

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**  
**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ**  
**ΔΙΑΒΗΤΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ρόλος του σακχαρώδη διαβήτη κύησης στο νεογνικό  
μικροβίωμα του εντέρου. Συστηματική ανασκόπηση  
βιβλιογραφίας»**

**ΕΙΡΗΝΗ ΜΟΣΧΑΡΗ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ, 2024**

**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
FACULTY OF HEALTH & CARING SCIENCES  
NURSING DEPARTMENT**



**POSTGRADUATE PROGRAM  
«CHRONIC DISEASE MANAGEMENT  
SPECIALTY: EDUCATION AND DIABETES CARE»**

**MASTER'S THESIS  
SUBJECT: "THE IMPACT OF GESTATIONAL DIABETES  
MELLITUS ON THE DEVELOPMENT AND COMPOSITION OF  
THE NEONATAL GUT MICROBIOTA: A SYSTEMATIC  
REVIEW"**

**POSTGRADUATE STUDENT  
MOSHARI EIRINI**

**ATHENS, 2024**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### **Αθανάσιος Τσαρτσάλης**

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (Επιβλέπων Καθηγητής)



### **Ευγενία Βλάχου**

Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Π.Α.Δ.Α μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

### **Θεοδούλα Αδαμακίδου**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Π.Α.Δ.Α μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη, Μόσχαρη Ειρήνη, με αριθμό μητρώου hn22015, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «**Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων**» και Ειδίκευσης «**Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη**», του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας 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 ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων 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 Ιδρύματος.

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

Η ΔΗΛΟΥΣΑ  
Μόσχαρη Ειρήνη

Αθανάσιος Τσαρτσάλης Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (Επιβλέπων Καθηγητής)

Υπογραφή:



Copyright © Μόσχαρη Ειρήνη, 2024

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών **«Διαχείριση χρόνιων νοσημάτων»** της Ειδίκευσης **«Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη»**, του τμήματος Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας (Σ.Ε.Υ.Π.) του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του τμήματος Νοσηλευτικής.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής.

Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά, όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

## Αφιέρωση

*“Αφιερώνεται στον άντρα μου, στα παιδιά  
μου και στον αγαπημένο μου πατέρα  
που δεν βρίσκεται στην ζωή”.*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων» με ειδίκευση «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη», κατά το έτος 2024.

Η ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και αμέριστη συμπαράσταση του Επιβλέποντα Καθηγητή μου Δρ. Αθανάσιου Τσαρτσάλη, Διδάκτορα Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών. Του εκφράζω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την πολύτιμη καθοδήγηση, την υποστήριξη και εποικοδομητική κριτική που μου προσέφερε καθώς και την επιμονή που επέδειξε για την αρτιότητα της εργασίας μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιστημονικά Υπεύθυνη του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων», του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής Καθηγήτρια Ευγενία Βλάχου, για την καθοδήγηση, το αμείωτο ενδιαφέρον της και την αμέριστη και ουσιώδη υποστήριξη της σε αυτό το μαγικό ταξίδι των δυο ετών που ήμασταν συνεπιβάτες.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Θεοδούλα Αδαμακίδου μέλος της τριμελούς επιτροπής για την συμπαράσταση και την υποστήριξή της.

Επιπρόσθετα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους συναδέλφους μου της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών για την πολύτιμη βοήθεια και την συμπαράσταση που μου προσέφεραν απλόχερα.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και την αγάπη μου στον σύζυγο μου Κωνσταντίνο και τα παιδιά μου Περικλή και Δανάη, για την αμέριστη συμπαράσταση και υπομονή που επέδειξαν.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ</b>	3
<b>ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b>	4
<b>ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ</b>	5
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	7
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	8-9
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ</b>	10-11
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	12-22
<b>1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΣΔΚ)</b>	13-15
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	16
<b>2.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	17-20
2.2 Μικροβίωμα και Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)	21-22
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	23-63
<b>1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	24
<b>2. ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	24
2.1.Κριτήρια ένταξης	24
2.2. Ερευνητικό ερώτημα εστιασμένο κατά PICO	25
2.3. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.	25
2.4.Μελετώμενες εκβάσεις.	25
2.5. Στρατηγική αναζήτησης- Πηγές Δεδομένων	26
2.6. Επίλυση των συγκρούσεων	26
2.7. Σύνθεση και παρουσίαση δεδομένων	27
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	27-28
3.1. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.	28-35
3.2. Μικροβίωμα του εντέρου στους απογόνους γυναικών με ΣΔΚ	35-52
3.3. Συσχέτιση του ΣΔΚ με τις δυναμικές αλλαγές του μικροβιώματος του εντέρου στους απογόνους με την πάροδο του χρόνου	52-56
3.4. Συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την έκβαση των απογόνων των μητέρων με ΣΔΚ	56-57
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	58-62
<b>5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	63



<b>6. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ</b>	63-65
<b>7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ</b>	65-66
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	67-68
<b>ABSTRACT</b>	69-70
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	71-79

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία-ADA

Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων-ACOG

Βάρος γέννησης-BΓ

Βραχείας αλυσού λιπαρά οξέα-SCFA

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη-HbA1c

Διεθνή Ένωση Μελέτης Διαβήτη, και Εγκυμοσύνης-IADPSG

Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής-FIGO

Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη-IDF

Δοκιμασία ανοχής στην από του στόματος χορήγηση γλυκόζης-OGTT

Εθνική Ομάδα Δεδομένων Διαβήτη-NDDG

Εθνικότητα και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο-SES

Z-score βάρος για την ηλικία-ZWFA

Z-score βάρος για το μήκος-ZWFL

Z-score δείκτη μάζας σώματος για την ηλικία-ZBMI

Z-score περιμέτρου κεφάλης για την ηλικία-ZHeadC

Ηλικία κύησης- Η.Κ

Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία-CDA

Λειτουργικές Ταξινομικές Μονάδες-OTU

Λιποπολυσακχαρίτες-LPS

Μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης-LGA

Νεογνά από μητέρες με ΣΔΚ με ανεπιτυχή ρύθμιση με διαίτα - I-GDM-U

Νεογνά μητέρων με ΣΔΚ με επιτυχή ρύθμιση με διαίτα- I-GDM-S

Ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος-HMOs

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας -WHO  
Προϋπάρχοντας διαβήτης τύπου 2-ΠΣΔ  
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης-ΣΔΚ  
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2-ΣΔΤ2  
Σακχαρώδης διαβήτης-ΣΔ  
Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες-RCT  
Υπεργλυκαιμία και Δυσμενή Αποτελέσματα Εγκυμοσύνης-HAPO  
American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG  
Gestational diabetes mellitus-GDM  
Griffith Mental Developmental Scales-GMDS  
Infants from non-GDMmothers-I-nonGDM  
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups-IADPSG  
National Institutes of Health-NIH  
Oral Glucose Tolerance Test-OGTT  
Ovalbumin-OVA  
Peyer's Patches-PPs  
Population, Intervention, Comparator, Outcome-PICO  
Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metaanalysis-PRISMA

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΣΔΚ)

Η κύηση είναι μια σύνθετη διαδικασία, η οποία επηρεάζεται από ποικίλους αλληλένδετους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς [1]. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβαίνουν πολλές λειτουργικές ορμονικές, ανοσολογικές, μικροβιακές και μεταβολικές αλλαγές οι οποίες στοχεύουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και στην κάλυψη των αυξημένων απαιτήσεων του εμβρύου [2, 3]. Διαταραχές που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της κύησης, έχουν άμεση επίδραση τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό. Μία από αυτές τις αλλαγές είναι η παροδική κατάσταση υπεργλυκαιμίας που συνήθως αναπτύσσεται στην κύηση. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, παρατηρείται αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία οφείλεται στην άνοδο των επιπέδων ορισμένων ορμονών που παράγονται από τον πλακούντα, όπως τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, η αυξητική ορμόνη και το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο. Παράλληλα, οι μητρικές ορμόνες, όπως η προλακτίνη και η κορτιζόλη, συμβάλλουν επιπλέον στη μείωση της ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μεταβολικές αλλαγές που ξεκινούν περίπου στην 20ή με 24η εβδομάδα της κύησης. Αυτές οι ορμονικές αλλαγές στοχεύουν στη διατήρηση της παροχής θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο, αλλά ταυτόχρονα αυξάνουν τις απαιτήσεις του οργανισμού σε ινσουλίνη. Ωστόσο, όταν τα β-κύτταρα του παγκρέατος δεν καταφέρνουν να ανταποκριθούν επαρκώς σε αυτές τις αυξημένες ανάγκες, παρατηρείται μείωση της ικανότητας παραγωγής ινσουλίνης, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, με επακόλουθο την εμφάνιση ΣΔΚ. Η κατάσταση αυτή γίνεται πιο εμφανής σε γυναίκες που έχουν ήδη προδιάθεση για διαβήτη ή παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία ή το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη [4, 5].

Τα κριτήρια για τη διάγνωση και τον έλεγχο του ΣΔΚ που καθορίστηκαν από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF), την Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία (CDA), την Εθνική Ομάδα Δεδομένων Διαβήτη (NDDG), το Αμερικανικό

Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) και την Διεθνή Ένωση Μελέτης Διαβήτη, και Εγκυμοσύνης (IADPSG) ακολουθούνται σε διάφορες χώρες [4, 6-8]. Υπάρχουν δύο μέθοδοι για την προσέγγιση της διάγνωσης του ΣΔΚ: μέθοδος 1 βήματος και μέθοδος 2 βημάτων ( πίνακας 1).

<b>Πίνακας 1 .Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη κύησης</b>	
<b>Μέθοδος 1 βήματος (IADPSG)</b>	<b>Μέθοδος 2 βημάτων (NIH,ACOG* )</b>
<p>Σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη στις 24 – 28 εβδ. κύησης OGTT* με 75 γρ. γλυκόζης με μέτρηση σακχάρου νηστείας και 1 &amp; 2 ώρες μετά, Η δοκιμασία OGTT θα πρέπει να διενεργείται το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών. Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν το σάκχαρο υπερβαίνει οποιαδήποτε από τις παρακάτω τιμές:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• σάκχαρο νηστείας &gt; 92 mg/dl</li> <li>• σάκχαρο 1ης ώρας &gt; 180 mg/dl</li> <li>• σάκχαρο 2ης ώρας &gt; 153 mg/dl</li> </ul>	<p>Σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη 1<sup>ο</sup> βήμα στις 24 – 28 εβδ. Κύησης Δοκιμασία φόρτισης με 50 γρ. γλυκόζης (όχι μετά από νηστεία), με μέτρηση του σακχάρου 1 ώρα μετά Αν το σάκχαρο 1 ώρα μετά τη φόρτιση είναι <math>\geq 140</math> mg/dl, τότε προχωράμε 2<sup>ο</sup> βήμα δοκιμασία OGTT με 100 γρ. γλυκόζης μετά από νηστεία Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν 2 ή περισσότερες μετρήσεις σακχάρου υπερβαίνουν τα παρακάτω επίπεδα (Carpenter-Coustan criteria [9]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• σάκχαρο νηστείας &gt; 95 mg/dl</li> <li>• σάκχαρο 1ης ώρας &gt; 180 mg/dl</li> <li>• σάκχαρο 2ης ώρας &gt; 155 mg/dl</li> <li>• σάκχαρο 3ης ώρας <math>\geq 140</math> mg/dl</li> </ul>
<p><b>OGTT (Oral Glucose Tolerance Test): δοκιμασία ανοχής στην από του στόματος χορήγηση γλυκόζης, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, NIH: National Institutes of Health, ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Η ACOG δέχεται ικανό διαγνωστικό κριτήριο ακόμη και μία μεμονωμένη παθολογική τιμή</b></p>	

Σήμερα, τα κριτήρια που συνιστώνται από την IADPSG (μέθοδος 1 βήματος) είναι τα ευρύτερα αποδεκτά για τη διάγνωση του ΣΔΚ [4, 6, 7]. Επίσης σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες κάθε γυναίκα πρέπει να ελέγχεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με σάκχαρο νηστείας (ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης- HbA1c) προκειμένου να εντοπιστούν εκείνες με αδιάγνωστο διαβήτη τύπου 2 ή με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔΚ χρησιμοποιώντας τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια για τον σακχαρώδη διαβήτη. Η HbA1c μετρά την ολική γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, η οποία αντικατοπτρίζει το μέσο επίπεδο γλυκόζης στο αίμα κατά τους

προηγούμενους 2-3 μήνες και μπορεί να βοηθήσει στην διάκριση του ΣΔΚ από τον προϋπάρχοντα διαβήτη [10].

Ο ΣΔΚ έχει συσχετιστεί με διάφορες επιπλώσεις στην μητέρα και το νεογνό, όπως τοκετό με καισαρική τομή, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (LGA), δυστοκία ώμων, υπογλυκαιμία και άλλες επιπλοκές στο νεογνό. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με ΣΔΚ και τα παιδιά που γεννιούνται από αυτές έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2), παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο και άλλες μεταβολικές ασθένειες στο μέλλον. Σύμφωνα με τις αναφορές του Υπεργλυκαιμία και Δυσμενή Αποτελέσματα Εγκυμοσύνης (HAPO), η μητρική υπεργλυκαιμία είναι ο κρίσιμος παράγοντας που προκαλεί πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές στη μητέρα και το έμβρυο [11]. Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτά τα παιδιά μπορεί να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ατοπική δερματίτιδα και ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Μια κλινική μελέτη διαπίστωσε ότι τα βρέφη των μητέρων με ΣΔΚ είναι πιο ευαίσθητα στα αλλεργιογόνα και ο κίνδυνος ευαισθητοποίησής τους αυξάνεται περισσότερο από πέντε φορές. Είναι επίσης πιο πιθανό να πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα, η οποία αυξάνει τον κίνδυνό ευαισθητοποίησης κατά περισσότερο από επτά φορές [12].

## 1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συχνότητα (επιπολασμός) του ΣΔΚ αυξάνεται με την πάροδο των χρόνων και επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό κυήσεων [13]. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) κατατάσσεται ένατος παγκοσμίως όσον αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας. Το 2021, 537 εκατομμύρια άτομα διαγνώστηκαν με διαβήτη, 231,9 εκατομμύρια ήταν αδιάγνωστα και σημειώθηκαν 6,7 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως [14]. Στην περίπτωση του διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη, η παγκόσμια επικράτηση ήταν 21,1 εκατομμύρια το 2021, εκ των οποίων το 80,3% ήταν ΣΔΚ, το 9,1% άλλοι τύποι διαβήτη που ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά κατά την εγκυμοσύνη, ενώ το 10,6% είχε ανιχνευθεί πριν την κύηση [14]. Ο επιπολασμός του ΣΔΚ διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (SES) με τα χαμηλότερα ποσοστά να καταγράφονται σε μη Ισπανόφωνες γυναίκες (4,2%) [15-17]. Αναφέρεται ότι οι Ασιάτισσες γυναίκες έχουν 11 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔΚ από ότι οι γυναίκες σε άλλες χώρες [18, 19]. Μια μελέτη υποδεικνύει επίσης ότι η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ παρουσιάζει εποχιακές διακυμάνσεις, με περισσότερες περιπτώσεις να καταγράφονται κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού σε σύγκριση με τον χειμώνα [20]. Η επίδραση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος στη ανοχή γλυκόζης πιθανότατα οφείλεται στην αναδιανομή του αίματος μεταξύ του αρτηριακού και του φλεβικού συστήματος σε σχέση με τις αλλαγές στην πυκνότητα του. Επιπλέον, σε περιοχές του κόσμου όπου οι εποχές συνοδεύονται από σημαντικές μεταβολές της θερμοκρασίας, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να χρειάζεται να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της μεταβολής στον επιπολασμό του ΣΔΚ, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας των ωρών φωτός της ημέρας και το δυνητικό αντίκτυπο αυτών των ωρών στις φωτοευαίσθητες ορμόνες (βιταμίνη D, μελατονίνη, σεροτονίνη) και εποχικές διακυμάνσεις στην κατανάλωση τροφής, το βάρος και τη σωματική δραστηριότητα[20].



## 2.1 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μελέτη του ρόλου του μικροβιώματος στην φυσιολογία της αναπαραγωγής και τις συσχετιζόμενες αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη και την νεογνική ηλικία.

Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικίζουν τον άνθρωπο έχουν ονομαστεί συλλογικά ανθρώπινο «μικροβίωμα» το οποίο αποτελεί ένα πολύπλοκο οικοσύστημα μοναδικά προσαρμοσμένο στις διακυμάνσεις της φυσιολογίας του ξενιστή του [21]. Εκτιμάται ότι ο ανθρώπινος οργανισμός αποικίζεται από  $10^{14}$  μικροβιακά κύτταρα, τα οποία συμβιώνουν σε διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος, με την πλειονότητα εξ αυτών να ανευρίσκεται στο έντερο. Η μικροβιακή χλωρίδα είναι η συλλογή μικροοργανισμών που διαβιούν τις επιφάνειες των βλεννογόνων και στο δέρμα σε μια συμβιωτική αλληλεπίδραση. Το έντερο, για παράδειγμα, φιλοξενεί έναν εκτιμώμενο αριθμό 100 τρισεκατομμυρίων βακτηρίων, αρχαιοβακτηρίων, ιών και ευκαρυωτικών μικροβίων που αποικίζουν κυρίως το περιφερικό κόλον [22]. Η φυσιολογική χλωρίδα εντοπίζεται επίσης και σε άλλες περιοχές όπως η στοματική κοιλότητα το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα μέχρι το λάρυγγα, ο γυναικείος κόλπος και η πρόσθια ουρήθρα [23].

Το ανθρώπινο μικροβίωμα θεωρείται ότι συμβάλλει σε διάφορους φυσιολογικούς και παθολογικούς μηχανισμούς. Η ανοσορρύθμιση του ξενιστή, η άμυνα κατά των παθογόνων βακτηρίων με την αποτροπή της προσκόλλησής τους στο βλεννογόνο, η πέψη, ο μεταβολισμός, η παραγωγή και η εξαγωγή θρεπτικών συστατικών και βιταμινών που απορροφώνται από τα επιθηλιακά κύτταρα είναι μερικές από τις προτεινόμενες λειτουργίες του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου [23, 24]. Μελέτες έχουν καταλήξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και διάφορων παθολογιών όπως το μεταβολικό σύνδρομο και τα συστατικά του, περιλαμβανομένων της παχυσαρκίας, της υπεργλυκαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη [25, 26]. Διάφορες ερμηνείες έχουν προταθεί για το ρόλο της μικροβιακής χλωρίδας στους μηχανισμούς πίσω από αυτές τις παθολογίες. Οι μικροοργανισμοί του μικροβιώματος του εντέρου συντελούν στην παραγωγή μεταβολιτών όπως τα βραχείας αλυσού λιπαρά οξέα (SCFA) πχ: το

βουτυρικό, και προπιονικό οξύ, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, εμποδίζοντας την διαφυγή παθογόνων βακτηρίων και τοξικών βακτηριακών προϊόντων, όπως λιποπολυσακχαριδών στην κυκλοφορία του αίματος [27]. Πιστεύεται ότι η μικροβιακή χλωρίδα προκαλεί παχυσαρκία μέσω της ζύμωσης των διαιτητικών ινών και της επαγωγής υπερπαραγωγής των SCFA. Επίσης, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΣΔΤ2 αυξάνοντας τη μεταφορά μέσω μεμβράνης σακχάρων και αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας και την απόκριση σε οξειδωτικό στρες [28]. Επιπλέον, πιστεύεται ότι μια αλλοιωμένη μικροβιακή χλωρίδα επάγει αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω χαμηλού βαθμού φλεγμονής που μεσολαβεί από μονοπάτια λιποπολυσακχαριτών (LPS) που είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς που καταναλώνουν διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος [24].

Το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων που αποικίζουν τις διάφορες σωματικές κοιλότητες αποτελούν το ανθρώπινο μικροβίωμα (Human Microbiota) [29]. Τα  $\frac{3}{4}$  του μικροβιώματος ενός ατόμου μπορεί να κληρονομηθούν από την μητέρα του, με την έκθεση του νεογνού στα μικρόβια του κόλπου, κατά τον τοκετό [30]. Επιπροσθέτως, το μητρικό μικροβίωμα του στόματος, των κοπράνων, του δέρματος και του πλακούντα μπορεί να συμβάλει στον πρώιμο μικροβιακό αποικισμό και την ανάπτυξη του μικροβιώματος του νεογνού. Το μητρικό γάλα έχει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση και στον σχηματισμό του μικροβιώματος του νεογνού μετά τη γέννηση [31]. Η διατάραξη της ισορροπίας των φυσιολογικών βακτηριακών πληθυσμών του μικροβιώματος (γνωστή ως δυσβίωση) μπορεί να επηρεάσει το μεταβολικό προφίλ της μητέρας, να συμβάλει στις επιπλοκές της κύησης και να επιδράσει στην υγεία του νεογνού.

Πρόσφατα έχει αναδειχθεί η σημασία του μητρικού μικροβιώματος λόγω της ανακάλυψης σημαντικών αλλαγών στη σύνθεση του κατά την εγκυμοσύνη [32]. Οι αλλαγές αυτές στον κόλπο, το έντερο, τη στοματική κοιλότητα κ.α. και η συσχέτισή τους με τις επιπλοκές στην κύηση δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς [33, 34]. Παρατηρείται σημαντική αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο, με δραματική αναδιάταξη όσον αφορά στην ποικιλία και στην πληθώρα του [35]. Κατά την εγκυμοσύνη η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στο πρώτο 3μηνο (Τ1) είναι αντίστοιχη με των υγιών

μη εγκύων γυναικών και τροποποιείται σταδιακά κατά την διάρκεια του δευτέρου τριμήνου (T2). Τα κυρίαρχα φύλα (phyla) είναι οι Firmicutes, κυρίως οι Clostridiales, ενώ οι Bacteroidetes είναι μειωμένες [36]. Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης η πληθώρα των Bifidobacteriaceae και Enterobacteriaceae αυξάνεται σχετικά, ενώ στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο (T3) παρατηρούνται οι πιο σημαντικές αλλαγές ως προς το μικροβίωμα του εντέρου της μητέρας, που προσομοιάζει με εκείνο των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο ή παχυσαρκία [32]. Τα επίπεδα βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, όπως το *Faecalibacterium* με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, είναι επίσης μειωμένα στο T3 [37]. Επιπλέον, ο λόγος μεταξύ των Firmicutes και των Bacteroidetes παρουσιάζει διακυμάνσεις, με μια ελαφρώς υψηλότερη ποσότητα Firmicutes και μείωση Bacteroidetes να παρατηρείται στο εντερικό μικροβίωμα. Αναφέρεται μεγαλύτερη πληθώρα *Streptococcus* και Enterobacteriaceae στο 3ο τρίμηνο, τα οποία είναι επίσης οι πρώιμοι αποικιστές του εντέρου του νεογνού, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνητική κάθοδο μικροοργανισμών από το εντερικό μικροβίωμα της μητέρας στο εντερικό μικροβίωμα του νεογνού [38]. Ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη παίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση και τον έλεγχο της κύησης. Τα οιστρογόνα που αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενεργοποιούν την αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου. Το εντερικό μικροβίωμα διαθέτει ένα συγκεκριμένο σύνολο βακτηρίων που μπορούν να επεξεργαστούν τα οιστρογόνα, γνωστά ως «εστροβολόμες». Η προγεστερόνη μπορεί να αλλάξει την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος κατά την κύηση και να οδηγήσει σε αυξημένη πληθώρα του είδους *Bifidobacterium* [39].

Η πρώτη πηγή για το μικροβίωμα του νεογνού είναι η μητέρα με την μεγαλύτερη έκθεση κατά τον τοκετό και την περιγεννητική περίοδο μέσω κάθετης και οριζόντιας μεταφοράς [40, 41] ή ακόμη και μετά από ενδομήτρια έκθεση, από μικρόβια που μπορεί να αναπτυχθούν κατά την διάρκεια της κύησης [42].

Σύμφωνα με την ευρέως αποδεκτή έννοια του στείρου ενδομήτριου περιβάλλοντος, το μικροβίωμα εγκαθίσταται κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό. Ωστόσο, πληθώρα νεότερων μελετών που χρησιμοποιούν σύγχρονες τεχνολογίες ακολουθίας έχουν δείξει ότι ούτε το έμβρυο, ούτε ο πλακούντας ή το αμνιακό υγρό είναι στείρα και η μικροβιακή επιπέμηση του εντέρου του

βρέφους ξεκινά ενδομήτρια. Υπάρχουν αναφορές, σε πρόσφατες έρευνες προσδιορισμού αλληλουχίας DNA, για την ύπαρξη μικροχλωρίδας σε ανθρώπινους πλακούντες που φανερώνουν ότι οι πλακούντες, ακόμη και των υγιών γυναικών, περιέχουν έστω έναν μικρό αριθμό βακτηρίων, καταρρίπτοντας την έως τώρα πεποίθηση ότι είναι πλήρως αποστειρωμένος από μικροοργανισμούς[43]. Ωστόσο, αυτή η μικροχλωρίδα θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει υπολείμματα DNA ή επιμόλυνση που σχετίζεται με τον τοκετό [44, 45]. Μόνο μετά την επίδειξη ενός έγκυρου, βιώσιμου σήματος βακτηριακού DNA από τοκετούς με καισαρική τομή, μέσω πρωτοκόλλου αποστείρωσης, με τεχνικούς ελέγχους και σχετικά θετικά δεδομένα καλλιέργειας, μπορούμε να αξιολογήσουμε σε ποιο βαθμό το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα ανέχεται αυτά τα βακτήρια χωρίς να προκαλεί επιβλαβή ανοσοαπόκριση και εάν η παρουσία τους μπορεί να αποδοθεί σε αποικισμό ή μόλυνση. Τέλος, η μικροχλωρίδα του πλακούντα μπορεί να υπάρχει ή να μην υπάρχει, αλλά είναι σαφές ότι οι προσπάθειες διατήρησης των στείρων συνθηκών και αποφυγής επιμόλυνσης δεν ήταν επιτυχείς καθώς η συντριπτική πλειονότητα των αναγνώσεων αλληλουχίας από δείγματα πλακούντα θα μπορούσε να αποδοθεί σε πολλαπλούς τρόπους επιμόλυνσης. Ως εκ τούτου, οι μεθοδολογίες προσδιορισμού αλληλουχίας απαιτούν σημαντική βελτίωση έως ότου μπορέσει να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη μικροχλωρίδας του πλακούντα, καθώς η αλληλουχία του γονιδίου 16S rRNA φαίνεται να στερείται της ικανότητας διάκρισης μεταξύ μιας αξιοσημείωτα χαμηλής βιομάζας μικροχλωρίδας και υποβάθρου επιμόλυνσης του DNA, επί του παρόντος [46].

Η κατάλληλη εγκατάσταση και ωρίμανση του μικροβιώματος του εντέρου στο νεογνό είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη διαφόρων βασικών βιολογικών συστημάτων.

Το μικροβίωμα του εντέρου, επίσης γνωστό ως «δεύτερος εγκέφαλος» αποτελείται από βακτήρια που παίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι ενέχεται στην πέψη, στην ανοσία, στη νευρολογική σηματοδότηση, στη ρύθμιση των ορμονών, στο μεταβολισμό φαρμάκων και τοξινών και στη παραγωγή μεταβολιτών που επηρεάζουν την φυσιολογία του ξενιστή [47].

## 2.2 Μικροβίωμα και Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Η κατάσταση της υγείας της μητέρας έχει σημαντική επίπτωση στο εντερικό μικροβίωμα του νεογνού. Οι πρώιμες αλλοιώσεις του εντερικού μικροβιώματος έχουν συσχετιστεί με φλεγμονώδεις, αλλεργικές και άλλες μεταβολικές διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος στην μετέπειτα ζωή [48]. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε πρόσφατα στη μελέτη της σύνδεσης μεταξύ των μικροβιακών κοινοτήτων του γυναικείου σώματος και της ανάπτυξης του ΣΔΚ. Έχει παρατηρηθεί ότι το μικροβίωμα, ιδιαίτερα το γαστρεντερικό, του στόματος, και του κόλπου υφίσταται κάποιες αλλαγές τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και μετά τον τοκετό [49, 50]. Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται μόνο το μικροβίωμα της μητέρας, καθώς δυσβίωση παρατηρήθηκε επίσης στο μικροβίωμα των νεογνών και των εγκύων γυναικών με ΣΔΚ στις εντερικές και στοματικές τους κοιλότητες [51]. Ένα συγκεκριμένο μικροβιακό προφίλ παρατηρήθηκε επίσης στον πλακούντα τους [52]. Αυτή η συσχέτιση εγείρει πολλά ερωτήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ ΣΔΚ και μικροβιακής χλωρίδας και της πιθανότητας ύπαρξης επαρκών στοιχείων για την ανάπτυξη στρατηγικών διαχείρισης για την πρόληψη ή τη θεραπεία του ΣΔΚ μέσω προσεγγίσεων τροποποίησης του ανθρώπινου μικροβιώματος.

Έρευνες έχουν δείξει ότι το μητρικό μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας, του κόλπου και του εντέρου μπορεί να τροποποιηθεί στις κυήσεις με ΣΔΚ [53]. Στις επιλεγμένες με ΣΔΚ εγκυμοσύνες έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα στο 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο έως και 8 μήνες μετά τον τοκετό [54-57]. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί συσχέτιση ανάμεσα στην σχετική επικράτηση ορισμένων βακτηρίων του εντέρου και τον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Επίσης σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στην δυσβίωση του κοιλιακού μικροβιώματος κατά την κύηση και των επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και το χαμηλό ΒΓ [3, 58-61]. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα νεογνά των μητέρων με ΣΔΚ έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη παχυσαρκίας στην μετέπειτα ζωή [48], καθώς και σημαντική μείωση στην μικροβιακή ποικιλότητα στο έντερο, που θα μπορούσε να είναι ενδεικτική δυσβίωσης συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων χωρίς ΣΔΚ [62]. Στην μετέπειτα ζωή αυτά τα νεογνά μπορεί να έχουν προδιάθεση για εκδήλωση

γαστρεντερικών και μεταβολικών νοσημάτων [62]. Η μη φυσιολογική σύνθεση του μικροβιώματος του στόματος του νεογνού έχει επίσης συνδεθεί με τον ΣΔΚ της μητέρας [63]. Σε μελέτες έχει αναδειχθεί ο εμπλουτισμός του στοματικού μικροβιώματος νεογνών μητέρων με ΣΔΚ με συγκεκριμένα είδη βακτηρίων. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι διαφορές στην σύνθεση του μητρικού γάλακτος συμβάλλουν στις αλλαγές στην σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου σε θηλάζοντα νεογνά παχύσαρκων μητέρων [53]. Υπάρχουν ενδείξεις από τη σύγχρονη έρευνα ότι το μικροβίωμα έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και διαχείριση του ΣΔΚ. Ωστόσο οι ειδικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζεται ο μεταβολισμός και το πώς μπορεί να τροποποιηθεί το μικροβίωμα ώστε να βελτιωθεί η υγεία των γυναικών με ΣΔΚ και ακολούθως των νεογνών των μητέρων αυτών παραμένουν άγνωστα. Επιπρόσθετα η επίπτωση των αλλαγών στο μικροβίωμα της μητέρας, στην σύνθεση και ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος του νεογνού ακόμη είναι υπό διερεύνηση.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή είχε στόχο τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όσον αφορά στα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με:

- Την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη κύησης στο εντερικό μικροβίωμα του νεογνού.
- Την πιθανή συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ.

## 2. ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αυτή έχει στηριχθεί στη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης ώστε να εντοπίσει, να αξιολογήσει και να ερμηνεύσει τις διαθέσιμες έρευνες που απαντούν στον ερευνητικό στόχο. Για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε ένα πρωτόκολλο ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metaanalysis (PRISMA) [64], το οποίο έχει καταχωρηθεί στη βάση δεδομένων PROSPERO (CRD42024556383).

### 2.1 Κριτήρια ένταξης

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT), μελέτες κοόρτης (προοπτικές ή αναδρομικές), μελέτες παρατήρησης ανεξαρτήτως του συμπεριλαμβανομένου αριθμού ασθενών ή κέντρου προέλευσης, μελέτες ασθενών – μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, που στοχεύουν στην αξιολόγηση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ. Συμπεριελήφθησαν μόνο μελέτες δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα χωρίς γεωγραφικό ή χρονολογικό περιορισμό.

Για τη διαμόρφωση των βασικών όρων αναζήτησης κατά τη διαδικασία διαλογής των βιβλιογραφικών αναφορών και επιλογής των μελετών καθώς και για τη διαμόρφωση των κριτηρίων καταλληλότητας χρησιμοποιήθηκε η δομή PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome).



## **2.2 Ερευνητικό ερώτημα εστιασμένο κατά PICO**

Πληθυσμός (P: population) : νεογνά μητέρων με ΣΔΚ

Παρέμβαση (I : intervention) : η έκθεση σε ενδομήτριες συνθήκες διαβήτη

Σύγκριση (C: comparator): νεογνά τα οποία δεν εκτέθηκαν σε ενδομήτριες συνθήκες διαβήτη

Αποτέλεσμα (O: outcome) : η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος.

## **2.3 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.**

- Μελέτες οι οποίες συμπεριελάμβαναν νεογνά μητέρων με ΣΔΚ αλλά δεν αξιολογούν τη σύνθεση ή την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος του νεογνού πέρα από τον προσδιορισμό της αφθονίας ενός συγκεκριμένου είδους μόνο.
- Μελέτες οι οποίες αφορούν στο νεογνικό εντερικό μικροβίωμα, χωρίς δεδομένα που να αφορούν αμιγώς στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ.
- Μελέτες από πρακτικά συνεδρίων, που περιορίζονται μόνο στην περίληψη.
- Σειρές περιπτώσεων, αναφορές περιπτώσεων, κεφάλαια βιβλίων, κατευθυντήριες γραμμές, επιστολές προς τον εκδότη, μελέτες που αφορούσαν σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-αναλύσεις.
- Μελέτες που δεν είναι δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα.
- Μελέτες που αναφέρονται σε πειραματικά ζωικά μοντέλα.

## **2.4 Μελετώμενες εκβάσεις.**

Πρωταρχικές εκβάσεις που αξιολογήθηκαν είναι: 1) η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ και 2) η αξιολόγηση των πιθανών μεταβολών του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών αυτών σε σχέση με το εντερικό μικροβίωμα των νεογνών τα οποία δεν εκτέθηκαν σε ενδομήτριες συνθήκες διαβήτη.

Δευτερεύουσες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν είναι η πιθανή συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ.

## 2.5 Στρατηγική αναζήτησης- Πηγές Δεδομένων.

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Μάιος 2024 με καταληκτική ημερομηνία 09/06/2024. Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane.

Χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων - κλειδιών “infant”, “neonate,” “premature”, “preterm”, “preterminfant”, “prematureinfant”, “pretermneonate”, “prematureneonate”, “microbiome”, “microbiota”, “flora”, “gutmicrobiome”, “gutmicrobiota”, “gutmicrobes”, “gutflora”, “gastrointestinalmicrobiome”, “gastrointestinalmicrobes”, “gastrointestinalmicrobiota”, “gastrointestinalflora”, “intestinalmicrobiome”, “intestinalmicrobiota”, “intestinalmicrobes”, “intestinalflora”, “fecalmicrobiome”, “fecalmicrobiota”, “fecalmicrobes”, “gestationaldiabetes”, “gestational diabetesmellitus”, “GDM” “pregnancyinduceddiabetes” “gestationalhyperglycemia”, “gestationalglucoseintolerance”, “type 1 diabetesmellitusandpregnancy”, “type 1 diabetesandpregnancy” or “diabetesmellitustype 1 inpregnancy” or “diabetestype 1 inpregnancy” and “type 2 diabetesinpregnancy” or “type 2 diabetesmellitusinpregnancy” and “pre-gestationaldiabetes”, “diabetesinpregnancy” με λογικούς τελεστές Boolean (AND, OR). Επιπροσθέτως, προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος απώλειας μελετών και να καλυφθεί πλήρως όλη η έκταση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε διερεύνηση και ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών κάθε επιλεγμένης μελέτης, καθώς και σε βιβλιογραφικές αναφορές από προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες αφορούσαν στο ίδιο ερευνητικό πεδίο.

## 2.6 Επίλυση των συγκρούσεων.

Ο έλεγχος, η εξαγωγή δεδομένων και η αξιολόγηση της ποιότητας διεξήχθησαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (M.T., E.M.) με τις συγκρούσεις να επιλύονται με συζήτηση και συναίνεση μεταξύ των ερευνητών ή, εάν χρειαζόταν, από έναν τρίτο ερευνητή (R.S.).

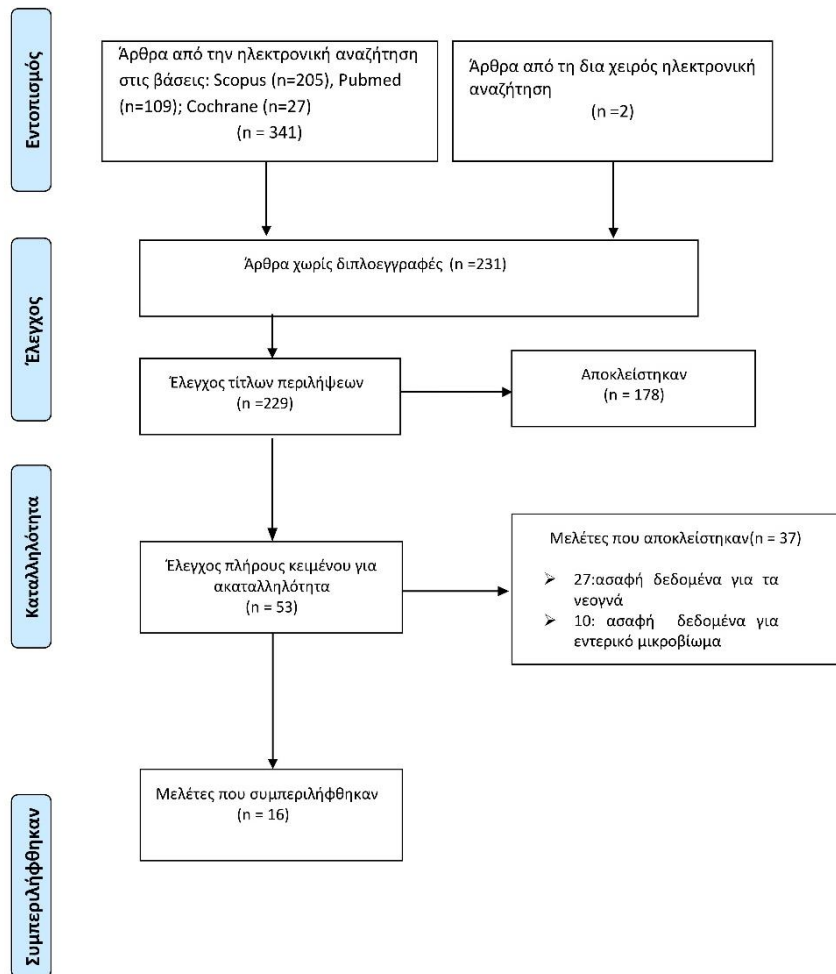
## **2.7 Σύνθεση και παρουσίαση δεδομένων.**

Καταγράψαμε τα δεδομένα σε μορφή πίνακα σύμφωνα με: πρώτος συγγραφέας, σχεδιασμός μελέτης, έτος δημοσίευσης, ανεξάρτητα αν υπήρχε ή όχι χρονική ασάφεια, χώρα στην οποία διεξήχθη η μελέτη, την ημέρα ζωής κατά την οποία έγινε η λήψη του δείγματος προς εξέταση, το είδος του δείγματος, η χρησιμοποιούμενη τεχνική και πώς αναλύθηκε το μικροβίωμα, τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιορίσουν την παρουσία ΣΔΚ στις μητέρες και την αύξηση ή μείωση του προφίλ των μικροβίων (φυλή, τάξη, οικογένεια, γένος) σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου, ο αριθμός των συμμετεχόντων, ο αριθμός, και άλλα σχετικά κριτήρια ομαδοποίησης του πληθυσμού μελέτης (υποπληθυσμοί των μητέρων ανάλογα με το αν ήταν προϋπάρχον της κύησης ο διαβήτης, ή ΣΔΚ υπό διαίτα ή υπό ινσουλίνη, οι υποπληθυσμοί των νεογνών - πρόωρα νεογνά, νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης), με στόχο τη συγκέντρωση και τη μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης, εφόσον ήταν δυνατόν. Περιγράψαμε πιθανά κενά στα στοιχεία και παρείχαμε προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

## **3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων ανασύρθηκαν συνολικά 343 μελέτες. Στο σύνολο αυτό οι 112 ήταν διπλοεγγραφές και αφαιρέθηκαν. Η αφαίρεση των διπλότυπων (duplicates) έγινε με τη βοήθεια εργαλείου αφαίρεσης διπλότυπων εργασιών του προγράμματος βιβλιογραφικών αναφορών (EndNote). Μετά από προσεκτική ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων των 231 μελετών που απέμειναν, 178 μελέτες αποκλείστηκαν είτε λόγω του ότι η θεματολογία τους δεν εξυπηρετούσε τον σκοπό της μελέτης είτε πληρούσαν κάποια από τα κριτήρια αποκλεισμού ήδη ορατά σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Η προσεκτική ανάγνωση του πλήρους κειμένου των 53 εναπομεινασών μελετών ανέδειξε ότι μόνο 16 μελέτες πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριελήφθησαν σε αυτήν την ανασκόπηση [1, 2, 13, 53, 65-76].

Το διάγραμμα ροής παρουσιάζεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης.

### 3.1 Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Οι μελέτες οι οποίες συμπεριελήφθησαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αφορούσαν όλες σε μελέτη παρατήρησης, Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης.

**Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση**

Μελέτη (Συγγραφέας έτος, χώρα)	Είδος μελέτης	Διαβήτη Κύησης (Δ.Κ.) Ορισμός	Πληθυσμός (n)	Νεογνά μητέρων με Δ.Κ. (Δ.Κ.+)	Νεογνά μητέρων χωρίς Δ.Κ. (Δ.Κ.-)	Η.Κ./ Β.Γ. Από μητέρες με Δ.Κ (εβδομ., γρ/ρια)	Η.Κ./ Β.Γ. Από μητέρες χωρίς Δ.Κ (εβδομ., γρ/ρια)	Καισαρική τομή σε Δ.Κ+ (n,%)	Φυσιολογικός τοκετός σε Δ.Κ+ (n%)	Καισαρική τομή Δ.Κ- (n,%)	Φυσιολογικός τοκετός Δ.Κ- (n,%)	Χρόνος ανάλυσης μικροβιώματος	Είδος δείγμα-τος	Μέθοδος ανάλυσης	Αποτελέσματα μελέτης
Chen et al [1], 2021, China	Συγχρονική	Π.Ο.Υ. κριτήρια	418	147	271	ΔΑ/ 3329.22± 347.42	ΔΑ/ 3511.6 3±425. 40	60 (40.82)	87 (59.18)	70 (25.83)	201 (74.17)	Πρώτες ώρες ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene sequencing	Σημαντική μείωση στην α-ποικιλότητα στα νεογνά μητέρων Δ.Κ.+ συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων Δ.Κ.-
Crusell et al [2], 2020, Denmark	Κοόρτης	IADPSG 2010	125	43	82	39.4 ±1.5/3559 ±535.6	39.7±1 .7/369 0 ±402.0	9 (20.9)	34 (79.1)	11 (13.4)	71 (86.6)	1 <sup>η</sup> εβδομάδα ζωής και μέση ηλικία 9 μηνών	Κόπρανα	16S rRNA gene amplicon sequencing	Διαφοροποιημένη σύνθεση μικροβιώματος νεογνών μητέρων Δ.Κ.+ και στις δύο χρονικές περιόδους
Guzzardi et al, [76] 2022, Italy	Κοόρτης	ADA	90 ζεύγη μητέρας - νεογνό-79 δείγματα μηκωνίου	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Πρώτο μηκόνιο και δείγματα κοπράνων στις ηλικίες 3,6,12,24 και 36 μηνών	Μηκόνιο και δείγματα κοπράνων	16S rRNA genes sequencing	Το προφίλ του μικροβιώματος του εντέρου δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τον Δ.Κ. της μητέρας σε καμία ηλικία
Hu et al [65], 2013, USA	Ασθενών - μαρτύρων	-	23	10 (4 μητέρες με Σ.Δ.ΙΙ προ κύησης)	13	2600-3800	1645-4060	6 (60)	4 (40)	4(30.8)	9 (69.2)	2 ώρες και 48 ώρες μετά την γέννηση	Μηκόνιο	16S rRNA sequencing	Στα δείγματα μηκωνίου, οι αναλύσεις ταξινόμησης έδειξαν διαφορά στην περιεκτικότητα σε βακτήρια, ανάλογα με την κατάσταση του διαβήτη της μητέρας

Huang et al, 2021 [66], Thailand	Παρατήρησης	National Diabetes Data Group criteria	79	Νεογνά μητέρων με Δ.Κ. ρυθμιζόμενα επιτυχώς με διαίτα (I-GDM-S (n = 28 και με Δ.Κ. υπό διαίτα, μη ρυθμιζόμενα (I-GDM-U (n = 13)	38	NR/3120 ± 73.67 for I-GDM-S and 3141 ± 73.52 for I-GDM-U	NR/30 87 ± 52.81	12 (43) I-GDM-S and 4 (31) I-GDM-U	16 (57) I-GDM-S and 9 (69) I-GDM-U	9 (24)	29 (76)	ΔΑ	Μηκόνιο και πρώτα κόπρανα	16S rRNA gene sequencing	Firmicutes to Bacteroidetes (F:B λόγος) βρέθηκε σημαντικά υψηλότερος σε αμφότερα τα δείγματα μηκωνίου και κοπράνων των νεογνών μητέρων με Δ.Κ.+ συγκριτικά με εκείνα μητέρων Δ.Κ. – και στα νεογνά της ομάδας I-GDM-U συγκριτικά με τα I-GDM-S
Huang et al [67], 2022, Thailand	Παρατήρησης	National Diabetes Data Group criteria	71	38	33	ΔΑ	ΔΑ	15 (39.4)	23 (60.5)	8 (24.2)	25 (75.8)	Πρώτο 24ωρο και 48 ώρες μετά τον τοκετό	Μηκόνιο και πρώτα κόπρανα	16S rRNA gene sequencing	Η θεραπεία με ινσουλίνη τροποποίησε την σύσταση του μητρικού εντερικού μικροβιώματος επηρεάζοντας δυνητικά και το μικροβίωμα του νεογνού
Li et al [68], 2023, China	Παρατήρησης	Τιμή γλυκόζης κατά την κίνηση σε οποιαδήποτε από τις μετρήσεις (νήστις, 1 ώρα και 2 ώρες μετά γεύμα) >180mg/dl	130	74	56	39.97 ± 2.84/3530 ± 363	40.41 ± 1.93/360 ± 382	43 (59.7)	29 (40.3)	34 (61.8)	21 (38.2)	5, 42 και 90 ημέρες ζωής	Κόπρανα	16SrRNA sequencing, ταξινόμηση και ανάλυση ποικιλότητας.	Παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση στην αποίκηση με Lactobacillus and Bifidobacterium spp. στα θηλάζοντα νεογνά μητέρων ΔΚ+
Ponzo, V. et al [69], 2019, Italy	Κοόρτης	Διεθνείς Οδηγίες	48	29	19	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	3η-5η ημέρα ζωής	Δείγματα κοπράνων μετά το μηκόνιο	16S rRNA sequencing	Τα νεογνά μητέρων με Δ.Κ.+ ανέπτυξαν σχετικά υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών βακτηριακών τάξεων σχετικά με τα νεογνά υγιών μητέρων

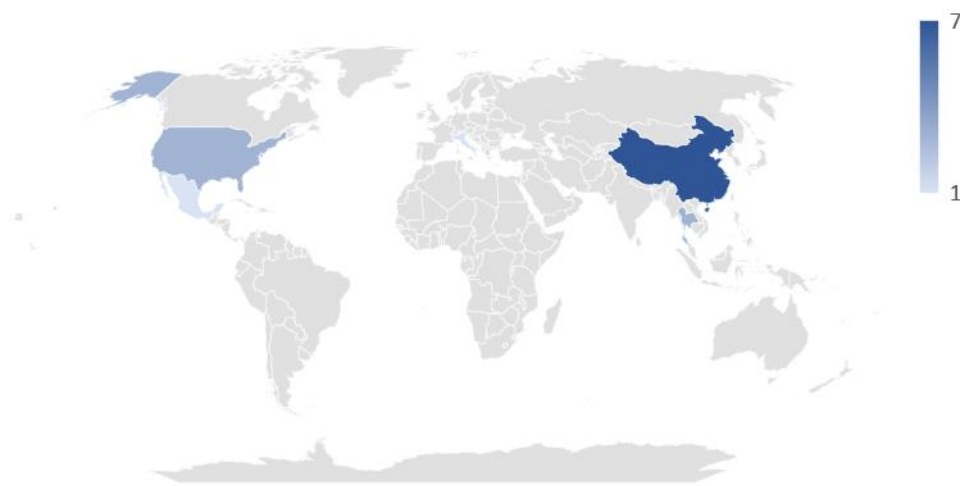
Sililas et al [70]. 2021, Thailand	Διαχρονική	NDDG	88	49	39	38.3 ± 1.0/3079 ± 369.9	38.3 ± 1.0/3087 ± 321.3	18 (36.7)	31 (63.3)	9 (23.1)	30 (76.9)	24 και 48 ώρες ζωής	Μηκώνιο	16S rRNA gene sequencing	Δεν υπήρξε διαφορά στο εντερικό μικροβίωμα των νεογνών στις δύο ομάδες
Soderborg et al [71], 2020, USA	Κοόρτης	Κριτήρια Carpenter and Coustan	46	13	33	39.4 ± 0.9/3240 ± 360	40.0 ± 1.0/3350 ± 510	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Σε ηλικία 2 εβδομ.	Κόπρανα	16S rRNA gene amplicon sequencing	Ο Δ.Κ. της μητέρας μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αυξημένο βάρος ή παχυσαρκία της μητέρας, επηρεάζουν τον αρχικό αποικισμό του νεογνικού εντέρου και την σύνθεση του μικροβιώματός του. Αυτή η αλλαγή μπορεί να προδιαθέσει σε αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικά και φλεγμονώδη νοσήματα στο μέλλον
Song et al [73], 2022, China	Κοόρτης	Οδηγίες Κινεζικής Ενωσης Μαιευτικής-Γυναικολογίας για την διάγνωση και αντιμετώπιση του Σ.Δ. και του Δ.Κ.	28 νεογνά από: 15 γυναίκες Δ.Κ. – υπέρβαρες – (ομάδα NG_NO), 6 μόνο με Δ.Κ (ομάδα NG_NO), 7 μόνο υπέρβαρες (ομάδα NG_O)	6	22	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Πρώτες ώρες ζωής	Μηκώνιο	16s rRNA double-ended sequenced and bioinformatically analyzed	Το εντερικό μικροβίωμα των εγκύων και των νεογνών τους συσχετίζεται στενά με την παχυσαρκία και τον διαβήτη κύησης

Song et al [72], 2023, China	Διαχρονική	Οδηγίες Κινεζικής Ένωσης Μαιευτικής-Γυναικολογίας για την διάγνωση και αντιμετώπιση του Σ.Δ. και του Δ.Κ.	73	34	39	37-42/2500-4000	37-42/2500-4000	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	1 <sup>ο</sup> μήνας ζωής ("Μ1 φάση") και στον 6 <sup>ο</sup> μήνα ζωής ("Μ6 φάση")	Κόπρανα	16S rRNA gene sequencing	Ο Δ.Κ. στις μητέρες συσχετίστηκε όχι μόνο με την δομή της κοινότητας και την σύνθεση του μικροβιωματος του εντέρου των βρεφών τους σε συγκεκριμένο χρόνο αλλά και με δυναμικές αλλαγές στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος από την νεογνική στην βρεφική ηλικία
Su et al [74], 2018, China	Διαχρονική	IADPSG	34	20 [15 Νεογνά από μητέρες με Δ.Κ. υπό διαίτα και άσκηση(GDM_A1) και 5 Νεογνά μητέρων με Δ.Κ. υπό ινσουλίνη σε συνδυασμό με διαίτα και άσκηση (GDM_A2 )]	14	GDM_A1: 38.53±1.06/3240±550; GDM_A2: 39.00±0.00/3350±310	38.93±0.62/390±360	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	1 <sup>ο</sup> 24ωρο ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene amplicon sequencing	Η αλληλουχία του 16SrRNA και η βιοπληροφορική ανάλυση ανέδειξαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου νεογνών μητέρων με Δ.Κ. διέφερε από εκείνο των νεογνών- μαρτύρων. Στις ταξινομητικές αναλύσεις φάνηκε ότι η συνολική βακτηριακή σύνθεση διέφερε ανάλογα με το επίπεδο ρύθμισης του Διαβήτη της μητέρας, με το μικροβίωμα εκείνων από μητέρες με Δ.Κ να παρουσιάζει χαμηλότερη ποικιλότητα συγκριτικά με τους μάρτυρες



Valdez-Palomares et al [75], 2024 Mexico	Συγχρονική	IADPSG	40	14	26	38 (33–40)/2875 ± 923	38 (37–40)/2752 ± 599	10 (71)	4 (29)	18 (69)	6(31)	0–6 μήνες, 7–12 μήνες και 13–30 μήνες	Κόπρανα	16S rRNA gene QIIME2 and Picrust2	Οι απόγονοι των μητέρων με Δ.Κ.+ ταξινομικές αλλαγές στην μικροχλωρίδα με χαμηλότερη ποικιλομορφία
Wang et al, 2018 [53], China	Κοόρτης	Βάσει των αποτελεσμάτων της OGTT	140 νεογνά (83 δείγματα)	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Στο 1 <sup>ο</sup> 24ωρο ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene and metagenomic sequencing	Το μικροβίωμα των νεογνών μητέρων με Διαβήτη διαφέρει σημαντικά από εκείνο των μαρτύρων
Zhu et al [13], 2022, China	Κοόρτης	Κριτήρια Διεθνούς Ένωσης Μελέτης Διαβήτη και κύησης	120	60	60	39.2 6 ±1.27/3476 ±400	39.2 6 ± 1.01/3361±360	44 (73.3)	16 (26.7)	44 (73.3)	16 (26.7)	Λίγες ώρες μετά την γέννηση	Μηκόνιο	16S rRNA genes sequencing	Η δυσβίωση στο μικροβίωμα του εντέρου των νεογνών, που επάγεται από τον Δ.Κ. της μητέρας, πιθανόν να συμβάλει στον αυξημένο Δ.Μ.Σ. του βρέφους κατά τον 1ο χρόνο ζωής

Συνολικά, αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν δεδομένα που αφορούσαν στην ανάλυση μικροβιώματος εντέρου από 1485 νεογνά εκ των οποίων τα 578 (38.9%) ήταν νεογνά μητέρων με ΣΔ, 745 (50.2%) νεογνά μητέρων χωρίς ΣΔ ενώ για 162 (10.9%) νεογνά δεν παρέχονται πληροφορίες. Οι χώρες από τις οποίες προέρχονται οι μελέτες είναι: Ταϊλάνδη [66, 67, 70], Κίνα [1, 13, 53, 68, 72-74], Δανία [2], ΗΠΑ [65, 71], Ιταλία [69, 76] και Μεξικό [75] (εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Χάρτης των χωρών προέλευσης των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Η χρονική στιγμή της ανάλυσης του μικροβιώματος των απογόνων των μητέρων με ή χωρίς ΣΔΚ, στην νεογνική ηλικία διέφερε μεταξύ των μελετών, με ένα χρονικό διάστημα που εκτείνεται από τις πρώτες ώρες ζωής έως τις 4 εβδομάδες. Σε 7 μελέτες αναφέρεται ότι έγιναν διαδοχικές αναλύσεις του μικροβιώματος σε διαφορετικές χρονικές περιόδους [2, 67, 68, 70, 72, 75, 76]. Μία μελέτη αξιολόγησε το μικροβίωμα των απογόνων ακόμα και σε ηλικία 4 ετών [76]. Όσον αφορά στη διάγνωση του ΣΔΚ χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια, όπως οι Κατευθυντήριες Γραμμές για την Πρόληψη και Θεραπεία του Διαβήτη Τύπου 2 στην Κίνα, τα διεθνή κριτήρια, τα κριτήρια του ΠΟΥ, τα διαγνωστικά κριτήρια των νοσοκομείων, τα κριτήρια της NDDG, τα κριτήρια Carpenter και Coustan και τα κριτήρια του IADPSG. Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των γυναικών και των απογόνων τους, αν και όχι πανομοιότυπα, ήταν κυρίως παρόμοια μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στο ιατρικό ιστορικό και στη φαρμακευτική αγωγή. Σε πολλές από τις μελέτες που περιλήφθησαν στην

ανασκόπησή μας, οι γυναίκες αποκλείστηκαν αν είχαν χρησιμοποιήσει αντιβιοτικά τις τελευταίες 2 εβδομάδες έως 3 μήνες πριν από τον τοκετό, αν είχαν ιστορικό χρόνιων ασθενειών και συνοσηροτήτων όπως υπέρταση, νεφρικές, ηπατικές, γαστρεντερικές ασθένειες και λοιμώξεις, και αν είχαν καταναλώσει προβιοτικά πριν από την είσοδο στη μελέτη. Όσον αφορά στον προϋπάρχοντα της κύησης σακχαρώδη διαβήτη, μόνο σε 7 μελέτες [1, 13, 66, 68, 69, 71, 72] αναφέρεται ξεκάθαρα ότι αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, ενώ υπάρχει μια μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η επίδραση του προϋπάρχοντα της κύησης διαβήτη τύπου 2 και σακχαρώδη διαβήτη κύησης στο νεογνικό μικροβίωμα του εντέρου [67]. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν τη μέθοδο αλληλούχισης 16S rRNA για τον προσδιορισμό της σύνθεσης του μικροβιώματος.

### **3.2 Μικροβίωμα του εντέρου στους απογόνους γυναικών με ΣΔΚ**

Η πλειονότητα των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα των απογόνων μητέρων με ΣΔΚ, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της α- και β-ποικιλότητας και αλλαγών στη σχετική αφθονία ορισμένων συγκεκριμένων βακτηρίων. Το μικροβίωμα των νεογνών από μητέρες με διαβήτη κύησης παρουσιάζει συχνά διαφοροποιήσεις σε σύγκριση με εκείνο των νεογνών από υγιείς μητέρες. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται αλλαγές στη σύνθεση και την ποικιλότητα των μικροοργανισμών του εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης προφλεγμονωδών βακτηρίων και μειωμένης α- και β-ποικιλότητας. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν την υγεία των νεογνών, ενισχύοντας τον κίνδυνο για διάφορα μεταβολικά προβλήματα στο μέλλον. Παραδοσιακά, τα Bacteroidetes και Firmicutes αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό του μικροβιώματος του εντέρου, κάτι που επιβεβαιώνεται κατά κύριο λόγο από τα δεδομένα σχετικής αφθονίας που συνελέγησαν στις αναλυθείσες μελέτες (πίνακας 3).

**Πίνακας 3.Το μικροβίωμα του εντέρου στους απογόνους μητέρων με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ)**

Μελέτη (Συγγρα- φέας έτος, χώρα )	Πληθυσμός (n)	Νεογνά μητέρων με Δ.Κ(+).	Νεογνά μητέρω ν χωρίς Δ.Κ.(--)	Χρόνος ανάλυσης μικροβιώματο ς	Είδος Δείγματος	Μέθοδος ανάλυσης	Bacteria depleted in N-GDM	Bacteria enriched in N-GDM	Αποτελέσματα μελέτης
Chen et al [1], 2021, China	418	147	271	Πρώτες ώρες ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene sequencing	Φύλο: Proteobacteria	Φύλο: Firmicutes; ; Γένος; Rothia, Lactobacillus and Clostridium sensus ; Οικογένεια: Streptococcaceae	Σημαντική μείωση στην α- ποικιλότητα στα νεογνά των μητέρων με ΔΚ συγκριτικά με τα νεογνά εκείνων χωρίς Δ.Κ.
Crusell et al [2], 2020, Denmark	125	43	82	Πρώτη εβδομάδα ζωής και μέση ηλικία 9 μηνών	Κόπρανα	16S rRNA gene amplicon sequencing	Φύλο: Firmicutes, Γένος: Veillonella, Megasphaera (Veillonellaceae, Selenomonadales and Negativicutes), Subdoligranulum, Ethanoligenes. Φύλο: Bacteroidetes, Γένος : Prevotella, Οικογένεια: Prevotellaceae. Φύλο: Actinobacteria Γένος: Rothia, Οικογένεια: Micrococccaceae. στη βρεφική ηλικία, Φύλο: Proteobacteria, Γένος: Shewanella Οικογένεια:	Φύλο Firmicutes; Γένος: Isobaculum, Οικογένεια Carnobacteriaceae, Turicibacter. Στη βρεφική ηλικία, Φύλο: Proteobacteria Χωρίς υποτάξεις	Χαμηλότερος εμπλουτισμός στο μικροβίωμα των νεογνών μητέρων με Δ.Κ .συγκριτικά με τα νεογνά μη διαβητικών μητέρων.

							(Shewanellaceae). Τάξη: (Alteromonadales), Γένος: Propionibacterium, Οικογένεια: Propionibacteriaceae και Γένος: Collinsella, από το Actinobacteria Φύλο. Στη βρεφική ηλικία Φύλο: Firmicutes, γένος Dorea		
Guzzardi et al [76], 2022 Italy	90 ζεύγη μητέρων-νεογνών 79 Δείγματα μηκωνίου	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	Μηκώνιο και δείγματα κοπράνων	16S rRNA genes sequencing	ΔΑ	ΔΑ	Το προφίλ του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών μητέρων με Δ.Κ. δεν έδειξε συσχέτιση με τον μητρικό Σ.Δ.
Hu et al [65], 2013, USA	23	10 ( 4 μητέρες με Σ.Δ.ΙΙ προ κύησης	13	2 ώρες και 48 ώρες μετά την γέννηση	Μηκώνιο	16S rRNA sequencing	Φύλο: Proteobacteria	Φύλο: Bacteroidetes. Στα νεογνά μητέρων με Δ.Κ. Bacteroidetes	Σε δείγματα μηκωνίου, ταξινομητικές αναλύσεις έδειξαν σημαντικές διαφορές στη συνολική βακτηριακή σύνθεση, σε σχέση με την ρύθμιση της γλυκόζης της μητέρας
Huang et al, 2021 [66], Thailand	79	I-GDM-S (n = 28) και I-GDM-U (n = 13)	38	ΔΑ	Μηκώνιο και πρώτα κόπρανα	16S rRNA gene sequencing	ΔΑ	Firmicutes to Bacteroidetes F:B ratio	Firmicutes to Bacteroidetes F:B λόγος βρέθηκε σημαντικά

									υψηλότερος στο μηκόνιο και τα πρώτα κόπρανα στα νεογνά μητέρων με ΔΚ συγκριτικά με τα μη διαβητικών μητέρων και στην ομάδα με ανεπιτυχή ρύθμιση της γλυκόζης με διατροφή σε σχέση με εκείνα με καλή ρύθμιση της γλυκόζης
Huang et al [67], 2022 Thailand	71	38	33	Πρώτο 24ωρο Και 48 ώρες μετά τον τοκετό	Μηκόνιο και πρώτα κόπρανα	16S rRNA gene sequencing		Clostridiales, Lactobacillus and Bacteroidetes στην ομάδα των νεογνών μητέρων με Δ.Κ.+ Firmicutes to Bacteroidetes F:B ratio	Η θεραπεία με ινσουλίνη επηρέασε την σύνθεση του μητρικού εντερικού μικροβιώματος δυνητικά επιδρώντας και στο μικροβίωμα που μεταφέρεται στο νεογνό από την μητέρα

Li et al [68], 2023, China	130	74	56	Την 5η, 42η και 90η ημέρα ζωής	Κόπρανα	16S rRNA sequencing, taxonomic assignment and diversity analysis.	L. salivarius, B. dentium, B. breve,	L. gasseri, B. pseudocatenulatum,	Σημαντική καθυστέρηση παρατηρήθηκε στον αποικισμό με Lactobacillus και Bifidobacterium spp. στα θηλάζοντα νεογνά μητέρων με Δ.Κ.
Ponzo, V. et al [69], 2019, Italy	48	29	19	3η-5η ημέρα ζωής	Δείγματα κοπράνων μετά το μηκόνιο	16S rRNA sequencing	Γένος: Staphylococcus, Ralstonia, Lactobacillus και μερικά στελέχη Enterobacteriaceae	Φύλο: Actinobacteria and Bacteroidetes-Γένος: Escherichia and Parabacteroides	Τα νεογνά μητέρων με Δ.Κ είχαν περισσότερα προφλεγμονώδη βακτήρια συγκριτικά με τα νεογνά υγιών μητέρων
Sililas et al [70], 2021, Thailand	88	49	39	Στις 24 και 48 ώρες ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene sequencing	ΔΑ	ΔΑ	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο νεογνικό εντερικό μικροβίωμα στις δύο ομάδες

Soderborg et al [71], 2020, USA	46	13	33	σε ηλικία 2 εβδομ	Κόπρανα	16S rRNA gene amplicon sequencing	Τάξεις: Lactobacillus, Flavonifractor, Lactobacillaceae, Rikenellaceae, Erysipelotrichaceae, και αταξινόμητες οικογένειες στα Gammaproteobacteria	Phascolarctobacterium	Ο Δ.Κ. μόνος ή σε συνδυασμό με αυξημένο βάρος της μητέρας ή παχυσαρκία, επιδρά στην σύνθεση του μικροβιώματος των απογόνων προδιαθέτοντας πιθανά σε αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικά ή φλεγμονώδη νοσήματα στο μέλλον
Song et al [73], 2022, China	28 νεογνά από: 15 γυναίκες Δ.Κ. υπέρβαρες –( ομάδα NG_NO ), 6 μόνο με Δ.Κ ( ομάδα G_NO ), 7 μόνο υπέρβαρες (ομάδα NG_O	6	22	Πρώτες ώρες ζωής	Μηκόνιο	16s rRNA double-ended sequenced and bioinformatically analyzed	f_Nocardioideae	Γένος: Diaphorobacter	Το μικροβίωμα της εγκύου και του νεογνού της συνδέεται στενά με την παχυσαρκία και τον Δ.Κ.
Song et al [72], 2023, China		34	39	1οσμήνας ζωής (“M1 φάση”) και στον 6ομήνα ζωής	Κόπρανα	16S rRNA gene sequencing	Φύλο: Proteobacteria, Οικογένεια: Enterobacteriaceae Τάξη: Enterobacterales	Φύλο: Actinobacteria Γένος: Bifidobacterium και η ταξινόμηση σε οικογένεια και τάξη σε [Bifidobacteriaceae, Bifidobacteriales, και Actinomycetia], οικογένεια Coriobacteriaceae και τάξη	Ο Δ.Κ. στις μητέρες συσχετίστηκε όχι μόνο με την δομή της



				("M6 φάση")			Κλάση: Gammaproteobacteria	Coriobacteriales Κλάση Coriobacteriia	κοινότητας και την σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου των βρεφών τους σε συγκεκριμένο χρόνο αλλά και με δυναμικές αλλαγές στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος από την νεογνική στην βρεφική ηλικία
Su et al [74], 218, China	34	20 [15 Νεογνά από μητέρες με Δ.Κ. Υπό διαίτα και άσκηση (GDM_A1) και 5 Νεογνά μητέρων με Δ.Κ. υπό ινσουλίνη σε συνδυασμό με διαίτα και άσκηση (GDM_A2	14	Στο πρώτο 24ωρο ζωής		16S rRNA gene amplicon sequencing	Φύλο: Bacteroidetes, Γένος: Prevotella and Lactobacillus within the phylum Firmicutes, στην ομάδα GDM_A1 .Firmicutes, Synergistetes, Thermi, Spirochaetes, Chloroflexi and uryarchaeota στην ομάδα GDM	Proteobacteria	Η αλληλουχία του 16S rRNA και η βιοπληροφορική ανάλυση ανέδειξαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου νεογνών μητέρων με Δ.Κ. διέφερε από εκείνο των νεογνών-μαρτύρων. Στις ταξινομητικές αναλύσεις φάνηκε ότι η συνολική βακτηριακή

		))							σύνθεση διέφερε ανάλογα με το επίπεδο ρύθμισης του Διαβήτη της μητέρας, με το μικροβίωμα εκείνων από μητέρες με Δ.Κ να παρουσιάζει χαμηλότερη α ποικιλότητα συγκριτικά με τους μάρτυρες
Valdez-Palomares et al [75], 2024 Mexico	40	14	26	0–6 μήνες, 7–12 μήνες και 13–30 μήνες	Κόπρανα	16S rRNA gene QIIME2 and Picrust2	Φύλο: Firmicutes, Γένος: Veillonella	Φύλο: Bacteroidetes, specifically in Bacteroides.	Οι απόγονοι των μητέρων με Δ.Κ.+ ταξινομικές αλλαγές στην μικροχλωρίδα του εντέρου που χαρακτηρίζονται από τάξεις που σχετίζονται με την ανωριμότητα του εντέρου
Wang et al, 2018 [53], [China	140 νεογνά (83 δείγματα)	ΔΑ	ΔΑ	10 24ώρο ζωής	Μηκόνιο	16S rRNA gene and metagenomic sequencing	Faecalibacterium/Fusobacterium ratios	Blautia, Coprococcus, Roseburia and Sutterella Lactobacillus	Το μικροβίωμα των νεογνών μητέρων με Διαβήτη διαφέρει

									σημαντικά από εκείνο των νεογνών υγιών μητέρων
Zhu et al [[13], 2022, China	120	60	60	few hours after birth	meconium	16S rRNA genes sequencing	Proteobacteria, στο επίπεδο Γένους: Ehydrobacter, Psychrobacter, Aerococcus, Faecalibacterium, Herbaspirillum, PelomonasBurkholderia- Caballeronia- Paraburkholderia, και χωρίς όνομα γένος στην οικογένεια  Enterobacteriaceae	Γένος: Xanthobacter, Cytophaga, Serratia, and Actinomyces	Η δυσβίωση στο μικροβίωμα του εντέρου των νεογνών, που επάγεται από τον Δ.Κ. της μητέρας, πιθανόν να συμβάλει στον αυξημένο Δ.Μ.Σ. των βρέφων αυτών κατά τον 1ο χρόνο ζωής
<p>Σ/σεις: 16S ribosomal RNA, rRNA Βάρος γέννησης, Β.Γ ; Ηλικία κύησης, Η.Κ .Διαβήτης κύησης Δ.Κ .; Διαβήτης κύησης στη μητέρα Δ.Κ +, νεογνά από μητέρες με Δ.Κ .με ανεπιτυχή ρύθμιση με δίαιτα . I-GDM-U; Νεογνά μητέρων με Δ.Κ .με επιτυχή ρύθμιση με δίαιτα, I-GDM-S; infants from non-GDM mothers, I-nonGDM; Δεν αναφέρεται, ΔΑ; ; oral glucose tolerance test, OGTT; GDM, Gestational diabetes mellitus.</p>									

Επιπλέον, ο λόγος Firmicutes/Bacteroidetes χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης δυσβίωσης. Παρ' όλα αυτά, λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μελετών δεν ήταν δυνατόν να διενεργηθεί μετά-ανάλυση ώστε να αναδειχθούν τυχόν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ της ομάδας νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ και της ομάδας ελέγχου. Οι Chen et al [1], ανέλυσαν 418 δείγματα μηκωνίου από νεογνά που γεννήθηκαν από 147 γυναίκες με ΣΔΚ και 271 γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη, χρησιμοποιώντας αλληλούχιση γονιδίου 16S rRNA και κατέληξαν στο ότι οι μικροβιακές κοινότητες στο μηκόνιο ήταν σημαντικά αλλοιωμένες στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ. Σε επίπεδο φύλου, η αφθονία των Firmicutes και Proteobacteria άλλαξε σημαντικά στα νεογνά από μητέρες με ΣΔΚ. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην  $\alpha$ -ποικιλότητα (δείκτης Chao1:  $P < 0.001$ ) στα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με ΣΔΚ σε σύγκριση με αυτά που γεννήθηκαν από μητέρες χωρίς ΣΔΚ. Επιπλέον, ο ΣΔΚ συσχετίστηκε σημαντικά με τη μεταβολή της  $\beta$ -ποικιλότητας. Η  $\beta$ -ποικιλότητα διέφερε σημαντικά ανάλογα με το είδος τοκετού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παρατηρήθηκε παρόμοια τάση αλλαγής των βακτηριακών οικογενειών μεταξύ των διαφορετικών τρόπων τοκετού, αποκαλύπτοντας τη συνοχή των μικροβιακών μεταβολών που σχετίζονται με τον ΣΔΚ. Οι Crusell et al [2], συνέλεξαν δείγματα κοπράνων από παιδιά μητέρων με ( $n = 43$ ) και χωρίς ΣΔΚ ( $n = 82$ ) κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής και ξανά σε μέση ηλικία 9 μηνών. Το μικροβίωμα του εντέρου χαρακτηρίστηκε μέσω αλληλούχισης αμπλικονίων γονιδίου 16S rRNA (V1–V2). Αξιολογήθηκαν οι διαφορές στην ποικιλότητα και τη σύνθεση σύμφωνα με την κατάσταση του ΣΔΚ της μητέρας, λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως ο τρόπος

τοκετού, η περιγεννητική θεραπεία με αντιβιοτικά, η διατροφή και το φύλο του βρέφους. Τα παιδιά των μητέρων με ΣΔΚ παρουσίασαν διαφοροποιημένη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, τόσο κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής όσο και στους 9 μήνες, σε υψηλότερα ταξινομικά επίπεδα και επίπεδα Λειτουργικών Ταξινομικών Μονάδων (OTU). Δείξανε ότι η στάθμιση για τον τρόπο τοκετού, την περιγεννητική έκθεση σε αντιβιοτικά και το φύλο του βρέφους επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με προηγούμενες αναφορές [77-80] και υπογραμμίζει ότι η κοινότητα του μικροβιώματος του εντέρου, ακόμα και στα νεογνά, μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες. Ο τρόπος τοκετού μπορεί να επηρεάσει την αρχική εγκατάσταση των μικροβίων στο έντερο όπως επίσης και την ανάπτυξη της σύνθεσης του μικροβιώματος στα βρέφη, παρόμοια με τις επιδράσεις της περιγεννητικής έκθεσης σε αντιβιοτικά. Ωστόσο, ακόμα και μετά από την στάθμιση για αυτούς τους συγχυτικούς παράγοντες, παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της κατάστασης ρύθμισης του ΣΔΚ και της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου στα παιδιά. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία της μητρικής υγείας κατά την εγκυμοσύνη στο σχηματισμό του μικροβιώματος του εντέρου των απογόνων. Οι Hu et al. [65], είχαν ως στόχο την αξιολόγηση της ποικιλότητας του μικροβιώματος του μηκωνίου και να καθορίσουν εάν η βακτηριακή κοινότητα επηρεάζεται από την κατάσταση της μητέρας ως προς το διαβήτη. Συνέλεξαν την πρώτη εντερική κένωση (μηκόνιο) από 23 νεογνά, κατηγοριοποιημένα ανάλογα με την κατάσταση διαβήτη της μητέρας: 4 μητέρες είχαν προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου 2 (ΠΣΔ), συμπεριλαμβανομένης μιας μητέρας με διζυγωτικά νεογνά, 5 είχαν σακχαρώδη διαβήτη της κύησης

και 13 δεν είχαν διαβήτη. Μεταξύ των δειγμάτων μηκωνίου, οι αναλύσεις ταξινόμησης ανέδειξαν ότι η συνολική περιεκτικότητα σε βακτήρια διέφερε σημαντικά ανάλογα με την κατάσταση του μητρικού διαβήτη, με το μικροβίωμα της ομάδας ΠΣΔ να παρουσιάζει υψηλότερη α-ποικιομορφία από αυτό των ομάδων χωρίς διαβήτη ή με ΣΔΚ. Το είδος τοκετού δεν φάνηκε να σχετίζεται με μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος. Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του μηκωνίου ήταν ο ΠΣΔ. Συγκεκριμένα, ο ΠΣΔ της μητέρας συσχετίστηκε σημαντικά με τη σχετική αφθονία των Bacteroidetes (phyla) και Parabacteriodes (γένος). Ο Huang, L., et al. [66], συνέκριναν τη μικροχλωρίδα του εντέρου μεταξύ γυναικών με ΣΔΚ με και χωρίς επιτυχή έλεγχο με δίαιτα (ομάδα GDM-S και GDM-U αντίστοιχα) κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔΚ και πριν από τον τοκετό. Συγκρίνανε επίσης τη μικροχλωρίδα του εντέρου στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ με και χωρίς επιτυχή έλεγχο με δίαιτα. Προσδιορίστηκαν ακόμη οι σχέσεις μεταξύ του μητρικού γλυκαιμικού προφίλ και της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ο πληθυσμός των Clostridiales ήταν χαμηλότερος στα πρώτα κόπρανα των νεογνών της ομάδας GDM-U. Επιπλέον, μια σημαντικά υψηλότερη αναλογία F:B παρατηρήθηκε τόσο στο μηκόνιο όσο και στα πρώτα κόπρανα της ομάδας GDM-U. Είναι ενδιαφέρον ότι η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου των μητέρων και των νεογνών συσχετίστηκε με το μητρικό γλυκαιμικό προφίλ. Η μελέτη δείχνει ότι η πρώιμη δυσβίωση του εντέρου είναι ένας δείκτης αποτυχίας ελέγχου του διαβήτη με την διατροφή σε μητέρες με ΣΔΚ. Αυτή η δυσβίωση του εντέρου σχετίζεται με τη δυσβίωση του εντέρου και στα νεογνά τους, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης Διαβήτη τύπου 2

μετέπειτα στη ζωή τους. Ως εκ τούτου, η ανάλυση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε γυναίκες με ΣΔΚ κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι ωφέλιμη για την αξιολόγηση του κινδύνου αναποτελεσματικότητας της διαίτας. Ένα χρόνο αργότερα η ίδια ομάδα δημοσίευσε μια μελέτη [67] που στόχευε στον προσδιορισμό του ρόλου της μητρικής μικροχλωρίδας του εντέρου ως δείκτη της ανάγκης για ινσουλίνη στο ΣΔΚ και στον προσδιορισμό της επίδρασης της θεραπείας με ινσουλίνη στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε μητέρες με ΣΔΚ και στα νεογνά τους. Εβδομήντα μία έγκυες γυναίκες εντάχθηκαν στη μελέτη, 38 εκ των συμμετεχόντων με ΣΔΚ και 33 χωρίς ΣΔΚ. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, 8 από τις 38 έγκυες με ΣΔΚ χρειάστηκαν θεραπεία με ινσουλίνη (ομάδα GDM-I), ενώ 30 από τις 38 περιπτώσεις ΣΔΚ είχαν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο μόνο με δίαιτα (ομάδα GDM-D). Το αίμα και τα κόπρανα της μητέρας ελήφθησαν τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔΚ (προ θεραπείας, 24 έως 28 εβδομάδες κύησης) και πριν από τον τοκετό (μετά τη θεραπεία, 37 εβδομάδες κύησης). Συνελέγησαν επίσης μηκόνιο και τα πρώτα κόπρανα των νεογνών. Παρατηρήθηκαν αλλαγές της μικροχλωρίδας του εντέρου των νεογνών, στο μηκόνιο και στα πρώτα κόπρανα: Η αναλογία F/B στα νεογνά ήταν υψηλότερη τόσο στο μηκόνιο όσο και στα πρώτα κόπρανα της ομάδας GDM-D σε σχέση με εκείνα των άλλων 2 ομάδων. Είναι ενδιαφέρον ότι μια σημαντική μείωση στα *Enterobacteriaceae* καταδείχθηκε στα πρώτα κόπρανα της ομάδας GDM-I σε σύγκριση με το μηκόνιο της ίδιας ομάδας. Ωστόσο, τα *Eubacteria*, *Clostridiales*, *Lactobacillales*, *Bacteroidetes* και *Enterobacteriaceae* δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων τόσο για το μηκόνιο όσο και για τα πρώτα κόπρανα. Τα αποτελέσματά αυτά υποδηλώνουν ότι υπήρχε αυξημένη

αναλογία F/B στα νεογνά μητέρων με GDM που δεν έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη, η οποία ήταν σύμφωνη με την αναλογία F/B των μητέρων πριν από τον τοκετό. Επομένως, είναι πιθανό ότι η σύνθεση της μητρικής μικροχλωρίδας του εντέρου να μπορούσε να μεταφερθεί στα νεογνά. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της επιτυχούς ρύθμισης της μητρικής υπεργλυκαιμίας και της σύνθεσης της νεογνικής μικροχλωρίδας του εντέρου. ΤΟ 2022 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα από μια μελέτη από τους Song, et al. [73] που είχε στόχο στο να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και του ΣΔΚ και του αυξημένου βάρους σώματος (overweight). Τριάντα δύο έγκυες γυναίκες ηλικίας 25-35 ετών συμπεριελήφθησαν για αξιολόγηση, εκ των οποίων 15 έγκυες με κανονικό βάρος και χωρίς ΣΔΚ (ομάδα NG\_NO), 6 έγκυες με ΣΔΚ μόνο (ομάδα G\_NO) και 7 έγκυες με αυξημένο βάρος σώματος μόνο (ομάδα NG\_O). Συνελέγησαν κόπρανα από τις εγκύους στις 24 και 37 εβδομάδες κύησης και το πρώτο μηκόνιο των νεογνών. Η μεταβλητή περιοχή v3-v4 του rRNA της χλωρίδας του εντέρου 16s αλληλουχίστηκε και αναλύθηκε βιοπληροφορικά χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα αλληλούχισης Illumina MiSeq PE300. Η σχετική κατανομή της εντερικής χλωρίδας των νεογνών σε επίπεδο φυλής ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή των μητέρων τους. Τα χαρακτηριστικά εντερικά μικρόβια των νεογνών στην ομάδα G\_NO ήταν το g\_Diaphorobacter, ενώ στα νεογνά της ομάδας NG\_O ήταν τα Nocardiaceae (f\_Nocardioideae). Επιπλέον, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές διαφορές στην εντερική χλωρίδα μεταξύ της ομάδας των φυσιολογικών εγκύων γυναικών, της ομάδας των μητέρων με φυσιολογικό βάρος σώματος, της ομάδας των απλά υπέρβαρων εγκύων και της ομάδας των υπέρβαρων εγκύων με ΣΔΚ.



Υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη δομή της σύνθεσης (β- ποικιλότητα) της εντερικής χλωρίδας μεταξύ των εγκύων γυναικών και των νεογνών τους σε κάθε ομάδα. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι οι το βάρος γέννησης των νεογνών συσχετίστηκε θετικά με τους Actinomycetes (Actinomyces), Bacteroides (Faecalibacterium) και μικροβάκιλλους (Dialister) και αρνητικά με το Rolston (Ralstonia). Οι Ponzio et al. [69] διεπίστωσαν ότι τα βρέφη μητέρων με ΣΔΚ παρουσίασαν υψηλότερη σχετική αφθονία προφλεγμονωδών βακτηριακών τάξεων και χαμηλότερη β-ποικιλότητα σε σύγκριση με τα βρέφη από υγιείς μητέρες. Οι Wang et al. [53] βρήκαν αύξηση στον αριθμό βακτηρίων γαλακτικού οξέος στο μηκόνιο των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ, υποδεικνύοντας ότι ορισμένα συγκεκριμένα βακτήρια που αποικίζουν το έντερο των βρεφών μπορεί να επηρεάζονται από τον ΣΔΚ της μητέρας. Οι Su et al. [74] βρήκαν διαφορές στο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ και της ομάδας ελέγχου. Το μικροβίωμα του εντέρου των βρεφών μητέρων με ΣΔΚ έδειξε χαμηλότερη β-ποικιλότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε επίπεδο φύλων, η αφθονία των Proteobacteria και Actinobacteria αυξήθηκε ενώ των Bacteroidetes μειώθηκε στην ομάδα ΣΔΚ. Επιπλέον, μερικά μοναδικά μικρόβια του εντέρου που ανήκουν στα φύλα Proteobacteria, Firmicutes και Actinobacteria βρέθηκαν στα δείγματα κοπράνων των υγιών βρεφών και απουσίαζαν στα βρέφη των μητέρων με ΣΔΚ. Σε επίπεδο γένους, ο αριθμός των Prevotella και Lactobacillus μειώθηκε στα νεογνά από μητέρες με ΣΔΚ. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας της μητέρας είχαν θετική συσχέτιση με τη σχετική αφθονία του φύλου Actinobacteria και του γένους Acinetobacter, αλλά αρνητική συσχέτιση με τη σχετική αφθονία των Bacteroidetes και του γένους

Prevotella. Οι Soderborg et al [71], εξετάσανε εάν ο ΣΔΚ από μόνος του και μαζί με τη μητρική παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε πρώιμο μικροβιακό αποικισμό του έντερου των απογόνων σε μια προσεκτικά επιλεγμένη κοόρτη τελειόμηνων νεογνών, που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και κυρίως θήλαζαν, χωρίς ιστορικό προγεννητικής ή μεταγεννητικής έκθεσης σε αντιβιοτικά. Παρατηρήσανε διαφορές στην αφθονία 26 μικροβιακών κατηγοριών στα κόπρανα από νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με ΣΔΚ, 14 εκ των οποίων έδειξαν επίμονη διαφορετική αφθονία μετά την προσαρμογή για τον προ κύησης Δείκτη Μάζας Σώματος. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία είναι η κύρια κινητήρια δύναμη της αντίστασης στην ινσουλίνη, τα αποτελέσματά αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η έκθεση του εμβρύου στο ΣΔΚ εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει σε αλλοιωμένο αποικισμό μικροβίων στην νεογνική και βρεφική ηλικία. Βασικές πρωτοποριακές τάξεις του μικροβιώματος του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων δυνητικά σημαντικών τάξεων για τη δημιουργία της νεογνικής ανοσίας, όπως: *Lactobacillus*, *Flavonifractor*, *Erysipelotrichaceae* και μη καθορισμένες οικογένειες σε *Gamma*proteobacteria βρέθηκαν σημαντικά μειωμένες σε νεογνά από μητέρες με ΣΔΚ. Ο ΣΔΚ συσχετίστηκε με αύξηση των μικροβίων που εμπλέκονται στην καταστολή της πρώιμης λειτουργίας των ανοσοκυττάρων (*Phascolarctobacterium*). Δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα SCFA στα κόπρανα των βρεφών ανά μητρικό φαινότυπο. Ωστόσο, βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μικροβιακής αφθονίας και τα επίπεδα SCFA στα νεογνά. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο ΣΔΚ από μόνος του και μαζί με το υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία της μητέρας επηρεάζει μοναδικά την εγκατάσταση

συγκεκριμένων μοτίβων της βρεφικής μικροχλωρίδας που θέτουν το υπόβαθρο για μελλοντικό κίνδυνο φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών.

Σε αντίθεση με όλες τις προηγούμενες μελέτες οι Sililas, P., et al. [70] δεν παρατήρησαν διαφορές του μικροβιώματος στο μηκόνιο και τα πρώτα κόπρανα μεταξύ των νεογνών μητέρων με ή χωρίς ΣΔΚ. Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι οι ποσότητες του μικροβιώματος του εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ΣΔΚ δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτές στις εγκυμοσύνες χωρίς ΣΔΚ, κάτι που διαφέρει από προηγούμενες μελέτες που υποδηλώνουν ότι η δυσβίωση του μικροβιώματος μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔΚ. Το εύρημά αυτό σύμφωνα με τους συγγραφείς θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρέμβαση που γινόταν για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα, είτε μέσω διαίτας είτε μέσω ινσουλίνης στις περιπτώσεις ΣΔΚ. Αυτή η παρέμβαση μπορεί να εξαλείψει τη φυσική πορεία των επιπτώσεων που σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου. Παρόμοια συμπεράσματα κατέγραψαν και οι Guzzardi et al [76] οι οποίοι εξέτασαν τις συσχετίσεις μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της γνωστικής ανάπτυξης κατά τη βρεφική και νηπιακή ηλικία, και τη σύνδεσή τους με την παχυσαρκία της μητέρας. Σε ομάδες παιδιών από την Pisa Birth Cohort (PISAC), ανέλυσαν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος με αλληλούχιση γονιδίων 16S rRNA σε δείγματα πρώτου μηκωνίου και κοπράνων που συνελέγησαν στις ηλικίες 3, 6, 12, 24, και 36 μηνών. Εξέτασαν τη συσχέτιση του μικροβιώματος με την παχυσαρκία ή τον διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης της μητέρας και τη γνωστική ανάπτυξη, όπως μετρήθηκε στους 6 έως τους 60 μήνες με τις Κλίμακες Νοητικής Ανάπτυξης Griffith Mental Developmental Scales (GMDS). Το προφίλ του μικροβιώματος του εντέρου

των απογόνων δεν συσχετίστηκε με τον ΣΔΚ της μητέρας σε καμία ηλικία. Μόνο λίγα βακτήρια παρουσίασαν διαφορές στην αφθονία μεταξύ των ομάδων, αλλά αυτές οι διαφορές δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές μετά από πολλαπλές δοκιμασίες διόρθωσης.

### **3.3 Συσχέτιση του ΣΔΚ με τις δυναμικές αλλαγές του μικροβιώματος του εντέρου στους απογόνους με την πάροδο του χρόνου**

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο πρώιμος αποικισμός είναι απαραίτητος για τη δημιουργία και την ωρίμανση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Σε αυτήν την προοπτική ερευνητικές ομάδες προσπάθησαν να αξιολογήσουν την ωρίμανση της μικροχλωρίδας του εντέρου των νεογνών με ΣΔΚ με την πάροδο του χρόνου και συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 4).

**Πίνακας 4 . Μελέτες συσχέτισης του ΣΔΚ με τις δυναμικές αλλαγές του μικροβιώματος του εντέρου στους απογόνους με την πάροδο του χρόνου**

Μελέτη (Συγγραφέας έτος, χώρα )	Είδος μελέτης	Πληθυσμός (n)	I-GDM	I-non GDM	Χρόνος ανάλυσης μικροβιώματος	Είδος Δείγματος	Αποτελέσματα μελέτης
Crusell et al [2], 2020, Denmark	Κοόρτης	125	43	82	1 <sup>η</sup> εβδομάδα ζωής και μέση ηλικία 9 μηνών	Κόπρανα	Οι απόγονοι των μητέρων με ΔΚ αρχικά εμφανίζουν μειωμένη ποικιλότητα στο εντερικό μικροβίωμα κατά τη γέννηση, αλλά μέχρι την ηλικία των 9 μηνών εμπλουτίζεται και παρουσιάζει παρόμοια αφθονία με τους απογόνους των νορμογλυκαιμικών μητέρων
Song et al, [72]2023, China	Διαχρονική	73	34	39	1 <sup>ος</sup> μήνας ζωής (“M1 φάση”) και στον 6ο μήνα ζωής (“M6 φάση”)	Κόπρανα	ΟΔΚ της μητέρας συσχετίστηκε όχι μόνο με την δομή και την σύνθεση του μικροβιώματος των απογόνων της, σε δεδομένες χρονικές στιγμές, αλλά και με διαφοροποιές αλλαγές σ’αυτό από την γέννηση έως την βρεφική ηλικία
Valdez-Palomares et al [75], 2024 Mexico	Συγχρονική	40	14	26	0–6 μήνες 7–12 μήνες και 13–30 μήνες	Κόπρανα	Οι απόγονοι των μητέρων με ΔΚ αναπτύσσουν ένα ταξινομητικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από τάξεις συνδεδεμένες με την ανωριμότητα του εντερικού
Li et al [68], 2023, China	Παρατήρησης	130	74	56	Στις 5,42,90 Ημέρες ζωής	Κόπρανα	Έχει παρατηρηθεί σημαντική καθυστέρηση στον αποικισμό με <i>Lactobacillus Bifidobacterium</i> spp στα θηλάζοντα βρέφη μητέρων με ΔΚ, καταλήγοντας σε μία διακριτή δομή του εντερικού μικροβιώματος τους
Συντ/ες:: gestational diabetes mellitus, GDM; infants born to mothers with GDM, I-GDM; Διαβήτης κύησης-ΔΚ							

Το 2023 η ερευνητική ομάδα του Song, et al [72]. παρουσίασε αποτελέσματα μιας μελέτης κοόρτης που στόχευε να αξιολογήσει προοπτικά την επίδραση του ΣΔΚ στη μικροχλωρίδα του εντέρου των βρεφών σε ηλικίες, 1- και 6- μηνών (φάση M1 και φάση M6 αντίστοιχα), καθώς και τις δυναμικές αλλαγές της από την ηλικία 1 έως 6 μηνών. Αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ποικιλομορφία και τη σύνθεση μεταξύ των ομάδων ΣΔΚ και μη ΣΔΚ στη φάση M1, διαπιστώθηκαν διαφορικές δομές και σύνθεση στη φάση M6 μεταξύ των 2 ομάδων, με χαμηλότερα επίπεδα ποικιλομορφίας, του μικροβιώματος του εντέρου μεταξύ βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες με ΣΔΚ. Οι δυναμικές αλλαγές στην α-ποικιλομορφία από τη φάση M1 σε M6 ήταν επίσης σημαντικά διαφορετικές ανάλογα με την κατάσταση του ΣΔΚ. Επιπλέον, τα αλλοιωμένα βακτήρια του εντέρου στην ομάδα με ΣΔΚ συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη των βρεφών.

Οι Valdez-Palomares, et al. [75], ανέλυσαν δείγματα κοπράνων από βρέφη ηλικίας 0–6 μηνών, 7–12 μηνών και 13–30 μηνών που κατά την κύηση εκτέθηκαν ή όχι σε ΣΔΚ με στόχο να εντοπίσουν ταξινομικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία και το ΣΔΚ και την αξιολόγηση της ωριμότητας της μικροχλωρίδας του εντέρου των απογόνων από μητέρες με ΣΔΚ και τους απογόνους από μητέρες χωρίς ΣΔΚ. Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας κατά τη σύγκριση παιδιών που εκτέθηκαν ή μη σε ΣΔΚ. Ωστόσο, όταν οι ομάδες χωρίστηκαν ανά ηλικία, οι απόγονοι των μητέρων με ΣΔΚ διατήρησαν χαμηλότερη α-ποικιλομορφία. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μικροχλωρίδα του εντέρου στην πρώιμη παιδική ηλικία (2 ετών) αλλάζει με την πάροδο του χρόνου [81], τόσο σε ταξινομικό επίπεδο όσο και σε μετρήσεις ποικιλότητας άλφα και βήτα [82]. Οι απόγονοι που δεν εκτέθηκαν σε ΣΔΚ εμφάνισαν συνεχή ανάπτυξη και ωρίμανση της εντερικής μικροχλωρίδας κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, σε αντίθεση με τους απογόνους από μητέρες που εκτέθηκαν σε ΣΔΚ οι οποίοι παρουσίασαν χαμηλότερη α-ποικιλότητα, που έχει συσχετιστεί με συνολική καθυστέρηση στη μικροβιακή ωρίμανση και επακόλουθη δυσμενή έκβαση της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της ατοπίας και των αλλεργικών ασθενειών [83, 84]. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συνεπές με άλλες μελέτες που υποδεικνύουν ότι το ΣΔΚ σχετίζεται με χαμηλότερη ποικιλομορφία [2, 72]. Οι Valdez-Palomares, et al [75] διαπίστωσαν, ότι η α-ποικιλομορφία παραμένει

μειωμένη στους απογόνους των μητέρων με ΣΔΚ και δεν δείχνει την ανάκαμψη που παρατηρήθηκε στους εννέα μήνες από τους Crusell et al [2]. Επιπλέον, τα παχύσαρκα παιδιά έχουν λιγότερη ποικιλομορφία και πλούτο βακτηρίων [85], υποδηλώνοντας ότι στα παιδιά με ΣΔ, η ανωριμότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου θα μπορούσε να είναι καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας στο μέλλον [86]. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο πρώιμος αποικισμός είναι απαραίτητος για τη δημιουργία και την ωρίμανση της μικροχλωρίδας του εντέρου.

Ο ΣΔΚ προκαλεί αυξανόμενη ανησυχία ως πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων στην πρώιμη παιδική ηλικία [87]. Το τροποποιημένο «γλυκοβίωμα» του μητρικού γάλακτος με την σύνθεση των υδατανθράκων μπορεί να επηρεάσει έντονα τη μικροχλωρίδα του εντέρου καθώς και την ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής με τη μεσολάβηση των εντερικών κυττάρων Treg σε βρέφη μητέρων με ΣΔΚ. Οι Li, X., et al [68], διεπίστωσαν ότι, σε σύγκριση με υγιείς Κινέζες μητέρες, οι μητέρες με ΣΔΚ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολιγοσακχαριτών ανθρώπινου γάλακτος (HMOs) στο πρωτόγαλα τους που στη συνέχεια αυξήθηκαν με την παράταση της γαλουχίας. Αυτή η αλλαγή στα προφίλ HMO καθυστέρησε σημαντικά τον αποικισμό του εντέρου με *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* spp. στα θηλάζοντα βρέφη τους, με αποτέλεσμα μια ξεχωριστή μικροβιακή δομή και μεταβολικό προφίλ του εντέρου. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ξεκάθαρα μια καθυστέρηση στον αποικισμό του εντερικού συστήματος θηλαζόντων βρεφών των μητέρων με ΣΔΚ από ορισμένα βακτήρια. Τα βρέφη που θηλάζαν από μητέρες χωρίς ΣΔΚ έδειξαν πρώιμη εγκατάσταση και κυριαρχία των ειδών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* μέχρι τις 6η και 42η μέρα της περιόδου θηλασμού αντίστοιχα. Αντίθετα, στο εντερικό σύστημα των θηλαζόντων βρεφών από μητέρες με ΣΔΚ, τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έγιναν κυρίαρχα μετά τις 42η και 90η μέρα αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι, πέραν της κάθετης μετάδοσης τροποποιημένου μικροβιώματος του εντέρου από μητέρες με ΣΔΚ, η χαμηλή συγκέντρωση ολιγοσακχαριτών του μητρικού γάλακτος κατά την αρχική περίοδο θηλασμού στις μητέρες με ΣΔΚ μπορεί να καταστείλει σημαντικά την πολλαπλασιαστική ικανότητα των ειδών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* στο εντερικό σύστημα του βρέφους.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι καθώς οι συγκεντρώσεις ολιγοσακχαριτών στο μητρικό γάλα των μητέρων με ΣΔΚ αυξήθηκαν μέχρι την 42η ημέρα, αυξήθηκε σημαντικά και η πολλαπλασιαστική ικανότητα αυτών των βακτηρίων και η ικανότητά τους να χρησιμοποιούν τους ολιγοσακχαρίτες. Επιπρόσθετα, οι ποσότητες άλλων βακτηριακών ομάδων στο εντερικό σύστημα των βρεφών σχετίστηκαν επίσης σημαντικά με την περιεκτικότητα σε ολιγοσακχαρίδια στο γάλα της μητέρας, υποδεικνύοντας έντονη επίδραση των ολιγοσακχαριδίων στο σχηματισμό και τις λειτουργίες του μικροβιώματος του νεογνού.

### **3.4 Συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την έκβαση των απογόνων των μητέρων με ΣΔΚ**

Η συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την έκβαση των απογόνων των μητέρων με ΣΔΚ αποτελεί ένα πεδίο έρευνας που αναδεικνύει τη σημασία της μικροβιακής κοινότητας στην ανάπτυξη και υγεία των νεογνών. Ελάχιστες ήταν οι μελέτες που εντοπίσαμε από την συστηματική μας ανασκόπηση που στόχευαν στην συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την έκβαση των απογόνων των μητέρων με ΣΔΚ. Στη μελέτη των Song, et al. [72] για περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων της σωματομετρικών παραμέτρων των βρεφών με αλλοιωμένο μικροβίωμα του εντέρου στην ομάδα ΣΔΚ, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης. Συνολικά, η οικογένεια *Coriobacteriaceae* και η μητρική της τάξη τα κοριοβακτηρίδια της κατηγορίας *Coriobacteriia* συσχετίστηκαν αρνητικά με τα Z-score βάρους για την ηλικία (ZWFA), Z-score βάρους για το μήκος (ZWFL), Z-score δείκτη μάζας σώματος για την ηλικία ZBMI και Z-score περιμέτρου κεφαλής για την ηλικία (ZHeadC) στα βρέφη σε ηλικία 6 μηνών. Επιπλέον, το γένος *To Ralstonia* και η οικογένεια *Oxalobacteraceae* επίσης βρέθηκε να συσχετίζονται αρνητικά με την περίμετρο κεφαλής. Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά της συσχέτισης των διαταραχών του μικροβιώματος του εντέρου με την ανάπτυξη των βρεφών. Με στόχο να διερευνηθεί εάν η πιθανή συσχέτιση μεταξύ ΣΔΚ και δείκτη μάζας σώματος βρεφών (ΔΜΣ) στην πρώιμη νηπιακή ηλικία επηρεάζεται από τη μικροχλωρίδα του μηκωνίου, οι Zhu, Q., et al [13] στρατολόγησαν 120 μητέρες (60 υγιείς γυναίκες και 60 με ΣΔΚ) και τα νεογνά



τους. Έγινε συλλογή του μηκωνίου των νεογνών μέσα σε λίγες ώρες μετά τη γέννηση και αναλύθηκε η αλληλουχία χρησιμοποιώντας ανάλυση αλληλουχίας 16S rRNA. Ο ΔΜΣ των παιδιών μετρήθηκε σε ηλικία 12 μηνών. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες με ΣΔΚ είχαν αυξησει τις βαθμολογίες Z του ΔΜΣ σε ηλικία 12 μηνών και ότι η β-ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας τους από μηκόνιο ήταν μειούμενη. Αρκετά γένη παρατηρήθηκαν να είναι σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των ΣΔΚ νεογνών και των ομάδων ελέγχου. Η αφθονία του γένους *Burkholderia-Caballeronia-Paraburkholderia* και ενός γένους χωρίς τίτλο της οικογένειας *Enterobacteriaceae* σε νεογνά που γεννήθηκαν από υγιείς μητέρες βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με το βρεφικό ΔΜΣ χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης. Η ομάδα με συνδυασμό μειωμένου πλήθους στην ομάδα ΣΔΚ συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ στους 12 μήνες. Αυτή η μελέτη παρείχε στοιχεία για τις συσχετίσεις μεταξύ του μητρικού ΣΔΚ, του μικροβιώματος του μηκωνίου και του βρεφικού ΔΜΣ. Ο ΣΔΚ αποδείχθηκε ότι επηρεάζει το ΔΜΣ του βρέφους μέσω της τροποποίησης του μικροβιώματος του εντέρου. Οι παρεμβάσεις στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια νέα τεχνική για τη μείωση του κινδύνου παιδικής παχυσαρκίας που προκαλείται από το ΣΔΚ. Οι Li, X., et al. [68] δημιούργησαν ένα μοντέλο τροφικής αλλεργίας για να διερευνήσουν περαιτέρω την επίδραση των αλλαγών στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου, το όργανο ανοσολογικής ανοχής σε ποντίκια. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι τα επίπεδα των προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η IL-4, η IFN- $\gamma$  και ο TGF- $\beta$ , ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ΣΔΚ+ ovalbumin (ποντίκια που ανοσοποιήθηκαν με υποδόρια ένεση με 100  $\mu$ g ωλευκωματίνης, + OVA) από ό,τι στην ομάδα ελέγχου +OVA. Επιπλέον, η αναλογία των κυττάρων Treg, ειδικά των κυττάρων ROR $\gamma$ t+ Treg, στις πλάκες Πέγιερ (Peyer's Patches PPs) μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ΣΔΚ+OVA. Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη αποκάλυψε αλλαγές στα προφίλ ολιγοσακχαριτών γάλακτος των μητέρων με ΣΔΚ και αξιολόγησε την πιθανή επίδραση μιας τέτοιας αλλαγής στην ανάπτυξη της νεογνικής εντερικής μικροχλωρίδας και στην ανοσολογική ανοχή που προκαλείται από κύτταρα ROR $\gamma$ t+ Treg. Τα ευρήματά αυτά μπορεί να παρέχουν ένα σκεπτικό για μελέτες σε ανθρώπινους πληθυσμούς.

## 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη συστηματική ανασκόπηση αναδεικνύονται σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα των απογόνων μητέρων με ΣΔΚ. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν μείωση της α- και β-ποικιλότητας και αλλαγές στη σχετική αφθονία ορισμένων βακτηριακών ειδών. Συγκεκριμένα, το μικροβίωμα των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ διαφέρει σημαντικά από αυτό των νεογνών από υγιείς μητέρες, παρουσιάζοντας αυξημένη παρουσία προφλεγμονωδών βακτηρίων και μειωμένη ποικιλότητα.

Ενδεικτικά, οι Chen et al. [1] βρήκαν ότι οι μικροβιακές κοινότητες στο μηκόνιο ήταν σημαντικά αλλοιωμένες στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ, με σημαντικές αλλαγές στην α- και β-ποικιλότητα. Οι Crusell et al. [2] παρατήρησαν διαφοροποιήσεις στη σύνθεση του μικροβιώματος των παιδιών μητέρων με ΣΔΚ τόσο κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής όσο και στους 9 μήνες, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Παρόμοια ευρήματα αναφέρουν οι Hu et al. [65], δείχνοντας ότι ο διαβήτης της μητέρας επηρεάζει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του μηκωνίου. Επίσης, οι Huang et al. [67] ανέφεραν ότι η δυσβίωση του εντέρου στα νεογνά σχετίζεται με την αποτυχία ελέγχου των τιμών του σακχάρου με την διατροφή στις μητέρες με ΣΔΚ, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 στους απογόνους. Οι μελέτες από τους Song et al. [72, 73] και Ponzio et al. [69] επιβεβαιώνουν τις αλλαγές στη σχετική αφθονία και τη διαφοροποιημένη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας.

Ωστόσο, μόνο σε δυο μελέτες, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ των νεογνών μητέρων με και χωρίς ΣΔΚ, με τους συγγραφείς να δηλώνουν ότι αυτά τα ευρήματα μπορεί να οφείλονται στις παρεμβάσεις για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας στις περιπτώσεις ΣΔΚ, που ενδέχεται να εξαλείφουν τις φυσικές επιπτώσεις στο μικροβίωμα [70, 76]. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ένας υψηλότερος λόγος F/B παρατηρήθηκε τόσο στο μηκόνιο όσο και στα πρώτα κόπρανα των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ που δεν έκαναν ινσουλινοθεραπεία, ενώ δεν υπήρχε τέτοια διαφορά στα νεογνά των μητέρων με ΣΔΚ που έκαναν ινσουλινοθεραπεία και των μητέρων χωρίς ΣΔΚ. Ταυτόχρονα καταγράφηκε μια μείωση των Enterobacteriaceae στα κόπρανα των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ που έκαναν ινσουλινοθεραπεία.

Τα *Enterobacteriaceae* είναι gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν λιποπολυσακχαρίτες και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή [88]. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος της μητέρας μπορεί να μεταβιβάζεται στο νεογνό της και επιπλέον δείχνουν ένα ακόμα μεταβιβάσιμο όφελος της μητρικής ινσουλινοθεραπείας, για τα νεογνά, που αντικατοπτρίζεται σε πιθανή μείωση της φλεγμονής με την διαμεσολάβηση της ινσουλίνης [67].

Οι αλλαγές στο μικροβίωμα σχετίζονται με τον τύπο του τοκετού, την περιγεννητική θεραπεία με αντιβιοτικά, τη διατροφή και άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Η πρώιμη αποίκηση των εντερικών βακτηρίων στα βρέφη συνήθως συμβαίνει με τη γέννηση. Τις πρώτες μέρες, μόνο λίγες ομάδες αλλογενών μικροβίων, που δεν σχετίζονται με την πηγή διατροφής, εγκαθίστανται στο έντερο και γίνονται πιο σταθερές την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Εκείνη την περίοδο, προαιρετικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί που ανήκουν στην οικογένεια των *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* και *Enterococcus* ήδη υπήρχαν, κυρίως λόγω της αρχικής προσφοράς οξυγόνου στο έντερο των νεογνών [89]. Τα *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis* είναι τα πιο αντιπροσωπευτικά είδη στην ομάδα των πρώιμων αποικιστών. Με την σταδιακή αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από τους προαιρετικά αναερόβιους, δημιουργείται ένα ανοξικό περιβάλλον στο έντερο, το οποίο οδηγεί στην αύξηση ορισμένων υποχρεωτικά αναερόβιων όπως τα *Bifidobacterium*, *Bacteroides* και *Clostridium*. Με την εισαγωγή στερεών τροφών, η αποίκηση και η ποικιλία των βακτηρίων στο έντερο υφίσταται συνεχείς αλλαγές, με ένα από τα πιο εμφανή χαρακτηριστικά την αύξηση του αριθμού των *Bacteroides*. Ανάμεσα στα εντερικά βακτήρια στα πρώιμα στάδια των υγιών βρεφών, τα *Bifidobacterium* είναι τα επικρατούντα βακτήρια του μικροβιώματος. Το *Bifidobacterium* εμφανίζεται στην 3η-4η ημέρα μετά τη γέννηση, αυξάνεται σταδιακά και φτάνει στο αποκορύφωμά του το πρώτο έτος. Με την πάροδο του χρόνου, η ποσότητα του *Bifidobacterium* αρχίζει να μειώνεται το δεύτερο έτος [89], άλλα είδη εντερικού μικροβιώματος αρχίζουν να αυξάνονται και η εντερική μικροβιακή κοινότητα των βρεφών γίνεται πιο ποικίλη. Μετά την ηλικία των 3 ετών, το μικροβιακό περιβάλλον αλλάζει γρήγορα, αποκτώντας σταθερότητα στη σύνθεση και αρχίζει να μοιάζει με

εκείνο των ενηλίκων, κυριαρχούμενο από Firmicutes και Bacteroidetes [79]. Το "φυσιολογικό" μικροβίωμα του εντέρου των βρεφών αναπτύσσεται μέσω του αποικισμού από προαιρετικά αναερόβιους μικροοργανισμούς και αργότερα από υποχρεωτικά αναερόβια, όπως τα *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, και *Clostridium* [90]. Αυτοί οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί παράγουν πολυσακχαρίτες που διαμεσολαβούν στον αποικισμό του μικροβιώματος, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην αλληλεπίδραση μεταξύ ξενιστή και εντέρου (host-gut cross-talk, επικοινωνία και αλληλεπίδραση μεταξύ του ανθρώπινου οργανισμού και του εντερικού μικροβιώματος). Για παράδειγμα, το *Clostridium* σε υψηλά επίπεδα στο έντερο του βρέφους θεωρείται παθογόνο και ανθυγιεινό [91]. Τα *Bifidobacteria* και οι *Lactobacilli* συμβάλλουν τόσο στις φυσικές όσο και στις επίκτητες ανοσολογικές απαντήσεις σε υγιή νεογνά [92, 93]. Σύμφωνα με δεδομένα ερευνητικά, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χαμηλού επιπέδου *Bifidobacteria* στα κόπρανα στα πρώιμα στάδια και υψηλού κινδύνου εκδήλωσης μη μεταδοτικών ασθενειών (όπως ατοπικές ασθένειες και παχυσαρκία) στη μετέπειτα ζωή. Η παρουσία των *Bifidobacteria* στο εντερικό μικροβίωμα του ενήλικα είναι ελάχιστη, υποδεικνύοντας ότι τα *Bifidobacteria* είναι ειδικά ανιχνεύσιμα στην πρώιμη φάση της ζωής. Η αναλογία των Firmicutes προς Bacteroidetes (F/B), που συχνά χρησιμοποιείται ως δείκτης δυσβίωσης [94], σε κάποιες μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική μας ανασκόπηση, διαπιστώθηκε αυξημένη στους απογόνους των μητέρων με ΣΔΚ, δείχνοντας πιθανή διαταραχή στην ισορροπία του μικροβιώματος [67]. Το μικροβίωμα του εντέρου συνδέεται με τη ρύθμιση των μεταβολικών και ανοσοφλεγμονωδών διεργασιών στο ήπαρ, τους μυς και τον εγκέφαλο μέσω των αλληλοσυνδεδεμένων μηχανισμών του ξενιστή. Οι μικροοργανισμοί στο έντερο παράγουν διάφορους μεταβολίτες, όπως SCFA, τα οποία δρουν μέσω υποδοχέων και σηματοδοτικών μηνυμάτων του ξενιστή για να επηρεάσουν τις μεταβολικές και ανοσολογικές διαδικασίες. Αυτή η αμφίδρομη επικοινωνία είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της ομοιόστασης και τη ρύθμιση της φλεγμονής στον οργανισμό, τονίζοντας τη σημασία της ισορροπημένης σχέσης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των διαφόρων οργάνων του ξενιστή [89]. Η δυσβίωση ή η ανισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου των βρεφών, μπορεί να διευκολυνθεί από πρώιμη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες

όπως βακτήρια και ιούς, οι οποίοι μπορούν επίσης να αλλοιώσουν το μικροβίωμα του ξενιστή. Αυτή η δυσβίωση του μικροβιώματος έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο μεταβολισμό του ξενιστή, οδηγώντας σε μεταβολικές αλλαγές, ιδιαίτερα στον ΣΔΤ1, τις αυτοάνοσες ασθένειες και την παχυσαρκία. Στους ανθρώπους, προτείνεται ότι τα πρώιμα μικροβιακά πρότυπα μπορεί να προβλέψουν την υπερβολική αύξηση βάρους. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα, που εξετάζουν το ενδεχόμενο αιτιολογικής σύνδεσης του προγραμματισμού νόσων υποδεικνύουν ότι η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου επηρεάζει αρνητικά την ισορροπία του μεταβολισμού ενεργοποιώντας την έναρξη καρδιομεταβολικών νόσων αργότερα στη ζωή [48]. Σύμφωνα με την υπόθεση της "αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου", αυξανόμενες αποδείξεις υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε προγεννητικές μεταβολικές διαταραχές κατά την εμβρυϊκή ζωή μπορεί να έχει επιπτώσεις μελλοντικά στην κατάσταση της υγείας των απογόνων [95]. Το μικροβίωμα του εντέρου του νεογνού επηρεάζεται δραστικά από τη μητρική υγεία και τις συνθήκες της εγκυμοσύνης και συμμετέχει στον προγραμματισμό της ανάπτυξης των νεογνών [89, 96, 97]. Το μητρικό μικροβίωμα, είτε είναι εντερικό, κολπικό ή του μαστού, συνδέεται στενά με την υγεία του βρέφους. Η δυσβίωση ή η αλλαγή στο μητρικό μικροβίωμα μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την κάθετη μετάδοση του μητρικού μικροβιώματος στο νεογέννητο, όπως η ηλικία κύησης κατά τη γέννηση, ο τρόπος τοκετού, η μέθοδος σίτισης, καθώς και η μητρική διατροφή και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η σύσταση του μητρικού γάλακτος παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου των βρεφών. Ο τρόπος τοκετού μπορεί να επηρεάσει την αρχική εγκατάσταση των μικροβίων στο έντερο και να επηρεάσει επίσης την ανάπτυξη της σύνθεσης του μικροβιώματος στα βρέφη, παρόμοια με τις επιδράσεις της περιγεννητικής έκθεσης σε αντιβιοτικά [77-80]. Ωστόσο, από την συστηματική μας ανασκόπηση αρκετοί ερευνητές ακόμα και μετά από την στάθμιση για αυτούς τους συγχυτικούς παράγοντες, παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του επιπέδου ρύθμισης του ΣΔΚ και της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου στα παιδιά [2, 67-69]. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία της μητρικής υγείας κατά την εγκυμοσύνη για τον

σχηματισμό του μικροβιώματος του εντέρου των απογόνων. Επιπλέον, ο ΣΔΚ συσχετίστηκε όχι μόνο με τη δομή και τη σύνθεση της κοινότητας της μικροχλωρίδας του εντέρου των απογόνων σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, αλλά και με τις διαφορικές αλλαγές από τη γέννηση έως τη βρεφική ηλικία [2]. Ο αλλοιωμένος αποικισμός της μικροχλωρίδας του εντέρου των βρεφών των μητέρων με ΣΔΚ μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξή τους. Τα ευρήματά αυτά υπογραμμίζουν τον κρίσιμο αντίκτυπο του ΣΔΚ στον σχηματισμό μικροχλωρίδας του εντέρου στην πρώιμη ζωή και στην ανάπτυξη των βρεφών [2, 13, 68].

Κατά πόσο μεμονωμένα η μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας, ή η μικροχλωρίδα του μητρικού γάλακτος ή και τα δύο μαζί συμβάλλουν στον αποικισμό της βρεφικής μικροχλωρίδας και αν άλλοι παράγοντες στο έντερο του βρέφους κάνουν το περιβάλλον πιο επιρρεπές σε διαταραχές δυσβίωσης στους απογόνους μητέρων με ΣΔΚ παραμένει άγνωστο. Επιπλέον έρευνα σε μεγάλες, προοπτικές, κοόρτες δυάδας μητέρας –νεογνού είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε πώς αυτές οι πρώιμες αλλαγές μικροβιώματος μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα στοιχεία του ξενιστή προάγοντας διαφορετικές πτυχές της ανοσολογικής απόκρισης και χρόνιων νοσημάτων σε απογόνους από μητέρες με ΣΔΚ. Μικρές αλλαγές μπορεί να γίνονται λιγότερο κυρίαρχες με την πάροδο του χρόνου, ωστόσο, πρώιμα μοτίβα της μικροβιακής διαδοχής κατά το πρώτο έτος της ζωής συσχετίζονται με την ευαισθησία σε ανοσολογικά νοσήματα αργότερα στη ζωή [86]. Αυτό αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόκληση αλλά και μια μοναδική ευκαιρία για την ανακάλυψη βιολογικών οδών που εμπλέκονται στον αναπτυξιακό προγραμματισμό του νεογνού. Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων ο ΣΔΚ επηρεάζει το μικροβίωμα των απογόνων προσφέρει δυνατότητες για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης. Παρεμβάσεις όπως η βελτίωση της διατροφής κατά την εγκυμοσύνη και η χρήση προβιοτικών μπορεί να συμβάλουν στη διατήρηση ενός υγιούς μικροβιώματος στους απογόνους.

## **5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Παρόλο που η συστηματική ανασκόπηση έδειξε σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα των νεογνών λόγω του ΣΔΚ, διάφοροι περιορισμοί εμποδίζουν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών, όπως η διαφορετική εθνική καταγωγή των συμμετεχόντων και τα ποικίλα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔΚ, οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, ο χρόνος ανάλυσης του μικροβιώματος, εμπόδισε τη διεξαγωγή μετά-ανάλυσης για την ανάδειξη ενός συνολικού συμπεράσματος.

## **6 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ**

Η παρούσα μελέτη μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για τους νοσηλευτές που ασχολούνται με τον ΣΔ, καθώς προσφέρει μια βαθύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ του ΣΔΚ και του νεογνικού μικροβιώματος. Αύτη η γνώση μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών φροντίδας για τις εγκύους με διαβήτη και στη βελτίωση της υγείας των νεογνών τους.

Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν ότι ο ΣΔΚ συνδέεται με αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου των νεογνών οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν σε πολλά επίπεδα την ανάπτυξη τους. Η διαταραχή του μικροβιώματος έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, επηρεάζοντας αρνητικά την ισορροπία του μεταβολισμού και ενεργοποιώντας την έναρξη καρδιομεταβολικών νόσων αργότερα στην ενήλικη ζωή. Συσχετίζεται με την εκδήλωση ΣΔΤ2, παχυσαρκίας και αυτοάνοσων νοσημάτων [48].

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι εξαιρετικά σημαντικός. Η συμβολή του στα πλαίσια της ομάδας διαχείρισης του διαβήτη στην κύηση εκτείνεται από την πρωτογενή πρόληψη μέχρι την εκπαίδευση για την θεραπευτική αντιμετώπιση, την ψυχολογική υποστήριξη και καθοδήγηση της εγκύου καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και μετά τον τοκετό [104].

Η πρωτογενής πρόληψη στρέφεται στην αναγνώριση των ατόμων υψηλού κίνδυνου, βάσει προδιαθεσικών παραγόντων και την ενημέρωση για την σημασία της διατροφής και των υγιεινών συνηθειών ζωής. Τρόφιμα πλούσια

σε φυτικές ίνες και η χρήση προβιοτικών, τα οποία ενισχύουν τη μικροβιακή ποικιλότητα, συμβάλουν στη διατήρηση ενός υγιούς μικροβιώματος στη μητέρα και τους απόγονους [106].

Ειδικά οι γυναίκες με ΣΔ που προγραμματίζουν να κυοφορήσουν, απαιτείται να έχουν καλή ρύθμιση των τιμών γλυκόζης τους και πριν την κύηση για την αποφυγή επιπλοκών και συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο [103]. Η συστηματική παρακολούθηση με στόχο να εντοπιστούν τυχόν ανισορροπίες ώστε να υπάρχει η σωστή και έγκαιρη παρέμβαση είναι επιβεβλημένη.

Η ενημέρωση, η εκπαίδευση και η ενθάρρυνση των μητέρων με ΣΔΚ στην αυτοδιαχείριση της νόσου αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για την θεραπευτική αντιμετώπιση, την επίτευξη ευγλυκαιμίας, την πρόληψη επιπλοκών και αποτελούν προτεραιότητα της νοσηλευτικής φροντίδας [99].

Επίσης ο νοσηλευτής μπορεί να ενημερώσει και να υποστηρίξει την μητέρα για την σημασία και τα οφέλη του φυσιολογικού τοκετού. Ο κολπικός τοκετός καθώς το νεογνό διέρχεται μέσα από το γεννητικό σωλήνα προσφέρει το πλεονέκτημα αποικισμού του νεογνού με τα ωφέλιμα μικρόβια της μητέρας του, την δημιουργία της δικής του φυσιολογικής χλωρίδας και την ενεργοποίηση του αμυντικού του συστήματος [101,102]. Σε περιπτώσεις καισαρικής τομής, έχει προταθεί η χρήση βαμβακερού επιθέματος με υγρά από τον κόλπο της μητέρας για επάλειψη του προσώπου και του δέρματος του νεογνού, ώστε να διευκολυνθεί σε ένα βαθμό η εγκατάσταση του υγιούς μικροβιώματος, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Η προώθηση του μητρικού θηλασμού είναι πρωταρχικής σημασίας παρέμβαση στην οποία μπορεί να συμβάλει ο νοσηλευτής. Το μητρικό γάλα είναι πλούσιο σε πρεβιοτικά και προβιοτικά τα οποία προωθούν την ανάπτυξη υγιούς εντερικού μικροβιώματος στο νεογνό [101]. Ο νοσηλευτής πρέπει να ενθαρρύνει τη μητέρα με ή χωρίς ΣΔΚ υποστηρίζοντας την στο να κατανίκηση τις πιθανές αρχικές δυσκολίες με στόχο να επιτύχει να θηλάσει, ενισχύοντας την για το πολύτιμο δώρο ζωής που προσφέρει στο παιδί της [101].



Η επαφή δέρμα-με-δέρμα (kangaroo care). Η άμεση επαφή μεταξύ μητέρας και νεογνού μετά την γέννηση βοηθάει στη μεταφορά μικροβίων και ενισχύει το δεσμό μεταξύ τους, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους [100]. Στην ενίσχυση της επαφής αυτής ο νοσηλευτής μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο αρωγό.

Ο νοσηλευτής επίσης διαδραματίζει το ρόλο του συνδετικού κρίκου στη συνεργασία με την διεπιστημονική ομάδα υγείας με γιατρούς, διατροφολόγους, γυναικολόγους και παιδιάτρους προκειμένου να γίνει καλύτερος συντονισμός στις παρεμβάσεις διαχείρισης του ΣΔΚ όπως η σωματική άσκηση, ο έλεγχος του σωματικού βάρους, η αποφυγή/διακοπή επιβλαβών συνηθειών (κάπνισμα, αλκοόλ), η ελαχιστοποίηση του στρες, η αποφυγή αντιβιοτικών όταν δεν έχουν απόλυτη ένδειξη [98,105]. Η ολιστική και εξατομικευμένη φροντίδα για την καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών με τη συμβολή του νοσηλευτή του διαβήτη έχει καθοριστική σημασία.

Οι παρεμβάσεις αυτές συντελούν στην εγκατάσταση ενός υγιούς μικροβιώματος στην αρχή της ζωής του νεογνού, το οποίο αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόληψη ασθενειών και την υποστήριξη της μακροπρόθεσμης υγείας με τον νοσηλευτή να έχει πρωταγωνιστικό ρόλο.

## **7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το μικροβίωμα των νεογνών και των βρεφών αλλάζει ως απόκριση στον ΣΔΚ δεν είναι καλά κατανοητοί και πρέπει να αξιολογηθούν σε μελλοντική έρευνα. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις για τη μελέτη του μητρικού και βρεφικού μικροβιώματος θα ανοίξουν νέες οδούς. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία της μεταγονιδιωματικής, της μετά-μεταγραφικής ανάλυσης και της βιοπληροφορικής θα επιτρέψουν τη διενέργεια μεγαλύτερων προοπτικών μελετών, οι οποίες θα βοηθήσουν στην κατανόηση της εξέλιξης του εντερικού μικροβιώματος μέσω των διαφορετικών σταδίων της εγκυμοσύνης, της έναρξης του τοκετού, του τοκετού και της περιγεννητικής περιόδου, προσφέροντας νέες, προληπτικές και θεραπευτικές

προσεγγίσεις. Η περαιτέρω μελέτη του ρόλου του ΣΔΚ στην αρχική εγκατάσταση του μικροβιώματος, του τρόπου με τον οποίο το μητρικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολικό προγραμματισμό του εμβρύου και του τρόπου με τον οποίο το μικροβίωμα των νεογνών οδηγεί στην μελλοντική ανάπτυξη παχυσαρκίας και δυσανεξίας στη γλυκόζη είναι κρίσιμη. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος, κατάλληλη συλλογή πιθανών παραγόντων σύγχυσης, αξιολόγηση των μητρικών παρεμβάσεων για τον ΣΔΚ και διαχρονικά σχέδια για να κατανοηθούν καλύτερα οι πιθανές συνδέσεις με μακροπρόθεσμες επιβλαβείς συνέπειες, όπως η παχυσαρκία και η διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη. Κατανοώντας τους μηχανισμούς που οδηγούν στη διαταραχή του μικροβιώματος στους απογόνους μητέρων με ΣΔΚ, μπορούμε να αναπτύξουμε νέες στρατηγικές για την πρόληψη και τη διαχείριση των επιπτώσεων αυτής της κατάστασης στην υγεία του νεογνού μακροπρόθεσμα.

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Νοσηλευτικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων»  
Ειδίκευση «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη»

«Ο ρόλος του σακχαρώδη διαβήτη κύησης στο νεογνικό μικροβίωμα του εντέρου. Συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας»

Ειρήνη Μόσχαρη  
Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ κύησης αποτελεί σημαντικό πρόβλημα του μεταβολισμού. Τελευταία γίνεται λόγος για το μικροβίωμα του εντέρου και πώς αυτό δρα δυσμενώς στην υγεία τόσο της εγκύου όσο και του εμβρύου.

**Σκοπός:** Η μελέτη είχε ως στόχο τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την επίδραση του ΣΔΚ στο μικροβίωμα του εντέρου των νεογνών και την πιθανή συσχέτισή του με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ..

**Υλικό και Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane χωρίς γεωγραφικό ή χρονικό περιορισμό από 01/05/2024-09/06/2024. Τα δεδομένα σχετικά με τα δημογραφικά, τη μεθοδολογία και τις αλλαγές στο μικροβίωμα εξήχθησαν και ταξινομήθηκαν ανά ομάδα νεογνών βάσει ιστορικού έκθεσης ή μη στο ΣΔΚ. Για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε ένα πρωτόκολλο, το οποίο έχει καταχωρηθεί στη βάση δεδομένων PROSPERO (CRD42024556383).

**Αποτελέσματα:** Από την ανασκόπηση αυτή ανασύρθηκαν συνολικά 343 μελέτες, από τις οποίες μόνο 16 πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και αφορούσαν σε δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας. Από την μελέτη αυτή

φάνηκε ετερογένεια και μεταβλητά ευρήματα ως προς το επίπεδο των αλλαγών στην α- και β-ποικιλότητα, τον εμπλουτισμό, τη μείωση σε φύλα, γένη, είδη και Λειτουργικές Ταξινομικές Μονάδες στο νεογνικό εντερικό μικροβίωμα. Παρά τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε ένα πρότυπο σημαντικών αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα των απογόνων των μητέρων με ΣΔΚ.. Περιορισμένα ήταν τα δεδομένα που αφορούσαν στη συσχέτιση του μικροβιώματος με την έκβαση των νεογνών των μητέρων με ΣΔΚ.

**Συμπεράσματα:** Το μικροβίωμα των νεογνών από μητέρες με ΣΔΚ φαίνεται να διαφέρει από αυτό των νεογνών υγιών μητέρων, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της α- και β-ποικιλότητας και αλλαγών στη σχετική αφθονία ορισμένων βακτηριακών ειδών. Χρειάζονται περαιτέρω πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες και κλινικές δοκιμές για να κατανοήσουμε πώς αυτές οι αλλαγές στο μικροβίωμα επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση και την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων στους απογόνους μητέρων με ΣΔΚ.

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης διαβήτης κύησης, μικροβίωμα, νεογνό.

**University of West Attica**  
**Faculty of Health and Caring Sciences**  
**Nursing Department**

**Master of Science Postgraduate Program “Management of Chronic Disease”**  
“Education and diabetes care”

**Title**

**“THE IMPACT OF GESTATIONAL DIABETES  
MELLITUS ON THE DEVELOPMENT AND COMPOSITION OF THE NEONATAL GUT  
MICROBIOTA: A SYSTEMATIC REVIEW”**

Eirini Moshari

**ABSTRACT**

**Introduction:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is an important health issue, as it is connected with adverse effects to the mother as well as the fetus. Recently, there has been growing attention on the gut microbiome and its potential adverse effects on the health of both the pregnant mother and the fetus.

**Aim:** The aim of this study is to provide a systematic review of the literature on the effect of GDM on the gut microbiome of neonates, as well as possible links to morbidity and mortality of neonates born to mothers with GDM.

**Materials and Methods:** A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Cochrane databases, without geographical or time restrictions, from 01/05/2024-09/06/2024. Data regarding demographics, methodology, and changes in the microbiome were extracted and categorized by neonatal groups based on exposure or non-exposure to GDM. A protocol was designed for this systematic review and registered in the PROSPERO database (CRD42024556383).

**Results:** The research conducted on online databases revealed 343 studies; only 16 met all the criteria and refer to studies published over the last decade.. Our systematic review showed great heterogeneity and varying findings at the level of changes in  $\alpha$  and  $\beta$  diversity and enrichment or depletion in phylum, gene, species, and operational taxonomic units in the neonatal gut microbiome of infants born to mothers with GDM. Despite the variability in results, a pattern of significant changes was observed in the gut microbiome of offspring from mothers with GDM. However, there was limited data concerning the association of the microbiome with the outcomes of neonates born to mothers with GDM.

**Conclusions:** The ways in which the microbiome of neonates and infants are altered due to GDM remain largely unclear and require further investigation. Future multicenter randomized clinical studies are needed to explore and clarify these mechanisms.

**Key Words:** Gestational diabetes, microbiota, neonate

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen, T., et al., *Gestational diabetes mellitus is associated with the neonatal gut microbiota and metabolome*. BMC Medicine, 2021. **19**(1).
2. Crusell, M.K.W., et al., *Comparative Studies of the Gut Microbiota in the Offspring of Mothers With and Without Gestational Diabetes*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020. **10**.
3. Koren, O., et al., *Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy*. Cell, 2012. **150**(3): p. 470-80.
4. Shamsad, A., et al., *Pharmaco-epi-genetic and patho-physiology of gestational diabetes mellitus (GDM): An overview*. Health Sciences Review, 2023. **7**: p. 100086.
5. Ying, W., et al., *The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities*. Nature Reviews Endocrinology, 2020. **16**(2): p. 81-90.
6. Organization, W.H., *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. 2013, World Health Organization.
7. Wolffenbittel, B.H., *Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus*, in *Comprehensive Clinical Approach to Diabetes During Pregnancy*. 2022, Springer. p. 29-50.
8. Committee, A.D.A.P.P., 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024*. Diabetes Care, 2023. **47**(Supplement\_1): p. S20-S42.
9. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, *Criteria for screening tests for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol, 1982. **144**(7): p. 768-73.
10. Rani, P.R. and J. Begum, *Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2016. **10**(4): p. QE01.
11. Metzger, B.E., D.R. Coustan, and E.R. Trimble, *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. Clinical chemistry, 2019. **65**(7): p. 937-938.
12. Ravcheev, D.A. and I. Thiele, *Comparative Genomic Analysis of the Human Gut Microbiome Reveals a Broad Distribution of Metabolic Pathways*

for the Degradation of Host-Synthesized Mucin Glycans and Utilization of Mucin-Derived Monosaccharides. *Front Genet*, 2017. **8**: p. 111.

13. Zhu, Q., et al., *Role of the Gut Microbiota in the Increased Infant Body Mass Index Induced by Gestational Diabetes Mellitus*. *mSystems*, 2022. **7**(5).

14. Ogurtsova, K., et al., *IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021*. *Diabetes research and clinical practice*, 2022. **183**: p. 109118.

15. Rueangdetnarong, H., et al., *Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study*. *Endocrine connections*, 2018. **7**(5): p. 681-687.

16. Ganapathy, A., et al., *Determinants of gestational diabetes mellitus: a hospital-based case-control study in coastal South India*. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2021. **41**: p. 108-113.

17. Liu, X., et al., *Prevalence of maternal hyperglycemic subtypes by race/ethnicity and associations between these subtypes with adverse pregnancy outcomes: Findings from a large retrospective multi-ethnic cohort in the United States*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024. **209**: p. 111576.

18. Thanawala, U., et al., *Negotiating gestational diabetes mellitus in India: A national approach*. *Medicina*, 2021. **57**(9): p. 942.

19. Swaminathan, G., A. Swaminathan, and D.J. Corsi, *Prevalence of gestational diabetes in India by individual socioeconomic, demographic, and clinical factors*. *JAMA network open*, 2020. **3**(11): p. e2025074-e2025074.

20. Moses, R.G., et al., *Seasonal changes in the prevalence of gestational diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2016. **39**(7): p. 1218-1221.

21. Moran, N.A., *Symbiosis*. *Curr Biol*, 2006. **16**(20): p. R866-71.

22. Saad, M.J., A. Santos, and P.O. Prada, *Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance*. *Physiology (Bethesda)*, 2016. **31**(4): p. 283-93.

23. Taddei, C.R., et al., *Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview*. *Am J Reprod Immunol*, 2018. **80**(2): p. e12993.



24. Hasain, Z., et al., *Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. **10**: p. 188.
25. Chen, X. and S. Devaraj, *Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2018. **18**(12): p. 129.
26. Dabke, K., G. Hendrick, and S. Devkota, *The gut microbiome and metabolic syndrome*. *J Clin Invest*, 2019. **129**(10): p. 4050-4057.
27. Amabebe, E., et al., *Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism*. *Br J Nutr*, 2020. **123**(10): p. 1127-1137.
28. Qin, J., et al., *A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes*. *Nature*, 2012. **490**(7418): p. 55-60.
29. Tesei, D., et al., *Understanding the Complexities and Changes of the Astronaut Microbiome for Successful Long-Duration Space Missions*. *Life (Basel)*, 2022. **12**(4).
30. Mueller, N.T., et al., *The infant microbiome development: mom matters*. *Trends Mol Med*, 2015. **21**(2): p. 109-17.
31. Moossavi, S., et al., *Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors*. *Cell Host Microbe*, 2019. **25**(2): p. 324-335.e4.
32. Nuriel-Ohayon, M., H. Neuman, and O. Koren, *Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy*. *Frontiers in Microbiology*, 2016. **7**.
33. Robinson, D.P. and S.L. Klein, *Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis*. *Horm Behav*, 2012. **62**(3): p. 263-71.
34. Jenkins, B.J., et al., *Does Altered Cellular Metabolism Underpin the Normal Changes to the Maternal Immune System during Pregnancy?* *Immunometabolism*, 2021. **3**(4): p. e210031.
35. Bhatia, Z., S. Kumar, and S. Seshadri, *Composition and interaction of maternal microbiota with immune mediators during pregnancy and their outcome: A narrative review*. *Life Sci*, 2024. **340**: p. 122440.
36. Mesa, M.D., et al., *The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review*. *Nutrients*, 2020. **12**(1).

37. Haro, C., et al., *The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet*. J Nutr Biochem, 2016. **27**: p. 27-31.
38. Amir, M., et al., *Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy*. Microorganisms, 2020. **8**(12).
39. Younes, J.A., et al., *Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship*. Trends Microbiol, 2018. **26**(1): p. 16-32.
40. Vatanen, T., et al., *Mobile genetic elements from the maternal microbiome shape infant gut microbial assembly and metabolism*. Cell, 2022. **185**(26): p. 4921-4936.e15.
41. Yassour, M., et al., *Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life*. Cell Host Microbe, 2018. **24**(1): p. 146-154.e4.
42. Younge, N., et al., *Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice*. JCI Insight, 2019. **4**(19).
43. Singh, A. and M. Mittal, *Neonatal microbiome – a brief review*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020. **33**(22): p. 3841-3848.
44. Glassing, A., et al., *Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples*. Gut Pathog, 2016. **8**: p. 24.
45. Salter, S.J., et al., *Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses*. BMC Biol, 2014. **12**: p. 87.
46. Panzer, J.J., et al., *Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets*. BMC Microbiol, 2023. **23**(1): p. 76.
47. Lynch, S.V. and O. Pedersen, *The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(24): p. 2369-2379.
48. Zhao, P., et al., *Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study*. Diabetologia, 2016. **59**(11): p. 2339-2348.
49. Moumne, O., et al., *Implications of the vaginal microbiome and potential restorative strategies on maternal health: a narrative review*. J Perinat Med, 2021. **49**(4): p. 402-411.
50. Jang, H., et al., *Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 16870.

51. Nardi, G.M., et al., *Maternal and Neonatal Oral Microbiome Developmental Patterns and Correlated Factors: A Systematic Review-Does the Apple Fall Close to the Tree?* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(11).
52. Pelzer, E., et al., *Review: Maternal health and the placental microbiome.* Placenta, 2017. **54**: p. 30-37.
53. Wang, J., et al., *Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus.* Gut, 2018. **67**(9): p. 1614-1625.
54. Ma, S., et al., *Alterations in Gut Microbiota of Gestational Diabetes Patients During the First Trimester of Pregnancy.* Front Cell Infect Microbiol, 2020. **10**: p. 58.
55. Zheng, W., et al., *Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy.* mSystems, 2020. **5**(2).
56. Crusell, M.K.W., et al., *Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum.* Microbiome, 2018. **6**(1): p. 89.
57. Xu, Y., et al., *Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020. **319**(2): p. E247-e253.
58. Aagaard, K., et al., *A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy.* PLoS One, 2012. **7**(6): p. e36466.
59. DiGiulio, D.B., et al., *Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(35): p. 11060-5.
60. Goltsman, D.S.A., et al., *Metagenomic analysis with strain-level resolution reveals fine-scale variation in the human pregnancy microbiome.* Genome Res, 2018. **28**(10): p. 1467-1480.
61. Romero, R., et al., *The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term.* Microbiome, 2014. **2**: p. 18.
62. Su, M., et al., *Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus.* PLOS ONE, 2018. **13**(10): p. e0205695.

63. He, Z., et al., *The Initial Oral Microbiota of Neonates Among Subjects With Gestational Diabetes Mellitus*. *Front Pediatr*, 2019. **7**: p. 513.
64. Stewart, L.A., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement*. *Jama*, 2015. **313**(16): p. 1657-65.
65. Hu, J., et al., *Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status*. *PLoS ONE*, 2013. **8**(11).
66. Huang, L., et al., *Early gut dysbiosis could be an indicator of unsuccessful diet control in gestational diabetes mellitus*. *Journal of Diabetes*, 2021. **13**(12): p. 1054-1058.
67. Huang, L., et al., *Association Between Gut Microbiota and Insulin Therapy in Women With Gestational Diabetes Mellitus*. *Canadian Journal of Diabetes*, 2022. **46**(8): p. 804-812.e2.
68. Li, X., et al., *Alterations of milk oligosaccharides in mothers with gestational diabetes mellitus impede colonization of beneficial bacteria and development of ROR $\gamma$ T<sup>+</sup> Treg cell-mediated immune tolerance in neonates*. *Gut Microbes*, 2023. **15**(2).
69. Ponzo, V., et al., *The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM)*. *PLoS ONE*, 2019. **14**(12).
70. Sililas, P., et al., *Association between Gut Microbiota and Development of Gestational Diabetes Mellitus*. *Microorganisms*, 2021. **9**(8).
71. Soderborg, T.K., et al., *Gestational Diabetes Is Uniquely Associated With Altered Early Seeding of the Infant Gut Microbiota*. *Frontiers in Endocrinology*, 2020. **11**.
72. Song, Q., et al., *Association of Gestational Diabetes With the Dynamic Changes of Gut Microbiota in Offspring From 1 to 6 Months of Age*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023. **108**(9): p. 2315-2323.
73. Song, Z., S. Li, and R. Li, *An Investigation into the Correlation of Intestinal Flora with Obesity and Gestational Diabetes Mellitus*. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022. **2022**.
74. Su, M., et al., *Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus*. *PLoS ONE*, 2018. **13**(10).

75. Valdez-Palomares, F., et al., *Veillonella and Bacteroides are associated with gestational diabetes mellitus exposure and gut microbiota immaturity*. PLoS ONE, 2024. **19**(5 May).
76. Guzzardi, M.A., et al., *Maternal pre-pregnancy overweight and neonatal gut bacterial colonization are associated with cognitive development and gut microbiota composition in pre-school-age offspring*. Brain, Behavior, and Immunity, 2022. **100**: p. 311-320.
77. Collado, M.C., et al., *Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(5): p. 1023-30.
78. Bäckhed, F., et al., *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. Cell Host Microbe, 2015. **17**(5): p. 690-703.
79. Hill, C.J., et al., *Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort*. Microbiome, 2017. **5**(1): p. 4.
80. Martin, R., et al., *Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0158498.
81. Butel, M.J., A.J. Waligora-Dupriet, and S. Wydau-Dematteis, *The developing gut microbiota and its consequences for health*. J Dev Orig Health Dis, 2018. **9**(6): p. 590-597.
82. Robertson, R.C., et al., *The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond*. Trends Microbiol, 2019. **27**(2): p. 131-147.
83. Fouhy, F., et al., *Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 1517.
84. Stokholm, J., et al., *Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 141.
85. Yu, Z., et al., *Greater alteration of gut microbiota occurs in childhood obesity than in adulthood obesity*. Front Pediatr, 2023. **11**: p. 1087401.
86. Nash, M.J., D.N. Frank, and J.E. Friedman, *Early Microbes Modify Immune System Development and Metabolic Homeostasis-The "Restaurant" Hypothesis Revisited*. Front Endocrinol (Lausanne), 2017. **8**: p. 349.

87. Hsu, M.C., C.H. Lin, and M.C. Lin, *Maternal gestational diabetes mellitus and risk of allergic diseases in offspring*. *Pediatr Neonatol*, 2023.
88. Moreira de Gouveia, M.I., A. Bernalier-Donadille, and G. Jubelin, *Enterobacteriaceae in the Human Gut: Dynamics and Ecological Roles in Health and Disease*. *Biology*, 2024. **13**(3): p. 142.
89. Milani, C., et al., *The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017. **81**(4).
90. Arboleya, S., et al., *Assessment of intestinal microbiota modulation ability of Bifidobacterium strains in in vitro fecal batch cultures from preterm neonates*. *Anaerobe*, 2013. **19**: p. 9-16.
91. Neri, C., et al., *Microbiome and Gestational Diabetes: Interactions with Pregnancy Outcome and Long-Term Infant Health*. *Journal of Diabetes Research*, 2021. **2021**(1): p. 9994734.
92. Ponzo, V., et al., *The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM)*. *PLoS One*, 2019. **14**(12): p. e0226545.
93. Kalliomäki, M., et al., *Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(3): p. 534-8.
94. Magne, F., et al., *The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?* *Nutrients*, 2020. **12**(5).
95. Agarwal, P., et al., *Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018. **55**(2): p. 71-101.
96. Chong, C.Y.L., F.H. Bloomfield, and J.M. O'Sullivan, *Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates*. *Nutrients*, 2018. **10**(3): p. 274.
97. Wei, P., et al., *Weak but Critical Links between Primary Somatosensory Centers and Motor Cortex during Movement*. *Front Hum Neurosci*, 2018. **12**: p. 1.
98. Sinha, T., Brushett, S., Prins, J., & Zhernakova, A. (2023). The maternal gut microbiome during pregnancy and its role in maternal and infant

health. *Current Opinion in Microbiology*, 74, 102309.

<https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102309>

99. Vlachou, E. (2017). The role of the diabetes specialist nurse (DSN). *ResearchGate*, 56(1), 18–23.

[https://www.researchgate.net/publication/325582136\\_The\\_role\\_of\\_the\\_diabetes\\_specialist\\_nurse\\_DSN](https://www.researchgate.net/publication/325582136_The_role_of_the_diabetes_specialist_nurse_DSN)

100. Chawla, D. (2023). Kangaroo Mother Care and Neonatal Skin Microbiome. *The Indian Journal of Pediatrics*, 91(3), 213–214.

<https://doi.org/10.1007/s12098-023-04984-0>

101. Adamczak, A. M., Werblińska, A., Jamka, M., & Walkowiak, J. (2024). Maternal-Foetal/Infant Interactions—Gut Microbiota and Immune Health. *Biomedicines*, 12(3), 490. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030490>

102. EBioMedicine. (2021). The maternal microbiome: another bridge linking mothers and infants. *EBioMedicine*, 71, 103602.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103602>

103. Diabetes and Pregnancy | ADA. (n.d.). Diabetes.org. <https://diabetes.org/living-with-diabetes/life-stages/gestational-diabetes/diabetes-and-pregnancy>

104. Ο Ρόλος του Νοσηλευτή με Εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη Επιδημιολογικά στοιχεία. (n.d.). Retrieved October 10, 2024, from [https://diabetes.org.cy/wp-content/uploads/rolos\\_nosileuti04032021.pdf](https://diabetes.org.cy/wp-content/uploads/rolos_nosileuti04032021.pdf)

105. ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ. (n.d.). Retrieved October 10, 2024, from [https://nereus.library.upatras.gr/formerpat/ptyxiakes/seyp/seyp\\_nos/2011-2014/12518pe.pdf](https://nereus.library.upatras.gr/formerpat/ptyxiakes/seyp/seyp_nos/2011-2014/12518pe.pdf)

106. Zaidi AZ, Moore SE, Okala SG. Impact of Maternal Nutritional Supplementation during Pregnancy and Lactation on the Infant Gut or Breastmilk Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Mar 30;13(4):1137. doi: 10.3390/nu13041137. PMID: 33808265; PMCID: PMC8067242.