



Τεχνολογικό  
Εκπαιδευτικό  
Ίδρυμα Αθήνας

**ΑΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

**Θέμα: Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση**

**Της Σάλιαγκα Νίκης**

**Επιβλέπουσα: Δρ. Μπόθου Αναστασία**

**Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Μαιευτικής  
ΠΑ.Δ.Α**

**Ακαδημαϊκό έτος 2021-2022**



Τεχνολογικό  
Εκπαιδευτικό  
Ίδρυμα Αθήνας

**DIPLOMA THESIS**

**Diabetes melitus during pregnancy**

**Saliagka Niki**

**Registration number 13148**

**Supervisor name and surname**

**Anastasia Bothoy**

**Athens, October 2022**

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή

<b>Όνομα Επώνυμο</b>	<b>Βαθμίδα/Ιδιότητα</b>	<b>Ψηφιακή υπογραφή</b>
Σαρέλλα Αγγελική	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
Παλάσκα Ερμιόνη	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
Μπόθου Αναστασία	ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ	

## Δήλωση συγγραφέα πτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Σάλιαγκα Νίκη του Προδρόμου με αριθμό μητρώου 13148 του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του τμήματος Μαιευτικής δηλώνω υπεύθυνα ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας με τίτλο Σακχαρώδης Διαβήτης στην κύηση που παραδόθηκε τον Οκτώβριο του 2022 και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων είτε ακριβώς, είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολο τους με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς τον εκδοτικό οίκο η το περιοδικό, συμπεριλαμβανόμενων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας, τόσο δικής μου όσο και του ιδρύματός. Παράβαση των 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 δηλούσα



### Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα

*\* Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):*

[https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82\\_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81\\_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85\\_final.pdf](https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf)

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία με θέμα ‘‘Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση’’ πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της ολοκλήρωσης των σπουδών μου στο τμήμα Μαιευτικής του Πανεπιστήμιου Δυτικής Αττικής.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Δρ. Μπόθου Αναστασία για την πολύτιμη καθοδήγηση της, τις ουσιώδεις συμβουλές της καθώς και για την αμέριστη υποστήριξη και ενθάρρυνση που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον παππού μου Πετράκη Στυλιανό και τη γιαγιά μου Πετράκη Γεωργία, οι οποίοι υπήρξαν ένα ανεκτίμητο στήριγμα σ’ αυτήν την προσπάθεια και στους οποίους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου έως σήμερα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την ξαδέρφη μου Τσούμα Καλλιόπη για την πολύτιμη βοήθεια της και την αδιάκοπη συμπαράσταση της.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος.....	6
Συντμήσεις.....	5
Περίληψη.....	7
Abstract.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1. Σακχαρώδης Διαβήτης.....	9
1.1. Τι είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης.....	9
1.1.1. Βασική Ταξινόμηση.....	9
1.1.2. Ταξινόμηση κατά White.....	11
1.2. Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης.....	13
1.2.1. Επιδημιολογία Σακχαρώδη διαβήτη κύησης.....	13
1.2.2. Παθογένεια-Παθοφυσιολογία.....	15
1.2.3. Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κύησης.....	17
2. Επίδραση του ΣΔ στην κύηση-Κλινική εικόνα.....	21
2.1. Εμβρυϊκές και νεογνικές επιπλοκές.....	21
2.2. Επιπλοκές και μελλοντικές συνέπειες για τη μητέρα.....	23
3. Επίδραση της κύησης στον ΣΔ.....	26
3.1. Η επίδραση στον μεταβολισμό.....	26
3.2. Οι επιπτώσεις στο μικροαγγειακό σύστημα.....	27
4. Διάγνωση-Θεραπεία-Πρόληψη Σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση.....	28
4.1. Έλεγχος ΣΔ στην κύηση-Διάγνωση.....	28
4.2. Θεραπεία.....	31
4.3. Πρόληψη.....	32
4.4. Οδηγίες μέχρι την επόμενη κύηση σε γυναίκες με ΣΔ.....	34
5. Ο ρόλος της μαιευτικής παρακολούθησης.....	35
5.1. Διαχείριση φροντίδας πριν την κύηση.....	35
5.2. Διαχείριση φροντίδας κατά τη διάρκεια της κύησης.....	36
5.3. Διαχείριση φροντίδας μετά τον τοκετό.....	38
6. Συμπεράσματα.....	39

7. Βιβλιογραφία.....40

## Συντμήσεις

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

ΣΔ= σακχαρώδης διαβήτης

ΣΔτ1= σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

ΣΔτ2= σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

HAPO= Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome



## **Πρόλογος**

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της νόσου του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης. Αρχικά, θα γίνει αναφορά στο σακχαρώδη διαβήτη και τα είδη του και στη συνέχεια εκτενής ανάλυση του επιπολασμού και της παθοφυσιολογίας του σακχαρώδους διαβήτη κύησης, των επιπτώσεών του κατά τη διάρκεια της κύησης, τόσο στη μητέρα, όσο και στους απογόνους της. Παράλληλα, θα επισημανθούν οι παράγοντες που δύνανται να αυξήσουν τις πιθανότητες για την εκδήλωση αυτού του είδους διαβήτη, οι τρόποι πρόληψης και θεραπείας του. Τέλος, θα δοθεί έμφαση στο είδος φροντίδας που θα πρέπει να λαμβάνουν οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού, αλλά και μετά από αυτόν από το μαιευτικό προσωπικό.

## Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα γενικό όρο που περιγράφει ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών και πλέον θεωρείται ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, ενώ οι διαστάσεις που έχει λάβει η νόσος τα τελευταία χρόνια είναι τόσο μεγάλες, ώστε να κινδυνεύει να χαρακτηριστεί ως μια από τις πιο επικίνδυνες μάστιγες της εποχής μας. Ο ΣΔ διακρίνεται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης, την κλινική εικόνα με την οποία εκδηλώνεται και τον τρόπο αντιμετώπισής του, και σαν γενικό χαρακτηριστικό του είναι η κατάσταση υπεργλυκαιμίας των ασθενών. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, μεγαλύτερη έμφαση δίνεται στο ΣΔ κύησης, ένα τύπο διαβήτη, που όπως μαρτυρά το όνομά του, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δύναται να προκαλέσει μια πληθώρα επιπλοκών, τόσο στη μητέρα, όσο και στους απογόνους της. Οι επιπλοκές αυτές είναι βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες και μπορούν να δυσκολέψουν ή ακόμα και να απειλήσουν τη ζωή της μητέρας και των απογόνων της. Ωστόσο, υπάρχουν παρεμβάσεις που μπορούν να εφαρμοστούν για την πρόληψη ή και θεραπεία αυτού του τύπου διαβήτη και για τη μείωση των κινδύνων που θέτει. Τέλος, θα αναλυθεί και η σημασία της μαιευτικής φροντίδας παρακολούθησης των γυναικών καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας τους, πριν ακόμα από τη σύλληψη έως και μια πιθανή δεύτερη εγκυμοσύνη.

**Λέξεις κλειδιά:** “Σακχαρώδης διαβήτης”, “υπεργλυκαιμία”, “σακχαρώδης διαβήτης κύησης”, “επιπλοκές”, “μαιευτική παρακολούθηση”.

## **Abstract**

Diabetes mellitus (DM) is a general term that describes a set of metabolic disorders and is now considered a major global public health problem. The scale of the disease in recent years is so large that it can as well as be classified as one of the most dangerous epidemics of our time. DM is divided into 4 categories depending on the age of onset, its clinical picture and the course of treatment used, while its main feature is the state of hyperglycemia of patients. In this study most emphasis is placed on gestational DM, a type of diabetes that, as its name suggests, occurs during pregnancy, and can cause a variety of complications to both the mother and her offsprings. These complications are short-term or long-term and can lower the quality of patient's life or even be life-threatening for the mother and her offsprings. However, there are interventions that can be implemented to prevent or even treat this type of diabetes to reduce the risks it poses. Finally, the importance of obstetric care for women throughout their course will be analyzed, even before conception until a possible second pregnancy.

**Keywords:** “Diabetes mellitus”, “hyperglycemia”, “gestational diabetes”, “complications”, “maternal monitoring”.

## Εισαγωγή

### 1. Σακχαρώδης Διαβήτης

#### 1.1. Τι είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας γενικός όρος για τις ετερογενείς νευρικές διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, για τις οποίες το κύριο εύρημα είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία. Η αιτία πρόκλησης είναι είτε η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, είτε η μειωμένη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία λόγω διαβήτη συσχετίζεται με μακροχρόνια βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, όπως οι νεφροί και η καρδιά, αλλά και τα μάτια, τα νεύρα και τα αιμοφόρα αγγεία (American Diabetes Association [ADA] 2008). Ο όρος διαβήτης δόθηκε εξαιτίας της αυξημένης διούρησης που παρατηρείται ενώ η ονομασία «σακχαρώδης» προέρχεται από το λατινικό *melitus* (γλυκαθέν με μέλι) και περιγράφει την παρουσία σακχάρου στα ούρα (Πολυκανδριώτη & Καλογιάννη 2008).

#### 1.1.1 Βασική Ταξινόμηση

Υπάρχουν 4 τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη:

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1): χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, η οποία προκαλείται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η γενετική προδιάθεση. Η συχνότητα εμφάνισής του σε σχέση με τους άλλους τύπους δεν είναι μεγάλη, καθώς αντιστοιχεί σε 5-10% του συνόλου των περιπτώσεων. Παλαιότερα ονομάζονταν «νεανικός ΣΔ» και «ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ». Εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία, αλλά και σε ενηλίκους, ενώ ως κλινικά ευρήματα εντοπίζονται η οξεία πολυουρία, η πολυδιψία, η σοβαρή υπεργλυκαιμία ακόμα και η κετοξέωση, εάν το έλλειμμα ινσουλίνης δεν καλυφθεί. Ο ασθενής είναι απόλυτα εξαρτημένος από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου τα επίπεδα σακχάρου του αίματος να διατηρηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα (Petersmann et al. 2019).

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2): είναι η πιο κοινή φαινοτυπική μορφή διαβήτη σε ενήλικες με ποσοστό εμφάνισης 90-95% και χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη διαταραχής της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης, ενώ συχνά συσχετίζεται και με άλλες ασθένειες, όπως το μεταβολικό σύνδρομο. Παλαιότερα ονομάζονταν μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ ή ΣΔ των ενηλίκων, καθώς εμφανίζεται κατά την περίοδο της ενήλικης ζωής του ατόμου. Τα αίτια αυτού του τύπου ΣΔ είναι πολυπαραγοντικά και συνδέονται και με τη γενετική προδιάθεση, ωστόσο δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ. Ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα, μη μεταδοτικά νοσήματα παγκοσμίως, με σοβαρές επιπλοκές, οι οποίες μπορούν να μειώσουν όχι μόνο το προσδόκιμο, αλλά και την ποιότητα της ζωής. Οι συννοσηρότητες που εντοπίζονται είναι η σπλαχνική παχυσαρκία, η υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο. Η καθιστική ζωή αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες που ευθύνονται για τον συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό του ΣΔτ2 στον δυτικό κόσμο (SIGN 2010). Ωστόσο, και ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες, όπως η κατανάλωση τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας και το συνεχώς αυξανόμενο μέγεθος των μερίδων, αλλά και η ποιότητα της διατροφής, ενδέχεται να ευθύνονται για την ανάπτυξη της νόσου (Ντζιού και συν. 2010).
- Άλλοι τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη: οφείλονται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων, σε νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, σε ενδοκρινοπάθειες (ακρομεγαλία) ή τέλος σε φαρμακευτικές και χημικές ουσίες. Αντιστοιχούν στο 2% περίπου των κλινικών περιπτώσεων, με ηλικία εμφάνισης τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης. Τέτοιες γενετικές διαταραχές περιλαμβάνουν τη λειτουργία β-κυττάρων (MODY 1-4), ή γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης (Τύπου A αντίσταση στην ινσουλίνη). Ακόμα εξωκρινείς νόσοι του παγκρέατος μπορεί να οδηγήσουν σε σακχαρώδη διαβήτη (ινωδολιθιακή παγκρεατοπάθεια), ενώ ορισμένοι τύποι φαρμάκων και χημικών ουσιών που έχουν κατηγορηθεί για την εμφάνιση διαβήτη είναι τα γλυκοκορτικοειδή και η ιντερφερόνη-α. Τέλος, οι λοιμώξεις καθώς και άλλα γενετικά σύνδρομα μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (Petersmann et al. 2019).
- Ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από οποιοδήποτε βαθμό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται ή πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της

κύησης και συγκεκριμένα στο 2<sup>ο</sup> ή 3<sup>ο</sup> τρίμηνο. Ο όρος «σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση» περιλαμβάνει δύο βασικές κατηγορίες γυναικών·αυτές με προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου I ή II και αυτές στις οποίες ο διαβήτης διαπιστώνεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Balasubramanyam, 2022). Η ταξινόμηση ισχύει ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί (ινσουλίνη ή/και δίαιτα) και από τη διατήρηση της υπεργλυκαιμίας μετά τον τοκετό. Ωστόσο, δεν αποκλείεται η πιθανότητα μη διάγνωσης της διαταραχής γλυκόζης που προϋπήρχε της κύησης ή ξεκίνησε ταυτόχρονα με αυτήν (Κατσίκης και συν. 2010)

### **1.1.2. Ταξινόμηση κατά White**

Η ταξινόμηση κατά White αναπτύχθηκε από την Priscilla White το 1949 για να εκτιμήσει τους κινδύνους της «περιγεννητικής σπατάλης» σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από διαβήτη (White 1949). Αποτελεί ένα σύστημα αλφαβητικά καθορισμένων κατηγοριών διαβήτη στην εγκυμοσύνη με βάση την ηλικία έναρξης, τη διάρκεια της νόσου και την παρουσία ή απουσία αγγειακών επιπλοκών, όπως η «παροδική» υπέρταση, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια ή η καρδιακή νόσος. Το αρχικό σύστημα ταξινόμησης υποβλήθηκε σε αρκετές αναθεωρήσεις, καθεμία από τις οποίες αυξανόταν σταδιακά σε λεπτομέρεια και πολυπλοκότητα. Η αρχική της ταξινόμηση περιελάμβανε έξι κατηγορίες: A, B, C, D, E και F.

- Κατηγορία A: Διάγνωση του διαβήτη που γίνεται σε τεστ ανοχής γλυκόζης, η οποία αποκλίνει αλλά ελαφρώς από το κανονικό και δε χρειάζεται χορήγηση ινσουλίνης ή διατροφική παρακολούθηση,
- Κατηγορία B: Διάρκεια νόσου μικρότερη από 10 ετών και ηλικία έναρξης 20 ετών και άνω και χωρίς αγγειακή νόσο,
- Κατηγορία C: Διάρκεια 10–19 ετών ή ηλικία έναρξης 10–19 ετών ή ελάχιστη αγγειακή νόσο (π.χ. αρτηριοσκλήρωση αμφιβληστροειδούς ή ασβεστοποιημένα αγγεία ποδιών),
- Κατηγορία D: Διάρκεια 20 ετών ή μεγαλύτερη ή ηλικία έναρξης μικρότερη των 10 ετών ή περισσότερες ενδείξεις αγγειακής νόσου, π.χ. αμφιβληστροειδίτιδα, παροδική λευκωματουρία ή παροδική υπέρταση,
- Κατηγορία E: Ασβεστοποιημένες πυελικές αρτηρίες στην ακτινογραφία,
- Κατηγορία F: Νεφρίτιδα

Στην αναθεώρηση του 1980, το σύστημα ταξινόμησης αναθεωρήθηκε και σε αυτό η White επέκτεινε τον ορισμό του διαβήτη κατηγορίας A για να συμπεριλάβει τον διαβήτη κύησης, υποδιαίρεσε την κατηγορία D σε πέντε υποκατηγορίες, οι οποίες τώρα περιελάμβαναν την υπέρταση, και, αν και δεν διέγραψε την κατηγορία E, παρατήρησε ότι δεν αναζητούνταν πλέον ασβεστοποιημένες πυελικές αρτηρίες. (White 1978). Έτσι η ταξινόμηση διαμορφώθηκε ως εξής:

- Κατηγορία A: Μόνο δίαιτα, οποιαδήποτε διάρκεια ή ηλικία έναρξης,
- Κατηγορία B: Ηλικία έναρξης 20 ετών και άνω και διάρκεια μικρότερη των 10 ετών,
- Κατηγορία C: Ηλικία έναρξης 10–19 ετών ή διάρκεια 10–19 ετών,
- Κατηγορία D: Ηλικία έναρξης μικρότερη των 10 ετών, διάρκεια άνω των 20 ετών, αμφιβληστροειδοπάθεια υποβάθρου ή υπέρταση (όχι προεκλαμψία),
- Κατηγορία R: Πολλαπλασιαστική αμφιβληστροειδοπάθεια ή αιμορραγία του υαλοειδούς,
- Κατηγορία F: Νεφροπάθεια με πρωτεϊνουρία πάνω από 500 mg/ημέρα,
- Κατηγορία RF: Κριτήρια και για τις δύο Κατηγορίες R και F συνυπάρχουν,
- Κατηγορία H: Αρτηριοσκληρωτική καρδιακή νόσος κλινικά εμφανής,
- Κατηγορία T: Προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού.

Ορισμένες πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν τροποποιήσει την ταξινόμηση κατά White ώστε να περιλαμβάνουν κατηγορίες και ορισμούς που δεν είναι καθολικά κατανοητοί ή δεν χρησιμοποιούνται. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τη δημιουργία των κατηγοριών AB και FR και τον προσδιορισμό της ιδιότητας μέλους στις κατηγορίες B–D με βάση τη διάρκεια της νόσου, αλλά όχι την ηλικία κατά την έναρξη. Η έλλειψη ενός καθολικά αποδεκτού ορισμού των μελών μιας κατηγορίας που προσδιορίζονται με το ίδιο γράμμα ή γράμματα του αλφαβήτου καθιστά τη σύγκριση δεδομένων από διαφορετικά ιδρύματα δύσκολη στην καλύτερη περίπτωση και ανακριβή στη χειρότερη (Sacks & Metzger 2013).

## **1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης**

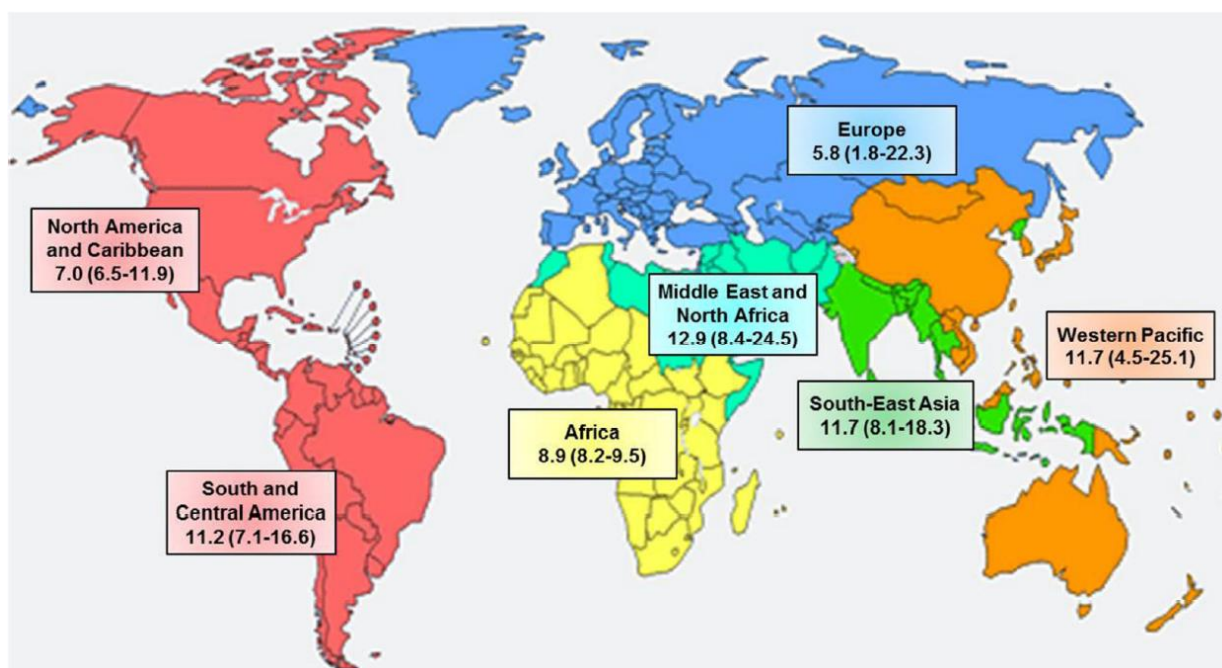
### **1.2.1 Επιδημιολογία Σακχαρώδη διαβήτη κύησης**

Ο ΣΔ αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας ενώ οι διαστάσεις που έχει λάβει η νόσος τα τελευταία χρόνια είναι τόσο μεγάλες, ώστε να κινδυνεύει να χαρακτηριστεί ως μια από τις πιο επικίνδυνες μαστιγες της εποχής μας. Αυτό οφείλεται κυρίως στην επιδημιολογική μετάβαση του πληθυσμού προς τη γήρανση και τον πιο καθιστικό τρόπο ζωής, που σχετίζεται με την αστικοποίηση τις τελευταίες δεκαετίες, με αποτέλεσμα ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 να αυξάνεται ραγδαία και να εμφανίζεται σε όλο και μικρότερες ηλικίες παγκοσμίως (Chen et al. 2012). Σήμερα, 600 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο είναι άνω των 60 ετών και εκτιμάται ότι ο αριθμός αυτός θα φτάσει σχεδόν τα 2 δισεκατομμύρια μέχρι το 2050. Άτομα άνω των 65 ετών έχουν σχεδόν 10 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν διαβήτη, απ' ότι άτομα της ηλικιακής ομάδας των 20-40 ετών, ενώ έχουν επίσης σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν επιπλοκές του διαβήτη, οι οποίες απαιτούν νοσηλεία, όπως π.χ. επιπλοκές που προσβάλλουν τα μάτια, τα πόδια, την καρδιά και τους νεφρούς (Κατσίκης και συν. 2010).

Ταυτόχρονα, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη κύησης, μιας από τις πιο συχνές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, έχει αυξηθεί κατά περισσότερο από 30% μέσα σε μία με δύο δεκαετίες σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυσσόμενων χωρών, διαμορφώνοντας μια αναδυόμενη παγκόσμια επιδημία (Guariguata et al. 2014). Ο ΣΔ κύησης έχει συσχετιστεί με σοβαρά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία, όπως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομεταβολικών διαταραχών αργότερα στη ζωή, τόσο στις γυναίκες, όσο και στους απογόνους τους. Ως εκ τούτου, είναι μεγάλης σημασίας για τη δημόσια υγεία η κατανόηση της επιβάρυνσης του ΣΔ κύησης σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, τα συστηματικά οργανωμένα δεδομένα σχετικά με τις εκτιμήσεις του παγκόσμιου επιπολασμού του ΣΔ κύησης είναι ελλιπή. Επιπλέον, η έλλειψη συναίνεσης και ομοιομορφίας στα πρότυπα προσυμπτωματικού ελέγχου, τον ορισμό και τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ κύησης δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο τη διαμόρφωση μιας σαφούς εικόνας για την επιδημιολογία της νόσου αυτής (Zhu & Zhang 2016). Εκτός από τις πολυάριθμες επιπλοκές που χαρακτηρίζουν τον ΣΔ σε επίπεδο φυσιολογίας θα πρέπει να σημειωθεί και το τεράστιο κόστος των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης που αφορά στην αντιμετώπιση των πολυάριθμων επιπλοκών της νόσου (Lopez-Bastida et al. 2013). Ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης εντοπίζεται και επιπλέκει περίπου 4% των κύσεων στις ΗΠΑ, φτάνοντας περίπου τις 135.000 περιπτώσεις ετησίως. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 1 έως 14%, ανάλογα με τον εκάστοτε υπό μελέτη πληθυσμό.



Σε παγκόσμιο επίπεδο ο επιπολασμός του ΣΔ κήσης σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) το 2017 επηρεάζει περίπου το 14% των κήσεων παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας περίπου 18 εκατομμύρια γεννήσεις ετησίως και διαμορφώνεται ως εξής (Εικόνα 1): η Μέση Ανατολή και η Βόρεια Αφρική είχαν τον υψηλότερο επιπολασμό με μέση εκτίμηση 12,9 % (εύρος 8,4–24,5 %), ακολουθούμενες από τη Νοτιοανατολική Ασία, τον Δυτικό Ειρηνικό, τη Νότια και Κεντρική Αμερική, την Αφρική και τη Βόρεια Αμερική και την Καραϊβική (διάμεσος επιπολασμός 11,7, 11,7, 11,2, 8,9 και 7,0 %, αντίστοιχα), ενώ η Ευρώπη είχε το χαμηλότερο επιπολασμό (διάμεσος 5,8 %, εύρος 1,8–22,3 %). Ωστόσο, σημαντικές αποκλίσεις παρατηρούνται και ανάμεσα στις διάφορες χώρες των περιοχών που αναφέρθηκαν, ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου που εφαρμόζονται. Για παράδειγμα, στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού, η Ιαπωνία σημείωσε ένα ποσοστό της τάξεως του 4,5%, ενώ η Σιγκαπούρη 25,1%. Ίδιο μοτίβο παρατηρείται και στην Ευρώπη με τη Νορβηγία να έχει το υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού 22,3%, ενώ η Ιρλανδία το χαμηλότερο με 1,8% (Zhu & Zhang 2016).



Εικόνα 1: Η επιδημιολογική εικόνα του σακχαρώδους διαβήτη κήσης ανά τον κόσμο (Zhu & Zhang, 2016).

### 1.2.2 Παθογένεια-Παθοφυσιολογία

Ο σακχαρώδης διαβήτης κήσης είναι μια συχνά εμφανιζόμενη επιπλοκή της εγκυμοσύνης που χαρακτηρίζεται τόσο από σχετικά ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης όσο και από ελαττωμένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της (αντίσταση στην ινσουλίνη). Είναι το

αποτέλεσμα της εκκριτικής αποτυχίας των β-κυττάρων να ανταποκριθεί στο μεταβολικό stress που χαρακτηρίζει την εγκυμοσύνη (Robertson & Udler, 2022). Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων των ορμονών του πλακούντα, αλλά και στην αύξηση των επιπέδων των ορμονών της μητέρας (προλακτίνη και κορτιζόλη). Οι ακριβείς μηχανισμοί, μέσω των οποίων το ορμονικό περιβάλλον προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι γνωστοί (Ταφλανίδου-Παντώτη και συν. 2006). Αρκετά όργανα του σώματος επηρεάζονται ή και συνεισφέρουν στην εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη, όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, οι μύες και ο πλακούντας.

Η ινσουλίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη, η οποία παράγεται από τα β-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, τα νησίδια του Langerhans και επιτρέπει στη γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα να εισέλθει στα κύτταρα των διαφόρων οργάνων. Όταν η συγκέντρωση σακχάρων στο αίμα αυξάνεται μετά από ένα γεύμα, η ινσουλίνη εκκρίνεται, ώστε η γλυκόζη (σάκχαρο αίματος) να κινηθεί προς τα κύτταρα του σώματος για να χρησιμοποιηθεί σε διεργασίες παραγωγής ενέργειας. Εάν υπάρχει περισσότερη γλυκόζη από όση απαιτούν τα κύτταρα, η ινσουλίνη συντελεί στην αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς για μεταγενέστερη χρήση. Εάν μετά από την πραγματοποίηση των προηγούμενων διεργασιών υπάρχει περίσσεια γλυκόζης, αποθηκεύεται στα λιποκύτταρα, προκαλώντας αύξηση του σωματικού βάρους (Vander 2001). Ένας άλλος ρόλος της ινσουλίνης είναι η αποτροπή της απελευθέρωσης του γλυκογόνου από το ήπαρ όταν δεν είναι απαραίτητη. Στην περίπτωση που η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα μειωθεί απότομα μετά από παρατεταμένη άσκηση ή παράλειψη γεύματος μια άλλη ορμόνη του παγκρέατος, η γλυκαγόνη, εκκρίνεται και επιτρέπει στο αποθηκευμένο γλυκογόνο να απελευθερωθεί από το ήπαρ διατηρώντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό είναι πολύ σημαντικό ειδικά για τα κύτταρα του εγκεφάλου και του υπόλοιπου νευρικού συστήματος τα οποία χρησιμοποιούν αποκλειστικά τη γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας (Jameson 2007).

Σε καταστάσεις σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης διαταράσσονται οι παραπάνω διεργασίες με συνέπεια τη διαταραχή του μεταβολισμού, η οποία συνεπάγεται την αύξηση της τιμής του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) με αποτέλεσμα την εμφάνιση του ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα, η συνολική έλλειψη ινσουλίνης ή η έλλειψη απόκρισης στην ορμόνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) οδηγεί σε δύο μεταβολικά αποτελέσματα. Μια αισθητή αύξηση του ποσοστού της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό και ενεργοποίηση της ηπατικής

γλυκονεογένεσης, παρά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Ο αυξημένος ρυθμός λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό ενεργοποιεί την ορμόνη λιπάση της οποίας η δράση σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλεται από την ινσουλίνη. Η αύξηση των λιπαρών οξέων που προκύπτουν οδηγεί σε μια μαζική σύνθεση κετονών στο ήπαρ, οδηγώντας σε κετοξέωση. Η κετοξέωση μπορεί να προκαλέσει κώμα έως και θάνατο. Η υπεργλυκαιμία έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια της γλυκόζης στα ούρα και τη συνεπακόλουθη απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης που παρατηρούνται στο διαβήτη είναι τοξικά. Μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό σορβιτόλης στον φακό του ματιού, την αύξηση της ωσμωτικής πίεσης και σε αλλοιωμένη πρωτεϊνοσύνθεση. Η κύρια τοξική επίδραση της γλυκόζης είναι πιθανώς η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών (Μοσχωνάς 2000).

### ***1.2.3. Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κύησης***

Οι κυριότεροι και πιο μελετημένοι παράγοντες εμφάνισης ΣΔ κύησης είναι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, προηγούμενη περίπτωση ΣΔ κύησης, η εμβρυϊκή μακροσωμία, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η δυτικοποιημένη διατροφή, η εθνικότητα, άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και οι γενετικοί πολυμορφισμοί.

Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες σχετίζεται έμμεσα ή άμεσα με βλάβες στη λειτουργία των β-κυττάρων ή/και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Plows et al. 2018). Για παράδειγμα, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία συνδέονται εγγενώς με την παρατεταμένη και υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, η οποία διαταράσσει την παραγωγή ινσουλίνης β-κυττάρων και οδούς σηματοδότησης ινσουλίνης. Ακόμη και ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος και τη συνολική θερμιδική πρόσληψη, η διατροφή και η διαίτα σχετίζονται με το ΣΔ κύησης. Οι δίαιτες που είναι υψηλές σε κορεσμένα λίπη, ραφινασμένα σάκχαρα και κόκκινα επεξεργασμένα κρέατα συνδέονται με τον αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύησης, ενώ οι δίαιτες υψηλές σε ίνες, μικροθρεπτικά συστατικά και πολυακόρεστα λίπη συνδέονται σταθερά με μειωμένο κίνδυνο. Τα κορεσμένα λίπη παρεμβαίνουν απευθείας στη σηματοδότηση της ινσουλίνης και μπορούν επίσης να προκαλέσουν φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οι δύο παθογόνοι παράγοντες στο ΣΔ κύησης. Από την άλλη πλευρά, τα N-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προέρχονται από ψάρια και θαλασσινά, έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, γι' αυτό και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης (Bowers et al. 2012; Bao et al. 2014).

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας ορίζεται ως η τεκνοποίηση σε μια γυναίκα άνω των 35 ετών και είναι μια αυξανόμενη τάση στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Αυτή η τάση αποδίδεται συχνότερα σε γυναίκες που καθυστερούν την τεκνοποίηση λόγω επιλογής τρόπου ζωής ή λόγω υπογονιμότητας, αλλά περιλαμβάνει επίσης πολύτοκες γυναίκες που συνεχίζουν να τεκνοποιούν (Guedes & Canavarro 2014). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μέση ηλικία τεκνοποίησης τις τελευταίες 4 δεκαετίες έχει αυξηθεί, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε με σαφήνεια την έκταση του κινδύνου με βάση την ηλικία για το ΣΔ κύησης. Η μητρική ηλικία αποτελεί ένα καθιερωμένο παράγοντα επικινδυνότητας, ωστόσο δεν έχει προσδιοριστεί προς το παρόν το όριο ηλικίας μετά το οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης (Matthews & Hamilton 2014). Ενώ ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι ο κίνδυνος αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία της μητέρας (Schummers et al. 2018; Liu et al. 2014), μια άλλη έδειξε ότι η επίπτωση του ΣΔ κύησης αυξήθηκε με την ηλικία, κορυφώθηκε στα 35-39 έτη και στη συνέχεια μειώθηκε σε γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών (Wang et al. 2012). Η αμερικανική ένωση για το ΣΔ έχει ανακοινώσει συστάσεις σχετικά με όριο ηλικίας στα 25 έτη για τον έλεγχο και την παρατήρηση και την όρισε ως την πιο αποτελεσματική ηλικία για την πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔ κύησης. Στην κλινική πρακτική, η μητρική ηλικία των 25 ετών θα πρέπει να υιοθετηθεί αντί των 35 ή 40 ετών ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΔ κύησης (Lao et al. 2006).

Το οικογενειακό ιστορικό του ΣΔ αντιπροσωπεύει έναν παθοφυσιολογικά μοναδικό παράγοντα κινδύνου για τον ΣΔ, καθώς περιλαμβάνει τόσο κληρονομικά όσο και στοιχεία του τρόπου ζωής. Η παθοφυσιολογία του ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται στενά και θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ κύησης. Ακόμη και μετά τον τοκετό, οι ασθενείς με ιστορικό ΣΔ κύησης είναι πιο ευάλωτοι στον ΣΔτ2 καθώς μεγαλώνουν. Διαφορετικές μελέτες έχουν επισημάνει λεπτομερώς την παραπάνω σχέση και βρήκαν μια στενή συσχέτιση μεταξύ του οικογενειακού ιστορικού του ΣΔτ2 με τον ΣΔ κύησης. Σύμφωνα με την έρευνα των Williams et al., ο ΣΔ σε συγγενή πρώτου βαθμού έδειξε υψηλή πιθανότητα για ΣΔ κύησης, ανεξάρτητα από το εάν είναι γονιός ή αδερφός. Οι Cianni et al. μελέτησαν το ποσοστό ΣΔ κύησης μεταξύ ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2 σε σύγκριση με αυτούς χωρίς, και βρήκαν ποσοστό υψηλού κινδύνου 14,5% έναντι 7,3% (Cianni et al. 2003). Ομοίως, από την έρευνα των Wei et al. διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 εμφάνιζαν διπλάσιο κίνδυνο ΣΔ κύησης, σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς (Wei et al. 2022). Μια ξεχωριστή συγχρονική μελέτη από τους Kim et al. απέδειξε ότι ένα μονογονεϊκό ιστορικό διαβήτη θα μπορούσε να διπλασιάσει ή να τριπλασιάσει το ιστορικό κινδύνου ΣΔ κύησης, σε σύγκριση με το μη οικογενειακό ιστορικό (Kim et al. 2009). Ενώ ένα ιστορικό διαβήτη και των δύο γονέων δεν διέφερε σημαντικά στο ιστορικό κινδύνου για ΣΔ κύησης από το μονογονεϊκό ιστορικό, αν και αύξησε τον κίνδυνο ΣΔτ2. Αντίθετα, ένα ιστορικό διαβήτη στα αδέρφια συνδέθηκε με υψηλότερες πιθανότητες ιστορικού ΣΔ κύησης από το ιστορικό των γονέων. Σε μια μελέτη γυναικών από την Κορέα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το ιστορικό ΣΔτ2 μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού σχετίζεται στενά με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ κύησης. Ο κίνδυνος αυξήθηκε 2 φορές από το γονικό ιστορικό ΣΔτ2, 5 φορές για τα αδέρφια και 6,5 φορές για τους γονείς και τα αδέρφια μαζί.

Στην περίπτωση του παράγοντα της εθνικότητας θα πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και όταν εφαρμόστηκαν τα ίδια διαγνωστικά κριτήρια, σημαντική μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις επιπολασμού του ΣΔ κύησης παρατηρείται μεταξύ διαφορετικών χωρών, γεγονός που δείχνει ότι οι διακυμάνσεις στις κατανομές των εγγενών χαρακτηριστικών των πληθυσμών μπορεί να συμβάλλουν στη μεταβλητότητα. Επιπλέον, σε χώρες με πολυεθνικούς πληθυσμούς (όπως η Αυστραλία, οι ΗΠΑ και ο Καναδάς), έχουν παρατηρηθεί αξιοσημείωτες διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ των εθνοτήτων. Για παράδειγμα, στη βόρεια Καλιφόρνια, ο επιπολασμός του ΣΔ κύησης ήταν υψηλότερος μεταξύ των γυναικών από τις Φιλιππίνες (10,9%) και τις Ασιάτισσες (10,2%) και χαμηλότερος μεταξύ των μη Ισπανόφωνων λευκών (4,5%) και των Αφροαμερικανών (4,4%) γυναικών. Στην Αυστραλία, οι γυναίκες με καταγωγή από τη Νότια

Ασία είχαν περισσότερο από τετραπλάσιο κίνδυνο ΣΔ κύησης από τις γυναίκες με καταγωγή από την Αυστραλία ή τη Νέα Ζηλανδία, κάτι που συνάδει με τον υψηλότερο επιπολασμό του ΣΔ κύησης στο γενικό πληθυσμό της Νοτιοανατολικής Ασίας. Οι λόγοι που διέπουν τις εθνικές διαφορές είναι πιθανό να είναι πολυπαραγοντικοί, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των κύριων παραγόντων κινδύνου [διαφορές στο σωματικό λίπος, τον τρόπο ζωής (διατροφή και σωματική δραστηριότητα) και τη γενετική ευαισθησία] (Hedderson et al. 2012; Anna et al. 2008).

Ένας παράγοντας ακόμα που μπορεί να προκαλέσει ΣΔ κύησης είναι το κάπνισμα. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, αν και περιορισμένες σε αριθμό, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο για ΣΔ κύησης, αλλά και διαβήτη τύπου 2 μεταγενέστερα (Jaddoe et al. 2014; Montgomery & Ekblom 2002). Μάλιστα σε πρόσφατη έρευνα εξήχθη το συμπέρασμα πως εκτός από το ενεργητικό κάπνισμα της εγκυμονούσας, συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό και το ιστορικό καπνίσματος των γονέων της και κυρίως της μητέρας της, στη διάρκεια εγκυμοσύνης της πρώτης (Bao et al. 2016).

Τις τελευταίες δεκαετίες, υπεύθυνοι γενετικοί τόποι σε πολλά γονίδια, που είναι υπεύθυνα για την έκκριση ινσουλίνης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης και για άλλα μονοπάτια, έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κύησης. Ωστόσο, η εξαγωγή συμπερασμάτων έχει παρεμποδιστεί από ασυνεπή ευρήματα μεταξύ των μελετών, εν μέρει λόγω μικρού μεγέθους δείγματος, μέτριων γονιδιακών επιδράσεων και ανεπαρκούς στατιστικής ισχύος. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση του Zhang και της ερευνητικής ομάδας του ταυτοποίησε ορισμένα από αυτά τα γονίδια που συμβάλλουν στην εμφάνιση του ΣΔ κύησης (Zhang et al. 2013). Συγκεκριμένα, στην περίπτωση γονιδιακών παραλλαγών που συσχετίζονται με την έκκριση ινσουλίνης, μια παραλλαγή του μεταγραφικού παράγοντα TCF7L2 βρέθηκε να είναι η πιο ευρέως μελετημένη και συσχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο, παρουσιάζοντας ωστόσο διακυμάνσεις ανάλογα με την εθνικότητα του πληθυσμού δείγματος της εκάστοτε έρευνας. Ισχυρό συσχετισμό με το ΣΔ κύησης επέδειξε και η παραλλαγή rs1799884 του γονιδίου της γλυκοκινάσης, όπως και οι παραλλαγές rs5219 και rs7754840 των γονιδίων KCNJ11 και CDKAL1, αντίστοιχα, αν και η δεύτερη μελετήθηκε σε Ασιατικούς πληθυσμούς αποκλειστικά. Δύο άλλες περιπτώσεις γονιδίων που μελετήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς και εμφάνισαν διαφορές ήταν η παραλλαγή rs4402960 του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης IGF2BP2, που μελετήθηκε τόσο σε Ασιατικούς όσο και σε Καυκάσιους πληθυσμούς, και οι παραλλαγές rs10830963 και rs1387153 του υποδοχέα

μελατονίνης MTNR1B, που μελετήθηκε σε γυναίκες από την Ελλάδα, την Κίνα και την Κορέα. Στην τελευταία περίπτωση η διακύμανση του συσχετισμού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ κύησης και των γονιδιακών παραλλαγών σε συνάρτηση με το πληθυσμιακό δείγμα ήταν αξιοπρόσεκτη. Στις Ελληνίδες υπήρχε ισχυρός συσχετισμός, στις Κορεάτισσες λίγο ασθενέστερος, ενώ τέλος στις Κινέζες δεν υπήρχε σημαντικός συσχετισμός.

Όσον αφορά σε γονίδια που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη δύο μόνο παραλλαγές ταυτοποιήθηκαν, εκ των οποίων μόνο η μία φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση ΣΔ κύησης και ήταν η παραλλαγή rs1801278 του υποδοχέα ινσουλίνης IRS1. Ενώ, στην περίπτωση γονιδιακών παραλλαγών που επηρεάζουν άλλα βιοχημικά μονοπάτια ξεχώρισαν δύο γονίδια, ο αδρενεργικός υποδοχέας Β3 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου. Οι μελέτες που αφορούν στην παραλλαγή rs4994 του πρώτου είναι αντικρουόμενες, ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία τους μαρτυρά πως δεν υπάρχει κανένας συσχετισμός για την εμφάνιση ΣΔ κύησης. Στην περίπτωση του παράγοντα νέκρωσης όγκου μελετήθηκε ο συσχετισμός της παραλλαγής rs1800629 με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε τρία πληθυσμιακά δείγματα, στην Κίνα, τη Μαλαισία και τη Βραζιλία. Παρατηρήθηκε και εδώ ετερογένεια στα αποτελέσματα των ερευνών εξαιτίας των διαφορών στις εθνικότητες. Συγκεκριμένα, ισχυρός συσχετισμός εντοπίστηκε μόνο στην περίπτωση της Κίνας, κάτι που δεν εντοπίστηκε στις άλλες δύο μελέτες.

## **2. Επίδραση του ΣΔ στην κύηση-Κλινική εικόνα**

Ο ΣΔ κύησης σχετίζεται όχι μόνο με βραχυπρόθεσμα δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα, αλλά και με μακροπρόθεσμο μεταβολικό κίνδυνο τόσο για τις μητέρες όσο και για τα παιδιά.

### **2.1. Εμβρυϊκές και νεογνικές επιπλοκές**

Τα περιγεννητικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στα νεογνά μετά από έκθεση σε διαβήτη στην εγκυμοσύνη σχετίζονται άμεσα με τον γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά τις πρόσφατες βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο της μητέρας και τη μείωση της συχνότητας των περιγεννητικών επιπλοκών, ο επιπολασμός των ανεπιθύμητων

εκβάσεων της εγκυμοσύνης εξακολουθεί να είναι υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό (Lowe et al. 2018; Wexler et al. 2018).

Οι πιθανές ανεπιθύμητες εκβάσεις των απογόνων ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και η αποφυγή ενός αποτελέσματος δεν υποδηλώνει μείωση του κινδύνου άλλων δυσμενών εκβάσεων. Είναι απαραίτητο να τονιστεί ότι οι περισσότερες μελέτες που ανέφεραν βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στους απογόνους αποτελούνταν από μητέρες με ορισμένους ή όλους τους τύπους ΣΔ στην εγκυμοσύνη (Szmuiłowicz et al. 2019; Caughey, 2022). Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί αναφέρονται περιληπτικά οι διάφορες παρενέργειες που μπορούν να εκδηλωθούν στους απογόνους γυναικών με ΣΔ κύησης ανάλογα με την ηλικία τους (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1:** Πιθανά δυσμενή αποτελέσματα σε απογόνους που εκτέθηκαν σε ΣΔ κύησης (Szmuiłowicz et al. 2019).

<b>Ηλικία</b>	<b>Δυσμενή αποτελέσματα</b>
Έμβρυο	Συγγενείς ανωμαλίες, μακροσωμία, χοριοαμνιονίτιδα, περιγεννητική ασφυξία, πρόωρος τοκετός, ενδομήτριος θάνατος
Νεογνό	Μεγάλου βάρους για την ηλικία κύησης, τραυματισμός στη γέννηση λόγω δυστοκίας, υπογλυκαιμία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας/παροδική ταχύπνοια, πολυκυτταραιμία, υπερχολερυθριναιμία, υπασβεστιαίμια
Παιδί	Νευροαναπτυξιακές διαταραχές, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη
Ενήλικας	Παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, ΣΔ τύπου 2

Οι επιπλοκές στη γέννηση, όπως οι τραυματισμοί, ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής και η δυστοκία των ώμων, οφείλονται συνήθως στο μεγάλο μέγεθος του εμβρύου. Αυτό το επικίνδυνο μέγεθος των εμβρύων είναι κοινό γνώρισμα σε απογόνους γυναικών που ανέπτυξαν ΣΔ κύησης και έχει διερευνηθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες. Υφίσταται, ως αποτέλεσμα της υπερβολικής κυκλοφορίας της μητρικής γλυκόζης και άλλων συστατικών που διασχίζουν τον πλακούντα για να παρέχουν στο έμβρυο υποστρώματα ενέργειας. Το έμβρυο ανταποκρίνεται στα υπερβολικά ενεργειακά υποστρώματα παράγοντας υψηλότερες ποσότητες ινσουλίνης, εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε υπερβολική εμβρυϊκή ανάπτυξη και σε μεγάλο μέγεθος γέννησης σε σχέση με την ηλικία κύησης (Pedersen 1954; Freinkel 1980).



Μια κατάσταση σχετικής εμβρυϊκής υποξίας εμφανίζεται στη μήτρα, η οποία μπορεί να αποτελεί τη βάση του κινδύνου θνησιγένειας και ασφυξίας κατά τη γέννηση (Dudley 2007). Η υποξία προκαλεί αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και επακόλουθη πολυκυτταραιμία και υπερχολερυθριναιμία στο νεογνό (Salvensen et al. 1993). Η εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία μεταβάλλει τη σύνθεση των επιφανειοδραστικών ουσιών στους πνεύμονες και αυτό προδιαθέτει για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση στη νεογνική περίοδο που οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (Moore 2002). Η υπογλυκαιμία των νεογνών είναι μια επιπλοκή που συναντάται ευρέως σε απογόνους γυναικών με ΣΔ κύησης. Όταν η σταθερή μητρική ροή γλυκόζης διακόπτεται απότομα κατά τον τοκετό, η σχετική εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία συνεχίζεται και χρησιμοποιεί διαθέσιμα νεογνικά αποθέματα γλυκόζης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική υπογλυκαιμία (Metzger et al. 2010).

Εκτός από τις εμβρυϊκές και νεογνικές παρενέργειες του ΣΔ κύησης, σημαντικοί κίνδυνοι για την υγεία των παιδιών που εκτέθηκαν σε ΣΔ κύησης συνεχίζουν να υπάρχουν και στο υπόλοιπο της ζωής τους. Πρόσφατα τεκμηριώθηκε το εύρημα υπερβολικής παχυσαρκίας μεταξύ των απογόνων ΣΔ κύησης στην παιδική ηλικία. Άλλες μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο ΣΔ τύπου 2, που συλλογικά ονομάζονται διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως και ψυχολογικές και αναπτυξιακές επιδράσεις που μπορεί να σχετίζονται με νεογνική υπογλυκαιμία (Lowe et al. 2018). Ακόμα, έχει αναφερθεί πως διακρίνονται διαφορές ανάμεσα σε απογόνους που εκτέθηκαν σε ΣΔ κύησης και που δεν εκτέθηκαν, οι οποίες αφορούν σε νευροαναπτυξιακές περιοχές, όπως είναι ο εκφραστικός λόγος, η ανάκληση μνήμης και η αναγνώριση προσώπου (Dionne et al. 2008). Έχει επίσης τεκμηριωθεί αυξημένος κίνδυνος διαταραχών του φάσματος του αυτισμού σε απογόνους μητέρων με ΣΔ κύησης (Nahum Sacks et al. 2016).

Η Μελέτη Παρακολούθησης HAPO έδειξε ότι οι απόγονοι που εκτέθηκαν σε ήπια, μη θεραπευμένη μητρική υπεργλυκαιμία είχαν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας σε μέση ηλικία 11,4 ετών (Lowe et al. 2018). Αυτή η μελέτη, μαζί με άλλες, επέκτεινε προηγούμενα ευρήματα σε απογόνους μεγαλύτερου βάρους με μητέρες με διαβήτη, επιδεικνύοντας συγκεκριμένες αυξήσεις στον λιπώδη ιστό. Το υψηλότερο λίπος, σε αντίθεση με το υψηλότερο βάρος, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιομεταβολικά νοσήματα και πρόωρο θάνατο (Zhao et al. 2016; Vohr et al. 1999). Συμπερασματικά, η μελέτη HAPO παρείχε βάσιμες

ενδείξεις ότι η ενδομήτρια έκθεση στην υπεργλυκαιμία προγραμματίζει δυσμενώς το εμβρυϊκό πάγκρεας και αυξάνει τον μελλοντικό κίνδυνο διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης.

## **2.2. Επιπλοκές και μελλοντικές συνέπειες για τη μητέρα**

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ κύησης είναι φυσιολογικά γλυκαιμικοί μετά τον τοκετό. Ωστόσο, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για υποτροπιάζοντα διαβήτη κύησης, προδιαβήτη (μειωμένη ανοχή γλυκόζης ή μειωμένη γλυκόζη νηστείας), και εμφανή ΣΔ τα επόμενα πέντε χρόνια (Schwartz et al. 2015). Όσον αφορά στην επανεμφάνιση, ο ΣΔ σε μία εγκυμοσύνη είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας υποτροπής σε επόμενη εγκυμοσύνη, όπως μαρτυράται από μελέτη που περιελάμβανε περισσότερες από 65.000 εγκυμονούσες, όπου η συχνότητα του ΣΔ κύησης στη δεύτερη εγκυμοσύνη μεταξύ ασθενών με και χωρίς προηγούμενο ΣΔ κύησης ήταν 41% και 4%, αντίστοιχα (Getahun et al. 2010). Παράγοντες κινδύνου για υποτροπή περιλαμβάνουν το υψηλό σωματικό βάρος γέννησης, η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας, το υψηλό σωματικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη και το υψηλό σωματικό βάρος μεταξύ των κυήσεων (MacNeill et al. 2001).

Όπως προαναφέρθηκε σε περιπτώσεις διαβήτη κύησης το μεγάλο βάρος των εμβρύων είναι κοινή επιπλοκή. Αυτό το γεγονός συνεπάγεται αυξημένη πιθανότητα για δυστοκία και τραυματισμό της μητέρας και του παιδιού κατά τον τοκετό. Μάλιστα, στο 20% περίπου των διαβητικών γυναικών που γεννούν κολπικά, παρατηρείται ρήξη του κόλπου και του περινέου  $\geq 2$ ου βαθμού. Ο συνδυασμός των ανωτέρω με τις υψηλές πιθανότητες ενδομήτριου θανάτου λίγο πριν την 38<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, οδηγεί πολύ συχνά σε προγραμματισμένες και πολλές φορές περιττές καισαρικές τομές. Αν και ο ΣΔ κύησης είναι πολύ στενά συνδεδεμένος με το αυξημένο βάρος των νεογέννητων, αρκετά συχνή επιπλοκή είναι και η βραδεία ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και ο πρόωρος τοκετός, που μπορεί να αποτελέσει ένδειξη κάποιας λοίμωξης (π.χ. του ουροποιητικού συστήματος) που παρατηρείται σε εγκύους με ΣΔ κύησης σε ποσοστό έως και 80%. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί η διπλάσια πιθανότητα υδραμνίου (ποσότητα αμνιακού υγρού  $>2000\text{mL}$ ) σε σύγκριση με μη διαβητικές εγκύους, που αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για ατονία της μήτρας ύστερα από τον τοκετό (Beckmann et al. 2002).

Μακροπρόθεσμα ένα ιστορικό ΣΔ κύησης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακής νόσου, ακόμη και διαβήτη τύπου 1. Αυτοί οι κίνδυνοι φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλοί σε ασθενείς τόσο με ΣΔ κύησης όσο και με υπερτασική διαταραχή κύησης. Ο ΣΔ κύησης έχει ονομαστεί «δείκτης», «δοκιμασία στρες» ή «παράθυρο» για μελλοντικό διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο (Pace et al. 2017). Αναλυτικότερα, ένα 30% των γυναικών με ΣΔ κύησης εμφάνισαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη κατά την πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό (Waters et al. 2020). Ακόμα μετά από  $\geq 3$  μήνες από τον τοκετό, οι ασθενείς με ΣΔ κύησης είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο, αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ και πρώιμη αγγειακή δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνους χωρίς προηγούμενο ιστορικό διαβήτη. Σε μια μελέτη ασθενών με ήπιο ΣΔ κύησης (δηλ. φυσιολογικό επίπεδο γλυκόζης νηστείας στο τεστ ανοχής γλυκόζης), περίπου το ένα τρίτο ανέπτυξε μεταβολικό σύνδρομο εντός 5 έως 10 ετών από τον τοκετό (Varner et al. 2017).

Ακόμη, οι ασθενείς με ΣΔ κύησης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο, συγκεκριμένα υπέρταση, κατά τη διάρκεια της κύησης σε περίπου 20% των διαβητικών εγκύων και μάλιστα σε μικρότερη ηλικία από εκείνες που δεν έχουν ιστορικό διαβήτη (Kessous et al. 2013; Fadl et al. 2014). Ακόμη και η ήπια διαταραχή της γλυκόζης μπορεί να ταυτοποιήσει άτομα με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, συνήθως εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού. Μερικώς, αυτός ο υπερβολικός κίνδυνος σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή (Retnakaran & Shan 2009). Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση εννέα μελετών που περιελάμβαναν περισσότερες από 5 εκατομμύρια γυναίκες και >101.000 καρδιαγγειακά περιστατικά, τα άτομα με ΣΔ κύησης είχαν διπλάσιο κίνδυνο μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν ιστορικό διαβήτη (Kramer et al. 2019). Επιπροσθέτως, ο ΣΔ κύησης φαίνεται επίσης να αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό αυτής της διαταραχής. Ειδικά αλληλόμορφα αντιγόνου ανθρώπινου λευκοκυττάρου (DR3 ή DR4) μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1 μετά τον τοκετό, όπως και η παρουσία κυτταρικών αντισωμάτων νησίδων ή αντισωμάτων κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος ή του αντιγόνου ινσουλινώματος 2 (Ferber et al. 1999). Ο ΣΔ κύησης σε αδύνατες εγκύους, η ανάγκη για θεραπεία του ΣΔ κύησης με ινσουλίνη, η διαβητική κετοξέωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η υπεργλυκαιμία μετά τον τοκετό υποδηλώνουν επίσης προϋπάρχοντα μη αναγνωρισμένο διαβήτη τύπου 1 ή υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 (Järvelä et al. 2006).

Τέλος, όσον αφορά στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 2, οι ασθενείς με ΣΔ κύησης διέτρεχαν σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν επακόλουθο διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική γλυκαιμική εγκυμοσύνη. Το ποσοστό εμφάνισης ήταν 17% μέσα στα πρώτα πέντε χρόνια μετά τον τοκετό και περίπου 10% μετά από αυτό το διάστημα (Vounzoulaki et al. 2020). Η περίμετρος μέσης και ο δείκτης μάζας σώματος είναι τα ισχυρότερα ανθρωπομετρικά μέτρα που σχετίζονται με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με ΣΔ κύησης, όπως και σε αυτούς χωρίς ΣΔ κύησης (Bartiste-Roberts et al. 2009). Ο διαβήτης τύπου 2 αναπτύσσεται στο 50% έως 75% των ασθενών με παχυσαρκία ( $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30$  kg/m) και ιστορικό ΣΔ κύησης, έναντι λιγότερου από 25% εκείνων με ΣΔ κύησης που επιτυγχάνουν φυσιολογικό  $\Delta\text{Μ}\Sigma$  μετά τον τοκετό (O'Sullivan 1982). Άλλοι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η απαίτηση ινσουλίνης και η πρώιμη εγκυμοσύνη κατά τη στιγμή της διάγνωσης (δηλαδή λιγότερο από 24 εβδομάδες κύησης). Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και εμφανή διαβήτη αργότερα στη ζωή περιλαμβάνουν αυτοαντισώματα (π.χ. αποκαρβοξυλάση γλουταμινικού οξέος, αντιγόνο-2 ινσουλινώματος), υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα νηστείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά την πρώιμη περίοδο της λοχείας, υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας σε διάγνωση ΣΔ κύησης, ο αριθμός των μη φυσιολογικών τιμών στο τεστ ανοχής γλυκόζης, η νεογνική υπογλυκαιμία και ο ΣΔ κύησης σε περισσότερες από μία εγκυμοσύνες (Nicholson et al. 2008; Hiersch et al. 2020).

### **3. Επίδραση της κύησης στον ΣΔ**

#### **3.1. Η επίδραση στον μεταβολισμό**

Κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα εμφυτεύεται στη μήτρα της μητέρας και μεγαλώνει μέχρι τον τοκετό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενορχηστρωμένων πολυσυστημικών προσαρμογών στη φυσιολογία της μητέρας, συμπεριλαμβανομένων ανοσολογικών, ενδοκρινικών και μεταβολικών, καρδιαγγειακών, μυοσκελετικών και αναπνευστικών προσαρμογών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μεταβολικές αλλαγές που προκαλούνται από την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 απαιτούν πιο εντατική παρακολούθηση και πιο στενή ανάλυση της θεραπείας. Στο πρώτο τρίμηνο κύησης ανεπηρέαστης από ΣΔ, καθώς αυξάνεται ο όγκος του πλάσματος της μητέρας, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας μειώνεται λόγω της επίδρασης αραίωσης. Σε έγκυες γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 αυτή η μείωση μπορεί να είναι αμβλεία. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, η φυσιολογική αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και λιπόλυσης

ενισχύεται περαιτέρω σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 και μπορεί να μην συμβεί μεταγευματική καταστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης. Σε συνδυασμό με μειωμένη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης, αυτό προκαλεί υψηλότερες μεταγευματικές αυξήσεις γλυκόζης. Παρατηρούνται επίσης σημαντικές αλλαγές στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπιδίων (Nelson et al. 2010).

Η πρόσληψη γλυκόζης από τον πλακούντα και το έμβρυο είναι επίσης σημαντικές μεταβλητές που επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας. Η εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία αυξάνει τη χρήση εμβρυϊκής γλυκόζης και, μειώνοντας τη γλυκαιμία του εμβρύου, αυξάνει τη συγκέντρωση γλυκόζης στον πλακούντα, αυξάνοντας τη ροή γλυκόζης στο έμβρυο. Αυτό βοηθά στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης της μητέρας, ευνοώντας μια επίμονα υψηλή ροή γλυκόζης, ακόμη και όταν η γλυκόζη στο αίμα της μητέρας δεν είναι πολύ υψηλή. Αυτό ονομάζεται σύνδρομο «κλοπής γλυκόζης εμβρύου», στο οποίο ένα υπερινσουλιαιμικό μακροσωμικό έμβρυο προφανώς βοηθά στην εξασθένιση και την «ομαλοποίηση» της μητρικής γλυκόζης παρά τον ανεπαρκή μητρικό μεταβολικό έλεγχο. Αυτό παρέχει μια εξήγηση για το γιατί ορισμένες μητέρες με έμβρυα με όλα τα χαρακτηριστικά της διαβητικής εμβρυοπάθειας έχουν φαινομενικά καλό έλεγχο της γλυκόζης (Desoye & Nolan 2016).

### **3.2. Οι επιπτώσεις στο μικροαγγειακό σύστημα**

Στους ασθενείς με ΣΔ, η ενδοθηλιακή διαταραχή είναι πιθανόν να αποτελεί την αφετηρία για την ανάπτυξη αγγειακής φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης. Αυτή η πάθηση χαρακτηρίζεται από αγγειακή διαπερατότητα, συσσώρευση αιμοπεταλίων και αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου. Η αγγειακή φλεγμονή είναι κεντρικό σημείο στην πρόοδο καρδιαγγειακών παθήσεων σε διαβητικούς ασθενείς (Deedania & Srikanth 2008). Οι αλλαγές που επιφέρει μια εγκυμοσύνη στον οργανισμό μιας διαβητικής γυναίκας μπορεί να επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την κατάσταση του μικροαγγειακού της συστήματος.

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές που είναι τυπικές για ένα μακρύ ιστορικό διαβήτη, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και ιδιαίτερα η νεφροπάθεια, αποτελούν κίνδυνο για τις εγκύους καθώς μπορεί να επηρεάσουν την πορεία της κύησης και την περιγεννητική έκβαση. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση μιας εγκυμοσύνης στην ανάπτυξη και το ρυθμό εξέλιξης της υποκείμενης αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη

τύπου 1. Η πλειοψηφία αυτών ανέφερε επιδείνωση της πάθησης κατά την εγκυμοσύνη και σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα, η επιδείνωση εξελίχθηκε σε πολλαπλασιαστική νόσο που απαιτούσε φωτοπηξία. Οι αρνητικές επιπτώσεις σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται να υποχώρησαν μετά το πέρας της εγκυμοσύνης (Klein et al. 1990; Chew et al. 1993; Axer-Siegel et al. 1996). Στην κλινική μελέτη της Ερευνητικής Ομάδας Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη εξετάστηκαν γυναίκες οι οποίες πριν τη σύλληψη ήταν είτε σε εντατικό είτε σε συμβατικό θεραπευτικό πρόγραμμα και οι τιμές γλυκόζης στο αίμα τους ήταν κοντά στο φυσιολογικό εύρος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις δύο ομάδες υπήρχε αύξηση της προόδου της αμφιβληστροπάθειας, εντονότερη στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας, η οποία μάλιστα επέμεινε για ένα χρόνο μετά τον τοκετό. Επίσης, παρατηρήθηκε επιδείνωση της νεφροπάθειας, αυτή τη φορά εντονότερη στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν εντατική θεραπεία (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 2000).

#### **4. Διάγνωση-Θεραπεία-Πρόληψη Σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση**

##### **4.1. Έλεγχος ΣΔ στην κύηση-Διάγνωση**

Οι έγκυες γυναίκες με ΣΔτ1, ΣΔτ2 και ΣΔ κύησης έχουν όλες έναν στόχο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: τη διατήρηση της φυσιολογικής γλυκόζης. Οι γυναίκες που αναπτύσσουν μια παροδική ανωμαλία της ανοχής στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή που αναπτύσσουν ΣΔ κύησης, πρέπει να αναγνωρίζονται αποτελεσματικά και αξιόπιστα. Υπήρξε μεγάλη συζήτηση σχετικά με τις κατάλληλες καθολικές κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο και τη διάγνωση του ΣΔ κύησης. Το 2010, η Διεθνής Ένωση Ομάδων Μελέτης για τον Διαβήτη και την Εγκυμοσύνη, μια διεθνής συναινετική ομάδα με πολλαπλούς μαιευτικούς, παιδιατρικούς, διαβητικούς και επιδημιολογικούς εκπροσώπους, συμφώνησε για καθολικές κατευθυντήριες γραμμές προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης καθώς και νέα ορολογία (IADPSG 2010).

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Ένωσης Ομάδων Μελέτης για τον Διαβήτη και την Εγκυμοσύνη για τη διάγνωση του ΣΔ κύησης συνιστούν ένα τεστ ανοχής γλυκόζης από του στόματος (OGTT) 1 σταδίου 75 g και βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από τη Μελέτη Παρακολούθησης HAPO. Εάν η ασθενής έχει 1 ή περισσότερες τιμές που υπερβαίνουν το όριο, προσδιορίζεται ότι έχει ΣΔ κύησης. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος γίνεται γενικά περίπου στην 28η εβδομάδα κύησης (Seely & Powe, 2022). Ωστόσο, με την παλιά διαγνωστική διαδικασία των 2 σταδίων, η διάγνωση και η θεραπεία συχνά καθυστερεί μέχρι την 30<sup>η</sup>-34<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, πολύ αφότου τα αποτελέσματα της υπεργλυκαιμίας έχουν αρχίσει να προκαλούν μακροσωμία. Για το λόγο αυτό, η IADPSG συνιστά τον προσυμπτωματικό έλεγχο ατόμων σε κίνδυνο κατά την πρώτη τους προγεννητική επίσκεψη. Το IADPSG συνιστά τον έλεγχο όλων των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο για εκδήλωση ΣΔ κύησης κατά την αρχική τους προγεννητική επίσκεψη και ξανά στις 24-28 εβδομάδες κύησης εάν η πρώτη δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου ήταν φυσιολογική. Μόνο οι γυναίκες χωρίς κίνδυνο ΣΔ κύησης θα πρέπει να περιμένουν να υποβληθούν σε προληπτικό έλεγχο στις 24-28 εβδομάδες κύησης. Η διάγνωση του εμφανούς διαβήτη μπορεί να γίνει σε γυναίκες που πληρούν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια κατά την αρχική τους προγεννητική επίσκεψη:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 126 mg/dL (7,0 mmol/L), ή
- Hb A1c 6,5% που μετρήθηκε με χρήση τυποποιημένης ανάλυσης ή
- Τυχαία γλυκόζη πλάσματος 200 mg/dL (11,1 mmol/L) που επιβεβαιώνεται από αυξημένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας ή Hb A1c (Koning et al. 2018) .

Το σκεπτικό για την ανάπτυξη του διαγνωστικού όρου έκδηλος διαβήτης ήταν να διαφοροποιηθούν οι γυναίκες που έχουν διαβήτη από αυτές που δεν έχουν διαγνωστεί πριν από τη σύλληψη. Είναι σημαντικό να διακριθεί αυτός ο υποπληθυσμός γυναικών επειδή πιθανότατα θα χρειαστούν ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προσεκτική φροντίδα μετά τον τοκετό. Επιπλέον, περίπου το 10% των γυναικών που παλαιότερα ταξινομήθηκαν ως ΣΔ κύησης έχουν κυκλοφορούντα αντισώματα κυττάρων νησίδων. Αυτές οι γυναίκες μπορεί να έχουν μια «αδρανή» μορφή ΣΔ1. Εμφανίζονται συγκεκριμένα αλληλόμορφα HLA (DR3 ή DR4) που προδιαθέτουν τις γυναίκες για την ανάπτυξη ΣΔ1 μετά

τον τοκετό, όπως και η παρουσία αντισωμάτων κυττάρων νησίδων. Ορισμένοι ειδικοί υποστηρίζουν ότι εάν 1 στις 10 γυναίκες μπορεί να αναπτύξει αντισώματα κυττάρων νησίδων, ο καθολικός έλεγχος είναι δικαιολογημένος σε αυτόν τον υποπληθυσμό. Οι επικριτές υποστηρίζουν ότι αυτή η στρατηγική δεν είναι οικονομικά αποδοτική και δεν θα αλλάξει την έκβαση επειδή δεν υπάρχει θεραπεία για τον ΣΔ1, ακόμη και με έγκαιρη διάγνωση. Εναλλακτικά, οι γυναίκες που αναγνωρίζονται μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμεύσουν ως μελλοντικοί συμμετέχοντες στην έρευνα για δοκιμές που επικεντρώνονται στην πρωτογενή πρόληψη του ΣΔ1 (Rubinstein et al. 1986).

Τα επιχειρήματα κατά του νέου 75-g OGTT περιλαμβάνουν την ανησυχία ότι οι νέες καθολικές κατευθυντήριες γραμμές θα προσδιορίσουν πολλές περισσότερες γυναίκες με ΣΔ κύησης και ότι αυτές οι γυναίκες θα υποβληθούν σε αυξημένη παρέμβαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, όπως πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή. Τα στοιχεία από τη μελέτη HAPO υποδηλώνουν ότι ο επιπολασμός του διαβήτη είναι στην πραγματικότητα πιο κοντά στο 18% του γενικού πληθυσμού. Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων που καταδεικνύουν τις βλαβερές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε βρέφη διαβητικών μητέρων και η έγκαιρη και ακριβής αναγνώριση των γυναικών σε κίνδυνο προσφέρει την ευκαιρία για πρόληψη μακροχρόνιων συνεπειών σε αυτά τα παιδιά. Στην πραγματικότητα, σύμφωνα με ορισμένους ειδικούς, το νέο 75-g OGTT εξακολουθεί να στερείται διαγνωστικής ευαισθησίας και θα οδηγήσει σε υποδιάγνωση του διαβήτη στις γυναίκες (Coustan et al. 2011).

Η υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη, ακόμη και στο προδιαβητικό εύρος, σχετίζεται με νεογνική μακροσωμία και αυξημένες συγκεντρώσεις C-πεπτιδίου. Η έκθεση του νεογνού σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία. Οι γυναίκες με ΣΔ κύησης έχουν 60% πιθανότητα να αναπτύξουν ΣΔ2 αργότερα στη ζωή τους, με ετήσιο κίνδυνο περίπου 10% (KC et al. 2015). Το προληπτικό και διαγνωστικό τεστ που αναπτύχθηκε από τους O'Sullivan και Mahan σχεδιάστηκε για να εντοπίσει γυναίκες που διέτρεχαν τουλάχιστον 10% κίνδυνο ανά έτος να αναπτύξουν ΣΔ2 (O'Sullivan & Mahan 1964). Ωστόσο, δεδομένα από αυτές τις οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου, που ακολουθούνται από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που αποτυγχάνουν στον έλεγχο γλυκόζης αλλά περνούν το 3-ωρο OGTT έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ2 σχεδόν ίσο με αυτόν των γυναικών με ΣΔ κύησης (ADA 2015).



Όλοι αυτοί οι επιτακτικοί λόγοι δείχνουν ότι η έγκαιρη και ακριβής αναγνώριση των εγκύων γυναικών με ΣΔ κύησης θα επιτρέψει στους γιατρούς να τροποποιήσουν τις διατροφικές συστάσεις για τη βελτιστοποίηση της διατροφής σε αυτόν τον πληθυσμό και την πρόληψη βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών.

#### **4.2. Θεραπεία**

Η αποτελεσματική θεραπεία του ΣΔ κύησης απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει την εκπαίδευση της ασθενούς, ώστε να είναι σε θέση να ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα της, την παρακολούθηση και παρέμβαση του διατροφικού πλάνου, αλλαγές στον τρόπο ζωής και τον έλεγχο της αύξησης βάρους λόγω εγκυμοσύνης. Το ενθαρρυντικό σημείο είναι ότι το 70-85% των κλινικών περιπτώσεων με διεγνωσμένο ΣΔ κύησης μπορεί να διαχειριστεί μόνο με διατροφική παρακολούθηση και αλλαγές στην καθημερινότητα χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, το υπόλοιπο 15-30% θα χρειαστεί χορήγηση φαρμάκων, τα οποία περιλαμβάνουν ινσουλίνη καθώς και από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες (Johns et al. 2018).

Η διατροφή που πρέπει να ακολουθείται από διαβητικές εγκύους διαμορφώνεται με τη βοήθεια αρμόδιων ειδικών έτσι ώστε να διατηρείται υπό έλεγχο το βάρος της ασθενούς, αλλά και ταυτόχρονα να ρυθμίζονται αυστηρά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος μέσω των τροφών που

καταναλώνει. (Lende & Rijhsinghani 2020). Υπάρχουν αρκετές συστάσεις από αρμόδιους οργανισμούς, όπως το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη και το Ινστιτούτο Ιατρικής, σχετικά με τη βέλτιστη διατροφή που πρέπει να ακολουθούν οι διαβητικές έγκυες γυναίκες, οι οποίες είναι κατά μέσο όρο σύμφωνες (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics 2018). Συγκεκριμένα, προτείνεται η ημερήσια πρόσληψη θερμίδων να κατανέμεται σε περίπου 40% υδατανθράκων, 20% πρωτεΐνης και 30-40% υγιών λιπών. Μάλιστα, προτιμάται οι υδατάνθρακες να περιέχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, έτσι ώστε να ελαττώνεται η μεταγευματική υπεργλυκαιμία και να μην απαιτείται ινσουλίνη (Han et al. 2017). Όσον αφορά στις πρωτεΐνες δεν θα πρέπει να γίνεται υπερβολική κατανάλωσή τους πέραν του συνιστώμενου 20, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό βάρος γέννησης του εμβρύου (Hernandez et al. 2018).

Σε συνδυασμό με την ελεγχόμενη διατροφή συστήνεται και η προσθήκη άσκησης και σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα των εγκύων, καθώς συμβάλλει αποτελεσματικά στον έλεγχο της διατήρησης του σωματικού βάρους και των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Ακόμα, μπορεί και να μειώσει τον κίνδυνο επιλόχειας κατάθλιψης (Berghella & Saccone 2017). Οι τρέχουσες συστάσεις είναι 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση για 5 ημέρες την εβδομάδα, ενώ όταν δεν είναι δυνατή η εκτέλεση μέτριων ασκήσεων, αυτές μπορούν να αντικατασταθούν με ελαφρές ασκήσεις, όπως βόλτες μετά το γεύμα για 10-15 λεπτά (Ming et al. 2018).

Από φαρμακευτικής άποψης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ινσουλίνη έχει το πιο ασφαλές προφίλ. Οι από του στόματος παράγοντες που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνουν σουλφονουρία, όπως η γλυβουρίδη (επίσης γνωστή ως γλιβενκλαμίδη), καθώς και η μετφορμίνη. Στις ΗΠΑ, τόσο η Ένωση Διαβήτη όσο και Ένωση Μαιευτικής και Γυναικολογίας συνιστούν την ινσουλίνη ως την πρώτη γραμμή για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ κύησης. Η ινσουλίνη είναι ένα μεγάλο μόριο και δεν διαπερνά τον πλακούντα, ενώ η μετφορμίνη και η γλυβουρίδη έχει αποδειχθεί ότι διαπερνούν τον πλακούντα και εισέρχονται στο έμβryo (ADA 2020; Durnwald, 2022).

### **4.3. Πρόληψη**

Αν και υπάρχουν μέθοδοι παρέμβασης και θεραπείας του ΣΔ κύησης, είναι διαθέσιμος και ένας αριθμός παρεμβάσεων που συμβάλλουν στην πρόληψη της εκδήλωσης αυτής της ασθένειας, καθώς ως γνωστόν “*το προλαμβάνειν κρείττον εστί του θεραπεύειν*”. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (π.χ. τροποποίηση διατροφής, άσκηση) στοχεύουν σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ κύησης, ιδιαίτερα σε άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα και σε άτομα με ιστορικό ΣΔ σε προηγούμενη εγκυμοσύνη. Ο στόχος της παρέμβασης στον τρόπο ζωής είναι η απώλεια βάρους που οδηγεί σε βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η διακοπή του καπνίσματος είναι επίσης μια αλλαγή της καθημερινότητας που θα πρέπει να ενθαρρύνεται σε όλους τους ασθενείς. Αν και συχνά η διακοπή του σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ κύησης και έχει πολλαπλά οφέλη για τη μητέρα και το έμβρυο (Durnwald 2022).

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών, οι προσπάθειες για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ κύησης μπορεί να είναι ευεργετικές. Συγκεκριμένα, σε άτομα με υψηλότερο αρχικό κίνδυνο ΣΔ κύησης, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής θα μπορούσαν να μειώσουν την πιθανότητα εκδήλωσης κατά περίπου 20% σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα (Guo et al. 2019). Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν: τροποποίηση του διατροφικού πλάνου, αυξημένη άσκηση ή και τα δύο, ιδανικά ξεκινώντας πριν από την εγκυμοσύνη και συνεχίζοντας σε όλη την κύηση, άσκηση με την κατάλληλη ένταση και συχνότητα (π.χ. μέτρια ένταση για 50 έως 60 λεπτά τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης), και διαχείριση της πρόσληψης βάρους κατά την κύηση ώστε να μην υπερβαίνει τις τυπικές ιατρικές συστάσεις. Οι ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι φαίνεται να ωφελούνται από την απώλεια βάρους πριν από τη σύλληψη (Magro-Malosso et al. 2019), ωστόσο η έναρξη ενός μέτριου προγράμματος άσκησης στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης φαίνεται να είναι ανεπαρκής για να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κύησης (Poston et al. 2015). Σχετικά με τη διατροφή δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη και βέλτιστη έως τώρα, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να μαρτυρούν ότι η διατροφή που εστιάζει στα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και τα ψάρια, με χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, επεξεργασμένα δημητριακά και γαλακτοκομικά υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κύησης (Rogozinińska et al. 2015).

Εκτός από την αλλαγή του τρόπου ζωής για την πρόληψη του ΣΔ κύησης έχουν γίνει αρκετές έρευνες και για την αποτελεσματικότητα χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η επίδραση της χρήσης προβιοτικών από εγκυμονούσες και αποδείχθηκε αναποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου για ΣΔ κύησης, ενώ φάνηκε να είναι υπεύθυνη για την πρόκληση προεκλαμψίας (Davidson et al. 2021). Μια ουσία που προτάθηκε για πρόληψη ήταν η μετφορμίνη. Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή μετφορμίνης για την πρόληψη του διαβήτη σε άτομα υψηλού κινδύνου, στο Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη, έδειξε μεγάλο όφελος σε ασθενείς με προηγούμενο ΣΔ κύησης, αλλά το αν αυτό το εύρημα ισχύει για ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι λιγότερο σίγουρο (Aroda et al. 2015). Αν και οι μελέτες για τη χρήση μετφορμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών υποστήριξαν τη μετφορμίνη για την πρόληψη του ΣΔ κύησης (Glueck et al. 2002; Glueck et al. 2008), μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 257 ασθενείς που είχαν 273 εγκυμοσύνες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και έλαβαν τυχαία μετφορμίνη (2000 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο από το πρώτο τρίμηνο έως τον τοκετό δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό του ΣΔ κύησης μεταξύ των ομάδων (μετφορμίνη 17,6% έναντι εικονικού φαρμάκου 16,9%) (Vanky et al. 2010). Επιπλέον, δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές που συνέκριναν τη χρήση μετφορμίνης με εικονικό φάρμακο σε έγκυες με παχυσαρκία δεν έδειξαν ούτε αυτή τη φορά σημαντική μείωση στο ποσοστό του ΣΔ κύησης (Syngelaki et al. 2016; Chiswick et al. 2015).

Τέλος, η μυοϊνσιτόλη είναι ένα σάκχαρο φυσικής προέλευσης που συναντάται σε φρούτα, φασόλια, δημητριακά και ξηρούς καρπούς και μπορεί να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τυχαιοποιημένες μελέτες όπου έγινε χορήγηση συμπληρωμάτων μυοϊνσιτόλης προγεννητικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίασαν αντιφατικά ευρήματα σχετικά με τη μείωση την εκδήλωσης ΣΔ κύησης (Godfrey et al. 2021). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 5 μελετών ανέφερε μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κύησης (Zhang et al. 2019). Παρόλα αυτά είναι αναγκαία η πραγματοποίηση πολλών κλινικών δοκιμών για να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια χρήσης και η αποτελεσματικότητα πριν τη σύστασή της σε ασθενείς.

#### **4.4. Οδηγίες μέχρι την επόμενη κύηση σε γυναίκες με ΣΔ**

Ένας τομέας, ο οποίος παραμένει αμφιλεγόμενος και είναι ιδιαίτερα σχετικός με τις γυναίκες με διαβήτη, είναι ο χρόνος οποιασδήποτε επόμενης εγκυμοσύνης. Στο παρελθόν,

θεωρούνταν συχνά ότι μετά από απώλεια εγκυμοσύνης, η καλύτερη λύση ήταν μια ταχεία εγκυμοσύνη «αντικατάστασης». Πιο πρόσφατα, οι ιατρικές συμβουλές έχουν προτείνει μια καθυστέρηση για τη σωματική και συναισθηματική αποκατάσταση, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να συνιστά καθυστέρηση τουλάχιστον 6 μηνών μετά από μια αποβολή (W.H.O. 2005). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν στοιχεία που να υποστηρίζουν μια τέτοια καθυστέρηση, ενώ εκτιμάται ότι απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση. Μελέτες δείχνουν ότι οι περισσότερες γυναίκες που βιώνουν απώλεια εγκυμοσύνης θα μείνουν ξανά έγκυες, πολλές μέσα σε 12 μήνες. Οι γονείς μπορεί να αναζητήσουν πληροφορίες από επαγγελματίες υγείας σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο μιας επόμενης εγκυμοσύνης, αλλά μπορούν να λάβουν αντικρουόμενες συμβουλές. Η ποιοτική έρευνα με τους γονείς δείχνει ότι πολλοί σκέφτονται μια περαιτέρω εγκυμοσύνη πολύ γρήγορα, μερικές φορές εντός ημερών από την απώλεια, αν και οι αποφάσεις για να προχωρήσουν μπορεί να διαφέρουν. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι πατέρες μπορεί να είναι πιο απρόθυμοι από τις μητέρες να ξεκινήσουν μια επόμενη εγκυμοσύνη. Παρόλο που η απόφαση για το εάν και πότε θα προχωρήσουν σε επόμενη εγκυμοσύνη είναι προσωπική, οι γονείς απαιτούν πληροφορίες βασισμένες σε στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους υποτροπής και πώς να ελαχιστοποιήσουν αυτούς τους κινδύνους. Καμία προηγούμενη μελέτη σε αυτόν τον τομέα δεν έχει επικεντρωθεί ειδικά στην εμπειρία των γυναικών με διαβήτη (Holling et al. 1998; Kim et al. 2006). Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης των ανεπιθύμητων εκβάσεων με τροποποιήσιμους παράγοντες όπως ο γλυκαιμικός έλεγχος και η υψηλή δόση φυλλικού οξέος, υπάρχει σαφής ανάγκη φροντίδας κατά τη μεταγεννητική περίοδο για συντονισμό με τη μεταγεννητική αντισύλληψη ή/και υποστήριξη για την προετοιμασία για εγκυμοσύνη. Απαιτείται επιδέξια επικοινωνία για να υποστηριχθούν οι γονείς και να λάβουν τις δικές τους αποφάσεις. Ο υποβέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος είναι ένας βασικός παράγοντας που οδηγεί στον υπερβολικό κίνδυνο εμβρυϊκής απώλειας και συγγενών ανωμαλιών, και επομένως θεωρητικά, οι βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο μεταξύ της εγκυμοσύνης και η προσοχή στη βελτιστοποίηση άλλων παραγόντων κινδύνου, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη μείωση των κινδύνων σε επόμενες εγκυμοσύνες (Kim et al. 2004).

## **5. Ο ρόλος της μαιευτικής παρακολούθησης**

### **5.1. Διαχείριση φροντίδας πριν την κύηση**

Η εγκυμοσύνη αποτελεί πρόκληση για τις γυναίκες με ΣΔ , καθώς η υπεργλυκαιμία σε οποιοδήποτε στάδιο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο/νεογνό. Η πρώιμη εγκυμοσύνη (τις πρώτες 6-7 εβδομάδες) είναι ιδιαίτερα κρίσιμη, καθώς αυτή είναι η στιγμή που εμφανίζεται η οργανογένεση. Η υπεργλυκαιμία στην αρχή της εγκυμοσύνης, η έλλειψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και η λήψη δυνητικά επιβλαβών φαρμάκων για τον διαβήτη, μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένα ποσοστά συγγενών δυσπλασιών. Επιπλέον, πριν από τις 8 εβδομάδες της κύησης, οι γυναίκες μπορεί να μην έχουν ακόμη συνειδητοποιήσει ότι είναι έγκυες και ως εκ τούτου να μην ενεργούν για να βελτιώσουν τις συνθήκες (Reece & Homko 2007). Έτσι, οι κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ινστιτούτου Αριστείας Υγείας και Φροντίδας συνιστούν ότι όλες οι γυναίκες με διαβήτη χρειάζονται είτε ασφαλή αποτελεσματική αντισύλληψη για να αποφύγουν μια ακούσια εγκυμοσύνη είτε φροντίδα πριν από την εγκυμοσύνη για τη μείωση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον διαβήτη πριν από τη σύλληψη. Τα οφέλη της φροντίδας πριν από την εγκυμοσύνη είναι καλά τεκμηριωμένα, με λιγότερες δυσμενείς εκβάσεις για τη μητέρα και το έμβρυο, μεταξύ των γυναικών που είναι προετοιμασμένες για εγκυμοσύνη σε σύγκριση με εκείνες που δεν είναι (Wu et al. 2020). Ωστόσο, λιγότερες από τις μισές γυναίκες με ΣΔ λαμβάνουν φροντίδα πριν από την εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 είναι πιο πιθανό να λάβουν 5 mg φυλλικού οξέος πριν από την εγκυμοσύνη (41,8% έναντι 22,8%) και λιγότερο πιθανό να λάβουν δυνητικά επιβλαβή φάρμακα (στατίνη και/ή αναστολέας ΜΕΑ 1,8% έναντι 13,0%), σε σχέση με τις γυναίκες με ΣΔ τύπου 2. Ο στόχος γλυκαιμικού ελέγχου του μέσου όρου των επιπέδων γλυκόζης HbA1c<48 mmol/mol (6,5%) επιτυγχάνεται μόνο από μια μειοψηφία γυναικών με ΣΔ . Οι γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 έχουν περισσότερες από διπλάσιες πιθανότητες να επιτύχουν αυτόν τον στόχο (38,1% έναντι 14,9%) από τις γυναίκες με ΣΔ τύπου 1. Οι γυναίκες με μεγαλύτερα επίπεδα κοινωνικής στέρησης είναι λιγότερο πιθανό να επιτύχουν αυτόν τον στόχο. Ανησυχητικό είναι ότι το 12,5% των γυναικών με ΣΔ τύπου 1 και το 7,4% των γυναικών με ΣΔ τύπου 2 έχουν επίπεδα HbA1c>86 mmol/mol, με κίνδυνο ~ 10% για σοβαρή δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι συνέπειες αυτών των ευρημάτων είναι ότι, αν και οι γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 έχουν καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης, οι συμπεριφορές τους σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, τη χρήση δυνητικά επιβλαβών φαρμάκων και την καθυστερημένη παρουσία για προγεννητική φροντίδα υποδηλώνουν ότι συχνά δεν είναι καλά ενημερωμένες για τους κινδύνους του ΣΔ και πώς μπορούν να προετοιμαστούν για μια εγκυμοσύνη (Newman et al. 2021; Ecker & Powe, 2022).

## **5.2. Διαχείριση φροντίδας κατά τη διάρκεια της κύησης**

Ο έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα σχετίζεται με μείωση των μητρικών και νεογνικών επιπλοκών. Οι ακρογωνιαίοι λίθοι του άριστου γλυκαιμικού ελέγχου είναι η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος από την ίδια την ασθενή και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος των επιπέδων γλυκόζης (Hb A1c) και αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για την ασφαλή και αποτελεσματική ρύθμιση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και την πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Οι ειδικοί συνιστούν η μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα με το δάχτυλο να γίνεται 6-8 φορές την ημέρα συγκεκριμένα, το πρωί (νηστεία), πριν από το γεύμα, 1 ώρα μετά την έναρξη κάθε γεύματος (μεταγευματική γλυκόζη) και πριν τον ύπνο. Στην εγκυμοσύνη, η μεταγευματική γλυκόζη ορού κορυφώνεται περίπου 1 ώρα μετά το γεύμα. Η γλυκόζη αίματος νηστείας και πριν από το γεύμα πρέπει να είναι 90 mg/dL (5,0 mmol/L) και η μεταγευματική γλυκόζη πρέπει να είναι 120 mg/dL (6,7 mmol/L) (Scott et al. 2020).

Η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τον ορισμό της νορμογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της καθημερινής ρουτίνας και των γευμάτων είναι επιτακτική. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να τροποποιήσουν την περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες στο γεύμα τους για να επιτύχουν αυτούς τους στόχους. Όταν δίνεται στις γυναίκες ο ορισμός της νορμογλυκαιμίας, μπορούν συχνά να αυτοεκπαιδεύονται και να τροποποιούν τις δικές τους δίαιτες ανάλογα. Εκτός ορισμένων περιπτώσεων, οι περισσότερες έγκυες γυναίκες είναι αφοσιωμένες στην επίτευξη της νορμογλυκαιμίας και είναι πρόθυμες να πραγματοποιούν μετρήσεις γλυκόζης αίματος με το δάχτυλο 6-8 φορές την ημέρα. Οι έγκυες γυναίκες με ΣΔ1 ελέγχουν τη γλυκόζη στο αίμα τους ακόμα και 10-15 φορές την ημέρα (Murphy et al. 2008). Εάν οι έγκυες γυναίκες δεν είναι σε θέση να επιτύχουν νορμογλυκαιμία ή παρουσιάζουν σοβαρή υπογλυκαιμία, η αυτομέτρηση των επιπέδων γλυκόζης μπορεί να συνδυαστεί με μια συνεχή παρακολούθηση γλυκόζης (CGM). Το CGM έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλές στην εγκυμοσύνη και στην περίπτωση του ΣΔ1, η χρήση του σχετίζεται με βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο (O'Malley et al. 2021).

Ο καθορισμός του σωστού χρόνου τοκετού είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την διαβητική μητέρα και το νεογνό. Σκοπός μας είναι η γέννηση ενός υγιούς νεογνού κολπικά (Bechmann et al 2002). Ο προγραμματισμένος τοκετός της διαβητικής μητέρας στις 38 εβδομάδες της κύησης ή και νωρίτερα ήταν σύνηθες φαινόμενο με αποτέλεσμα πολλά νεογνά να πεθαίνουν από σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας λόγω ανωριμότητας πνευμόνων.

Κολπικός τοκετός μπορεί να πραγματοποιηθεί σε απουσία σοβαρών μαιευτικών ενδείξεων όπως είναι η προεκλαμψία, σε πολύτοκο με μη βεβαρημένο ιστορικό, σε έμβρυο με κανονικό βάρος, σε εμπέδωση της προβάλλουσας μοίρας του εμβρύου και σε ενδομήτριο θάνατο. Αντίθετα, καισαρική τομή προτείνεται σε έμβρυο με σωματικό βάρος πάνω από 4100gr, σε ισχιακή προβολή και σε προηγηθείσα καισαρική τομή. (Ιατράκης και συν.2010)

### **5.3. Διαχείριση φροντίδας μετά τον τοκετό**

Η γλυβουρίδη και η μετφορμίνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε γυναίκες με ΣΔ2. Αντίθετα, η ινσουλίνη θα πρέπει να συνεχιστεί. Ο θηλασμός βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης της μητέρας και επομένως μπορεί να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής ανοχής γλυκόζης μετά τον τοκετό, ειδικά εάν η γυναίκα θηλάζει κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο θηλασμός μείωσε τη μακροχρόνια επίπτωση του ΣΔ2 μετά από διάγνωση ΣΔ κύησης σε σύγκριση με τον μη θηλασμό (Tigas et al. 2002). Η υψηλότερη ένταση γαλουχίας και η μεγαλύτερη διάρκεια συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον κίνδυνο, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους και μετά από προσαρμογή για παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2 (κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, προγεννητική μεταβολική κατάσταση και πορεία, περιγεννητική έκβαση, συμπεριφορές τρόπου ζωής) (Gunderson et al. 2015).

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως ο θηλασμός μπορεί να προκαλέσει απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία για τις θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν ινσουλίνη, ειδικά εκείνες με ΣΔ1. Οι γυναίκες που θηλάζουν και λαμβάνουν μια μορφή βασικής ινσουλίνης πρέπει είτε να μειώσουν τον βασικό ρυθμό τους κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, είτε να τρώνε ένα σνακ που περιέχει υδατάνθρακες πριν από το θηλασμό. Επίσης, θα πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένες σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ώστε να



μπορούν να δημιουργήσουν ένα περιβάλλον θηλασμού που είναι ασφαλές τόσο για αυτές όσο και για το νεογνό. Γυναίκες με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1 που μπορεί να είναι φορείς των HLA-DR3 και -DR4 θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τα ιατρικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η βρεφική τροφή που προέρχεται από αγελαδινό γάλα μπορεί να σχετίζεται με τον ΣΔ1 διεγείροντας το σχηματισμό αντισωμάτων στα κύτταρα. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν να αποφεύγονται τελείως τα υποκατάστατα μητρικού γάλακτος με βάση τα βοοειδή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής των βρεφών σε αυτές τις περιπτώσεις. Εάν απαιτείται χορήγηση υποκατάστατου μητρικού γάλακτος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προϊόντα με βάση τη σόγια (Yahaya & Shemishere 2020).

## 6. Συμπεράσματα

Η νόσος του ΣΔ αποτελεί μια μεταβολική νόσο, που περιλαμβάνει ακατάλληλα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Οι γνωστότεροι τύποι διαβήτη είναι ο τύπος 1 και ο τύπος 2, που προκαλούνται από τη διαταραγμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης. Ωστόσο, υπάρχει και ο ΣΔ κύησης, που αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της εγκυμοσύνης, στην οποία αναπτύσσεται αυθόρμητη υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τέλος, υπάρχουν και διάφοροι άλλοι τύποι που προκαλούνται από διαταραχές λειτουργίας των β-κυττάρων, παγκρεατοπάθειες, χημικές ή φαρμακευτικές ουσίες.

Ο επιπολασμός του ΣΔ κύησης έχει αυξηθεί κατά περισσότερο από 30% μέσα σε μία με δύο δεκαετίες σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυσσόμενων χωρών, διαμορφώνοντας έτσι μια αναδύομενη παγκόσμια επιδημία. Σχετίζεται άμεσα με σοβαρά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία, όπως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομεταβολικών και μεταβολικών διαταραχών αργότερα στη ζωή τόσο στις γυναίκες όσο και στους απογόνους τους. Γι' αυτό το λόγο, κρίσιμης σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωσή του κατά την κύηση, έτσι ώστε η μητέρα να λάβει την απαραίτητη καθοδήγηση και φροντίδα και να φέρει στον κόσμο ένα υγιές νεογνό, χωρίς να κινδυνέψει η υγεία κανενός από τους δυο. Σε περιπτώσεις που η γυναίκα πάσχει από διαβήτη πριν τη σύλληψη σημαντικό είναι να υιοθετήσει έναν τρόπο ζωής (διατροφή, άσκηση, τακτικός έλεγχος επιπέδων γλυκόζης στο αίμα) που θα βελτιώσει όσο το δυνατόν την υπεργλυκαιμία, προκειμένου να κυοφορήσει. Σε περιπτώσεις, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης,

που οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής δεν επιφέρουν τις επιθυμητές αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας πρέπει να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή. Μέχρι σήμερα η χρήση ινσουλίνης είναι η προτιμητέα αγωγή που ακολουθείται καθώς θεωρείται μη βλαβερή για το νεογνό, ενώ ταυτόχρονα είναι αποτελεσματική για την πάθηση της μητέρας.

## 8. Βιβλιογραφία

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38, S8–S16.

American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care*, 2020, 43 (Suppl. 1), S183–S192.

Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*, 2008, 31, 2288–2293.

Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100, 1646.

Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen A, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*, 1996, 103, 1815–1819.

Balasubramanyam A. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Wolters Kluwer, 2022. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Bao W, Bowers K, Tobias DK, Olsen SF, Chavarro J, Vaag A, et al. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*, 2014, 99, 1378–1384.

Bao W, Michels KB, Tobias DK, Li S, Chavarro JE, Gaskins AJ, et al. Parental smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes in the daughter. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(1), 160–169.

Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med*, 2009, 122, 207.

Beckmann CR, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WNP. *Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2017, 216, 335–337.

Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am. J. Clin. Nutr*, 2012, 95, 446–453.

Caughey AB. Gestational diabetes mellitus: Obstetric issues and management. Wolters Kluwer, 2022. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus— present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(4), 228–236.

Chew EY, Rand L, Mills JL, Simpson JL, Metzger BE, Homes LB, et al. Diabetes in Early Pregnancy Study: National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, 1993, 18, 631–637.

Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3, 778.

Cianni GD, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru T, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 62(2), 131-137.

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2018, 131, e49–e64.

Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The HAPO Study: Paving the Way for New Diagnostic Criteria For GDM. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(6), 654.e1–654.e6.

Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol*, 181(199), 798–802.

Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, et al. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4, CD009951.

Deedwania P, Srikanth S. Diabetes and vascular disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2008, 6(1), 127–138.

Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*, 2016, 59(6), 1089–1094.

Dionne G, Boivin M, Seguin JR, et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*, 2008, 122(5), e1073–1079.

Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007, 34(2), 293–307.

Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention. *UpToDate* 2022.

Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Wolters Kluwer, 2022. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Ecker JL & Powe CE. Pregestational (preexisting) diabetes mellitus: Obstetric issues and management. Wolters Kluwer, 2022. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Fadl H, Magnuson A, Östlund I, et al. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population-based case-control study. *BJOG*, 2014, 121, 1530.

Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 2342.

Freinkel N Banting lecture 1980. of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 1980, 29(12), 1023–1035.

Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203, 467e1.

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2002; 77, 520.

Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2008, 89, 625.

Godfrey KM, Barton SJ, El-Heis S, et al. Myo-Inositol, Probiotics, and Micronutrient Supplementation from Preconception for Glycemia in Pregnancy: NiPPeR International Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2021, 44, 1091.

Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2), 176–185.

Guedes M, Canavarro MC. Characteristics of primiparous women of advanced age and their partners: a homogenous or heterogenous group? *Birth*, 2014, 41, 46–55.

Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, et al. Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2015, 163, 889.

Guo XY, Shu J, Fu XH, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG*, 2019, 126, 311.

Han S, Middleton P, Van Ryswyk ES, Crowther CA. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2017, 2(2), CD009275.

Hedderson M. et al. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*, 2012, 35, 1492–1498.

Hernandez TL, Mande A, Barbour LA. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2018, 145, 39–50.

Hirsch L, Shah BR, Berger H, et al. Oral Glucose Tolerance Test Results in Pregnancy Can Be Used to Individualize the Risk of Future Maternal Type 2 Diabetes Mellitus in women with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2021; 44, 1860.

Holing E, Beyer C, Brown Z, Connell F: Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care*, 1998, 216, 889–895.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, 33(3), 676–682.

Jaddoe VWV, de Jonge LL, van Dam RM, Willett WC, Harris H, Stampfer MJ, et al. Fetal exposure to parental smoking and the risk of type 2 diabetes in adult women. *Diabetes Care*, 2014, 37(11), 2966-2973.

Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P, et al. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*, 2006, 29, 607.

Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol. Metab*, 2018, 29, 743–754.

KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66, 14-20.

Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*, 2013, 99, 1118.

Kim C, Ferrara A, McEwen LN, Marrero DG, Gerzoff R, Herman WH: Preconception care for women with diabetes in managed care. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 192, 227–232.

Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or no gestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(6), e1-6.

Kim C, Tabaei B, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, Schwartz KL, Bernstein SJ, Herman WH: Missed opportunities for diabetes screening among women with a history of gestational diabetes. *Am J Public Health*, 2006, 96, 1–9.

Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1990, 13, 34–40.

Koning SH, Van Zanden JJ, Hoogenberg K, Lutgers HL, Klomp AW, Korteweg FJ, et al. New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus and their impact on the number of diagnoses and pregnancy outcomes. *Diabetologia*, 2018, 61, 800–809.

Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2019, 62, 905.

Lao TT, Ho LF, Chan BCP, Leung WC. Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29(4), 948–949.

Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17, 9573-9585.

Liu X, Zou L, Chen Y, Ruan Y, Liu Y, Zhang W. Effects of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94, 1984–1998.

Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*, 2018, 320(10), 1005–1016.

MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, et al. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24, 659.

Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Mascio D, et al. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96, 263.

Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*, 2014, 152, 1–8.

Metzger BE, Persson B, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*, 2010, 126(6), 1545–1552.

Ming WK, Ding W, Zhang CJ, Zhong L, Long Y, Li Z, et al. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18, 1–9.

Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ*, 2002, 324(7328), 26-27.

Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(4), 641–650.

Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ*, 2008, 337, a1680.

Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3), e1–7.

Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(3), 255–275.

Newman C, Egan AM, Ahern T, Al-Kiyumi M, Balan G, Brassill MJ, et al. Diabetes care and pregnancy outcomes for women with pregestational diabetes in Ireland. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 173, 108685.

Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess*, 2008, (162), 1-96.

O'Malley G, Wang A, Ogyaadu S, Levy CJ. Assessing Glycemic Control Using CGM for Women with Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2021, 21(11), 44.

O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*, 1982, 248, 949.

O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 1964, 13, 278–285.

Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, et al. Conjoint associations of gestational diabetes and hypertension with diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in parents: A retrospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2017, 186, 1115.

Pedersen J Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954, 16(4), 330–342.

Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2019, 127, S1–S7.

Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, 19, 3342-3363.

Poston L, Bell R, Croker H, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3, 767.



Reece EA, Homko CJ. Prepregnancy Care and the Prevention of Fetal Malformations in the Pregnancy Complicated by Diabetes. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2007, 50(4), 990–997.

Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ*, 2009, 181, 371.

Robertson RP, Udler MS. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Wolters Kluwer, 2022 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, et al. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS One*, 2015, 10, e0115526.

Rubinstein P, Walker M, Ginsberg-Fellner F. Excess of DR3/4 in type I diabetes. What does it portend? *Diabetes*, 1986, 35(9), 985-999.

Sacks DA, Metzger BE. Classification of Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2013, 121(2, PART 1), 345–348.

Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, et al. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168(1 Pt 1), 88–94.

Schummers L, Hutcheon JA, Hacker MR, VanderWeele TJ, Williams PL, McElrath TF, et al. Absolute risks of obstetric outcomes by maternal age at first birth: a population-based cohort. *Epidemiology*, 2018, 29, 379–387.

Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213, 310.

Scott EM, Feig DS, Murphy HR, Law GR, CONCEPTT Collaborative Group. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: Importance of Analyzing Temporal Profiles to Understand Clinical Outcomes. *Diabetes Care*, 2020, 43(6), 1178-1184.

Seely EW, Powe CE. Pregestational (preexisting) diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management. Wolters Kluwer. 2022. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2016, 374, 434.

Szmulowicz ED, MD, MSa, Jami L. Josefson, MD, MSb, Boyd E. Metzger. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(3), 479–493.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of Pregnancy on Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2000, 23(8), 1084–1091.

Tigas S, Sunehag A, Haymond MW. Metabolic adaptation to feeding and fasting during lactation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 302.

Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95, E448.

Varner MW, Rice MM, Landon MB, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol*, 2017, 129, 273.

Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4–7 years of age. *Diabetes Care*, 1999, 22(8), 1284–1291.

Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020, 369, 1361.

Wang Y, Chen L, Xiao K, Horswell R, Besse J, Johnson J, et al. Increasing incidence of gestational diabetes mellitus in Louisiana, 1997–2009. *J Women's Health*, 2012, 21, 319–325.

Waters TP, Kim SY, Werner E, et al. Should women with gestational diabetes be screened at delivery hospitalization for type 2 diabetes? *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(73), e1.

Risk of gestational diabetes recurrence and the development of type 2 diabetes among women with a history of gestational diabetes and risk factors: a study among 18 clinical centers in China. *Chin Med J*, 2022, 135(6), 665–671.

Wexler DJ, Powe CE, Barbour LA, et al. Research gaps in gestational diabetes mellitus: executive summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(2), 496–505.

White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med Obstet Gynecol*, 1949, 7, 609–616.

White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Med Obstet Gynecol*, 1978, 130, 228–230.

World Health Organization. Report of a WHO technical consultation on birth spacing, Geneva Switzerland 13-15 June 2005. Available at: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/birth\\_spacing.pdf](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/birth_spacing.pdf). Accessed February 20, 2022

Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*, 2020, 43, 2983–2990.

Yahaya T, Shemishere U. Association between Bioactive Molecules in Breast Milk and Type 1 Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2020, 20(1), e5-e12.

Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, Kiely M. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 2013, 19(4), 376–390.

Zhang H, Lv Y, Li Z, et al. The efficacy of myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes onset: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32, 2249.

Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia*, 2016, 59(11), 2339–2348.

Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Curr Diab Rep*, 2011

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή

<b>Όνομα Επώνυμο</b>	<b>Βαθμίδα/Ιδιότητα</b>	<b>Ψηφιακή υπογραφή</b>
Σαρέλλα Αγγελική	Επίκουρη καθηγήτρια	
Παλάσκα Ερμιόνη	Επίκουρη καθηγήτρια	
Μπόθου Αναστασια	Επιβλέπουσα καθηγήτρια	

## Δήλωση συγγραφέα πτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Σάλιαγκα Νίκη του Προδρόμου με αριθμό μητρώου 13148 του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του τμήματος Μαιευτικής δηλώνω υπεύθυνα ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας με τίτλο Σακχαρώδης Διαβήτης στην κύηση που παραδόθηκε τον Οκτώβριο του 2022. Η παρούσα εργασία δεν αποτελεί αντιγραφή ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους.

Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται στην βιβλιογραφία και στο κείμενο με αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό.

Επίσης βεβαιώνω ότι η συγγραφή της εργασίας προήλθε από εμένα και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου όσο και του ιδρυματος.

Η δηλούσα