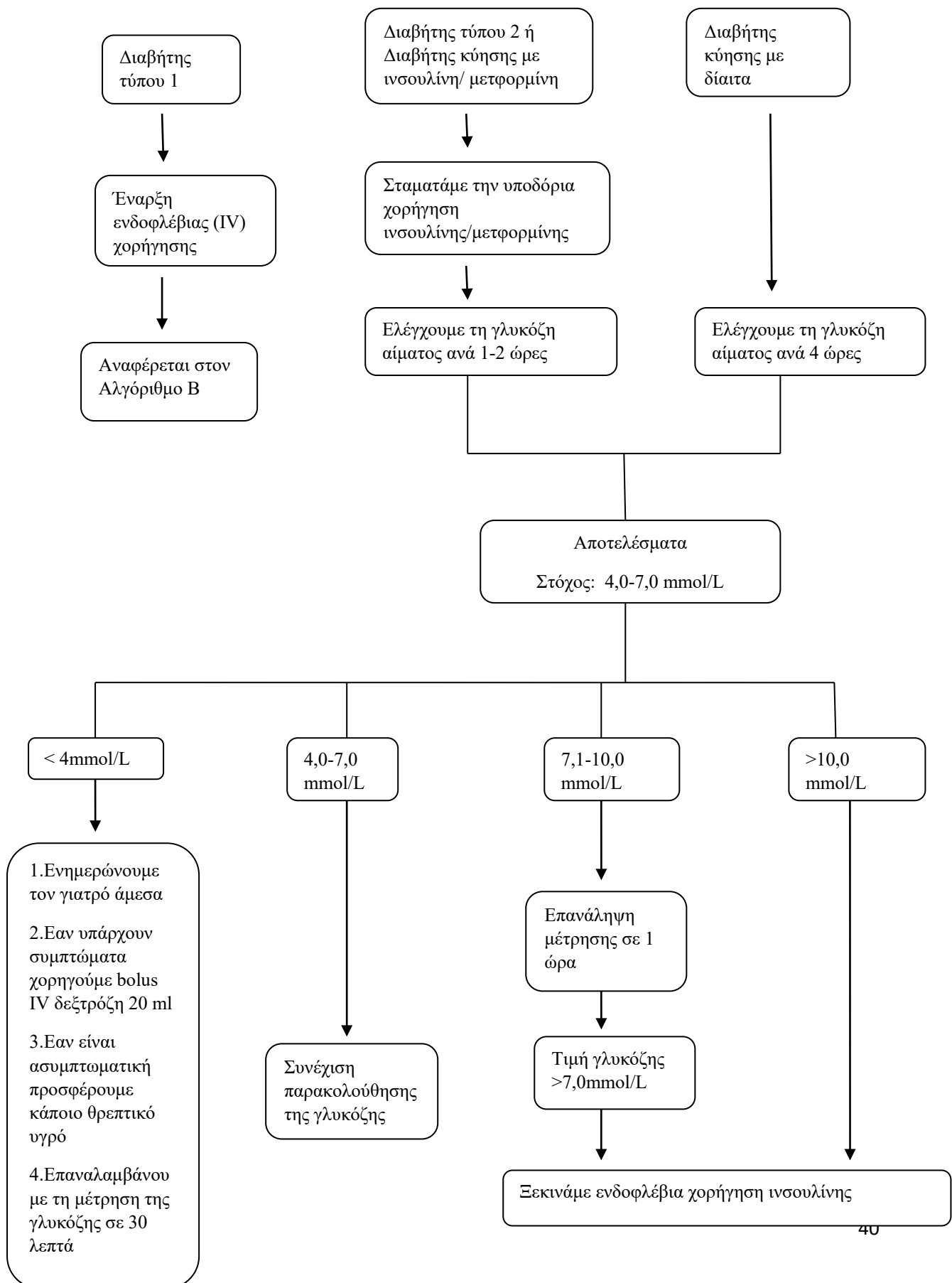
αναπνευστικές κινήσεις, τις αδρές σωματικές κινήσεις, τον μυϊκό τόνο, τον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό και την ποσότητα του αμνιακού υγρού. Σαν επιπλέον παράγοντας μπορεί να εκτιμηθεί και η ωρίμανση του πλακούντα. Το βιοφυσικό προφίλ ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις κύσεων με υψηλό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης. Σε γενικές γραμμές, η διεξαγωγή του έχει νόημα όταν η ηλικία κύησης είναι τέτοια, ώστε να επιτρέπεται η πιθανή εξωμήτρια επιβίωση. Για αυτό το λόγο, εφαρμόζεται περί την 32η-34η εβδομάδα κύησης, με συχνότητα που καθορίζεται ανάλογα με την κατάσταση (Kitzmilller et al., 2018).

4.3 Διαχείριση τοκετού

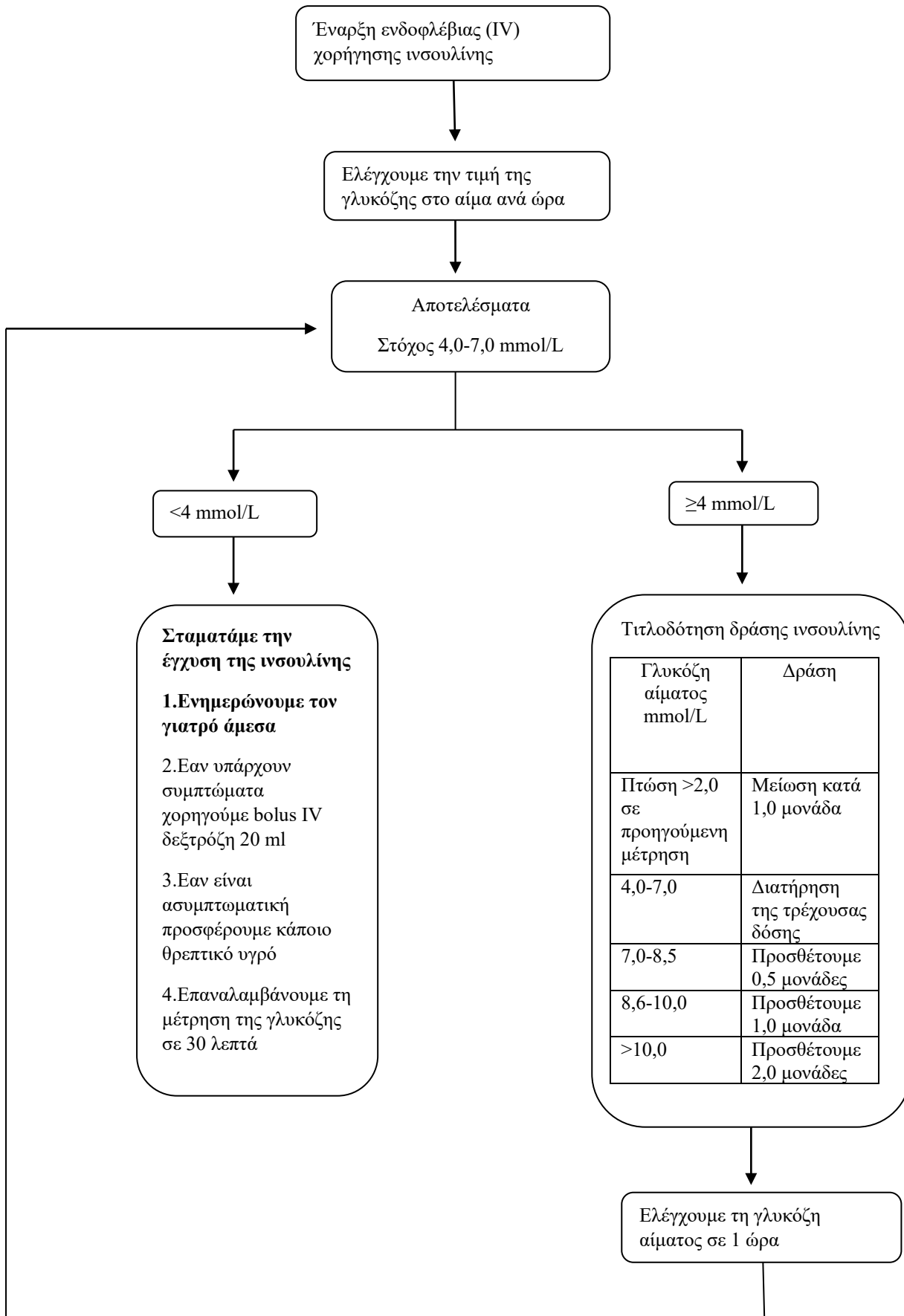
Αν και οι οδηγίες διαφέρουν σχετικά με τον χρόνο και τον τρόπο του τοκετού, οι περισσότερες συμφωνούν με μια πρόκληση τοκετού κατά τις 38-40 εβδομάδες κύησης για τη μείωση του κινδύνου θνησιγένειας, την πρόληψη της υπερβολικής εμβρυϊκής ανάπτυξης και των σχετικών επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει, όπως δυστοκία ώμου (Diabetes Canada, 2018; Ministry of Health Malaysia, 2017; NICE, 2015; Permanente, 2018). Συστήνεται καισαρική τομή περίπου στις 40 εβδομάδες συν 6 ημέρες, αλλά αυτό θα πρέπει να γίνεται πριν από αυτό το διάστημα για άτομα με συννοσηρότητες ή μητρικές ή εμβρυϊκές επιπλοκές (NICE, 2015; Queensland, 2015). Ο πρωταρχικός στόχος της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη κατά τον τοκετό είναι η διατήρηση της μητρικής ευγλυκαιμίας για την πρόληψη της νεογνικής υπογλυκαιμίας. Επομένως, θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των γυναικών με διαβήτη κατά τη διάρκεια του τοκετού (ACOG, 2018; Diabetes Canada, 2018; Ministry of Health Malaysia, 2017; NICE, 2015; Queensland, 2015; SEMDSA, 2017) τουλάχιστον μία φορά την ώρα (ACOG, 2018a) ή, σύμφωνα με το NICE (2015), κάθε τριάντα (30) λεπτά μέχρι τον τοκετό. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα της μητέρας πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 4,0 mM–7,0 mM (Diabetes Canada, 2018; Diabetes Coalition of California, 2012; Ministry of Health Malaysia, 2017; NICE, 2015; SEMDSA, 2017). Για να επιτευχθούν αυτά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει αρκετή γλυκόζη κατά τη διάρκεια του τοκετού για να αντιμετωπίσει το υψηλό επίπεδο ενεργειακών απαιτήσεων για τον τοκετό, ώστε να αποτραπεί η υπογλυκαιμία της γυναίκας (Diabetes Canada, 2018; NICE, 2015;

SEMDSA, 2017). Η NICE (2015) συνιστά ότι, εάν η γλυκόζη του τριχοειδούς πλάσματος είναι πάνω από 7 mM, πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια έγχυση δεξτρόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του τοκετού, αν και η οδηγία δεν προσδιορίζει πόση ποσότητα. Η νοσηλευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη μετά τον τοκετό αποτελεί κρίσιμη πρόκληση για τους κλινικούς. Διάφορες κατευθυντήριες γραμμές επικεντρώνονται στη διαχείριση μετά τον τοκετό. Συνιστάται η λήψη φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος αμέσως μετά τον τοκετό (International Diabetes Federation, 2009; Blumeretal., 2013; FIGO, 2015; Queensland, 2015; Diabetes Australia/RACGP, 2016). Παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έλεγχο γλυκόζης αίματος μετά τον τοκετό για έγκαιρη ανίχνευση σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη ή μειωμένης γλυκόζης νηστείας (ACOG, 2018), διαφέρουν ως προς το πότε πρέπει να γίνεται. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν 6 εβδομάδες όταν η γυναίκα έρχεται για μεταγεννητική παρακολούθηση (MinistryofHealthMalaysia, 2017; NICE, 2015; SEMDSA, 2017) ή μεταξύ 6-12/13 εβδομάδων (Blumer et al., 2013; Diabetes Australia/RACGP, 2016;NICE, 2015;Queensland, 2015). Μόνο μια κατευθυντήρια οδηγία (Blumeretal., 2013) προτείνει ότι, εκτός από τον προσυμπτωματικό έλεγχο 6 έως 12 εβδομάδων, η παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος θα πρέπει επίσης να γίνεται 24–72 ώρες μετά τον τοκετό. Αυτό γίνεται για να αποκλειστούν τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αμέσως μετά τον τοκετό. Σε κάθε περίπτωση, αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα από τα παραπάνω πρωτόκολλα δεν προβαίνει σε κάποιο διαχωρισμό ανάμεσα στη διαχείριση του διαβήτη κύησης και τον προϋπάρχοντα διαβήτη, τουλάχιστον όσον αφορά την διαχείριση του τοκετού. Αυτό μπορεί να είναι προβληματικό, καθώς οι γνωστές επιπλοκές που παρατηρούνται στον προϋπάρχοντα διαβήτη και στις κακώς ελεγχόμενες διαβητικές εγκυμοσύνες συχνά ομαδοποιούνται με τον διαβήτη κύησης και την καλά ελεγχόμενη γλυκόζη αίματος. Ωστόσο, οι σχετικοί κίνδυνοι για αυτές τις διαφορετικές ομάδες κατά τη γέννηση θα μπορούσαν να μην είναι ίδιοι, γεγονός που μέχρι τώρα δεν έχει διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη διαχωρισμού του διαβήτη κύησης και του προϋπάρχοντα διαβήτη τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη. Μία περίληψη της παρακολούθησης της γλυκόζης καθώς και της έγχυσης ινσουλίνης σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη στον ενεργό τοκετό παρουσιάζεται στον Αλγόριθμο Α και Β.

Αλγόριθμος Α. Παρακολούθηση της γλυκόζης σε γυναίκες με διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη στον ενεργό τοκετό.



Αλγόριθμος Β. Έγχυση και τιτλοδότηση ινσουλίνης στον ενεργό τοκετό.



4.4 Θηλασμός

Τα οφέλη του θηλασμού είναι βαθιά και καλά τεκμηριωμένα τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί (Rewers & Ludvigsson, 2016; Frederiksen et al., 2013). Ο προϋπάρχων διαβήτης και η παχυσαρκία έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη χαμηλή παροχή γάλακτος, εγείροντας το ερώτημα εάν το μεταβολικό περιβάλλον κατά τη γαλακτογένεση I στα μέσα της εγκυμοσύνης ή κατά τη μετάβαση στη γαλακτογένεση II και III μετά τον τοκετό μπορεί να συμβάλλει στην αποτυχία θηλασμού (Riddle et al., 2016). Ο Σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί αντένδειξη για τον μητρικό θηλασμό συνήθως οι μητέρες δεν καταφέρνουν να θηλάσουν λόγω της έλλειψης εκπαίδευσης ή του νοσοκομείου που δεν ευνοεί τον αποκλειστικό θηλασμό (Sparud-Lundin C et al., 2011). Επίσης μπορεί να παίζει ρόλο ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος της μητέρας μετά τον τοκετό και η νοσηρότητα του διαβήτη. Αυτό που μπορούμε να κάνουμε σαν επαγγελματίες υγείας είναι να δώσουμε ορισμένες οδηγίες στην γυναίκα ακόμα και από την περίοδο της κύησης. Οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν: α) εκπαίδευση και ενημέρωση των γυναικών για τα οφέλη του θηλασμού τόσο σε εκείνες όσο και στο νεογνό, β) αμέσως μετά τον τοκετό η επαφή δέρμα με δέρμα βοηθάει στην αποφυγή της υπογλυκαιμίας του νεογνού καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης, γ) θα πρέπει να γνωρίζουν ότι το πύαρ(πρωτόγαλα) περιέχει γλυκόζη και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την διατήρηση σταθερού επιπέδου γλυκόζης στο αίμα του νεογνού, δ) για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας θα πρέπει η σίτιση να ξεκινήσει 2 ώρες μετά τον τοκετό και να παρακολουθείται η τιμή του σακχάρου του εμβρύου μέχρι να σταθεροποιηθεί (αυτό συνήθως διαρκεί 24-72 ώρες) και ε) σε περιπτώσεις ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη τα νεογνά μπορεί να εισαχθούν στο τμήμα νεογνών ή για παρακολούθηση αν χρειαστεί κάποιος εργαστηριακός έλεγχος ή για την αντιμετώπιση κάποιας επιπλοκής όπως η αναπνευστική δυσχέρεια, σαν επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενθαρρύνουμε τις γυναίκες να γίνεται άμεση έναρξη του θηλασμού ή να αντλήσουν γάλα να το αποθηκεύσουν για να το δώσουν στα νεογνά όταν δεν είναι εφικτός ο θηλασμός. Επιπλέον, θα πρέπει να ρυθμίζεται η διαίτα και οι δόσεις της ινσουλίνης καθώς οι ανάγκες της γυναίκας μετά τον τοκετό αλλάζουν. Μια ασταθής τιμή γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος. Επίσης, μια διαβητική μητέρα είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις επομένως θα πρέπει να

εκπαιδεύονται κατάλληλα πώς να τις προλαμβάνουν και να τις αντιμετωπίζουν χωρίς να χρειαστεί η διακοπή του θηλασμού. Τα οφέλη του θηλασμού για τις μητέρες περιλαμβάνουν τη μείωση της διατήρησης βάρους μετά τον τοκετό, τον μειωμένο κίνδυνο για παχυσαρκία, τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα η οποία αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή λακτόζης και πηγή ενέργειας για τη διαδικασία παραγωγής γάλακτος και την αντίσταση στην ινσουλίνη στους απογόνους (Feig et al., 2011). Τέλος, τα βρέφη που θηλάζουν έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου είναι ελάχιστη σε βρέφη που έχουν θηλάσει (Horta BL et al, 2007, . Vaiva Sadauskaite_Kuehne et al, Cordero L et al, Davies HA et al).

Συζήτηση και συμπεράσματα

Ο προϋπάρχων διαβήτης έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης, τόσο για τις μητέρες όσο και για τα νεογνά. Σε μεγάλο βαθμό, αυτά τα προβλήματα οφείλονται στην παθοφυσιολογία του διαβήτη και συγκεκριμένα στις επιδράσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην εμβρυική ανάπτυξη και την υγεία της μητέρας (American Diabetes Association, 2018). Οι συγγενείς ανωμαλίες (Schulze et al., 2019) και η προεκλαμψία είναι συνήθεις (Holmes et al., 2011; Colatrella et al., 2010), αλλά οι επιπλοκές δεν περιορίζονται σε αυτές. Οι κυήσεις με προϋπάρχοντα διαβήτη έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Murphy et al., 2011; Egan et al., 2016) και μακροσωμία (Holmes et al., 2011; Maresh et al., 2015; Glinianaia et al., 2012) με συνωδά συμβάντα τραύματος γέννησης, όπως δυστοκία ώμου με κοιλικό τοκετό (Egan et al., 2020). Αυτό μπορεί να επηρεάσει τα ποσοστά καισαρικής τομής, επομένως θα ήταν χρήσιμο να εξετάζεται το ενδεχόμενο πριν τον τοκετό, στο πλαίσιο του προγραμματισμένου ελέγχου (Dharan et al., 2010; Anastasiou et al. 2020). Άλλες ανεπιθύμητες εκβάσεις περιλαμβάνουν την αποβολή και τη θνησιγένεια (Tennant et al., 2014; Damm et al., 2014), μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικής δυσχέρειας (Boghossian et al., 2014; Ferrara et al., 2011), πολυκυτταραιμίας, υπογλυκαιμίας (Harris et al., 2012; VanHaltren&Malhotra, 2013), και υπερχολερυθριναιμίας (Bhutani et al., 2011) σε σύγκριση με τα βρέφη μητέρων

χωρίς διαβήτη. Τέλος, η επιλόχεια κατάθλιψη είναι επίσης πιθανή για τις διαβητικές λεχώνες (Shorey et al., 2018; Azami et al., 2019), ενώ διερευνάται η σχέση του αυτισμού με τον προϋπάρχοντα διαβήτη (Xu et al., 2014; Gardener et al., 2010). Επιπλέον, σύμφωνα με τα στοιχεία που περιλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, οι παραπάνω επιπλοκές έχουν σημειωθεί τόσο στον διαβήτη τύπου 1 όσο και στον διαβήτη τύπου 2. Επομένως, συμπεραίνεται ότι και οι δύο τύποι διαβήτη απαιτούν παρόμοια ένταση φροντίδας από τους κλινικούς. Αν και τα προγεννητικά τεστ μπορούν να προβλέψουν κάποιους κινδύνους, η προγεννητική φροντίδα δεν πρέπει να περιορίζονται σε αυτά (Kitzmilller et al., 2018). Ο προγραμματισμός πριν από τη σύλληψη θα μπορούσε να παίξει σημαντικό ρόλο στην αποφυγή ακούσιων κήσεων και στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών (American Diabetes Association, 2020; Curtis et al., 2016). Ως εκ τούτου, πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στα πρωτόκολλα για την διαχείριση του προϋπάρχοντα διαβήτη μέσω της αντισύλληψης, ιδίως αν ληφθεί υπόψη η παγκόσμια αύξηση του διαβήτη (Rowley et al., 2017). Είναι επίσης κρίσιμο να γίνεται έλεγχος και διαχείριση του σακχάρου του αίματος. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τα νεογνικά αποτελέσματα σε γυναίκες με διαβήτη. Η διατροφή και η άσκηση πρέπει να αποτελούν μέρη του σχεδίου για τον έλεγχο του διαβήτη, επομένως και για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων για ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης (NICE, 2015). Η ινσουλίνη είναι θεραπεία πρώτης γραμμής για όλες τις γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη. Οι ενέσεις και η θεραπεία με αντλία ινσουλίνης είναι και οι δύο αποτελεσματικές προσεγγίσεις (ACOG, 2013). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων περιπλέκεται λόγω της σύγχυσης στη διαχείριση των διαβητικών κήσεων. Συγκεκριμένα, κανένα πρωτόκολλο διαχείρισης τοκετού δεν προβαίνει σε κάποιο διαχωρισμό ανάμεσα στη διαχείριση του διαβήτη κύησης και τον προϋπάρχοντα διαβήτη (Diabetes Canada, 2018; NICE, 2015; SEMDSA, 2017). Αυτό μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση στους κλινικούς, καθώς οι γνωστές επιπλοκές που παρατηρούνται στον προϋπάρχοντα διαβήτη και στις κακώς ελεγχόμενες διαβητικές εγκυμοσύνες συχνά ομαδοποιούνται με τον διαβήτη κύησης και την καλά ελεγχόμενη γλυκόζη αίματος (NICE, 2015; SEMDSA, 2017). Παρόλα αυτά, οι σχετικοί κίνδυνοι για αυτές τις διαφορετικές ομάδες κατά τον τοκετό θα μπορούσαν να μην είναι ίδιοι, γεγονός που μέχρι τώρα δεν έχει διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό. Ως εκ τούτου, οι μελλοντικές έρευνες αφενός θα πρέπει να

προβαίνουν σε διαχωρισμό ανάμεσα σε διαβήτη κύησης και προϋπάρχοντα διαβήτη, και αφετέρου να εξετάσουν την αλληλεπίδραση διαφορετικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία, υπέρταση), ανάλογα με την συσχέτιση τους με κάθε είδος διαβήτη (π.χ. χειρότερος γλυκαιμικός έλεγχος στον προϋπάρχοντα διαβήτη). Η βελτίωση στον ερευνητικό σχεδιασμό μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση του προϋπάρχοντα διαβήτη, με αποτέλεσμα την δημιουργία ειδικών πρωτοκόλλων διαχείρισης και, μακροπρόθεσμα, την μείωση των ανεπιθύμητων εκβάσεων εγκυμοσύνης.

Βιβλιογραφία

American College of Obstetrics and Gynaecology [ACOG] (2018). *Gestational diabetes mellitus. ACOG Gestational diabetes resource overview*. Retrieved from <https://www.acog.org/Womens-Health/Gestational-Diabetes>

Alexopoulos, A. S., Blair, R., & Peters, A. L. (2019). Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*, *321*(18), 1811–1819. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4981>

AlHomsy, M.F., & Lukic, M.L. (1993). An Update on the pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes & metabolism*, *1*, 1-12.

American Diabetes Association (2018). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*, *41*(Suppl 1), S137–S143. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>

American Diabetes Association (2020). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*, *43*(Suppl 1), S183–S192. <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>

Anastasiou, E., Farmakidis, G., Gerede, A., Goulis, D. G., Koukkou, E., Kourtis, A., Mamopoulos, A., Papadimitriou, K., Papadopoulos, V., & Stefos, T. (2020). Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: I. Pre-existing type 1 and type

2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)*, 19(4), 593–600.
<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00192-z>

Arafa, A., & Dong, J. Y. (2019). Gestational diabetes and risk of postpartum depressive symptoms: A meta-analysis of cohort studies. *Journal of affective disorders*, 253, 312–316. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.001>

Azami, M., Badfar, G., Soleymani, A., & Rahmati, S. (2019). The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 149, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.034>

Bapayeva, G., Terzic, S., Dotlic, J., Togyzbayeva, K., Bugibaeva, U., Mustafinova, M., Alisheva, A., Garzon, S., Terzic, M., & Laganà, A. S. (2022). Pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus - the impact of diabetes type and treatment. *Przeglądmenopauzalny = Menopause review*, 21(1), 37–46. <https://doi.org/10.5114/pm.2022.113781>

Bateman, B. T., Bansil, P., Hernandez-Diaz, S., Mhyre, J. M., Callaghan, W. M., & Kuklina, E. V. (2012). Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(2), 134.e1–134.e1348. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878>

Battarbee, A. N., Venkatesh, K. K., Aliaga, S., & Boggess, K. A. (2020). The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 40(2), 232–239. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0516-5>

Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, 45(3), 601–613. <https://doi.org/10.1017/S003329171400172X>

Bardenheier, B. H., Elixhauser, A., Imperatore, G., Devlin, H. M., Kuklina, E. V., Geiss, L. S., & Correa, A. (2013). Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes care*, 36(5), 1209–1214. <https://doi.org/10.2337/dc12-0901>

Baynest, H.W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 6(5), 1-19.

Beyerlein, A., von Kries, R., Hummel, M., Lack, N., Schiessl, B., Giani, G., & Icks, A. (2010). Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987-2007. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 27(12), 1379–1384. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03109.x>

Bhutani, V. K., Committee on Fetus and Newborn, & American Academy of Pediatrics (2011). Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 128(4), e1046–e1052. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1494>

Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanović, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4227–4249. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>

Boghossian, N. S., Yeung, E., Albert, P. S., Mendola, P., Laughon, S. K., Hinkle, S. N., & Zhang, C. (2014). Changes in diabetes status between pregnancies and impact on subsequent newborn outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210(5), 431.e1–431.e4314. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.026>

Bollepalli, S., Dolan, L. M., Miodovnik, M., Feghali, M., & Khoury, J. C. (2010). Asymmetric large-for-gestational-age infants of type 1 diabetic women: morbidity and abdominal growth. *American journal of perinatology*, 27(8), 603–610. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249362>

Carmichael, S. L., Blumenfeld, Y. J., Mayo, J., Wei, E., Gould, J. B., Stevenson, D. K., Shaw, G. M., & March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine (2015). *Prepregnancy Obesity and Risks of Stillbirth*. *PloS one*, 10(10), e0138549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138549>

Chapman, S. L., & Wu, L. T. (2013). Postpartum substance use and depressive symptoms: a review. *Women & health*, 53(5), 479–503. <https://doi.org/10.1080/03630242.2013.804025>

Choudhury, A. A., & Devi Rajeswari, V. (2021). Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine&pharmacotherapie*, 143, 112183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>

Colstrup, M., Mathiesen, E. R., Damm, P., Jensen, D. M., & Ringholm, L. (2013). Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications?. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26(17), 1682–1686. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.794214>

Colatrella, A., Loguercio, V., Mattei, L., Trappolini, M., Festa, C., Stoppo, M., & Napoli, A. (2010). Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 24(4), 635–651. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.05.003>

Connolly, N., Anixt, J., Manning, P., Ping-I Lin, D., Marsolo, K. A., & Bowers, K. (2016). Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder-An analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 9(8), 829–837. <https://doi.org/10.1002/aur.1586>

Curtis, K. M., Tepper, N. K., Jatlaoui, T. C., Berry-Bibee, E., Horton, L. G., Zapata, L. B., Simmons, K. B., Pagano, H. P., Jamieson, D. J., & Whiteman, M. K. (2016). U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. *Recommendations and reports*, 65(3), 1–103. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1>

Damm, P., Mersebach, H., Råstam, J., Kaaja, R., Hod, M., McCance, D. R., & Mathiesen, E. R. (2014). Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA1c and spikes of high glucose values in the third trimester. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania*

Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 27(2), 149–154. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.806896>

Dharan, V. B., Srinivas, S. K., Parry, S., Ratcliffe, S. J., & Macones, G. (2010). Pregestational diabetes: a risk factor for vaginal birth after cesarean section failure? *American journal of perinatology*, 27(3), 265–270. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239487>

Diabetes Australia/Royal Australian College of General Practitioners [RACGP] (2016). *General practice management of type 2 diabetes*. East Melbourne: RACGP.

Diabetes Canada (2018). *Clinical practice guidelines*. Retrieved from <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>

Dias, C. C., & Figueiredo, B. (2015). Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *Journal of affective disorders*, 171, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.022>

Di Leo, V., Capaccio, F., & Gesualdo, L. (2020). Preeclampsia and Glomerulonephritis: A Bidirectional Association. *Current hypertension reports*, 22(5), 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1033-9>

Dodds, L., Fell, D. B., Shea, S., Armson, B. A., Allen, A. C., & Bryson, S. (2011). The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(7), 891–902. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1114-8>

Egan, A. M., Danyliv, A., Carmody, L., Kirwan, B., & Dunne, F. P. (2016). A Prepregnancy Care Program for Women With Diabetes: Effective and Cost Saving. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(4), 1807–1815. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4046>

Egan, A. M., Dow, M. L., & Vella, A. (2020). A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. *Mayo Clinic proceedings*, 95(12), 2734–2746. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.019>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism*

research : official journal of the International Society for Autism Research, 5(3), 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>

Ferrara, A., Peng, T., & Kitzmiller, J.L. (2011). *Prevalence of preexisting diabetes by maternal age, diabetes complications, and pregnancy outcomes in Northern California, 1996–2011*. Diabetes in America, 3rd edition.

Filipek, A., & Jurewicz, E. (2018). Preeklampsja – chorobakobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepybiochemii*, 64(4), 232–229. https://doi.org/10.18388/pb.2018_146

Fong, A., Serra, A., Herrero, T., Pan, D., & Ogunyemi, D. (2014). Pre-gestational versus gestational diabetes: a population based study on clinical and demographic differences. *Journal of diabetes and its complications*, 28(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.08.009>

Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2010). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 195(1), 7–14.

Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., Malik, A., & Francis, A. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f108. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>

Gaudet, L., Ferraro, Z. M., Wen, S. W., & Walker, M. (2014). Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2014, 640291. <https://doi.org/10.1155/2014/640291>

Glinianaia, S. V., Tennant, P. W., Bilous, R. W., Rankin, J., & Bell, R. (2012). HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 55(12), 3193–3203. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2721-z>

Gordin, D., Kaaja, R., Forsblom, C., Hiilesmaa, V., Teramo, K., & Groop, P. H. (2013). Pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension are associated with severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes later in life. *Acta diabetologica*, *50*(5), 781–787. <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0415-0>

Gourdy P. (2013). Diabetes and oral contraception. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, *27*(1), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.001>

Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2012). Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *The Journal of pediatrics*, *161*(5), 787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>

Hay W. W., Jr (2012). Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports*, *12*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0243-6>

Hinkle, S.N., Buck Louis, G.M., Rawal, S., Zhu, Y., Albert, P.S., & Zhang, C. (2016). A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia*, *59*, 2594-2602.

Holman, N., Lewis-Barned, N., Bell, R., Stephens, H., Modder, J., Gardosi, J., Dornhorst, A., Hillson, R., Young, B., Murphy, H. R., & NHS Diabetes in Pregnancy Dataset Development Group (2011). *Development and evaluation of a standardized registry for diabetes in pregnancy using data from the Northern, North West and East Anglia regional audits*. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *28*(7), 797–804. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03259.x>

Holmes, V. A., Young, I. S., Patterson, C. C., Maresh, M. J., Pearson, D. W., Walker, J. D., McCance, D. R., & Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group (2013). The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes care*, *36*(11), 3671–3677. <https://doi.org/10.2337/dc13-0944>

Holmes, V. A., Young, I. S., Patterson, C. C., Pearson, D. W., Walker, J. D., Maresh, M. J., McCance, D. R., & Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group (2011). Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes care*, *34*(8), 1683–1688. <https://doi.org/10.2337/dc11-0244>

Holt R. I. (2004). Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 47, S55–S63. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.47.s55>

Horta, B. L., & de Lima, N. P. (2019). Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current diabetes reports*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1121-x>

Huai, J., Lin, L., Juan, J., Chen, J., Li, B., Zhu, Y., Yu, M., & Yang, H. (2021). Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 23(5), 1060–1067. <https://doi.org/10.1111/jch.14149>

International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group [IADPSG] Working Group on Outcome Definitions, Feig, D. S., Corcoy, R., Jensen, D. M., Kautzky-Willer, A., Nolan, C. J., Oats, J. J., Sacks, D. A., Caimari, F., & McIntyre, H. D. (2015). Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 31(7), 680–690. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2640>

International Diabetes Federation (2009). *Pregnancy and diabetes booklet* (p. 136). Brussels: International Diabetes Federation.

International Hypoglycaemia Study Group (2019). Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(5), 385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)

Jensen, D. M., Damm, P., Ovesen, P., Mølsted-Pedersen, L., Beck-Nielsen, H., Westergaard, J. G., Moeller, M., & Mathiesen, E. R. (2010). Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes care*, 33(1), 90–94. <https://doi.org/10.2337/dc09-1219>

Jin, Y., Wang, G., Han, S. S., He, M. Y., Cheng, X., Ma, Z. L., Wu, X., Yang, X., & Liu, G. S. (2016). Effects of oxidative stress on hyperglycaemia-induced brain malformations in a diabetes mouse model. *Experimental cell research*, 347(1), 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.08.002>

Johns, E. C., Denison, F. C., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 29(11), 743–754. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>

Jones, E., & Coast, E. (2013). Social relationships and postpartum depression in South Asia: a systematic review. *The International journal of social psychiatry*, 59(7), 690–700. <https://doi.org/10.1177/0020764012453675>

Jørgensen, I. L., Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). An audit on a routine antenatal nonstress testing program in pregnant women with preexisting diabetes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 98(9), 1148–1156. <https://doi.org/10.1111/aogs.13602>

Jørgensen, I. L., Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2020). Routine use of antenatal nonstress tests in pregnant women with diabetes—What is the practice?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 248, 89-94.

Kalra, S., Sridhar, G.R., Balhara, Y.P., Sahay, R., Bantwal, G., Baruah, M.P., John, M., Unnikrishnan, A.G., Madhu, K., Verma, K., Sreedevi, A., Shukla, R., & Prasanna Kumar, K.M. (2013). National recommendations: Psychosocial management of diabetes in India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 376 - 395.

Kalra, S., Verma, K., & Singh Balhara, Y.P. (2017). Management of diabetes distress. *Journal of Pakistan Medical Association*, 67, 1625–7

Khan, R., Chua, Z., Tan, J. C., Yang, Y., Liao, Z., & Zhao, Y. (2019). From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>

Kitzmler, J. L., Block, J. M., Brown, F. M., Catalano, P. M., Conway, D. L., Coustan, D. R., Gunderson, E. P., Herman, W. H., Hoffman, L. D., Inturrisi, M., Jovanovic, L. B., Kjos, S. I., Knopp, R. H., Montoro, M. N., Ogata, E. S., Paramsothy, P., Reader, D. M., Rosenn, B. M., Thomas, A. M., & Kirkman, M. S. (2010). Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes care*, 31(5), 1060–1079.

Kitzmilller, J. L., Ferrara, A., Peng, T., Cissell, M. A., & Kim, C. (2018). Preexisting Diabetes and Pregnancy. In C. C. Cowie (Eds.) et. al., *Diabetes in America*. (3rd ed.). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US).

Köck, K., Köck, F., Klein, K., Bancher-Todesca, D., & Helmer, H. (2010). Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(9), 1004-1008.

Koyanagi, A., Zhang, J., Dagvadorj, A., Hirayama, F., Shibuya, K., Souza, J. P., & Gülmezoglu, A. M. (2013). Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet (London, England)*, 381(9865), 476–483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61605-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61605-5)

Knight, K. M., Thornburg, L. L., & Pressman, E. K. (2012a). Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls. *The Journal of reproductive medicine*, 57(9-10), 397–404.

Knight, K. M., Pressman, E. K., Hackney, D. N., & Thornburg, L. L. (2012b). Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25(6), 611–615. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.587059>

Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129(5), e1121–e1128. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>

Lai, F. Y., Johnson, J. A., Dover, D., & Kaul, P. (2016). Outcomes of singleton and twin pregnancies complicated by pre-existing diabetes and gestational diabetes: A population-based study in Alberta, Canada, 2005-11. *Journal of diabetes*, 8(1), 45–55. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12255>

Lainhart J. E. (2015). Brain imaging research in autism spectrum disorders: in search of neuropathology and health across the lifespan. *Current opinion in psychiatry*, 28(2), 76–82. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000130>

Lende, M., & Rijhsinghani, A. (2020). Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9573. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>

Levy, A. P., Asleh, R., Blum, S., Levy, N. S., Miller-Lotan, R., Kalet-Litman, S., Anbinder, Y., Lache, O., Nakhoul, F. M., Asaf, R., Farbstein, D., Pollak, M., Soloveichik, Y. Z., Strauss, M., Alshiek, J., Livshits, A., Schwartz, A., Awad, H., Jad, K., & Goldenstein, H. (2010). Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxidants & redox signaling*, 12(2), 293–304. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2793>

Liabsuetrakul, T., Yamamoto, Y., Kongkamol, C., Ota, E., Mori, R., & Noma, H. (2022). Medications for preventing hypertensive disorders in high-risk pregnant women: a systematic review and network meta-analysis. *Systematic reviews*, 11(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-01978-5>

Li, M., Fallin, M. D., Riley, A., Landa, R., Walker, S. O., Silverstein, M., Caruso, D., Pearson, C., Kiang, S., Dahm, J. L., Hong, X., Wang, G., Wang, M. C., Zuckerman, B., & Wang, X. (2016). The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics*, 137(2), e20152206. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206>

Lindqvist, P. G., Ajne, G., Cooray, C., Erichs, K., Gudmundsson, S., & Dahlin, L. B. (2014). Identification of pregnancies at increased risk of brachial plexus birth palsy - the construction of a weighted risk score. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 27(3), 252–256. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.809415>

Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2013). Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(6), 544.e1–544.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>

Lopez, L. M., Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2014). Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *The Cochrane*

database of systematic reviews, (4), CD006133.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006133.pub5>

Lyall, K., Pauls, D. L., Spiegelman, D., Ascherio, A., & Santangelo, S. L. (2012). Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 5(1), 21–30.
<https://doi.org/10.1002/aur.228>

Maresh, M. J., Holmes, V. A., Patterson, C. C., Young, I. S., Pearson, D. W., Walker, J. D., McCance, D. R., & Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group (2015). Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 34–42. <https://doi.org/10.2337/dc14-1755>

Mathiesen, E. R., Ringholm, L., & Damm, P. (2011). Stillbirth in diabetic pregnancies. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(1), 105–111.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001>

McCance, D. R., Holmes, V. A., Maresh, M. J., Patterson, C. C., Walker, J. D., Pearson, D. W., Young, I. S., & Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group (2010). Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9737), 259–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60630-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60630-7)

McGrogan, A., Snowball, J., & de Vries, C. S. (2014). Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 31(3), 357–365. <https://doi.org/10.1111/dme.12332>

McGrogan, A., Snowball, J., & Charlton, R. A. (2017). Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 26(7), 843–852.
<https://doi.org/10.1002/pds.4176>

McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. Nature reviews. *Disease primers*, 5(1), 47.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

Miaillhe, G., Le Ray, C., Timsit, J., & Lepercq, J. (2013). Factors associated with urgent cesarean delivery in women with type 1 diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 121(5), 983–989. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828b6d97>

Ministry of Health Malaysia (2017). *Clinical practice guidelines: Management of diabetes in pregnancy*. Putrajaya, Malaysia: Malaysia Health Technology Assessment Section.

Mission, J., Cheng, Y., Yanit, K., & Caughey, A. (2013). Perinatal outcomes in patients with type 1 versus type 2 diabetes; a retrospective cohort study. *Am J ObstetGynecol*, 208(Suppl.1), 121.

Morishita, K. I., & Kakuta, H. (2017). Retinoid X Receptor Ligands with Anti-Type 2 Diabetic Activity. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(6), 696–707. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617085545>

Murphy, H. R., Steel, S. A., Roland, J. M., Morris, D., Ball, V., Campbell, P. J., Temple, R. C., & East Anglia Study Group for Improving Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes (EASIPOD) (2011). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28(9), 1060–1067. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03333.x>

Myatt, L., Redman, C. W., Staff, A. C., Hansson, S., Wilson, M. L., Laivuori, H., Poston, L., Roberts, J. M., & Global Pregnancy CoLaboratory (2014). Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 63(6), 1293–1301. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664>

Narkhede, A. M., & Karnad, D. R. (2021). Preeclampsia and Related Problems. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(Suppl 3), S261–S266. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24032>.

Nath, R. K., Kumar, N., Avila, M. B., Nath, D. K., Melcher, S. E., Eichhorn, M. G., & Somasundaram, C. (2012). Risk factors at birth for permanent obstetric brachial plexus injury and associated osseous deformities. *ISRN pediatrics*, 2012, 307039. <https://doi.org/10.5402/2012/307039>

National Center for Health Statistics, (2015). *National Vital Statistics System: Datasets and Related Documentation for Birth Data*. Available from https://www.cdc.gov/nchs/nvss/birth_methods.htm.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2015). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. National Institute for Health and Care Excellence (UK). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625>

National Institute for Healthcare and Excellence [NICE] (2015). *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>

Nicklas, J. M., Miller, L. J., Zera, C. A., Davis, R. B., Levkoff, S. E., & Seely, E. W. (2013). Factors associated with depressive symptoms in the early postpartum period among women with recent gestational diabetes mellitus. *Maternal and child health journal, 17*(9), 1665–1672. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1180-y>

O'Brien, S. H., Koch, T., Vesely, S. K., & Schwarz, E. B. (2017). Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. *Diabetes care, 40*(2), 233–238. <https://doi.org/10.2337/dc16-1534>

Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L., & Ergaz, Z. (2016). Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in neuroscience, 10*, 316. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00316>

Overland, E. A., Vatten, L. J., & Eskild, A. (2012). Risk of shoulder dystocia: associations with parity and offspring birthweight. A population study of 1 914 544 deliveries. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 91*(4), 483–488. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01354.x>

Overland, E. A., Vatten, L. J., & Eskild, A. (2014). Pregnancy week at delivery and the risk of shoulder dystocia: a population study of 2,014,956 deliveries. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 121*(1), 34–41. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12427>

Ozougwu, J., Obimba, K.C., Belonwu, C.D. & Unakalamba, C.B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Academic Journals*, 4, 46-57.

Owens, L. A., Sedar, J., Carmody, L., & Dunne, F. (2015). Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required?. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 69. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0499-y>

Parisi, L., Fortunato, M. R., Salerno, M., Maltese, A., Di Folco, A., & DI, T. (2017a). SENSORY PERCEPTION IN PRESCHOOL CHILDREN AFFECTED BY AUTISM SPECTRUM DISORDER: A PILOT STUDY. *Acta Medica*, 33, 49.

Parisi, L., Salerno, M., Maltese, A., Tripi, G., Romano, P., Di Folco, A., ... & Roccella, M. (2017b). Autonomic regulation in autism spectrum disorders. *Acta Medica Mediterranea*, 33, 491

Permanente, K. (2018). *Gestational diabetes screening and treatment guideline* (p. 112). Washington: Kaiser Foundation Health Plan of Washington.

Persson, M., & Fadl, H. (2014). Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes--a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 31(9), 1047–1054. <https://doi.org/10.1111/dme.12479>

Persson, M., Pasupathy, D., Hanson, U., Westgren, M., & Norman, M. (2012). Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study. *BMJ open*, 2(1), e000601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000601>

Peters, T. M., & Brazeau, A. S. (2019). *Exercise in Pregnant Women with Diabetes*. *Current diabetes reports*, 19(9), 80. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1204-8>

Peticca, P., Keely, E. J., Walker, M. C., Yang, Q., & Bottomley, J. (2009). Pregnancy outcomes in diabetes subtypes: how do they compare? A province-based study of Ontario, 2005-2006. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 31(6), 487–496. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34210-4](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34210-4)

Precenzano, F., Ruberto, M., Parisi, L., Salerno, M., Maltese, A., Vagliano, C., ... & Roccella, M. (2017a). EXECUTIVE FUNCTIONING IN PRESCHOOL CHILDREN AFFECTED BY AUTISM SPECTRUM DISORDER: A PILOT STUDY. *Acta Medica*, 33, 35.

Precenzano, F., Ruberto, M., Parisi, L., Salerno, M., Maltese, A., Verde, D., ... & Roccella, M. (2017b). Sleep habits in children affected by autism spectrum disorders: a preliminary case-control study, *Acta Medica Mediterranea*, 33,405-409.

Queensland (2015). *Gestational diabetes mellitus*. Queensland: Queensland Government.

Raju, S., & Raju, B. (2010). *Illustrated Medical Biochemistry* (2nd ed).Jaypee Brothers Medical Publishers ltd, New Delhi, India.

Redulla, R.R. (2017). Commentary on a Cochrane Review of Antidepressants for Postpartum Depression. *Nursing for women's health*, 21(3), 155-157.

Reddy, U. M., Laughon, S. K., Sun, L., Troendle, J., Willinger, M., & Zhang, J. (2010). Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstetrics and gynecology*, 116(5), 1119–1126. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f903f8>

Reece, E.A. (2012). Diabetes-Induced Birth Defects: What Do We Know? What Can We Do?.*Curr Diab Rep*, 12, 24–32. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0251-6>

Ringholm, L., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2019). Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(7), 406–416. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0197-3>

Ringholm, L., Stougaard, E. B., Nørgaard, S. K., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2020). Diabetes Management During Breastfeeding in Women with Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*, 20(8), 34. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01315-x>

Ridker, P. M., Devalaraja, M., Baeres, F., Engelmann, M., Hovingh, G. K., Ivkovic, M., Lo, L., Kling, D., Pergola, P., Raj, D., Libby, P., Davidson, M., & RESCUE Investigators (2021). IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled,

phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2060–2069.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1)

Ross, G.P., Falhammar, H., Chen, R., Barraclough, H., Kleivenes, O.K., & Gallen, I.W. (2016). Relationship between depression and diabetes in pregnancy: A systematic review. *World Journal of Diabetes*, 7, 554 - 571.

Rowley, W. R., &Bezold, C. (2012). Creating public awareness: state 2025 diabetes forecasts. *Population health management*, 15(4), 194–200.
<https://doi.org/10.1089/pop.2011.0053>

Rowley, W. R., Bezold, C., Arikan, Y., Byrne, E., &Krohe, S. (2017). Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends. *Population health management*, 20(1), 6–12. <https://doi.org/10.1089/pop.2015.0181>

Salbaum, J.M., & Kappen, C. (2010). Neural tube defect genes and maternal diabetes during pregnancy. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 88(8), 601-11.

Sartorius N. (2018). Depression and diabetes. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 47–52. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius>

Sato, T., Sugiyama, T., Kurakata, M., Saito, M., Sugawara, J., Yaegashi, N., Sagawa, N., Sanaka, M., Akazawa, S., Anazawa, S., Waguri, M., Sameshima, H., Hiramatsu, Y., Toyoda, N., & Japan Diabetes and Pregnancy Study Group (2014). Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocrine journal*, 61(8), 759–764.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0140>

Schmidt, C. B., Voorhorst, I., van de Gaar, V., Keukens, A., Potter van Loon, B. J., Snoek, F. J., & Honig, A. (2019). Diabetes distress is associated with adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2376-6>

Schulze, K. V., Bhatt, A., Azamian, M. S., Sundgren, N. C., Zapata, G. E., Hernandez, P., Fox, K., Kaiser, J. R., Belmont, J. W., & Hanchard, N. A. (2019). Aberrant DNA methylation as a diagnostic biomarker of diabetic embryopathy.

Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics, 21(11), 2453–2461. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0516-z>

Schwarz, E. B., Braughton, M. Y., Riedel, J. C., Cohen, S., Logan, J., Howell, M., & Thiel de Bocanegra, H. (2017). Postpartum care and contraception provided to women with gestational and preconception diabetes in California's Medicaid program. *Contraception*, 96(6), 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.08.006>

Secher, A. L., Bytoft, B., Tabor, A., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2015). Fetal sonographic characteristics associated with shoulder dystocia in pregnancies of women with type 1 diabetes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 94(10), 1105–1111. <https://doi.org/10.1111/aogs.12707>

Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>

Shorey, S., Chee, C., Ng, E. D., Chan, Y. H., Tam, W., & Chong, Y. S. (2018). Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 104, 235–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.001>

Simmons, R., & Stanley, C. (2015). Neonatal Hypoglycemia Studies--Is There a Sweet Story of Success Yet?. *The New England journal of medicine*, 373(16), 1567–1569. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1511994>

Slomian, J., Honvo, G., Emonts, P., Reginster, J. Y., & Bruyère, O. (2019). Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health*, 15.

Society for Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa [SEMDSA]. (2017). SEMDSA 2017 Guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 22 (1 Supplement 1), S1S196.

Son, K. H., Lim, N. K., Lee, J. W., Cho, M. C., & Park, H. Y. (2015). Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes. *Diabetic medicine: a*

journal of the British Diabetic Association, 32(4), 477–486.

<https://doi.org/10.1111/dme.12656>

Stanley, C. A., Rozance, P. J., Thornton, P. S., De Leon, D. D., Harris, D., Haymond, M. W., Hussain, K., Levitsky, L. L., Murad, M. H., Simmons, R. A., Sperling, M. A., Weinstein, D. A., White, N. H., & Wolfsdorf, J. I. (2015). Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *The Journal of pediatrics*, 166(6), 1520–5.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.045>

Stuebe, A. M., Landon, M. B., Lai, Y., Spong, C. Y., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., Wapner, R. J., Varner, M. W., Rouse, D. J., Sciscione, A., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Sorokin, Y., Peaceman, A. M., Tolosa, J. E., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network, Bethesda, MD (2012). Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(1), 62.e1–62.e627. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.04.035>

Sullivan, E. L., Riper, K. M., Lockard, R., & Valleau, J. C. (2015). Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Hormones and behavior*, 76, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.008>

Szmuilowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019). Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(3), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>

Tennant, P. W., Glinianaia, S. V., Bilous, R. W., Rankin, J., & Bell, R. (2014). Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*, 57(2), 285–294. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3108-5>

US Preventive Services Task Force (2009). Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*, 124(4), 1172–1177. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0128>

VanHaltren, K., & Malhotra, A. (2013). Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being 'infant of a diabetic mother'. *Journal of pediatric*

endocrinology &metabolism : JPEM, 26(9-10), 861–865.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0012>

Veerappan Pasricha, M., So, J., Myung, D., Jelks, A., & Pan, C. K. (2020). Nonmydriatic Photographic Screening for Diabetic Retinopathy in Pregnant Patients with Pre-Existing Diabetes in a Safety Net Population: 1 Year Results from the Diabetic Retinopathy in Pregnant Patients Study. *Women's health reports (New Rochelle, N.Y.)*, 1(1), 436–443. <https://doi.org/10.1089/whr.2020.0082>

Visser, J., Snel, M., & Van Vliet, H. A. (2013). Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(3), CD003990.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003990.pub4>

Wen, S. W., White, R. R., Rybak, N., Gaudet, L. M., Robson, S., Hague, W., Simms-Stewart, D., Carroli, G., Smith, G., Fraser, W. D., Wells, G., Davidge, S. T., Kingdom, J., Coyle, D., Fergusson, D., Corsi, D. J., Champagne, J., Sabri, E., Ramsay, T., Mol, B., ... FACT Collaborating Group (2018). Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 362, k3478. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>

Wikström, A. K., Nash, P., Eriksson, U. J., & Olovsson, M. H. (2009). Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(6), 597.e1–597.e5978.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.024>

Wou, K., Ouellet, M. P., Chen, M. F., & Brown, R. N. (2014). Comparison of the aetiology of stillbirth over five decades in a single centre: a retrospective study. *BMJ open*, 4(6), e004635. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004635>

World Health Organization. (2015). *The World health report: 2015: make every mother and child count*. World Health Organization.

Xiang, A. H., Wang, X., Martinez, M. P., Walthall, J. C., Curry, E. S., Page, K., Buchanan, T. A., Coleman, K. J., & Getahun, D. (2015). Association of maternal

diabetes with autism in offspring. *JAMA*, 313(14), 1425–1434.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.2707>

Xu, G., Jing, J., Bowers, K., Liu, B., & Bao, W. (2014). Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(4), 766–775.
<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1928-2>

Yanit, K. E., Snowden, J. M., Cheng, Y. W., & Caughey, A. B. (2012). The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 333.e1–333.e3336.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.066>

Yee, L. M., Cheng, Y. W., Inturrisi, M., & Caughey, A. B. (2011). Effect of gestational weight gain on perinatal outcomes in women with type 2 diabetes mellitus using the 2009 Institute of Medicine guidelines. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(3), 257.e1–257.e2576. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.028>

Yves, J., Valerie, V., Katrien, V. H., & Guy, M. (2010). Birth weight in type 1 diabetic pregnancy. *Obstetrics and gynecology international*, 2010, 397623.
<https://doi.org/10.1155/2010/397623>

Zhang, M., Wan, P., Ng, K., Singh, K., Cheng, T. H., Velickovic, I., Dalloul, M., & Wlody, D. (2020). Preeclampsia Among African American Pregnant Women: An Update on Prevalence, Complications, Etiology, and Biomarkers. *Obstetrical & gynecological survey*, 75(2), 111–120.
<https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000747>

Zhu, W., Zhang, X., Gao, K., & Wang, X. (2019). Effect of astragaloside IV and the role of nuclear receptor RXR α in human peritoneal mesothelial cells in high glucose based peritoneal dialysis fluids. *Molecular medicine reports*, 20(4), 3829–3839.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10604>.

Sparud-Lundin C, Wennergren M, Elfvin A, Berg M. Breastfeeding in Women With Type 1 Diabetes Exploration of predictive factors. *Diabetes Care*. 2011 Feb; 34(2): 296–301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270187/>

Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):249-54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9529462/>

Davies HA, Clark JD, Dalton KJ, Edwards OM. Insulin requirements of diabetic women who breastfeed. *BMJ*. 1989 May 20; 298(6684):1357-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1836645/>

Horta BL, Bahl R, Martínés JC, Victora CG; World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43623>

Vaiva Sadauskaite-Kuehne¹, Johnny Ludvigsson, Zilvinas Padaiga, Edita Jasinskiene, Ulf Samuelsson. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037991/>

<https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/CPG/Endocrine/1b.pdf>