

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ  
ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΚΟΠΑΝΟΥ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ  
ΜΠΛΙΑΓΚΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

**ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ : ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2012**

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ  
ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ : ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : ΛΑΒΔΑΝΙΤΗ ΜΑΡΙΑ  
ΜΕΛΙΣΣΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ**

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Α΄ ΜΕΡΟΣ: Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	σελ.8-9
1.1.Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	σελ10-11
1.2.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	σελ.12-13
1.3.ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΥΠΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	σελ.14-19

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 :

2.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	σελ.20-24
2.2 Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	σελ.25
2.3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ Σ.Δ.Κ.....	σελ.26-28
2.4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ Σ.Δ.ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ...σελ.29-31	
2.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	σελ.32-39

## Β΄ ΜΕΡΟΣ :Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 :

3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Σ.Δ. ΚΥΗΣΗΣ .....	σελ.39
3.1.1.ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝσελ. .40-42	
3.1.2.ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ.....	σελ.42

3.1.3.ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ .....	σελ.42
3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔ ΚΥΗΣΗΣ –ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ.....	σελ.43-44
3.3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ-ΠΡΟΛΗΨΗ	σελ.45-49
3.4. ΣΤΟΧΟΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗΣ.....	σελ.50-51

## **Γ' ΜΕΡΟΣ : ΔΙΑΓΝΩΣΗ –ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ Σ.Δ. ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

4.1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ..	σελ.52-53
4.2.Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΑΙΡΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ.....	σελ.54
4.3.ΝΕΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ.....	σελ.55-66
4.4. Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΠΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ.....	σελ.67-68

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

5.1.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Σ.Δ.ΚΥΗΣΗΣ.....σελ.69-70	
5.2. ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ.....σελ.71	
5.3. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ-ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ.....σελ.72	
5.3.1.ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Σ.Δ.Κ.....σελ.74-75	
5.4. ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ.....σελ.76	
5.4.1.ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ .....σελ.80-81	
5.4.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ.....σελ.82-83	
5.5.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....σελ.84-85	
5.5.1.ΕΙΔΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ.....σελ.86-89	
5.5.2.ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ.....σελ.90	
5.5.3.ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....σελ.91-92	
5.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....σελ.93-94	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....σελ.95-102	
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....σελ.103	

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογνό και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: στον προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου I ή II και στο σακχαρώδη διαβήτη της κύησης (ΣΔΚ), ο οποίος αποτελεί διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, με έναρξη ή αναγνώριση για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διαγνωστική προσέγγιση του ΣΔΚ γίνεται σε δύο βήματα και περιλαμβάνει τη δοκιμασία ανίχνευσης (screening test):- και τη δοκιμασία διάγνωσης (diagnostic test) που εφαρμόζεται στις γυναίκες που ξεπέρασαν το καθορισμένο όριο της γλυκόζης κατά τη δοκιμασία ανίχνευσης.

Το νεογνό διαβητικής μητέρας βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών όπως συγγενείς δυσπλασίες, αυτόματες αποβολές, ενδομήτριο θάνατο, μακροσωμία, υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία, αναπνευστική δυσχέρεια, μυοκαρδιοπάθεια και ίκτερο. Αρκετές περιγεννητικές επιπλοκές οφείλονται στην επίδραση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης της μητέρας και μπορούν να αποφευχθούν με τη σωστή ρύθμιση κατά την περίοδο της σύλληψης και της κύησης. Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση, η συστηματική παρακολούθηση, η διατήρηση καλού μεταβολικού ελέγχου και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για τη μητέρα και το νεογνό, έχουν επιφέρει θεαματική βελτίωση στην πρόγνωση του ΣΔΚ.

*Λέξεις κλειδιά : Σακχαρώδης διαβήτης, εγκυμοσύνη, νεογνό, επιπλοκές*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η Κύηση αποτελούν σήμερα ένα από τα πιο προκλητικά , συναρπαστικά και ενδιαφέροντα ιατροκοινωνικά προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίσει ένας Μαιευτήρας – Γυναικολόγος ή Διαβητολόγος. Κι είναι ίσως μια από τις σπάνιες περιπτώσεις στην Ιατρική, όπου η συνεργασία μιας ομάδας Ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων( Διαβητολόγων, Μαιευτήρων, Νεογνολόγων κλπ ) νοσηλευτών και μαιών , μπορεί να προσφέρει τόσα πολλά μέσα στο λίγο σχετικά διάστημα των 9 μηνών. Διότι έχει γίνει πλέον κατανοητό, ότι η συνεργασία όλων και μόνον αυτή, μπορεί να εξασφαλίσει υγιέστατα και φυσιολογικά παιδιά σε μια διαβητική εγκυμονούσα γυναίκα .

Πριν την ανακάλυψη της Ινσουλίνης το πρόβλημα ήταν άγνωστο και οι ελάχιστες περιπτώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία αντιμετωπιζόταν εμπειρικά και είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα .

Με την ανακάλυψη όμως της Ινσουλίνης το 1922, άλλαξε ριζικά η ζωή και το μέλλον όλων των διαβητικών.

Αποτέλεσμα της κοινωνικής αυτής αλλαγής, ήταν η πρωτοεμφάνιση διαβητικών εγκύων στη καθημερινή κλινική ιατρική πράξη,. Φυσικά τα πρώτα αποτελέσματα δεν ήταν πολύ ενθαρρυντικά, αφού η μητρική θνησιμότητα έφθανε το 30% περίπου, η δε περιγεννητική θνησιμότητα υπερέβαινε το 60%. Αυτό όμως δεν εμπόδισε τους επιστήμονες που ασχολήθηκαν με το θέμα, να βγάλουν ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα, τα οποία στα χρόνια που ακολούθησαν είχαν τεράστια σημασία στον περιορισμό, τόσο της μητρικής, όσο και της περιγεννητικής θνησιμότητας .

Έτσι σήμερα, χάρη στις προόδους της Ιατρικής γενικότερα και ιδιαίτερα της Μαιευτικής και της Διαβητολογίας ,τα τελευταία 10 χρόνια, η εξέλιξη υπήρξε τεράστια και εντυπωσιακή.

Η μητρική θνησιμότητα έχει φθάσει σχεδόν στο μηδέν, η δε περιγεννητική ελαττώθηκε στα οργανωμένα κέντρα στο 2 - 6 % .



Φυσικά παρά την εντυπωσιακή αυτή εξέλιξη, η περιγεννητική θνησιμότητα εξακολουθεί να παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα, αν λάβει κανείς υπ' όψιν του ότι στις φυσιολογικές γυναίκες η περιγεννητική θνησιμότητα δεν υπερβαίνει το 2%.

Και το κρίσιμο ερώτημα που αυτόματα έρχεται στο μυαλό, είναι, αν με όλα τα επιστημονικά μέσα και τις γνώσεις που διαθέτουμε σήμερα, μπορούμε να πούμε σε μια νεαρή διαβητική γυναίκα να μείνει άφοβα έγκυος, να εξασφαλίσουμε την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης της και να της προσφέρουμε ένα καθ' όλα υγιέστατο παιδί.

Η απάντηση είναι αναμφίβολα ΝΑΙ, υπό την προϋπόθεση όμως, ότι η υποψήφια διαβητική μητέρα θα ακολουθήσει ένα ειδικό πρόγραμμα για όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση, την πιθανή λήψη ινσουλίνης για κάποιο χρονικό διάστημα καθώς κρίνεται απαραίτητη η συστηματική παρακολούθηση από το γιατρό.

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης είναι μια μεταβολική νόσος με ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση και με σοβαρές επιπλοκές για τα έμβρυα - νεογνά και τις μητέρες τους, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Όπως προκύπτει από τα νεότερα δεδομένα που ερευνήθηκαν ο διαβήτης της κύησης είναι ένα ιδιαίτερα επίκαιρο θέμα το οποίο τα τελευταία χρόνια έχει απασχολήσει πολλούς επιστήμονες στο χώρο της υγείας καθώς αποτελεί ένα βασικό πρόβλημα για τις εγκυμονούσες γυναίκες. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, η κληρονομικότητα, οι διατροφικές συνήθειες και η καθιστική ζωή οδηγεί πολύ εύκολα στη δημιουργία του διαβήτη και πιο συγκεκριμένα καθώς η εγκυμοσύνη είναι μια οξεία κατάσταση του οργανισμού στο διαβήτη της κύησης.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναπτυχθεί όσο το δυνατόν καλύτερα και πληρέστερα το θέμα του διαβήτη της κύησης, μελετώντας και ερμηνεύοντας τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα της βιβλιογραφίας, να περιγραφούν τα παθοφυσιολογικά γνωρίσματα του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης, οι νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι καθώς και οι τρόποι πρόληψης της ιδιαίτερα σοβαρής αυτής διαταραχής μιας και το θέμα απασχολεί μεγάλο μέρος του ιατρικού κόσμου.

Τέλος, εάν είναι αυτό δυνατό, θα ήταν ευχής έργο η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση να αποτελέσει ένα μικρό λιθαράκι στην έρευνα για το διαβήτη της κύησης.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας και είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της γλυκόζης που λαμβάνεται από τις τροφές, μέσα στα κύτταρα. Όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει δεν δρα σωστά, τότε η γλυκόζη που λαμβάνεται από τις τροφές δεν εισέρχεται στα κύτταρα ώστε να έχουν την απαραίτητη ενέργεια για τη λειτουργία τους και παραμένει στο αίμα με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της και άρα την εκδήλωση της νόσου.

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές στον Σακχαρώδη διαβήτη, προκαλούνται από την ελαττωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης, συνίσταται δε στην εμφάνιση των κάτωθεν μεταβολικών εξεργασιών :

- Υπερπαραγωγή γλυκόζης, από τη διάσταση του γλυκαγόνου του ήπατος.
- □Ελάττωση του μεταβολισμού καύσεως της γλυκόζης στους μυς.
- □Γλυκογένεση από πρωτεΐνη.
- Μη μετατροπή της γλυκόζης σε λίπος.
- Διαταραχή του μεταβολισμού των λιπών, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή και συσσώρευση κετονικών σωμάτων, όπως β- υδροξυβουτυρικού οξέος, οκετοοξικού οξέος και οξόνης.

Η υπερπαραγωγή επομένως και η ελλιπής χρησιμοποίηση ή “καύση” της γλυκόζης, προκαλεί υπεργλυκαιμία. Όταν το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα υπερβεί τα 180mg/100ml, τότε η ποσότητα της γλυκόζης, η οποία διηθείται στο σπείραμα, είναι μεγαλύτερη της ποσότητας της οποίας δύναται να παλιρροφήσει το νεφρικό σωληνάριο και η γλυκόζη αποβάλλεται από τα ούρα. Η αποβολή σακχάρου από τα ούρα συνοδεύεται από οσμωτική διούρηση και από απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η αφυδάτωση προκαλεί πολυδιψία. Λόγω του ανεπαρκούς

μεταβολισμού των υδατανθράκων, το λίπος κινητοποιείται στον λιπώδη ιστό και μεταβολίζεται. Φυσιολογικά κατά τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων παράγεται ακετοοξικό οξύ, το οποίο ο οργανισμός μεταβολίζει μέσω της οξειδωσης. Όταν υπάρχει όμως έλλειψη ινσουλίνης, η παραγόμενη ποσότητα του ακετοοξικού οξέος είναι μεγάλη και ο οργανισμός δεν προλαβαίνει να το οξειδώσει. Από το ακετοοξικό οξύ παράγονται τα άλλα δύο κετονικά σώματα, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ και η οξόνη, προκαλείται επίσης η κέτωση ή οξυναιμία και η κετονουρία. Το ακετοοξικό και η β-υδροξυβουτυρικό οξύ προκαλούν οξέωση. Η κέτωση, η οξέωση και η αφυδάτωση οδηγούν στο διαβητικό κώμα. Η γλυκογένεση από τις πρωτεΐνες έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών, την απώλεια μυϊκής μάζας και την αποβολή μεγάλης ποσότητας αζώτου από τα ούρα.

Αν και οι προηγούμενες βιοχημικές ανωμαλίες ερμηνεύονται από την ελαττωμένη δραστικότητα ή από την έλλειψη ινσουλίνης και βελτιώνονται με την χορήγηση της, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι ο διαβήτης αποτελεί πολυπλοκότερο μεταβολικό πρόβλημα και όχι απλή έλλειψη ινσουλίνης .

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.) αποτελεί μια ετερογενή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Τα διαγνωστικά κριτήρια του Σ.Δ. περιλαμβάνουν, είτε τιμή γλυκόζης ορού κατά τη διάρκεια νηστείας υψηλότερης των 140mg/dl σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις είτε παρατεταμένη ( $\geq 2$  ώρες) αύξηση των επιπέδων γλυκόζης ( $>200$  mg/dl) μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης 75g γλυκόζης (δοκιμασία ανοχής γλυκόζης). Σε όλες τις περιπτώσεις η υπεργλυκαιμία οφείλεται σε λειτουργική ανεπάρκεια της ινσουλίνης. Η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης από τα  $\beta$  - κύτταρα του παγκρέατος, σε μειωμένη ανταπόκριση των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) ή σε αύξηση των καταβολικών ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Η σχετική συμμετοχή των τριών παραπάνω παραγόντων, όχι μόνο αποτελεί τη βάση για την ταξινόμηση του Σ.Δ. σε υποομάδες, αλλά βοηθά στην ερμηνεία των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων της καθεμιάς από τις υποομάδες αυτές.

## 1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης απασχολεί την ιατρική κοινότητα εδώ και 3.500 χρόνια. Η ιστορία της νόσου γράφτηκε με επιμονή και προσπάθεια και σηματοδεύτηκε από χαρισματικούς ιατρούς – ερευνητές που με τη δουλειά και τις ιδέες τους φώτισαν άγνωστες πτυχές της νόσου και προσέθεσαν σημαντικά κομμάτια στο μεγάλο παζλ που λέγεται σακχαρώδης διαβήτης.

Το 1550 π.Χ. από τους αρχαίους Αιγυπτίους περιγράφεται νόσημα με πολυουρία, λιποσαρκία και χωρίς πόνους που μοιάζει πολύ με το σακχαρώδη διαβήτη. Η ανακάλυψη έγινε το 1862 σε πάπυρο που βρέθηκε σε τάφο στην περιοχή των Θηβών, στην Αίγυπτο. Το χειρόγραφο αυτό είναι γνωστό ως Πάπυρος Ebers .

Στον 2ο αιώνα μ. Χ. ο Αρεταίος από την Καππαδοκία έδωσε μια εξαιρετική περιγραφή του διαβήτη σαν μια τρομερή αρρώστια, που δεν είναι πολύ συχνή στους ανθρώπους, και που χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων και απώλειάς τους με τα ούρα . Ο ασθενής δεν σταματά να ουρεί και η ροή είναι μεγάλη σαν να έχει ανοίξει κανείς κρουνοί. Η ζωή είναι σύντομη, επώδυνη και δυσάρεστη, η δίψα μεγάλη και η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού χειροτερεύει ακόμη περισσότερο την διούρηση. Αυτή η ελεύθερη απόδοση των λόγων αυτού του μεγάλου ιατρού του Αρεταίου θυμίζει τη φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης.

Ακολούθησαν σημαντικές ανακαλύψεις μέχρι και τον 19ο αιώνα όπου ο Γερμανός Paul Langerhans ανακάλυψε τα παγκρεατικά νησίδια. Το καλοκαίρι του 1921 ο Banting και ο Best κατάφεραν να πετύχουν την ατροφία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αφού απολίνωσαν τον παγκρεατικό πόρο. Μετά πήραν υγρό εκχύλισμα το οποίο μέσω ενδοφλέβιας ένεσης έγινε σε διαβητικό σκυλί ( την περίφημη Marjorie) στις 30 Ιουλίου του 1921 και είχε ασθενές μεν αλλά σαφές υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Αυτό τους έπεισε ότι είχαν απομονώσει την παγκρεατική ορμόνη που έριχνε το σάκχαρο στο αίμα.

Ο πρώτος διαβητικός ασθενής που του χορηγήθηκε ινσουλίνη ( Ιανουάριος 1922) ήταν ο 14 χρονος Leonard Thompson, ο οποίος είχε διαβήτη από τον Δεκέμβρη του 1919 και χάρις στις ενέσεις της ινσουλίνης που του γίνονταν καθημερινά από τις 23 Ιανουαρίου έως τις 4 Φεβρουαρίου παρουσίασε σημαντική βελτίωση.

Το 1955 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την δομή του μορίου της ινσουλίνης και βραβεύτηκε με το βραβείο Nobel το 1958. Συνάμα ταυτοποίησε τις διαφορές ανάμεσα στα μόρια ινσουλίνης ανθρώπου και διαφόρων ζωικών ειδών.

Από τα μέσα της 10ετίας του 1970 άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με την βοήθεια της γενετικής μηχανής. Η ινσουλίνη που κυκλοφόρησε πρώτη ( με τη μέθοδο ανασυνδυασμένου DNA) ήταν η Humulin (1982) της Eli – Lilly και παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κολοβακτηριδίου. Την ίδια εποχή κυκλοφόρησε από τη Novo η πρώτη ανθρώπινη ινσουλίνη που παρασκευάστηκε με ενζυμική μετατροπή της χοίρειας ινσουλίνης. Η εταιρία αυτή άρχισε την παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με μεθοδολογία γενετικής μηχανής το 1987 με ανασύνθεση του DNA της κοινής ζύμης των αρτοποιιών.

Το 1997 κυκλοφόρησε το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης, η ινσουλίνη Lispro από την εταιρία Eli – Lilly με το εμπορικό όνομα Humalog.

Η ιστορία της νόσου συνεχίζεται να γράφεται με γοργούς ρυθμούς και θα τερματιστεί, όταν λυθεί οριστικά το γλυκό μυστήριο, κάτι που όλοι ελπίζουμε(Καραμήτσος 1986).

### 1.3.ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΥΠΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Ο πρωτοπαθής ΣΔ διακρίνεται σε 3 μεγάλες κατηγορίες:

1. Διαβήτης τύπου 1 ( παλιότερα αποκαλούμενο νεανικό διαβήτη)
2. Διαβήτης τύπου 2 ( παλιότερα αποκαλούμενο διαβήτη της ώριμης ηλικίας)
3. Διαβήτης κνήσεως

Ο δευτεροπαθής ΣΔ οφείλεται σε νοσήματα που διακρίνονται σε 5 κατηγορίες:

#### 1. Παγκρεατικά νοσήματα

- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- Παγκρεατεκτομή
- Ca παγκρέατος
- Αιμοχρωμάτωση

#### 2. Ενδοκρινικά νοσήματα

- Σύνδρομο Cushing
- Μεγαλακρία
- Θυρεοτοξίκωση
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Γλυκαγόνωμα
- Αυτοάνοσα πολυαδενικά σύνδρομα

#### 3. Διαβήτης από φάρμακα και τοξίνες

- Γλυκοκορτικοειδή και ACTH
- Θειαζίδες
- Φαινυτοΐνη
- Πενταμιδίνη

#### 4. Διαβήτης από ανωμαλίες της ινσουλίνης και των υποδοχέων της

- Ελλείμματα του υποδοχέα.

\_ Τύπου A: ανώμαλη ανταπόκριση του υποδοχέα

\_ Τύπου B: αντισώματα έναντι του υποδοχέα

#### 5. Διαβήτης συνδυαζόμενος με γενετικά σύνδρομα

- Σύνδρομο DIDMOAD ( Άπιος διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης, ατροφία οπτικού νεύρου, κώφωση)
- Κυστική ίνωση

Περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων Σ.Δ. θεωρούνται ως πρωτοπαθείς διαταραχές για τις οποίες υπάρχει γενετική προδιάθεση. Οι περιπτώσεις αυτές ταξινομούνται είτε στον τύπο I (ινσουλινοεξαρτώμενος Σ.Δ. - IDDM) είτε στον τύπο II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος Σ.Δ. –NIDDM). Ο Σ.Δ. τύπου I είναι σπανιότερος από τον τύπο II και συνήθως προσβάλλει άτομα κάτω των 30 ετών (νεανικός διαβήτης). Στους πρωτοπαθείς ανήκει και ο διαβήτης κύησης, που εμφανίζεται στο 2-3% των εγκύων γυναικών (το ποσοστό μεταβάλλεται ανάλογα με την εθνικότητα της μητέρας) και που μπορεί να επανεμφανιστεί σε επόμενη κύηση, ενώ κατά κανόνα υποχωρεί μετά τον τοκετό. Λόγω των συνεπειών του στο έμβρυο, πρέπει να διαγιγνώσκεται ή να αποκλείεται σε έλεγχο ρουτίνας, που περιλαμβάνει δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά την 24<sup>η</sup>-28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Συνήθως εμφανίζεται κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης και φαίνεται ότι επάγεται από τα αυξανόμενα επίπεδα των ορμονών, όπως είναι η χοριακή γοναδοτροπίνη, η προγεστερόνη, η κορτιζόλη και η προλακτίνη, που έχουν ανταγωνιστική δράση, αυτής της ινσουλίνης. Ο δευτεροπαθής Σ.Δ., που αφορά το λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων, είναι αποτέλεσμα: διεργασιών που αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης λόγω καταστροφής του παγκρεατικού ιστού (π.χ. παγκρεατίτιδα), εκλεκτικής αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης (π.χ.φαρμακευτικός διαβήτης) ή αύξηση των καταβολικών ορμονών (π.χ. σύνδρομο Cushing)

### **Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1**

Στο Σακχαρώδη Διαβήτη (εφεξής ΣΔ) τύπου 1 υπάγονται οι ασθενείς, οι οποίοι καθίστανται ινσουλινοεξαρτώμενοι μετά από τη διάγνωση του διαβήτη ή αυτοί οι οποίοι χρειάστηκαν μόνιμη θεραπεία με ινσουλίνη ένα χρόνο, το αργότερο, από τη διάγνωση.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται σε παιδική, εφηβική ή γενικώς νεαρή ηλικία. Η νεαρή όμως ηλικία διάγνωσης δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 1, εφ' όσον εξ' αρχής ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και γεροντική. Τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 δεν έχουν ουσιώδη δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης, γι' αυτό, αν δεν υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία, γρήγορα εμφανίζουν απορρύθμιση του συστήματος έκκρισης ινσουλίνης μέχρι κετοξέωσης. Στο πλάσμα των ασθενών

κυκλοφορούν διάφοροι τύποι αυτοαντισωμάτων που υποδηλώνουν την αυτοανοσοποιητική αιτιολογία της νόσου, ως προς το πλείστον των περιπτώσεων.

## **Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2**

Στο ΣΔ τύπου 2 περιλαμβάνονται εκείνοι οι ασθενείς, οι οποίοι δε χρειάζονται εξ' αρχής ινσουλινοθεραπεία, ούτε ακόμη και μετά την παρέλευση ενός χρόνου από τη διάγνωση του διαβήτη. Η διάγνωση αυτού του τύπου διαβήτη γίνεται συνήθως σε ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών, αλλά, σπανιότερα υπάρχουν και περιπτώσεις με διάγνωση σε μικρότερες ηλικίες, όπου όμως πρόκειται είτε για πολύ παχύσαρκα άτομα είτε για ειδικές μορφές κληρονομικού διαβήτη (Μουτσόπουλος Χ. Μ. Παθολογική Φυσιολογία. 2000).

Τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Στους παχύσαρκους διαβητικούς, κατά την έναρξη του διαβήτη, τα μετά από φόρτιση με γλυκόζη επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα, μπορεί να είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα των φυσιολογικών μη παχύσαρκων ατόμων. Ωστόσο, κάποιο ποσοστό ινσουλίνης είναι προϊνσουλίνη και παράγωγα της σχάσης της προϊνσουλίνης, τα οποία εμφανίζουν πολύ μικρότερη δραστικότητα απ' ότι η ινσουλίνη. Η απάντηση σε έκκριση ινσουλίνης είναι φυσιολογική στο ερέθισμα της χορήγησης αργινίνης και τολβουταμίδης, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Στη φόρτιση με γλυκόζη, η έκκριση ινσουλίνης γίνεται καθυστερημένα, λείπει η πρώιμη φάση έκκρισης και η ινσουλίνη στο πλάσμα είναι λίγη, για τις αντίστοιχες τιμές γλυκόζης. Παράλληλα, υπάρχει αντίσταση των ιστών (μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μυς και ήπαρ) στη δράση της ινσουλίνης. Στους υπερβολικά παχύσαρκους ασθενείς η έγκαιρη επάνοδος στο φυσιολογικό βάρος διορθώνει μερικώς ή και πλήρως τη διαταραχή του μεταβολισμού.

Σύμφωνα με το IDF (International Diabetes Federation,) , το 2011 οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως ξεπέρασαν τα 366 εκατομμύρια, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί σε 552 εκατομμύρια έως το 2030, καθώς η συχνότητα της νόσου αυξάνεται ραγδαία. Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Ο διαβήτης είναι συχνότερος στον ανεπτυγμένο κόσμο (ιδιαίτερα ο διαβήτης τύπου 2) και φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με το λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής, ο οποίος περιλαμβάνει τη διαβίωση στα μεγάλα αστικά κέντρα, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και την καθιστική ζωή. Αποτελεί δε,



μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως (IDF, 2011, Diabetes Res Clin Pract. 2011 Dec;94(3):311-21. Epub 2011 Nov 12).

## **Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)**

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης εμφανίζεται στη διάρκεια της κύησης και είναι συνέπεια των διαβητογόνων επιδράσεων των ορμονών της κύησης (αντίσταση ιστών στην ινσουλίνη), σε άτομα που μειονεκτούν στην αντιμετώπιση διαβητογόνων επιδράσεων. Η εγκυμοσύνη όπως ήδη περιγράφηκε είναι μια διαβητογόνος κατάσταση. Κατά τη διάρκειά της, τα επίπεδα προγεστερόνης, πλακουντιακού γαλακτογόνου, ελεύθερης κορτιζόλης και προλακτίνης αυξάνονται, ιδιαίτερα κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης. Οι ορμόνες αυτές έχουν διαβητογόνο δράση. Έχει παρατηρηθεί επίσης μείωση στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η εγκυμοσύνη δηλαδή, επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και δημιουργεί τις προϋποθέσεις εκείνες που όχι μόνον επιδεινώνουν προϋπάρχουσα υπεργλυκαιμία σε ήδη διαβητικές γυναίκες, αλλά δημιουργεί διαταραχές της ομοιοστασίας του σακχάρου που μπορεί να οδηγήσουν σε ΣΔΚ.

Οι γυναίκες αυτές ενδεχομένως θα εμφάνιζαν ΣΔ με την αύξηση του βάρους τους ή με την πρόοδο της ηλικίας (Diabetes Care 21(suppl 2): B161-B168, 1998). Ο διαβήτης της κύησης άλλοτε εξαφανίζεται μετά τον τοκετό, για να επανεμφανισθεί σε επόμενο τοκετό ή στο απώτερο μέλλον, και άλλοτε παραμένει. Έχει χαρακτηριστικά Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2. Οι γυναίκες αυτές, αν μείνουν χωρίς κατάλληλη ιατρική φροντίδα, γεννούν υπέρβαρα νεογνά τα οποία σε μεγάλο ποσοστό αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη στην ενήλικη ζωή τους. Για τη διάγνωση του εν λόγω διαβήτη σημαντική είναι η συμβολή της Δοκιμασίας Ανοχής Γλυκόζης (εφεξής ΔΑΓ), η οποία στις γυναίκες που είναι επιρρεπείς συνιστάται να διενεργείται την 24η εβδομάδα της κύησης.

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει δύο βασικές κατηγορίες γυναικών :

-Αυτές με προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου 1 ή 2, και

-Αυτές στις οποίες ο διαβήτης διαπιστώνεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και χαρακτηρίζεται ως Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης (ΣΔΚ).

Το 3-10% των κήσεων επιπλέκονται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Από αυτές, το 80% οφείλονται σε ΣΔΚ. Στην Αμερική, το ποσοστό των κήσεων που επιπλέκονται με ΣΔΚ είναι 4%, αναφερόμενο σε όλες τις εθνότητες. Γενικά, η συχνότητα του ΣΔΚ ποικίλλει και αντανακλά στη συχνότητα του διαβήτη τύπου 2 στο συγκεκριμένο πληθυσμό(Womens Health 46: 152-158, 2001).

Ο ορισμός του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης ισχύει ανεξάρτητα της θεραπευτικής παρέμβασης, εάν δηλαδή για τη διόρθωση της διαταραχής χρησιμοποιήθηκε ινσουλίνη ή μόνο δίαιτα και ανεξάρτητα εάν η διαταραχή επιμένει ή όχι μετά το πέρας της κήσεως. Εξ ορισμού σε αυτήν την ομάδα δεν συμπεριλαμβάνονται γυναίκες με διαβήτη γνωστό πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης. Παθοφυσιολογικά ο διαβήτης της κύσεως χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντοχή και από ελαττωμένη πρώιμη απάντηση της ινσουλίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Έτσι η κατάσταση αυτή μπορεί να αντανακλά μία αποκάλυψη της διαβητικής κατάστασης από το ορμονικό περιβάλλον της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα από τα αυξημένα επίπεδα του γαλακτογόνου του πλακούντα.

Η γενική επίπτωση του διαβήτη της κύσεως υπολογίζεται σε 1 – 3 % των κήσεων. Η μορφή αυτή παρουσιάζει σαφείς γεωγραφικές και φυλετικές διαφορές. Παχύσαρκες γυναίκες και μάλιστα ηλικίας άνω των 30 ετών, καθώς και γυναίκες με συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη κύσεως. Στις περισσότερες γυναίκες με αληθινό διαβήτη της κύσεως η υπεργλυκαιμία εξαφανίζεται μετά τον τοκετό και ο κίνδυνος αυτών των γυναικών να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 υπολογίζεται σε 2 – 3 %, ανά έτος παρακολούθησης. Έτσι ένα 30 % των γυναικών με διαβήτη κύσεως θα εμφανίσουν έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη μέσα στα επόμενα 5 – 10 χρόνια μετά τον τοκετό. Το κλασικό σχήμα για διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης που εφαρμόζεται στην Ελλάδα και στην Ευρώπη συνίσταται στη χορήγηση 75 g, από του στόματος, σύμφωνα με την πρόταση της ΠΟΥ ( Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας), το 1985. (Καραμήτσος 1986)

Στην παρούσα εργασία θα αναπτυχθεί ο σακχαρώδη διαβήτη της κύησης καθώς θα αναφερθούν και θα αξιολογηθούν όλα τα νεότερα δεδομένα που αναφέρονται βιβλιογραφικά.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Για την επιτυχή ολοκλήρωση μιας κύησης, προϋπόθεση είναι ένας μεγάλος αριθμός μεταβολών στα αναπαραγωγικά και στα άλλα όργανα. Η γονιμοποίηση δεν απαιτεί μόνο ωορρηξία, αλλά και μεταφορά βιώσιμου σπέρματος στις σάλπιγγες. Δια των σαλπίγγων το γονιμοποιημένο ωάριο φέρεται στο εσωτερικό της μήτρας όπου και εγκαθίσταται. Εφόσον το έμβρυο εμφυτευθεί κατάλληλα στο τοίχωμα της μήτρας, θα σχηματισθεί ο πλακούντας, ο οποίος υποστηρίζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Εάν δεν γίνει γονιμοποίηση ή κατάλληλη εμφύτευση, το ενδομήτριο αποπίπτει, για να δημιουργηθεί εκ νέου κατά τον επόμενο μηνιαίο κύκλο, σαν απάντηση στα οιστρογόνα.

Ο πλακούντας αποτελείται από τρία κύρια στρώματα: την κυτταροτροφοβλάστη, την συγκυτιοτροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό. Κύρια λειτουργία του είναι η στενή επικοινωνία μεταξύ μητρικής και εμβρυικής κυκλοφορίας και επομένως, η ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών, οξυγόνου και άλλων ουσιών. Στη διάρκεια των πρώτων μηνών της ανάπτυξης του πλακούντα η διαπερατότητα του είναι σχετικά μικρή, γιατί το πάχος των υμένων των λαχνών δεν έχει γίνει ακόμα πολύ λεπτό. Ωστόσο, καθώς η ηλικία του πλακούντα αυξάνει, η διαπερατότητά του αυξάνει και αυτή προοδευτικά. Διαμέσου του πλακούντα διαχέονται το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα, η γλυκόζη, λιπαρά οξέα και ιόντα. Ταυτόχρονα, έχουμε ενεργητική απορρόφηση αμινοξέων, ασβεστίου και ανόργανων φωσφορικών, ενώ απεκκρίνονται η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη και άλλα απεκκριτικά προϊόντα. Επιπλέον, ο πλακούντας παράγει σε μεγάλες ποσότητες ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανθρώπινη σωματομαστοτροπίνη.

Η εγκυμοσύνη μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία “μάχη” μεταξύ των καταβολικών ορμονών και της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης. Βασικός σκοπός είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων από όλα τα θρεπτικά συστατικά για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Οι καταβολικές ορμόνες προκαλούν υπέρμετρη συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών στη κυκλοφορία της μητέρας με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία, την δημιουργία μεγάλου αριθμού κετονών και την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η ινσουλίνη, από την άλλη μεριά, προσπαθεί να

παράγει και να αποθηκεύει πρωτεΐνη, λίπος και γλυκογόνο. Ανάλογα με το συσχετισμό αυτών των δύο δυνάμεων έχουμε υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία ή ευγλυκαιμία .

Οι ορμόνες που παίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι εξής:

### **Προγεστερόνη και Οιστρογόνα:**

Στην αρχή της εγκυμοσύνης, το ωχρό σωματίο αρχίζει τη παραγωγή της 17-OH-προγεστερόνης, η οποία και ενισχύεται από την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη τις πρώτες 12 εβδομάδες κύησης. Η 17-OH-προγεστερόνη έχει, όμως, μικρή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης προσφέροντας περιορισμένο ποσοστό ενέργειας για τη συνεχή ανάπτυξη του γαμέτη. Γι' αυτό ο οργανισμός αναγκάζεται να παράγει νέες ορμόνες, που προωθούν την παραγωγή γλυκόζης. Η ώριμη ωοθήκη είναι ικανή να παράγει στεροειδή κατευθείαν από το οξικό οξύ. Εκτός από τις μέτριες ποσότητες προγεστερόνης, τις οποίες εκκρίνει το ωχρό σωματίο στην αρχή της κύησης, τεράστιες ποσότητες της εκκρίνονται και από τον πλακούντα, οι οποίες προς το τέλος της κύησης φτάνουν στα 0,25 g ημερησίως . Η ορμόνη αυτή προκαλεί ανάπτυξη των κυττάρων του φθαρού, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη θρέψη του εμβρύου κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης. Μειώνει τη συσταλτικότητα της κυοφορούσας μήτρας εμποδίζοντας την πρόκληση αυτόματης αποβολής του κημάτος. Συντελεί, επίσης, στην ανάπτυξη του ωαρίου ακόμα και πριν από την εμφύτευσή του, προκαλώντας συγκεκριμένα αύξηση της έκκρισης των ωαγωγών και της μήτρας. Τέλος, βοηθά στη προετοιμασία των μαστών για τη γαλουχία.

Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, η παραγωγή προγεστερόνης από τον πλακούντα είναι ανεξάρτητη από την ποσότητα των πρόδρομων ουσιών διότι χρησιμοποιείται χοληστερόλη που ήδη είναι διαθέσιμη. Ο πλακούντας αρχίζει τη παραγωγή 17-OH-προγεστερόνης μετά την 12η εβδομάδα κύησης οπότε η υψηλότερη συγκέντρωσή της εντοπίζεται μετά την 32η εβδομάδα. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες που είχαν αρνητικό το test της αντοχής στη γλυκόζη την 26η εβδομάδα κύησης, μπορεί την 32η να εμφανίσουν θετικό το test λόγω της διαβητογόνου δράσης της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη έχει άμεση επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης .

Η παραγωγή οιστρογόνων από τον πλακούντα γίνεται, όπως προαναφέρθηκε, μέσω

πρόδρομων ουσιών, που προέρχονται από τη μητέρα ή το έμβρυο, με αρωματισμό των ανδρογόνων. Η παρουσία τους γίνεται αισθητή εντός 35 ημερών από τη σύλληψη και έχουν ασθενή αντι-ινσουλινική δράση, που την εκφράζουν κυρίως στο ήπαρ μέσω της ενίσχυσης της παραγωγής της γλοβουλίνης που δεσμεύει την κορτιζόλη (cortisol-binding globulin-CBG). Καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση της CBG, τα επινεφρίδια παράγουν περισσότερη κορτιζόλη αυξάνοντας τα επίπεδά της στο αίμα. Η υπερκορτιζολαιμία προκαλεί αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη κάθαρση της γλυκόζης και τελικά μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διαθέσιμο για το έμβρυο .

Στη διάρκεια της κύησης, οι μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων προκαλούν α) αύξηση του μεγέθους της μήτρας, β) αύξηση του μεγέθους των μαστών και του αδενικού ιστού τους, γ) αύξηση του μεγέθους των έξω γεννητικών οργάνων της γυναίκας, δ) χάλαση των πυελικών συνδέσμων με αποτέλεσμα οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις και η ηβική σύμφυση να αποκτούν ελαστικότητα και ε) επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου.

#### **Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη:**

Η ορμόνη αυτή είναι γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 39000, με μοριακή δομή και δράση που μοιάζουν πάρα πολύ με της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) της υπόφυσης. Μπορεί να ανιχνευτεί 8 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, δηλαδή ακριβώς όταν το ωάριο πρωτοεμφυτευθεί στο ενδομήτριο. Στη συνέχεια ο ρυθμός έκκρισης αυξάνει γρήγορα και φτάνει στην ακμή του 8 εβδομάδες περίπου μετά την ωορρηξία για να ελαττωθεί στη συνέχεια σε σχετικά χαμηλά επίπεδα κατά τη 16η ως 20η εβδομάδα από την ωορρηξία. Η σημαντικότερη επίδρασή της συνίσταται στη πρόληψη της φυσιολογικής υποστροφής του ωχρού σωματίου που παρατηρείται στο τέλος του γενετήσιου κύκλου, το οποίο, αντίθετα, επηρεάζεται από αυτήν και εκκρίνει σε μεγαλύτερες ποσότητες προγεστερόνη και οιστρογόνα. Η περίσσεια των ορμονών αυτών προκαλεί συνέχιση της αύξησης του ενδομητρίου και την εναποθήκευση σε αυτό μεγάλων ποσοτήτων θρεπτικών ουσιών.

#### **Ανθρώπινη χοριακή σωματομαστοτροπίνη (hCS) και Προλακτίνη:**

Η προλακτίνη και η hCS έχουν παρόμοια βιοχημική δομή. Τα οιστρογόνα φαίνεται πως σηματοδοτούν την έναρξη παραγωγής προλακτίνης διότι τα επίπεδά της αρχίζουν

να ανεβαίνουν λίγες μέρες μετά την άνοδο των τιμών των οιστρογόνων. Ο ρόλος της προλακτίνης είναι να προετοιμάσει τον οργανισμό της μητέρας, το 3ο τρίμηνο, για το θηλασμό. Νωρίτερα, βοηθάει στην αύξηση του μεγέθους της μήτρας, στη θρέψη του ωχρού σωματίου μαζί με την hCS και στην επικοινωνία των β παγκρεατικών κυττάρων μεταξύ τους. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως η προλακτίνη προωθεί την υπερτροφία των β κυττάρων τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου στην αρχή της εγκυμοσύνης. Η hCS ανακαλύφθηκε τελευταία και η δράση της μοιάζει με αυτής της αυξητικής ορμόνης. Βοηθά στην ανάπτυξη του ωχρού σωματίου γι' αυτό τα επίπεδά της ανεβαίνουν από την αρχή της κύησης. Η έκκριση αρχίζει γύρω στην 5η εβδομάδα κύησης και αυξάνεται προοδευτικά καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκειά της. Ασκεί διάφορες σημαντικές επιδράσεις όπως μερική ανάπτυξη των μαστών και ασθενή δράση αυξητικής ορμόνης (εναπόθεση πρωτεΐνης στους ιστούς). Η δράση της είναι αντίθετη από αυτή της ινσουλίνης και φαίνεται ότι προστατεύει το έμβρυο από την υπογλυκαιμία. Από μεταβολική άποψη, η εγκυμοσύνη είναι ένας τύπος «εξελισσόμενου λιμού» που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμία νηστείας, αφού οι πηγές ενέργειας που παράγονται από τον οργανισμό της μητέρας χρησιμοποιούνται από το έμβryo. Η hCS παράγεται από τον πλακούντα σαν απάντηση στην υπογλυκαιμία της μητέρας, διεγείρει την λιπόλυση, αυξάνοντας τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τελικά δε, και τα επίπεδα γλυκόζης και της κετόνης στο αίμα της μητέρας. Αυτή η «διαβητογόνος» δράση της ορμόνης επιβαρύνει τον οργανισμό της μητέρας συμβάλλοντας στην αυξημένη τάση για εμφάνιση διαβήτη κύησης. Στο διπλανό σχήμα φαίνονται οι μεταβολές της hCS κατά τη νηστεία και μεταγευματικά καθώς και ο τρόπος που επηρεάζουν αυτές οι αλλαγές το σύστημα έμβryo-πλακούντας-μητέρα.

### **Λεπτίνη:**

Τελευταία μελετήθηκε η δράση της λεπτίνης, η οποία παράγεται εκτός από τον λιπώδη ιστό και από τον πλακούντα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα επίπεδά της στο πλάσμα, ανά μονάδα λιπώδους μάζας, φτάνουν τη μέγιστη συγκέντρωση την 36η εβδομάδα κύησης. Η λεπτίνη σχετίζεται θετικά με το βάρος, το BMI, το ποσοστό και τη ποσότητα της λιπώδους μάζας γι' αυτό και οι γυναίκες που απέκτησαν περισσότερο βάρος απ' όσο θα έπρεπε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και/ή

απέτυχαν να χάσουν το υπερβάλλον βάρος μετά τον τοκετό, είχαν τα πιο υψηλά επίπεδα της ορμόνης. Τα δεδομένα αυτά στηρίζουν το λιποστατικό ρόλο της ορμόνης σε ένα σύστημα ρύθμισης της λιπώδους μάζας, το οποίο λειτουργεί προβληματικά στα παχύσαρκα άτομα.

Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος της λεπτίνης θεωρείται ότι οφείλονται στη μειωμένη ευαισθησία της και όχι στην ανεπάρκειά της . Οι τιμές της στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με αυτές της ινσουλίνης αλλά επηρεάζονται και από τη κορτιζόλη και τα οιστρογόνα . Η ευαισθησία της λεπτίνης μπορεί να επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-γεννητικού συστήματος με αποτέλεσμα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα και την εμμηνορυσιακή λειτουργία. Κύρια, πάντως, περιοχή δράσης της ορμόνης είναι ο υποθάλαμος. Για τη σημασία της ορμόνης αυτής, όμως, στην εγκυμοσύνη απαιτείται περαιτέρω έρευνα .

Ένας σημαντικός αριθμός φυσιολογικών μεταβολών παρατηρούνται και σε άλλα οργανικά συστήματα της μητέρας εκτός από το αναπαραγωγικό. Παραδείγματα είναι η αύξηση του όγκου του αίματος κατά τουλάχιστον 40% στο μέσο του τρίτου τριμήνου της κύησης, η αύξηση του ολικού ύδατος του οργανισμού κατά 6-8 lt, η αύξηση της καρδιακής παροχής, η αύξηση του κατά λεπτό αερισμού κατά 50%, η αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά 40%. Οι περισσότερες από τις παραπάνω μεταβολές οφείλονται στις επιδράσεις των στεροειδών.



## **2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ως σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ) ορίζεται η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, που διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο ορισμός αυτός, δεν περιλαμβάνει έγκυες γυναίκες με γνωστό, προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) ή 2 (ΣΔ2). Επίσης, δε λαμβάνεται υπ' όψη ο τρόπος θεραπείας, δηλαδή η χρήση ή μη ινσουλίνης, καθώς και το αν η κατάσταση αυτή επιμένει μετά την εγκυμοσύνη (Μουτσόπουλος Χ. Μ. Παθολογική Φυσιολογία. 2000). Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), ο ΣΔΚ επιπλέκει το 7%, περίπου, όλων των κυήσεων ενώ η παγκόσμια επίπτωσή του είναι δύσκολο να υπολογιστεί λόγω της έλλειψης παγκοσμίως αποδεκτών κριτηρίων για τη διάγνωσή του (NICE 2008c, A.D.A. 2008). Ο ορισμός αυτός εφαρμόζεται, είτε χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή με ινσουλίνη είτε όχι, είτε υποχωρεί μετά τον τοκετό είτε όχι.

Ενας δεύτερος ορισμός περιγράφει το Σακχαρώδη Διαβήτη της Κύησης ως εξής : Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) ονομάζεται η ποικίλου βαθμού παθολογική ανοχή των υδατανθράκων που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης ή διαφορετικά η κατάσταση κατά την οποία γυναίκες χωρίς διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης .

### 2.3.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Ο ΣΔΚ έχει διαγνωσθεί εδώ και πολλές δεκαετίες, όμως η σημασία του καθώς και τα κριτήρια εύρεσης και διάγνωσης παραμένουν αντικρουόμενα. Το ίδιο αντικρουόμενες είναι και οι στρατηγικές διαχείρισης, παρακολούθησης και θεραπείας της νόσου.

Η πρώτη αναφορά στο ΣΔΚ έγινε το 1924 από τον Heinrich Gottlieb Bennowitz, έναν φοιτητή Ιατρικής στο Βερολίνο, ο οποίος περιέγραψε τα συμπτώματα και κατέγραψε πως “εμφανίζεται με την εγκυμοσύνη, διαρκεί όσο η εγκυμοσύνη και τελειώνει σύντομα μετά την εγκυμοσύνη”.

Τα συμπτώματα του ΣΔΚ είναι ίδια με αυτά του Σ.Δ., δηλαδή πολυδιψία, πολουρία, νυκτουρία, επιρρέπεια σε κολπικές μολύνσεις και αποτυχία απόκτησης του αναμενόμενου βάρους (Post Med 99(3): 165-173, 1996.).

Στους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔΚ συμπεριλαμβάνονται το ιστορικό ΣΔ στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον (π.χ. μητέρα, γιαγιά), ανάπτυξη ΣΔΚ σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή γέννηση μακροσωμικού βρέφους, εθνικότητα υψηλού κινδύνου (π.χ. Αβοριγίνες στον Καναδά), ηλικία ίση ή μεγαλύτερη από τα 35 χρόνια, το υπερβάλλον βάρος (Δείκτης Μάζας Σώματος,  $\Delta\text{M}\Sigma \geq 25 \text{ kgf/m}^2$ ) ή παχυσαρκία ( $\Delta\text{M}\Sigma \geq 30 \text{ kgf/m}^2$ ) και ιστορικό αντίστασης στην ινσουλίνη (CDA 2008).

Ο ΣΔΚ σχετίζεται με την αύξηση του ποσοστού της μητρικής νοσηρότητας και της περιγεννητικής θνησιμότητας. Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όπως συγγενείς ανωμαλίες, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού, μακροσωμία, νεογνική ασφυξία, νεογνική υπογλυκαιμία και άλλα. Επίσης, εγκυμονούσες με ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά την εγκυμοσύνη, μεταβολικό σύνδρομο (Lauenborg et al 2005) ενώ τα παιδιά τους έχουν τάση για παιδική παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή τους (Catalano et al 2003; Vaarasmaki et al 2009).

Ο ΣΔΚ είναι θεραπεύσιμος και οι γυναίκες που καταφέρνουν να ελέγξουν τα επίπεδα γλυκόζης μειώνουν αποτελεσματικά τους κινδύνους επιπλοκών και μπορούν να γεννήσουν υγιή μωρά. Αφού γίνει η διάγνωση του ΣΔΚ το πρώτο θεραπευτικό μέσο που εφαρμόζεται είναι η δίαιτα. Το προτεινόμενο διαιτολόγιο έχει σαν στόχο την ομαλοποίηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα μέσω σωστών διατροφικών επιλογών, χωρίς να παρακωλύεται η παροχή της απαιτούμενης ενέργειας και των

θρεπτικών συστατικών για τη μητέρα και το έμβρυο. Το διαιτητικό πλάνο περιλαμβάνει συνήθως μικρότερα και συχνότερα γεύματα, κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων με αύξηση των φυτικών ινών και αποφυγή των απλών σακχάρων. Τα επίπεδα γλυκόζης ελέγχονται ξανά και αν παραμένουν αυξημένα ξεκινάει θεραπεία με ινσουλίνη (CDA 2008).

Σε γενικές γραμμές ο διαβήτης της κύησης αποτελεί την πιο συχνή μεταβολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διάγνωση αυτή είναι ανεξάρτητη από τη χρήση ινσουλίνης ή την παραμονή της κατάστασης και μετά το πέρας της εγκυμοσύνης. Μπορεί να περιλαμβάνει και γυναίκες με Σ.Δ. τύπου I ή τύπου II, που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη. Ο ΣΔΚ έχει λίγα συμπτώματα και διαγιγνώσκεται συνήθως μέσω εξέτασης που πραγματοποιείται στις έγκυες που διανύουν την 24η – 28η εβδομάδα κύησης. Εμφανίζεται στο 2 με 18% των εγκύων, ανάλογα με τον πληθυσμό μελέτης (CDA 2008).

Ο Δ.Κ. μπορεί να κάνει την εμφάνιση του με κάποια συμπτώματα όπως αύξηση της δίψας και της συχνότητας στην ούρηση, κόπωση, αδυναμία, διαταραχές στην όραση - θολότητα, καθώς και λοιμώξεις στην ουροδόχο κύστη, στον κόλπο ή στο δέρμα.

Όμως η πλειονότητα των γυναικών με διαβήτη της κύησης δεν παρουσιάζει κάποια συμπτωματολογία. Λόγω της συχνής απουσίας συμπτωμάτων το NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) και άλλοι μελετητές, συνιστούν όπως οι έγκυες να ελέγχονται για την εμφάνιση διαβήτη κατά την 24η με 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης (Λεγάκης 2008, NICE 2008b, A.D.A. 2008, Mayo clinic staff 2008).

Ο έλεγχος αυτός γίνεται εδώ και χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά στην Ελλάδα δεν υπήρχε καθορισμένη εξέταση για να ανιχνεύει τον ΔΚ. Η διάγνωση του, βασιζόταν κυρίως στην κλινική εικόνα της εγκύου, στα εργαστηριακά αποτελέσματα, αλλά και στην παρουσία επιπλοκών στη μητέρα ή στο έμβρυο.

Η εγκυμοσύνη ασκεί διαβητογόνο δράση. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, ο πλακούντας, που περικλείει το έμβρυο, εκκρίνει ένα σύνολο ορμονών, όπως κορτιζόνη, οιστρογόνα, προγεστερόνη, προλακτίνη, εμβρυικό πλακουντιακό γαλακτογόνο κλπ, οι οποίες ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης. Για τις περισσότερες έγκυες αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα, διότι, εφ' όσον αυξάνονται οι ανάγκες σε ινσουλίνη, το πάγκρεας εκκρίνει περισσότερη (Πετρογιάννης 2008).

Όταν όμως το πάγκρεας δεν μπορεί να αντεπεξέλθει στις ανάγκες του οργανισμού της εγκύου σε ινσουλίνη, αυτή μειώνεται, ενώ η γλυκόζη στο αίμα αυξάνεται κατά πολύ. Σαν αποτέλεσμα υπάρχει υπεργλυκαιμία και παθολογικός μεταβολισμός των

υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων – έτσι εκδηλώνεται ο σακχαρώδης διαβήτης (Baby Center Medical Advisory Board, 2005, Πετρογιάννης 2008).

Ο διαβήτης της εγκυμοσύνης έχει όλες τις κλινικές και παθολογικές εκδηλώσεις του κλινικού διαβήτη. Επίσης με την αύξηση της γλυκόζης στην μητέρα, προκαλείται υπεργλυκαιμία στο έμβρυο μέσω της πλακουντιακής κυκλοφορίας (Κούλας 2007).

Οι επιδράσεις των ορμονών γίνονται πιο έντονες γύρω στις 24 – 28 εβδομάδες κύησης. Γι' αυτό το λόγο συστήνεται ο έλεγχος για τον Διαβήτη σ' αυτό το στάδιο της εγκυμοσύνης (NICE 2008a, Mayo clinic staff 2008).

Μετά τον τοκετό η καμπύλη σακχάρου επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα και μόνο σε μικρό αριθμό περιστατικών ο σακχαρώδης διαβήτης παραμένει μόνιμα. Σε ποσοστό 50% ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται μετά τα 10 χρόνια (Πετρογιάννης 2008).

## 2.4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Σύμφωνα με πολλούς μελετητές κάποιες έγκυες επιβαρύνονται από ορισμένους προϋποθετικούς παράγοντες για να παρουσιάσουν Διαβήτη Κύησης (NICE 2008c, ADA 2008, Mayo clinic staff 2008) οι οποίοι επιγραμματικά είναι οι παρακάτω :

- Οικογενειακό ιστορικό (συγγενείς πρώτου βαθμού)
- Ιστορικό με Δ Κ
- Παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη ή ταχεία αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη
- Ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών (κατ' άλλους 25 ετών)
- Λιποβαρείς γυναίκες (<50 kg)
- είχαν νεογέννητο με υπέρμετρο βάρος (μακροσωμία) σε προηγούμενη κύηση ή/και πραγματοποίηση καισαρικής τομής
- Φτωχό Μαιευτικό ιστορικό:
  1. αυτόματες αποβολές
  2. ενδομήτριος θάνατος
  3. μακροσωμία μωρού (βάρος γέννησης 4κιλά ή περισσότερα)
  4. Περισσότερες από τέσσερις εγκυμοσύνες
- Γλυκοζουρία (++) και πλέον στη γενική ούρων)
- Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία

Φυλή ιδιαίτερα επιρρεπής στην εμφάνιση διαβήτη όπως (N.A. Ασία, N. Αμερική, Αφρική, Ισπανία, νησιά Ατλαντικού, αυτόχθονες φυλές Αυστραλίας)

- Γυναίκες που κάπνιζαν πριν την εγκυμοσύνη

Οι Chu *et al* υπολόγισαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔΚ είναι περίπου δύο, τέσσερις και οκτώ φορές υψηλότερος μεταξύ υπέρβαρων, παχύσαρκων και σοβαρά παχύσαρκων γυναικών αντίστοιχα, συγκριτικά με γυναίκες φυσιολογικού βάρους σώματος (Diabetes Care 2007;30:2070-2076), ενώ οι Torloni *et al* υπολόγισαν ότι για κάθε 1 kg/m<sup>2</sup> αύξησης του BMI προ της κύησης ο επιπολασμός του ΣΔΚ αυξάνει κατά 0,92% (Obesity Reviews 2009;10:194-203). Σε πρόσφατα δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση, ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της αύξησής του βάρους της εγκύου και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔΚ, ανεξάρτητα από το BMI προ της κύησης (Diabetes/Metabolism Research and Reviews;26:17-25.).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔΚ φαίνεται να είναι αυξημένος σε γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2. Συγκεκριμένα, οι Williams *et al* υπολόγισαν λόγο πιθανοτήτων (odds ration - OR) 2 για γυναίκες που είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 μόνο από τη μητέρα τους, 2,3 από τον πατέρα τους και 3,8 όταν έπασχαν και οι δύο γονείς τους, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό (J Reprod Med 2003;48:955-62).

Τέλος, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στη συσχέτιση των πολύδυμων κήσεων με την ανάπτυξη ΣΔΚ, καθώς τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα: οι Buhling *et al* δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ΣΔΚ στις πολύδυμες κήσεις συγκριτικά με τις μονόδυμες (Archives of Gynecology and Obstetrics 2003;269:33-36. ), ενώ άλλοι ερευνητές σε μια έρευνα δείγματος 23.000 γυναικών ανέφεραν αυξημένη επίπτωση ΣΔΚ σε πολύδυμες κήσεις (. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2009;22:293-299).

Αναφέρεται πως αν μια έγκυος παρουσιάσει έστω και ένα από τους προϋποθετικούς παράγοντες, θα πρέπει να διερευνηθεί για την πιθανότητα προϋπαρξής του Διαβήτη. Έτσι από το πρώτο τρίμηνο (περίπου στις 15 εβδομάδες) της εγκυμοσύνης γίνεται ο ανιχνευτικός έλεγχος γλυκόζης, ο οποίος αν είναι φυσιολογικός, τότε επαναλαμβάνεται στις 24 – 28 εβδομάδες κύησης (Evert and Vande 2006, NICE 2008a).

Το 1998 δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Diabetologia μία έρευνα των E. Anastasiou *et al* από το νοσοκομείο Αλεξάνδρα για 2772 Ελληνίδες εκ των οποίων οι 685 βρέθηκαν ότι έπασχαν από ΣΔΚ.

Στην έρευνα αυτή βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού ύψους των ενήλικων γυναικών και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Δηλαδή, το χαμηλό ύψος, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, σχετίζεται με την ανοχή της γλυκόζης και κατ' επέκταση με τον ΣΔΚ! Το ύψος καθορίζεται τόσο από γενετικούς και ορμονικούς παράγοντες όσο και από οικονομικοκοινωνικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, στην Ελλάδα πριν το 1960 οι γυναίκες είχαν χαμηλότερο ύψος σε σχέση με τα σημερινά δεδομένα εξαιτίας των κακουχιών του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου.

Παρόλα αυτά η συσχέτιση ύψους - ανοχής γλυκόζης δεν επηρεάστηκε. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι γνωστός.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διαλογή των γυναικών υψηλού κινδύνου για ΣΔΚ δεν μπορεί να στηριχθεί μόνο από τους παραπάνω παράγοντες αλλά και από το ειδικό

διαγνωστικό test της ανοχής της γλυκόζης (OGTT) (Int J Gynecol Obstet 75:27-32, 2001).

## 2.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Στην περίπτωση που ο Διαβήτης στην Εγκυμοσύνη καθυστερήσει να διαγνωστεί, τότε μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο (Baby Center Medical Advisory Board, 2005, Λεγάκης 2008, NICE 2008a).

Οι επιπλοκές επιγραμματικά είναι οι παρακάτω :

### **Αρχικά όσον αφορά τη μητέρα είναι:**

- 1) Η διαβητική κετοξέωση, η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα, για να αποφευχθεί ο εμβρυϊκός θάνατος ή ακόμα και ο μητρικός.
- 2) Η προεκλαμψία-εκλαμψία, η οποία παρουσιάζεται σε 4πλάσια συχνότητα.
- 3) Το υδράμνιο, το οποίο οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή του αμνιακού υγρού λόγω της αυξημένης εμβρυϊκής οσμωτικής διούρησης που προκαλεί η γλυκόζη και αφορά τις έγκυες με κακή ρύθμιση του ζαχάρου.
- 4) Η αμφιβληστροειδοπάθεια, η εμφάνιση της οποίας εξαρτάται από τη διάρκεια και τη βαρύτητα του διαβήτη πριν από τη εγκυμοσύνη.
- 5) Η αυξημένη θνησιμότητα.
- 6) Η ασυμπτωματική βακτηριουρία, η οποία παρουσιάζεται με τριπλάσια συχνότητα στις διαβητικές γυναίκες.

Οι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν μεγαλύτερο ποσοστό κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με τις υγιείς εγκύους, με αποτέλεσμα την αύξηση τόσο της θνησιμότητας όσο και της θνητότητας (Int J Gynecol Obstet 75:221-228, 2001).

Η υπογλυκαιμία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή και είναι λογικό να συμβαίνει γιατί επιζητείται αυστηρός έλεγχος για την αποκατάσταση της μεταβολικής διαταραχής, την οποία αυτή καθεαυτή η εγκυμοσύνη επιδεινώνει. Η συχνότητα και η βαρύτητα, με τις οποίες εμφανίζονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, αποτελούν δείκτη υπερβολικά εντατικοποιημένης θεραπευτικής αγωγής, η οποία θα πρέπει να



χαλαρώσει (Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη, 1995). Η αντίθετη κατάσταση, δηλαδή η παρουσία υπεργλυκαιμίας (>105 mg/dl) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου καθώς και εμβρυϊκής μακροσωμίας, λόγω εμβρυϊκής υπεργλυκαιμίας και κατ' επέκταση εμβρυϊκής υπερινσουλιαιμίας και γρήγορου ρυθμού ανάπτυξης. Η μητρική υπεργλυκαιμία και οφείλεται στη μη καλή ρύθμιση του ΣΔΚ (Diabetes Care 25(suppl 1): 594-596, 2002.).

Η διαβητική κετοξέωση, δηλαδή η αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων από τη μείωση της δραστηριότητας της ινσουλίνης, είναι επιπλοκή που εμφανίζεται σπάνια, αλλά εάν συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να προκαλέσει ακόμα και τον θάνατο του κυήματος. Η σπανιότητα της εμφάνισης οφείλεται στην καλή αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και στην αναπροσαρμογή των δόσεων γλυκόζης.

Ακόμη, ο ΣΔΚ εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες με προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση. Εμφανίζεται, επίσης, θετική συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής και συστολικής πίεσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσανοχή στη γλυκόζη (Diabetes Care 21(suppl 2): B27-B32, 2008). Δηλαδή, οι γυναίκες που αναπτύσσουν υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης είναι και υπερινσουλιαιμικές, με τις εργαστηριακές αναλύσεις να δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ υπερινσουλιαιμίας το 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ανάπτυξης υπέρτασης ή προεκλαμψίας το 3ο τρίμηνο. Τόσο τα επίπεδα ινσουλίνης όσο και γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας ήταν ανεβασμένα στις υπερτασικές γυναίκες, υποδηλώνοντας μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Int J Gynecol Obstet 55:141-145, 1996).

Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ινσουλίνης συνίσταται:

- α) στην επίδρασή της στο νεφρικό σύστημα κατακράτησης νατρίου, σε παχύσαρκα άτομα,
- β) στην αύξηση του συμπαθητικού τόνου και
- γ) στη δράση της ως άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας

Τέλος, οι εγκυμονούσες με ΣΔΚ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας υπέρτασης στο μέλλον (Diabetes Care 21(suppl 2): B27-B32, 2008).

Η διαβητική έγκυος, το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας (Womens Health 46: 152-158, 2001). Το 4% των γυναικών παρουσιάζουν απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης με ταυτόχρονη απώλεια πρωτεϊνών από τα ούρα.

Η σοβαρότερη μορφή, που εμφανίζεται λίγο πριν τον τοκετό με γενικευμένο αγγειοσπασμό, σπασμούς, έκπτωση νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, βαριά υπέρταση, γενικευμένη τοξίνωση του οργανισμού και κώμα, ονομάζεται εκλαμψία (Φυσιολογία του ανθρώπου. 1998, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας)

Επιπλέον η εμφάνιση αυτοαντιγόνων του θυροειδή (thyroid autoantibodies- Thy Ab) και η εκδήλωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού εμφανίζονται συχνότερα στις μητέρες με ΣΔΚ. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις των T3 και T4, σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος να είναι (+)Thy Ab είναι τριπλάσιος εάν έχουν οικογενειακό ιστορικό Σ.Δ. και νόσου του θυροειδή. Οι μεταβολές αυτές αποδίδονται σε μία προσπάθεια του οργανισμού της μητέρας να εξοικονομήσει ενέργεια (Eur J Endocr 143:741-747, 2000).

Ο κίνδυνος επανεμφάνισης ΣΔΚ σε επόμενες εγκυμοσύνες φτάνει το 60%-90% εξαρτώμενο από το βάρος της γυναίκας το πρώτο τρίμηνο (Gestational Diabetes Mellitus. JAMA 286(20): 2516-2518, 2001).

Επίσης, μετά την εγκυμοσύνη, το ιστορικό του ΣΔΚ, η παχυσαρκία καθώς και άλλοι παράγοντες που προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στη μητέρα (Diabetologia 44: 164-172, 2001).

Τέλος, έρευνες έχουν αποδείξει πως το 3% των γυναικών με ιστορικό ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη μετά την εγκυμοσύνη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ( Metab Res Rev 19:. 259 -270, 2003).

### **Επιπλέον οι επιπλοκές για το έμβρυο είναι :**

1) Η μακροσωμία, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 40-50% των περιπτώσεων με βάρος 4kg ή περισσότερο. Η μακροσωμία σχετίζεται θετικά με αυξημένο ΔΜΣ(Δείκτη μάζας σώματος ) της μητέρας καθώς και με την ηλικία αυτής. Είναι η συχνότερη επιπλοκή , οδηγεί σε αύξηση νοσηρότητας του εμβρύου και αποτελεί την απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή.

2) Οι ανωμαλίες της διάπλασης, όπως οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ανεγκεφαλία, δισχιδής ράχη), οι καρδιακές ανωμαλίες (μετάθεση των μεγάλων αγγείων) και η αγενεσία του ιερού οστού. Οι ανωμαλίες της διάπλασης έχουν τριπλάσια μέχρι τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης σε νεογνά από μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

3) Οι τραυματικές κακώσεις κατά τον τοκετό παρουσιάζονται σε ποσοστό 15% περίπου λόγω της μακροσωμίας. Η κεφαλοπυελική δυσαναλογία έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση βλαβών του βραχιονίου πλέγματος και σε ποσοστό 10% μόνιμων αναπηριών των άνω άκρων από τις βλάβες αυτές. Λόγω αυτών των κινδύνων όταν διαγνωστεί μακροσωμία εμβρύου συστήνεται η καισαρική τομή (Baby Center Medical Advisory Board, 2005).

4) Η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στη μετέπειτα ζωή του μωρού.

Η ύπαρξη υπογλυκαιμίας στα νεογνά μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε λίγες ώρες μετά από τον τοκετό . Αυτό προκύπτει από τη μητρική υπεργλυκαιμία που προκαλεί εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια.( Cianni GD, Miccoli R, L Volpe, Lencioni C, S, Del Prato: Metab Res Rev 19:.. 259 -270, 2003)

5) Ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου που κυμαίνεται σε 2-5%. Μερικοί μελετητές σημειώνουν ότι αν ο έλεγχος ζαχάρου της μητέρας είναι ανεπαρκής τότε μπορεί να επηρεαστεί η καρδιά του εμβρύου, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο του ενδομήτριου θανάτου ιδιαίτερα στους τελευταίους 2 μήνες της εγκυμοσύνης (Baby Center Medical Advisory Board, 2005).

6) Η αύξηση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας του νεογνού.

Οι έρευνες που σχετίζουν την επιπλοκή αυτή με το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης είναι ακόμη ανεπαρκείς , όμως έχει παρατηρηθεί μια θετική συσχέτιση που αφορά θανάτους νεογνών από διαβητικές μητέρες (Diabetes Care 23:.. 1752 -1754, 2000)

Πιο συγκεκριμένα :

Η σχέση μεταξύ της μητρικής γλυκαιμίας και της εμβρυϊκής περιγεννητικής θνησιμότητας είναι συνεχής, χωρίς να υπάρχει κάποιο διακριτό όριο κάτω από το οποίο το έμβρυο να διατρέχει χαμηλό κίνδυνο. Η διαπίστωση αυτή πιστοποιήθηκε στο Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project (The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B33- B42, 1998), όπου βρέθηκε θετική συσχέτιση της μακροσωμίας, της καισαρικής τομής, του ίκτερου κτλ με τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας, ανεξάρτητα από τις ακριβείς τιμές του OGTT test (Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης) (*Clin Obstet Gynecol* 43(1): 127-139, 2000.).

Μία από τις κυριότερες επιπλοκές του ΣΔΚ είναι η εμβρυϊκή μακροσωμία (*J Midwifery Womens Health* 46: 152-158, 2001), που ορίζεται ως η γέννηση του νεογνού με βάρος μεγαλύτερο από το 90ο εκατοστημόριο σε σχέση με την ηλικία κύησης και το φύλλο ή τουλάχιστον 2 SD από το φυσιολογικό μέσο βάρος (Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA* 286(20): 2516-2518, 2001).

Εμφανίζεται στο 40% των νεογνών, που προέρχονται από γυναίκες με ΣΔΚ, και οφείλεται στο μεγαλύτερο από το κανονικό βάρος της μητέρας και στη μητρική υπεργλυκαιμία που οδηγεί σε εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια και αυτή με τη σειρά της σε εμβρυϊκή υπερανάπτυξη (*Int J Gynecol Obstet* 75:221-228, 2001),

ιδίως κατά την 28η-32η εβδομάδα κύησης, εξαιτίας της ικανότητας, πλέον, του εμβρύου να αποθηκεύει τριγλυκερίδια στο λιπώδη ιστό του (*Diabetes Care* 21(suppl 2):B99-B106, 1998). Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των IGFs (insulin like growth factors) οδηγούν σε ταχύτατη μίτωση των β παγκρεατικών κυττάρων με αποτέλεσμα τη παραγωγή νέων νησιδίων του Langerhans (*Diabetes Care* 21(suppl 2): B60-B68, 1998).

Η ινσουλίνη μαζί με τους IGFs δρουν σαν αυξητικές ορμόνες (*Clin Obstet Gynecol* 43(1): 99-105, 2000). Το γεγονός αυτό, όμως, δε σημαίνει πως αν ελέγξουμε μόνο τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας θα αποφευχθεί η μακροσωμία (*Clin Obstet Gynecol* 43(1): 127-139, 2000). Τα ανεβασμένα επίπεδα αμινοξέων (σερίνης, προλίνης, λυσίνης, θρεονίνης και αργινίνης) και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα της διαβητικής μητέρας οδηγούν σε αύξηση του βάρους γέννησης, επίσης (A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet* 263:51-55, 1999). Τέλος, η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο μητρικό αίμα, η συγκέντρωση του αυξητικού παράγοντα IGF-I στον ομφάλιο λώρο, που αντικατροπτίζει την παγκρεατική λειτουργία του εμβρύου, η

συγκέντρωση του αυξητικού παράγοντα FGF-2, η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο (Obstet Gynecol 96: 707-713, 2000) και η συγκέντρωση της πρωτεΐνης μεταφοράς του IGD-I (IGFBP-I) εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης του νεογνού (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000). Η μακροσωμία εμφανίζεται σε διπλάσια συχνότητα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια εξαιτίας γενετικών, πλακουντιακών, μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων (A study of fetal macrosomia. Arch Gynecol Obstet 263:51-55, 1999).

Η μακροσωμία σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο τραυματισμών (παράλυση του Erb, κλειδικό κάταγμα, αύλακες του Apgar, ασφυξία, κ.α.) λόγω του μεγάλου μεγέθους του νεογνού (A study of fetal macrosomia. Arch Gynecol Obstet 263:51-55, 1999). Ο κίνδυνος για δυστοκία ώμου αυξάνεται κατά 30 φορές όταν το βάρος του εμβρύου είναι μεγαλύτερο από 4,5 Kgr (Int J Gynecol Obstet 75:221-228, 2001). Ενώ στο γενικό πληθυσμό το ποσοστό εμφάνισης της δυστοκίας ώμου κυμαίνεται μεταξύ 0,2-2,8%, στις γυναίκες με ΣΔΚ φτάνει το 3-9%. Για το λόγο αυτό, συνήθως συστήνεται πρόωρος τοκετός ή καισαρική τομή για έμβρυα μεγαλύτερα από 4 Kgr .

Εκτός από την μακροσωμία, εμφανίζεται και εμβρυϊκή οργανομεγαλία στο ήπαρ, στο πάγκρεας, τη καρδιά και τους αδένες των επινεφριδίων ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων της ολικής πρωτεΐνης σώματος, του γλυκογόνου και του λίπους (The Infant of the Woman With Gestational Diabetes Mellitus. Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Η προωρότητα και ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου είναι συχνό φαινόμενο στον μη ελεγχόμενο ΣΔΚ (Gestational Diabetes Mellitus. N Eng J Med 341(23):v1749-1755, 1999).

Τυπικά, τα φυσιολογικά νεογνά έχουν αιματοκρίτη 55-60% λόγω του υπόξιου ενδομήτριου περιβάλλοντος και της ανάγκης για αυξημένη παροχή οξυγόνου από τα ερυθροκύτταρα. Το 30% των γυναικών με ΣΔΚ πάσχουν από πολυκυτταραιμία (πολυκυθαιμία), δηλαδή γεννιούνται με αιματοκρίτη πάνω από 65%. Η κατάσταση αυτή δημιουργείται από την εμβρυϊκή υποξία, που προκαλείται με τη σειρά της από την υπερινσουλιναίμία και την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, που είναι χαρακτηριστικό των διαβητικών εγκύων με κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Άλλη αιτιολογία της εμβρυϊκής υποξίας είναι η στενή δέσμευση του οξυγόνου από την αιμογλουβίνη A1c με αποτέλεσμα να μειώνεται το διαθέσιμο οξυγόνο του αίματος για μεταφορά από τον πλακούντα. Η πολυκυτταραιμία μπορεί να οδηγήσει και στο σύνδρομο της

υπερμετρογλοιοτήτας και σε θρόμβωση των νεφρικών φλεβών (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Όταν ο μαιευτήρας αναγκάζεται να πάρει το παιδί νωρίτερα από τη μητέρα, προκειμένου να αποφύγει την υπερβολική αύξηση της μήτρας, υπάρχει φόβος για υπερχολερυθριναιμία (ίκτερος), υποασβεσταιμία και αναπνευστικής δυσλειτουργίας ως αποτέλεσμα της ατελής και ανώριμης ανάπτυξης των οργανικών συστημάτων του βρέφους (Screening and diagnosis of gestational diabetes. Sem Perinatol 18(5): 407-413, 1994.).

Η υπερχολερυθριναιμία θεωρείται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα πλάσματος της χολερυθρίνης ξεπερνούν τα 13 mg/dl και εμφανίζεται σε διπλάσιο ποσοστό στις διαβητικές γυναίκες απ' ότι στις φυσιολογικές. Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή και αντιμετωπίζεται με φωτοθεραπεία ή αφαιματομετάγγιση (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Στο 50% των νεογνών διαβητικών γυναικών παρουσιάζεται υποασβεσταιμία, δηλαδή τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα του νεογνού φτάνουν κάτω από 7 mg/dl. Η σοβαρότητα της κατάστασης εξαρτάται από το βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επίσης, το μητρικό μαγνήσιο και οι παραθυροειδείς ορμόνες βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα προκαλώντας υπομαγνησιαιμία στο νεογνό. Η παθολογική αυτή κατάσταση οδηγεί με τη σειρά της σε μείωση των παραθυροειδών ορμονών του νεογνού και κατ' επέκταση σε υποασβεσταιμία. Σε αυτή την περίπτωση, το παιδί εμφανίζει συπτώματα άπνοιας, τρέμουλο, κοιλιακή έκταση, κυάνωση και ίσως καρδιακή προσβολή. Αντιμετωπίζεται με παροχή αλάτων ασβεστίου τις 5-7 πρώτες μέρες ζωής του νεογνού (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιδιοπαθούς συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας νεογνού (respiratory distress syndrome, RDS) είναι ιδιαίτερα ψηλός σε διαβητικές γυναίκες με κακό γλυκαιμικό έλεγχο.

Συπτώματά του αποτελούν η ταχύπνοια, η μείωση του αερισμού των πνευμόνων, η υποξία, κ.α. Η υπερινσουλιαιμία της μητέρας οδηγεί σε επαγωγική ενζυμική δράση της κορτιζόλης των πνευμόνων του εμβρύου με συνέπεια την παρεμπόδιση παραγωγής λεκιθίνης από τα κύτταρα τύπου II. Η έλλειψη λεκιθίνης είναι υπεύθυνη για την απορύθμιση της επιφανειακής τάσης των κυψελίδων των πνευμόνων κατά την εκπνοή και τη δημιουργία του RDS (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Τα βρέφη των γυναικών με ΣΔΚ μόλις γεννηθούν κινδυνεύουν από υπογλυκαιμία, δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα του νεογνού μπορεί να βρεθούν κάτω από 35-40 mg/dl τις πρώτες 12 ώρες ζωής του. Η μητρική υπεργλυκαιμία, που οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά γλυκόζης μέσω του πλακούντα και κατ' επέκταση σε υπερέκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα του εμβρύου, καθώς και η μειωμένη παραγωγή γλυκόζης από το πάγκρεας και η χρήση του γλυκογόνου τις πρώτες ώρες ζωής του νεογνού προδιαθέτουν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης πρέπει να γίνει εντός 30 min και αν διαγνωσθεί υπογλυκαιμία θα πρέπει να αρχίσει αμέσως χορήγηση γλυκόζης στο νεογνό (Clin Obstet Gynecol 43(1): 127-139, 2000).

Υπάρχει άμεση συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών και ψυχοπνευματικών προβλημάτων στα βρέφη με την μητρική υπεργλυκαιμία. Εάν ξεπερνά η γλυκόζη πλάσματος τα 120mg/dl, τότε διπλασιάζεται και ο κίνδυνος διανοητικής καθυστέρησης του νεογνού (J Clin Endoc Metab 84(6): 1854-1857, 1999).

Μία άλλη λειτουργική ανωμαλία των νεογνών των διαβητικών μητέρων είναι το υποκινητικό ή βραχύ αριστερό κόλο. Παρουσιάζεται μόνο στα ΣΔΚ παιδιά ως απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα με αδυναμία προώθησης του μηκωνίου, διάταση κοιλίας και χολοβαφή εμέσματα. Το σύνδρομο αυτό είναι, όμως, παροδικό (Τούντας Χ.Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη. 1995).

Μελλοντικά, τα παιδιά των γυναικών με ΣΔΚ παρουσιάζουν προδιάθεση για παχυσαρκία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη σε μικρή ηλικία. Εάν ο πατέρας τους είναι διαβητικός βρίσκονται σε χαμηλότερο επίπεδο κινδύνου για αυτές τις περιπλοκές οι οποίες φαίνεται πως είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης του υπεργλυκαιμικού εσωτερικού περιβάλλοντος της μήτρας στη γενετική προδιάθεση στο διαβήτη του εμβρύου (Sem Perinatol 18(5): 407-413, 1994).

Όμως τη σημερινή εποχή θα πρέπει να χαρακτηρίζει η πρόληψη. Έτσι ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες του NICE (2008b), του «The Sweet Success Program of California» (Evert and Vande 2006) και του Αμερικανικού Διαβητικού Συνδέσμου (A.D.A. 2008), που συστήνουν τον ανιχνευτικό έλεγχο της γλυκόζης για την έγκαιρη διάγνωση του ΔΚ άρα και την πρόληψη των επιπλοκών του.

## **B ΜΕΡΟΣ :**

### **ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ**

### **ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

#### **3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

##### **3.1.1. ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης επιδεινώνεται, σε κάποιο βαθμό, σε όλες τις κυήσεις, ιδιαίτερα στο δεύτερο ήμισυ αυτών, λόγω της φυσιολογικής ινσουλινοαντίστασης που προκαλείται τόσο από τις πλακουντιακές ορμόνες (Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:485-491) όσο και από τις ορμόνες της μητέρας, με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους ιστούς (Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:848-854) αλλά και την αδυναμία καταστολής της παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ (Catalano PM HL, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):903-16). Αποτέλεσμα αυτής της αντίστασης είναι η αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη (Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:568-573.). Ο ΣΔΚ συνδέεται εξίσου με την προαναφερθείσα αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και με διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία αδυνατούν να ανταπεξέλθουν στις αυξημένες απαιτήσεις σε



ινσουλίνη . Όπως έχει αποδειχθεί, η έκκριση της ινσουλίνης σε κύσεις επιπλεγμένες με ΣΔΚ είναι μικρότερη από αυτήν φυσιολογικών γυναικών αλλά και μικρότερη από την αναμενόμενη για το βαθμό της ινσουλινοαντίστασης . Οι περισσότερες γυναίκες με ΣΔΚ φαίνεται να εμφανίζουν ανεπάρκεια των β-κυττάρων, η οποία συμβαίνει σε ένα υπόβαθρο χρόνιας ινσουλινοαντίστασης, που προϋπήρχε της κύησης (Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology 1996;174:722-729).

Σε μυικά κύτταρα του λιπώδους ιστού γυναικών με ΣΔΚ έχουν βρεθεί διαταραχές σε άλλα επίπεδα, όπως στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα της, μειωμένη έκφραση του Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ (PPARγ) και μειωμένη μεταφορά γλυκόζης επαγόμενη από την ινσουλίνη ( Am J Obstet Gynecol 1990;162:1008-14.)

.Ορμόνες του λιπώδους ιστού (λιποκίνες), που εμπλέκονται στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης, όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη μελετώνται τα τελευταία χρόνια και στην κύηση. Η έκφραση της αντιπονεκτίνης, στην οποία έχουν αποδοθεί αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρογόνες και, πιθανόν, αντιδιαβητικές ιδιότητες (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91:2119-2125 ), καθώς και η έκφραση του υποδοχέα της βρέθηκαν διαφοροποιημένες σε γυναίκες με ΣΔΚ (Diabetologia 2006;49:1292-1302) .Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες, τόσο στις μητέρες με ΣΔΚ (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89:2306-2311) όσο και στα έμβρυα αυτών των γυναικών, συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες και τα έμβρυα τους, εύρημα που συνηγορεί στην εμπλοκή της αδιπονεκτίνης στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης σε κύσεις με ΣΔΚ (Clinical Endocrinology 2007;66:447-453.).Σχετικά με τη ρεζιστίνη, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα (Journal of Endocrinology 2008;158:173-178.), ενώ παρόμοια είναι και για τη λεπτίνη. Όσον αφορά την τελευταία, οι Retnakaran *et al* δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις λεπτίνης μεταξύ ΣΔΚ και υγιών κύσεων (Diabetologia;53:268- 276.), ενώ σε μελέτη όπου μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης και του υποδοχέα της, πριν και μετά τον τοκετό, σε γυναίκες με ΣΔΚ αλλά και υγιείς γυναίκες βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα και των δύο μεταβλητών πριν τον τοκετό αλλά όχι μετά από αυτόν (Peripartum serum leptin and soluble leptin

receptor levels in women with gestational diabetes. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*; 89:1595-1599).

### **3.1.2. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ**

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η εμφάνιση ΣΔΚ μπορεί να έχει αυτοάνοση αιτιολογία, που οφείλεται σε καταστροφή των β-κυττάρων από αυτοαντισώματα, αντίστοιχη με αυτήν του ΣΔ1 (*The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:485-491. ). Αντιησιδιακά αντισώματα και GAD αυτοαντισώματα ανευρίσκονται σε λιγότερες από 10% των ασθενών με ΣΔΚ (*European Journal of Endocrinology* 2009;160:567-578. ).

Μελέτες που διενεργήθηκαν για τον HLA απλότυπο είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, πιθανόν λόγω της φυλετικής ετερογένειας των υπό μελέτη πληθυσμών και του μικρού μεγέθους των δειγμάτων. Ορισμένες μελέτες δεν απέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του εν λόγω απλοτύπου και του ΣΔΚ, ενώ άλλες είχαν θετικά αποτελέσματα (*NMCD* 2009;19:674-682).

### **3.1.3. ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ**

Άλλη μια αιτία ανεπάρκειας του β-κυττάρου κατά την κύηση είναι οι αυτοσωμικές μεταλλάξεις τύπου MODY, δηλαδή μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τη γλυκοκινάση (MODY 2), τον ηπατοκυτταρικό πυρηνικό παράγοντα 1α (hepatocyte nuclear factor 1α - MODY 3), και τον προαγωγέα της ινσουλίνης 1 (insulin promoter factor 1 - MODY 4), που συνολικά δεν εμφανίζονται σε περισσότερες από το 10% των ασθενών με ΣΔΚ (*Screening for MODY Mutations, GAD Antibodies, and Type 1 Diabetes" Associated HLA Genotypes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care* 2002;25: 68-71.)

### 3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΔΚ

Σύμφωνα με την ADA, ο ΣΔΚ επιπλέκει το 7%, περίπου, όλων των κυήσεων στις ΗΠΑ, γεγονός που συντελεί στην εμφάνιση περισσότερων από 200.000 νέων περιστατικών ετησίως. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1 έως 14%, ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό και των διαγνωστικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται (2). Το 90% των κυήσεων που επιπλέκονται με σακχαρώδη διαβήτη αποδίδεται σε ΣΔΚ, ενώ το λοιπό ποσοστό σε προϋπάρχοντα ΣΔ1 και ΣΔ2 (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2006;29:s43-s48).

Αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται στο 7% των γυναικών παγκοσμίως, αλλά κάποιες αδυνατούν να την αντισταθμίσουν με αποτέλεσμα να εμφανίζουν GDM. Η συχνότητα του ΣΔΚ ποικίλει από 1%-14% ανάλογα με το είδος του πληθυσμού (φυλή και εθνότητα, πχ. Ινδοί 15%, Μεξικάνοι 6%, Κινέζοι 13.9%, Αυστραλοί 4.3%, Εβραίοι 5.7%), την ηλικία, την παχυσαρκία και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται.

Τα τελευταία 20 χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του επιπολασμού του ΣΔΚ και ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες φυλές ή εθνότητες (10-100%). Αξίζει να αναφερθεί ότι η συχνότητα των διαγνωσμένων διαβητικών μεταξύ των Αμερικανών ενηλίκων, αυξήθηκε κατά 40% σε δέκα χρόνια, από 4,9% το 1990 στο 6,9% το 1999 (Narayon and colleagues) και υπολογίζεται πως η συχνότητα θα αυξηθεί κατά 165% το 2050 (Τούντας Χ.Δ Σακχαρώδης διαβήτης: Θεωρία και Πράξη (Τόμος Β'), 2003).

Το 2000 πραγματοποιήθηκε μία έρευνα από τους Sugaya A, Sugiyama T, Nagata M, et al που ως σκοπό είχε να διαπιστωθεί το ποσοστό εμφάνισης του ΣΔΚ σε εγκύους μεταξύ της 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης, οι οποίες δεν ανέφεραν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Συμμετείχαν 250 έγκυοι, ηλικίας 27 έως 38 ετών στις οποίες έγινε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου.

Η δοκιμασία εκτελέστηκε το πρωί μετά από 12ωρη νηστεία. Στις εγκύους είχαν δοθεί οδηγίες να μη μειώσουν την πρόσληψη υδατανθράκων 3 ημέρες πριν τη δοκιμασία. Έγινε λήψη δείγματος νηστείας και στη συνέχεια δόθηκε προς κατάποση διάλυμα 75gr γλυκόζης σε 300ml νερού. Ακολούθησε αιμοληψία μία, δύο και τρεις ώρες μετά τη λήψη του διαλύματος γλυκόζης. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας οι έγκυες παρέμειναν στο εργαστήριο και δεν τους επιτράπη να καπνίσουν. Έπειτα τα δείγματα

φυγοκεντρήθηκαν και αποχωρίστηκε ο ορός. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης έγινε άμεσα με ενζυμική μέθοδο σε βιοχημικό αναλυτή.

Από τις 250 εγκύους ηλικίας 27 έως 38 ετών στις οποίες έγινε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μεταξύ της 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης, διαπιστώθηκε παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στις 14 από αυτές, δηλαδή σε ποσοστό 5,6%. Το ποσοστό αυτό είναι ανάλογο με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών σε χώρες της Ευρώπης, των ΗΠΑ και της Αυστραλίας (American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006;29 (suppl 1):S43-48.)

### 3.3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ- ΠΡΟΛΗΨΗ

Η έννοια της προγεννητικής φροντίδας σε γυναίκες με διαβήτη ξεκίνησε το 1964 όταν ο Molsted-Pedersen για πρώτη φορά περιέγραψε το αυξημένο ποσοστό συγγενικών ανωμαλιών, ( 6,4%) που παρουσιαζόταν στα βρέφη των γυναικών με διαβήτη, σε σχέση με το ποσοστό των γυναικών, (2,1%) που δεν παρουσίαζε προβλήματα σακχάρου .

Ως βασική αιτία των αυξημένων αυτών ποσοστών ,θεωρήθηκε ,η υπεργλυκαιμία της εγκύου. Στο συμπέρασμα αυτό οδηγήθηκε ο Pedersen ύστερα από τη παρατήρηση , ότι γυναίκες, που τα μωρά τους παρουσίασαν συγγενείς ανωμαλίες, κατά το χρονικό διάστημα του πρώτου τριμήνου παρουσίασαν πολύ χαμηλό ποσοστό υπογλυκαιμιών και έχοντας έτσι κακό γλυκαιμικό έλεγχο.

Η λειτουργικότητα της προγεννητικής φροντίδας μπορεί να γίνει κατανοητή από τα αποτελέσματα έρευνας του Fahrman σε 420 γυναίκες με διαβήτη τύπου I , κατά την οποία η ομάδα γυναικών που είχε λάβει προγεννητική φροντίδα πριν και κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, σημείωσε ποσοστό συγγενικών ανωμαλιών, μονό στο 0,8 % σε σχέση με μια άλλη ομάδα γυναικών, που δεν είχαν προγραμματισμένη εγκυμοσύνη και κατά συνέπεια δεν είχαν λάβει κάποια φροντίδα και οι οποίες σημείωσαν ποσοστά της τάξης του 7,5 % . Οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 2, συχνά δεν ενημερώνονται για θέματα που αφορούν μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη τους .έτσι μπορούν να μείνουν έγκυες έχοντας και αυξημένο σωματικό βάρος αλλά και το χειρότερο συνεχίζοντας την αντιδιαβητική τους αγωγή που μπορεί αυτή και μονό να οδηγήσει σε τερατογέννεση.

Στο σημείο αυτό ,πρέπει να σημειωθεί , με σκοπό να μην αδικήσουμε τις γυναίκες με διαβήτη τύπου II ότι μέχρι αυτή τη στιγμή δεν έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες που εστιάζουν αποκλειστικά και μόνο στο target group των γυναικών με διαβήτη II, μιας που οι περισσότερες έρευνες ,που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν είτε τις περιπτώσεις των γυναικών με διαβήτη τύπου I ,είτε περιπτώσεις γυναικών με τύπο I και II .

Η προγεννητική φροντίδα δεν εστιάζει μόνο στο περιορισμό των συγγενών ανωμαλιών του βρέφους, αλλά παράλληλα μειώνει τις πιθανότητες αιφνίδιας αποβολής , μιας που ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια, ιδιαίτερα του

πρώτου τριμήνου μπορεί να τριπλασιάσει αλλά και να τετραπλασιάσει ,τη πιθανότητα αποβολής της εγκύου.

Η προγεννητική φροντίδα δε μπορεί να αποτρέψει τη πιθανότητα μακροσωμίας του βρέφους, είτε τις πιθανότητες εμφάνισης προ εκλαμψίας στην έγκυο.

( CEMACH –Confidential Enquiry in to Maternal and Child Helath UK report 2002-2003 ).

Αρχικά ξεκινώντας από τους επαγγελματίες υγείας που σε κάθε περίπτωση σχετίζονται με γυναίκα που πάσχει από διαβήτη ανήλικη ή ενήλικη ικανή να τεκνοποιήσει θα πρέπει να την ενημερώνουν για την δυνατότητα προγραμματισμένης εγκυμοσύνης , τη σημασία της προγεννητικής φροντίδας και έλεγχου , είτε να την ενημερώσουν για τους τρόπους της αντισύλληψης ,σε περίπτωση που δεν επιθυμεί στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα να προβεί να συλλάβει.

Η δυνατότητα παροχής βοήθειας και ενημέρωσης θα πρέπει να εξασφαλίζεται σε κάθε γυναίκα ασχέτως της οικονομικής και ασφαλιστικής της κατάστασης .

Συνήθως σε προγραμματισμένη εγκυμοσύνη προβαίνουν γυναίκες με καλό οικονομικό – κοινωνικό status και μορφωτικό επίπεδο, που βρίσκονται σε σταθερή σχέση –γάμο ,έχουν διαβήτη τύπου I στις περισσότερες περιπτώσεις σε σχέση με το διαβήτη τύπου II . Έχουν ήδη ενημερωθεί σε κάποια προηγούμενη συνάντηση με κάποιο επαγγελματία υγείας, για το σχετικό θέμα και ηλικιακά ανήκουν στη δεκαετία άνω των 30 χρόνων . Ουσιαστικά κανένα πρόβλημα δε μπορεί να διευθετηθεί αν δεν έχει προηγηθεί ενημέρωση ,διάλογος ,απόφαση ,εκπαίδευση και σχεδιασμός με σκοπό τη διασφάλιση της εγκυμοσύνης.

Επομένως σύμφωνα με έρευνες που έχουν γίνει μια γυναίκα, που ήδη πάσχει από διαβήτη I ή II θα πρέπει να ξεκινά 6-12 μήνες πριν το προγραμματισμό της εγκυμοσύνης της .

Τα σημεία προσοχής και ο προγεννητικός Έλεγχος γυναικών που παρουσιάζουν διαβήτη τύπου I ή II είναι τα εξής :

## Αντισύλληψη

- Η Αντισύλληψη συνεχίζεται μέχρι το κατάλληλο χρονικό διάστημα κατά το οποίο η HbA1c θα πρέπει να έχει βελτιστοποιηθεί ,ώστε να ακολουθησει η σύλληψη . Ακόμα και κατά το χρονικό διάστημα της σύλληψης, οι τιμές της γλυκόζης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο ,στη πορεία της εγκυμοσύνης . Κατά τη σύλληψη η HbA1c πρέπει να είναι <6.5 περιορίζοντας έτσι την πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών. Για την επίτευξη του στόχου HbA1c <6.5% επιδιώκονται τιμές γλυκόζης προ γεύματος 70-100mg/dl, μεταγευματικά 90-140 mg/dl. (ΕΔΕ κατευθ. οδηγίες 2011)

## Βελτιστοποίηση γλυκαιμικού έλεγχου

- Η τιμή της HbA1c πρέπει να κυμαίνεται όσο πιο κοντά στα φυσιολογικά όρια , μιας γυναίκας που δεν παρουσιάζει διαβήτη.
- Ο έλεγχος του σακχάρου θα πρέπει να γίνεται σε καθημερινή βάση από 4-7 φορές ανάλογα με τη περίπτωση του ασθενούς ΣΔ1,ΣΔ2-ΣΔΚ .
  - Γλυκόζη νηστείας και προγευματική 60-100 mg/dl.
  - Γλυκόζη 1 ώρα μετά γεύμα 100-130 mg/d
- Πιθανή εντατικοποίηση σχήματος ινσουλίνης(Basal-bolus/pump) σε περίπτωση που η τιμή του σακχάρου υπερβαίνει τους παραπάνω στόχους.
- Θα πρέπει να ενημερωθεί η ασθενής να ενημερωθεί για τα ελλιπή στοιχεία όσο αναφορά την ασφάλεια των αναλόγων παρατεταμένης δράσης (long acting insulin) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης .
- Σε περίπτωση ασθενούς με διαβήτη τύπου II και εφόσον παρατηρείται κακός γλυκαιμικός έλεγχος ,απαιτείται η διακοπή των αντιδιαβητικών δισκίων και η μετάβαση σε σχήμα ινσουλίνης .

## Υπογλυκαιμία

- Ενημέρωση της ασθενούς ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνήθως στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να παρατηρηθούν υπογλυκαιμίες οι οποίες μπορεί

να μην γίνουν αντιληπτές από την έγκυο (υπογλυκαιμική άγνοια – hypoglycemic awareness)

- Ενημέρωση της ίδιας ή μελών της οικογενείας σχετικά με τη χρήση ένεσης γλυκαγόνου
- Ιδιαίτερη προσοχή σε θέματα οδήγησης –μέτρηση σακχάρου πριν από πιθανή οδήγηση και αποτροπή της οδήγησης σε περίπτωση που η ασθενής παρουσιάζει υπογλυκαιμική άγνοια.

### **Διατροφή και άσκηση**

- Διακοπή καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ
- Εισαγωγή και ενημέρωση σχετικά με τα ισοδύναμα υδατανθράκων σε περίπτωση που ήδη δεν έχουν γίνει γνωστά στην ασθενή
- Χρονισμός καταμερισμός γευμάτων και σνακ παραπομπή σε διαιτολόγο
- Προτροπή για απώλεια βάρους σε γυναίκες με ΔΜΣ > 25 Kg/m<sup>2</sup>
- Προτροπή για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας

### **Έναρξη λήψης συμπληρώματος φυλικού οξέος**

- Καθημερινή λήψη 400 mg- 5 mg folic acid

### **Έλεγχος επιπλοκών Διαβήτη**

- Έλεγχος αμφιβληστροειδοπάθειας παραπομπή σε οφθαλμίατρο
- Έλεγχος πρωτεϊνουρίας και παραπομπή σε νεφρολόγο
- Έλεγχος καρδιακής λειτουργίας και παραπομπή σε καρδιολόγο
- Έλεγχος λειτουργίας θυρεοειδούς

### **Επανάλεγχος παρούσης φαρμακευτικής αγωγής**

- Διακοπή ACE inhibitors, ARBs ,στατινών ,διουρητικών
- Αλλαγές αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής



### **Ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους του διαβήτη κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης**

- Έμβρυο : αποβολή , συγγενείς ανωμαλίες μακροσωμία κ.λ.π
- Εγκυμονούσα : αυξημένες πιθανότητες υπογλυκαιμίας και DKA , ενημέρωση σχετικά με τις ημέρες ασθένειας , υπογλυκαιμική άγνοια κ.λ.π
- Διαδικασία εγκυμοσύνης : εκλαμψία , πρόωρος τοκετός ,καισαρική

### **Ενημέρωση για πιθανή επιδείνωση επιπλοκών του διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**

- Επίδεινωση αμφιβληστροειδοπάθειας ,νεφροπάθειας
- παραπομπή σε γυναικολόγο

### **Η κύηση αντενδείκνυται όταν εαν υπάρχει :**

- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <40 ml/min)
- Μη ρυθμιζόμενη υπέρταση
- Ενεργός παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Στις παραπάνω περιπτώσεις οφείλει η γυναίκα να συμμορφωθεί με τις οδηγίες του γιατρού για απαγόρευση της σύλληψης καθώς η κύηση είτε δεν θα ολοκληρωθεί με επιτυχία , είτε θα προκαλέσει ανεπανόρθωτες βλάβες στη μητέρα και το παιδί .

### 3.4. ΣΤΟΧΟΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι γυναίκες χωρίς διαβήτη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές σακχάρου νηστείας από τις μη έγκυες (60 -90 mg/dl). Οι μεταγευματικές τιμές σακχάρου (>120 mg/dl ) όπως προαναφέρθηκε και σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών σχετίζονται έμμεσα με την εμφάνιση μακροσωμίας στο νεογνό. (κατευθ. οδηγία ΕΔΕ 2011)

Οι φυσιολογικές τιμές για τη μέτρηση της γλυκόζης στην εγκυμοσύνη είναι οι εξής :

- Γλυκόζη νηστείας και προγευματική 60-100 mg/dl.
- Γλυκόζη 1 ώρα μετά γεύμα 100-130 mg/d

Φυσικά γίνεται αναφορά στην βιβλιογραφία για την επίτευξη πιο αυστηρών στόχων όπως <120 mg/dl 1 ώρα μετά το γεύμα αλλά μόνο στη περίπτωση που δεν συνοδεύονται με επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Η κλασική ορολογία της υπογλυκαιμίας , υποστηρίζει ότι οποιαδήποτε τιμή σακχάρου <70 mg/dl θεωρείται ,ως υπογλυκαιμία, εκτός από τη περίπτωση της εγκυμοσύνης, που τιμές όπως 65mg/dl θεωρούνται φυσιολογικές και δεν απαιτείται αλλαγή στη δοσολογία της ινσουλίνης. Άρα υπογλυκαιμία, μόνο όταν η τιμή του σακχάρου μας είναι ίση ή μικρότερη του 60 mg/dl και μόνο στη περίπτωση της εγκυμοσύνης. Βέβαια σύμφωνα με έρευνα του Sacks et al δεν διαχωρίζεται η έννοια της υπογλυκαιμίας ανεξάρτητα από την ύπαρξη κύησης ή όχι.

Οι γυναίκες με διαβήτη τύπου I θα πρέπει να προβαίνουν σε μέτρηση της γλυκόζης του αίματος τους ,ως και 8 φορές την ημέρα ( πριν και μετά το φαγητό κατά τη κατάκλιση και κατά προτίμηση στις 3 η ώρα τη νύχτα , με σκοπό να διαπιστώσουμε πιθανή νυχτερινή υπογλυκαιμία ή και επερχόμενη πιθανή πρωινή υπεργλυκαιμία .

Σε γυναίκες με διαβήτη τύπου II ,είτε διαβήτη κύησης δεν έχει διατυπωθεί ακριβής αριθμός μετρήσεων αλλά καλό θα ήταν να έχουμε μετρήσεις γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικές. Δεν απαιτούνται καθημερινές μετρήσεις όπως στη περίπτωση του διαβήτη τύπου I ,εντατικοποίηση των μετρήσεων μπορεί να απαιτηθεί μετά τη συμπλήρωση της 28 εβδομάδας της εγκυμοσύνης είτε οποιαδήποτε άλλη χρονική στιγμή ,εάν παρουσιαστεί εκτροπή από τους γλυκαιμικούς στόχους. Η εγκυμονούσα θα πρέπει να έχει ενημερωθεί και εκπαιδευτεί όσο αναφορά τη αναπροσαρμογή των δόσεων της ινσουλίνης με βάση τα αποτελέσματα του αυτοελέγχου της.

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία τονίζει τη μεγάλη σημασία του προγεννητικού ελέγχου και συνιστά ότι η τιμή της HbA1c % οφείλει να είναι <6.0% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.( Neilsen et al , 2008)

Η τιμή της Hb1Ac κατά την αρχή της εγκυμοσύνης όπου μπορεί να παρουσιαστεί δυσανεξία στη γλυκόζη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σαν διαγνωστικό κριτήριο ανάμεσα σε ΠΡΟ ΣΔΚ και ΣΔΚ . Η τιμή της Hb1Ac κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει περισσότερο προγνωστικό καθώς υψηλές τιμές Hb1Ac και ιδιαίτερα στις πρώτες 8 εβδομάδες της κύησης τετραπλασιάζουν τις πιθανότητες εμφανίσεις συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο παρά διαγνωστικό ρολό (γιατί δεν είναι ικανή να ανιχνεύσει μικρές διακυμάνσεις στις τιμές της γλυκόζης σε καθημερινή βάση σε αντίθεση με τη μέτρηση τιμών γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικά και όπως προαναφέρθηκε καλό θα είναι να διατηρείται κάτω του <6% μέχρι και 5,3 % που αντιστοιχεί σε τιμές γλυκόζης νηστείας 90mg/dl και 2 ώρες μεταγευματική 120 mg/dl .

Όσο λοιπόν η Hb1Ac κυμαίνεται στα φυσιολογικά επίπεδα ( πριν την εγκυμοσύνη θα πρέπει να είναι <6,5% σε γυναίκες που ήδη παρουσιάζουν διαβήτη ) τότε μειώνονται οι πιθανότητες και των συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο ,είτε η συνέχιση των επιλοκών του διαβήτη στη διαβητική μητέρα.

Πέρα από τον αυτόλεγχο της γλυκόζης και τον έλεγχο της Hb1Ac δεν θα πρέπει να παραλειφθεί και ο οφθαλμολογικός έλεγχος (πριν τη σύλληψη και ανά τρίμηνο ιδιαίτερα σε γυναίκες που παρουσιάσουν ήδη διαβήτη και ο έλεγχος νεφρικής λειτουργίας πριν τη σύλληψη και ανά τρίμηνο σε γυναίκες που παρουσιάσουν ήδη διαβήτη .

Τέλος , τα νεότερα δεδομένα επιβάλλουν πλήρη έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος πριν τη σύλληψη και ανά τρίμηνο μέχρι και τη γέννα , παρακολούθηση τουλάχιστον των τιμών της TSH καθώς και των θυρεοειδικών αντισωμάτων .

## Γ ` ΜΕΡΟΣ :

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ –ΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

#### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

##### 4.1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ Σ.Δ. ΚΥΗΣΗΣ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ανίχνευση (screening) αλλά και τη διάγνωση του ΣΔΚ διαφέρουν μεταξύ των παγκόσμιων διεθνών οργανισμών.

Αυτή η έλλειψη παγκοσμίως αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων για το ΣΔΚ, αλλά και η απουσία κοινού πρωτοκόλλου για τα διαγνωστικά βήματα και τη θεραπευτική αντιμετώπιση καθιστά αδύνατη τη σύγκριση της συχνότητας του ΣΔΚ μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών αλλά δημιουργεί και προβλήματα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα κριτήρια διάγνωσης θεσπίστηκαν πριν από 40 χρόνια (Diabetes 1964;13:278-85.) και, μετά από κάποιες τροποποιήσεις, ισχύουν έως και σήμερα .

Τα κριτήρια αυτά είχαν σκοπό να αναγνωρίσουν γυναίκες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη μετά την κύηση (Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30:S251-S260) και όχι απαραίτητα να αναγνωρίσουν κύσεις υψηλού κινδύνου για εμφάνιση περιγεννητικών επιπλοκών. Συχνά προέκυπταν από κριτήρια που αφορούσαν στο διαβήτη εκτός κύησης ή το γενικό πληθυσμό (World Health Organ Tech Rep Ser. 1980;646:1-80.)

Πρόσφατα, στις αρχές του 2010, η International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG) βασιζόμενη στα αποτελέσματα της μελέτης HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study) για τους περιγεννητικούς κινδύνους που ενέχουν οι κύσεις που επιπλέκονται με υπεργλυκαιμία θέσπισε νέα

κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔΚ (Weinert LcS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care;33:e97.)

Επιχειρώντας μια ιστορική αναδρομή των διαγνωστικών κριτηρίων, οι O'Sullivan and Mahan το 1964 πρότειναν ως διαγνωστική δοκιμασία τη δοκιμασία δύο βημάτων, κατά την οποία προηγούνταν δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (oral glucose tolerance test - OGTT) με 50 g γλυκόζη και έπονταν, σε περίπτωση θετικής δοκιμασίας, (γλυκόζη αίματος > 130 ή 140 mg/dl), τρίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης, με 100 g γλυκόζης, με τιμές - όρια γλυκόζης ολικού αίματος, προσδιορισμένη με τη μέθοδο Somogyi-Nelson, τις 90, 160, 145 και 125 mg/dl για τους χρόνους 0 (νηστεία), μία, δύο και τρεις ώρες, αντίστοιχα. Το 1979 το National Diabetes Data Group (NDDG) πρότεινε τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος αντί του ολικού αίματος και όρισε ως νέες κριτικές τιμές στην OGTT τα 105, 190, 180, 155 και 140 mg/dl, για τους χρόνους 0 (νηστεία), 30, 60, 90 και 120 min, αντίστοιχα (National Diabetes Data Group. Diabetes 1979;28:1039). Ως το 1991 ίσχυαν τα ανωτέρω κριτήρια, με διάφορες τροποποιήσεις που γινόταν κατά διαστήματα στις τιμές - όρια της γλυκόζης, ενώ το Νοέμβριο του 1991 το 3rd International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus πρότεινε να αντικατασταθεί η δοκιμασία δύο βημάτων με ενός βήματος δοκιμασία (OGTT 75 g γλυκόζη) (Metzger B. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1991;40:197-201)

Σύμφωνα με τα πρόσφατα θεσπισμένα από την International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG) κριτήρια, η διάγνωση του ΣΔΚ τίθεται όταν έστω και μία τιμή γλυκόζης πλάσματος ισούται ή ξεπερνά τα όρια των 92, 180 και 153 mg/dl στην ώρα 0, μία και δύο ώρες, αντίστοιχα, μετά την από του στόματος λήψη 75 g γλυκόζης. Η δοκιμασία πρέπει να διενεργηθεί στο χρονικό διάστημα από την 24<sup>η</sup> έως την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Για τη διάγνωση του προϋπάρχοντος, μη διεγνωσμένου, σακχαρώδη διαβήτη προτείνεται η μέτρηση, κατά την πρώτη επίσκεψη μέσα στην κύηση, της γλυκόζης νηστείας, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>), με διαγνωστικές τιμές τα 126 mg/dl και το 6,5%, αντίστοιχα. Σε αυτές τις γυναίκες τίθεται αυτόματα η διάγνωση του προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με OGTT (Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care;33:e97.)

## 4.2. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΑΙΡΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Από το 1964, όταν θεσπίστηκαν τα πρώτα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ στην κύηση, βάση του μετέπειτα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ στην μητέρα, έως σήμερα, έχουν αλλάξει πολλά. Για χρόνια, μεγάλο κομμάτι της ιατρικής κοινότητας δεν είχε πειστεί για την σημασία της αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας (χωρίς προϋπάρχοντα διαβήτη) στην κύηση. Πλέον γνωρίζουμε ότι η αντιμετώπιση ακόμα και ήπιας υπεργλυκαιμίας έχει σημαντικές επιπτώσεις όπως:

Ελάττωση του νεογνικού θανάτου, των μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών, της δυστοκίας, της προεκλαμψίας και της αυξημένης πρόσληψης βάρους στην εγκυμοσύνη. Καθώς βρισκόμαστε εν μέσω μιας πανδημίας παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη, αυξάνεται διαρκώς ο αριθμός νέων γυναικών με ΣΔ2 που δεν έχουν διαγνωσθεί πριν την εγκυμοσύνη. Η ανάγκη να ανευρεθούν αυτές οι γυναίκες και να προληφθούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από την υπεργλυκαιμία κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης είναι επιτακτικοί.

Οι κύησεις αυτές έχουν αυξημένο κίνδυνο για:

- Ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου και νεογνικό θάνατο
- Επιπλοκές όπως υπέρταση, νεφροπάθεια και πρόωρο τοκετό και είναι αναγκαίο να παρακολουθούνται στενά.

Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο έλεγχος του σακχάρου από την πρώτη επίσκεψη στον γυναικολόγο, αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί η κύηση, ιδίως για τις γυναίκες με αυξημένους παράγοντες κινδύνου.

### 4.3. ΝΕΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Η έρευνα για την θέσπιση κριτηρίων που θα επιτρέπουν την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη κύησης χωρίς περιττό κόστος ή κόπο για την έγκυο γυναίκα είναι συνεχής.

Σύμφωνα με τα νεότερα κριτήρια που έχουν προταθεί από τον Διεθνή Οργανισμό Μελετών του Σακχαρώδη Διαβήτη στην Κύηση (IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) και που υιοθετήθηκαν από τον Αμερικανικό Διαβητολογικό Οργανισμό (ADA - American Diabetes Association), ο αλγόριθμος της διάγνωσης έχει δύο διακριτές φάσεις:

A) Έλεγχος στην πρώτη μαιευτική επίσκεψη (μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης)

Στόχος η ανεύρεση γυναικών με προϋπάρχοντα διαβήτη που δεν έχουν διαγνωσθεί και αυτές με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη κύησης.

Κάθε γυναίκα πρέπει να ελέγχεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με έλεγχο σακχάρου νηστείας (ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης).

Εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες που είναι παχύσαρκες, είχαν διαβήτη της κύησης σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή έχουν αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη κύησης, στις οποίες μπορεί να ζητηθεί καμπύλη σακχάρου στην 12η εβδομάδα κύησης.

Η «καμπύλη σακχάρου» αφορά την μέτρηση του σακχάρου πριν και μετά την πόση ενός υγρού με μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκόζη, συνήθως 75 γρ. (σύμφωνα με τα νεότερα κριτήρια διάγνωσης). Πριν από την διενέργεια της καμπύλης η έγκυος πρέπει να καταναλώνει ελεύθερα υδατάνθρακες τουλάχιστον για τις τρεις προηγούμενες ημέρες.

Εάν το σάκχαρο νηστείας είναι  $>92$  mg/dl, η έγκυος θεωρείται ότι πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη (κύησης ή προϋπάρχοντα, ανάλογα με τα επίπεδα του σακχάρου) και πρέπει να συμβουλευτεί άμεσα ειδικό για την έναρξη κατάλληλης αγωγής.

B) Έλεγχος μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης (συνήθης εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη κύησης) Εάν το σάκχαρο είναι φυσιολογικό στην πρώτη φάση, γίνεται επανέλεγχος μεταξύ της 24ης και 28ης εβδομάδας της κύησης (οπότε και

εμφανίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης) με καμπύλη σακχάρου σε όλες τις εγκύους. Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, προτείνεται η καμπύλη μετά από πρόσληψη 75 γραμμαρίων γλυκόζης και έλεγχο σακχάρου νηστείας, μιας και δύο ωρών μετά. Εάν έστω και μια τιμή σακχάρου είναι ίση ή μεγαλύτερη με τα θεσπισμένα όρια, τότε μπαίνει η διάγνωση ΣΔ κύησης.



#### 4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Σήμερα είναι γνωστό, ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί ένα σοβαρό υπεργλυκαιμικό παράγοντα, ο οποίος δυστυχώς δεν λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν με αποτέλεσμα πολλές γυναίκες, που εμφανίζουν διαβήτη εγκυμοσύνης, να χάνουν αδικαιολόγητα τα παιδιά τους εξαιτίας του διαβήτη χωρίς καν να το γνωρίζουν ή να το υποψιάζονται.

Γι' αυτό πρόσφατα έχει καθιερωθεί, όλες οι έγκυες μητέρες να υποβάλλονται σε Διαβητολογικό Έλεγχο καθ' όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως μεταξύ 24<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας της εγκυμοσύνης τους.

Ο Διαβητολογικός Έλεγχος περιλαμβάνει Σάκχαρον Αίματος νηστείας και 1 ώρα μετά από ένα δοκιμαστικό γεύμα ή 50γρ. γλυκόζης.

Εάν το νηστικό σάκχαρο αίματος είναι ή μεγαλύτερο από 90-100 mg% και το μεταγευματικό – μετά 1 ώρα > 130-140 mg% (με τοστ και πορτοκαλάδα), τότε η γυναίκα πρέπει να κάνει Σακχαραιμική Καμπύλη, για να διευκρινισθεί αν έχει ή όχι

Όπως διαφαίνεται από τα ανωτέρω, η διαγνωστική δοκιμασία εκλογής για το σύνολο των παγκόσμιων οργανισμών που ασχολούνται με το διαβήτη και το ΣΔΚ κατά τα τελευταία 40 έτη είναι η καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT). Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη ομοφωνίας τόσο για το είδος της καμπύλης και το χρόνο διεξαγωγής της (τείνει να καθιερωθεί το διάστημα από την 24<sup>η</sup> έως την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης) όσο και για τις διαγνωστικές τιμές - όρια της γλυκόζης.

Τρία είναι τα είδη της OGTT: τα 50, 70 και 100 g γλυκόζης. Η δοκιμασία των 50 g χρησιμοποιείται ως ανιχνευτική (screening test). Εάν η τιμή της γλυκόζης πλάσματος στη μία ώρα μετά την από του στόματος πρόσληψη 50 g γλυκόζης είναι > 130 ή 140 mg/dl, η δοκιμασία θεωρείται θετική και ακολουθεί δοκιμασία 100 g για τεκμηρίωση ή αποκλεισμό του ΣΔΚ. Εάν η τιμή της γλυκόζης είναι > 200 mg/dl, τίθεται η διάγνωση του ΣΔΚ αυτόματα, χωρίς να απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Η δοκιμασία των 75 g είναι δίωρη και η γλυκόζη πλάσματος προσδιορίζεται σε τρία στιγμιότυπα: νηστεία (ώρα 0), 1 ώρα και 2 ώρες μετά την από του στόματος

πρόσληψη 75 g γλυκόζης. Τα διαγνωστικά όρια της γλυκόζης ποικίλλουν ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια.

Τέλος, η δοκιμασία των 100 g είναι τρίωρη, με τη γλυκόζη να προσδιορίζεται σε τέσσερα στιγμιότυπα με επιπλέον μέτρηση στις 3 ώρες μετά την πρόσληψη της γλυκόζης. Κατά παρόμοιο τρόπο, τα διαγνωστικά όρια ποικίλλουν ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια .( Methods for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus between 24 and 28 weeks of pregnancy. Diabetes & Metabolism;36:549-565.)

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο Virally σε μια συστηματική ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας έδειξε επαναληψιμότητα των δοκιμασιών, σε ποσοστό 80%, περίπου .

Η διάγνωση του ΣΔΚ αποτελεί ακόμη και σήμερα, πεδίο αμφισβήτησης τόσο ως προς την προτεινόμενη διαδικασία επιλογής των μελετηθεισών περιπτώσεων εγκύων (καθολική ή κατ' επιλογή), όσο και ως προς τη δοκιμασία ελέγχου της διαταραχής στη γλυκόζη (ADA / WHO κριτήρια). Δεν υπάρχει λοιπόν ομοφωνία απόψεων και οι ειδικώς ασχολούμενοι με το διαβήτη της κύησης αλληλοαμφισβητούνται παρουσιάζοντας, η κάθε πλευρά, διαφορετικά δεδομένα που ευνοούν τη μια ή την άλλη άποψη. (ADA CongressSan-Antonio Texas 2000) .

Στις ΗΠΑ μέχρι πρόσφατα [1999] η επικρατούσα σύσταση ήταν: όλες οι έγκυες να υποβάλλονται μεταξύ της 24ης – 28ης εβδομάδος της εγκυμοσύνης σε δοκιμασία διαλογής (Screening Test). Η δοκιμασία αυτή συνίσταται στη χορήγηση 50gr γλυκόζης από του στόματος, ανεξαρτήτως ώρας της ημέρας και χρόνου λήψης του προηγούμενου γεύματος και προσδιορισμός της γλυκόζης από πλάσμα φλεβικού αίματος μετά από μια ώρα. Η δοκιμασία θεωρείται θετική, εάν η τιμή της γλυκόζης είναι > 140mg%, οπότε και απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με σακχαραιμική καμπύλη. Η σακχαραιμική καμπύλη πρέπει να γίνεται με τη χορήγηση από του στόματος 100gr γλυκόζης διαλυμένων σε 250 - 300 ml νερού και μέτρηση της γλυκόζης από πλάσμα φλεβικού αίματος σε χρόνους 0', 60', 120', 180', αφού έχει προηγηθεί τριήμερη ελεύθερη διατροφή με την κατανάλωση τουλάχιστον 200gr υδατανθράκων την ημέρα και η έγκυος να βρίσκεται σε πλήρη υγεία.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την εκτίμηση της καμπύλης είναι τα προταθέντα το 1964 από τους O' Sullivan και Mahan (αφορούσαν ολικό αίμα) και τα τροποποιηθέντα το 1979 από τη NDDG (National Diabetes Data Group), ώστε οι τιμές να αφορούν πλάσμα φλεβικού αίματος. Βάσει των κριτηρίων αυτών οι αντίστοιχες οριακές τιμές γλυκόζης είναι:

**Χρόνος 0: 105mg%,**

**στα 60 λεπτά: 190mg%,**

**στα 120 λεπτά: 165mg% και**

**στα 180 λεπτά: 145mg%.**

Εάν δύο από τις αναφερθείσες τέσσερις τιμές γλυκόζης είναι ίσες ή μεγαλύτερες από τα φυσιολογικά επίπεδα, η δοκιμασία θεωρείται θετική, τίθεται η διάγνωση του διαβήτη της κύησης και πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα.

Κατά το 4<sup>ο</sup> διεθνές συνέδριο για το διαβήτη της κύησης το 1997, οι Carpenter και Coustan πρότειναν αυστηρότερα διαγνωστικά κριτήρια, χωρίς να αλλάξουν τη διαδικασία διεξαγωγής της σακχαραιμικής καμπύλης:

**Χρόνος 0': 95mg%,**

**60': 180mg%,**

**120':155mg% και**

**180': 140mg%.**

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων, δε διαφέρει από αυτή της δοκιμασίας του NDDG, δηλαδή δύο τιμές ίσες ή μεγαλύτερες των ορίων, θέτουν τη διάγνωση. Με τα κριτήρια αυτά, που ελήφθησαν υπόψη σε τρεις τουλάχιστον μελέτες, αποκαλύφθηκαν περισσότερες έγκυες με διαβήτη της κύησης, που τα παιδιά τους είχαν αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα. Η χρήση των κριτηρίων αυτών ανέβασε το ποσοστό των εγκύων με διαβήτη της κύησης από 4% (σύμφωνα με τα κριτήρια της NDDG) στο 7% σε ομάδα εγκύων, την οποία αποτελούσαν λευκές γυναίκες.

Τα αναφερθέντα κριτήρια, αποτελούν και τις σημερινές συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA 2000). Πρέπει να σημειωθεί εδώ, ότι η παρουσία μιας παθολογικής τιμής κατά τη δοκιμασία της σακχαραιμικής καμπύλης είναι δυνατόν να απαιτεί θεραπεία ή περαιτέρω εκτίμηση, επειδή είναι δυνατόν να σχετίζεται με αυξημένη εμβρυϊκή νοσηρότητα. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί, ότι οι συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, έχουν προσφάτως τροποποιηθεί όσον αφορά τη δοκιμασία διαλογής. Συγκεκριμένα αναφέρεται, ότι στη δοκιμασία διαλογής, δε θα πρέπει να υποβάλλονται, έγκυες γυναίκες μικρότερες από 25 χρόνων, με φυσιολογικό σωματικό βάρος, οι οποίες:

- Δεν έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη,
- Δεν έχουν προηγούμενο δυσμενές γυναικολογικό ιστορικό και δεν ανήκουν σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ( Hispanic, Asian American, African).

Αντίθετα, πολλές Ευρωπαϊκές χώρες για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης ακολουθούν τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, δεν απαιτείται δοκιμασία διαλογής, η διαγνωστική μεθοδολογία που ακολουθείται και τα κριτήρια για τις έγκυες γυναίκες, πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό.

Η διάγνωση βασίζεται στην εκτέλεση σακχαραιμικής καμπύλης με τη λήψη από του στόματος, 75gr γλυκόζης διαλυμένων σε 300ml νερού (πάντα προηγείται τριήμερη φόρτιση με υδατάνθρακες), ύστερα από ολονύκτια νηστεία της εγκύου και λήψη αίματος αμέσως πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης και δύο ώρες μετά. Τιμές γλυκόζης νηστείας > 140mg% και δύο ώρες μετά τη φόρτιση > 200mg% στο πλάσμα φλεβικού αίματος, θέτουν τη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη της κύησης. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι δε διαχωρίζεται ομάδα με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, όπως στο γενικό πληθυσμό, αλλά αυτή ενσωματώνεται στην ομάδα του διαβήτη της κύησης και αντιμετωπίζεται αναλόγως. Πρέπει να αναφερθεί, ότι η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης ποικίλει ανάλογα με την χρησιμοποιούμενη διαγνωστική δοκιμασία και είναι μεγαλύτερη με την μέθοδο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Εναλλακτικές διαγνωστικές δοκιμασίες είναι η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, η οποία όμως δεν προτείνεται για τη διάγνωση του ΣΔΚ κατά την περίοδο 24<sup>η</sup> - 28<sup>η</sup> εβδομάδων, λόγω χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας . Ωστόσο, αποτελεί ένα καλό εργαλείο ανίχνευσης αδιάγνωστου προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care;33:e97). Ανάλογα δεδομένα υπάρχουν και για την HbA1C. Επειδή το 10% των εγκύων γυναικών εμφανίζουν γλυκοζουρία, η τελευταία δεν θεωρείται κατάλληλο διαγνωστικό εργαλείο του ΣΔΚ. Επίσης, οι τυχαίες τιμές και οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνον ως δοκιμασίες ανίχνευσης προϋπάρχοντα διαβήτη και δεν προτείνονται ως διαγνωστικές δοκιμασίες

Τέλος, άλλο ένα σημείο διχογνωμίας είναι η επιλογή του πληθυσμού στον οποίο θα εφαρμοσθεί ο έλεγχος για το ΣΔΚ. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της IADPSG, όλες οι έγκυες θα πρέπει να ελέγχονται για ΣΔΚ κατά την 24<sup>η</sup> - 28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, εκτός εάν πάσχουν από προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Ο Hronimus, σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το όφελος της δοκιμασίας ανίχνευσης έχει αποδειχθεί μόνο σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΚ . Αντίθετα, στις γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα και η σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας χρήζει περαιτέρω μελέτης.( Relevance of gestational diabetes mellitus screening and comparison of selective with universal strategies. Diabetes & Metabolism;36:575-586.)

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

### ΚΑΜΠΥΛΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

Η Καμπύλη σακχάρου γίνεται με ειδική προετοιμασία της γυναίκας δηλ. τις τρεις (3) προηγούμενες ημέρες συστήνουμε ειδική διατροφή με αυξημένη σε περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ( ψωμί, ρύζι, πατάτες, μακαρόνια, φρούτα και γλυκό) μεσημέρι βράδυ και όχι αυστηρή Δίαιτα. Την ημέρα της εξέτασης η οποία γίνεται πάντα πρωί και νηστικά, της χορηγούμε 100γρ. γλυκόζης σύμφωνα με την Αμερικανική Βιβλιογραφία και 75γρ. σύμφωνα με την Βρετανική και γίνεται λήψη αίματος σε 0, 60, 120, 180 λεπτά.

Οι ανώτερες φυσιολογικές τιμές φλεβικού ή ολικού αίματος αντίστοιχα είναι

0' : 105 - 90 mg%

60' : 190 – 165 mg%

120' : 165 – 145 mg%

180' : 145 – 125 mg%

### ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ:

Το άτομο που θα κάνει την δοκιμασία πρέπει να μην πάσχει από κάποιο οξύ νόσημα τις τελευταίες ημέρες (π.χ. κρύωμα, αξιόλογες κακώσεις, κλπ) και να μην λαμβάνει κάποια φάρμακα (εφόσον είναι εφικτό) που μπορεί να δώσουν παθολογικές τιμές (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη, κορτικοειδή, αντισυλληπτικά, ιντερφερόνη, φαινυτοϊνη, κλπ). Τις τελευταίες 3 ημέρες πρέπει να έχει ικανοποιητική πρόσληψη υδατανθράκων ( $\geq 150$  g / ημέρα). Η δοκιμασία εκτελείται το πρωί αφού έχει εξασφαλιστεί ότι το άτομο είναι νηστικό από το προηγούμενο βράδυ για 8 – 12 ώρες. Δεν επιτρέπεται το κάπνισμα ούτε ο καφές πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Δίνεται στο άτομο να πιεί 75 γραμμάρια γλυκόζης με 300 ml νερό εντός 5 λεπτών και προσδιορίζεται η τιμή της γλυκόζης στο αίμα προ και 2 ώρες μετά την δοκιμασία.

Υποχρεωτικά πρέπει να κάνουν σακχαραιμική καμπύλη όλες εκείνες οι γυναίκες οι οποίες παρουσίασαν ένα ή περισσότερα από τα προβλήματα που αναγράφονται στον πίνακα που ακολουθεί.

- Προηγούμενη εγκυμοσύνη με διαβήτη εγκυμοσύνης
- Προηγούμενη Παλίνδρομος εγκυμοσύνη σε οποιονδήποτε μήνα της εγκυμοσύνης ή τελειόμηνος, ιδιαίτερα με υπέρβαρο παιδί, κυρίως μεγαλύτερο από 4,5 κιλά.
- Προηγούμενες εγκυμοσύνες με υπέρβαρα παιδιά τα οποία γεννήθηκαν ζωντανά και κυρίως μεγαλύτερα από 4,5 κιλά.
- Προηγούμενες εγκυμοσύνες με συγγενείς ανωμαλίες ή υδράμινο.
- Τυχαία ανεύρεση γλυκοζουρίας η τιμή σακχάρου στο αίμα μεγαλύτερη από 100 mg%.
- Προηγούμενη παθολογική σακχαραιμική καμπύλη ανεξάρτητα εγκυμοσύνης ή όχι.
- Υπερβολική αύξηση του βάρους της εγκύου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα μάλιστα όταν αυτό συμβεί σ' ένα μήνα.
- Οικογενειακό και κληρονομικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.
- Μεγάλη ηλικία της υποψήφιας μητέρας ( μεγαλύτερη από 35 χρονών ).
- 10-Περισσότερες από 5 προηγούμενες εγκυμοσύνες.

Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση ένταξη της υποψήφιας μητέρας στο πρόγραμμα συστηματικής παρακολούθησης των διαβητικών εγκύων, αποτελεί την καλύτερη προϋπόθεση για τη φυσιολογική εξέλιξη της εγκυμοσύνης.

## **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ**

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ένας ΣΔΚ θεωρείται ως επιβεβαιωμένος όταν το λιγότερο 2 τιμές γλυκόζης παρουσιάζουν οριακές ή πάνω από το φυσιολογικό όριο τιμές. Για τις περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται μόνο μία οριακή ή πάνω από το φυσιολογικό όριο τιμή γλυκόζης, οι απόψεις στη βιβλιογραφία δίστανται. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι πρόκειται για περίπτωση περιορισμένης ανοχής στη γλυκόζη που εκτιμάται ανάλογα ως ΣΔΚ είτε θεωρείται ως φυσιολογική κατάσταση.

## **ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Η μέτρηση των τιμών σακχάρου αίματος είτε με αυτοέλεγχο , είτε στο εργαστήριο πρέπει να γίνεται συστηματικά .Γενικά , συνιστάται μέτρηση επί νηστείας καθώς και 1 ώρα μετά τα κύρια γεύματα.

Εάν οι μετρήσεις κυμαίνονται εντός των φυσιολογικών ορίων τότε ο θεράπων ιατρός μπορεί να προτείνει λιγότερες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας χωρίς να αποκλείεται το ενδεχόμενο να χρειαστούν και πάλι περισσότερες μετρήσεις αργότερα στην διάρκεια της κύησης.Οι τιμές αυτές αξιολογούνται με βάση τη θεραπεία και καθορίζουν την έκβαση και ρύθμιση της .

## **ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΕΤΟΝΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ**

Οι μετρήσεις κετονών των ούρων, είναι χρήσιμες για τον έλεγχο ανεπαρκούς θερμιδικής πρόσληψης ή ανεπαρκούς πρόσληψης υδατανθράκων στις γυναίκες που έχουν τεθεί σε περιορισμό θερμίδων. Είναι μία πολύ απλή δοκιμασία η οποία συμπεριλαμβάνεται στη Γενική Εξέταση Ούρων .

## **ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ**

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά για την παρακολούθηση της ρύθμισης του σακχάρου αίματος, αφού αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή σακχάρου αίματος τους τελευταίους 3 μήνες πριν την εξέταση. Τιμές HbA1c < 6% θεωρούνται ενδεικτικές καλού γλυκαιμικού ελέγχου.

Τα αρχικά Hb είναι σύντμηση της αγγλικής λέξης Hemoglobin που σημαίνει αιμοσφαιρίνη στην αγγλοσαξονική γλώσσα, το A είναι αρχικό της αγγλικής λέξης Adult που σημαίνει ενήλικος και το 1c είναι ένα κλάσμα. Η αιμοσφαιρίνη είναι ουσία που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος. Κύριο έργο της είναι να



μεταφέρει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος οξυγόνο στους ιστούς. Η γλυκόζη (ή αλλιώς σάκχαρο) συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει αδιάσπαστη σε όλη τη διάρκεια της ζωής του αιμοσφαιρίου. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στο ότι η σύνδεση της γλυκόζης με την A1 αιμοσφαιρίνη (η οποία αποτελεί το 97% της ολικής αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από την A2, κατά 2,5% και από την F, κατά 0,5% περίπου) γίνεται κατά τρόπο ευθέως ανάλογο με το επίπεδο σακχάρου του αίματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που παράγονται στο μυελό των οστών, ζουν περίπου 120 ημέρες και στη συνέχεια καταστρέφονται στο σπλήνα. Καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους η γλυκόζη συνδέεται συνεχώς με την αιμοσφαιρίνη. Τα νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μικρότερη περιεκτικότητα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ τα γηραιότερα μεγαλύτερη. Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εκφράζεται σε εκατοστιαίο ποσοστό της ολικής αιμοσφαιρίνης. Στα φυσιολογικά άτομα, η τιμή αυτή, αν και διαφέρει στις διάφορες μεθόδους προσδιορισμού της, είναι η εξής:

HbA1 (A1a, A1b, A1c) = 5,0-8,0%, μέση τιμή 6,5%

HbA1C = 4,5-6,5%, μέση τιμή 5,0%

Στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους δεν ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης, η τιμή του αιμοσφαιρινικού κλάσματος είναι σαφώς αυξημένη (2-3 φορές πάνω από τη φυσιολογική). Στο σακχαρώδη διαβήτη η τιμή της γλυκόζης στο αίμα κυμαίνεται μέσα στο 24ωρο, αλλά και από ημέρα σε ημέρα, λόγω διαφόρων παραγόντων (δίαιτα, φάρμακα), ενώ τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παραμένουν σταθερά. Έτσι ο προσδιορισμός του αιμοσφαιρινικού κλάσματος HbA1C αποτελεί τον καλύτερο δείκτη ελέγχου της θεραπείας του διαβήτη, από ότι ο προσδιορισμός της γλυκόζης του αίματος, γιατί η HbA1C καλύπτει το μεταβολισμό της γλυκόζης για 8-10 εβδομάδες, ενώ η γλυκόζη για ένα 24ωρο. Αν οι τιμές γλυκόζης αίματος είναι υψηλές, η γλυκόζη δεσμεύεται μόνιμα από την αιμοσφαιρίνη και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (περίπου 4 μήνες). Δεδομένου ότι η HbA1c μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σταθερή για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, μια εξέταση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δείχνει τη μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 4 μήνες.

Κάποια στιγμή συζητήθηκε η αναγκαιότητα μέτρησης της *γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c* και των άλλων *γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών* στο GDM.. Η γλυκοζυλίωση είναι μία μη ενζυματική διεργασία που εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και εμφανίζεται στα αμινοτελικά άκρα των αμινοξέων και στις πλάγιες αλυσίδες της λυσίνης. Κατά τη μέτρηση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών εμφανίζονται τα εξής προβλήματα:

- α) οι έγκυες γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας απ' ότι οι μη έγκυες,
- β) οι έγκυες γυναίκες έχουν υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης από τις μη εγκύους,
- γ) εξαιτίας της αυξημένης ερυθροποίησης στην εγκυμοσύνη, τα ερυθροκύτταρα της εγκύου είναι νεότερα και η αιμογλουβίνη τους λιγότερο γλυκοζυλιωμένη απ' ότι των μη εγκύων,
- δ) κατά τη πραγματοποίηση της εξέτασης, το χρονικό διάστημα της ενδεχόμενης δυσανοχής των υδατανθράκων είναι μικρό.

Λόγω των παραπάνω προβλημάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των μετρήσεων των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι μικρές και η χρήση τους είναι πλέον περιορισμένη (Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 21 (suppl 2): B14-B18, 1998)

Εκτός από τις παραπάνω δοκιμασίες υπάρχουν και άλλοι μέθοδοι αξιολόγησης της διαβητικής κατάστασης ενός ατόμου όπως ο προσδιορισμός επιπέδων ινσουλίνης με ραδιοανοσολογικές τεχνικές, ο προσδιορισμός C-πεπτιδίου καθώς και και φρουκτοζαμίνης. Αυτές οι μετρήσεις όμως δε γίνονται συνήθως στον GDM (Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη. 1995. Εκδ. Επτάλοφος. Αθήνα: 154-156, 543-557, 572-574, 583.).

#### 4.4. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο έλεγχος του μεταβολισμού της μητέρας γίνεται από τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας που βάζει σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου. Για το λόγο αυτό, ο καθημερινός αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος (*self-monitoring of blood glucose, SMBG*) αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διαχείριση του ΣΔΚ. Για τις γυναίκες που κάνουν χρήση ινσουλίνης, είναι καλύτερος ο μεταγευματικός έλεγχος από τον προγευματικό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μακροσωμίας αυξάνει καθώς ανεβαίνουν τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος. Εάν συγκρατήσουμε τα επίπεδα της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας στα 55-65mg/dl ή, για 1 ώρα μετά το γεύμα, μεταξύ 120mg/dl (6.7mmol/L)– 140mg/dl (7.8mmol/L) ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της μακροσωμίας. Βέβαια, οι εγκυμονούσες με GDM εξακολουθούν να γεννούν παιδιά μεγάλου βάρους παρά την μέτρια αύξηση της γλυκόζης. Ο ρόλος της χρήσης συστημάτων ελέγχου της γλυκόζης είναι να εντοπίζουμε τις χρονικές στιγμές μεταγευματικής αιχμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης, οι οποίες δεν ανιχνεύονται με την εξέταση του fingerstick (Gestational Diabetes Mellitus. JAMA 286(20): 2516-2518, 2001).

Είναι σημαντικό, πάντως, να τονιστεί πως δεν επαρκεί μόνο ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης της μητέρας για τη καλή έκβαση της εγκυμοσύνης. Η σωστή διατροφική αγωγή και ίσως η χορήγηση ινσουλίνης παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην αντιμετώπιση του ΣΔΚ (Diabetes Care 21(suppl 2):B99-B106, 1998).

Η μέτρηση της γλυκόζης ούρων δεν είναι χρήσιμη στον ΣΔΚ. Μόνο οι κετόνες των ούρων μπορούν να χρησιμεύσουν στην εύρεση ανεπαρκούς πρόσληψης θερμίδων ή υδατανθράκων σε γυναίκες που ακολουθούν υποθερμιδικές δίαιτες (Diabetes Care 25(suppl 1): 594-596, 2002.).

Η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό αντικατροπτίζει την λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων του εμβρύου διότι η ινσουλίνη της μητέρας δεν διαπερνά τον πλακούντα. Η παραλαβή του δείγματος γίνεται με αμιοκέντηση μόνο όταν τα επίπεδα πλάσματος της φρουκτοζαμίνης της διαβητικής μητέρας βρίσκονται εκτός των φυσιολογικών ορίων (Diabetes Care 21(suppl 2):B99-B106, 1998).

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεΐνης ούρων βοηθούν στον εντοπισμό υπερτασικών ανωμαλιών (Diabetes Care 21(suppl 2):B99-B106, 1998).

Η παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί να γίνει μέσω υπερηχογραφήματος . Η πραγματοποίηση υπερηχογραφήματος είναι αναγκαία για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου ειδικά στην αρχή του τρίτου τριμήνου όπου το έμβρυο μπορεί να επωφεληθεί από τη χορήγηση ινσουλίνης λόγω ασύμμετρης ανάπτυξης (Diabetes Care 21(suppl 2):B99-B106, 1998).

Δύο άλλες εξετάσεις που γίνονται με σκοπό τη διαπίστωση εμβρυϊκών ανωμαλιών από το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης είναι η μέτρηση της β-ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (β hCG) και της πρωτεΐνης Α του πλάσματος (PAPP-A). Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, τα επίπεδα της PAPP-A είναι αυξημένα ενώ της β hCG είναι μειωμένα. Η αντίθετη κατάσταση κατά την 10η-14η εβδομάδα κύησης υποδηλώνει επικείμενη αποβολή, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, σύνδρομο Down, κυητική υπέρταση και ΣΔΚ (Br J Obstet Gynecol 107:1265-1270, 2000)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> :

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

### 5.1. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των κυήσεων περιλαμβάνει την αυτο-μέτρηση της γλυκόζης (home blood glucose monitoring - HBGM), διαιτητικές παρεμβάσεις, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και, σε περίπτωση αποτυχίας των ανωτέρω, φαρμακευτική παρέμβαση με σκοπό την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων. Ο θεραπευτικός στόχος, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης HAPO, είναι τιμές γλυκόζης νηστείας, 1 ώρα μεταγευματικά και 2 ώρες μεταγευματικά < 95, < 140 και < 120 mg/dl, αντίστοιχα.(Metzger B.N,EngJ med Pregnancy outcome , 2008)

Φαρμακευτική παρέμβαση απαιτείται είτε σε αποτυχία των προαναφερθέντων μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων είτε σε εμφάνιση παθολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων . Η πιο συνηθισμένη τακτική είναι η χορήγηση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης (NPH) και ινσουλίνης ταχείας δράσης, καθώς και των ταχέων αναλόγων lispro και aspart. Μελέτες έχουν αναδείξει τα τελευταία ως ασφαλή, για χορήγηση τους κατά την κύηση (Therapeutic management of gestational diabetes. Diabetes & Metabolism; 36:658-671.)

Ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία έχουν αναδειχθεί κατά τα τελευταία έτη, οι από του στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες, όπως η μετφορμίνη και η δεύτερης γενιάς σουλφονουρία γλιπουρίδη. Όσον αφορά στις μακροπρόθεσμες συνέπειες των τελευταίων στα έμβρυα, μελέτες έχουν αναδείξει ότι δεν προκαλούν τερατογένεση ή άλλες άμεσες βλάβες στα, παρ'όλο που η μετφορμίνη διέρχεται, σε κάποιο βαθμό, τον πλακούντα. Στη μελέτη MIG, σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων γυναικών, μίας που λάμβανε μετφορμίνη με ή χωρίς προσθήκη ινσουλίνης και μίας δεύτερης που λάμβανε αποκλειστικά ινσουλίνη, δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στο γλυκαιμικό έλεγχο της μητέρας ή στη συχνότητα εμφάνισης νεογνικών ή μητρικών

επιπλοκών. Επίσης, στην ίδια μελέτη δεν αναδείχθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα έμβρυα - νεογνά, οι οποίες να μπορούσαν να αποδοθούν στη χορήγηση μετφορμίνης (Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008 ;358:2003-2015).

Σε μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Nicholson *et al* τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και για τη γλιπουρίδη (*Obstet Gynecol* 2009;113:193-205).

Το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας ρυθμίζεται ανάλογα με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης. Σε περίπτωση αυξημένων τιμών γλυκόζης νηστείας, χορηγείται μία δόση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης (NPH) το βράδυ, πριν την κατάκλιση. Σε περίπτωση αυξημένων τιμών γλυκόζης μετά τα γεύματα χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης πριν τα γεύματα. Σε περίπτωση αυξημένων τιμών γλυκόζης τόσο πριν όσο και μετά τα γεύματα χορηγείται τετραπλό σχήμα ινσουλίνης, με μια δόση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης το βράδυ και τρεις δόσεις ινσουλίνης ταχείας πριν από τα γεύματα.

## 5.2. ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ

Οι γυναίκες με ΣΔΚ πρέπει να κάνουν καθημερινά μετρήσεις γλυκόζης αίματος. Είναι απαραίτητες 4 μετρήσεις ημερησίως. Το πρωί (νηστείας) και 1 ώρα μετά από κάθε κυρίως γεύμα. Εντατικοποίηση των μετρήσεων όταν αυτό χρειαστεί γίνεται με πρόσθετες μετρήσεις προ των γευμάτων. Γενικά αποδεκτές τιμές είναι χαμηλότερες από 90-95 mg/dl το πρωί και <130mg/dl 1 ώρα μετά το φαγητό. Ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου ή την ύπαρξη επιπλοκών στο έμβρυο (πχ αυξημένο αμνιακό υγρό) τα όρια μπορεί να γίνουν αυστηρότερα. Οι μετρήσεις γίνονται πλέον πολύ εύκολα με τους φορητούς μετρητές σακχάρου που υπάρχουν στο εμπόριο. Συμπληρωματικά στον αυτοέλεγχο για την καλύτερη αξιολόγηση των τιμών και την ορθότητα των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούμε και την μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c στο αίμα η οποία γίνεται στο εργαστήριο. Η HbA1c είναι μια πολύ αξιόπιστη εξέταση ή οποία επηρεάζεται από τον μέσο όρο των τιμών σακχάρου που είχε η έγκυος το τελευταίο διάστημα(3 μήνες) και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες.

### 5.3.ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ- ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η διαίτα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του ΣΔΚ. Κύριος στόχος της διατροφικής αντιμετώπισης του ΣΔΚ είναι η επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης αίματος παρέχοντας τις απαραίτητες θερμίδες για την συνιστώμενη αύξηση του βάρους και τα απαραίτητα μακρο και μικροθρεπτικά συστατικά για τη διατήρηση του ενδομήτριου περιβάλλοντος στην καλύτερη δυνατή κατάσταση. Τα βασικά χαρακτηριστικά της διατροφής μιας εγκύου με ΣΔΚ είναι:

- 3 κύρια γεύματα και 2-3 ενδιάμεσα, με αντίστοιχο καταμερισμό των υδατανθράκων.
- Αποφυγή απλών υδατανθράκων (ζάχαρη, μέλι, χυμοί, αναψυκτικά, γλυκά).
- Αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης).
- Περιορισμένη πρόσληψη λιπαρών τροφίμων (επιλογή άπαχων κρεάτων, ημιαποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών, αποφυγή έτοιμων και συσκευασμένων τροφίμων και ορατού λίπους)

Σε γενικές γραμμές δεν είναι αλήθεια ότι η έγκυος πρέπει συνέχεια να προσθέτει βάρος. Αντίθετα, με την έναρξη της διαίτας πολλές υπέρβαρες έγκυες μπορούν χωρίς πρόβλημα να σταθεροποιήσουν το βάρος τους ή και χάσουν λίγο. Κατά την πρόοδο της κύησης με την βοήθεια του γιατρού τους θα εκπαιδευτούν ώστε το βάρος τους να συνάδει με την ορθή ανάπτυξη του εμβρύου.

Ο ΣΔΚ είναι μία πάθηση που το κύριο μέρος της θεραπείας στηρίζεται στην αυστηρή τήρηση ενός διαιτολογίου και στη σωστή συμμόρφωση της εγκύου. Επομένως στις περισσότερες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η παραπομπή της ασθενούς σε ειδικό διατροφολόγο έτσι ώστε να παρακολουθείται συστηματικά για τον έλεγχο του βάρους της καθώς και να ελέγχεται για το καθημερινό της διαιτολόγιο. Είναι σημαντικό, λοιπόν, η ασθενής να εξοικειωθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα με τη σύνταξη διαιτολογίου και τον καταμερισμό υδατανθράκων, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να μπορέσει το πρόγραμμά της να γίνει πιο ευέλικτο και προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες ανάγκες της. Προκειμένου η ομάδα ιατρού-διαιτολόγου να συγκεντρώσει στοιχεία για να αξιολογήσει την διατροφική κατάσταση της ασθενούς, συλλέγονται



βιοχημικές αναλύσεις, ανθρωπομετρικά στοιχεία, κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες, ιατρικό ιστορικό και διαιτητικό ιστορικό.

Βασική προϋπόθεση για μία σωστή διατροφική αγωγή είναι η καλλιέργεια κλίματος συνεργασίας και εμπιστοσύνης μεταξύ της εγκύου και του διαιτολόγου. Σε αντίθετη περίπτωση, η γυναίκα αδιαφορεί ή αντιδρά αρνητικά στις υποδείξεις του ειδικού.

Είναι σημαντικό η ασθενής να αντιληφθεί την αναγκαιότητα της έγκαιρης πληροφόρησης για τυχόν αλλαγές στις τιμές της γλυκόζης ή των συνηθειών της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας, της τακτικής επικοινωνίας με το γιατρό και το διαιτολόγο και της ειλικρίνειας στις απαντήσεις που δίνει η ίδια.

Ο/Η διαιτολόγος πρέπει να έχει προκαθορίσει τους στόχους της διατροφικής αγωγής που προτείνει και προσπαθεί να βρει τρόπους προσέγγισης της εγκύου. Οι διατροφικές υποδείξεις θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν απλές αλλά πλήρεις, χωρίς να θεωρείται τίποτα γνωστό εκ των προτέρων, ενώ για κάθε οδηγία πρέπει να υπάρχει μία απλή αλλά πειστική απόδειξη.

Ο/Η διαιτολόγος είναι σημαντικό να σέβεται τις πολιτισμικές, ιδεολογικές και θρησκευτικές επιλογές της ασθενούς και να προσαρμόζει το διαιτολόγιο σε αυτές. Σε γυναίκες από κατώτερα κοινωνικά στρώματα ή με οικογενειακά προβλήματα (π.χ. ανύπαντρη μητέρα) θα πρέπει να υπάρχει ψυχολογική ακόμα και οικονομική βοήθεια από τον αντίστοιχο κρατικό φορέα ενώ οι διατροφικές επιλογές να ανταποκρίνονται στις δυνατότητές τους.

Στη περίπτωση των γυναικών που χορηγείται ινσουλίνη η εκμάθηση της χορήγησης γίνεται από τον γιατρό αλλά και ο διαιτολόγος θα πρέπει να γνωρίζει τη διαδικασία.

### 5.3.1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΕΓΚΥΟΥΣ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ Σ.Δ.

Συνοψίζοντας , οι βασικότερες αρχές για τον έλεγχο του ΣΔΚ :

- Αποφυγή ζάχαρης και γλυκών εμπορίου ,κατανάλωση μπισκότων, κέικ, σοκολάτας, ζάχαρης, έτοιμων χυμών φρούτων (π.χ. nectar), αθλητικών ποτών κτλ
- Ανάγνωση ταμπέλας κάθε προϊόντος που αναγράφει τη σύσταση: αποφυγή σουκρόζης, φρουκτόζης, σιροπιών, μελάσας, σύνθετων γλυκαντικών, συμπυκνωμένους χυμούς φρούτων, κτλ
- Αποφυγή κατανάλωσης πολλών απλών υδατανθράκων μαζί (π.χ. 2 φρούτα μαζί)
- Σε κάθε περίπτωση να υπάρχει 1 φακελάκι ζάχαρη ή 1 καραμέλα για την έκτακτη αντιμετώπιση της υπογύκαιμίας
- Αποφυγή φαγητών εύκολων στη προετοιμασία , έτοιμες σούπες, προμαγειρεμένα γεύματα, στιγμιαίος πουρές, κατεψυγμένα γεύματα, fast-food, κτλ
- Κατανάλωση μικρών-συχνών γευμάτων
- Κατανάλωση γεύματος ή snack κάθε 3 ώρες
- Το κάθε γεύμα να περιλαμβάνει μία καλή πηγή πρωτεΐνης. Τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη είναι φτωχά σε λίπος → κρέας, ψάρι, τυρί, όσπρια, αβγά, γαλοπούλα
- Κατανάλωση μικρού πρωινού.
- Υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών
- Δημητριακά και ψωμί ολικής αλέσεως
- Φρέσκα και κατεψυγμένα λαχανικά
- Όσπρια
- Φρέσκα φρούτα
- Μειωμένη κατανάλωση λίπους
- Κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών χωρίς λίπος: κοτόπουλο, γαλοπούλα, ψάρι, μοσχάρι στον ατμό.
- Αποφυγή: μπέικον, hotdog, σάλτσες.
- Απομάκρυνση του ορατού λίπους από τα τρόφιμα π.χ. η πέτσα από το κοτόπουλο

- Όχι τηγάνισμα των τροφών αλλά καλύτερα ψήσιμο, βράσιμο, στον ατμό ή στα κάρβουνα
- Χρήση αντικολλητικού τηγανιού ή μικρής ποσότητας (1-2 κ.γλ.) ελαιόλαδου
- Κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά (>1%)
- Μείωση της χρήσης βουτύρου, μαργαρίνης, μαγιονέζας, ξηρών καρπών, αβοκάντο, κρέμας και salad dressing στη μαγειρική
- Ελεύθερη κατανάλωση στα παρακάτω τρόφιμα :

λάχανο, αγγούρι, κρεμμύδι, σκόρδο, μανιτάρια, σπανάκι, σέλινο, πράσινα φασόλια, μαρούλι, ραπανάκι, κολοκυθάκια.

(Abrams B., Altman S.L., Pockett K.E. Pregnancy weight gain: still controversial. Am J Clin Nutr 71(suppl): 1233S-41S, 2000.)

#### 5.4. ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Τα οφέλη της φυσικής άσκησης και γενικότερα της κίνησης στην υγεία του ανθρώπου είναι πλέον αδιαμφισβήτητα. Από τα αποτελέσματα πολλών μελετών μέχρι σήμερα, έχει φανεί ότι η άσκηση αποτελεί σημαντικό στοιχείο σε κάθε στρατηγική πρόληψης και θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της παχυσαρκίας και αρκετών τύπων καρκίνου (Albright et al 2000; PAGAC, 2008; Pescatello et al 2004; WCRF/AICR 2007).

Το θέμα της φυσικής άσκησης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνών. Οι αρχικές μελέτες εξέταζαν κυρίως την πιθανή αρνητική επίδραση της άσκησης στη μητέρα και στο παιδί. Οι ερευνητές άρχισαν να εστιάζουν στα πιθανά οφέλη της άσκησης μετά τη δεκαετία του '90. Στα μέχρι σήμερα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών και ανασκοπήσεων φαίνεται ότι η μέτριας έντασης άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρος τοκετός ή αυτόματη αποβολή, ενώ παράλληλα συνδέεται με μια σειρά θετικών επιδράσεων στη μητέρα και ίσως στο παιδί (Hegaard et al 2007; Morris & Johnson 2005; PAGAC, 2008; Weissgerber et al 2006).

Πιο συγκεκριμένα φαίνεται να υπάρχει θετική επίδραση όσον αφορά στην εικόνα που έχει η μέλλουσα μητέρα για τον εαυτό της, καθώς και στη φυσική και ψυχολογική της κατάσταση (Morris & Johnson 2005; Poudevigne & O'Connor 2006; Snyder & Pendergraph 2004). Επίσης τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών, χωρίς να είναι πάντα ισχυρά, συγκλίνουν στην ύπαρξη προστατευτικής δράσης σε σχέση με την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη κύησης (Dempsey et al 2004b; Dye et al 1997; Oken et al 2006; Zhang et al 2006) υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας (Magnus et al 2008; Rudra et al 2005; Saftlas et al 2004; Sorensen et al 2003). Τα παραπάνω δεν έχουν επιβεβαιωθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) (Kramer & McDonald 2006; Meher & Duley 2006).

Οι οδηγίες προς τις μέλλουσες μητέρες, από διάφορους εθνικούς οργανισμούς και φορείς δημόσιας υγείας στις ΗΠΑ (ACOG 2002), στον Καναδά (Davies et al 2003), στο Ηνωμένο Βασίλειο (NCCWCH 2008), στην Δανία (Juhl et al 2008) και αλλού συμπεριλαμβάνουν την φυσική άσκηση σαν απαραίτητο στοιχείο για μια υγιή και ασφαλή εγκυμοσύνη. Πιο συγκεκριμένα το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) στις ανανεωμένες οδηγίες που εξέδωσε το 2002, προτείνει

φυσική δραστηριότητα για τις έγκυες γυναίκες, που δεν έχουν κάποια μαιευτική/ιατρική αντένδειξη, όμοια με εκείνη των γυναικών που δεν κυοφορούν, δηλαδή τριάντα λεπτά (30΄) ή περισσότερο, μέτριας έντασης άσκηση κάθε μέρα ή τουλάχιστον τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας. Επίσης προτείνεται στις υγιείς μέλλουσες μητέρες που δεν γυμνάζονταν πριν, να ξεκινήσουν ήπια προς μέτρια άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ δεν αποτρέπονται όσες γυναίκες γυμνάζονταν έντονα πριν και δεν έχουν ιατρική/μαιευτική αντένδειξη, να συνεχίσουν να το κάνουν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με την προϋπόθεση ότι παρακολουθούνται συστηματικά. Οι οδηγίες των οργανισμών/φορέων στις άλλες χώρες που αναφέρθηκαν παραπάνω, κινούνται στην ίδια κατεύθυνση.

Στην Ελλάδα τα παλιότερα χρόνια, μεγάλο ποσοστό των γυναικών κυρίως στις ημιαστικές και στις αγροτικές περιοχές, παρέμεναν δραστήριες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω των αγροτικών εργασιών και της φροντίδας του σπιτιού. Μετά τις τελευταίες δεκαετίες του προηγούμενου αιώνα και λόγω της έντονης αστικοποίησης έχει υιοθετηθεί, από μεγάλο μέρος του πληθυσμού, ο καθιστικός τρόπος ζωής. Το ποσοστό αυτών που γυμνάζονται συστηματικά, 1 ως 3 φορές την εβδομάδα, είναι από τα μικρότερα στην Ευρώπη (26% έναντι 38% του ευρωπαϊκού μέσου όρου) ενώ το 68% του πληθυσμού δεν ασκείται καθόλου. Τα ποσοστά για τις γυναίκες είναι ακόμα μικρότερα (EORG 2004; Tzormpatzakis & Sleaf 2007). Για την περίοδο της εγκυμοσύνης δεν υπάρχει επαρκή στοιχεία και το πιθανότερο είναι να μην υπάρχει διαφορά από αυτή τη γενική εικόνα, ιδίως αν συνυπολογιστεί και η τάση «ιατρικοποίησης» της κύησης και του τοκετού που έχει επικρατήσει στη χώρα μας.

Αντίθετα με όσα προαναφέρθηκαν για άλλες χώρες, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες, από αρμόδιους φορείς, σχετικά με την άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε κάθε έγκυος γυναίκα ακολουθεί κυρίως τις οδηγίες του γιατρού.

Η επίδραση της άσκησης στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης αρκετών επιδημιολογικών ερευνών, κυρίως τα τελευταία χρόνια, που έχει επιβεβαιωθεί η θετική επίδραση της στον έλεγχο του ΣΔ στο γενικό πληθυσμό (Tuomilehto et al 2001). Σε μελέτη ασθενών – μαρτύρων (372 ασθενείς 12404 μάρτυρες), που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Νέας Υόρκης (Dye et al 1997), διαπιστώθηκε ότι γυναίκες που γυμνάζονταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είχαν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά μόνο στις παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ > 33.

Άλλη μελέτη ασθενών - μαρτύρων στις ΗΠΑ, με 155 ασθενείς και 386 μάρτυρες (Dempsey et al 2004a) μελέτησε τη επίδραση της άσκησης ένα χρόνο πριν την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της κύησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της υπάρχει προστατευτική δράση, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, για τις γυναίκες που γυμνάζονταν τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια των 20 πρώτων βδομάδων της εγκυμοσύνης (OR = 0,40 , 95% CI= 0.23 – 0.68) και κυρίως σε αυτές με ΔΜΣ  $\geq$  25.

Οι ίδιοι συγγραφείς, σε επόμενη προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν σε 909 μη διαβητικές γυναίκες (Dempsey et al 2004b) κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες που ασκούσαν το χρόνο πριν την εγκυμοσύνη είχαν μείωση του κινδύνου να εμφανίσουν ΣΔΚ, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, κατά 56%. Μείωση παρατηρήθηκε και στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ στις γυναίκες που γυμνάζονταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (RR=0,69 95% CI= 0,37 – 1,26). Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στις γυναίκες που γυμνάζονταν και τα δύο χρονικά διαστήματα (RR=0,31 95% CI= 0,12-0,79).

Προοπτική μελέτη, σε πληθυσμό 1805 γυναικών που έλαβαν προγεννητική φροντίδα στο Harvard Pilgrim Health Care της Μασαχουσέτης (Oken et al 2006) από το 1999 ως το 2002, μελέτησε την επίδραση της φυσικής άσκησης ένα χρόνο πριν την εγκυμοσύνη και 3 μήνες πριν την εξέταση για ΣΔΚ ( 26η με 28η εβδομάδα κύηση). Τα περισσότερα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του κινδύνου. Στατιστικά σημαντική ήταν η μείωση του κινδύνου για τις γυναίκες που γυμνάζονταν έντονα ένα χρόνο πριν την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν γυμνάζονταν καθόλου (OR = 0,56, 95% CI = 0,33 – 0,95). Επίσης οριακά μειωμένο κίνδυνο είχαν οι γυναίκες που ανέφεραν ότι έκαναν έντονη άσκηση πριν την εγκυμοσύνη και ελαφριά/μέτρια άσκηση κατά τη διάρκεια των 3 μηνών πριν την εξέταση για ΣΔΚ σε σχέση με εκείνες που ανέφεραν ότι δεν έκαναν έντονη άσκηση πριν την εγκυμοσύνη ούτε ελαφριά/μέτρια άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (OR= 0,49, 95% CI = 0,24 – 1,01).

Τέλος, σε μεγάλη προοπτική μελέτη στις ΗΠΑ, με δεδομένα από τη Nurses' Health Study II, οι Zhang et al, (Zhang et al 2006) μελέτησαν, σε 21765 γυναίκες την επίδραση της άσκησης, του περπατήματος και της ανάβασης σκάλας πριν από την εγκυμοσύνη, στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ. Γυναίκες με μεγαλύτερο σκορ δραστηριότητας πριν την εγκυμοσύνη είχαν οριακά χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση

με τις γυναίκες με το χαμηλότερο σκορ (RR= 0,81, 95% CI= 0,68 – 1,01). Οι γυναίκες που παρουσίασαν το υψηλότερο σκορ δραστηριότητας, είχαν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες με το χαμηλότερο σκορ (RR= 0,77, 95% CI= 0,69 – 0,94). Όταν ελέγχθηκαν οι γυναίκες που δεν ανέφεραν έντονη σωματική άσκηση, βρέθηκε ότι εκείνες που έκαναν γρήγορο ή πολύ γρήγορο περπάτημα (πάνω από 3 μίλια την ώρα) είχαν μειωμένο κίνδυνο σε σχέση με εκείνες φυσιολογικό ρυθμό βάδισης (μικρότερο από 2 μίλια την ώρα) (RR= 0,66, 95% CI=0,46 – 0,95). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τις γυναίκες που δεν έκαναν έντονη άσκηση, αλλά ανεβοκατέβαιναν συχνά σκάλες (RR= 0,50, 95% CI= 0,27 - 0,90).

Παρά τις διαφορές στους σχεδιασμούς των παραπάνω επιδημιολογικών μελετών, στο τρόπο μέτρησης της έκθεσης, στα είδη άσκησης που ελέγχθηκαν, στις χρονικές περιόδους που αξιολογήθηκαν και στα πιθανά λάθη που έγιναν, γενικά διαπιστώνεται μία τάση προστατευτικής δράσης της άσκησης σε σχέση με τον ΣΔΚ. Τα παραπάνω δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αφού σε πρόσφατη ανασκόπηση (Cohrane Review) δεν διαπιστώθηκε επίδραση της άσκησης στην ανάπτυξη ΣΔΚ (Ceysens et al 2006). Η Cochrane Review ωστόσο βασίστηκε σε 4 μικρές μελέτες παρέμβασης με στοιχεία για μόνο 114 γυναίκες με ΣΔΚ. Έτσι τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκή για την ανάπτυξη συγκεκριμένων οδηγιών άσκησης που να βοηθούν στην πρόληψη του ΣΔΚ (PAGAC 2008).

#### 5.4.1.ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

Πρόωρο θεωρείται ένα μωρό που γεννιέται πριν την 37η εβδομάδα κύησης. Καθώς ο πρόωρος τοκετός παίζει καθοριστικό ρόλο στην νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα γι' αυτό και η πρόληψη του αποτελεί σημαντικό θέμα δημοσίας υγείας. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ασφαλής τρόπος πρόληψης και πρόβλεψης του, ενώ παράλληλα η επίπτωση δείχνει να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια (Langhoff-Roos et al 2006).

Από τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών φαίνεται είτε καμία επίδραση (Clapp & Dickstein 1984; Magann et al 2002), είτε μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού στις γυναίκες που γυμνάζονται (Evenson et al 2002; Hegaard et al 2008; Juhl et al 2008; Leiferman & Evenson 2003; Petridou et al 2001). Στη μελέτη ασθενών – μαρτύρων των Petridou et al (2001) στην Αθήνα όπου ελέγχθηκαν διάφοροι παράγοντες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό, η φυσική άσκηση φάνηκε να λειτουργεί προστατευτικά, σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό (OR=0,45 95% CI 0,16 – 1,26) για πολύ πρόωρο τοκετό (<33 βδομάδες) και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (OR=0,30 95% CI 0,11 – 0,83) για πρόωρο τοκετό (33-35 βδομάδες).

Σε δυο μελέτες και που δημοσιεύτηκαν το 2008 με δεδομένα από την προοπτική μελέτη Μητέρας-Παιδιού της Δανίας, φαίνεται να υπάρχει μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού για τις μητέρες που ασκούσαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι Hegaard et al (2008) βρήκαν μείωση του κινδύνου περίπου κατά 66% (OR=0,34; 95% CI=0,14-0,85) για όσες έκαναν μέτρια προς έντονη άσκηση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι Juhl et al (2008) βρήκαν μείωση του κινδύνου κατά περίπου 20% (OR=0,82; 95% CI=0,76-0,88) για τις γυναίκες που έκαναν οποιοδήποτε είδος γυμναστικής σε σχέση με τις μη-ασκούμενες, χωρίς όμως να διαπιστώνεται σχέση δόσης-αποτελέσματος.

Στη μελέτη των Evenson et al (2002), σε πληθυσμό 1699 γυναικών με μη-πολύδυμη κύηση στις ΗΠΑ, όπου ελέγχθηκε η επίδραση της έντονης άσκησης στην έκβαση της κύησης, φάνηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση των πρόωρων τοκετών ανάμεσα στις γυναίκες που ασκούσαν έντονα κατά το πρώτο τρίμηνο (OR=0,80 95% CI=0,48 – 1,35) και ακόμα μεγαλύτερη μείωση στις γυναίκες που ασκούσαν έντονα κατά το δεύτερο τρίμηνο (OR=0,52; 95% CI=0,24 – 1,11). Οι Leiferman et al (2003) που χρησιμοποίησαν ως ομάδα αναφοράς τις γυναίκες που γυμνάζονταν και πριν και κατά



τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ προώρου τοκετού για τις γυναίκες που δεν ασκούνταν καθόλου (OR=1,12 95% CI 0,74 – 1,69).

#### 5.4.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

Λιποβαρή θεωρούνται τα τελειόμηνα μωρά (>37 εβδομάδα κύησης) με βάρος γέννησης μικρότερο από 2500 γραμμάρια. Χωρίζονται σε δύο υποκατηγορίες, αυτές με χαμηλό βάρος γέννησης (1500 - 2499 γρ) και αυτές με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500 γρ). Τα λιποβαρή μωρά έχουν αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης και ΣΔ τύπου 2 στην ενήλικη ζωή (Ong 2006).

Σε μη-τυχαιοποιημένη μελέτη, 99 υγιείς έγκυες γυναίκες χωρίστηκαν σε «ασκούμενες», αν γυμνάζονταν πριν την εγκυμοσύνη και συνέχιζαν να γυμνάζονται έντονα 3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 30 λεπτά από την 25η ως και 35<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και «μη-ασκούμενες» (ομάδα ελέγχου) αν δεν ακολουθούσαν κάποιο πρόγραμμα γυμναστικής ούτε πριν ούτε κατά τη διάρκεια την εγκυμοσύνης (Bell et al 1995). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες που γυμνάζονταν έντονα πάνω από 4 φορές τη εβδομάδα, μετά την 25η εβδομάδα κύησης, έκαναν μωρά με μέσο βάρος γέννησης μειωμένο κατά 315 γραμμάρια από την ομάδα ελέγχου.

Σε προοπτική μελέτη, με πληθυσμό δείγματος 9089 γυναίκες από το National Maternal and Infant Survey (NMIHS) στις ΗΠΑ (Leiferman & Evenson 2003) βρέθηκε ότι οι γυναίκες που δεν ασκούνταν πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες πιθανότητες να κάνουν παιδιά με πολύ χαμηλό (<1500 gr) βάρος γέννησης (OR = 1,75 , 95% CI=1,50- 2,04) σε σύγκριση με εκείνες που ασκούνταν πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης εκείνες που ασκούνταν πριν την εγκυμοσύνη αλλά σταμάτησαν όταν έμειναν έγκυες, είχαν αυξημένες πιθανότητες να γεννήσουν μωρό με χαμηλό (από 1500 ως 2499 γρ) (OR = 1,28, 95% CI= 1,05 – 1,56) ή πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (OR= 2,05 , 95% CI= 1,69 – 2,48) σε σύγκριση με όσες συνέχισαν να ασκούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε προοπτική μελέτη στην Αυστραλία (Duncombe et al 2006), ελέγχθηκε η επίδραση της έντονης άσκηση στο βάρος γέννησης του μωρού και στην πιθανότητα πρόωρου τοκετού. Από τα αποτελέσματα φάνηκε να μην υπάρχουν σημαντικές διαφορές για τις γυναίκες που γυμνάζονταν έντονα.

Σε παλιότερη μετα-ανάλυση των Lokey et al (Lokey et al 1991) δεν βρέθηκε διαφορά στο βάρος γέννησης των βρεφών από μητέρες που γυμνάζονταν. Σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, όπου ελέγχθηκε η συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης και άσκησης της μητέρας πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Leet & Flick 2003), δεν

βρέθηκε διαφορά στο μέσο βάρος γέννησης του μωρού, ανάμεσα στις πολύ δραστήριες (άσκηση  $\geq 3$  φορές/βδομάδα), στις μέτρια δραστήριες (άσκηση  $< 3$  φορές/βδομάδα) και τις μη-δραστήριες μητέρες (όχι άσκηση πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης). Μόνο οι γυναίκες που έκαναν έντονη γυμναστική το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης γεννούσαν μωρά ελαφρύτερα κατά 200 με 400 γραμμάρια. Κάποιοι ερευνητές (Artal & O'Toole 2003) υποστηρίζουν ότι το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην ανεπαρκή διατροφή και όχι στην ίδια την άσκηση. Επίσης η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών αμφισβητείται αφού μια τέτοια μείωση για τα βρέφη με υψηλό βάρος γέννησης, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί θετική και επιθυμητή (Hegaard et al 2007).

Από τα παραπάνω διαπιστώνεται ότι τα ευρήματα σχετικά με τη σχέση της άσκησης της μητέρας στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης του βρέφους, είναι ασαφή αλλά όχι αρνητικά για τις γυναίκες, χωρίς μαιευτικές/ιατρικές αντενδείξεις, που ασκούνται μέτρια. Το γεγονός της ασάφειας που αφορά κυρίως στις γυναίκες που γυμνάζονται έντονα στην εγκυμοσύνη τους, ίσως να οφείλεται σε διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα και διαφορές που εντοπίζονται στις περισσότερες μελέτες και αφορούν στο μέγεθος του δείγματος, στο τρίμηνο/α κατά τα οποία γινόταν η άσκηση, στο είδος, στην ένταση και στη διάρκεια της άσκησης και στον τρόπο μέτρησης για τα παραπάνω, στις διατροφικές συνήθειες της μητέρας και στο είδος των μαρτύρων που επιλέγονται. Σε ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Kramer & McDonald 2006) σχετικά με την άσκηση στην εγκυμοσύνη αναφέρεται ότι οι κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει είναι λίγες και μικρές και τα υπάρχοντα δεδομένα ανεπαρκή για να στηρίξουν αρνητικές ή θετικές επιδράσεις στο έμβρυο.

## 5.5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Όταν οι στόχοι του μεταβολικού ελέγχου δεν επιτυγχάνονται με μόνη τη διαιτητική παρέμβαση και την άσκηση, απαιτείται η χρήση ινσουλίνης. Η σύσταση αυτή γίνεται ομόφωνα αποδεκτή από όλους τους ασχολούμενους με το διαβήτη της κύησης. Η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας είναι εγχείρημα σημαντικό και η αντιμετώπισή του θα γίνει με προσοχή και σοβαρότητα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή έκβασή του, είναι η πλήρης, με κατανοητή ορολογία ενημέρωση της εγκύου και η προσεκτική εκπαίδευσή της, για την απόκτηση δεξιοτήτων, σχετικών με την τεχνική που γίνεται η ένεση και γνώσεις, οι οποίες θα την καταστήσουν ικανή να αναγνωρίζει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, να προβαίνει σε ενέργειες που βοηθούν στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση του προβλήματος. Ακόμη, να είναι σε θέση να λαμβάνει προληπτικά μέτρα, τα οποία θα την προστατεύουν από την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τονίστηκε ήδη η σημασία της καλής ποιότητας ρύθμισης, για την επιτυχή έκβαση της κύησης. Υποχρέωση λοιπόν του θεράποντα γιατρού, είναι να «διδάξει» τους χειρισμούς με τη βοήθεια των οποίων η έγκυος, θα επιτυγχάνει επίπεδα σακχάρου στο αίμα φυσιολογικά ή πολύ κοντά σε αυτά. Θα τη μάθει να αξιολογεί σωστά τα αποτελέσματα των μετρήσεων και βάσει αυτών, να αναπροσαρμόζει τη δόση της ινσουλίνης επί καθημερινής βάσης. Αυτό το πρόγραμμα της αυτοπαρακολούθησης, συμπληρώνεται με τις πληροφορίες, από τον ανά μήνα προσδιορισμό της HbA1c.

Κατά τον Goustan D και συν. η προφυλακτική ινσουλινοθεραπεία στο διαβήτη της κύησης:

- μειώνει σημαντικά το ποσοστό της μακροσωμίας,
- μειώνει το ποσοστό εγχειρητικού τοκετού (καισαρική τομή),
- μειώνει την πιθανότητα τραυματισμού του νεογνού κατά τη διάρκεια της εξώθησης, την ώρα του τοκετού, δοθέντος ότι δε γίνεται μακροσωμικό.

Η θεραπεία αρχίζει πάντοτε με μικρές δόσεις ινσουλίνης, προοδευτικώς αυξανόμενες βάσει των αποτελεσμάτων της αυτοπαρακολούθησης. Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι ποικίλα, δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, τις περισσότερες φορές επαρκούν για την ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου μία ή δύο ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα, σκευασμάτων μέσης δράσης ή μειγμάτων. Με το παρατιθέμενο Σχ. 2, δίνεται ο αλγόριθμος για τη χρήση της ινσουλίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και τι δε

συνιστάται (ADA 2000).

Γενικώς, τα αντιδιαβητικά δισκία διέρχονται δια μέσου του πλακούντα και μπορεί να αποτελέσουν ερέθισμα προς τα β-κύτταρα του εμβρύου για την παραγωγή ινσουλίνης. Αυτό δυνητικά αυξάνει τον κίνδυνο υπερινσουλιναιμίας του εμβρύου με τις γνωστές δυσμενείς συνέπειες. Επιπλέον, είναι δυνατόν να ευθύνονται για παρατεταμένη υπογλυκαιμία κατά τη γέννηση. Εντούτοις, σε ορισμένα ερευνητικά κέντρα της Αμερικής δοκιμάζεται η χρήση τους. Σε πρόσφατο άρθρο του ο Langer και συν. [NEJM Oct. 2000], συγκρίνουν τη χορήγηση γλυβενκλαμίδης και ινσουλίνης σε έγκυες γυναίκες με διαβήτη της κύησης. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων τους δε βρήκαν στατιστικώς σημαντική διαφορά σε καμία από τις παραμέτρους που εξέτασαν μεταξύ των δύο ομάδων (ποσοστό υπέρβαρων παιδιών σε σχέση με την ηλικία κύησης, μακροσωμίας, επιπλοκές από τους πνεύμονες, υπογλυκαιμίας, εισαγωγής σε μονάδα εντατικής νοσηλείας, εμβρυϊκές ανωμαλίες). Καταλήγουν λοιπόν, ότι στο διαβήτη της κύησης, η γλυβενκλαμίδα αποτελεί εναλλακτική λύση έναντι της ινσουλινοθεραπείας και είναι κλινικώς αποτελεσματική (Τούντας Χ.Δ Σακχαρώδης διαβήτης: *Θεωρία και Πράξη (Τόμος Β')*, 2003).

### 5.5.1. ΕΙΔΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ

Τα ανάλογα ινσουλίνης ,τα οποία ήδη κυκλοφορούν στη Ελλάδα ,είναι τα υπερταχεία ανάλογα lispro ,aspart και glulisine ,καθώς και τα βραδείας δράσης ανάλογα glargine και detemir. Τα ερωτήματα , που αφορούν στη χρήση οποιουδήποτε αναλόγου ινσουλίνης στην κύηση είναι τα ακόλουθα:

- 1) Αυξάνουν τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο;
- 2) Προκαλούν μεγαλύτερη παραγωγή αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη;
- 3) Διέρχονται τον πλακούντα μέσω της σύνδεσής τους με ανοσοσφαιρίνες και τη δημιουργία συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος, μηχανισμός που ήδη έχει διαπιστωθεί για την ανθρώπινη ινσουλίνη και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση μακροσωμίας του εμβρύου;
- 4) Έχουν ισχυρότερη σύνδεση με τον υποδοχέα του IGF-1, που ενοχοποιείται, μεταξύ άλλων, για την εμφάνιση ή την επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας;

- **Lispro (Humalog)**

Κυκλοφορεί από το 1996 και υπάρχει ήδη αρκετή εμπειρία από τη χρήση της. Πρόσφατη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη σε 500 γυναίκες με ΣΔ τύπου 1, οι οποίες λαμβάνουν lispro, πριν από τη σύλληψη και τουλάχιστον στη διάρκεια του α΄ τριμήνου, δεν έδειξαν αυξημένο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά. In vitro και in vivo μελέτες έδειξαν ότι δε διέρχεται τον πλακούντα. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην παραγωγή αντισωμάτων, τόσο εκτός κύησης όσο και κατά την κύηση, μεταξύ lispro και ανθρώπινης ινσουλίνης. In vitro μελέτες έδειξαν 1,5 φορά μεγαλύτερη σύνδεση της lispro με τον υποδοχέα του IGF-1 σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, η οποία φαίνεται να στερείται κλινικής σημασίας. Επόμενες, τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές κλινικές μελέτες δεν έδειξαν αρνητική επίδραση της lispro στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, παρά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στη διάρκεια της κύησης.

Συμπερασματικά, όπως άλλωστε προτάθηκε από την Ομάδα Μελέτης της Κύησης της Βόρειας Αμερικής, αλλά και από την Ευρωπαϊκή (DPSG), φαίνεται ότι η χρήση της ινσουλίνης lispro στην κύηση αποτελεί μια ασφαλή και ευέλικτη θεραπευτική

επιλογή, που εξασφαλίζει παρόμοια ή καλύτερα αποτελέσματα ως προς το μεταβολικό έλεγχο, καθώς και μειωμένα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

- **Aspart (Novorapid)**

Δε διέρχεται από τον πλακούντα και παρουσιάζει παρόμοια παραγωγή αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων με την ανθρώπινη ινσουλίνη. In vitro μελέτες έδειξαν ότι η σύνδεση της aspart με τον IGF-1 υποδοχέα είναι μικρότερη κατά 69%, σε σύγκριση με την αντίστοιχη σύνδεση της ανθρώπινης ινσουλίνης. Το εύρημα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ινσουλίνη aspart δε θα έχει αρνητική επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε τυχαίοποιημένη προοπτική πολυκεντρική μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης, σε 330 εγκύους με ΣΔ 1, πριν από την 8η εβδομάδα της κύησης.

Η μελέτη έδειξε παρόμοια ποσοστά ως προς :

1)Τις συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων (aspart: 3,8% έναντι κρυσταλλικής ινσουλίνης: 5,4% ) και

2)Τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον επιτευχθέντα μεταβολικό έλεγχο μεταξύ των αγωγών. Σημειώνεται ότι το 80% των συμμετεχουσών εγκύων στη μελέτη πέτυχαν  $HbA_{1c} < 6,5\%$ .

Η ινσουλίνη aspart συνδυάστηκε με μία τάση μείωσης των βαρίων νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Επίσης παρατηρήθηκε οριακή μείωση της συχνότητας των πρόωρων τοκετών. Τέλος, η χρήση της ινσουλίνης aspart εξασφαλίζει καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την κρυσταλλική ινσουλίνη. Με βάση τα δεδομένα αυτής της μελέτης, η ινσουλίνη aspart εγκρίθηκε από την FDA και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση της στην κύηση.

- **Glucine (Apidra)**

Κυκλοφόρησε πρόσφατα και δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά στοιχεία στη βιβλιογραφία για τη χρήση της στην κύηση.

- **Glargine(Lantus)**

Το βραδείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης, η γλαργίνη, κυκλοφόρησε το 2000. In vitro μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, ως προς τη σύνδεση της γλαργίνης με τον υποδοχέα του IGF-1, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο υπόστρωμα. Μια μελέτη

έδειξε αυξημένη σύνδεση (6,5 φορές περισσότερο), σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, ενώ άλλη έδειξε όμοια σύνδεση. Η γλαργίνη συνδυάστηκε με μειωμένη παραγωγή αντι-ινσουλικών αντισωμάτων, σε σύγκριση με την NPH, όπως έδειξε κλινική μελέτη σε ασθενείς εκτός κύησης. Η χορήγηση γλαργίνης σε πειραματόζωα δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες στα έμβρυα. Δεν υπάρχει προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για τη χρήση της σε έγκυες γυναίκες με ΣΔ. Παρά ταύτα, έχουν αναφερθεί περιστατικά όπου λάμβαναν γλαργίνη στη διάρκεια της οργανογένησης του εμβρύου, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις για τα νεογνά. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν μελέτες παρατήρησης όπου χορηγήθηκε γλαργίνη σε έγκυες με ΣΔ 1. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τα ποσοστά μητρικής ή νεογνικής νοσηρότητας, καθώς και στα ποσοστά μακροσωμίας σε σύγκριση με τα ποσοστά που αναμένονται με τη χρήση της NPH. Πρέπει να τονιστεί ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες μέχρις ότου αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής η χορήγηση της γλαργίνης στην κύηση.

- **Detemir (Levemir)**

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο. Βρίσκεται σε εξέλιξη πολυκεντρική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για να αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της στην κύηση.

- **Γλιβενκλαμίδη**

Το 2000 χορηγήθηκε σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη γλιβενκλαμίδη (γλυμπουρίδη στις ΗΠΑ) σε γυναίκες με ΣΔΚ (από τη 11η έως τη 34η εβδομάδα). Προηγούμενες *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινο πλακούντα είχαν δείξει ότι η γλιβενκλαμίδη δε διέρχεται τον πλακούντα, ακόμη και σε εκατονταπλάσιες συγκεντρώσεις από τις χορηγούμενες θεραπευτικές δόσεις. Επίσης, δε μεταβολίζεται στον πλακούντα. Το 99% της γλιβενκλαμίδης στη μητρική κυκλοφορία είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνη. Η μελέτη έδειξε ότι επιτεύχθηκε ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος στο 96% των εγκύων με ΣΔΚ, με μέση χορηγηθείσα δόση γλιβενκλαμίδης 9+6mg/ημέρα (εύρος:2,5-20mg/ημέρα), χωρίς αυξημένα ποσοστά μητρικών υπογλυκαιμιών. Τόσο η ηλικία κύησης όσο και το σωματικό βάρος του νεογνού, καθώς και η νεογνική νοσηρότητα, δε διέφεραν μεταξύ της ομάδας των εγκύων που λαμβάνει ινσουλίνη, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε



γλιβενκλαμίδη. Τέλος, δεν ανιχνεύθηκε γλιβενκλαμίδη στο αίμα του ομφάλιου λώρου των νεογνών, παρά την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων στη μητρική κυκλοφορία, στις εγκύους που λαμβάνουν γλιβενκλαμίδη. Οι επόμενες μελέτες παρατήρησης που ακολούθησαν (n=504), οι περισσότερες σε κέντρα ΗΠΑ, δεν έδειξαν τα ίδια ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η θεραπευτική αστοχία με τη χρήση γλιβενκλαμίδης και άρα η αναγκαστική χρήση ινσουλίνης κυμαινόταν στο 20%. Επίσης, στα νεογνά μητέρων που θεραπεύονταν με γλιβενκλαμίδη παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά μακροσωμίας (περί το 20%), υπογλυκαιμίας και υπερχολερυθριναιμίας. Ακόμη, υπήρξαν ενδείξεις πιθανής αύξησης της εμφάνισης προεκλαμψίας. Τέλος, παραμένουν πολλά ερωτήματα για το χρόνο χορήγησης και το ρυθμό αύξησης της δόσης του φαρμάκου.

### 5.5.2. ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Ο προβληματισμός για την πιθανή χορήγηση της μετφορμίνης στις γυναίκες με ΣΔΚ, προέκυψε από τη χορήγησή της στις γυναίκες με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ). In vitro μελέτες έδειξαν ότι η μετφορμίνη διέρχεται τον πλακούντα, αλλά δε διαπιστώθηκε ταυτόχρονη αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τον πλακούντα ούτε αυξημένη μεταφορά γλυκόζης προς το έμβρυο. Επίσης, δεν προκαλεί τερατογένηση (κατηγορία Β).

Σε αυστραλιανή προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (MiG) συγκρίθηκε η χορήγηση μετφορμίνης και ινσουλίνης σε 751 γυναίκες με ΣΔΚ. Δεν παρουσιάστηκε διαφορά στο πρωτογενές αποτέλεσμα νεογνικής νοσηρότητας (υπογλυκαιμία, RDS, νεογνικό τραύμα, Apgar score, φωτοθεραπεία, προωρότητα). Παρουσιάστηκαν συχνότεροι αυτόματοι πρόωροι τοκετοί στην ομάδα της Met. Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υπέρτασης και προεκλαμψίας. Όμως, το 46,3% της ομάδας Met χρειάστηκε επιπρόσθετα και ινσουλίνη για την επίτευξη καλού μεταβολικού ελέγχου. Μέχρι να υπάρξουν και άλλες προοπτικές μελέτες, καθώς και τα αποτελέσματα από τη μακρόχρονη παρακολούθηση των παιδιών, επειδή όπως αναφέρθηκε η μετφορμίνη βρίσκεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, δε συνίσταται η χορήγησή της για τη θεραπεία του ΣΔ.

### 5.5.3. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Εφόσον με τη διαιτητική παρέμβαση δεν επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης, χορηγείται ινσουλίνη. Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία, η έγκυος πρέπει να ελέγχει τη γλυκόζη στο τριχοειδικό αίμα με μετρητή γλυκόζης αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα, μια ή δύο ώρες μετά τα γεύματα. Εφόσον διαπιστωθούν τιμές αυτοέλεγχου νηστείας > 95mg/dl (γλυκόζη ορού>105mg/dl) ή μία ώρα μετά το γεύμα >140mg/dl(γλυκόζη ορού>155mg/dl) ή δύο ώρες μετά το γεύμα >120mg/dl (γλυκόζη ορού >130mg/dl), γίνεται έναρξη χορήγησης ινσουλίνης. Όσον αφορά τα ανάλογα ινσουλίνης, η ινσουλίνη aspart είναι η πρώτη ινσουλίνη που έλαβε έγκριση για χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περίπου σε 1 στις 10 γυναίκες με ΣΔΚ χορηγείται ινσουλίνη. Ο τύπος και η δόση της ινσουλίνης, η οποία ποικίλλει από 50 έως 90 μονάδες την ημέρα, είναι εξατομικευμένα και εξαρτώνται από τις διακυμάνσεις των τιμών της γλυκόζης, όπως αυτές διαπιστώνονται με τον αυτοέλεγχο. Εφόσον διαπιστωθούν υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας χορηγείται ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης, όπως η ινσουλίνη NPH, πριν την κατάκλιση και σε δόση 0,2U/kg βάρους σώματος. Σε περίπτωση που τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά, χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης ή ινσουλίνη aspart πριν από το γεύμα, σε δόση που υπολογίζεται ανάλογα με το ποσό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων.

Εάν είναι αυξημένες τόσο οι τιμές γλυκόζης νηστείας, όσο και οι μεταγευματικές, προτείνεται σχήμα τεσσάρων ενέσεων ημερησίως (εντατικοποιημένο σχήμα). Η συνολική δόση της ινσουλίνης, ανάλογα με την εβδομάδα της κύησης παρουσιάζεται παρακάτω :

#### **Ηλικία κύησης (εβδομάδα) Μονάδες Ινσουλίνης /kg βάρους**

##### **σώματος**

6η -18η	0,7
18η -26η	0,8
26η -36η	0,9
36η -40η	1,0

Οι ινσουλίνες NPH και ταχείας δράσης χορηγούνται σε ποσοστό 45% και 55% αντίστοιχα . Η συνολική ημερήσια δόση της NPH κατανέμεται ως εξής: 30% πριν από το πρωινό και 15% πριν από το βραδινό. Αντίστοιχα, η ινσουλίνη ταχείας δράσης

χορηγείται κατά 22% πριν από το πρωινό, 16,5% πριν από το μεσημεριανό γεύμα και 16,5% πριν από το βραδινό γεύμα.

Τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (glargine and deterim), όπως και οι ινσουλίνες Lente, δεν προτείνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης . Από τα τρία ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης (lispro, aspart, glulisine), μόνο οι lispro και aspart έχουν μελετηθεί στην εγκυμοσύνη, διαπερνούν ελάχιστα τον πλακούντα και δεν προκαλούν τερατογένεση. Μέχρι σήμερα, όμως, μόνο η ινσουλίνη aspart έχει πάρει έγκριση για χορήγηση στην εγκυμοσύνη. Τέλος, δεν προτείνεται η χρήση αντλίας ινσουλίνης στην εγκυμοσύνη

(Glyburide for the treatment of gestational diabetes :a critical appraisal. Diabetes Care 2007;30:S209-S213.)

## 5.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Όπως προκύπτει από τις έρευνες που αναπτύχθηκαν η εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει και την έγκυο και το έμβρυο. Αν αφηθεί ο σακχαρώδης διαβήτης της εγκυμοσύνης χωρίς θεραπεία αυξάνεται ο κίνδυνος να εμφανιστούν στην έγκυο επιπλοκές όπως το σύνδρομο προεκλαμψίας (αύξηση της πίεσης, οιδήματα, λεύκωμα στα ούρα), αύξηση του αμνιακού υγρού, πρόωρος τοκετός. Αντίστοιχα το πιο συχνό πρόβλημα στο έμβρυο είναι η μακροσωμία, δηλαδή μεγαλύτερη ανάπτυξη από ότι θα δικαιολογούσε η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η μακροσωμία οφείλεται στο ότι περνάει περισσότερο σάκχαρο από τη μητέρα, μέσω του πλακούντα, στο έμβρυο με αποτέλεσμα να μεγαλώνει πιο γρήγορα. Το μεγαλύτερο έμβρυο είναι πιθανόν να γεννηθεί νωρίτερα και να παρουσιάσει αναπνευστικά προβλήματα αφού οι πνεύμονες είναι από τα τελευταία όργανα που ωριμάζουν. Επιπλέον, ένα μεγάλο μωρό, πάνω από 4 κιλά, παρουσιάζει δυσκολίες στο τοκετό (δυστοκία) και συχνά χρειάζεται να γίνει καισαρική. Μωρά που γεννούνται από μητέρες με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη εγκυμοσύνης μπορεί να παρουσιάσουν το πρώτο 24ωρο πολύ χαμηλό σάκχαρο (υπογλυκαιμία), πολύ χαμηλό ασβέστιο (υπασβεστιαϊμία), αυξημένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα, αναπνευστικά προβλήματα και αργότερα ίκτερο. Οι μελέτες δείχνουν ότι παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με αρρυθμιστο ΣΔΚ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν αργότερα στη ζωή τους παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, πολυκυστικές ωοθήκες και σακχαρώδη διαβήτη.

Η κύηση έχει περιγραφεί ως «ένα παράθυρο στην μελλοντική υγεία μιας γυναίκας». Ο διαβήτης της κύησης αντιπροσωπεύει μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης γιατί τότε συνήθως μελετάμε για πρώτη φορά την ανοχή στη γλυκόζη μιας υγιούς γυναίκας. Αποτελεί λοιπόν ο διαβήτης της κύησης ένα «καμπανάκι» για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (>30%), μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου. Είναι απαραίτητος λοιπόν ο διαρκής επανέλεγχος μιας γυναίκας με ιστορικό, όχι μόνο αμέσως μετά την κύηση αλλά και σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες πριν την κύηση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2 και υπέρτασης ακόμα και αν η καμπύλη σακχάρου στην κύηση ήταν φυσιολογική. Η απώλεια βάρους και η διατήρηση φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος είναι το πρώτο βήμα για την πρόληψη.

Η περίοδος της εγκυμοσύνης αποτελεί μια μοναδική ευκαιρία για να επέμβουμε συμβουλευτικά και θεραπευτικά και να προλάβουμε χρόνιες νόσους που έχουν σοβαρό σωματικό και ψυχικό αντίκτυπο στη ζωή μιας γυναίκας αλλά και τεράστιες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε με την παρακάτω στρατηγική :

1) Προσδιορίστηκαν οι λέξεις κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα που χρησιμοποιήθηκαν με την γνωστή διαδικασία της σύζευξης ή διάζευξης (and – or ) στις κατάλληλες μηχανές αναζήτησης .

- Στην ελληνική γλώσσα αναζητήθηκε η βιβλιογραφία με βάση τις λέξεις : Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.), Σ.Δ. κύησης , Επιδημιολογία [(επίπτωση – επιπολασμός) και/ή/εάν/μη ηλικία εμφάνισης , φύλο ,φυλή, κατά την έναρξη ], παγκοσμίως , στην Ελλάδα, διαβήτης της κύησης , HbA1c ,κριτήρια γλυκαιμικού ελέγχου .
- Και αντίστοιχα στην αγγλική γλώσσα: Diabetes Mellitus (D.M.),gestational diabetes,diabetes mellitus in pregnancy, Epidemiology [( Incidence – prevalence ) and/or age onset, sex, race, diabetic ketoacidosis at onset ] in the world ,in Greece, HbA1c and/or glucose control.

2) Αναζητήθηκε η διεθνής και ελληνική βιβλιογραφία στο διαδίκτυο σε αντίστοιχες βάσεις δεδομένων.

Αρχικά έγινε χρήση της ιστοσελίδας της Βιβλιοθήκης του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και του Πανεπιστημίου Κρήτης:

(<http://www.libh.uoc.gr/>) και της ιστοσελίδας του ΠΑ.Γ.Ν.Η.

(<http://www.peragnh.gr>) προς αναζήτηση κυρίως βιβλίων .

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση [( basic) / (advanced) /( thesaurus) search ]μέσω της ιστοσελίδας της Βιβλιοθήκης ERIC (Education Resources Information Center ) ([www.eric.ed.gov](http://www.eric.ed.gov)) και χρήσης της ίδιας και ιστοσελίδων εκδοτικών οίκων .

Χρησιμοποιήθηκε η διεθνής βιβλιογραφική βάση MEDLINE της National Library of Medicine των Η.Π.Α. που είναι προσβάσιμη μέσω του PubMed στη διεύθυνση [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) . και διεκπεραιώθηκε αναζήτηση με MESH απλά και με χρήση and, not, or,if .

Χρησιμοποιήθηκε η πρόσβαση των δεδομένων της ελληνικής διαβητολογικής εταιρίας προς έλεγχο και αναζήτηση βιβλιογραφίας στα περιοδικά :

“Diabetes care” “Diabetes” “BMJ” “Diabetes Research and Clinical Practice” “Journal of Diabetes and its Complication ” και τέλος “The Lancet”

Προς ανεύρεση των λοιπών περιοδικών που περιείχαν ολόκληρα τα άρθρα που

επιλέχθηκαν χρησιμοποιήθηκε ο συλλογικός κατάλογος περιοδικών με αναζήτηση των περιοδικών και βιβλιοθηκών του Εθνικού Κέντρου Τεκμηρίωσης (<http://www.ekt.gr>).

Επίσης χρησιμοποιήθηκαν οι σελίδες των διεθνών οργανισμών που ασχολούνται με τον διαβήτη : American Diabetes Association , International Diabetes Federation , Juvenile Diabetes Research Foundation International , Children with Diabetes online Community , American Diabetes Association Journals , Diabetes Research Institute, Joslin Diabetes Center, CDC Diabetes Public Health Resource και World Health Organization καθώς και οι παρακάτω σύνδεσμοι :

<http://www.who.int/diabetes/en/>

<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=4>

<http://www.worlddiabetesday.org/>

Τέλος έγινε χρήση της ελληνικής βάσης δεδομένων Iatrotek on.line (<http://www.iatrotek.org>).

Βιβλία αναφοράς αποτέλεσαν τα : «Harrison's Principles of Internal Medicine»,εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε ,2007 , « Joslin's Diabetes Mellitus»14th Edition, Elliott Proctor Joslin, C. Ronald Kahn & Gordon C. Weir , 2004 και «Στρατηγικές στη διερεύνηση και αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη» Συγγραφέας: Συλλογικό Εκδόσεις: Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις Επιμελητής: Ηλίας Ν. Μυγδάλης

3) Μετά την συλλογή του υλικού αξιολογήθηκαν κριτικά οι μελέτες, τα ερευνητικά άρθρα και οι αναφορές από την διεθνή και ευρωπαϊκή βιβλιογραφία κυρίως και λιγότερο από την ελληνική.

Μεγάλο μέρος του υλικού στηρίζει την εργασία μελέτης των επιδημιολογικών δεδομένων και της ρύθμισης της νόσου του σακχαρώδη διαβήτη κύησης.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus (position statement). *Diabetes Care* 25(suppl 1): 594-596, 2002.
2. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S88 -S90, 2004
3. Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008;115:445-452.
4. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2009;373:1773-1779.
5. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*;36:522-537.
6. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:485-491.
7. C. R Kahn MD GCWM, George L King MD, Alan M Jacobson MD, Alan C Moses MD, Robert J Smith MD, ed. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*;33:S11-S61.
8. Carr C. A., CNM,DrPH. Evidence-based diabetes screening during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 46: 152-158, 2001.
9. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational Diabetes Mellitus Increases the Risk of Cardiovascular Disease in Women With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078-2083.
10. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *The Journal of Nutrition* 2003;133:1674S-1683S.
11. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070-2076.
12. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-

13. Colomiere M, Permezel M, Riley C, Desoye G, Lappas M. Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 2009;160:567-578.
14. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2007;66:447-453.
15. Coughlan M. T., Oliva K., Georgiou H. M., Permezel M. H., Rice G. E. Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diab Med* 18: 921-927, 2001.
16. Coustan D.R., MD. Making the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 99-105, 2000.
17. Crowe S. M., MD, Mastrobattista J. M., MD, Monga M., MD. Oral glucose test and the preparatory diet. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1052-1054, 2000.
18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2477-2486.
19. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabetic*
20. De Luca AKC, Nakazawa CY, Azevedo BC, Rudge MVC, De Ararijo Costa RA, Calderon IMP. Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2009;88:1036-1040.
21. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*
22. Gunter HT, I. Scharf, A. Wenzlaff, P. Maul, H. Hillemanns, P. Intrauterine fetal death in pregnancies of women with preconceptional and gestational diabetes mellitus and of women without glucose tolerance disorders. Results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210:193,199.
23. Guyton A, MD. *Φυσιολογία του ανθρώπου*. 1998, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα: 999-1001, 1003.
24. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2008;87:134-145.

25. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:568-573.
26. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*;340.
27. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2007;34:173-199.
28. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1991-2002.
29. IDF, 2011, *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311-21. Epub 2011 Nov 12.
30. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF. Therapeutic management of gestational diabetes. *Diabetes & Metabolism*;36:658-671.
31. Johns K OC, Mase R, Kreisman S, Tildesley H. Gestational diabetes mellitus outcome in 394 patients. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:122-7.
32. Jovanovic L., MD, Pettitt D.L., MD. Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA* 286(20): 2516-2518, 2001.
33. Karagiannis T EB, K Manolopoulos, K Paletas, and A Tsapas. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. *Hippokratia.* 2010;14:151-154.
34. Kautzky-Willer A.,Pacini G., Tura A. ET AL. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44: 164-172, 2001.
35. Kiltzmilller J.L., MD. Cost Analysis of Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 140-153, 2000.
36. Langer O., MD. Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 106-115, 2000.
37. Lapolla A, Dalfre MG, Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: Is it important? *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2009;19:674-682.,*Medicine* 2006;23:460-468.
38. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology* 2008;158:173-178.

39. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S251-S260.
40. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin Resistance and Preeclampsia in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:1995-2000.
41. Morisset A-S, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*;26:17-25.
42. Nicholson W BS, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205.
43. O'Sullivan E, Avalos G, O'Reilly M, Denedy M, Gaffney G, Dunne F. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*:1-6.
44. O'Sullivan JB MC. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE
45. Parikh RM, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Intensive glycemic control in diabetic pregnancy with intrauterine growth restriction is detrimental to fetus. *Medical hypotheses* 2007;69:203-205.
46. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *British Journal of Nutrition* 2010;104:775-787.
47. Pettitt D. J., MD. The 74-g Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes Care* 24(7): 1129, 2001.
48. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2009;22:293-299.
49. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23:199-203.
50. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2003-2015. Study. *Diabetes* 2009;58:453-459.
51. Schmidt M. I., MD, PhD, Duncan B. B., MD, PhD, Reichelt A. J., MD, PhD, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed with a 2-h 75g Oral Glucose

- Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 24(7): 1151-1155, 2001.
52. Shamsuddin K., Mahdy Z.A., Siti Rafiaah I., Jamil M.A., Rahimah M.D. Risk factor screening for abnormal glucose tolerance in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 75:27-32, 2001.
  53. Stephen J. McPhee, MD, Μουτσόπουλος Χ. Μ. Παθολογική Φυσιολογία. 2000, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα: 653-656, 786-790.
  54. TEST IN PREGNANCY. *Diabetes* 1964;13:278-85.
  55. The HSCRG. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)
  56. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity Reviews* 2009;10:194-203.
  57. Uvena-Celebrezze J, Catalano PM. The Infant of the Woman With Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000;43:127-139.
  58. Uvena-Celebrezze J., MD, Catalano P. M., MD. The Infant of the Woman With Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43(1): 127-139, 2000.
  59. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: The forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2008;21:149-157.
  60. Weijers R. N. M., PhD., Bekedam D. J., MD, Smulders Y. J., MD. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 25: 72-77, 2002.
  61. Weinert LcS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*;33:e97.
  62. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1980;646:1-80.
  63. Witkop CT ND, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113:206-17.
  64. Τούντας Χ.Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη. 1995. Εκδ. Επτάλοφος. Αθήνα: 154-156, 543-557, 572-574, 583.

65. Xiong X., Saunders L.D., Wang F.L., Demianczuk N.N. Gestational Diabetes Mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynecol Obstet* 75:221-228, 2001.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Συντομογραφίες

#### Ελληνικοί όροι

ΔΜΣ	δείκτης μάζας σώματος
ΚΤ	καισαρική τομή
MENN	μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών
ΣΔ1	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ΣΔΚ	σακχαρώδης διαβήτης της κύησης
ΦΤ	φυσιολογικός τοκετός

#### Ξενόγλωσσοι όροι

ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance in Pregnancy randomized trial
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
BMI	body mass index
CNGOF	French College of Gynaecologists and Obstetricians
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EFW	estimated fetal weight
GAD	antibodies against glutamic acid decarboxylase
GDM	gestational diabetes mellitus
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study
HbA <sub>1c</sub>	glycated haemoglobin A <sub>1c</sub>
HBGM	home blood glucose monitoring
HLA	Human Leukocyte Antigen
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
NDDG	National Diabetes Data Group
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPH	neutral protamine Hagedorn insulin
OGTT	oral glucose tolerance test
RDS	respiratory distress syndrome
WHO	World Health Organization

