

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
<< ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ >>
Διεύθυνση προγράμματος : Καθηγήτρια Καλανταρίδου

« ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ »

Μεταπτυχιακή Εργασία

Ματθαιολαμπάκη Σ. Φωτεινή

Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο << Αττικόν >>
Διευθύντρια : Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τον κ. Νικόλαο Παπαντωνίου Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας, τον κ. Δημήτριο Κασσάνο, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής Γυναικολογίας, τον κ. Χαράλαμπο Χρέλια, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής -Γυναικολογίας, τον κ. Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη ,Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας και τη κα Σοφία Καλανταρίδου Καθηγήτρια Μαιευτικής- Γυναικολογίας και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών , για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω τα μαθήματα και τις εργασίες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον κ Ιωάννη Γραμματικάκη, Επιμελητή Α της Μαιευτικής -Γυναικολογίας Κλινικής του Π.Γ.Ν «Αττικόν» για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του ,τόσο κατά τη διάρκεια των σπουδών όσο και κατά τη συγγραφή και διόρθωση του κειμένου.

Αφιερώνεται στους γονείς μου....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΑΦΙΕΡΩΣΗ.....	5
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ.....	11
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ-ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο -ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	17
1.1 Ορισμός- τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη.....	17
1.2. Ιστορική αναδρομή.....	18
1.3. Ομοιοστασία της γλυκόζης και δράση ινσουλίνης.....	21
1.3.1.Έκκριση ινσουλίνης.....	22
1.3.2. Δράση ινσουλίνης.....	22
1.3..2.1 Μεταβολισμό υδατανθράκων.....	22
1.3.2.2.Μεταβολισμό λίπους.....	23
1.3.2.3. Μεταβολισμός πρωτεϊνών.....	24
1.4. Ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης.....	25
1.4.1 Υπεργλυκαιμία.....	25
1.4.2 Υπογλυκαιμία.....	26
1.5 Πρόγνωση και διάγνωση αντισωμάτων στο σακχαρώδη διαβήτη.....	27
1.6 Διερεύνηση σακχαρώδη διαβήτη.....	28
1.6.1 Εξέταση ούρων.....	28
1.6.1.1 Γλυκόζη.....	28
1.6.1.2 Κετόνες.....	29
1.6.1.3Πρωτεΐνη.....	29
1.6.2 Εξέταση αίματος	30
1.6.2.1. Γλυκόζη.....	30
1.6.2.2. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	30
1.6.2.3.Δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	34
2. Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 1.....	34
2.1 Αιτιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	34
2.1.1 Γενετικοί- ανοσολογικοί παράγοντες Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1....	34
2.1.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	35
2.1.3. Διατροφή στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	35
2.1.4. Stress.....	35
2.1.5. Ανεπάρκεια της ινσουλίνης.....	35
2.2.Διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	36
2.3. Κλινική εικόνα Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	36
2.4. Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	39
3. Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	39
3.1. Αιτιολογικοί παράγοντες Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	39
3.1.1 Γενετικοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	39
3.1.2. Άλλοι παράγοντες (ηλικία ασθενους, κυηση, ενδομητρία υποθρεψια).....	40
3.2.Παθοφυσιολογία Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	41
3.3.Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	41
3.4. Κλινική εικόνα Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	42
3.5. Αντιμετώπιση Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	42
3.6 Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	45
4. Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη.....	45

4.1 Διαβητική κετοξέωση.....	45
4.1.1 Παθογένεια διαβητικής κετοξέωσης.....	46
4.1.2. Κλινική εικόνα διαβητικής κετοξέωσης.....	46
4.1.3 Εργαστηριακή εκτίμηση διαβητικής κετοξέωσης.....	47
4.1.4. Θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης.....	47
4.2 Χρόνιες επιπλοκές Σακχαρώδη διαβήτη.....	47
4.2.1 Οφθαλμικές Διαταραχές.....	47
4.2.1.1 Παθογένεια διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.....	48
4.2.1.2. κλινικές εκδηλώσεις διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.....	48
4.2.1.3. Διάγνωση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.....	49
4.2.2. Διαβητική νεφροπάθεια.....	49
4.2.3. Διαβητική νευροπάθεια.....	51
4.3 Υπογλυκαιμία.....	52
4.4 Γαλακτική Οξέωση.....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°	56
5,Η διαίτα στον Σακχαρώδη Διαβήτη.....	56
5.1. Δίαιτα για την πρόληψη και τη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη....	56
5.2 Ισορροπία ενέργειας και σωματικού βάρους.....	56
5,3 Υδατάνθρακες.....	57
5.4 Φυτικές ίνες.....	58
5.5. Πρωτεΐνες.....	58
5.6 Σακχαρόζη και άλλα απλά σάκχαρα.....	58
5.7 Διαιτητικό λίπος.....	58
5.8 Αντιοξειδωτικά θρεπτικά συστατικά , ιχνοστοιχεία και μέταλλα, αλάτι....	59
5.9 Οινόπνευμα.....	59
5.10 Γλυκαντικές ουσίες.....	59
5.11 Γλυκαιμικός δείκτης.....	60
5.12 Μεσογειακή διαίτα και Σακχαρώδη Διαβήτη.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6°	61
6 Άσκηση και Σακχαρώδης Διαβήτη.....	61
6.1 Άσκηση στην πρόληψη και αντιμετώπιση του Σακχαρώδους διαβήτη....	61
6.2 Άσκηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2.....	61
6,3,Άσκηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 1.....	61
6.4 Γενικές οδηγίες.....	62
ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ.....	63
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	67
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΗΣΗΣ-ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7°	69
7.1Παθοφυσιολογία της κύησης.....	69
7.1.1 Προγεστερόνη και οιστρογόνα.....	69
7.1.2. Ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπίνη και προλακτίνη.....	70
7.1.3. Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη.....	71
7.1.4 Λεπτίνη.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8°	73
8.Σακχαρώδη διαβήτη κύησης- GDM.....	73
81. Ορισμός.....	73
8.2. Παθοφυσιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης.....	74
8.3. Παράγοντες κινδύνου για GDM.....	74
8.4. Διαλογή και διάγνωση του GDM.....	75

8.5.1 Μεταβολισμός μητέρας -εμβρύου σε φυσιολογική κύηση.....	76
8.5.2. Μεταβολισμός μητέρας εμβρύου στο διαβήτη κύησης.....	76
8.6. Μητρική νοσηρότητα-επιπλοκές στο διαβήτη κύησης.....	77
8.6.1. Διαβητική κετοξέωση στη κύηση.....	77
8.6.2. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	78
8.6.2.1. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβήτη κύησης τύπου1.....	79
8.6.2.2. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβήτη κύησης τύπου2.....	79
8.6.2.3. Διαβήτη αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβήτη κύησης.....	79
8.6.3. Διαβητική νεφροπάθεια.....	80
8.6.4. Υπέρταση και διαβήτη κύησης.....	82
8.6.5. Διαβητική νευροπάθεια.....	82
8.6.6. Καρδιαγγειακή νόσος και κύησης.....	83
8.6.7.Ασυμπτωματική βακτηριουρία.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ^ο	84
9.1. Μαιευτικές επιπλοκές.....	84
9.2. Συγγενείς ανωμαλίες.....	84
9.3. Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου.....	86
9.4. Μεγάλα για την ηλικία κύησης έμβρυα.....	86
9.5.Μακροσωμία.....	87
9.6. Νεογνικά προβλήματα κατά και μετά τον τοκετό.....	89
9.6.1. Νεογνική υπογλυκαιμία.....	89
9.6.2. Νεογνική υπασβεστιαμία.....	89
9.6.3. Σύνδρομο αναπνευστική δυσχέρειας.....	90
9.6.4. Νεογνική πολυκυτταραιμία.....	90
9.6.5. Νεογνική υπερχολερυθριναιμία.....	90
9.6.6. Μακροσωμία νεογνού.....	90
9.6.7 Μαιευτική Παράλυση.....	91
9.6.8.Η θνητότητα στη διαβητική κύηση.....	91
9.7. Όψιμες επιπλοκές για το παιδί.....	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 ^ο	93
10. Κατευθυντήριες οδηγίες	93
10.1. Προγραμματισμός κύησης.....	93
10.2. Παράγοντες κινδύνου.....	93
10.3.Συστάσεις ενδοκρινολογικής εταιρείας.....	94
10.4 Αμερικανικές Συστάσεις για το διαβήτη.....	94
10.5. Προδιαβήτης και κύηση.....	96
10.6.1.Εργαστηριακός έλεγχος 1 ^{ου} τριμήνου.....	97
10.6.2. Εργαστηριακός έλεγχος 2 ^{ου} -3 ^{ου} τριμήνου.....	97
10.7. Υπερηχογραφία.....	98
10.8. Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	98
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 ^ο	99
11.1. Παρακολούθηση και αντιμετώπιση εγκύων με ΣΔ στη κύηση.....	99
11.2. Διαιτητική θεραπεία και άσκηση στο ΣΔ κύησης.....	100
11.2.1 Δίαιτα.....	100
11.2.2 Άσκηση.....	102
11.3. Θεραπεία με ινσουλίνη.....	105
11.3.1. Ινσουλίνη Lispro.....	106
11.3.2 Ινσουλίνη Aspart.....	107
11.3.3. Ινσουλίνη Gluciline.....	107
11.3.4. Ινσουλίνη Glargine.....	107

11.3.5. Ινσουλίνη Detemir.....	108
11.4. Χορήγηση ινσουλίνης-Δόσολογία.....	108
11.5. Αντλία ινσουλίνης.....	109
11.6. Γλιβενκλαμίνη.....	109
11.7. Μετφορμίνη.....	110
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12 ^ο	112
12. Περιγεννητική μαιευτική διαχείριση.....	112
12.1 Βιοφυσικό προφίλ εμβρύου.....	112
12.2. Αξιολόγηση της εμβρυικής ανάπτυξης.....	114
12.3. Χρόνος επιλογής τοκετού.....	114
12.4. Έλεγχος και αντιμετώπιση μετά τον τοκετό.....	116
12.5. Νεογνική φροντίδα.....	117
12.6. Θηλασμός και διαβήτη.....	118
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	121
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	125
SUMMARY.....	127
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	129
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	131

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΜΑΤΘΑΙΟΛΑΜΠΑΚΗ ΦΩΤΕΙΝΗ ΤΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Ημ.Γεν.:17-03-1980

Διευθ.Κατ.:Αγ. Βασιλείου 180 Περιστέρι

Mail:fai580@yahoo.gr

Τηλ.Επικοινωνίας:6984325117

Οικογ. καταστ.: Άγαμος

Τέκνα: Κανένα

ΓΝΩΣΕΙΣ-ΣΠΟΥΔΕΣ

- **Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών**
- Βαθμός πτυχίου 6,26
- Έτος απόκτησης πτυχίου 2011
- Ενεργή άδεια ασκήσεως επαγγέλματος
- **Πτυχίο Μαιευτικής ΑΤΕΙ Αθήνας**
- Βαθμός πτυχίου 7,58
- Έτος απόκτησης πτυχίου 2002
- Γνώση Η/Υ (ECDL-Word,Excel,Internet)
- Γνώση Αγγλικών-Ιταλικών

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ:

- Από τον 11-07-2014 μέχρι και σήμερα Ειδικευόμενη Ιατρός στην Α Παθολογική κλινική του ΓΝΑ Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ νοσοκομειακή μονάδα Αμαλία Φλέμιγκ για την απόκτηση ειδικότητας στην Παθολογία
- Τρίμηνη εκπαίδευση στο Διαβητολογικό Ιατρείο Νοσοκομειακής Μονάδας Αμαλία Φλέμιγκ 01/12/16-28/02/2017
- Την περίοδο 09-2013 έως 31-05-2014 ως Ιατρός χορηγήσεων σκιαγραφικών φαρμάκων στο τμήμα του αξονικού και μαγνητικού τομογράφου στον Όμιλο Βιοιατρικής
- Υπηρεσία υπαίθρου (αγροτικός ιατρός) 20-04-2012 έως 15-06-2013 στο ΚΥ Κρανιδίου(ΓΝ Ναυπλίου- Αργολίδα)
- Την περίοδο Ιανουαρίου-Ιουνίου 2010 , συμβασιούχος μαία στο μαιευτήριο ΙΑΣΩ στη ΜΕΝΝ,(Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών)
- Την περίοδο 26-03-2003 έως 10-07-2004 ως μαία στο μαιευτήριο ΙΑΣΩ τμήματα:
 1. Στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ)
 2. Στη Γυναικολογική πτέρυγα και κήσεων Υψηλού κινδύνου
 3. Στη Μαιευτική πτέρυγα
- Πρακτική άσκηση ως Μαία στο ΓΝΑ Αλεξάνδρα την περίοδο 01-04-2002 έως 29-02-2002
- Στη διάρκεια της πρακτικής άσκησης ως μαία εκτέλεσα 56 φυσιολογικούς τοκετούς εκ των οποίων ο ένας ήταν δίδυμος κύηση, εργαλειοδοσία τόσο σε φυσιολογικούς τοκετούς όσο και σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

- Κατά την εκπαίδευση μου ως μαία στο Κέντρο Υγείας συμμετείχα σε μαθήματα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης σε μαθητές λυκείου
- Παρακολούθηση ενός κύκλου μαθημάτων Ψυχοπροφυλακτικής στο ΓΝΑ Αλεξάνδρα, την περίοδο της πρακτικής άσκησης

ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ ,ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟΥ ΜΕ ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, Σύγχρονη Ιατρική Ενημέρωση CMJ 2018/τόμος 4/τεύχος 4 σελ:218-223
- ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ ,ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟΥ ΜΕ ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, παρουσίαση Poster στο 44^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 09-12/05/2018 Αθήνα
- Προφορική παρουσίαση κλινικού περιστατικού, ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΜΕΝΟΥ ΜΟΡΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Διαβητικού Ποδιού 01-04-2018 Αθήνα
- Προφορική παρουσίαση κλινικού περιστατικού . 4ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Εταιρείας Μελέτης ΟΔΗΓΟΣ ΦΟΡΤΗΓΟΥ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΑΤΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (2ο Συνέδριο Ποδιατρικής –Ποδολογίας 7-8/10/2017 Αθήνα.
- Προφορική παρουσίαση κλινικού περιστατικού ασθενούς με Διαβητικό πόδι 4^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού 02-05-2017 Θεσσαλονίκη.
- Προφορική παρουσίαση κλινικού περιστατικού σε ασθενή με διαβητικό πόδι 19^η Πανελλήνια Διημερίδα Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού με θέμα Διαβητικό πόδι : Έλκη στα κάτω άκρα – πρόληψη ακρωτηριασμών 14-16 Οκτωβρίου 2016 Καστοριά
- Πτυχιακή εργασία Μαιευτικής ΑΤΕΙ με τίτλο :<< Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου>> με εισηγητή τον Κ Τσαμανή Μαιευτήρα Γυναικολόγο. Βαθμός εργασίας 9,5, έτος 2002

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- 44^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 09-12/05/2018 Αθήνα Ξεν. Divani Caravel
- 16^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία 14-17/03/2018 Αθήνα Ξεν. Hilton
- 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού 01-04/2018 Αθήνα Ξεν. Crown Plaza
- 2^ο Συνέδριο Ποδιατρικής-Ποδολογίας 07-08/10/2017 Αθήνα Ξεν. Royal Olympic
- <<Σύγχρονη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων>> Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακής Υγείας 24-26/03/2017 Αράχωβα
- 15^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. 15-18/2017 Αθήνα
- 6^ο Πανελλήνιο Κλινικό Φροντιστήριο Ενδοκρινικών Παθήσεων (Ελληνική Εταιρεία Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας) 17-19/2017 Αθήνα

- 4^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού 02-05/2017 Θεσσαλονίκη
- 19^η πανελλήνια Δημερίδα ,Εταιρία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού- 14-16/10/2016 Καστοριά
- 42^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14/05/2016 Αθήνα
- <<Screening στη Κύηση>> . Ελληνική Εταιρία Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία. 19-20/03/2016 Αθήνα
- <<Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών>>. Ινστιτούτο μελέτης και έρευνας και εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα. 05/03/2016 Αθήνα
- Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης , Ελληνικής Εταιρία Υπέρτασης 03-05/03/2016 Αθήνα
- <<Θρόμβωση και αντιπηκτική αγωγή κατά την κύηση>>,23/06/2015 Αθήνα
- <<Διατήρηση της γονιμότητας σε καρκίνο του μαστού>> 10/02/2015 Αθήνα
- Εξατομικευμένες τεχνικές στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας 20/01/2015 Αθήνα
- <<Αποτυχία στην εξωσωματική γονιμοποίηση>> 16/12/2014 Αθήνα
- 10^η Διακλινική Ιογενείς Περιγεννητικές Λοιμώξεις 06/12/2014 Αθήνα
- <<Ορμόνες και γυναίκα από την Εφηβεία έως την ενήλικη ζωή και την Εμμηνόπαυση>> . Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού Αρεταίειον .Αθήνα 07/11/2009
- Τα νεότερα στην Παθολογία 23-25/2007 Πάτρα
- 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας 25-28/05/2006 Πάτρα
- Το Υπερκίνητικό Παιδί και οι δυσκολίες του στη μάθηση και στη συμπεριφορά 11/11/2000
- 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Aids , Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπιση του Aids Αθήνα 02-04/11/2000

ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Συμμετοχή στις δράσεις για την ευαισθητοποίηση και ενημέρωση των πολιτών σε θέματα σωστής διατροφής , πρόληψης και αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη. Πλαίσιο δράσεων ΓΝΑ Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ)

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ -ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μεταβολική ασθένεια ή αλλιώς χαρακτηριζόμενη ως ένα μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης της τιμής του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, είτε ως αποτέλεσμα μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω μειωμένης ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος της ινσουλίνης(1)(38). Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας, είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της γλυκόζης που λαμβάνεται από τις τροφές, στο εσωτερικό των κυττάρων. Η έλλειψη της προσβάλλει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών και προκαλεί σημαντική διαταραχή στην ομοιόσταση ύδατος και ηλεκτρολυτών. Όταν το πάγκρεας δεν εκκρίνει την απαιτούμενη συγκέντρωση ινσουλίνης στο αίμα, έχει ως συνέπεια η γλυκόζη που προσλαμβάνεται από τις τροφές δεν εισέρχεται στα κύτταρα, ώστε να έχουν την απαραίτητη ενέργεια για τη λειτουργία τους, με συνέπεια την παραμονή της στο αίμα, την αύξηση των επιπέδων της και άρα την εκδήλωση της νόσου.(1)(26)

Η κύρια έκφραση του σακχαρώδους διαβήτη είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Υπάρχει μια συνεχής αλληλουχία των επιπέδων της γλυκόζης, μετά εκείνων που θεωρούνται φυσιολογικά επίπεδα και εκείνων που θέτουν τη διάγνωση του διαβήτη. Οι ενδιάμεσες αυτές καταστάσεις μεταξύ της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και του σακχαρώδους διαβήτη έχουν κατηγοριοποιηθεί είτε ως Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη (ΔΑΓ) είτε ως Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (ΔΝΓ). Η ΔΑΓ και η ΔΝΓ δεν είναι ισοδύναμες μεταβολικά και είναι ευνόητο, ότι μπορεί να υπάρχει μεμονωμένη διάγνωση ΔΑΓ ή ΔΝΓ σε ένα άτομο, αλλά είναι δυνατό να συνυπάρχουν και οι δύο διαταραχές στον ίδιο άνθρωπο.(1)(26)

Η ΔΑΓ και η ΔΝΓ, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία και την Αμερικανική Εταιρία ενδοκρινολόγων ονομάζονται προδιαβήτη και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας διαταραγμένη ομοιοστασία της γλυκόζης. Και οι δύο αυτοί παράγοντες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη καθώς και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(22)

Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές, στην εξελικτική πορεία της πολυστηματικής αυτής νόσου, συνδυάζονται με μακροαγγειοπάθεια (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και μικροαγγειοπάθεια (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια και διαβητική νευροπάθεια). Οι σοβαρές αυτές εκδηλώσεις αναγνωρίζονται ως « επιπλοκές » του διαβητικού συνδρόμου και σήμερα υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η έγκαιρη αποκατάσταση συνθηκών ευ γλυκαιμίας προφυλάσσει το διαβητικό ασθενή από αυτές ή τουλάχιστον απομακρύνει το χρόνο εγκατάστασης τους ή την εξέλιξη των πρώιμων βλαβών.(22)(26)(36)

Ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε τρεις κύριες μορφές της νόσου

Διαβήτης τύπου 1. Ο διαβήτης τύπου 1 ή ο παλαιότερα ονομαζόμενος ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (insulin-dependent) αποτελεί το 5-10 % των διαγνωσμένων περιπτώσεων και εμφανίζεται κατά κανόνα σε άτομα νεαρής ηλικίας. Ο τύπος αυτός διαβήτη δεν είναι κληρονομικός και προκαλείται από την αδυναμία των παγκρεατικών κυττάρων να παράγουν ινσουλίνη. Συνέπεια να απαιτείται καθημερινή χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης για να αποφευχθούν επιπλοκές όπως η

κετοξέωση, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα θνητότητας σε νεαρά άτομα που πάσχουν από τη νόσο.(38)

Διαβήτης τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αποτελεί περίπου το 90 % των διαγνωσμένων περιπτώσεων και σε αντίθεση με το διαβήτη τύπου 1 εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικα άτομα. Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζει ένα βαθμό κληρονομικότητας, ο οποίος σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως η έλλειψη φυσικής άσκησης και η παχυσαρκία επιτείνει την εμφάνιση και εκδήλωση του. Ο έλεγχος του βάρους του ασθενούς μέσω φυσικής άσκησης και διαίτας αποτελεί βασικό στοιχείο της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά με τη πάροδο του χρόνου, όσο εξελίσσεται η νόσος, η λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων μειώνεται, οπότε κρίνεται αναγκαία η χορήγηση ινσουλίνης ή per os αντιδιαβητικών παραγόντων.(38)

Διαβήτης κύησης. Αυτός ο τύπος διαβήτη είναι κάθε βαθμός διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη, που εκδηλώνεται ή πρωτοεμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο ορισμός αυτός ισχύει ανεξάρτητα εάν χρησιμοποιείται ινσουλίνη ή μόνο δίαιτα για θεραπεία και εάν η διαταραχή επιμένει ή όχι μετά την κύηση. Στους παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση του περιλαμβάνονται το ιστορικό της νόσου και η παχυσαρκία.(26)(38)

Συμφώνα με το WHO(2003) υπάρχουν και άλλοι σπανιότεροι τύποι διαβήτη, σε ποσοστό 1-2 % των διαγνωσμένων περιπτώσεων. Αιτίες εμφάνισης των συγκεκριμένων τύπων είναι συγκεκριμένα γενετικά σύνδρομα, χειρουργικές επεμβάσεις, φάρμακα, μολύνσεις καθώς και διάφορες άλλες ασθένειες

Η νόσος αποτελεί μια από τις σημαντικότερες χρόνιες παθήσεις με ιδιαίτερη συμβολή στο φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητας μιας χώρας. Αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (international diabetes federation) και συγκαταλέγεται στα χρόνια νοσήματα χαρακτηριζόμενη και ως « αόρατη» επιδημία της οποίας η φύση και οι επιπλοκές συνεπάγονται μ' ένα υπέρογκο κόστος διαχείρισης και καταπολέμησης.(1)(38)

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χρειάζεται συνεχή ιατρική φροντίδα από τη πλευρά του ασθενούς (αυτοδιαχείριση, εκπαίδευση και υποστήριξη) για να προληφθούν οξείες επιπλοκές και να μειωθεί ο κίνδυνος μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Οι συστάσεις περιλαμβάνουν προ συμπτωματικό έλεγχο, διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις που είναι γνωστό ή πιστεύεται ότι επηρεάζουν ευμενώς τα συμβάματα υγείας των ασθενών με διαβήτη. Κάθε τι που μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη ή να επιβραδύνει το ρυθμό εξέλιξης των επιπλοκών της νόσου αποτελεί παρέμβαση μεγάλης ωφέλειας τόσο για τη μείωση των δαπανών όσο και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών. Τόσο τα κλινικά όσο και τα οικονομικά οφέλη, από την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του διαβήτη είναι τεράστια, επειδή ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών, μειώνεται η νοσηρότητα- ανάγκη νοσηλείας, αυξάνεται η επιβίωση των διαβητικών τύπου 2.(4)

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης εδώ και 3500 χρόνια απασχολεί την ιατρική κοινότητα. Η ιστορία της νόσου αποτελεί ιδιαίτερα χαρακτηριστικό παράδειγμα της επίμονης και ασταμάτητης προσπάθειας της επιστήμης, για την ανακάλυψη της αλήθειας, την ανακούφιση του αρρώστου από τον πόνο και την αποκατάσταση της υγείας του.

Η ιστορία της νόσου και η εξέλιξη των γνώσεων μας στην αντιμετώπιση διακρίνονται σε τέσσερις μεγάλες εποχές ή περιόδους.(5)(19)

- Η περίοδος της κλινικής αναγνώρισης
- Η περίοδος της βιοχημικής αναγνώρισης
- Η περίοδος ανακάλυψης της ινσουλίνης
- Η περίοδος της εξέλιξης των σκευασμάτων ινσουλίνης

Εποχή πρώτη : « εποχή της κλινικής αναγνώρισης του Σακχαρώδους Διαβήτη»

Το πρώτο γραπτό τεκμήριο στο οποίο αναφέρονται κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου είναι αιγυπτιακό, γνωστό ως Πάπυρος Ebers και χρονολογείται στο 1500 π.Χ.. Στο χειρόγραφο αυτό έγγραφο ο διαβήτης αναφέρεται και περιγράφεται ως « νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους αλλά με λιποσαρκία» (δηλ. περιγράφεται ως νόσος φθοράς)(5)

Η πρώτη αναφορά της νόσου ως «Διαβήτη» είναι ο Αρεταίος, (περίπου 120-200 μ Χ) . Ο Αρεταίος δίνει στη πάθηση το όνομα «Διαβήτης» από το ρήμα «διαβαίνω», αναφερόμενος έτσι σε ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου την πολυουρία (ο όρος «Διαβήτης» σημαίνει πως το νερό που ακατάπαυστα πίνει ο άρρωστος εξαιτίας του έντονου αίσθηματος δίψας που έχει, «διαβαίνει» σαν μέσα από ένα σιφώνιο, αναλλοίωτο). Μέχρι τότε ο διαβήτης είχε άλλο όνομα. Τον ονόμαζαν «Δίψα» ή «Δίψακο» από το όνομα ενός φιδιού που με το δάγκωμα του προκαλούσε ακατάσχετη δίψα και είχε θεωρηθεί ως πιθανό αίτιο της πάθησης.(5)(19)

Η περιγραφή του διαβήτη από τον Αρεταίο (στο βιβλίο του « Περί Αιτιών και Σημείων Οξέων και Χρόνιων Παθών» είναι εντυπωσιακή η περιγραφή των κυριότερων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου : «ο Διαβήτης είναι μια εντυπωσιακή νόσος και όχι από τις οι συνηθισμένες στον άνθρωπο. Χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων , αποβάλλονται με τα ούρα. Τα νεφρά και η κύστη αποβάλλουν ασταμάτητα και σε μεγάλα ποσά ,ούρα. Η δίψα είναι αχαλιναγώγητη. Η φύση της νόσου είναι χρόνια , αν και ο άρρωστος δεν επιζεί επί πολύ , γιατί η νόσος πλήρως εξελιχθεί, γρήγορα έρχεται ο μαρασμός και θάνατος.(απόσπασμα από το « ΠΕΡΙ ΔΙΑΒΕΤΕΩ»)(5)

Το 2 μ. Χ. αιώνα ο Γαληνός αναπτύσσει την άποψη ότι ο διαβήτης προκαλείται από κάποια νεφρική «αδυναμία» και για αυτό το λόγο ότι πίνει ο άρρωστος απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Κατά τον P.M. Allen στην ιστορική ανασκόπηση του για τον διαβήτη η εσφαλμένη αντίληψη του Γαληνού , καθυστέρησε την πρόοδο για την κατανόηση του αιτιολογικού υποστρώματος του διαβήτη, κάπου 1500 χρόνια.(5)

Ο κινέζος ιατρός Τσανγκ Τσονγκ-Κινγκ περιγράφει το 200 μ.Χ. το διαβήτη ως «νόσο της δίψας», ενώ το 600 μ.Χ. ένας ιστορικός συγγραφέας αναγνωρίζει την τριάδα των συμπτωμάτων : πολυφαγία, πολυδιψία, πολυουρία. Στις Ινδίες ο διαβήτης είναι γνωστός από τον Susruys(έναν συγγραφέα Hindou, 6^{ος} αιώνα μ.Χ.) ως νόσος με «μελώδη ούρα»(honey-urine disease). Ο ίδιος συγγραφέας αναγνωρίζει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δοθιήνωσης και φυματίωσης ως επιπλοκές του διαβήτη(5).

Τον 6^ο μ.Χ. αιώνα αναγνωρίζεται πλέον ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου, ενώ 3 αιώνες μετά γίνεται αναφορά στη διαβητική γάγγραινα από τον άραβα ιατρό Avicenna(980-1037 μ.Χ.) . Στον ίδιο ιατρό αποδίδεται η πρώτη υπόθεση της νευρικής φύσης της νόσου καθώς και τη συμμετοχή του ήπατος στην εξέλιξη της.(5)(19)

Εποχή δεύτερη: «εποχή της βιοχημικής αναγνώρισης του σακχαρώδη διαβήτη»

Ύστερα από πέντε αιώνες αδράνειας ο Παρακέλσος (1493-1541 μ. Χ.), διαπιστώνει ότι ύστερα από εξάτμιση των ούρων των διαβητικών, απομένει ένα στέρεο υπόλειμμα, το οποίο θεωρεί ότι είναι «άλας». Ενώ 150 χρόνια μετά ο άγγλος ιατρός Thomas Willis(1621-1675) ανακαλύπτει ότι τα διαβητικά ούρα είναι «σε υπέροχο βαθμό γλυκά, σα να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη» και προσθέτει το όνομα <<Σακχαρώδης >> στο διαβήτη (Diabetes Mellitus) και περιλαμβάνει την εξέταση των ούρων ως μέρος του ποιοτικού προσδιορισμού τους. Ο ταυτισμός όμως της γλυκιάς ουσίας των ούρων γίνεται μετά από 100 και περισσότερα χρόνια το 1775, από τον Άγγλο Matthew Dobson. Το 1783, ένας ακόμη άγγλος ιατρός, ο Thomas Caley, δίνει την πρώτη περιγραφή διάγνωσης του « Σακχαρώδη Διαβήτη» με βάση τη διάγνωση της σακχαουρίας. Το 1788 ο Cawley, από νεκροτομικό υλικού διαβητικού διαπιστώνει ότι το πάγκρεας του είναι διαφορετικό από το πάγκρεας φυσιολογικών ατόμων. Ανακοινώνει την παρατήρηση του, όμως δε τη συσχετίζει με το διαβήτη ,χάνοντας έτσι την ευκαιρία να αποδειχθεί ο ρόλος του παγκρέατος στην εκδήλωση της νόσου. Το 1815 , ο M. Chelreul αποδεικνύει ότι το σάκχαρο των ούρων είναι γλυκόζη, ομοιάζουσα με τη γλυκόζη των σταφυλιών. Την ίδια εποχή ο Claude Bernard δεικνύει την πιθανότητα της «νευρικής γλυκοζουρίας» , προκαλώντας υπεργλυκαιμία, διεγείροντας με βελόνα του εδάφους της 4^{ης} κοιλίας του εγκεφάλου. Επίσης καθόρισε το επίπεδο απέκκρισης της γλυκόζης από τα νεφρά (« νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης) αποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό ότι η γλυκόζη απεκκρίνεται με τα ούρα, είτε όταν η συγκέντρωση της στο αίμα είναι σε υψηλά επίπεδα, είτε όταν ο «νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης είναι πολύ χαμηλός (« νεφρική γλυκοζουρία »)(5)(19)

Εποχή Τρίτη : εποχή της ανακάλυψης της ινσουλίνης

Από τα τέλη του 18^{ου} αιώνα εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις για τη συσχέτιση του διαβήτη με το πάγκρεας. Οι μέχρι τότε θεωρίες συσχετίζουν το διαβήτη με νόσος του αίματος, του στομάχου, των πνευμόνων, του ήπατος ή ακόμη του νευρικού συστήματος. Το 1870 ο γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard , εκφράζει την άποψη ότι το αίτιο του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να απομακρύνονται οι έρευνες της εποχής για 20 ακόμη χρόνια από το όργανο που κρύβει τη λύση του προβλήματος. Ένα μόλις χρόνο πριν από τα πειράματα του Bernard, ένας φοιτητής της ιατρικής του Βερολίνου ο Paul Langerhans, εντοπίζει κάποιους «σωρούς κυττάρων» στο πάγκρεας κουνελιού αλλά δε κάνει καμία υπόθεση για την πιθανή λειτουργία τους. Δημοσιεύει μόνο τα ευρήματα του σε ένα σύντομο άρθρο. Αυτοί οι «σωροί» κυττάρων ονομάζονται σήμερα «νησίδια του Langerhans». Το 1889 , στο Στρασβούργο, δύο ιατροί, ο Oscar Minkowski(1858-1931) και ο Joseph von Mering(1849-1908) κατάφεραν και αφαίρεσαν το πάγκρεας από έναν σκύλο και προκάλεσαν την τυπική εικόνα του διαβήτη, όπως εκδηλώνεται στον άνθρωπο. Αναφέρεται στην εργασία τους : «μετά την πλήρη αφαίρεση του παγκρέατος, τα σκυλιά γίνονται διαβητικά. Δεν είναι θέμα γλυκοζουρίας, εδώ πρόκειται για ένα γνήσιο σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος είναι ταυτόσημος με την πιο βαριά μορφή της νόσου στον άνθρωπο». Το ερώτημα που τέθηκε ,είναι ποιο τμήμα του παγκρέατος εμπλέκεται στο διαβήτη; Μετά τη δημοσίευση αυτών των αποτελεσμάτων ,ένας γάλλος ιστολόγος «ξεθάβει» την εργασία του Langerhans και εκφράζει την άποψη ότι η απουσία των κυτταρικών αυτών «σωρών» από το πάγκρεας είναι υπεύθυνη για την εγκατάσταση του διαβήτη. Για τα επόμενα 30 χρόνια περίπου 400 ερευνητές επικεντρώνονται πλέον στην ανακάλυψη της «αντιδιαβητικής ουσίας» των νησιδίων του Langerhans. Στις αρχές του 1922 , οι καναδοί ερευνητές Frederick Banting και Charles Best ύστερα από μια πυρετώδη πειραματική εργασία και με την υποστήριξη του J.J.R. Macleod και J.B. Collip ,χρησιμοποιούν το εκχύλισμα τους την

«ινσουλίνη» στον Leonard Thompson , ένα δεκατετράχρονο διαβητικό παιδί, που κυριολεκτικά μετά την χορήγηση της ινσουλίνης αναστήθηκε. Η εποχή της ινσουλίνης αρχίζει και μέσα στα επόμενα δύο χρόνια από την ανακάλυψη της ,ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης , παύει να είναι η χωρίς εξαίρεση θανατηφόρος νόσος. Η αμερικάνικη εταιρεία Eli Lilly ανέλαβε την εμπορική παραγωγή της ινσουλίνης και μέσα σε ένα χρόνο ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες. Στα τέλη του 1923 , οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ για την ανακάλυψη τους.(5)(19)

Εποχή τέταρτη : η εξέλιξη των σκευασμάτων ινσουλίνης

Η εξέλιξη προχώρησε με σχετικά γρήγορα βήματα. Στα 1935 , ο H.C. Hagerdon (Δανία) , παρασκεύασε το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης, την Πρωταμινική Ψευδαργγούχο ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin). Το 1946 , ο Hagedorn, παρασκεύασε την NPH (Ισοφανική Ινσουλίνη), σε συνεργασία με την εταιρεία Nordisk. Το 1951, ο K.Hallas Moller, σε συνεργασία με την εταιρεία Novo της Δανίας , παρασκεύασε τα εναιωρήματα της ψευδαργγούχου ινσουλίνης με τα οποία επιτεύχθηκε η δημιουργία σκευασμάτων με διάφορη διάρκεια δράση (ινσουλίνες Semilente, Ultralente και Lente). Στη δεκαετία του 1970, εμφανίστηκαν τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης. Μέχρι το 1970 υπήρχαν ακόμη προσμίξεις στην ινσουλίνη, της τάξεως των 10000 μερών ανά εκατομμύριο. Στη δεκαετία του 1970, τα σκευάσματα υψηλής καθαρότητας (μονοσύστατες ινσουλίνες)αντικατέστησαν τις παραδοσιακές. Το 1968, κατορθώθηκε ο προσδιορισμός της δομής του μορίου της ινσουλίνης και καθορίστηκε η σειρά των αμινοξέων της. Έτσι διαπιστώθηκε ότι η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα, ενώ της χοίρειας στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (αμινοξύ 30, αλανίνη αντί θρεονίνης)(5)

1.3 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Οι διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του 24ωρου είναι σχετικά μικρές(70-150mg/dl). Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται σταθερή παροχή ενέργειας για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποφεύγονται οι συνεχείς πτώσεις και αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα ,κάτι που θα δημιουργούσε πρόβλημα στη λειτουργία των κυττάρων.

Η ινσουλίνη είναι η πιο σημαντική ορμόνη του μεταβολισμού. Επιτρέπει τη φυσιολογική ομοιοστάση της γλυκόζης, με την έκκριση της ινσουλίνης και με την ικανότητα της να ρυθμίζει την παραγωγή και την κατανάλωση της γλυκόζης από τους ιστούς. Σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης παίζουν και αντι-ινσουλινικές ορμόνες (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) , η δράση των οποίων ανταγωνίζεται την δράση της ινσουλίνης. Η μη ισορροπία μεταξύ αυτών των ορμονών διαταράσσει την ομοιοστασία της γλυκόζης. Περιπτώσεις που μπορεί να συμβεί : α) όταν αυξηθεί η έκκριση της ινσουλίνης ή αυξηθεί η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης(οι περιπτώσεις αυτές ευνοούν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας , όπως πχ στο ινσουλίνωμα ή τη νόσο του Addison ,όπου μειώνεται η έκκριση κορτιζόλης) , β) όταν μειωθεί η έκκριση ινσουλίνης ή μειωθεί η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης(στις περιπτώσεις αυτές έχουμε την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, όπως στο σακχαρώδη διαβήτη)(38)(26)

1.3.1 ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος σαν προ ινσουλίνη, η οποία διασπάται πριν την έκκριση της σε ινσουλίνη και C- πεπτίδιο. Μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος αρχικά στο ήπαρ και στη συνέχεια στους περιφερικούς ιστούς για μεταβολισμό. Οπού ασκεί τη δράση της αφού συνδεθεί με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι ο κύριος ρυθμιστή έκκρισης της, αυξήσεις της τάξης ακόμα και των 10 mg/dl είναι ικανές να τη διεγείρουν. Η φράση της και η παραγωγή της στη φυσιολογική ανοχή της γλυκόζης προϋποθέτει δύο φάσεις: α) την «πρώτη» (οξεία) φάση η οποία εξασφαλίζει την έγκαιρη αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος και τη β) τη «δεύτερη» φάση η οποία είναι συνέχεια της πρώτης και διαρκεί όσο το υπεργλυκαιμικό ερέθισμα. Η πρώτη είναι πιο σημαντική και έχει καθοριστικό ρόλο στο περιορισμό της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Τη δράση της γλυκόζης στην έκκριση της ινσουλίνης μιμούνται τα αμινοξέα (πχ αργινίνη), τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα κετονικά σώματα. Διεγερτική δράση έχουν και πεπτίδια (όπως πχ το GIP (Gastric Inhibitory Peptide) και το GLP Glucagon Like Peptide) τα οποία εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το παρασυμπαθητικό διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης(η ατροπίνη την αναστέλλει), ενώ το συμπαθητικό σύστημα ασκεί διπλή δράση : αναστολή μέσω α-αδρενεργικών υποδοχέων και διέγερση μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων. Η έκκριση ινσουλίνης ρυθμίζεται και από την τοπική συνεργασία των β-κυττάρων με τα α- κύτταρα(εκκρίνουν γλυκαγόνη) και τα δ – κύτταρα (εκκρίνουν σωματοστατίνη) στα παγκρεατικά νησίδα. Η ινσουλίνη αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης.(26)(37)(38)

Η ινσουλίνη μετά την έκκριση της μεταφέρεται με το αίμα στους τόπους δράσεις της, χωρίς να είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Η αποδόμηση της γίνεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ(60-80 % της εκκρινόμενης από τα β-κύτταρα ινσουλίνης) και λιγότερο στους νεφρούς(10-20%) τους μύες και το λιπώδη ιστό(10-20%) η αποδόμηση της ινσουλίνης γίνεται στο εσωτερικό του κυττάρου από πρωτεολυτικά ένζυμα, μετά τη σύνδεση τους στους ειδικούς υποδοχείς. Το στάδιο της αποδόμησης αποκτά ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία όταν αυξάνεται (πχ στον υπερθυρεοειδισμό) ή μειώνεται(πχ παχυσαρκία). Στη δεύτερη περίπτωση, μείωση του ρυθμού αποδόμησης της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ποσού ινσουλίνης που εισέρχεται στην κυκλοφορία μετά την έκκριση, που συμβάλλει στη δημιουργία υπερινσουλιναιμίας και ανάπτυξη αντίστασης (δευτεροπαθούς) των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. (38)

1.3.2.ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

1.3.2.1 Μεταβολισμό υδατανθράκων

Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης στο μυϊκό και λιπώδη ιστό και αύξηση της γλυκόλυσης

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη σύνδεση της γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη με ειδικές πρωτεΐνες (μεταφορείς γλυκόζης GLUT) και την απελευθέρωση της μόλις περάσει στο εσωτερικό. Ανάλογα με τον ιστό έχουν απομονωθεί διάφορα είδη τέτοιων μεταφορέων (GLUT1- GLUT11) . στους ινσουλινोεξαρτώμενους ιστούς(μυϊκό και λιπώδη) υπάρχουν κυρίως δύο, ο GLUT1 ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη βασική – μη ινσουλινοεξαρτώμενη- μεταφορά γλυκόζης και ο GLUT4 ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά γλυκόζης όταν τα

επίπεδα ινσουλίνης αυξάνονται(πχ μετά το γεύμα). Η δράση της ινσουλίνης είναι σημαντική στη μεταφορά της γλυκόζης για την κυτταρική επιβίωση και βρίσκεται πάντα μειωμένη σε καταστάσεις αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη(πχ σακχαρώδη διαβήτη 2 ή αν αυξηθούν τα επίπεδα των αντι-ινσουλινικών ορμονών στο αίμα)(38)(26)

Αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου στο μυϊκό και στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ

Η γλυκόζη αποτελεί σημαντικό καύσιμο των ιστών και ιδιαίτερα στον νευρικού και για το λόγο αυτό η ύπαρξη αποθεμάτων στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιβίωση. Η γλυκόζη αποθηκεύεται στον οργανισμό με τη μορφή γλυκογόνου. Μετά από πολύωρη νηστεία ή μετά από άσκηση, οι ιστοί χρησιμοποιούν γλυκόζη από το γλυκογόνο του ήπατος και των μυών αντίστοιχα, με αποτέλεσμα τη μείωση των αποθεμάτων του.

Η σύνθεση του γλυκογόνου αρχίζει με το σχηματισμό του γλυκοζο-6-φωσφορικού. Στο ήπαρ το γλυκοζο-6-φωσφορικό προέρχεται : α) από τη γλυκόζη που εισέρχεται στα κύτταρα και φωσφορυλιώνεται με τη βοήθεια της «γλυκοκινάσης» και β) από το μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος, αμινοξέων και γλυκερόλης με τη μεταβολική οδό της γλυκονεογένεσης. Στους μύες προέρχεται αποκλειστικά από τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης με τη βοήθεια της εξοκινάσης. Το γλυκοζο-6-φωσφορικό μέσα από μια σειρά αντιδράσεων προσκολλάται τελικά στην αλυσίδα του γλυκογόνου με τη βοήθεια του ενζύμου «συνθετάση». Η δραστηριότητα της συνθετάσης στα ηπατικά κύτταρα επηρεάζεται κυρίως από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της γλυκόζης, ενώ η ινσουλίνη δε φαίνεται να έχει άμεση δράση. Αντίθετα, η δραστηριότητα της συνθετάσης στα μυϊκά κύτταρα επηρεάζεται από την ινσουλίνη και τα επίπεδα του ήδη υπάρχοντος γλυκογόνου(αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και μειωμένα επίπεδα γλυκογόνου αυξάνουν τη συγκέντρωση της δραστικής μορφής του ενζύμου)(26)

Μείωση της διάσπασης γλυκογόνου(γλυκογονόλυσης) και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ.

Η ινσουλίνη αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μειώνοντας το ρυθμό της γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης

Γλυκογονόλυση : το ηπατικό γλυκογόνο αποτελεί άμεση πηγή ενέργειας στους ιστούς όταν οι ανάγκες το επιβάλλουν. Νηστεία , άσκηση, υπογλυκαιμία είναι μερικές από τις καταστάσεις στις οποίες , το ηπατικό γλυκογόνο είναι υπεύθυνο για την παροχή γλυκόζης στην κυκλοφορία. Η γλυκαγόνη και η αδρεναλίνη αυξάνουν τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ , ενώ η ινσουλίνη ανταγωνίζεται τη δράση των ορμονών αυτών και τη μειώνει. Στους μύες, όπου το γλυκογόνο καλύπτει τις ενεργειακές ανάγκες(παραγωγή ενέργειας για συστολή), η γλυκογονόλυση αυξάνει με τη δράση της αδρεναλίνης και μειώνεται με τη δράση της ινσουλίνης.(38)

Γλυκονεογενεση : είναι η μεταβολική οδός με την οποία γαλακτικό οξύ, αμινοξέα και γλυκερόλη (παράγονται από το μεταβολισμό της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων κυρίως στο μυϊκό και λιπώδη ιστό και τα ερυθροκύτταρα) μετατρέπονται σε γλυκόζη στο ήπαρ η οποία αποδίδεται στην κυκλοφορία του αίματος.(38)

1.3.2.2. Μεταβολισμός λίπους

Μείωση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα.

Τα τριγλυκερίδια είναι η κύρια αποθήκη χημικής ενέργειας και το μεγαλύτερο μέρος τους βρίσκεται στο λιπώδη ιστό. Με τη δράση της «ορμονοευαίσθητης λιπάσης» τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη τα οποία αποδίδονται στη κυκλοφορία για μεταβολισμό στους ιστούς. Στο ήπαρ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διεγείρουν τη γλυκονεογένεση, ενώ στους μύες οξειδώνονται και παρεμποδίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης. Εάν αυξηθεί η λιπόλυση θα προκληθεί αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και θα μειώσει τη περιφερική κατανάλωση γλυκόζης με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Παράδειγμα υπεργλυκαιμίας με αυτό τον μηχανισμό είναι ο σακχαρώδης διαβήτης 2 ,όπου μια από τις βασικές διαταραχές είναι η αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη. Η δραστηριότητα της «ορμονοευαίσθητης λιπάσης » αναστέλλεται από την ινσουλίνη και διεγείρεται από τις κατεχολαμίνες την κορτιζόλη και την αυξητική ορμόνη.

Αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

Η δράση της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό ασκείται μέσω του ενζύμου «λιποπρωτεϊνική λιπάση » η οποία διασπά τα τριγλυκερίδια του αίματος σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Μέσα στα λιποκύτταρα , τα ελεύθερα λιπαρά οξέα επαναστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια. Ο μηχανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία μετά τα γεύματα και την ενσωμάτωσή τους στις αποθήκες του λιπώδους ιστού.(26)

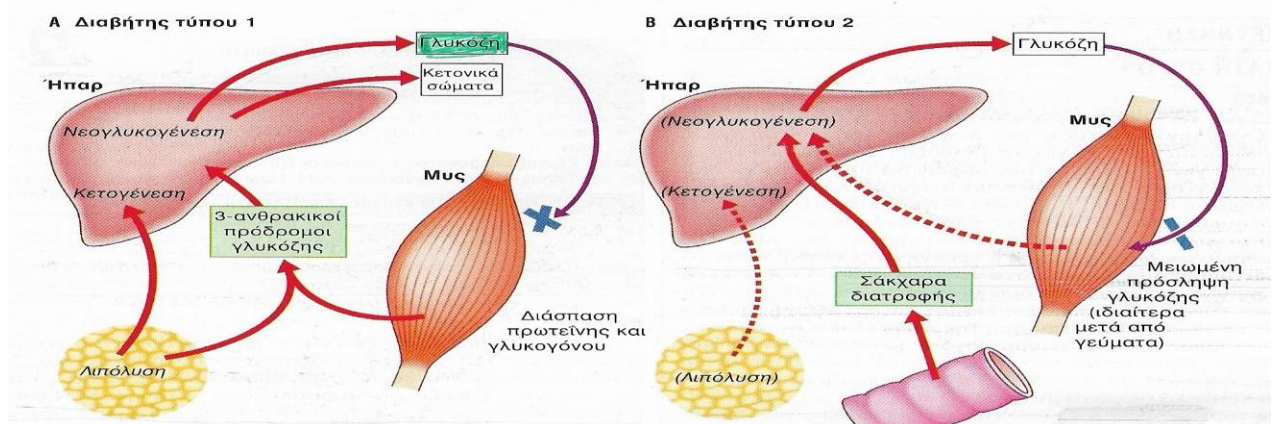
1.3.2.3. Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Αύξηση της μεταφοράς αμινοξέων και της σύνθεσης πρωτεϊνών στο μυϊκό, λιπώδη ιστό και ήπαρ (και άλλους ιστούς) και μείωση της αποδόμησης των πρωτεϊνών (κυρίως στο μυϊκό ιστό)(26)

ΔΡΑΣΕΙΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Αύξηση (αναβολικές δράσεις)	Μείωση (αντικαταβολικές δράσεις)
Μεταβολισμός υδατανθράκων Μεταφορά γλυκόζης (μυς , λιπώδης ιστός) Φωσφορυλίωση γλυκόζης Γλυκογένεση Γλυκόλυση Δράση πυροφωσφορικής δευδρογενάσης Παρακύκλωμα φωσφορικής πεντόζης	Γλυκονεογένεση Γλυκογονόλυση
Μεταβολισμός λιπιδίων Σύνθεση τριγλυκεριδίων λειτουργία οξέων Δράση λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (λιπώδης ιστός)	Λιπόλυση Λιπάση λιποπρωτεΐνης Κετογένεση Οξείδωση λιπαρών οξέων
Μεταβολισμός πρωτεΐνης Μεταφορά αμινοξέων Σύνθεση πρωτεΐνης	Αποδόμηση πρωτεΐνης

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003



Davinson's Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

1) όχι ινσουλίνη (Βαριά ανεπάρκεια) 2) Αύξηση ορμονών με ανταγωνιστική δράση στην ινσουλίνη -Ανεξέλεγκτη νεογλυκογένεση, λιπόλυση και κετογένεση -Περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης κατεσταλμένη 3)Οδηγεί σε κετοξέωση 4) Καταβολισμός πρωτεΐνης με μυϊκή αδυναμία και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου	Αντίδραση στη δράση της ινσουλίνης -Ήπατική και περιφερική -Διαταραγμένη πρόσληψη γλυκόζης που διαγείρεται από την ινσουλίνη(μετά τα γεύματα) ιδιαίτερα σε σκελετικούς μύες -Αυξημένη γλυκαγόνη -Αυξημένη ηπατική έξοδος γλυκόζης, διαταραγμένη περιφερική χρήση -Σπάνια αναπτύσσεται κετοξέωση
---	---

Davinson's Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

1.4. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

1.4.1. Υπεργλυκαιμία.

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα κυμαίνονται από 10 $\mu\text{U/ml}$ στο διάστημα μεταξύ των γευμάτων, μέχρι 80 $\mu\text{U/ml}$ μετά το γεύμα (τα επίπεδα αυτά επιτυγχάνονται μέσα σε 40 περίπου λεπτά από την έναρξη του γεύματος).

Μετά από 10 ωρη νηστεία(πχ κατά τη διάρκεια της νύχτας), η κατανάλωση γλυκόζης από τους ιστούς είναι περίπου 2mg/kg/λεπτό και εξισορροπείται ακριβώς από την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ έτσι ώστε η γλυκόζη στο αίμα να παραμένει σταθερή. Σε μια τέτοια κατάσταση η κατανάλωση γλυκόζης αφορά σχεδόν αποκλειστικά τους μη ινσουλινο-εξαρτώμενους ιστούς και μάλιστα το κεντρικό νευρικό σύστημα(50%) και τους σπλαχνικούς ιστούς (25%) , ενώ στους ινσουλινο-εξαρτώμενους ιστούς (πχ μύες) μεταβολίζεται μόνο το 25 % της γλυκόζης του αίματος

Μετά τα γεύματα η συγκέντρωση της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα αυξάνει. Η εκκρινόμενη ινσουλίνη μεταφέρεται μέσω της πυλαίας και της συστηματικής κυκλοφορίας στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς και επαναφέρει τη γλυκόζη και τα τριγλυκερίδια του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα με τους εξής μηχανισμούς: (α) μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της ενσωμάτωσης της γλυκόζης του γεύματος στο ηπατικό γλυκογόνο, (β) αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μύες, όπου ένας

μέρος της γλυκόζης ενσωματώνεται στο μυϊκό γλυκογόνο) (γ) αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και διάσπαση των τριγλυκεριδίων του αίματος ώστε να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία και να ενσωματωθούν στις αποθήκες του λιπώδους ιστού.

Για τη δράση της ινσουλίνης απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ταυτόχρονη καταστολή της λιπόλυσης από το λιπώδη ιστό. Η μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα ,θα επιτρέψει στην ινσουλίνη να αυξήσει το μεταβολισμό της γλυκόζης στο μυϊκό ιστό και να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Επιπλέον η μείωση της λιπόλυσης θα επιτρέψει την επαρκή ενσωμάτωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων του γεύματος στις αποθήκες του λιπώδους ιστού.(26)

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ	ΜΕ
Δίψα, ξηροστομία Πολυουρία Νυκτουρία Κόπωση, καταβολή, ευερεθιστότητα, απάθεια Πρόσφατη μεταβολή σωματικού βάρους Θάμβος όρασης Κνησμός αιδοίου, βαλανίτις(κατιντίαση γεννητικών οργάνων) Ναυτία κεφαλαλγία Υπερφαγία, προτίμηση γλυκών.			

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

1.4.2 Υπογλυκαιμία

Στο Σακχαρώδη Διαβήτη ως υπογλυκαιμία ορίζεται η μείωση της γλυκόζης πλάσματος κάτω από 70 mg/dL με ή χωρίς συμπτώματα. Η μείωση της γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα περισσότερη ινσουλίνη από όση χρειάζεται για να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία. Οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο τιμών γλυκόζης <70 mg/dL.(26)

Αν η γλυκόζη του αίματος εμφανίσει τάσεις μείωσης (όπως για παράδειγμα σε παρατεταμένη νηστεία, έντονη και παρατεταμένη άσκηση ή μετά από χορήγηση ινσουλίνης ή απρόσφορη έκκριση ινσουλίνης- πχ ινσουλίνωμα, η διατήρηση της ευγλυκαιμίας είναι αποκλειστική ευθύνη των αντί- ινσουλινικών ορμονών. Η αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης κατεχολαμινών και κορτιζόλης αυξάνει την ηπατική παραγωγή και μειώνει την κατανάλωση γλυκόζης από τους μύες. Οι δράσεις των αντι-ινσουλινικών ορμονών διευκολύνονται από την αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και την απόδοση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Τα τελευταία ,ως διεγέρτες της γλυκονεογένεσης θα συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης και ως αναστολείς του περιφερικού μεταβολισμού της γλυκόζης θα μειώσουν τη χρησιμοποίηση της από τους μύες, εξασφαλίζοντας έτσι την επάρκεια σε ενέργεια του κεντρικού νευρικού συστήματος.(26)

1.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Είναι πλέον αποδεκτό σήμερα ,ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, είναι η νόσος εκείνη η οποία χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος, το οποίο είναι αποτέλεσμα χρόνιας ανοσολογικής διεργασίας στην οποία συμμετέχει η κυτταρική και χυμική ανοσία. Η άποψη αυτή βασίσθηκε (α) στην ανίχνευση αντισωμάτων, (β) στη διήθηση των νησιδίων του παγκρέατος από λεμφοκύτταρα (εικόνα φλεγμονής των νησιδίων του παγκρέατος) (γ) στη σύνδεση με γονίδια του HLA τάξης II και (δ) στην παρουσία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων συγχρόνως με το σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι με σταθερό και αργό ρυθμό καταστρέφονται τα β-κύτταρα του παγκρέατος από το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού. Η αιτία της αυτοάνοσης αυτής καταστροφής δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί.(26)

Η αυτοάνοση αυτή διαδικασία, που οδηγεί στην κλινική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, φαίνεται ότι ακολουθεί μια πολύμηνη ή πολυετή λανθάνουσα πορεία καταστροφής των β κυττάρων κα εκδηλώνεται όταν καταστραφεί >90% της μάζας των β κυττάρων. Η περίοδος αυτή ονομάζεται προδιαβήτης και τα άτομα αυτά είναι ασυμπτωματικά και ευγλυκαιμικά..

Ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (ΔΓΝ) με σάκχαρο νηστείας 100-126 mg/dl, και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (ΔΑΓ) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και μετά τη δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης(OGTT) με σάκχαρο 140-199 mg/dl. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν ή να εμφανίζονται η καθεμιά ξεχωριστά. Η διάγνωση του διαβήτη τίθεται όταν το σάκχαρο νηστείας σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις είναι μεγαλύτερο από 126 Mg/dl, όταν είναι μεγαλύτερο από 200 mg/dl δύο ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη , όταν είναι >200mg/dl σε τυχαία μέτρηση ή όταν η HbA1c είναι >6.5% σύμφωνα με δήλωση της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας(ADA). Η ιδιαίτερη αυτή νοσολογική οντότητα, η οποία δεν έχει κλινική συμπτωματολογία, πρέπει να ανιχνεύεται και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα διότι εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη. Ο προδιαβήτης αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 από 3 έως 10 φορές με κάποιους πληθυσμούς να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο έλεγχος για προδιαβήτη θα πρέπει να γίνεται στους πληθυσμούς εκείνους που έχουν αυξημένο κίνδυνο και οι οποίες περιλαμβάνουν ομάδες με :άτομα με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, με καρδιαγγειακή νόσο, με παχυσαρκία και καθιστική ζωή, με υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία, που λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα καθώς και οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης ή πολυκυστικών ωοθηκών.(2)

Επιπλέον ένα ποσοστό περίπου 85-90% των διαβητικών τύπου 1 κατά τη στιγμή της διάγνωσης παρουσιάζουν στην κυκλοφορία ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα , ως δείκτες της ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα αντισώματα αυτά που ανιχνεύονται είναι κυρίως 1)έναντι του κυτταροπλάσματος των νησιδίων του παγκρέατος (ICA –Islet Cell Antibodies) (2) αντισώματα κατά της ινσουλίνης (IAA Insulin Autoantibodies) (3) αντισώματα έναντι της 64 KD πρωτεΐνης των νησιαδικών κυττάρων(GAD :αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος) (4) αντισώματα έναντι του ενδοκυτταρικού τμήματος του παγκρεατικού ενζύμου της τυροσίνη-φωσφατάσης (IA -2ic). Οι ασθενείς αυτοί πολύ συχνά εμφανίζουν παράλληλα και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως νόσο Graves , θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσο του Addison και κακοήγη αναιμία.(21)(22)(23)(26)

Το 70-80% των ασθενών εμφανίζουν ICA αντισώματα όταν πρωτοδιαγιγνώσκονται με σακχαρώδη διαβήτη 1 . Τα ICA εμφανίζονται στον ορό των ασθενών μήνες ή και χρόνια πριν από την εκδήλωση της νόσου και εν συνεχεία παρουσιάζουν πτωτική τάση, έτσι ώστε 2 χρόνια περίπου μετά τη διάγνωση του διαβήτη το 90% των ασθενών δεν έχουν πια ανιχνεύσιμα επίπεδα αντινησιαδικών αντισωμάτων,(26)(38)

Τα ανι-ινσουλινικά αντισώματα (IAA) στρέφονται κατά του μορίου της ενδογενούς ινσουλίνης και βρίσκονται θετικά στο 16-69% των ασθενών με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 1 . Τα IAA μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό ασθενών πριν την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. Οι τίτλοι πέφτουν με γρήγορο ρυθμό, εντός ολίγων μηνών μετά την εκδήλωση της νόσου. Υψηλοί τίτλοι των IAA σε άτομα με θετικά ICA αντισώματα συσχετίζονται με ταχεία έναρξη της νόσου. Είναι συχνότερα σε ηλικίες <5 ετών , γι αυτό και η χρησιμοποίηση του ως δεικτών πρόβλεψης του τύπου 1 είναι ιδιαίτερη χρήσιμη ιδιαίτερα σε παιδιά.(26)(38)

Τα GAD αντισώματα ανιχνεύονται σε ποσοστό ως και 80% των ατόμων που πρόκειται να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη και μάλιστα πριν την εμφάνιση των υπολοίπων αντισωμάτων. Δύο ισόμορφες των GAD έχουν αποκωδικοποιηθεί, τα GAD65 και GAD 67. Αυτά που είναι ανιχνεύσιμα στον ορό των διαβητικών ασθενών είναι τα GAD65. Θετικά GAD αυτοαντισώματα απαντώνται επίσης σε ασθενείς με το σύνδρομο του "δύσκαμπτου ανθρώπου"(stiff-man syndrome). Η χρησιμοποίηση τους ως δεικτών πρόβλεψης του σακχαρώδους διαβήτη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ιδιαίτερα χρήσιμη διότι τα GAD αντισώματα ανιχνεύονται σε όλες τις ηλικίες. Τα GAD αντισώματα έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία και όσον αφορά το χρόνο έναρξης της ινσουλινοθεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου LADA(Latent Autoimmune Diabetes in Adults) οι οποίοι αρχικά παρουσιάζονται ως τύπου 2 διαβητικοί και είναι δυνατόν να ρυθμιστούν με δίαιτα και αντιδιαβητικά δισκία.

Τα IA-2ic αντισώματα απαντώνται στο 48-80% των ασθενών που πρόσφατα έχουν διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.(8)(38)(26)(27)

Απαραίτητος θεωρείται ο έλεγχος σε διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζονται ως τύπου 2 και είναι ηλικίας >35 ετών. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως μη παχύσαρκα άτομα , νεότερης ηλικίας από ότι συνήθως οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 2 και χαρακτηρίζονται από χαμηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου, αλλά και από παρουσία αυτοαντισωμάτων ICA και GAD65. Τα GAD65 αντισώματα αποτελούν τον πιο ευαίσθητο δείκτη για τη διάγνωση των ασθενών με διαβήτη τύπου "LADA". Ασθενείς αυτοί είναι συνήθως άτομα μη παχύσαρκα και εμφανίζονται στο γιατρό σα να έχουν διαβήτη τύπου 2 ,αλλά χαρακτηρίζονται από την παρουσία θετικών αντισωμάτων και μάλιστα GAD65 και ανήκουν στην πραγματικότητα σε μια υποομάδα του σακχαρώδους διαβήτη των ενηλίκων με την ονομασία διαβήτης τύπου LADA(Latent Autoimmune Diabetes in Adults ή σακχαρώδους διαβήτης τύπου 1 των ενηλίκων)(4)(38)(26)(27)

1.6. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

1.6.1. ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΥΡΩΝ

1.6.1.1. ΓΛΥΚΟΖΗ

Ο έλεγχος των ούρων για γλυκόζη είναι συνήθης διαδικασία την ανίχνευση του διαβήτη, χρησιμοποιώντας ευαίσθητα stick, χρήση χάρτινης ταινίας εμποτισμένης οξειδάση της γλυκόζης και ένα σύστημα χρωμογόνου (Clinistix, Diastix) η οποία έχει

ευαισθησία ανίχνευσης έως και 0,1% γλυκόζης στα ούρα. Το Diastix μπορεί να εφαρμοσθεί άμεσα στα ούρα και οι διάφορες χρωματικές αποχρώσεις της ενδεικτικής ταινίας αντανakλούν τη συγκέντρωση γλυκόζης στα ούρα. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτείται φυσιολογικός νεφρικός ουδός για τη γλυκόζη καθώς και αξιόπιστη κένωση της ουροδόχου κύστεως.(72) Η δοκιμασία για τη γλυκόζη των ούρων θα πρέπει να γίνεται μετά από γεύμα, αυτό θα ανιχνεύσει περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη, παρά ένα δείγμα ούρων νηστείας. Η γλυκοζουρία απαιτεί πάντοτε πλήρη εκτίμηση.

Η μη διαβητική γλυκοζουρία(νεφρική γλυκοζουρία) αποτελεί μια καλοήγη ασυμπτωματική κατάσταση, όπου εμφανίζεται στα ούρα παρά τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, είτε σε τυχαίες μετρήσεις είτε κατά τη διάρκεια ελέγχου ανοχής στη γλυκόζη. Έως και το 50% των εγκύων γυναικών αποβάλλουν σάκχαρο στα ούρα κατά τη διάρκεια του τρίτου και τέταρτου μήνα. Το σάκχαρο αυτό αποτελείται σχεδόν πάντοτε από γλυκόζη , εκτός από τις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης , οπότε ανιχνεύεται και λακτόζη (72)

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της χρήσης της γλυκόζης ούρων ως διαγνωστικής ή ερευνητικής διαδικασίας είναι η διακύμανση στο νεφρικό ουδό. Αποτέλεσμα είναι αρκετά συχνά, διαβητικά άτομα να έχουν μια αρνητική δοκιμασία ούρων, όπως και άλλα μη διαβητικά άτομα δώσουν θετικό αποτέλεσμα. Η εκτίμηση της τιμής της γλυκόζης αίματος αποτελεί πιο αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης.(38)

1.6.1.2 KETONES

Τα κετονικά σώματα μπορεί να καθοριστούν με την αντίδραση του nitroprusside, το οποίο είναι κυρίως ειδικό για το ακετοξικό , που γίνεται με τη χρήση δισκίων ή δοκιμαστικού χάρτου. Η κετονουρία μπορεί να εμφανιστεί και σε φυσιολογικά άτομα που βρίσκονται σε νηστεία ή μετά από έντονη σωματική άσκηση για μεγάλο χρονικό διάστημα, ή μετά από συνεχείς εμέτους ή που έχουν ακολουθήσει δίαιτα πλούσια σε λίπος και φτωχή σε υδατάνθρακες. Η κετονουρία θα πρέπει να συνοδεύεται με γλυκοζουρία για να είναι παθολογική για το διαβήτη.

Η συνηθέστερη αιτία γλυκοζουρίας εκτός του σακχαρώδη διαβήτη, αφορά στο χαμηλό νεφρικό ηθμό γλυκόζης, συνήθης κατάσταση κατά την κύηση και στη νεανική ηλικία.(38)(72)

1.6.1.3 ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Ο έλεγχος με τη βοήθεια ταινιών αποτελεί τη σταθερή διαδικασία ανίχνευσης (διάγνωσης) νεφρικής νόσου σε διαβητικούς. Με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύονται ποσότητες λευκωματίνη >300 mg/l. Η ανίχνευση μικρότερων ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα (μικρολευκωματουρία) αποτελεί δείκτη κινδύνου ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας και /ή μακροαγγειοπάθειας. Κατά κανόνα η πρωτεΐνη αυτή προέρχεται από την περιοχή του νεφρού και συγκεκριμένα από τους νεφρώνες. Το 50% των πρωτεϊνών που καταλήγει στα ούρα, κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις, προέρχεται από το πλάσμα του αίματος. Συνίσταται δηλαδή από πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν υποστεί διήθηση στο αγγειώδες σπείραμα (glomerulus) και έχουν διαφύγει από την επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (proximal tubule). Επειδή δε η αλβουμίνη αποτελεί την αφθονότερη πρωτεΐνη στο πλάσμα, είναι λογικό να κυριαρχεί η παρουσία της και στα ούρα. Πρωτεΐνες εκκρίνονται όμως και από περιοχές των νεφρών μακριά από το αγγειώδες σπείραμα. Τέτοια είναι η πρωτεΐνη

Tamm-Horsfall, εκκριντικό προϊόν των κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (distal tubule cells).(72)(38)

1.6.2 ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

1.6.2.1 ΓΛΥΚΟΖΗ

Όταν οι τυχαίες τιμές γλυκόζης αίματος είναι αυξημένες, αλλά δε γίνεται διάγνωση διαβήτη, η ανοχή γλυκόζης συνήθως εκτιμάται είτε μέσω προσδιορισμού σακχάρου νηστείας ή δια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης από του στόματος.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το σακχαρώδη διαβήτη και τα φυσιολογικά όρια συνιστώνται από τη WHO. Οι τιμές βασίζονται στον ουδό για τον κίνδυνο ανάπτυξης αγγειακής νόσου. Ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται όταν το επίπεδο γλυκόζης πλάσματος ,νηστείας ανέρχεται σε 7.0 mmol/l (126 mg/dL) και επί παθολογικής δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης από του στόματος. Ενδιάμεσες τιμές ταξινομούνται ως ‘διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης’(ΔΑΓ) και δείχνουν την ανάγκη για παραπέρα αξιολόγηση. Αρκετοί ασθενείς με ΔΑΓ εξελίσσονται σε αληθή διαβήτη με την πάροδο του χρόνου και είναι απαραίτητο οι ασθενείς να είναι υπό συνεχή παρακολούθηση και επανάληψη της OGGT.(1)(38)(27)

Παθολογικό επίσης εύρημα αποτελεί η ‘υπεργλυκαιμία νηστείας’ ή ‘διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας’ όταν η γλυκόζη πλάσματος νηστείας κυμαίνεται μεταξύ 6.1 mmol/l (110mg/dL) και 6,9 mmol/l (124mg/dL). Η εξάρτηση από το επίπεδο γλυκόζης ολικού αίματος, νηστείας αποκλείει τη διάγνωση μερικών περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2 οι οποίες διαγιγνώσκονται μέσω της διαδικασίας ανοχής γλυκόζης.

Ορισμένες εκδηλώσεις αναγνωρίζεται ότι είναι χαρακτηριστικές του λανθάνοντος διαβήτη και καταστάσεων διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης, χωρίς να είναι απαραίτητο ότι τέτοια άτομα θα εξελιχθούν σε κλινικό διαβήτη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν προδιάθεση για μακροαγγειακή νόσο. Οι γυναίκες μπορεί να έχουν αυξημένη συχνότητα αποβολών, παθολογικά μεγάλα και βαριά βρέφη και βρέφη με συγγενή ελλείμματα.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το διαβήτη στην εγκυμοσύνη είναι πιο αυστηρά σε σχέση με εκείνα που απαιτούνται σε μη έγκυες γυναίκες. Οι εγκυμονούσες με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης θα πρέπει να παραπέμπονται επειγόντως σε ειδική μονάδα για πλήρη αξιολόγηση.(72)(38)(4)

1.6.2.2. ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποτελεί ένα ακριβές και αντικειμενικό μέτρο γλυκαιμικού ελέγχου για χρονικό διάστημα εβδομάδων ή μηνών. Διατίθεται ως μέτρο εκτίμησης γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη, αλλά δεν αποτελεί επαρκώς ευαίσθητο μέτρο διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη και κυμαίνεται συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης. Διάφορα ελάσσονα τμήματα , της ολικής αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (HBA0) , μπορούν να διαχωρισθούν δια της μεθόδου της χρωματογραφικής ανταλλαγής ιόντων(ion-exchange chromatography) , τα οποία εμφανίζονται αυξημένα στο σακχαρώδη διαβήτη λόγω της βραδείας μη ενζυματικής προσκόλλησης γλυκόζης και άλλων σακχάρων(γλυκοζυλίωση). Τα εργαστήρια

αναφέρονται στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (CHb), (HbA1c) ή HbA1. Ο ρυθμός σχηματισμού της HbA1c είναι ευθέως ανάλογος της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, αύξηση κατά 1% της HbA1c αντιστοιχεί σε κατά μέσο όρο αύξηση περίπου 2 mmol/l της γλυκόζης αίματος. Η HbA1c αντανakλά τον ολοκληρωμένο γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της ζωής του ερυθροκυττάρου (120 ημέρες).(39) Η εκτίμηση επηρεάζεται από τις μεταβολές του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια του, τελευταίου προ του προσδιορισμού της HbA1c, μηνός (αντιπροσωπεύοντας το 50% της συγκέντρωσης της HbA1c). Η HbA1c επηρεάζεται από τις πρόσφατες παρά από τις απώτερες μεταβολές, μια μεγάλη απόκλιση του γλυκαιμικού ελέγχου των τελευταίων 2-3 εβδομάδων συνοδεύεται από ταχεία μεταβολή της HbA1c. Ο προσδιορισμός της HbA1c εμφανίζεται εσφαλμένα (ψευδώς) μειωμένος σε άτομα με αναιμία ή κατά τη διάρκεια της κύησης και σύμφωνα με κάποιες εργαστηριακές μεθόδους υπάρχει δυσκολία στην αξιολόγηση σε άτομα με ουραιμία ή αιμοσφαιρινοπάθεια καθώς και σε λήψη υψηλών δόσεων (>10 g/ημέρα) ασπιρίνη , όπου εμφανίζονται ψευδώς υψηλές τιμές. Η HbA1c προσδιορίζεται ,άπαξ ή δις του έτους προς εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου, επιτρέποντας κατάλληλες αλλαγές στη θεραπεία .(3)(72)(38)

Η γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών ορού (φρουκτοζαμίνη) μπορεί να προσδιοριστεί , αποδίδοντας, λόγω του συντομότερου χρόνου ημίσειας ζωής, ένδειξη του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια των προηγηθέντων 2 εβδομάδων. Εξαιρουμένης της περιόδου της κύησης, ανωτέρω χρονική περίοδος των 2 εβδομάδων είναι πολύ περιορισμένη όσον αφορά στην ανταπόκριση σε αποφάσεις θεραπευτικής και κλινικής προσέγγισης.(39)

Συσχετισμοί των επιπέδων της HbA1c με τις μέσες μετρήσεις γλυκόζης στα τριχοειδή (προγευματικά , μεταγευματικά, και κατά την κατάκλιση) κατά τους προηγούμενους 3 μήνες

<u>Τιμή της Hb1c(%) σύμφωνα με τις DCCT Aligned Assays</u>	<u>Μεσα επίπεδα γλυκόζης στο τριχοειδικό αίμα (mg/dL)</u>
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Nathal DM et al 2008 . Σύγχρονη Διαγνωστική και θεραπευτική 2013
DCCT:μελέτη για τον έλεγχο και τις επιπλοκές του διαβήτη(καρεν)

1.6.2.3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ

Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (καμπύλη σακχάρου) είναι μια διαγνωστική εξέταση κατά την οποία χορηγείται στον ασθενή γλυκόζη και στη συνέχεια γίνονται τακτικές μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα ώστε να διαπιστωθεί ο ρυθμός με τον οποίο αυτή μεταβολίζεται στον οργανισμό. Είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη ως εξέταση για τη διάγνωση του διαβήτη, του διαβήτη στην εγκυμοσύνη και της μεγαλακρίας(πάθηση που προκαλείται από υπερβολικά ποσά έκκρισης της αυξητικής ορμόνης)ενώ συχνά συμβάλλει στη διερεύνηση ύπαρξης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης ή αντιδραστικής υπογλυκαιμίας.(4)(19)

Η καμπύλη ανοχής γλυκόζης πρέπει να διενεργείται όταν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση του διαβήτη ενώ έχουν φυσιολογικό σάκχαρο, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη. Πραγματοποιείται σε ασθενείς με τιμές γλυκόζης νηστείας πάνω από τα φυσιολογικά όρια (100 mg/dl) και κάτω από το όριο των (126 mg/dL) για το ολικό αίμα ή κάτω από το (144 mg/dL) για το τριχοειδικό αίμα. Η εξέταση θα πρέπει να διενεργείται στις ακόλουθες κυρίως περιπτώσεις(19)

- Ασθενείς με γλυκοζουρία και με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- Σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα 2 ώρες μετά τη λήψη γεύματος που περιέχει 100 gr υδατανθράκων
- Σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη(ένας τουλάχιστον από τους γονείς, αδελφός κτλ)
- Γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης
- Γυναίκες με ιστορικό αποβολών, πρόωρου τοκετού, νεκρών εμβρύων, αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας, τοξιναιμία της κύησης, μεγάλου βάρους έμβρυο, ιστορικό κύησης με υδράμνιο.
- Άτομα που στη γέννηση τους εμφάνιζαν αυξημένο βάρος γέννησης
- Ασθενείς με γλυκοζουρία ή υπεργλυκαιμία κατά την πορεία χειρουργικών επεμβάσεων, τραυματισμού, συγκινησιακών γεγονότων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, σε περιπτώσεις κορτιζονοθεραπείας ή χορήγηση άλλων φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του σακχάρου αίματος.
- Ασθενείς με συμπτώματα αυτόματης υπογλυκαιμίας(ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη)
- Σε ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια, υπερχοληστερολαιμία, στεφανιαία νόσο.(19)

Ο ασθενής πριν την εξέταση δε θα πρέπει να περιορίζει την κατανάλωση υδατανθράκων αντιθέτως θα πρέπει να προτείνεται η κατανάλωση τουλάχιστον 200 gr υδατανθράκων την ημέρα. Η εξέταση δε θα πρέπει να διενεργείται σε περίοδο ασθένειας γιατί μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Η εξέταση συνήθως γίνεται πρωινές ώρες(ο μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να επηρεαστεί από τον κirkάδιο ρυθμό) και ο εξεταζόμενος πρέπει να είναι νηστικός για 8-12 ώρες προ της λήψης της γλυκόζης.

Προ της χορήγησης γλυκόζης γίνεται μια αιμοληψία, που αντικατοπτρίζει τη γλυκόζη νηστείας.(χρόνος 0')

Δίνονται στον ασθενή 75 gr γλυκόζης διαλυμένα σε νερό. Το διάλυμα πρέπει να καταναλωθεί σε διάστημα 5 λεπτών. Η γλυκόζη θα πρέπει να έχει διαλυθεί σωστά ώστε να μην μείνει υπόλειμμα στο ποτήρι μετά την κατανάλωση του διαλύματος. Χρήσιμο είναι να διαλύεται σε ζεστό νερό. Εάν ο ασθενής ζυγίζει λιγότερο από 43 Kg δίδεται μικρότερη δόση γλυκόζης (1.75 gr γλυκόζης/kg βάρους σώματος)(36)

Γίνονται αιμοληψίες σε τακτά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με το σκοπό που γίνεται η εξέταση(53)(38)

Γίνεται αιμοληψία 2 ώρες (120') μετά τη χορήγηση γλυκόζης

- Σάκχαρο (120') >200 mg/dL → σακχαρώδης διαβήτης
- Σάκχαρο (120') >140 mg/dL αλλά <200 mg/dL→ προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη
- Σάκχαρο (120') <140 mg/dL → φυσιολογική εξέταση(53)

Η καμπύλη σακχάρου διενεργείται σε όλες τις εγκύους μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης, γιατί σε αυτή την περίοδο εμφανίζεται φυσιολογικά αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω της κύησης. Ένα ποσοστό 15% των γυναικών που θα

αναπτύξουν διαβήτη της κύησης θα παρουσιάσουν σακχαρώδη διαβήτη τα επόμενα χρόνια, για αυτό είναι σημαντικό να ελέγχονται όλες οι έγκυες γυναίκες, καταρχήν με δοκιμασία ανίχνευσης με 50 gr γλυκόζης και μετά εάν αυτή αποβεί θετική επανάληψη της εξέτασης με χορήγηση 100 gr γλυκόζης και μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος ανά ώρα για τρεις ώρες. Οι φυσιολογικές τιμές στη κύηση είναι διαφορετικές από τον υπόλοιπο πληθυσμό και διαμορφώνονται ως εξής :

- Γλυκόζη νηστείας > 92 mg/dL
- Γλυκόζη στη 1 ώρα > 180 mg/dL
- Γλυκόζη στις 2 ώρες > 153 mg/dL
- Γλυκόζη στις 3 ώρες > 140 mg/dL (11)(17)

Αν κατά τη διάρκεια της κύησης προσδιοριστεί γλυκόζη νηστείας > 125 mg/dL ή τυχαία τιμή γλυκόζης ορού > 200 mg/dL σε δύο διαδοχικές μετρήσεις διαγιγνώσκεται σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και δε χρειάζεται διενέργεια της καμπύλης. Αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου η καμπύλη διενεργείται και από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ως έγκυες υψηλού κινδύνου θεωρούνται εκείνες που παρουσίασαν διαβήτη σε προηγούμενη κύηση, ιστορικό τοκετού με μακροσωμικό νεογνό (> 4 kg), προηγούμενος ανεξήγητος ενδομήτριος θάνατος, παχυσαρκία και γλυκοζουρία.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ
Απεριόριστη πρόσληψη υδατανθράκων 3 ημέρες προ της δοκιμασίας Ολονύκτια νηστεία Ακίνησία προ της δοκιμασίας (30 Min) όχι κάπνισμα, ο ασθενής παραμένει καθιστός κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Προσδιορισμός γλυκόζης πλάσματος προ της χορήγησης 75 gr γλυκόζης και 2 h μετά

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ορίζεται πλέον ως το μεταβολικό εκείνο σύνδρομο , το οποίο χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την παντελή έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Αποτέλεσμα της ολικής ή μερικής έλλειψης ινσουλίνης , η νόσος χαρακτηρίζεται από αιφνίδια κλινική εισβολή , τάση για ανάπτυξη κέτωσης και απόλυτη εξάρτηση από τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης προκειμένου να εξασφαλιστεί όχι μόνο η υγεία αλλά και η ίδια η ζωή του ασθενούς.(38)(26)

Υπολογίζεται ότι όταν εκδηλωθεί η νόσος , έχει ήδη απωλέσει περίπου το 90% των β κυττάρων του παγκρέατος, η απώλεια αυτή συνεχίζεται μέχρι πρακτικά ο αριθμός των β-κυττάρων να είναι μηδέν.(26)

2.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 1

2.1.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ- ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι γενετικοί παράγοντες αφορούν περίπου στο 1/3 της προδιάθεσης για το διαβήτη τύπου 1 , η κληρονομικότητα του οποίου είναι πολυγονιδιακή. Πάνω από 20 διαφορετικές περιοχές του ανθρώπινου γονιδιώματος δείχνουν αρκετή σύνδεση με το διαβήτη τύπου 1, αλλά το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στη HLA περιοχή του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Αυτή η θέση ονομάζεται IDDM1. Οι HLA απλότυποι DR3 και /ή DR4 συνδέονται με αυξημένη επιδεκτικότητα για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στη καυκάσια φυλή. Τα αλληλία DR3 και DR4 ευρίσκονται σε ‘ασταθές ισοζύγιο σύνδεσης’ δηλαδή τείνουν να μεταφερθούν μαζί με τα όμορα αλληλία των HLA-DQA1 και DQB1 γονιδίων.(38)(26)

Υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι στη πλειονότητα των περιπτώσεων τύπου 1 διαβήτη στην καταστροφή των β-κυττάρων εμπλέκεται αυτοάνοση διαδικασία. Σε νεκροτομικό υλικό από άτομα με νεοδιαγνωσθέντα τύπου 1 διαβήτη παρατηρείται διήθηση των παγκρεατικών νησιδίων από μονοπύρηνια λεμφοκύτταρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η κατανομή των T-λεμφοκυττάρων χαρακτηρίζεται από αύξηση των CD8 κατασταλτικών και από μείωση των CD4 βοηθητικών T-κυττάρων. Οι ιντερλευκίνες και άλλες κυτταροκίνες φαίνεται να ασκούν τοξικά αποτελέσματα στα β κύτταρα και αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης. Στο 85-90% περίπου των διαβητικών τύπου 1 ανιχνεύονται στην κυκλοφορία κατά τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα των β κυττάρων και των νησιδίων. Στα αντισώματα αυτά περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων (anti –ICAs) , αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (anti-IAAs), αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος(GAD65) και αυτοαντισώματα έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης IA2 και IA2β. Έχει παρατηρηθεί ότι τα νησιδιακά αυτοαντισώματα είναι ικανά να αναστείλουν την έκκριση ινσουλίνης In vitro ή ακόμα και να προκαλέσουν λύση των β κυττάρων. Αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων ή του β-κυττάρου μπορεί να βρεθούν στο 2-4% του πρώτου βαθμού συγγενών ασθενών με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη και από μελέτες που εξετάζουν διαδοχικές απαντήσεις σε ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης επιβεβαιώνεται προοδευτική απόκλιση της λειτουργίας των β κυττάρων σε συγγενείς με θετικά αυτοαντισώματα πριν την κλινική εμφάνιση διαβήτη(38)(26)(72)

2.1.2. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το 30-50% των μη προσβεβλημένων από τη νόσο ατόμων που έχουν μονοωγενή δίδυμο αδελφό με τύπου 1 διαβήτη θα εμφανίσουν τελικά τη νόσο, δείχνει ότι πιθανώς απαιτείται κάποιος περιβαλλοντικός παράγοντας που εκκλύει την αυτοάνοση καταστροφική διαδικασία. Αρκετοί ιοί μεταξύ των οποίων και οι Coxsackie B, έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια του διαβήτη τύπου 1. Συσχέτιση υπάρχει στην περίπτωση της λοίμωξης της μητέρας με ερυθρά κατά τη διάρκεια της κύησης με αυξημένο κίνδυνο το παιδί να εμφανίσει διαβήτη τύπου 1 καθώς και η λοίμωξη από παρωτίτιδα, ρετροϊό, κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και ο ιός Epstein Barr (EBV). Επίσης διάφορες τοξίνες από το περιβάλλον ή η διατροφή είναι πιθανό να οδηγούν στην έναρξη καταστροφής των γενετικά ευάλωτων β-κυττάρων.(26)(27)

2.1.3. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η βόεια λευκωματίνη του ορού (BSA), ένα μείζον συστατικό του γάλακτος της αγελάδας, έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση διαβήτη τύπου 1. Έχει αποδειχθεί ότι παιδιά που λαμβάνουν γάλα αγελάδας από τη βρεφική τους ηλικία φαίνεται πιθανό να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με εκείνα που θηλάζουν. Η BSA μπορεί να διαπεράσει το έντερο του νεογνού και να προκαλέσει την ανάπτυξη αντισωμάτων που, λόγω της στενής ομολογίας μεταξύ BSA, της β αλυσίδας των αντιγόνων HLA τάξης II και μια πρωτεΐνης θερμικού shock που εκφράζεται από τα β κύτταρα, θα μπορούσε να αντιδρά διασταυρούμενα και να προκαλεί βλάβη σε συστατικά του β κυττάρου.(36)

2.1.4. STRESS

Το stress πιθανόν να προάγει την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1 με διέγερση της έκκρισης ανταγωνιστικών ορμονών και πιθανόν με τροποποίηση της ανοσολογικής δραστηριότητας.(27)(34)

2.1.5. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η απώλεια του διεγερτικού αποτελέσματος της ινσουλίνης στην πρόληψη της γλυκόζης από τους μυς και το λιπώδη ιστό, παράλληλα με την απώλεια της κατασταλτικής επίδρασης της ινσουλίνης επί της εξόδου γλυκόζης από το ήπαρ, οδηγούν σε σοβαρή υπεργλυκαιμία. Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία οι τιμές γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα ανέρχονται σε 300 έως 400 mg/dl, ενώ οι μεταγευματικές τιμές εκτοξεύονται στα 500-600 mg/dl. Ως αποτέλεσμα των υψηλών τιμών γλυκόζης στο πλάσμα παρουσιάζεται οσμωτική διούρηση, που εκδηλώνεται με πολυουρία και αντισταθμιστικά εγκαθίσταται πολυδιψία.(72) Αυτή η κατάσταση αυξάνει την κετογένεση και τελικά τα υψηλά επίπεδα κετοξέων στο πλάσμα προκαλούν μεταβολική οξέωση.(38) Όταν απουσιάζει η καταβολική και αναβολική δράση της ινσουλίνης, ευνοείται η διάσπαση των πρωτεϊνών. Η πρωτεόλυση των πρωτεϊνών των μυών οδηγεί στην παραγωγή αμινοξέων που διατηρούν υψηλά ποσοστά γλυκογένεσης. Αυτές οι διαδικασίες έχουν σαν αποτέλεσμα απώλεια του λίπους και της μάζας ελεύθερης λίπους του σώματος. Η απώλεια βάρους επιδεινώνεται περαιτέρω από τη αύξηση της κατανάλωσης της βασικής ενέργειας. Η αρνητική ισορροπία

αζώτου, συνοδευόμενη από απώλεια στα ούρα καλίου, μαγνησίου και φωσφόρου, εμποδίζει την ανάπτυξη των παιδιών.

2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Η διάγνωση του τύπου 1 διαβήτη τίθεται σχεδόν πάντα βάσει της συμπτωματολογίας και επιβεβαιώνεται από την παρουσία της γλυκόζης στο αίμα υψηλότερη των 200 mg/dL , μαζί με γλυκοζουρία και συχνά κετονουρία. Η κλασσική συμπτωματολογία συνίσταται σε πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους παρά την κανονική ή και αυξημένη πρόσληψη τροφής, κόπωση καθώς και θόλωση της όρασης. Η συμπτωματολογία προηγείται 4 ως 12 εβδομάδες πριν ο ασθενής αναζητήσει ιατρική βοήθεια.(62)

Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 κατά τη στιγμή της διάγνωσης εμφανίζουν αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων (ICA), αντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), αντισώματα έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης(IA-2 και IA-2) και αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος(GAD65) .Η διαγνωστική ειδικότητα των IAA,των αντισωμάτων έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης (IA-2) και των GAD65 ανέρχεται σε 99% αλλά τα GAD65 έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία(70-90%) ;έναντι των IAA (40-70%) ή των IA2 (50-70%). Χαμηλά επίπεδα αντιινσουλινικών αντισωμάτων εμφανίζονται μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας.(38)(59)

Η διέγερση του c πεπτιδίου με γλυκαγόνη χρησιμοποιείται για τη διαφοροδιάγνωση του τύπου 1 από τον τύπου 2 διαβήτη και καθορίζει την ανάγκη για θεραπεία με χορήγηση ινσουλίνης. Κατά τη δοκιμασία χορηγείται ενδοφλεβίως 1 mg γλυκαγόνης και προσδιορίζονται τα επίπεδα ινσουλίνης και c-πεπτιδίου σε 6 και 10 λεπτά. Κατά τη φυσιολογική διέγερση του c-πεπτιδίου υπάρχει 150-300% αύξηση των βασικών επιπέδων.(62)

Διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα των δεικτών αυτοανοσίας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD65)	70-90%	99%
Ινσουλίνη (IAA)	40-70%	99%
Τυροσινική φωσφατάση (IA-2)	50-70%	99%

Σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική Lange2013

2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Η έναρξη της νόσου είναι αιφνίδια, παρά την προ υπάρχουσα επί μακρόν ανοσολογική καταστροφή των β νησιδίων του παγκρέατος. Εμφανίζεται υπέρμετρη αύξηση του σακχάρου του αίματος, η οποία δημιουργεί μέσω της οσμωτικής διούρησης απώλεια υγρών, η οποία μπορεί να αντισταθμιστεί με το αίσθημα της δίψας και της αθρόας λήψης υγρών. Σε αυτή την περίπτωση δεν εμφανίζονται σημεία αφυδάτωσης και τα γενικά σημεία του διαβήτη είναι αμυδρά. Εάν όμως η αντικατάσταση των υγρών δεν είναι επιτυχής τότε εμφανίζονται σημεία αφυδάτωσης. Το δέρμα εμφανίζεται θερμό και ξηρό, με ελαττωμένη σπαργή ,οι βλεννογόνοι και η γλώσσα είναι ξηροί.(72)(1)(38)

Σταδιακά εγκαθίσταται ολίγουρία και στη συνέχεια ,εάν ο ασθενής μείνει χωρίς αντιμετώπιση ανουρία. Χαρακτηριστική είναι η αναπνοή Kussmaul,που συνίσταται σε βαθιές, παρατεταμένες, συνοδευόμενες από αναστεναγμό αναπνοές, που γίνονται στην προσπάθεια να αντισταθμιστεί η μεταβολική οξέωση με μείωση του αρτηριακού pCO₂.(6)

Η παρουσία κετοξέωσης μπορεί επιπλέον να γίνει αντιληπτή από την απόπνοια ακετόνης, που αναδίδει την χαρακτηριστική οσμή 'φρούτων που σαπίζουν'. Στο σημείο αυτό εμφανίζεται ελαφριά θόλωση της διάνοιας, ο ασθενής εμφανίζει επιβραδυνόμενη αντίδραση στα ερεθίσματα,υπνηλία και αργότερα εάν δεν υπάρξει η κατάλληλη αγωγή , μεταπίπτει σε κώμα.(6) Η συμπτωματολογία έναρξης του σακχαρώδους διαβήτη 1 μπορεί να είναι θορυβώδης ως και δραματική ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά και εφήβους. Τα κλασσικά συμπτώματα του διαβήτη με τη πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, απώλεια σωματικού βάρους, σε αρκετές περιπτώσεις οδηγούν τους ασθενείς στο νοσοκομείο με την εικόνα προ διαβητικού ή διαβητικού κώματος.

Για τις περιπτώσεις εισβολής με τύπου 1 διαβήτη με κετοξέωση προέχει η συμπτωματολογία της τελευταίας με τάση για έμετο ή έμετο, διάχυτα κοιλιακά άλγη και απώλεια της συνειδήσεως. Δεν είναι λίγες οι φορές που το κοιλιακό άλγος στους ασθενείς αυτούς, λόγω της αύξησης των κετονικών σωμάτων στο αίμα, αντιμετωπίζεται λανθασμένα επί της χειρουργικής τραπέζης ως οξεία κοιλία ή οξεία σκωληκοειδίτιδα.(6)(9)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ	
Συμπτώματα	
Πολυουρία , δίψα	επώδυνος μυϊκή συστολή κάτω άκρων
Απώλεια σωματικού βάρους	θάμβος όρασης
Αδυναμία	κοιλιακό άλγος
Ναυτία, έμετος	
Σημεία:	
Αφυδάτωση	απόπνοια ακετόνης
Υπόταση	Υποθερμία
Ταχυκαρδία	Σύγχυση, καρηβαρία, κώμα(10%)
Έντονη ένδειξη για αέρα (αναπνοή Kussmaul)	

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

2.4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Ως χρόνιο νόσημα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, για τη ρύθμιση και την αντιμετώπιση του ,απαιτεί καθημερινό αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος, ανάλογη προσαρμογή της θεραπείας και προσαρμογή του τρόπου ζωής του ασθενούς.

Στους κλινικούς στόχους της θεραπείας περιλαμβάνονται: α) μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα και της αποβολής γλυκόζης στα ούρα, για να περιορισθούν η πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, η απώλεια θερμίδων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η θόλωση της όρασης εξ αιτίας οιδήματος του φακού, καθώς και η προδιάθεση για λοιμώξεις. Β) η αποφυγή κέτωσης.γ) η πρόκληση θετικού ισοζυγίου άζωτου, έτσι ώστε να αποκατασταθεί η ελεύθερη λίπους μάζα του σώματος ,δ) η αποφυγή ή ελαχιστοποίηση των όψιμων επιπλοκών της νόσου.(4)

Με τα αποτελέσματα της DCCT(The Diabetes Control and Complications Trial) δόθηκε τέλος στη διαμάχη που είχε ξεκινήσει μετά την εισαγωγή της ινσουλίνης ως θεραπεία το 1922, η οποία επέτρεψε στους ασθενείς τύπου 1 διαβήτη να ζήσουν αρκετά χρόνια μετά την εμφάνιση των μικροαγγειακών επιπλοκών της

νόσου. Συγκεκριμένα το αντικείμενο διαμάχης έγκειτο στο εάν η διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και η νευροπάθεια ήταν το άμεσο αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας ή κατά πόσο αυτές οι επιπλοκές ήταν παράλληλες και ανεξάρτητες επιπτώσεις της νόσου. Οι μισοί από τους ασθενείς με διάρκεια διαβήτη 1-5 χρόνια, συμμετείχαν στη μελέτη πρωτοπαθούς πρόληψης που απέκλειε τους ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια ή μικροαλβουμινουρία και μισοί από τους ασθενείς με διάρκεια διαβήτη 1-15 χρόνια συμμετείχαν στη μελέτη δευτεροπαθούς πρόληψης, που συμπεριέλαβε ασθενείς ε ήπια ως μέτρια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και με απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα στα <200 mg τη μέρα.(72) Μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 6.5 ετών , οι ασθενείς έλαβαν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης ημερησίως(με τρεις ή τέσσερις ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως ή με χρήση αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και με στόχο HbA1c <6.05%, έναντι εκείνων που έλαβα συμβατικό σχήμα με όχι >2 ενέσεις, παρουσίασαν ουσιαστικά οφέλη. Με αποτέλεσμα ο κίνδυνος εκ νέου εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας(πχ εμφάνιση μικροανευρυσμάτων) μειώθηκε κατά 27%, ο κίνδυνος εξέλιξης αμφιβληστροειδοπαθειας μειώθηκε κατά 76%, η εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας κατά 35%, μακρολευκωματινουρίας κατά 56% και κλινικής νευροπάθειας κατά 60%. Επιβεβαιώθηκε ότι οι μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές μπορούν να προληφθούν ή να καθυστερήσουν την σημαντικά με την επίτευξη ευ γλυκαιμίας. Κάθε ελάττωση της HbA1c κατά 10% οδήγησε σε μείωση έως και 44 % της εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας και ταυτόχρονα με παρόμοια μείωση της μικροαλβιμινουρίας και νευροπάθειας. Θεραπευτικός στόχος στο διαβήτη τύπου 1 θεωρείται η επίτευξη ευγλυκαιμίας ώστε να μειωθούν οι επιπλοκές της νόσου και περιλαμβάνουν (1) προγευματικά επίπεδα γλυκόζης 90 ως 130 mg/dl και μεταγευματικά επίπεδα <180 mg/dl (2) διατήρηση της HbA1c <7.0%.(38)(72)(1)(4)

Διάρκεια δράσης σε ώρες των σκευασμάτων ινσουλίνης

Ινσουλίνη	Έναρξη	Κορυφή	Διάρκεια
Ταχείας δράσης (ανάλογα ινσουλίνης)	<0,5	0,5-2,5	3-4,5
Βραχείας δράσεις Κρυσταλλική)	0,5-1	1-4	4-8
Ενδιάμεσης δράσεις(ισοφανική)	1-3	3-8	7-14
Μακράς δράσης (Βόειος ultralente)	2-4	6-12	12-30
Μακράς δράσης (glargine)	1-2	Καμία	24

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

Παρενέργειες θεραπείας με ινσουλίνη

Υπογλυκαιμία

Αύξηση σωματικού βάρους-Περιφερικό οίδημα

Αντισώματα ινσουλίνης (ζωικής προέλευσης ινσουλίνη)

Τυπική αλλεργική αντίδραση (σπάνια)

Λιποδυστροφία στο σημείο της ένεσης(ράπττης)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί το 90-95% όλων των περιπτώσεων διαβήτη και περιλαμβάνει άτομα που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική , στην αρχή τουλάχιστον , ένδεια ινσουλίνης. Εμφανίζεται επίσης σε παχύσαρκα κυρίως άτομα και εκείνα τα οποία εμφανίζουν διαταραγμένη λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος. Τα γλυκαιμικά κριτήρια για τον τύπου 2 διαβήτη περιλαμβάνουν σύμφωνα με την ADA περιλαμβάνουν, τιμές γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα (FPG)>126 mg/dl σε δύο διαφορετικές μετρήσεις ή όταν η τιμή γλυκόζης στις δύο ώρες της OGTT>200 mg/dl ή όταν σε τυχαία μέτρηση βρεθεί τιμή γλυκόζης >200 mg/dl εφ' όσον συνοδεύεται από την κλασσική συμπτωματολογία του σακχαρώδη διαβήτη.(8)

3.1.ΑΙΤΙΑ

3.1.1.ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ- ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι γενετικοί παράγοντες είναι πιο σημαντικοί στην αιτιολογία του διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με το διαβήτη τύπου 1 σε σχέση με το διαβήτη τύπου 1, όπως φαίνεται από μελέτες σε μονοζυγώτες διδύμους όπου το ποσοστό σύγχρονης εμφάνισης για το διαβήτη τύπου 2 πλησιάζουν το 100%.

Η φύση της γενετικής συμβολής είναι εν πολλοίς άγνωστη, φαίνονται να εμπλέκονται πολλά γονίδια. Σε αυτό το πολυγονιαδιακό μοντέλο, η κληρονομήση των ανωμαλιών σε ένα γονίδιο δε θα επαρκούσε για να προκαλέσει άμεσα διαβήτη τύπου 2, αλλά θα προκαλούσε αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία. Περισσότερα από 200 ύποπτα για ευαισθησία γονίδια έχουν διερευνηθεί, όπως της ινσουλίνης, του υποδοχέα της ινσουλίνης, των μεταφορέων γλυκόζης και της συνθετάσης του γλυκογόνου, αλλά προς το παρόν δεν έχει φανεί ή μόνο μικρός συνδυασμός με τον πολυπαραγοντικό διαβήτη τύπου 2. Ευρείες γονιδιωματικές έρευνες αποκάλυψαν γονίδια επιδεκτικότητας στα χρωμοσώματα 1q, 12q, και 20 χωρία να έχουν ταυτοποιηθεί τα υποκείμενα γονίδια.(38)(8)

Τα μοριακά γενετικά δεδομένα επέτρεψαν τον καθορισμό μερικών ειδικών και κλινικά δυνάμενων να καθοριστούν , μορφών διαβήτη τύπου 2 που είναι αποτέλεσμα ελλειμάτων ενός γονιδίου. Εντούτοις αυτοί οι υπότυποι, όπως το σύνδρομο διαβήτη ωριμότητας με έναρξη στη νεανική ηλικία (MODY) είναι σπάνιο και αποτελεί λιγότερο από το 5 % όλων των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2.

Επιδημιολογικές μελέτες του διαβήτη τύπου 2 δείχνουν ότι η πολυφαγία, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με παχυσαρκία και υποδραστηριότητα , σχετίζονται με την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής με την υψηλή πρόσληψη λιπών και τη μείωση της σωματικής δραστηριότητας , έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση παχυσαρκίας με άμεσο επακόλουθο την εγκατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη. Η επίκτητη αυτή αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με γενετικά προκαθορισμένη μειονεκτική ικανότητα για αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης οδηγεί στην εγκατάσταση της νόσου. Άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος έχουν 4.1% κίνδυνο να εμφανίσουν τύπου 2 διαβήτη, άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεταξύ 35-39,9 kg/m² παρουσιάζουν 14,9 % κίνδυνο και εκείνα με BMI> 40 kg/m² παρουσιάζουν 25.6 % κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2.(34)(14)(21)

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO, ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε δύο ομάδες των παχύσαρκων και των μη παχύσαρκων. Η αναλογία αυτών των δυο ομάδων εξαρτάται από τη φυλή και το έθνος. Οι παχύσαρκοι και μάλιστα εκείνοι που παρουσιάζουν ανδροειδή σωματότυπο, παχυσαρκία με κεντρική εναπόθεση λίπους, εμφανίζουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη παχύσαρκους να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2. Έχει διατυπωθεί η 'υπόθεση του φειδωλού γονότυπου' βάσει της οποίας στο απώτερο παρελθόν μας τα περισσότερα άτομα ήταν κυνηγοί με αυξημένη δραστηριότητα. Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη που δεν ήταν λιπώσαρκα ευρίσκονταν σε πλεονεκτική θέση να επιβιώσουν σε καιρούς που δεν υπήρχε επαρκής τροφή.(72)

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΗΛΙΚΙΑ ΑΝΩ ΤΩΝ 80 ΕΤΩΝ ΓΙΑ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΔ 2

Ηλικία κατά την εμφάνιση του ΣΔ 2 στους μαρτυρες	Ηλικιακά διορθωμένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 στους αδελφούς(%)
25-44	53
45-54	37
55-64	38
65-80	31

Σύγχρονη Διαγνωστική και Θεραπευτική Lange 2013

3.1.2. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ – ΚΥΗΣΗ - ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ)

Η ηλικία είναι ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον τύπου 2 διαβήτη. Στη Βρετανία πάνω από το 70 % όλων των περιπτώσεων του διαβήτη εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι κυρίως μια νόσος μέσης ηλικίας, που προσβάλλει το 10% του πληθυσμού άνω της ηλικίας των 65 ετών.

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης, είναι μειωμένη η ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της δράσης των ορμονών του πλακούντα και αυτό επηρεάζει τη ανοχή στη γλυκόζη. Τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος που εκκρίνουν ινσουλίνη μπορεί να είναι ανίκανα να ανταποκριθούν στην αυξημένη απαίτηση σε γυναίκες που είναι γενετικά προδιατεθειμένες να αναπτύξουν οποιασδήποτε μορφής πρωτοπαθούς διαβήτη. Ο όρος 'διαβήτη της κύησης' αναφέρεται στην υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι επαναλαμβανόμενες εγκυμοσύνες μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες ανάπτυξης διαρκούς διαβήτη, ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες. Το 80% των γυναικών με διαβήτη κύησης αναπτύσσουν αργότερα διαρκή κλινικά διαβήτη που απαιτεί θεραπεία.(1)(4)(26)

Αναδρομική ανάλυση του βάρους γέννησης των αρρένων που έγινε στην Αγγλία τη δεκαετία του 1930 έχει δείξει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ βάρους κατά τη γέννηση και στο 1 χρόνο ζωής και της ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 αργά στην ενήλικη ζωή. Διατυπώθηκε η γνώμη ότι η κακή διατροφή μέσα στη μήτρα και στη βρεφική ηλικία μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ανάπτυξης των β κυττάρων σε μια κρίσιμη περίοδο, που προδιαθέτουν σε διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή. Το κάπνισμα κατά την κύηση εμπλέκεται ως προδιαθεσικός παράγων(26)

3.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2

Η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους μυς είναι αμετάβλητη τόσο σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε τρεις γενικές αιτίες ένα παθολογικό μόριο ινσουλίνης, ένα σημαντικό ποσό των κυκλοφορούντων ανταγωνιστών ή ελλείμματα των ιστών στόχων. Το τελευταίο είναι η συχνότερη αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη στο διαβήτη τύπου 2 και φαίνεται να είναι η επικρατούσα διαταραχή σε εκείνους με πιο βαριά υπεργλυκαιμία.

Μια χαρακτηριστική εκδήλωση του διαβήτη τύπου 2 είναι εκείνη που συχνά συνοδεύεται με άλλες διαταραχές όπως παχυσαρκία, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Έχει διατυπωθεί η γνώμη ότι όλες είναι καταστάσεις που προδιαθέτουν σε καρδιαγγειακή νόσο, αποτελούν ειδική οντότητα (το μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο X) με πρωτοπαθές ελάττωμα στην αντίσταση στην ινσουλίνη.(26)(38)

Ανεπάρκεια των β κυττάρων του παγκρέατος. Στο διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μόνο μέτρια μείωση της ολικής μάζας του ιστού των νησιδίων του παγκρέατος που συνίσταται, σύμφωνα με δυνατότητες μέτρησης, σε μειωμένη συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα ως προς το επίπεδο γλυκόζης αίματος. Αρκετές παθολογικές βλάβες είναι τυπικές του διαβήτη τύπου 2, η σταθερότερη από τις οποίες είναι η εναπόθεση αμυλοειδούς. Αυτό συνοδεύεται από ατροφία του φυσιολογικού ιστού, ιδιαίτερα των επιθηλιακών κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Το αμυλοειδές των νησιδίων αποτελείται από αδιάλυτα ινίδια που δημιουργούνται από το αμυλοειδές πολυπεπτίδιο των νησιδίων(γνωστό ως αμυλίνη). Μικρές ποσότητες αμυλοειδούς των νησιδίων είναι πολύ συχνές σε ηλικιωμένους μη διαβητικούς αρρώστους και ο ρόλος του αμυλοειδούς των νησιδίων στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 είναι αβέβαιος. Η εναπόθεση του αμυλοειδούς πιθανόν δεν είναι αιτία του διαβήτη αλλά μάλλον αντανakλά μια παθολογοανατομική διαδικασία που είναι αυξημένη στον διαβήτη τύπου 2. Πιο εκτεταμένη αμυλοείδωση βρίσκεται σε αρρώστους που έχουν μεταπέσει στη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη.(38)(26)

Στο διαβήτη τύπου 2, ενώ ο αριθμός των β κυττάρων είναι μειωμένος στο 20-30%, η μάζα των α κυττάρων δεν αλλάζει και η έκκριση γλυκαγόνης είναι αυξημένη και μπορεί να συνεισφέρει στην υπεργλυκαιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη τείνει να αυξάνει τη γλυκόζη του αίματος και διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης για την πρόληψη υπεργλυκαιμίας.

3.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη 2 τίθεται στους ασθενείς με ανεύρεση υψηλής γλυκόζης αίματος προληπτικό έλεγχο εξετάσεων, αν και όχι σπάνια οι ασθενείς παρουσιάζουν ήπια πολυουρία και πολυδιψία. Για τη διάγνωση 3 μετρήσεις προσέγγισης. Μέτρηση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FGP), μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος σε τυχαίο δείγμα (ανεξάρτητα του χρονικού διαστήματος από τη λήψη τροφής) ή εκτέλεση της δοκιμασίας της από του στόματος ανοχής της γλυκόζης. Η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας (FGP) αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση εκλογής και διαγιγνώσκει το 90% περίπου των ατόμων με τύπου 2 διαβήτη. Η διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 εγκαθίσταται με ανεύρεση τιμής γλυκόζης σε τυχαίο δείγμα άνω των 200 mg/dl, όταν συνυπάρχει συμπτωματολογία ενδεικτική

υπεργλυκαιμίας ή με ανεύρεση τιμής FPG άνω των 126 mg/dl. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται και με δεύτερο δείγμα αίματος.(4)(71)(34)

Η δοκιμασία της από του στόματος ανοχής στη γλυκόζη (OGGT) είναι περισσότερο ευαίσθητη, αλλά είναι δυσκολότερη, λιγότερο αναπαραγώγιμη και πιο δαπανηρή. Αποτελεί όμως χρήσιμη εξέταση για την αξιολόγηση ατόμων υψηλού κινδύνου, ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα σε πρώιμο στάδιο ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα αλλαγής διατροφικών συνηθειών , σωματικής άσκησης και απώλεια σωματικού βάρους. Η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c μπορεί να μετρηθεί κατά τη διάρκεια της οξείας νόσο προκειμένου να εκτιμηθεί το γλυκαιμικό ιστορικό του ασθενούς.(34)

3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από απουσία κλινικών συμπτωμάτων επί σειρά ετών και βαθμιαία εισβολή της νόσου με παρουσία ήπιας πολυουρίας και πολυδιψίας για αρκετές εβδομάδες ή και μήνες πριν την επίσημη έναρξη του. Πολυφαγία παρουσιάζεται σπανιότερα, απώλεια βάρους, κόπωση, αδυναμία και λοιμώξη εμφανίζονται αρκετά συχνά. Δεν είναι σπάνιο οι ασθενείς να παρουσιάζουν ζάλη, κεφαλαλγία, θάμβος οράσεως, βραδεία επούλωση των τραυμάτων, η συμπτωματολογία μπορεί να ποικίλλει ή ακόμα οι ασθενείς να αισθάνονται απόλυτα υγιείς. Συνέπεια ,δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που διαπιστώνεται ο σακχαρώδης διαβήτης αποτέλεσμα της εμφάνισης κάποιας επιπλοκής της νόσου, όπως η νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια ή καρδιαγγειακές επιπλοκές. Από τα γενικά συμπτώματα που παρουσιάζονται στους διαβητικούς, αξίζει να αναφερθεί η μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις. Δεν είναι σπάνιο να αποκαλύπτεται ο διαβήτης από την εμφάνιση κάποιας λοίμωξης όπως πυοδερμίας, μυκητίαση, επιμένουσα βαλανοποσθίτιδα στους άνδρες ή υποτροπιάζοντα επεισόδια μυκητιασικής κολπίτιδας και ουρολοιμώξεων στις γυναίκες. Διάχυτος κνησμός ή κνησμός εντοπισμένος στη περιοχή των γεννητικών οργάνων .(28)(38)

3.5.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2

Επιδίωξη στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη 2 είναι η επίτευξη και διατήρηση των καθοριζόμενων κατά περίπτωση γλυκαιμικών στόχων. Η αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση) αποτελούν απαραίτητες συνιστώσες κάθε προγράμματος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας από τη στιγμή της διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη 2. Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή προστίθεται στο πρόγραμμα διαίτας και άσκησης. Τόσο η διαίτα όσο και η άσκηση πρέπει να επανελέγχεται περιοδικώς και ένα κρίνεται απαραίτητο να αναπροσαρμόζεται, ιδιαίτερα με κάθε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.(26)(38)

Την αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνουν οι διγουανίδες(μετφορμίνη) και κυρίως οι γλιταζόνες (πιογλιταζόνη). Την έκκριση ινσουλίνης προάγουν οι σουλφονυλουρίες, οι μεγλιτινίδες, τα μιμητικά του GLP-1(ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, Glucagon Like Peptide-1) και οι αναστολείς του ενζύμου DDP-4(διπεπτυλ-πεπτιδάση-4). Την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο επιβραδύνουν οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών(ακαρβόζη). Την αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς μειώνουν οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-

γλυκόζης ισομορφής 2 (SGLT2). Τα σκευάσματα ινσουλίνης αναπληρώνουν την ελλείπουσα, λόγω μειονεκτικής έκκρισης, ενδογενή ινσουλίνη.(36)(34)

	Διαβήτη τύπου 1	Διαβήτη τύπου 2
Παθογένεση	Ανεπάρκεια ινσουλίνης	Ινσουλινοαντοχή
Σωματότυπος	Καχεκτικός/ασθενικός	Υπέρβαρος/παχύσαρκος
Έναρξη	Συχνά απότομη	Βραδεία
Συνήθεστη ηλικία εμφάνισης	12 ^ο -14 ^ο έτος ζωής	>40 ^ο έτος ζωής
B-νησιδιακά κύτταρα	Σε ποσοστό <10% ελαττωμένα	Μετρίως ελαττωμένα
Ινσουλίνη πλάσματος/ c-πεπτίδιο	Μειωμένα έως απύουσα	Αυξημένη στην αρχή
Αυτοαντισώματα(IAA,GADA,IA-2A)	+	-
Μεταβολισμός	Ασταθής	Σταθερός
Τάση σχηματισμού κετονών	Ισχυρή	Μειωμένη
Ανταπόκριση στις σουλφονυλουρίες	Καμία	Καλή
Ανταπόκριση στις σουλφονυλουρίες	Καμία	Καλή
Ινσουλινοθεραπεία	Απαραίτητη	Μόνο μετά την εξάντληση των αποθεμάτων ινσουλίνης

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

3.6. ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Γενετικά ελαττώματα της λειτουργίας των β κυττάρων

Αυτές οι μορφές διαβήτη παλαιότερα αναφέρονταν σε διαβήτη MODY(Maturity-Onset Diabetes of Youth). Η μορφή αυτή της νόσου εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 2^{ης} -3^{ης} δεκαετίας της ζωής. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης με ελάχιστη ή καμία διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης. Χαρακτηρίζεται από ανεύρεση ισχυρά θετικού οικογενειακού ιστορικού, με κάθετη προσβολή 3 τουλάχιστον γενεών, που υποδηλώνει έναν αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας.(29)

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ
ΜΟΝΟΓΟΝΙΑΔΙΑΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΣΕ ΝΕΡΑ ΑΤΟΜΑ

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΚΛΗΡΟΜΙΚΟ ΤΗΣ		ΚΛΙΝΙΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ
Γλυκοκινάση (GCK)	Αυτοσωματική επικρατούσα		10% των MODY . Ήπια υπεργλυκαιμία από τη γέννηση, σταθερή και αντιμετώπιση με δίαιτα

			μόνο
Πυρηνικός ηπατικός παράγων 1 ^α (HNF-1a)	Αυτοσωματική επικρατούσα		65% των MODY. Ο ΣΔ εμφανίζεται κατά την εφηβεία, βαίνει προοδευτικά επιδεινούμενος, απαιτών αντιμετώπιση με φάρμακα από του στόματος ή ινσουλίνη
Ηπατικός πυρηνικός παράγων 4 ^α (HNF4 a)	Αυτοσωματική επικρατούσα		5% των MODY . ομοιάζει με το HNF1 α αλλά εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας
Προάγων την ινσουλίνη παράγων 1 (IPF1)	Αυτοσωματική επικρατούσα		Σπάνια εκδήλωση , εμφάνιση σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών , είναι ασυνήθης
Ηπατικός πυρηνικός παράγων β (HNF1b)	Αυτοσωματική επικρατούσα		Σπάνια εκδήλωση, πρώιμη εμφάνιση διαβήτη, κύστεις νεφρών, πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια

Gerd Herold Εσωτερική Παθολογία 2014

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Αποτελούν ασυνήθεις αιτίες διαβήτη. Οι μεταβολικές ανωμαλίες που συνδέονται με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης, μπορεί να κυμαίνονται από την παρουσία υπερινσουλιναιμίας και μέτριας υπεργλυκαιμίας, έως και την εμφάνιση σοβαρής μορφής σακχαρώδη διαβήτη. Το αποκαλούμενο σύνδρομο ινσουλinoαντοχής τύπου Α συνδυάζεται με μελανίζουσα ακάνθωση, αρρενοποίηση των θηλέων ασθενών και μεγεθυμένες κυστικές ωοθήκες.

Ο Λεπρεχουνισμός και το σύνδρομο Rabson- Menderhall αποτελούν παιδιατρικά σύνδρομα, τα οποία σχετίζονται με μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης και υπερβολική ινσουλinoαντοχή.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΑΠΟ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΕΞΩΚΡΙΝΟΥΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Σε ασθενείς με υπολική ή ολική παγκρεατεκτομή λόγω νεοπλάσματος, κύστεων, ή υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας μπορεί να αναπτυχθεί δευτεροπαθώς σακχαρώδης διαβήτης. Ο διαβήτης από παγκρεατικό νόσημα ή παγκρεατεκτομή χαρακτηρίζεται από μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης κετοξωτικού κώματος, αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ελαττωμένη εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών και μικρότερες απαιτήσεις για εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.(26)(38)

Άλλες περιπτώσεις εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση(εμφανίζεται μια γενική διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων). Σε περιπτώσεις με κυστική ίνωση λόγω καταστροφής των β-κυττάρων. Σε ενδοκρινικά νοσήματα π.χ. στο σύνδρομο Cushing, στο γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, στον υπερθυρεοειδισμό, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, το καρκινοειδές, προλακτίνωμα, και στο σωματοστατίνωμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

4.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ (ΔΚΟ)

Το 1971 ο Roger Unger διατύπωσε την άποψη ότι η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) οφείλεται τόσο σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης όσο και στην αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης. Η ινσουλίνη ανταγωνίζεται τη δράση της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης της επινεφρίνης, κορτιζόλης και κατεχολαμινών. Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η ΔΚΟ είναι η σοβαρότερη οξεία επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, η οποία ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο.(6)(9)

Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν ΔΚΟ όταν λαμβάνουν ανεπαρκή δόση ινσουλίνης ή όταν υπάρχει λοίμωξη ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν stress στον οργανισμό, όπως παγκρεατίτιδα, σιωπηρό έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακό επεισόδιο ή σε έλλειψη φαρμάκων(συμπαθητικομιμητικά, αντιψυχωσικά 2^{ης} γενιάς, θειαζίδες, κορτιζόνη, κοκαΐνη)(26)

Η συχνότητα της ΔΚΟ έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΔ2. Φαίνεται να οφείλεται σε οξεία παροδική έκπτωση της λειτουργικότητας των β κυττάρων και δεν είναι γνωστό εάν μπορεί να οφείλεται στη γλυκοτοξικότητα, λιποτοξικότητα ή ενδεχόμενα υπάρχει γενετική προδιάθεση. Η ΔΚΟ είναι μια μείζονα ιατρική επείγουσα κατάσταση παραμένει μια σοβαρή αιτία νοσηρότητας, κυρίως σε αρρώστους με διαβήτη τύπου 1. Η μέση θνησιμότητα στις ανεπτυγμένες χώρες ανέρχεται στο 5-10% και είναι υψηλότερους σε ηλικιωμένους.

Οι κύριες βιοχημικές εκδηλώσεις της διαβητικής κετοξέωσης:

Υπεργλυκαιμία

Υπερκετοναιμία

Μεταβολική οξέωση

Επιδημιολογικά δεδομένα(72)(26)(38)

- ΔΚΟ παρουσιάζει το 8-29% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με πρωτοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη
- 4-8 περιπτώσεις το χρόνο ανά 1000 εισαγωγές στο νοσοκομείο ασθενών με διαβήτη οφείλονται στη ΔΚΟ
- Η ΔΚΟ εμφανίζεται με αυξανόμενο ρυθμό
- Είναι σπάνια μεν αλλά μπορεί να εμφανιστεί νε ένα ποσοστό 1-10% σε εγκύους με προ υπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη.
- Η θνησιμότητα ωστόσο μειώνεται ,γεγονός που οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση και στη καλύτερη αντιμετώπιση.
- Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η ΔΚΟ εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες ,αντίθετα οι άντρες με ΣΔ τύπου 2 είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ΔΚΟ.
- Η διαβητική κετοξέωση μπορεί να εμφανιστεί και σε εγκύους είτε στα πλαίσια προυπάρχοντος σακχαρώδη διαβήτη είτε στα πλαίσια διαβήτη κύησης. Οι αλλαγές που εμφανίζονται στο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΔΚΟ. Η ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί επείγουσα κατάσταση που συνοδεύεται από μεγάλη θνησιμότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.(6)(9)(19)(26)

4.1.1.ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ

Η κύρια μεταβολή που παρατηρείται στη διαβητική κετοξέωση είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Η υπεργλυκαιμία οφείλεται στην γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση, καθώς και στη μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Η μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γλυκόζη από τους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς. Σε αυτή την κατάσταση ένδειας των κυττάρων σε γλυκόζη, όπως σε καταστάσεις νηστείας, ο οργανισμός αντιδρά με υπερέκκριση των ανταγωνιστικών της ινσουλίνης ορμονών, με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Τα πολύ χαμηλά επίπεδα της ινσουλίνης δεν μπορούν να αναστείλουν τη δράση των ορμονών του stress στο ήπαρ με συνέπεια την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα.(6)(9) Όταν η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα ξεπεράσει τον νεφρικό ουδό (180 mg/dl) προκαλείται γλυκοζουρία, ωσμωτική διούρηση και κατά συνέπεια πολουρία με αποτέλεσμα την απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η απώλεια ύδατος οδηγεί σε αφυδάτωση, υποάρδευση των ιστών, άρα υποξία και σε σοβαρές καταστάσεις σε γαλακτική οξέωση. Το τυπικό έλλειμμα σε ένα άρρωστο με ΔΚΟ υπολογίζεται περίπου στα 6 lt. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα ανταγωνιστικών την ορμόνης οδηγούν σε διέγερση της ιστικής λιπάσης, πρόκληση λιπόλυσης και απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης και τα ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε κινητοποίηση ενός ενζυμικού μηχανισμού που προάγει τη σύνδεση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και στη συνέχεια στη β-οξείδωσή τους. Ο ηπατικός τους μεταβολισμός ως εναλλακτική πηγή ενέργειας (κετογένεση) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα είναι το ακετοξικό οξύ, το β-OH-βουτυρικό οξύ και η ακετόνη.(6)(9) Η ακετόνη δεν είναι οξύ, αλλά πτητική ουσία που προσδίδει τη χαρακτηριστική απόπνοια 'σάπιου μήλου, η οποία γίνεται αντιληπτή από τον εξετάζοντα ιατρό με την όσφρηση. Η συνεχής και προοδευτική αύξηση των κετονικών σωμάτων οδηγεί σε κετοναίμία. Όταν η παραγωγή τους ξεπεράσει την ικανότητα του οργανισμού να τα μεταβολίσει, προκαλείται αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα (κετοναίμία). Η κέτωση οδηγεί σε μεταβολική οξέωση. Η οξέωση σε υπεραερισμό, ελαττώνονται οι περιφερικές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε υπόταση και υποθερμία. Επίσης, προκαλεί αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο, καταστολή του ΚΝΣ και κώμα. Τα κετονοσώματα και ιδίως το β υδροξυβουτυρικό δρουν απευθείας στο κέντρο του εμετού και προκαλούν εμετό, με συνέπεια την επιδείνωση της αφυδάτωσης. αρκετά συχνά έχει συσχετιστεί με κοιλιακό άλγος.(26)(38)(72)

4.1.2.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ

Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν διαβητική κετοξέωση είναι συνήθως μικρότερη από 24 ώρες. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει πολουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, αφυδάτωση, αδυναμία, καταβολή και διαταραχές στην συνείδηση μέχρι κώμα. Συχνά αναφέρονται και ακαθόριστα συμπτώματα που περιλαμβάνουν αδυναμία, καταβολή, λήθαργο, ανορεξία και κεφαλαλγία. Επίσης ναυτία εμέτους και κοιλιακό άλγος. Τα παραπάνω συμπτώματα φαίνεται ότι έχουν σχέση με τη συνδυασμένη επίδραση της αφυδάτωσης, της υποκαλαιμίας, της κετοναίμιας και της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Το κοιλιακό άλγος ενίοτε μιμείται την εικόνα

οξείας κοιλίας, που σε συνδυασμό με τη λευκοκυτταρωση μπορεί να οδηγήσει εσφαλμένα ασθενείς σε χειρουργείο. Οι ασθενείς αρκετά συχνά αναφέρουν κράμπες στις γαστροκνημίες, οι οποίες οφείλονται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Σε ένα 10% των ασθενών αναφέρονται διαταραχές οράσεως, που οφείλονται στην αφυδάτωση, η οποία προκαλεί θολερότητα των φακών των οφθαλμών. Ο ασθενής με ΔΚΟ παρουσιάζει υποθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση και ταχύπνοια ενώ συχνά παρατηρείται και η οξεωτική αναπνοή Kussmaul. Χαρακτηριστική είναι και η απόπνοια σάπιου μήλου που οφείλεται στην πτητική ουσία ακετόνη.(6)(9)(26)(28)

4.1.3.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ

Υπεργλυκαιμία και κετονουρία παραπέμπουν σε ΔΚΟ. Η τελική διάγνωση θα τεθεί από τον εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει : σάκχαρο αίματος, ουρία, κρεατινίνη, οξώνη αίματος και ούρων, ηλεκτρολύτες αίματος με υπολογισμό του χάσματος ανιόντων, αέρια αίματος. Η HbA1c μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση ενός μη καλά ρυθμισμένου ΣΔ. Ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις σχετικά με αίτια της ΔΚΟ θα χρειαστεί ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργειες βιολογικών υγρών.(26)(38)

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΚΟ :

- Σάκχαρο αίματος >250 mg/dl
- Ph<7,35
- Χαμηλά HCO₃
- Αυξημένο χάσμα ανιόντων
- Κετοναίμία

Προσδιορισμός των κετονικών σωμάτων στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη γίνεται στα ούρα με ειδικές ταινίες ανίχνευσης κετόνης.(ketostick)(38)

4.1.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ

Έξι πράγματα πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή με ΔΚΟ: υγρά, άλας, ινσουλίνη, κάλιο, γλυκόζη.

Υγρά: η απώλεια υγρών υπολογίζεται περίπου στα 6 λίτρα, επιδίωξη είναι η ολοκλήρωση τουλάχιστον των μισών απωλειών τις πρώτες 12 ή έστω 24 ώρες

Ινσουλίνη: δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάλιο ορού <3.3mEq/L. Η δόση της ινσουλίνης είναι 0.1 U/kg bolus iv και στη συνέχεια 0.1U/kg/H

Κάλιο : εάν το κάλιο του ορού είναι >5 mEq/L δε χρειάζεται χορήγηση καλίου. Εάν το κάλιο είναι <3 mEq/L δε χορηγείται ινσουλίνη μέχρι να υπερβεί το όριο του 3.3 mEq/L

Διττανθρακικά: εάν το pH είναι <7 μπορούν να χορηγηθούν διττανθρακικά σε δόση 50 mEq σε 200 mL υγρών ανά ώρα. Εάν το pH είναι <6.9 χορηγούνται 100mEq διττανθρακικών και 20 mEq KCL σε 400 ml υγρών σε δύο ώρες(72)(38)

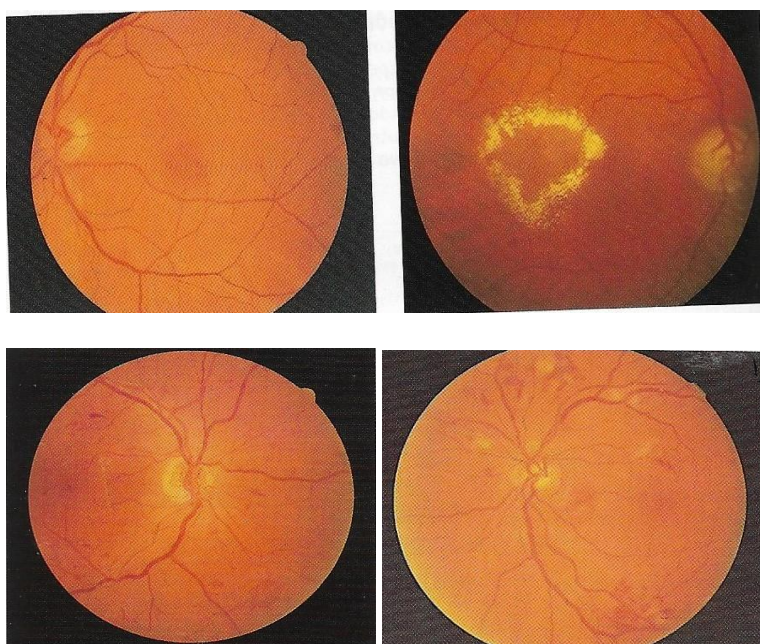
4.2ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

4.2.1.ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Διαβητικός καταρράκτης: στους διαβητικούς ασθενείς εμφανίζεται πρόωμος καταρράκτης και φαίνεται να συσχετίζεται και με τη σοβαρότητα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της πρωτεΐνης του φακού είναι δύο

φορές υψηλότερη σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας και μπορεί να συμβάλλει στην πρόιμη εμφάνιση καταρράκτη(72)(22)

2. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια: στο 25-50% των ασθενών μετά από πάροδο 10εώς 15 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εκδηλώνουν κάποια συμπτώματα αμφιβληστροειδοπάθειας. Μετά την πάροδο 15 χρόνων το ποσοστό αυξάνεται στο 75-95% και μετά από 30 έτη η επίπτωση πλησιάζει το 100%. Στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 , η επίπτωση της μη παραγωγικής αμφιβληστροειδοπαθειας ανέρχεται στο 60% μετά από 16 έτη.(24)(72)



Οφθαλμολογία Μ Batterbury 2003

4.2.2.1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την αιμάτωση και τον μεταβολισμό του αμφιβληστροειδούς και έχει άμεση δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και τα περικύτταρα(pericytes), απώλεια των οποίων διαταράσσει την αγγειακή αυτορρύθμιση. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι η αύξηση της παραγωγής αγγειοδραστικών ουσιών και πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, που συμβάλλουν στην απόφραξη τριχοειδών. Η κατάσταση αυτή προκαλεί χρόνια υποξία του αμφιβληστροειδούς και διεγείρει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντος(VEGF). Ο VEGF διεγείρει την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (προκαλώντας σχηματισμό νέων αγγείων), μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C, και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα (προκαλώντας εξιδρωματική βλάβη).(38)(7)(24)

4.2.1.2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

Κλινικά χαρακτηριστικά της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνουν

- Ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Οίδημα ωχρας
- Βαμβακόμορφες αλλοιώσεις

- Μικροανευρύσματα
- Σκληρά εξιδρώματα
- Κομβολογιοειδείς φλέβες
- Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA)
- Νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς
- Αιμορραγία υαλοειδούς
- Ελκτική αποκόλληση(38)(72)(58)

Ανάλογα με την εκτίμηση ή όχι και την ένταση των παραπάνω αλλοιώσεων καθορίζεται το στάδιο , η πρόγνωση και η στρατηγική αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι δύο βασικές μορφές της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η μη παραγωγική και η παραγωγική. Καθοριστικό διαφορικό διαγνωστικό σημείο ανάμεσα στις δύο μορφές είναι η ανάπτυξη της νεοαγγείωσης η οποία σηματοδοτεί τη μετάπτωση στη παραγωγική φάση της νόσου. Ανάλογα με το είδος των βλαβών την κατατάσσουμε σε

- Μη παραγωγική(Ήπια-Μέτρια-Σοβαρή μορφή) , η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μικροανευρυσμάτων, σκληρών και μαλακών εξιδρωμάτων, στικτών ή κηλιδόμορφων αιμορραγιών στον αμφιβληστροειδή, διαταραχές στο εύρος και την πορεία των φλεβών καθώς και το σχηματισμό αρτηριοφλεβικών αναστομών εντός του αμφιβληστροειδούς(ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες)(Intra Retinal Microvascular Abnormalities-IRMA)(72)(22)
- Παραγωγική(Ήπια-Μέτρια-Σοβαρή μορφή) η οποία χαρακτηρίζεται από νεοαγγείωση στο οπτικό νεύρο και στη περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπιάζουσα ενδοουλοειδική αιμορραγία καθώς και την ανάπτυξη ινώδους ιστού με επακόλουθη έλξη και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η οποία οδηγεί τελικά σε τύφλωση
- Ωχροπάθεια , η οποία χαρακτηρίζεται από εστιακό ή διάχυτο οίδημα της ωχράς κηλίδας, με αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού μείωση της οπτικής οξύτητας(72)(23)

4.2.1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

Για τη διαπίστωση της ΔΑ συνιστάται εξέταση του βυθού με μυδρίαση Στους ασθενείς με ΣΔ2 κατά τη διάγνωση
Σε ασθενείς με ΣΔ1 ηλικίας άνω των 10 ετών , πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση
Εάν κατά την πρώτη βυθοσκόπηση δεν υπάρχουν ευρήματα, αυτή επαναλαμβάνεται μετά από ένα έτος, και ακολούθως κάθε 2 έτη, εκτός εάν εμφανιστούν βλάβες οπότε ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται ανά εξάμηνο ή και συχνότερα ανάλογα με τη βαρύτητα των βλαβών

4.2.2.ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Κάθε χρόνο εμφανίζονται μέχρι και 4000 περιστατικά νεφρικής νόσου τελικού σταδίου δε διαβητικούς ασθενείς. Αυτοί αποτελούν το ένα τρίτο όλων των ασθενών που αντιμετωπίζονται για νεφρική νόσο τελικού σταδίου και αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κόστος που επιβαρύνει το σύστημα υγείας.(72)(24)

Η διαβητική νεφροπάθεια εκδηλώνεται αρχικά με πρωτεинуρία. Καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται, η ουρία και η κρεατινίνη συσσωρεύονται στο αίμα

Πρωτεϊνουρία: η εξέλιξη της τεχνολογία και η πρόοδος της επιστήμης οδήγησε στην ανεύρεση μεθόδων ευαίσθητων στην ανίχνευση συγκεντρώσεων αλβουμίνης σε μικρογραμμάρια, σε αντίθεση με τις λιγότερο ευαίσθητες ταινίες εμφάπτισης(dipstick)των οποίων το ελάχιστο όριο ανίχνευσης είναι 0.3-0.5%. Η 24ωρη συλλογή ούρων 24ώρου, παρουσιάζουν ευρεία μεταβλητότητα στην απέκκριση αλβουμίνης, καθώς διάφοροι παράγοντες τείνουν να αυξήσουν τους ρυθμούς απέκκρισης της, όπως είναι η παρατεταμένη όρθια θέση, οι διατροφικές πρωτεΐνες και η άσκηση. Για τους λόγους αυτούς προτιμάται ο υπολογισμός του λόγου αλβουμίνης- κρεατινίνης σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων που έχει συλλεγεί μετά από νυκτερινή αφύπνιση. Ένας λόγος αλβουμίνης -κρεατινίνης σε πρωινό τυχαίο δείγμα <30μg/mg κρεατινίνης είναι φυσιολογικός ,ενώ ένας λόγος 30-300 μg/mg κρεατινίνης υποδηλώνει μη φυσιολογική μικροαλβουμινουρία.(32)(38)(72)

Η επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προβλεφθεί από συνεχείς ρυθμούς απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα που υπερβαίνουν τα 30μg/min. Τόσο ο σωστός γλυκαιμικός έλεγχος όσο και η χαμηλή σε πρωτεΐνη δίαιτα (0.8 g/ kg/ ημέρα) μπορούν να ελαττώσουν την υπερδιήθηση και την υψηλή μικροαλβουμινουρία ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονται στα πρώτα στάδια τόσο του διαβήτη όσο και της διαβητικής νεφροπάθειας.(32)(21)(72)

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί συχνότερη αιτία χρόνια νεφρικής ανεπάρκειας και ευθυνόμενη για το 45% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ενώ αναγνωρίζεται ως ένα συνεχώς γρήγορα αναπτυσσόμενο πρόβλημα παγκοσμίως. Είκοσι περίπου χρόνια μετά τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 η πιθανότητα εμφάνισης νεφροπάθειας κυμαίνεται σε 30-40%. Λίγο χαμηλότερο είναι το ποσοστό εμφάνισης στο Σακχαρώδη διαβήτη (15-20%) 2 καθώς είναι λιγότερο επιθετικός. (38)(26)

Η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη προ της εμφάνισης πρωτεϊνουρίας ποικίλει. Πρωτεϊνουρία αναπτύσσεται 10-15 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και εξελίσσεται σε σπειραματική νόσος για να καταλήξει σε νεφρική ανεπάρκεια μετά από 3-5 έτη. Συνήθως της εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας έχει προηγηθεί προσβολή των οφθαλμών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η κλινική διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα, μικρής στην αρχή με ενδεχόμενο να εξελιχθεί περαιτέρω σε σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης, που μπορεί να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης εκτιμάται καλύτερα με τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης /κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων καθώς και με τον προσδιορισμό του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στη συλλογή ούρων 24 /ώρου. Η σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου στα άτομα με ΣΔ γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια που ισχύουν για τα άτομα χωρίς ΣΔ με βάση το eGFR. Η πρόγνωση της εξέλιξης της νεφροπάθειας εξαρτάται από το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και τη λευκωματουρία.(72)(27)(32)

Στους νεφρούς ενός διαβητικού, η πρωιμότερη λειτουργική διαταραχή, είναι η νεφρική υπερτροφία συνοδευόμενη από αύξηση της σπειραματικής διήθησης, που εμφανίζεται σύντομα μετά τη διάγνωση και σχετίζεται με πτωχή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Σταδιακά οδηγούν σε μορφολογικές αλλοιώσεις των σπειραμάτων που οδηγούν σε σπειραματοσκλήρυνση.(72) Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεφροπάθειας ,αποτελούν , πέρα από τη διάρκεια του διαβήτη και του ελέγχου του, τα αυξημένα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης και η κάθαρση της κρεατινίνης(GFR>120 ml/min).

Στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας(αντιστοιχούν στα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (NKF-K/DOQI):

Στάδιο	Αποβαλλόμενη αλβουμίνη (mg/dl)	Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Παρατηρήσεις
1.Νεφρική βλάβη με φυσιολογική νεφρική λειτουργία Α)μικροαλβουνουρία	20-200	>90	Φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης Αρτηρική πίεση στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή αυξημένη, δυσλιπιδαιμία, ραγδαία εξέλιξη σε στεφανιαία νόσο , περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια
Β) μακροαλβουμινουρία	>200		
2)Νεφρική βλάβη με νεφρική ανεπάρκεια Α) Ηπίου βαθμού	>200	60-89	Οριακή ή αυξημένη κρεατινίνη. Υπέρταση , δυσλιπιδαιμική τάση, ραγδαία εξέλιξη σε στεφανιαία νόσο, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια, αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών
Β) Μετρίου βαθμού	>200	30-59	
Γ) Υψηλού βαθμού	>200	15-29	
Δ) Τελικού σταδίου	>200	<15	

Gerd Herold et al Εσωτερική Παθολογία 2014

4.2.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ως διαβητική νευροπάθεια(ΔΝ) χαρακτηρίζεται η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των νευρών σε ασθενείς με ΣΔ αφού όμως έχουν αποκλειστεί πρώτα όλα τα υπόλοιπα αίτια νευροπάθειας.(πχ. Αλκοολισμό ,έλλειψη βιταμίνης Β12, βλάβες νευρών).(36)(37)

Από κλινικής πλευράς η ταξινόμηση διακρίνεται σε :

Συμμετρική αισθητικοκινητική ή Περιφερική Νευροπάθεια(κυρίως κάτω άκρα με κατανομή «κάλτσας» αλλά σε προχωρημένα στάδια και άνω άκρα με κατανομή «γαντιού»

Ειδικά Σύνδρομα

Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Ειδικά Σύνδρομα
 Μονονευροπάθεια εστιακή ή πολυεστιακή
 Επώδυνη Νευροπάθεια
 Διαβητική μυατροφία
 Θωρακοκοιλιακή Νευροπάθεια
 Οξεία Νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας
 Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν
 Παραισθησίες
 Υπεραισθησίες-Αιμωδίες-Καυσαλγίες
 Αίσθημα θερμότητας και επώδυνη αίσθηση στην επαφή με τα κλινოსκεπάσματα
 Διαξιφιστικά άλγη
 Άλγος στον άκρο πόδα και τις κνήμες
 Όλα τα σημεία του νευροπαθητικού πόνου εμφανίζονται συνήθως κατά την νύκτα:
 Μείωση ή κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών
 Μείωση της αίσθησης του πόνου(έλεγχος με νυγμό)
 Μείωση της αίσθησης πίεσης(έλεγχος με μονοινίδιο 10gr)
 Μείωση της αίσθησης αφής(έλεγχος με τολύπιο βάμβακος)
 Μείωση της εν τω βάθι αισθητικότητας(έλεγχος της παλλαισθησίας με διαπασών 128ηζ)
 Μείωση της ικανότητας διάκρισης θερμού- ψυχρού(38)

4.3 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Στο Σακχαρώδη Διαβήτη ως υπογλυκαιμία ορίζεται η μείωση της γλυκόζης πλάσματος κάτω από 70 mg/dL με ή χωρίς συμπτώματα. Η μείωση της γλυκόζης είναι αποτέλεσμα περισσότερη ινσουλίνης από όσης χρειάζεται για να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία. Οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο τιμών γλυκόζης <70 mg/dL.(26)

Αν η γλυκόζη του αίματος εμφανίσει τάσεις μείωσης (όπως για παράδειγμα σε παρατεταμένη νηστεία, έντονη και παρατεταμένη άσκηση ή μετά από χορήγηση ινσουλίνης ή απρόσφορη έκκριση ινσουλίνης- πχ ινσουλίνωμα, η διατήρηση της ευγλυκαιμίας είναι αποκλειστική ευθύνη των αντι- ινσουλινικών ορμονών. Η αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης κατεχολαμινών και κορτιζόλης αυξάνει την ηπατική παραγωγή και μειώνει την κατανάλωση γλυκόζης από τους μύες. Οι δράσεις των αντι-ινσουλινικών ορμονών διευκολύνονται από την αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και την απόδοση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Τα τελευταία ,ως διεγέρτες της γλυκονεογένεσης θα συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης και ως αναστολείς του περιφερικού μεταβολισμού της γλυκόζης θα μειώσουν τη χρησιμοποίηση της από τους μύες, εξασφαλίζοντας έτσι την επάρκεια σε ενέργεια του κεντρικού νευρικού συστήματος.(26)

Τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας ανάλογα μπορεί να διακρίνονται:

Σε Α. Αδρενεργικά συμπτώματα ,που προέρχονται από τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος(έκκριση νοραδρεναλίνης) Τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν εφίδρωση, άγχος, περιχειλίες αιμωδίες, ναυτία, αίσθημα θερμότητας, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και τρομώδεις κινήσεις.

Β. Γλυκοπενικά συμπτώματα τα οποία οφείλονται στη μειωμένη τροφοδοσία του εγκεφάλου με γλυκόζη. Τα οποία περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ελάττωση

συγκέντρωσης, δυσαρθρία, διαταραχή της συμπεριφοράς , σύγχυση, υπνηλία, λήθαργος, σπασμοί και κώμα.

Πείνα , αδυναμία, θάμβος οράσεως καθώς και διπλωπία τα οποία όμως είναι μη ειδικά συμπτώματα

ΣΥΝΗΘΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ
Εκ του αυτόνομου νευρικού συστήματος
Εφίδρωση Τρόμος Αίσθημα παλμών Πείνα Άγχος
Νευρογλυκοπενικό
Υπνηλία Σύγχυση Δυσκολία ως προς το λόγο Αδυναμία συγκέντρωσης Ασυνέργια
ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ
Ναυτία Κάματος Κεφαλαλγία

Davinson s Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας 2003

Η υπογλυκαιμία μπορεί να διακριθεί στις παρακάτω κατηγορίες

- Σοβαρή υπογλυκαιμία : αναφέρεται σε επεισόδιο υπογλυκαιμία (συνήθως < 40mg/dL), το οποίο απαιτεί τη βοήθεια άλλου προσωπικού για την αποκατάστασή της με τη χορήγηση γλυκόζης ή με τη χορήγηση γλυκαγόνης ή με απαραίτητη τη νοσοκομειακή παρέμβαση με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης
- Τεκμηριωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία: Συμπτώματα υπογλυκαιμίας που συνοδεύονται από τη μέτρηση γλυκόζης < ή = 70 mg/dL
- Ασυμπτωματική -ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία: Μέτρηση γλυκόζης <70mg/dL που δε συνοδεύεται από συμπτώματα υπογλυκαιμίας και διαπιστώνεται μόνον από τυχαία μέτρηση γλυκόζης ή τη σχεδόν απροειδοποίητη εμφάνιση κώματος
- Πιθανή συμπτωματική υπογλυκαιμία: τυπικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας που δε συνοδεύονται από μέτρηση γλυκόζης
- Σχετική υπογλυκαιμία: τυπικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας ,τα οποία ο ασθενής τα αποδίδει σε υπογλυκαιμία αλλά συνοδεύεται από τιμές σακχάρου > 70 mg/dL. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με μακροχρόνια κακή γλυκαιμική ρύθμιση.
- Ήπια υπογλυκαιμία: Γλυκόζη πλάσματος κάτω από 60 mg/dL. Συνήθως εμφανίζονται συμπτώματα. Τα αδρενεργικά συμπτώματα φυσιολογικά προηγούνται των νευρογλυπενικών. Κάτω των 50 Mg/dL γλυκόζης αρχίζουν να εμφανίζονται γνωστικές και διανοητικές διαταραχές. Στην περίπτωση όμως αυτοί οι ασθενείς είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν μόνοι τους την υπογλυκαιμία.(38)(4)(37)

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας είναι συχνή σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 λόγω της θεραπείας με ινσουλίνη. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν πολλά συμπτώματα ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας στη διάρκεια της ζωής του .

Είναι όμως λιγότερο συχνή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 2 είναι περισσότεροι και επειδή σημαντικό ποσοστό τους θα λάβει τελικά υπογλυκαιμικούς παράγοντες (σουλφονυλουρίες, γλινίδες, ινσουλίνη), η ιατρογενής υπογλυκαιμία είναι πιο συχνή στο διαβήτη τύπου 2. Υπογλυκαιμία όμως δεν είναι σπάνια ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προχωρήσει στην αντιμετώπιση του διαβήτη του με ινσουλίνη πλέον.

Όμως καλό θα είναι να επισημανθεί ότι σε αντίθεση με την ινσουλίνη και τα ινσουλινоекκκριτικά φάρμακα, τα υπόλοιπα φάρμακα δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας αυξάνει μόνο όταν συγχωρηγούνται με ινσουλίνη ή ινσουλινоекκκριτικά φάρμακα.

Δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο της νυκτερινής υπογλυκαιμίας η οποία αφορά υπογλυκαιμίες κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι υπογλυκαιμίες αυτές είναι ύπουλες, διότι συμβαίνουν κατά το διάστημα μεταξύ του τελευταίου γεύματος και της ώρας της μεγαλύτερης ινσουλινоекυαισθησίας του οργανισμού και σε διάστημα που δε γίνεται ο τακτικός έλεγχος. Οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για διαταραχή του ύπνου και συνήθως καθυστερούν την αποκατάσταση της υπογλυκαιμίας. Είναι λιγότερο συχνές σε ασθενείς που κάνουν χρήση αναλόγων ταχείας δράσης (lispro, aspart, glusine), προγευματικά έναντι διαλυτής ανθρώπινης ινσουλίνης και στους ασθενείς που κάνουν χρήση αναλόγων μακράς δράσης (glargine, detemir, deglutec) έναντι ισοφανικής ινσουλίνης ως βασική ινσουλίνη. (37)

Δεν θα πρέπει να μη ληφθούν υπόψιν οι συνέπειες και οι κίνδυνοι μιας υπογλυκαιμίας είτε αφορά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, καθώς η παρατεταμένη και σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση στη διανοητική ανάπτυξη παιδιών και εφήβων καθώς και διανοητική έκπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και τη διάρκεια της νόσου. Στα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζονται συχνά γλυκοπενικά συμπτώματα(ζάλη, αδυναμία, σύγχυση) , ενώ λείπουν τα προειδοποιητικά αδρενεργικά συμπτώματα(τρόμος , ταχυκαρδία). Όμως ακόμα και μια ήπια υπογλυκαιμία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες οι οποίες μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της συνείδησης που μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση σε σοβαρά ατυχήματα και τραυματισμούς. Δεν είναι και λίγες οι περιπτώσεις που η υπογλυκαιμία συνδυάζεται με την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς η υπογλυκαιμία είναι αρρυθμιογόνος παράγων. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που αιφνίδιοι θάνατοι διαβητικών κατά τη διάρκεια της νύκτας , πιθανολογείται να συσχετίζονται με νυκτερινές υπογλυκαιμίες.

Στις περιπτώσεις αυτές καλό είναι να επισημαίνονται τα αίτια της υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με διαβήτη ώστε να προλαμβάνουν οποιοδήποτε επεισόδιο.

Στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται, η λανθασμένη ή υπερβάλλουσα δόση ινσουλίνης ή ινσουλινоекκκριτικών φαρμάκων, η ένεση ινσουλίνης ενδομυϊκώς αντί υποδορίως. Λήψη ινσουλίνης σε περιοχή που ευρίσκονται μύες που πρόκειται να ασκηθούν με αποτέλεσμα την ταχύτερη απορρόφηση της ινσουλίνης. Τη μη προγραμματισμένη μυϊκή άσκηση χωρίς την απαιτούμενη πρόσληψη επιπλέον υδατανθράκων, τη λήψη οινοπνεύματος επι νηστείας, διότι η αλκοόλη αναστέλλει τη νεογλυκογένεση, που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων . Τέλος θα πρέπει να επισημανθεί και η περίπτωση εγκατάστασης νεφρικής ανεπάρκειας.(4)(21)

Στην περίπτωση υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που διατηρούν τις αισθήσεις τους θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη λήψη 10-20 gr γλυκόζης ή οποιασδήποτε μορφής υδατάνθρακα που περιέχει αυτή την ποσότητα γλυκόζης. Εάν μετά από 15 λεπτά τα συμπτώματα εξακολουθούν ή η γλυκόζη στο αίμα είναι $<80\text{mg/dL}$ χορήγηση και πάλι 10-20 g.(27)(72)

Η σοβαρή υπογλυκαιμία στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αντιμετωπίζεται με χορήγηση 1 mg γλυκαγόνης υποδόρια ή ενδομυϊκά από τους οικείους του ασθενούς. Σε παρατεταμένες υπογλυκαιμίες χορηγείται ενδονοσοκομειακά ενδοφλέβια χορήγηση 10-30 g γλυκόζης , ως διάλυμα 35 % (calorose) και συνεχή ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος γλυκόζης. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παράταση της κωματώδους κατάστασης παρά τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας μπορεί να οφείλεται σε εγκεφαλικό οίδημα, που χρήζει άμεσης εντατικής αντιμετώπισης.(72)

4.4 ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

Γαλακτική οξέωση παρουσιάζεται όταν παρεμποδίζεται ο μεταβολισμός του πυρουβικού οξέος. Πρόκειται για μια σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο κατάσταση.

Χαρακτηρίζεται από :

Ph ,7.3

Διττανθρακικά $<15\text{ mEq/L}$

Χάσμα ανιόντων $> 15\text{ mEq/L}$

Απουσία κετοναιμίας

Επίπεδα γαλακτικού στον ορό $>5\text{ mEq/L}$

Στην κλινική του εικόνα προέχει ο εκσεσημασμένος υπεραερισμός. Στη περίπτωση όπου η γαλακτική οξέωση είναι απότοκος ιστικής βλάβης ή υποξίας ή ανεπάρκειας κάποιου οργάνου προέχει η αποκατάσταση του υποκείμενου αιτίου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5.ΔΙΑΙΤΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η σωστή διατροφική ρύθμιση αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο στη πρόληψη και στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Η διατροφική θεραπεία και η συμβουλευτική αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας και της αυτοδιαχείρισης του διαβήτη. Στόχος της διατροφικής θεραπείας είναι η διατήρηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής, των διατροφικών συνθηκών και της υγείας του ασθενούς. Ενώ σημαντικό ρόλο κατέχει στην πρόληψη και τη θεραπεία κάθε οξείας ή μακροχρόνιας επιπλοκή του διαβήτη. Εάν παραγνωρισθεί ο ρόλος της διατροφικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, η ρύθμιση της γλυκαιμίας με οποιοδήποτε φάρμακο, ακόμα και με ινσουλίνη, δυσχεραίνεται και συχνά είναι ανέφικτη.(19)

5.1 ΔΙΑΙΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Στόχος στη πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη είναι μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, ώστε να μειωθεί το σωματικό βάρος κατά τουλάχιστον 5% του αρχικού βάρους σε παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα. Για να επιτευχθεί αυτό σκόπιμο κρίνεται η μείωση του ολικού λίπους σε < 30% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και του κεκορεσμένου λίπους σε <10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και <10% πρόσληψη Trans λιπαρών οξέων ,καθώς και αύξηση της προσληψης φυτικών ινών (τουλάχιστον 25-35g ημερησίως)(36)(37)

Το διαιτολόγιο του διαβητικού ασθενούς διαμορφώνεται με στόχο αρχικά την ενδεικνυόμενη ενεργειακή πρόσληψη, ανάλογα με της απαιτήσεις μείωσης, διατήρησης ή αύξησης του σωματικού βάρους του ασθενούς. Προσαρμόζεται με τη κατάλληλη ποιοτική σύνθεση, προσαρμοσμένο στη συνύπαρξη παθολογικών καταστάσεων, με κατανομή των γευμάτων στο εικοσιτετράωρο, ιδιαίτερα στα ινσουλinoθεραπευόμενα άτομα. Διάφορες είναι οι δίαιτες που μπορούν να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως : οι δίαιτες χαμηλού λίπους , η μείωση του γλυκαιμικού δείκτη, η Μεσογειακή διαίτα, μια χορτοφαγική διαίτα ή μια διαίτα με μειωμένους υδατάνθρακες, χωρίς καμία από αυτές μπορεί να θεωρηθεί ιδανική.(37)

5.2.ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Για τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα (Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)> 25 Kg/m² ,

Η πρόσληψη ενέργειας πρέπει να μειωθεί κατά 500-1000 kcal/ ημερησίως κάτω των υπολογιζόμενων ημερήσιων αναγκών για το συγκεκριμένο άτομο, με στόχο ο ΔΜΣ

Να φθάσει στο 25 kg/m² και εάν αυτό είναι δύσκολο τουλάχιστον να μειωθεί το σωματικό βάρος τους ασθενούς κατά 5-10% του αρχικού βάρους του. Παράλληλα η κατανάλωση ενέργεια με τη σωστή σωματική άσκηση ,βοηθά σημαντικά στην επίτευξη του στόχου(33)(37)

Υπολογισμός των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών για το Βασικό Μεταβολισμό και των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών για τη διατήρηση του Σωματικού Βάρους(BBE: Basal Energy Expenditure)(37)

Η εξίσωση Harris -Benedict υπολογίζει B(Βάρος σε Kg) , το Y (ύψος σε cm) και H(ηλικία σε έτη) και διαμορφώνεται ως εξής:

Για τις γυναίκες	$BBE=6.55+(9.9 \times B)+(1.8 \times Y)-(4.7 \times H)$
Για τους άνδρες	$BBE= 6.6 + (13.7 \times B)+ (5 \times Y) - (6.8 \times H)$

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβητικού ασθενούς 2014

Στόχος στη ρύθμιση ενός καλού διαιτολογίου είναι να λαμβάνεται υπόψη η ένταση και η διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, ώστε να υπολογίζεται σωστά η ημερήσια ανάγκη θερμίδων. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται απώλεια σωματικού βάρους αλλά και μη ανάκτηση του.

Οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι είναι υπέρβαροι και παχύσαρκοι και δεν κατορθώνουν με τις όποιες διατροφικές ρυθμίσεις να χάσουν βάρους ,πρέπει να ενθαρρύνονται σθεναρά για τη λήψη μέτρων, ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω αύξηση σωματικού βάρους. Για εκείνους τους ασθενείς με ΔΜΣ εντός των συνιστομένων ορίων ($18.5-25 \text{ kg/m}^2$) δε χρειάζεται συνήθως η χορήγηση οδηγιών που αφορούν την ενεργειακή πρόσληψη, αλλά μόνο την ποιοτική σύνθεση και την κατανομή στο 24 ωρο.

Μέχρι και σήμερα δε φαίνεται να υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν πως υπάρχει ιδανική αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών(υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια) για όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Η κατανομή των θρεπτικών συστατικών θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το διατροφικό πρόγραμμα του ασθενούς και τους μεταβολικούς του στόχους.(37)

5.3 ΥΔΑΤΑΝΑΘΡΑΚΕΣ

Δεν υπάρχει επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την ιδανική ποσότητα για την πρόσληψη υδατανθράκων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Η πρόσληψη των υδατανθράκων μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το διατροφικό πρόγραμμα που ταιριάζει στον εκάστοτε ασθενή(33). Για τη διαμόρφωση των ημερήσιων αναγκών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο η ποσότητα των υδατανθράκων όσο και η διαθέσιμη ινσουλίνη ,οι οποίες επηρεάζουν τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης του αίματος . Ο έλεγχος της πρόσληψης των υδατανθράκων μέσω της μέτρησης του (ισοδύναμα, γραμμάρια, εμπειρία) συνεχίζει να αποτελεί σημείο κλειδί στον γλυκαιμικό έλεγχο). Η αναφορά αφορά τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αλλά και άτομα με διαβήτη τύπου 2 σχετικά νεαρής ηλικίας που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία. Η ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 45% και 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας και δε θα πρέπει να είναι μικρότερη των 130 γραμμαρίων ημερησίως. Από μελέτη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 διαπιστώθηκε ότι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες(μέση πρόσληψη υδατανθράκων – CHO- από 4% έως 45% της συνολικής ενέργειας ανά ημέρα) βελτίωσαν την HbA1c(γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) και τα τριγλυκερίδια (TG) αλλά όχι την ολική χοληστερόλη (TC), τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες(HDL-C), της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες (LDL-C) ή το σωματικό βάρος σε σύγκριση με τις δίαιτες με υψηλότερους CHO δίαιτες για μικρή περίοδο.(33)(37)(30)

Φρούτα, όσπρια, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως θα πρέπει να ενσωματωθούν στη διατροφή ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 . Όταν η

ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων είναι στα ανώτερα συνιστώμενα όρια, τότε είναι ιδιαίτερα σημαντικό να δοθεί έμφαση σε τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Σε άτομα που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη, η ποσότητα, το είδος και η ώρα λήψης των υδατανθράκων πρέπει να συντονίζονται με τη δόση και το χρόνο δράσης του σκευάσματος ινσουλίνης που χρησιμοποιείται.(37)

5.4.ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Οι ασθενείς με διαβήτη θα πρέπει να ενθαρρύνονται να προσλαμβάνουν φυτικές τροφές που είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες. Η περιεκτικότητα του διαιτολογίου σε φυτικές ίνες για την αντιμετώπιση του σακχαροδιαβητικού ασθενούς θα πρέπει να είναι ιδανικά πάνω από 40 g/ημέρα(ή 20g/1000kcal/ημέρα), οι μισές από τις οποίες θα πρέπει να είναι διαλυτές. Η καθημερινή πρόσληψη λαχανικών σε κάθε γεύμα, τουλάχιστον 3 φρούτων ημερησίως και 4 μερίδων οσπρίων την εβδομάδα, μπορεί να εξασφαλίσει την πρόσληψη των ελάχιστων απαιτούμενων ποσοτήτων φυτικών ινών. Τα δημητριακά που περιλαμβάνονται στο διαιτολόγιο θα πρέπει να είναι ολικής αλέσεως και υψηλής περιεκτικότητας σε ίνες.(37))

Ήπια βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης παρατηρήθηκε σε ασθενής που προσλάμβαναν 25-40 γραμ. φυτικών ινών, βελτιώνοντας και μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.(33)

5.5 ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

Σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις ύπαρξης νεφροπάθειας, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ιδανική κατανάλωση πρωτεΐνης για την καλύτερη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου ή για τη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η ποσότητα πρέπει να εξατομικεύεται και να αντιστοιχεί σε 1-1.5 γραμμάρια/Kg σωματικού βάρους.(23)(33)

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και εγκατεστημένη νεφροπάθεια, η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να είναι στο κατώτερο άκρο των αποδεκτών ορίων(0.8 g/kg ΣΒ/ημέρα). Ενώ στην περίπτωση αρχόμενης νεφροπάθειας (μικρολευκωματινουρία) και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την ποσότητα ή των περιορισμό της λήψης πρωτεϊνών.(37)

5.6. ΣΑΚΧΑΡΟΖΗ ΚΑΙ ΑΠΛΑ ΣΑΚΧΑΡΑ

Τόσο στην διαίτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και τύπου 2 μπορεί να συμπεριληφθεί μέτρια ποσότητα απλών σακχάρων, έως 50-65 γρ/ημερ. Σε μια διαίτα 2000-2600 Kcal, ώστε να έχουν μια καλή γλυκαιμική ρύθμιση.

Η συνολική ημερήσια πρόσληψη απλών σακχάρων δε θα πρέπει να ξεπερνάει το 10% της ολικής ενέργειας.

5.7 ΔΙΑΤΗΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

Οι συστάσεις για την ημερήσια πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι ίδιες με εκείνες για τον γενικό πληθυσμό. Τα λιπαρά αυτά βρίσκονται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης και σε επεξεργασμένα τρόφιμα και θα πρέπει η πρόσληψη τους να είναι περιορισμένη και να

αντικαθίσταται από τρόφιμα που περιέχουν μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά. (33) Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που προτείνεται μεσογειακή διαίτα, που είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ελαιόλαδο και ξηροί καρποί) μπορεί να βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης συνιστάται η κατανάλωση δύο έως τριών μερίδων ψαριών (με προτίμηση λιπαρών ψαριών όπως η τσιπούρα, η σαρδέλα, ο γαύρος, η ζαργάνα, το σαφρίδι, ο κολιός) κάθε εβδομάδα. Μέσω της κατανάλωσης 1,6-2,3 γραμμάρων φυτικών στερολών ή στερολών ημερησίως, τα οποία βρίσκονται σε εμπλουτισμένα τρόφιμα, μπορεί να μειώσουν την ολική και την LDL χοληστερόλη, ιδιαίτερα σε άτομα που εμφανίζουν τόσο ΣΔ όσο και δυσλιπιδαιμία.(37)

5.8 ANTIOΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ, BITAMINES IXHNOΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑ -ΑΛΑΤΙ

Η καθημερινή πρόσληψη – κατανάλωση φυσικών τροφών πλούσιων σε διαιτητικά αντιοξειδωτικά (τοκοφερόλες, καροτινοειδή, βιταμίνη C, φλαβονοειδή, πολυφαινόλες, φυτικό οξύ) ιχνοστοιχεία και βιταμίνες όπως είναι τα λαχανικά και τα φρούτα.

Νάτριο: υπολογίζεται ότι η ημερήσια κατανάλωση θα πρέπει να είναι <2300 (περίπου ένα κουταλάκι του γλυκού αλάτι) ανά ημέρα, όπως είναι και για το γενικό πληθυσμό. Στην περίπτωση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση η ημερήσια πρόσληψη θα εξετασθεί. Μείωση έως και 1500mg συνιστάται σε άτομα άνω των 50 χρόνων καθώς και σε εκείνα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Κάλιο: Η καθημερινή κατανάλωση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4700 mg εκτός των περιπτώσεων που υπάρχει διαταραχή στην απέκκριση του. Το κάλιο βοηθάει στην αντιστάθμιση της υψηλής πρόσληψης νατρίου ευοδώνοντας την απέκκριση νατρίου από τα νεφρά(37)

5.9 ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑ

Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη η σύσταση για κατανάλωση αλκοόλης είναι η ίδια με εκείνη στο γενικό πληθυσμό. Οι ενήλικες που καταναλώνουν αλκοόλ και πάσχουν από ΣΔ, δε θα πρέπει να ξεπερνάνε το ένα ποτό την ημέρα (ή περίπου 15 γραμμάρια αλκοόλης) για τις γυναίκες και τα 2 ποτά την ημέρα για τους άνδρες (ή περίπου 30 γραμμάρια αλκοόλης)(33)(37)(21)

Στην περίπτωση που το οινόπνευμα καταναλώνεται από άτομα που κάνουν χρήση ινσουλίνης, καλό θα είναι να το καταναλώνουν μαζί με ένα γεύμα που περιλαμβάνει υδατάνθρακες, λόγω του κινδύνου σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Επιπλέον η κατανάλωση του θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα που είναι υπέρβαρα, υπέρταστα ή έχουν τριγλυκερίδια.(37)

Αποχή από οινόπνευμα συνιστάται στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε όσους έχουν ιστορικό παγκρεατίτιδας ή υπερτριγλυκεριδαιμίας.

5.10 ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ασφαλείς μη θερμιδικές γλυκαντικές ουσίες που δύναται και επιτρέπονται να χρησιμοποιηθούν σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη είναι η ασπαρτάμη, η σακχαρίνη, το ακεσουλφαμικό κάλιο, το κυκλαμικό νάτριο, η νεοταμη, η σουκραλόζη και οι γλυκοζίτες της στεβιόλης (στέβια). Άλλες ουσίες όπως η σορβιτόλη, η μαννιτόλη, η ερυθροτόλη, η λακτιτόλη, η μαλτιτόλη και η ξυλιτόλη. Είναι ασφαλείς

και μπορούν να χρησιμοποιηθούν , ωστόσο η μεγάλη ποσότητα μπορεί να έχει υπακτική δράση.(37)

Η φρουκτόζη έχει την ίδια θερμιδική αξία με τη σακχαρόζη (ζάχαρη). Στην αρχική φάση του μεταβολισμού της δεν απαιτεί την παρουσία ινσουλίνης , εν συνεχεία όμως η φρουκτόζη εισέρχεται στη γλυκολυτική οδό, όπου απαιτείται παρουσία ινσουλίνης. Μπορεί να αυξήσει τα τριγλυκερίδια και σε μερικά άτομα και το ουρικό οξύ.

5.11 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Ως γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ) ορίζεται η επιφάνεια υπό την καμπύλη της γλυκόζης (όση επιφάνεια ευρίσκεται πάνω από την τιμή της γλυκόζης νηστείας) που σχηματίζεται κατά το χρονικό διάστημα 0 μέχρι 120 λεπτά μετά από τη χορήγηση του υπό εξέταση τροφίμου σε ποσότητα που να περιέχει 50γραμ. υδατανθράκων, εκπεφρασμένη ως ποσοστό της αντίστοιχης επιφάνειας που σχηματίζεται μετά από τη χορήγηση 50 g γλυκόζης. Ως τρόφιμο αναφοράς χρησιμοποιείται σε πολλές μελέτες , αντί η χορήγηση γλυκόζης, το λευκό ψωμί, οπότε οι τιμές του για το ΓΔ είναι διαφορετικές. Όσο χαμηλότερος είναι ο γλυκαιμικός δείκτης ,τόσο λιγότερο αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης το συγκεκριμένο τρόφιμο(21)(37)

Το γλυκαιμικό φορτίο(ΓΦ) στηρίζεται στην έννοια του γλυκαιμικού δείκτη για να παρέχει ένα μέτρο της συνολικής γλυκαιμικής αντίδρασης σε ένα τρόφιμο ή γεύμα ($ΓΦ=ΓΔ/100 \times$ γραμμάρια υδατανθράκων ανά μερίδα)

5.12 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω καλό και σκόπιμο θα είναι να διαμορφώνεται μια δίαιτα που στόχο έχει τη πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Προς την κατεύθυνση αυτή οδηγεί μια διατροφή Μεσογειακού τύπου.

Το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής αποτελούν οι συνήθειες του αγροτικού πληθυσμού περιοχών της Μεσογείου, όπως της Κρήτης , Κέρκυρας και της Νότιας Ιταλίας, κατά τις δεκαετίες 1950-1960, από όπου και προέκυψε το όνομα Μεσογειακή δίαιτα.(33)(37)(46)

Η Μεσογειακή Δίαιτα δεν αποτελεί ένα αυστηρά καθορισμένο ποιοτικά και ποσοτικά πρόγραμμα διατροφής αλλά αναφέρεται σε ένα σύνολο διατροφικών συνηθειών και συμπεριφορών. Περιλαμβάνει σε αφθονία φυτικές τροφές(φρούτα, λαχανικά , ψωμί και δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, καρπούς και σπόρους), ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα , εποχικά φρέσκα τρόφιμα , φρέσκα φρούτα ως το καθημερινό επιδόρπιο, η ζάχαρη και το μέλι χρησιμοποιούνται σε ιδιαίτερες περιστάσεις, το ελαιόλαδο ως βασική πηγή διαιτητικού λίπους , μικρές έως μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών, κόκκινο κρέας σε μικρές ποσότητες (με μια συχνότητα περίπου 2-3 φορές το μήνα), λιγότερα από 4 αυγά την εβδομάδα και μικρές ποσότητες κρασιού συνοδευτικά με το φαγητό.

Η Μεσογειακή δίαιτα και ευεργετικά της αποτελέσματα που συζητούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Δίνει έμφαση στην ποικιλία των τροφίμων, στην κατανάλωση γευμάτων με την οικογένεια και τους φίλους και την προετοιμασία των φαγητών στο σπίτι. Επίσης συνδέεται στενά με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και μειωμένη επίπτωση καρκίνου.(33)(21)(37)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6.ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

6.1 Άσκηση στην πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔ

Η άσκηση πρέπει να αποτελεί απαραίτητη συνιστώσα των προγραμμάτων πρόληψης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συνιστάται μέτριας ή έντονης έντασης αερόβια άσκηση, διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών την ημέρα(συνεχώς ή διακεκομμένα σε δεκάλεπτες ή δεκαπεντάλεπτες περιόδους), το λιγότερο 5 φορές την εβδομάδα.(19)(33)

Η αναερόβια άσκηση μπορεί να συμπληρώνει την αερόβια , προσφέροντας επιπλέον οφέλη. Οι ασθενείς εφόσον πληρούν τις κατάλληλες προϋποθέσεις και δεν υπάρχουν αντενδείξεις θα πρέπει να ενθαρρύνονται να εκτελούν ασκήσεις εκγύμνασης διαφόρων μυϊκών ομάδων 2-3 φορές την εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της άσκησης θα πρέπει να επιλέγονται 8-10 ομάδες μυών και να εκτελούνται 8-10 συσπάσεις ανά μυϊκή ομάδα με διάλειμμα ενός λεπτού από ομάδα σε ομάδα. Αυτή η διαδικασία καλό θα είναι να επαναλαμβάνεται 2-3 φορές , με ενδιάμεσο διάλειμμα 3-5 λεπτά.(37)

6.2 Άσκηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η άσκηση συμβάλλει αποτελεσματικά στην ρύθμιση του σακχάρου , στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τον έλεγχο του σωματικού βάρους, βελτιώνοντας συγχρόνως και τη ποιότητα ζωής. Άσκηση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα με μεσοδιαστήματα όχι πέραν των 2 ημερών χωρίς άσκηση. Συνιστάται μέτριας έντασης άσκηση , τουλάχιστον λεπτά την εβδομάδα. Αντί αυτή θα μπορούσε -να γίνεται άσκηση διάρκειας 75-90 λεπτών την εβδομάδα.(33)(37)

Σημαντικό είναι επισημαίνεται στα άτομα να διαβήτη να αποφεύγουν την καθιστική ζωή (τηλεόραση) και όταν είναι απαραίτητο λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων (εργασία σε γραφείο) να κάνουν μικρά και συχνά διαλείμματα ώστε να κινητοποιούνται. Μεγάλης διάρκειας άσκηση έχει παρατηρηθεί ότι επιφέρει μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.(37)

6.3 Άσκηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Στον ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου η άσκηση δεν είναι μέσο για τη ρύθμιση της γλυκόζης , έχει όμως και για αυτούς τους διαβητικούς όλα τα πλεονεκτήματα που έχει για τον γενικό πληθυσμό(καρδιαγγειακό κίνδυνος). Η άσκηση μπορεί να προκαλέσει κινδύνους και πρέπει να αποφεύγεται όταν η γλυκόζη είναι υψηλή (>250 mg/dl) και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και κετονουρία ή κετοναιμία καθώς και όταν η γλυκόζη αίματος είναι πολύ χαμηλή (<100mg/dL) θα πρέπει να μειώνεται η δόση της ινσουλίνης που χορηγείται πριν από την άσκηση για την αποφυγή υπογλυκαιμίας. Επιπλέον καλό θα είναι σε παρατεταμένη άσκηση η λήψη υδατανθράκων και κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η δόση της ινσουλίνης πριν την άσκηση δε θα πρέπει να γίνεται σε μύες που πρόκειται να καταπονηθούν(πχ όχι στο μηρό ένεση πριν από έντονο περπάτημα , τρέξιμο , χορό κλπ)(36)(37)

Πάντα τη διάρκεια της άσκησης υπάρχει το ενδεχόμενο υπογλυκαιμίας, επομένως πρέπει πάντα να είναι διαθέσιμη γλυκόζη ή σακχαρόζη(ζάχαρη) και ένας συνοδός να γνωρίζει το πρόβλημα και τον τρόπο αντιμετώπισης.(64)

6.4 ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Παιδιά με διαβήτη ή με προδιαβήτη ,καλό είναι να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης διάρκειας τουλάχιστον μίας ώρας ημερησίως που θα περιλαμβάνει αυξημένης έντασης αεροβική δραστηριότητα καθώς και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης σε λιγότερο βαθμό.

Οι ασθενείς οι λαμβάνουν ινσουλίνη ή ινσουλινοεκκριντικά φάρμακα μετά από έντονη δραστηριότητα εμφανίζουν μείωση της γλυκόζης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία τόσο κατά τη διάρκεια της άσκησης όσο και αρκετό χρόνο μετά από αυτήν και πρέπει να υπάρχει προειδοποίηση για τυχόν εμφάνιση νυκτερινής υπογλυκαιμίας. Για αυτό πολλές φορές ενδείκνυται η μέτρηση γλυκόζης αίματος και αν είναι < 100 mg/dL συστήνεται η λήψη υδατανθράκων.(37)(33)

Άτομα τα οποία έχουν σκοπό να ενταχθούν σε κάποιο πρόγραμμα έντονη άσκησης και δραστηριότητας, θα πρέπει να ελέγχονται για τυχόν συνοσυρρότητες από το καρδιαγγειακό σύστημα, για περιφερική αρτηριοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια,(ιδιαίτερα παραγωγική) νεφροπάθεια και νευροπάθεια(περιφερική ή του αυτόνομου νευρικού συστήματος) με κατάλληλες προσαρμογές του προγράμματος.

Σε παραγωγική ή βαριά μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια αντενδείκνυται η έντονη άσκηση με βάρη λόγω κινδύνου αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς ή ανάπτυξης μικροαιμορραγιών.

Στη περιφερική νευροπάθεια λαμβάνονται προφυλάξεις για τα κάτω άκρα λόγω του κινδύνου ανάπτυξης άτονων ελκών από μικροτραυματισμούς καθώς και για τον κίνδυνο ανάπτυξης άρθρωσης του Charcot. Γενικά , συνίσταται 20 λεπτά μέτριας άσκησης ημερησίως με τη χρήση ειδικών υποδημάτων και με τακτικό έλεγχο των κάτω άκρων. Σε παρουσία νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος λαμβάνονται προφυλάξεις λόγω του αυξημένου κινδύνου αρρυθμιών και ορθοστατικού συνδρόμου.(33)(37)(38)(72)

Πριν από την ένταξη σε οποιοδήποτε πρόγραμμα έντονης δραστηριότητας και άσκησης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με δοκιμασία κοπώσεως ιδιαίτερα σε διαβητικούς :

- 1.Με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αθηρωματική νόσο των εγκεφαλικών αρτηριών ή περιφερική αγγειοπάθεια
2. Ηλικία >40 ετών
3. Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
4. Νεφρική ανεπάρκεια
5. Ηλικία >30 ετών

ΣΚΟΠΟΣ -ΥΛΙΚΟ

ΣΚΟΠΟΣ:

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια σημαντική και πολυσυστηματική νόσο με ποικίλες επιπτώσεις για τον οργανισμό. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση του προς αποφυγή ή αντιμετώπιση των επιπλοκών του. Λόγω της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας που δημιουργείται οι επιπτώσεις μπορεί να είναι οξείες ,οπότε μπορεί να εμφανιστεί ο ασθενής με εικόνα διαβητικής κετοξέωσης είτε μακροχρόνια οπότε να εμφανίζει βλάβες σε μικρά αγγεία(διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια) είτε βλάβες σε μεγάλα αγγεία(καρδιοπάθεια)

Η νόσος είναι ιδιαίτερος σημαντική όταν εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Στη περίπτωση αυτή έχουμε να διαγνώσουμε και να αντιμετωπίσουμε ένα μέχρι πρότινος υγιές άτομο. Οπότε όλες οι γυναίκες που έχουν σκοπό να κυοφορήσουν στο προσεχές μέλλον ή κυοφορούν θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη κλινικοεργαστηρικό έλεγχο για τον όσο την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση του διαβήτη. Καθώς επίσης ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα οι όποιες παθολογικές καταστάσεις (πχ. παχυσαρκία, προηγούμενη κύηση με μεγάλο έμβρυο ή εμφάνιση διαβήτη) ώστε να αντιμετωπιστούν με το καλύτερο δυνατό τρόπο και να αποφευχθούν οι όποιες επιπλοκές τόσο για τη μητέρα (υπέρταση, προεκλαμψια, νεφροπάθεια, οίδημα, αμφιβληστροειδοπάθεια) όσο και για το βρέφος -νεογνό (μακροσωμία, τραυματισμό κατά τη διάρκεια του τοκετού, υπογλυκαιμία, αναπνευστική δυσχέρεια. Προλαμβάνοντας με την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση μειώνεται η περιγεννητική νοσηρότητα για τη μητέρα και το νεογνό, καθώς επίσης μειώνεται το κόστος νοσηλείας από την ανάγκη χρήσης Μονάδας Εντατικής φροντίδας Νεογνών.(MENN).

ΥΛΙΚΟ:

Για την εκπόνηση και συγγραφή αυτή της εργασίας χρησιμοποιήθηκαν:

- 1) Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας από το 2014 μέχρι και τις τρέχουσες χρονιάς
- 2) Κατευθυντήριες οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας των τελευταίων χρόνων

3) Κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας

4)Μαιευτική, ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία

5)Παθολογία , ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία

6) καθώς και για τη συλλογή στοιχείων χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων/βιβλιοθήκες όπως PubMed, Google scholar.

Λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν

Σακχαρώδης Διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης Κύησης

Διαβητική Κετοξέωση

Υπεργλυκαιμία

Υπογλυκαιμία

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

7.1.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Για την επιτυχή έκβαση μιας κύησης ,απαραίτητος είναι ένας μεγάλος αριθμός αλλαγών και μεταβολών τόσο στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας όσο και σε άλλα όργανα της. Για τη γονιμοποίηση δεν απαιτεί μόνο ένα υγιές ωάριο , αλλά και τη μεταφορά βιώσιμου σπέρματος στις σάλπιγγες. Μέσω των σαλπίγγων μεταφέρεται το γονιμοποιημένο πλέον ωάριο ώστε να εμφυτευτεί στο εσωτερικό της μήτρας. Εφόσον το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτευτεί στο τοίχωμα της μήτρας θα αρχίσει να σχηματίζεται ο πλακούντας , για την υποστήριξη της ανάπτυξης του εμβρύου. Εάν δεν γίνει γονιμοποίηση ή κατάλληλη εμφύτευση , το ενδομήτριο αποπίπτει , για να δημιουργηθεί εκ νέου κατά το επόμενο μηνιαίο κύκλο, σαν απάντηση στα οιστρογόνα.(19)

Ο πλακούντας αποτελείται από τα τρία κύρια στρώματα: την κυτταροτροφοβλάστη, τη συγκυτιοτροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό. Κύρια λειτουργία του είναι η επικοινωνία μητρικής και εμβρυικής κυκλοφορίας με σκοπό να γίνεται η ανταλλαγή τόσο θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου όσο και άλλων ουσιών. Διαμέσου του πλακούντα διαχέονται το οξυγόνο το διοξείδιο του άνθρακα , η γλυκόζη, λιπαρά οξέα και άλλες ουσίες. Καθώς επίσης γίνεται και ενεργητική μεταφορά και απορρόφηση αμινοξέων ,ασβεστίου και ανόργανων φωσφορικών ενώ απεκκρίνονται η ουρία, κρεατινίνη, το ουρικό οξύ και άλλα προϊόντα. Επιπλέον παράγει μεγάλες ποσότητες ορμονών , όπως η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, οιστρογόνα, προγεστερόνη και η ανθρώπινη σωματοστατίνη.(19)(54)(55)

Η κύηση θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μια ‘μάχη’ μεταξύ των καταβολικών ορμονών και της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης, με τελικό στόχο την εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων από όλα τα θρεπτικά συστατικά. Οι καταβολικές ορμόνες μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών στη κυκλοφορία της μητέρας με συνέπεια την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία, τη 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 μπορεί ο οργανισμός να οδηγηθεί σε υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία ή να υπάρξει ευγλυκαιμία.

Οι ορμόνες που παίζουν σημαντικό ρόλο και τη διάρκεια της κύησης είναι οι εξής:

7.1.1.Προγεστερόνη και οιστρογόνα

Η προγεστερόνη ανήκει σε μια κατηγορία στεροειδών ορμονών που ονομάζονται προγεσταγόνα. Κύρια πηγή παραγωγής της αποτελεί το ωχρό σωματίο, στη διάρκεια της δεύτερης φάσης του εμμηνορυσιακού κύκλου. Σημαντικός είναι ο ρόλος του και στην ανάπτυξη των πρώτων σταδίων της εγκυμοσύνης καθώς και στη διατήρηση της , καθ’ όλη τη διάρκεια της.

Στην αρχή της κύησης, το ωχρό σωματίο αρχίζει την παραγωγή της 17-OH-προγεστερόνης, η οποία ενισχύεται από την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη της πρώτης 12 εβδομάδες της κύησης. Η 17-OH- προγεστερόνη εμφανίζεται να έχει μικρή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης, προσφέροντας ένα μικρό ποσοστό ενέργειας για τη συνεχή ανάπτυξη του γαμέτη. Το ωχρό σωματίο στην αρχή της κύησης παράγει μέτριες ποσότητες προγεστερόνη, τεράστιες ποσότητες της ορμόνης

εκκρίνονται και από τον πλακούντα, οι οποίες προς το τέλος της κύησης φτάνουν στα 0,25g/ ημερησίως. Η ορμόνη αυτή διεγείρει την ανάπτυξη των κυττάρων του φθαρτού, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη θρέψη του εμβρύου κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης. Αποτρέπει την πρόκληση αυτόματης αποβολής του κυήματος, ελαττώνοντας-μειώνοντας τη συσπαστικότητα της κυοφορούσας μήτρας. Έχει την ικανότητα με τη δράση των T- λεμφοκυττάρων να καταστέλλει την ανοσοαπάντηση του οργανισμού της μητέρας, ώστε να αποφεύγεται η απόρριψη του πλακούντα και του εμβρύου. Στη διάρκεια της κύησης η προγεστερόνη έχει πολλαπλούς ρόλους όπως στην ανάπτυξη του μαζικού αδένος, την πρόληψη της πρόωρης γαλακτορροίας και την ενδυνάμωση των μυών του πυελικού εδάφους. Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, η παραγωγή της προγεστερόνης από τον πλακούντα είναι ανεξάρτητη από την ποσότητα των πρόδρομων ουσιών διότι χρησιμοποιείται χοληστερόλη που ήδη είναι διαθέσιμη. Από τη 12^η εβδομάδα της κύησης αρχίζει η παραγωγή της 17-OH-προγεστερόνης και την 32^η εβδομάδα εμφανίζει την υψηλότερη συγκέντρωση της. Για το λόγο αυτό, γυναίκες που μπορεί να εμφάνιζαν αρνητικό test ανοχής στη γλυκόζη τη 26^η εβδομάδα κύησης, μπορεί να εμφανίσουν θετικό test την 32^η εβδομάδα λόγω της διαβητογόνου δράσης της προγεστερόνης, η οποία έχει άμεση επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης.(19)(54)

Η παραγωγή οιστρογόνων από τον πλακούντα γίνεται μέσω πρόδρομων ουσιών, που μπορεί να προέρχονται από τη μητέρα ή από το έμβρυο, με αρωματοποίηση των ανδρογόνων (το ένζυμο αρωματάση είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα). Η παρουσία τους γίνεται αισθητή περίπου 35 ημέρες 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). Τα οιστρογόνα εμφανίζουν διαρκή αύξηση μέχρι το τέλος της κύησης, γιατί είναι προϊόν της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας. Καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση της CBG, τα επινεφρίδια παράγουν μεγαλύτερα ποσά κορτιζόλης αυξάνοντας τα επίπεδα της στο αίμα. Η υπερκορτιζολαιμία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη κάθαρση της γλυκόζης και τελικά μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διαθέσιμο για το έμβρυο. (19)(54)

Οι μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση: α) του μεγέθους της μήτρας, β) του μεγέθους των μαστών και των έξω γεννητικών οργάνων γ) σε χάλαση των πυελικών συνδέσμων με αποτέλεσμα οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις και η ηβική σύμφυση να αποκτούν ελαστικότητα και δ) επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου.(19)

7.1.2. Ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπίνη (hCS) και Προλακτίνη

Η προλακτίνη και η hCS έχουν παρόμοια βιοχημική δομή. Τα οιστρογόνα φαίνεται να σηματοδοτούν την έναρξη παραγωγής της προλακτίνης διότι τα επίπεδα της αρχίζουν να ανεβαίνουν λίγες μέρες μετά την άνοδο των τιμών των οιστρογόνων. Ο ρόλος της προλακτίνης είναι να προετοιμάσει τον οργανισμό της μητέρας, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο, για το θηλασμό. Η hCS παράγεται στον πλακούντα και συγκεκριμένα από τις χοριακές λάχνες στο επίπεδο της συγκυτιοτροφοβλάστη. Ονομάζεται επίσης και Πλακουντικό Γακτογόνο(HPL). Κατά τη διάρκεια της κύησης συμβάλει στην ανάπτυξη του μεγέθους της μήτρας, στη θρέψη του ωχρού σωματίου μαζί με τη hCS και στην επικοινωνία των β παγκρεατικών κυττάρων μεταξύ τους, κάνει ένα άλμα στην 20^η εβδομάδα της κύησης για να αυξηθεί πιο έντονα μέχρι την 36^η εβδομάδα, οπότε κάνει plateau και στο τέλος της 38^{ης} εβδομάδας αρχίζει να

μειώνεται..(55) Συνεργεί στην ανάπτυξη του ωχρού σωματίου και η έκκριση της αρχίζει γύρω στην 5^η εβδομάδα κύησης με προοδευτική αύξηση καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης . Συμβάλει μερικώς στην ανάπτυξη των μαστών και φαίνεται να εμφανίζει ασθενή δράση αυξητική ορμόνης(εναπόθεση πρωτεΐνης στους ιστούς). Η δράση φαίνεται να είναι αντίθετη από αυτή της ινσουλίνης και ασκεί προστατευτική δράση στο έμβρυο από την υπογλυκαιμία. Κατά τη διάρκεια της κύησης χαρακτηριστικό είναι υπογλυκαιμία νηστείας, αφού οι πηγές ενέργειας που παράγονται από τον οργανισμό της μητέρας χρησιμοποιούνται από το έμβρυο. Η hCS παράγεται από τον πλακούντα ως απάντηση στην υπογλυκαιμία της μητέρας, διεγείρει την λιπόλυση , αυξάνοντας τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα επίπεδα γλυκόζη και κετόνης στο αίμα της μητέρας. Η δράση της αυτή επιβαρύνει τον οργανισμό της μητέρας επηρεάζοντας και συμβάλλοντας στην εμφάνιση διαβήτη στη κύηση.(19)(54)

7.1.3.Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη:

Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 39000, με μοριακή δομή και δράση ομοιάζουσα πολύ με της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH) της υπόφυσης. Συντίθεται στα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα. Ελάχιστα ποσά συντίθενται επίσης στην υπόφυση υγείων ατόμων, ανδρών και μη εγκύων γυναικών , όπου η ορμόνη αυτή εκκρίνεται κατά ώσεις ,όπως οι υπόλοιπες υποφυσιακές ορμόνες σε αντίθεση με την πλακουντιακή χοριακή γοναδοτροπίνη. Επίσης παράγεται και μετράτε στον ορό ασθενών με διάφορα είδη καρκίνου. Ανιχνεύεται περίπου 5-8 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, όταν γίνει η εμφύτευση του ωαρίου στο ενδομήτριο. Στη συνέχεια προοδευτικά αυξάνεται ο ρυθμός έκκρισης της και φτάνει στην ακμή της 8 εβδομάδες περίπου μετά την ωορρηξία για να ελαττωθεί στη συνέχεια σε χαμηλά σχετικά επίπεδα κατά την 16^η με 20^η εβδομάδα της κύησης. Η δράση της συνίσταται κυρίως στη πρόληψη της φυσιολογικής υποστροφής του ωχρού σωματίου που παρατηρείται στο τέλος του γενετήσιου κύκλου. (19)(55)

7.1.4.Λεπτίνη

Μελετήθηκε τα τελευταία χρόνια η δράση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και παράγεται από το λιπώδη ιστό και τον πλακούντα. Τα επίπεδα της στο αίμα, φτάνουν στη μέγιστη συγκέντρωση της την 24-28^η εβδομάδα κύησης. Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν ότι χαμηλές τιμές συγκέντρωσης λεπτίνης κατά την κύηση σχετίζονται με παθολογική έκβαση και ότι το βάρος του εμβρύου σχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης του ομφαλίου λώρου του νεογνού. Η ορμόνη αυτή σχετίζεται με το βάρος , το BMI , το ποσοστό και τη ποσότητα λιπώδους μάζας κατά τη διάρκεια της κύησης, για αυτό και οι γυναίκες που απέκτησαν πολύ βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν κατάφεραν να χάσουν το περιττό και υπερβάλλον βάρος μετά τον τοκετό , έχουν υψηλά επίπεδα ορμόνης. Έχει αποδειχθεί ότι σε παχύσαρκα άτομα, η ορμόνη αυτή που είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της λιπώδους μάζας υπολειτουργεί. (19)(31)

Μια αιτία υπερλεπτιναιμίας στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης πιθανό να είναι η αύξηση του σωματικού βάρους και πιο συγκεκριμένα η άθροιση του λίπους που συντελείται κατά τα πρώτα δύο τρίμηνα της κύησης(γεγονός που συμφωνεί με τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του BMI κατά το 1^ο και 2^ο

τρίμηνο). Το δεύτερο όμως τρίμηνο και στις αρχές του τρίτου το πάχος των δερματικών πτυχών και το λίπος κινητοποιείται για να υποστηρίξει την εμβρυική ανάπτυξη. Αυτή η παρατήρηση εξηγεί την ελαφριά πτώση που παρατηρείται κατά το τρίτο τρίμηνο.

Η μητροπλακουντιακή μονάδα συμμετέχει στα επίπεδα λεπτίνης του ορού. Το γονίδιο *ob* εκφράζεται στο πλακούντα, η λεπτίνη είναι παρούσα στον ομφάλιο λώρο και τα επίπεδα της μειώνονται κατά τη λοχεία.(19)

Τα υψηλά επίπεδα τιμών της λεπτίνης στο αίμα δεν οφείλονται στην ανεπάρκεια της αλλά στη μειωμένη ευαισθησία της. Οι τιμές της στο πλάσμα επηρεάζονται από την κορτιζόλη και τα οιστρογόνα και σχετίζονται θετικά με αυτές της ινσουλίνης. 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, με κύρια περιοχή δράσης της ορμόνης τον υποθάλαμο. Επιπλέον η αυξημένη πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να διεγείρει την υπερλεπτιναιμία.

Η λεπτίνη σχετίζεται με την ενδομήτρια ανάπτυξη των πνευμόνων , η ανεπαρκής ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παραγωγή του επιφανειοδραστικού κυψελιδικού παράγοντα των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II. Η αύξηση παραγωγής κορτιζόλης διεγείρει τη διαφοροποίηση των κυττάρων τύπου II και την έκκριση του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Είναι γνωστό ότι στα πρόωρα τα επίπεδα του παράγοντα είναι ανεπαρκή και προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος συνεπάγεται οξεία πνευμονική βλάβη και δυνητικά χρόνια πνευμονική νόσο(31)(19)

Η συνεχής αύξηση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της κύησης υποδηλώνει πως μπορεί να εγκαθιδρύεται μητρική αντίσταση στην λεπτίνη. Αυτή η αντίσταση μπορεί να αντιρροπεί τις τροποποιήσεις του μεταβολισμού και να διευκολύνει την πρόσληψη και αύξηση του βάρους. Η πτώση των τιμών της λεπτίνης μετά τον τοκετό καθρεπτίζει τις ανάγκες της μητέρας ως προς τον θηλασμό. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην λεπτίνη και την προλακτίνη κατά τον θηλασμό. Η λεπτίνη μπορεί να επηρεάζει έμμεσα την παραγωγή γάλακτος σε γυναίκες που θηλάζουν, μέσω της αρνητικής της δράσης στα επίπεδα προλακτίνη.(19)(31)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

8.1.ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ ΣΔΚ

Ως Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης ΣΔΚ(Gestational Diabetes Mellitus GDM), ορίζεται η δυσανεξία ανοχής στη γλυκόζη, που αναγνωρίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και έχει διαφορετική παθογένεια και πρόγνωση για την εξέλιξη της κύησης. Ο GDM επηρεάζει το 2-5% των εγκύων γυναικών, στην κατηγορία αυτή δε περιλαμβάνονται γυναίκες με διαβήτη γνωστό πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης. Ο ορισμός αυτός διευκόλυνε για την ανίχνευση και ταξινόμηση του GDM, αλλά ήταν περιορισμένη και ασαφής. Η διαταραχή δεν αποκλείεται να προϋπήρχε της εγκυμοσύνης, απλώς η διάγνωση γίνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το GDM ορίζεται ως η δυσανεξία στη γλυκόζη που δεν υπήρχε ή δεν αναγνωρίστηκε πριν από την εγκυμοσύνη. Μια μελέτη από τους Stuebe et al βρήκε ότι η κατάσταση αυτή σχετίζεται με επίμονη δυσλειτουργία στις γυναίκες στα 3 χρόνια μετά τον τοκετό , ξεχωριστά από άλλους κλινικούς παράγοντες κινδύνου.(19)(17)

Τα βρέφη μητέρων με προ υπάρχον σακχαρώδη διαβήτη αντιμετωπίζουν διπλάσιο κίνδυνο σοβαρών τραυματισμών κατά τη γέννηση, τριπλασιάζουν την ανάγκη διενέργειας καισαρικής τομής και τετραπλασιάζουν την επίπτωση της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (MENN).

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM) εμφανίζεται όταν η παγκρεατική λειτουργία μιας γυναίκας δεν επαρκεί για να ξεπεραστεί το διαβητογόνο περιβάλλον της εγκυμοσύνης.(55) Η μη φυσιολογική ρύθμιση της μητρικής γλυκόζης εμφανίζεται σε 3-10% των κύσεων και ο GDM , ορίζεται ως η δυσανεξία γλυκόζης μεταβλητού βαθμού με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση κατά τη διάρκεια της κύησης , αντιπροσωπεύει το 90 % των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη στην εγκυμοσύνη. Ωστόσο, ο αυξανόμενος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη- 21 εκατομμύρια άνθρωποι(7% του πληθυσμού) έχουν μιας μορφή διαγνωσμένου διαβήτη, άλλα 6 εκατομμύρια άτομα ενδέχεται να μην έχουν διαγνωσθεί, ιδιαίτερα τύπου 2, μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας , οδηγώντας σε αυξημένο αριθμό εγκύων με προ υπάρχοντα διαβήτη. Επί του παρόντος , ο σακχαρώδης τύπου 2 αντιπροσωπεύει το 8% των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη και ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτη επηρεάζει πλέον το 1% όλων των κύσεων. Μια μελέτη των O'Reilly et al κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση ινσουλίνης, η μη ευρωπαϊκή εθνικότητα , το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου2 , και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος(BMI) ήταν παράγοντες που συνδέονται με την διαταραχή γλυκόζης σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Στις Ηνωμένες πολιτείες τα ποσοστά επικράτησης σακχαρώδη διαβήτη είναι υψηλότερα στις αφροαμερικανικές, ισπανικές, αμερικανικές και ασιατικές γυναίκες από ότι για στις λευκές γυναίκες. Ο επιπολασμός του GDM στις Ηνωμένες Πολιτείες κυμαίνεται από 1,4 % έως 14%. Συχνά το GDM επηρεάζει το 2-5 % των εγκύων γυναικών.(17)(35)

Υπάρχουν δύο διαφορετικές μέθοδοι ταξινόμησης του διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη. Η πρώτη είναι η White ταξινόμηση και η δεύτερη είναι ταξινόμηση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας(ADA)

Ταξινόμηση κατά White
A: Παθολογική καμπύλη ανοχής της γλυκόζης σε οποιαδήποτε ηλικία ή οποιασδήποτε διάρκειας θεραπεία μόνο με δίαιτα ως θεραπεία
B: Έναρξη σε ηλικία 20 ετών και άνω και διάρκεια μικρότερη των 10 ετών
C: Έναρξη σε ηλικία 10 έως 19 ετών ή διάρκεια 10 έως 19 έτη
D: Έναρξη πριν από την ηλικία των 10 ετών, διάρκεια άνω των 20 χρόνων, καλοήγη αμφιβληστροειδοπάθεια ή υπέρταση (όχι προεκλαμψία)
D1: έναρξη πριν την ηλικία των 10 χρόνων
D2: Διάρκεια άνω των 20 χρόνων
D3:Αγγειοπάθεια κάτω άκρων (μακροαγγειοπάθεια)
D4: Καλοήγη αμφιβληστροειδοπάθεια (μικροαγγειοπάθεια)
D5: Υπέρταση (όχι προεκλαμψία)
R: υπερπλαστική ή εξελικτική αμφιβληστροειδοπάθεια ή αιμορραγία υαλοειδούς
F: νεφροπάθεια με πρωτεϊνουρία άνω των 500 mg/d
RF: κριτήρια και από τις δύο κατηγορίες R και F
G:Επανειλημμένες αποβολές και ενδομήτριοι θάνατοι
H: Αρτηριοσκληρωτική καρδιοπάθεια
T: Ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού
Στο Διαβήτη κυήσης επιπλέον
A1: Ελεγχόμενη από τη διατροφή και την άσκηση
A2: απαιτεί τη χορήγηση ινσουλίνης
(Gestational Diabetes Mellitus,Obstet Gynecol, Amanda Bird 2008)

Ταξινόμηση Διαβήτη κύησης Κατά την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία
3 μορφές στη δυσανεξία της γλυκόζης
Διαβήτη τύπου 1: Ανοσολογική καταστροφή του παγκρέατος
Διαβήτη τύπου 2: Εξάντληση ή αντίσταση των παγκρεατικών κυττάρων
Κυοφορία: Μια δυσανεξία στη γλυκόζη που δεν προϋπήρχε της εγκυμοσύνης
(Gestational Diabetes Mellitus,Obstet Gynecol, Amanda Bird 2008)

8.2.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προέρχεται από διάφορους παράγοντες, όπως μεταβολές στην αυξητική ορμόνη και την έκκριση κορτιζόλης(ανταγωνιστές ινσουλίνης), την έκκριση πλακουντιακού γαλακτογόνου (επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης, προάγει τη λιπόλυση και μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης). Επιπλέον ,τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη συμβάλλουν επίσης στη διακοπή της ισορροπίας ινσουλίνης-γλυκόζης. Η αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού, η μειωμένη άσκηση και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη συμβάλλουν στη δυσανεξία γλυκόζης(35)

8.3.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου συνδέονται με την ανάπτυξη του GDM. Οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό μακροσωμίας(βάρους γέννησης >4000g), σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ιδιοπαθής υπέρταση ή υπέρταση σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη. Ιστορικών αυτόματων αποβολών και

ανεξήγητων θνησιγενών εμβρύων, οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη(ιδιαίτερα σε συγγενούς πρώτου βαθμού), παχυσαρκία(βάρος στη εγκυμοσύνη >110 % του ιδανικού σωματικού βάρους ή δείκτη μάζας σώματος >30), ηλικία μεγαλύτερη των 25 ετών, ιστορικό GDM σε προηγούμενη εγκυμοσύνη. Ένα ποσοστό 50 % των διαβητικών κύησεων δεν προσδιορίζεται η αιτιολογία.(19)(18)

8.4.ΔΙΑΛΟΓΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ GDM

Έχουν προταθεί πρωτόκολλα για τη διαλογή των GDM. Μερικοί εμπειρογνώμονες συστήνουν καθολική εξέταση όλων των εγκύων ανεξαρτήτως της υπάρξει παραγόντων κινδύνου ή όχι.(24) Οι οδηγίες της ADA ότι ο έλεγχος μπορεί να παραληφθεί σε κύησεις χαμηλού κινδύνου , οι οποίες αφορά ηλικία μικρότερη των 25 ετών, δείκτη μάζας σώματος μικρότερο από 25 πριν από την έναρξη της κύησης, μη ύπαρξη ιστορικού διαταραχών ανοχής της γλυκόζης καθώς και κανένα ιστορικό αυτόματων αποβολών. Το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) δηλώνει ότι η καθολική εξέταση των εγκύων και πιο ευαίσθητη και πρακτική προσέγγιση, αλλά σημειώνει ότι οι γυναίκες χαμηλού κινδύνου μπορούν να αποκλειστούν από τον έλεγχο σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA. Η ειδική ομάδα προληπτικών υπηρεσιών την Ηνωμένων Πολιτειών για την προληπτική υγειονομική περίθαλψη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αρνούνται καθολική εξέταση για τη διάγνωση GDM.(17)(13)(24)

Ο GDM εμφανίζεται συνήθως στο 2^ο- με 3^ο τρίμηνο της κύησης, όταν τα επίπεδα των ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης είναι υψηλά, έχοντας σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης. (38) . Για το λόγο αυτό συνιστάται καθορισμός του επιπέδου ανοχής της γλυκόζης στις εγκύους μεταξύ της 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας , καθώς είναι γνωστή η αυξημένη πιθανότητα νεογνικών επιπλοκών από μητέρες GDM. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά κινδύνου για την εμφάνιση πολυδραμνίου, υπέρταση προκαλούμενη από την κύηση, πνευμονοφρίτιδα, αύξηση των καισαρικών τομών. Γυναίκες με GDM εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο για υπέρταση στην κύηση και προεκλαμψία.(18)(13)

Μια μελέτη των Benhalima et al έδειξε ότι στην πρώιμη περίοδο της λοχείας, η δυσανεξία στη γλυκόζη είναι συχνά παρούσα σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με GDM (σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας οργάνωσης υγείας 2013), συμμετείχαν 135 γυναίκες που διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη κύησης και οι οποίες υποβλήθηκαν σε OGTT, το 42% είχε προ διαβήτη, 24.4% είχαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, 11,9% μειωμένη γλυκόζη νηστείας και 5,9% στους οποίους η ανοχή στη γλυκόζη και γλυκόζης νηστείας ήταν μειωμένη. Επιπλέον ,η λειτουργία των β-κυττάρων είναι χαμηλότερη σε γυναίκες με δυσανεξία στη γλυκόζη μετά τον τοκετό από ότι σε γυναίκες με κανονικό OGTT μετά τον τοκετό, αν και η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.(22)(35)(24)

Ο επιπολασμός του διαβήτη κύησης συνδέεται στενά με τη φυλή και τον πολιτισμό του ασθενούς. Τα ποσοστά επικράτησης είναι υψηλότερα στις μαύρες ,ισπανικές , αμερικανικές και ασιατικές γυναίκες από ότι στις λευκές γυναίκες. Για παράδειγμα μόνο το 1,5%-2 % των λευκών γυναικών αναπτύσσει σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι Αμερικάνοι από τις Ηνωμένες Πολιτείες μπορεί να έχουν ένα ποσοστό ως και 15%. Σε ισπανόφωνους , μαύρους και ασιατικούς πληθυσμούς, η επίπτωση είναι 5-8%.

Στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε μελλοντικές εγκυμοσύνες προσεγγίζει περίπου το 68%. Επιπλέον ,περίπου το ένα

τρίτο θα αναπτύξει εμφανή σακχαρώδη διαβήτη μέσα σε 5 χρόνια από τον τοκετό, ενώ οι εθνικότητες με υψηλότερο κίνδυνο εμφανίζουν ένα ποσοστό που πλησιάζει το 50% περίπου.(24)(7)

Η φυλή προέλευσης της εγκύου επηρεάζει επίσης σε πολλές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη. Για παράδειγμα, οι μαύρες γυναίκες έχουν χαμηλότερα ποσοστά μακροσωμίας και τραυματισμού από γυναίκες άλλων εθνικοτήτων.

8.5.1.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Στην έγκυο γυναίκα, κάθε γεύμα θέτει σε λειτουργία μια πολύπλοκη σειρά ορμονικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης γλυκόζης στο αίμα και της δευτερογενούς παγκρεατικής έκκρισης ινσουλίνης, γλουκαγόну, των σωματομεδινών και των επινεφριδιακών κατεχολαμινών. Αυτές οι μεταβολές εξασφαλίζουν την υπάρξει επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής παροχής γλυκόζης στη μητέρα και το έμβρυο.(38)(54)

Σε σύγκριση με μη έγκυα άτομα, οι έγκυες γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν υπογλυκαιμία (μέση τιμή γλυκόζης 65-75 mg/dl) μεταξύ των γευμάτων και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό παρουσιάζεται επειδή το έμβρυο συνεχίζει να απορροφά γλυκόζη στον πλακούντα από τη μητρική κυκλοφορία, ακόμη και στις περιόδους νηστείας. Η υπογλυκαιμία γίνεται όλο και πιο έντονη καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται και η ζήτηση γλυκόζης του εμβρύου αυξάνεται.

Τα επίπεδα των στεροειδών του πλακούντα και των πεπτιδικών ορμονών(π.χ. οιστρογόνα, προγεστερόνη και χοριακή σωματοτροπίνη) αυξάνονται γραμμικά καθ' όλη τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου. Επειδή αυτές οι ορμόνες αυξάνονται, συμβάλλουν στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, οι απαιτήσεις του οργανισμού για αυξημένη έκκριση ινσουλίνης με τη τροφή κλιμακώνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μέχρι το τρίτο τρίμηνο, τα 24 ώρα επίπεδα μέσης ινσουλίνης είναι 50% υψηλότερα από ότι σε μη έγκυο διαβητικό.(24)

8.5.2.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Εάν η ανταπόκριση της μητρικής παγκρεατικής ινσουλίνης είναι ανεπαρκής, προκύπτει αρχικά η μητρική και στη συνέχεια η εμβρυική υπεργλυκαιμία. Αυτό τυπικά εκδηλώνεται ως επαναλαμβανόμενα μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά επεισόδια.

Η αντιμετώπιση της μητρικής και εμβρυικής γλυκόζης συνοδεύεται από υπερινσουλιναιμία του εμβρύου. Η υπερινσουλιναιμία του εμβρύου προάγει την υπερβολική αποθήκευση θρεπτικών ουσιών με αποτέλεσμα τη μακροσωμία. Η δαπάνη ενέργειας που σχετίζεται με τη μετατροπή της περίσσειας γλυκόζης σε λίπος προκαλεί εξάντληση των επιπέδων του οξυγόνου του εμβρύου.

Αυτά τα επεισόδια υποξίας του εμβρύου συνοδεύονται από κύματα επινεφριδιακών κατεχολαμινών, οι οποίες προκαλούν υπέρταση, καρδιακές βλάβες και υπερτροφία, διέγερση της ερυθροποίησης, υπερπλασία των ερυθροκυττάρων και τελικά αυξημένο αιματοκρίτη. Η πολυκυτταραιμία (αιματοκρίτης >65%) εμφανίζεται σε 5-10% των νεογνών των διαβητικών μητέρων. Αυτό το εύρημα φαίνεται να σχετίζεται με το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου και προκαλείται από τη μειωμένη τάση οξυγόνου στο έμβρυο. Οι υψηλές τιμές αιματοκρίτη στο νεογνό οδηγούν σε κακή κυκλοφορία και μεταγεννητική υπερχολερυθριναιμία.(24)(35)

Κατά τη διάρκεια μιας υγιούς κύησης, τα επίπεδα σακχάρου νηστείας στο αίμα μειώνονται προοδευτικά σε αξιοσημείωτα χαμηλή τιμή 74 +/- 2,7 mg/dL (τυπικές αποκλίσεις). Ωστόσο οι μέγιστες μεταγευματικές τιμές σακχάρου στο αίμα σπανίως υπερβαίνουν τα 120 mg/dL. Η σχολαστική αναπαραγωγή του φυσιολογικού γλυκαιμικού προφίλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το ρυθμό μακροσωμίας. Συγκεκριμένα όταν τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα διατηρούνται κάτω από τα 120mg/dL, περίπου 20% των εμβρύων παρουσιάζει μακροσωμία. Εάν τα επίπεδα του μεταγευματικού σακχάρου κυμαίνονται έως 160 mg/dL, τα ποσοστά μακροσωμίας ανέρχονται στο 35%.

8.6 ΜΗΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

8.6.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η διαβητική κετοξέωση μπορεί να εμφανιστεί και σε εγκύους είτε στα πλαίσια προυπάρχοντως σακχαρώδη διαβήτη είτε στα πλαίσια διαβήτη κύησης. Οι αλλαγές που εμφανίζονται στο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΔΚΟ. Η ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί επείγουσα κατάσταση που συνοδεύεται από μεγάλη θνησιμότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.(6)(9)

Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν διαβητική κετοξέωση είναι συνήθως μικρότερη από 24 ώρες. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, αφυδάτωση, αδυναμία, καταβολή και διαταραχές στην συνείδηση μέχρι κώμα. Συχνά αναφέρονται και ακαθόριστα συμπτώματα που περιλαμβάνουν αδυναμία, καταβολή, λήθαργο, ανορεξία και κεφαλαλγία. Επίσης ναυτία εμέτους και κοιλιακό άλγος. Τα παραπάνω συμπτώματα φαίνεται ότι έχουν σχέση με τη συνδυασμένη επίδραση της αφυδάτωσης, της υποκαλιαιμίας, της κετοναιμίας και της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Οι ασθενείς αρκετά συχνά αναφέρουν κράμπες στις γαστροκνημίες, οι οποίες οφείλονται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές.(8) Ο ασθενής με ΔΚΟ παρουσιάζει υποθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση και ταχύπνοια ενώ συχνά παρατηρείται και η οξεωτική αναπνοή Kussmaul. Χαρακτηριστική είναι και η απόπνοια σάπιου μήλου που οφείλεται στην πτητική ουσία ακετόνη.

Η τελική διάγνωση θα τεθεί από τον εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει: σάκχαρο αίματος, ουρία, κρεατινίνη, οξώνη αίματος και ούρων, ηλεκτρολύτες αίματος με υπολογισμό του χάσματος ανιόντων, αέρια αίματος. Η HbA1c μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση ενός μη καλά ρυθμισμένου ΣΔ. Ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις σχετικά με αίτια της ΔΚΟ θα χρειαστεί ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργειες βιολογικών υγρών.(72)

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΚΟ :

- Σάκχαρο αίματος >250 mg/dl
- Ph<7,35
- Χαμηλά HCO₃
- Αυξημένο χάσμα ανιόντων
- Κετοναιμία

Προσδιορισμός των κετονικών σωμάτων στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη γίνεται στα ούρα με ειδικές ταινίες ανίχνευσης κετόνης.(ketostick)

Είναι αιτία αυξημένης θνησιμότητας τόσο για τη μητέρα όσο και για έμβρυο (9%). Η ΔΚΟ στη κύηση έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο IQ των παιδιών.

Η διαβητική έγκυος είναι επιρρεπείς στη ΔΚΟ για πολλούς λόγους. Η κατανάλωση γλυκόζης από τον πλακούντα και το έμβρυο κάνουν εύκολα υπογλυκαιμία νηστείας στη μητέρα. Εξ άλλου η κύηση προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω των αυξημένων επιπέδων HPL, προλακτίνης, κορτιζόλης και προγεστερόνης. Ακόμα η υπέρπνοια στην κύηση οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση και αυξημένη αποβολή διττανθρακικών από τους νεφρούς. Η υπερεμεσία επίσης στη κύηση προκαλεί αφυδάτωση και stress. Τόσο η κλινική όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΚΟ στην κύηση δε διαφέρουν από τις μη κύησης περιπτώσεις. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η πρόληψη της ΔΚΟ στην κύηση πράγμα που επιτυγχάνεται με στενή παρακολούθηση, καλή μεταβολική ρύθμιση και όσο τον δυνατό έγκαιρη αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου. Η αντιμετώπιση δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Η διαβητική κετοξέωση δεν αποτελεί γενικά ένδειξη τερματισμού της κύησης. Ενδεχόμενες παθολογικές δοκιμασίες του εμβρύου (π.χ. NST) αναμένεται να αποκατασταθούν με τη θεραπεία της μητέρας.(35)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1,εργαστηριακός έλεγχος Προσδιορισμός αερίων αίματος και επομένως της βαρύτητας της κετοξέωσης. Μέτρηση τιμών σακχάρου και ηλεκτρολυτών
2. Χορήγηση Ινσουλίνης Μικρή δόση ενδοφλεβίως Κύρια Δόση 0,2—0,4IU/kg Δόση συντήρησης 2,0-10,0IU/ώρα
3,Χορήγηση υγρών Ισότονο διάλυμα NaCl (0,9%) Ολική αναπλήρωση υγρών μέσα στο πρώτο 24ωρο=4-6lt,1lt την 1 ^η ώρα 500-1000ml/ώρα για 2-4 ώρες 250ml/.ώρα μέχρι την αναπλήρωση κατά 80% του απαιτούμενου όγκου
4. Χορήγηση γλυκόζης Διάλυμα δεξτρόζης 5% όταν η τιμή του σακχάρου αίματος πλησιάζει τα 250mg/dl(14 mmol/l)
5. Χορήγηση Καλίου Εάν αρχικά η τιμή του είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη, απαιτείται χορήγηση 15-20mEq/ώρα. Εάν η τιμή του είναι αυξημένη, πρώτα αναμένεται η πτώση του σε φυσιολογικά επίπεδα και κατόπιν χορηγείται ενδοφλεβίως σε συγκέντρωση 20-30mEq/Lt)
6. Χορήγηση Διττανθρακικών εάν το pH <7.0, τότε προστίθεται 1 φύσιγγα (44 Meq) μέσα σε 1000 ml φυσιολογικού ορού
(Baron και Lindheimre, 1991)

8.6.2. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ -ΚΥΗΣΗ

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ. Ο όρος αναφέρεται στη βλάβη των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Σε βάθος χρόνου εμφανίζεται στη πλειονότητα των διαβητικών ασθενών. Προσβάλλει τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς (αρτηριακό και φλεβικό σκέλος, τριχοειδή) ,είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης στο γενικό πληθυσμό στις ηλικίες μεταξύ των 20-60 ετών και οδηγεί σε τύφλωση σε ποσοστό 6%. (38)Ενα ποσοστό 10% των γυναικών χωρίς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια προχωρεί σε

ήπια ΔΑ υποστρώματος χωρίς κλινική σημασία, ενώ 50% των διαβητικών εγκύων με μέτρια-σοβαρή ΔΑ υποστρώματος παρουσιάζει περαιτέρω επιδείνωση.(35) Σε ένα ποσοστό 5-29% παρουσιάζεται παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, όταν υπάρχει ήπια ΔΑ υποστρώματος ή μέτρια –σοβαρή ΔΑ αντίστοιχα. Κάποια μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας υπάρχει σε σχεδόν 100% των γυναικών που έχουν διαβήτη τύπου 1 για 25 ή περισσότερα χρόνια, με ένα ποσοστό 1 έως 5% να μένουν μόνιμα τυφλοί(35). Παράγοντες κινδύνου για την επιδείνωση της ΔΑ στην εγκυμοσύνη είναι η διάρκεια του ΣΔ, τα αυξημένα επίπεδα HbA1c στην αρχή της κύησης, η ταχεία βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου, η παρουσία υπέρτασης, η συνύπαρξη νεφρικής νόσου, καθώς και ο βαθμός βαρύτητας της ΔΑ στην αρχή της εγκυμοσύνης. Η κύηση αφ'εαυτή είναι επιβαρυντικός παράγοντας, λόγω της αυξημένης αιματικής ροής και της παραγωγής ποικίλων αυξητικών παραγόντων. Ιδεωδώς η ρύθμιση και η αντιμετώπιση ΔΑ πρέπει να γίνεται πριν την σύλληψη και μέσα στα πλαίσια του προγραμματισμού εγκυμοσύνης. αν κριθεί απαραίτητη η αντιμετώπιση με Laser φωτοπηξία θα πρέπει να προηγείται και στη συνέχεια να προγραμματίζεται κύηση.

Για τη διαπίστωση της ΔΑ συνιστάται εξέταση του βυθού με μυδρίαση(35)

Η κύηση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Συνιστάται οφθαλμολογική εξέταση πριν από την εγκυμοσύνη, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και κάθε τρίμηνο μέχρι το πέρας του τοκετού, και ακολούθως επί ένα έτος μετά τον τοκετό. Η επιδείνωση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως την βαρύτητα της ΔΑ πριν την εγκυμοσύνη, την χρονική διάρκεια της ασθένειας, την παχυσαρκία, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την αρτηριακή υπέρταση

8.6.2.1. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητική κύηση τύπου 1

Η εμφάνιση ή /και η επιδείνωση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά τη διάρκεια της κύησης γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι σχετικά σπάνια και συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες με πολυετή νόσο και κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Ως επιδείνωση εννοούμε την αύξηση κατά τουλάχιστον ένα στάδιο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ή/και την εμφάνιση οιδήματος της ωχράς. Όταν η ΔΑ προϋπάρχει της κύησης και ο διαβήτης διαρκεί για περισσότερα από 10 έτη επηρεάζεται αρνητικά η πρόγνωση και αυξάνεται ο κίνδυνος για έκπτωση της όρασης και για εμφάνιση επιπλοκών. Με καλό γλυκαιμικό έλεγχο και χωρίς βυθοσκοπικές αλλοιώσεις συνήθως δεν υπάρχει κίνδυνος για την εμφάνιση αλλοιώσεων. . Αν βρεθεί μη παραγωγική νόσος αυξάνεται ο κίνδυνος εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και συνιστάται τρίμηνη ή ακόμη και μηνιαία παρακολούθηση. Σε περίπτωση σοβαρής παραγωγικής ΔΑ κρίνεται απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της εγκύου καθώς και η άμεση θεραπεία με laser.(19)(35)(10)(22)

8.6.2.2. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητική κύηση τύπου 2

Η επιδείνωση ή η εμφάνιση αλλοιώσεων σε ασθενείς με προ υπάρχον ΣΔ2 είναι σπάνια και συνήθως η εμφάνιση τους μπορεί να οφείλεται σε πολυετή νόσο και κακή ρύθμιση γλυκαιμικού ελέγχου και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες.(19)(35)

8.6.2.3. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβήτη κύησης

Είναι γενικά αποδεκτό ότι για την ανάπτυξη εμφανών μορφολογικών αλλοιώσεων της ΔΑ η διάρκεια της νόσου πρέπει να είναι τουλάχιστον πέντε

έτη(35)(36). Συνεπώς οι γυναίκες που εμφανίζουν ΣΔΚ, παρόλο που μπορεί να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα σακχάρου, αυτά διατηρούνται για μικρό χρονικό διάστημα που θεωρητικά δεν επαρκεί ώστε να εμφανιστούν οι οφθαλμολογικές επιπλοκές. Η εμφάνιση ΔΑ σε γυναίκες που πάσχουν από ΣΔΚ θεωρείται δυνατή αλλά είναι εξαιρετικά σπάνια.Θα πρέπει να επισημανθεί ότι εφόσον εξασφαλισθεί ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση και σταθεροποίηση των διαβητικών επιπλοκών , αυτή καθ' εαυτή η παρουσία τέτοιων επιπλοκών δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για κυοφορία. Επιπλέον σε προ υπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια του υποστρώματος ενδέχεται , λόγω της αυξημένης αιματικής παροχής στον αμφιβληστροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να εξελιχθεί, αλλά κατά κανόνα υποστρέφει μετά τον τοκετό. Έλεγχος της υπέρτασης και της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της κύησης αποτρέπουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ή και ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπαθειας. Παράλληλα συστήνεται τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος Τέλος η παραγωγική αμφιβληστροειδοπαθεια, εκτός από αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο από την πλευρά της εγκύου, μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπιστεί με laser πριν την εγκυμοσύνη, καθώς η αναιμία, οι αγγειογενετικοί αυξητικοί παράγοντες του πλακούντα, η υπερπικτικότητα της εγκυμοσύνης ,αλλά ενδεχομένως και η επίτευξη ευγλυκαιμίας, μπορεί να επιταχύνουν τη νόσο σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια.(11)(14)(10)(35)

8.6.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και συμπεριλαμβάνεται στις συχνότερες αιτίες της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στις ανεπτυγμένες χώρες. Καθώς αυτή εμφανίζεται με άλλες μακροαγγειακές επιπλοκές η αντιμετώπιση είναι συχνά δύσκολη και τα πλεονεκτήματα πρόληψης είναι πολύ μεγάλα.

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί συχνότερη αιτία χρόνια νεφρικής ανεπάρκειας και ευθυνόμενη για το 45% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ενώ αναγνωρίζεται ως ένα συνεχώς γρήγορα αναπτυσσόμενο πρόβλημα παγκοσμίως. Η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη προ της εμφάνισης πρωτεϊνουρίας ποικίλει. Πρωτεϊνουρία αναπτύσσεται 10-15 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και εξελίσσεται σε σπειραματική νόσος για να καταλήξει σε νεφρική ανεπάρκεια μετά από 3-5 έτη. (72)(38)

Η κλινική διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα, μικρής στην αρχή με ενδεχόμενο να εξελιχθεί περαιτέρω σε σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης, που μπορεί να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης εκτιμάται καλύτερα με τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης /κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων καθώς και με τον προσδιορισμό του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στη συλλογή ούρων 24 /ώρου. (37)

Η νεφροπάθεια εκδηλώνεται με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας και υπέρτασης, ενώ επιπλοκές μπορεί να παρατηρηθούν και αφορούν την εμφάνιση ουρολοιμώξεων που μπορεί να οδηγήσουν σε ουρολοιμώξεις ,καταλήγοντας σε πυελονεφρίτιδα, γεγονός που καθιστά απαραίτητη στους ασθενείς αυτούς απαραίτητη τη χορήγηση αντιβίωσης ακόμα και σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.(32)

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην έκβαση εγκυμοσύνης σε διαβητικές εγκύους και συναντώνται σε ποσοστό περίπου 6% των εγκύων με διαβήτη τύπου 1.(32)

Η φυσιολογική κύηση χαρακτηρίζεται από αυξημένη νεφρική ροή, αυξημένη σπειραματική διήθηση και η αύξηση της αιμάτωσης των νεφρών που χαρακτηρίζουν τη διαβητική νεφροπάθεια στα αρχικά στάδια ,ενισχύονται ακόμη περισσότερο. Μέσα σε αυτά τα πλαίσια παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα 24 ώρου (9-13mg/dl) η οποία οφείλεται αφ ενός σε μικρή αύξηση της σπειραματικής διήθησης της πρωτεΐνης και αφ ετέρου σε παράλληλη μείωση του ρυθμού της σωληναριακής επαναρρόφησης. Το φυσιολογικό αυτό φαινόμενο μεγεθύνεται στη διαβητική εγκυμοσύνη σε βαθμό ανάλογο με το επίπεδο της προ υπάρχουσας σπειραματικής βλάβης. Οι διαβητικές γυναίκες χωρίς μικρολευκωματινουρία (< 30 mg/24h) πιθανόν να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης στο τρίτο τρίμηνο, αλλά επανέρχονται στα προ της κύησης επίπεδα μετά τον τοκετό. Οι διαβητικές έγκυες με μικρολευκωματινουρία παρουσιάζουν μεγαλύτερη έκκριση κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ ένα μεγάλος αριθμός (έως και 1/3) παρουσιάζουν νεφρωσικό σύνδρομο.(72)(38)

Τα επίπεδα απέκκρισης πρωτεΐνης συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού. Παρά ταύτα , μετά τον τοκετό παρατηρείται και πάλι επιστροφή στα προ της κύησης επίπεδα απέκκρισης. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η χρήση αναστολέων MEA , που χορηγούνται σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία, πρέπει να ΔΙΑΚΟΠΤΟΝΤΑΙ κατά τη διάρκεια του προγραμματισμού πριν τη σύλληψη, γιατί έχουν αποδεδειγμένη τερατογόνο δράση (νεφροτοξικότητα στο έμβρυο)

Σε διαβητικές έγκυες γυναίκες με νεφροπάθεια και λεύκωμα ούρων πάνω από 190 mg/24h παρατηρείται σημαντικό ποσοστό προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού(65%) ενώ ακόμα και σε εξειδικευμένα κέντρα το ποσοστό των νεογνικών θανάτων ανέρχεται στο 6%. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι στις διαβητικές γυναίκες με αρχόμενη νεφρική ανεπάρκεια(κρεατινίνη ορού>3 mg/dl, ή κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) αντενδείκνυται η κύηση, εκτός εάν προηγηθεί επιτυχής νεφρική μεταμόσχευση.(32)

Προϋπάρχουσα νεφροπάθεια θέτει σε σοβαρό κίνδυνο τόσο το κύημα όσο και τη μητέρα. Ο κίνδυνος για τη μητέρα για προεκλαμψία αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή, γυναίκες με ήπια νεφρική ανεπάρκεια έχουν πρακτικά μικρό κίνδυνο για μη αντιστρεπτή εξέλιξη της νεφροπάθειάς. Ωστόσο εκείνες με σοβαρότερη νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη>1,5 mg/dl) έχουν ένα ποσοστό 30-50% για μόνιμη έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.(GFR). Παράγοντες που επιταχύνουν τη νεφροπάθεια στη κύηση περιλαμβάνουν την υπερδιήθηση της κύησης , την αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών, παρουσία υπέρτασης και τη απόσυρση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης.(72)(32)(37)(35)

Οι περιγεννητικές επιπλοκές αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Ο πρόωρος τοκετός , η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και η προεκλαμψία είναι τα πιο κοινά. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα ανάλυση από του deshande et al ότι παρόλο που η εγκυμοσύνη είναι εφικτή σε γυναίκες μετά από μεταμόσχευση νεφρού, οι επιπλοκές είναι σχετικά υψηλές και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο στην εκπαίδευση των ασθενών όσο και στη λήψη αποφάσεων.(35)

8.6.4.ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η χρόνια υπέρταση περιπλέκει περίπου 1 στις 10 διαβητικές κύσεις. Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης. Επίσης οι ασθενείς με υποκείμενη νεφρική ή αμφιβληστροειδική αγγειακή νόσο είναι σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο, ενώ το 40% των ασθενών αυτών έχουν χρόνια υπέρταση. Οι ασθενείς με χρόνια υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης, προεκλαμψίας, εμφρακτα στον πλακούντα καθώς και μητρικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Προεκλαμψία εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου κοντά στο 12-20% περίπου των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με ένα 8 % γυναικών χωρίς διαβήτη. Ο κίνδυνος για προεκλαμψία σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας και τη διάρκεια του προ υπάρχοντος διαβήτη και είναι αυξημένος σε παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας(πρωτεинуρία>300 mg) 'ή σε παρουσία υπέρτασης. Στη προεκλαμψία περιλαμβάνεται απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, σημαντική λευκωματουρία, επίπεδα ουρικού οξέος άνω των 6 mg/dL ή παρουσία του συνδρόμου HELLP(αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων)(35).

Ο ρυθμός της προεκλαμψίας έχει συσχετιστεί με το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου. Όταν η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FGP) ήταν <105 mg/dL, ο ρυθμός προεκλαμψίας ήταν 7,8%, με FGP > 105 mg/dL το ποσοστό εμφάνισης πορεκλαμψίας ήταν 13,8%. Επίσης ο δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση προεκλαμψίας.(35) Ούτε η χορήγηση ασπιρίνης, ούτε η αντιυπερτασική θεραπεία για διατήρηση της αρτηριακής πίεσης<130-140/80/90 mmHg και την προστασία των νεφρών της μητέρας, φαίνεται να προλαμβάνουν την προεκλαμψία. Η προεκλαμψία συνδέεται με την επέλευση πρόωρου τοκετού, με καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και με την ανωριμότητα του εμβρυικού πνεύμονα.(24)

Η συχνότητα είναι διπλάσια σε διαβητικές γυναίκες και η κύρια επιπλοκή της είναι η επέλευση πρώιμου τοκετού. Η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο για δυνητικά μη αντιστρεπτή ανουρία του εμβρύου, ολιγουδράμνιο και υποπλασία των πνευμόνων και επομένως η χορήγηση τους αντενδείκνυται. Επίσης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν ενδείκνυται η χορήγηση διουρητικών, οι β-αναστολείς και μάλιστα αυτοί που έχουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση επιτρέπονται, καθώς και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, η μεθυλντόπα και η υδραλαζίνη.

Στόχος σε κύσεις που περιπλέκεται διαβήτης και χρόνια υπέρταση είναι μια διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 120-160 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 80-105 mmHg. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματικά και ασφαλή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν τα μεθυλντόπα, λαβεταλόλη, διλτιαζέμη, λονιδίνη και πραζοσίνη.(35)

8.6.5. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ως διαβητική νευροπάθεια(ΔΝ) χαρακτηρίζεται η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των νευρών σε ασθενείς με ΣΔ

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η διαβητική νευροπάθεια δεν επηρεάζεται από τη κύηση. Δυσάρεστη είναι η συνύπαρξη διαβητικής γαστροπάρεσης και κύηση

γιατί μπορεί να δυσχεράνει τη μεταβολική ρύθμιση της εγκύου, λόγω των συνεχών εμέτων με αποτέλεσμα την ανάγκη νοσοκομειακής περίθαλψης και ίσως και παρεντερικής θρέψης.(35)(11)

8.6.6. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η ύπαρξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου αν και είναι σπάνια σε ασθενείς με προϋπάρχοντα ΣΔ, σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος σε γυναίκες με πιθανούς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, διότι το ποσοστό μητρικής θνησιμότητας ανέρχεται πάνω από 65%. Θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ένα ΗΚΓ σε γυναίκες με διάρκεια ΣΔ πάνω από 10 έτη πριν την εγκυμοσύνη, καθώς και έλεγχο υπερλιπιδαιμίας, ιδιαίτερα συνυπάρχει νεφρική νόσος.(57)

Ένα ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, δεν αποτελεί αντένδειξη για εγκυμοσύνη, αλλά συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η κύηση προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής κατά 25%, σημαντική ελάττωση της αγγειακής αντίστασης που μπορεί να απωθήσει το αίμα από τις στεφανιαίες αρτηρίες, καθώς και αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου, οδήγησε ελάττωση της ικανότητας της αιματικής ροής στα στεφανιαία να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου της μητέρας. Στο στάδιο του τοκετού, υπάρχει αύξηση κατά 60-80% της καρδιακής παροχής, που σε συνδυασμό, με την οξεία απώλεια αίματος και την ενεργοποίηση των κατεχολαμινών ενδέχεται σε γυναίκα με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο να οδηγήσει στη πρόκληση οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Σε γυναίκες με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα(π.χ. υπέρταση, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, ηλικία >35 ετών) ενδείκνυται έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας πριν τη σύλληψη. Δοκιμασία κοπώσεως επί τάπητος, stress-υπερηχοκαρδιογράφημα που ανιχνεύει τη συσταλτική εφεδρεία ή διαδικασία επαναγγείωσης δεν αντενδείκνυται εφόσον υπάρχει ένδειξη. Οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη σύλληψη, αφού δεν υπάρχουν ικανά δεδομένα ασφάλειας για τη χορήγηση τους στη εγκυμοσύνη. Σε περίπτωση σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας, που δεν είναι δυνατό να ελεγχθεί με δίαιτα μειωμένη σε λιπαρά , νιασίνη ή ιχθυέλαια και για τον κίνδυνο αποφυγής παγκρεατίτιδας, μπορεί να κριθεί απαραίτητη η θεραπεία με φιμπράτες.

Γυναίκες με τύπου 1 διαβήτη παρουσιάζουν 5-10% κίνδυνο να εμφανίσουν αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς-συνηθέστερα θυρεοειδοπάθεια Hashimoto,ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της κύησης. Επειδή το αναπτυσσόμενο έμβρυο εξαρτάται πλήρως κατά το πρώτο τρίμηνο από τις μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες, θα πρέπει στον προγεννητικό έλεγχο να συμπεριλαμβάνεται και πλήρης θυρεοειδικός έλεγχος.(TSH)(35)(11)(45)

8.6.7 ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία εμφανίζεται με τριπλάσια συχνότητα σε διαβητικές γυναίκες και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αιτιολογημένη αντιβιοτική αγωγή, αφού έχει βρεθεί ότι τα 2/3 των ασθενών με πυελονεφρίτιδα είχαν προηγούμενο ιστορικό επίμονης ασυμπτωματικής βακτηριουρίας. Αυτή η αυξημένη συχνότητα μόλυνσης πιστεύεται ότι οφείλεται στην αυξημένη ποσότητα γλυκόζης στα ούρα πέραν της φυσιολογικής γλυκοζουρίας που υπάρχει στην εγκυμοσύνη.(37)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9ο

9.1. ΜΑΙΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Οι μαιευτικές επιπλοκές που σχετίζονται ιδιαίτερα με την κύηση σε διαβητικές γυναίκες περιλαμβάνουν επιδράσεις στη γονιμότητα, στην εμβρυογένεση, στην ανάπτυξη του εμβρύου και του πλακούντα, στη νοσηρότητα του νεογνού καθώς και στη μετέπειτα ενήλικο ζωή του.

ΑΠΟΒΟΛΕΣ: πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του γλυκαιμικού ελέγχου(προγεννητικά) και του ποσοστού αποβολών. Μη αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος διπλασιάζει τον κίνδυνο αποβολών. Ασθενείς με HbA_{1c} >11 έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ποσοστά αποβολών έως 44%. Η πιο συχνή αιτία θα μπορούσε να θεωρηθεί η προεκλαμψία. Πρόωρη ρήξη μεμβρανών (6%) και ο πρόωρος τοκετός (3%) πιθανώς να οφείλεται σε πολυδράμνιο. (11)Η συντηρητική αντιμετώπιση στη διαχείριση του πρόωρου τοκετού, απουσία μαιευτικών αντενδείξεων , είναι η χορήγηση βήτα αρδρενεργικού αγωνιστή όπως η σαλβουταμόλη ή η ριτοδρίνη, που συνήθως αναστέλλουν τη συσταλτικότητα της μήτρας, συνήθως δίνονται για 24 ώρες.(19) Αυτό συνδυάζεται με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (τυπικά δύο δόσεις των 12 Mg δεξαμεθαζόνης ,χορηγούμενες ενδομυϊκά με διαφορά 12 ωρών), για την ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων. (19)(35)Οι δύο δόσεις χορηγήσεις της δεξαμεθαζόνης επαναλαμβάνονται σε εβδομαδιαία επανάληψη όσο ο κίνδυνος προωρότητας παραμένει.

ΥΔΡΑΜΝΙΟ: συναντάται σε ποσοστό από 5-18% των διαβητικών κύσεων, έναντι 1-2% σε μη διαβητικές. Συνδέεται με πτωχό μεταβολικό έλεγχο και με εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού και του γαστρεντερικού συστήματος.

Η διάγνωση γίνεται όταν ο δείκτης αμνιακού υγρού(ΔΑΥ) είναι μεγαλύτερος από την 95^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία της κύησης ή όταν η διάμετρος της μέγιστης λίμνης είναι μεγαλύτερη από 8 cm. Ανάλογα με τη διάμετρο της μέγιστης λίμνης το υδράμνιο χαρακτηρίζεται ως ήπιο (8-11εκ), μέτριο (12-15 εκ) και σοβαρό(>16εκ). σοβαρό υδράμνιο παρατηρείται σε λιγότερο από 5 % όλων των περιπτώσεων υδράμνιου.(61)

Πιστεύεται ότι η αυξημένη παραγωγή αμνιακού υγρού οφείλεται στη γλυκόζη , η οποία προκαλεί αυξημένη εμβρυική οσμωτική διούρηση και αφορά ασθενείς με κακή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης. Υπάρχει 10% κίνδυνος το πολυδράμνιο να αυξήσει τον κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα και πρόωρου τοκετού καθώς και ατροφία της μήτρας μετά τον τοκετό.(69)

9.2 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Γενετικές ανωμαλίες εμφανίζονται στο 1-2% του πληθυσμού. Σε γυναίκες με έκδηλο διαβήτη και κακή γλυκαιμική ρύθμιση πριν τη σύλληψη του εμβρύου, η πιθανότητα για σοβαρή γενετική ανωμαλία του εμβρύου είναι αυξημένη κατά 4-8 φορές, με τις σοβαρότερες βλάβες να φορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και το καρδιαγγειακό σύστημα. Γεγονός είναι ότι γενετικές διαμαρτίες δε παρατηρούνται σε παιδιά από διαβητικούς πατέρες, ούτε από γυναίκες που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη της κύησης μετά το πρώτο τρίμηνο , υποδεικνύει ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος πριν τη σύλληψη είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τις συγγενείς διαμαρτίες. Στη δεκαετία του 1990 οι συγγενείς αυτές διαμαρτίες αποτέλεσαν την κύρια αιτία θνησιμότητας των νεογνών μητέρων με προυπάρχοντα

ΣΔ. Οι διαμαρτίες είναι συνήθως πολυσυστηματικές και αφορούν το σκελετό, το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το γαστρεντερικό κι το ουρογεννητικό σύστημα. Το είδος των διαμαρτιών υποδηλώνει ότι συμβαίνει μεταξύ 5^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας μετά την τελευταία έμμηνο ρύση(3^η -6^η εβδομάδα μετά τη σύλληψη στο στάδιο της βλαστογένεσης)(19)(55)(54)

Οι ανωμαλίες ανά σύστημα περιλαμβάνουν:

Από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

- Ανεγκεφαλία
- Εγκεφαλοκήλη
- Μηνιγγομυελοκήλη

Από τη σπονδυλική στήλη:

- Σύνδρομο υποστροφής του ουραίου τμήματος του εμβρυικού νωτιαίου σωλήνα (caudal regression syndrome). Η σοβαρή αυτή εμβρυική ανωμαλία ανευρίσκεται σε έμβρυα διαβητικών μητέρων με αρρυθμιστο –παραμελλημένο διαβήτη.

- Δισχιδής ράχη

Από την καρδιά:

- Μετάθεση των μεγάλων αγγείων
- Έλλειμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- Έλλειμα του μεσοκολπικού διαφράγματος
- Μονήρης κοιλία
- Υποπλαστική αριστερή κοιλία

Από το νεφρό:

- Αγενεσία του νεφρού
- Κυστικός νεφρός
- Διπλασιασμός του ουρητήρα

Από το γαστρεντερικό:

- Υποπλαστικό αριστερό κόλον
- Αναστροφή των σπλάχνων(situs inversus)
- Ορθοπρωκτική ατρησία

Από το αναπνευστικό:

- Υποπλασία του πνεύμονα.(19)(54)(55)(35)

Εάν εμφανιστεί υπεργλυκαιμία στο 1^ο τρίμηνο της κύησης , όπου πραγματοποιείται η οργανογένεση, συγγενείς δυσπλασίες μπορεί να πραγματοποιηθούν. Η επίπτωση ανέρχεται στο 8 % σε μη επιπλεγμένη κύηση (χωρίς σωστό γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων της κύησης), η οποία είναι διπλάσια έως τριπλάσια σε σύγκριση με το λοιπό πληθυσμό. Οι δυσπλασίες συχνά περιλαμβάνουν τη καρδιά και το κεντρικό νευρικό σύστημα και δυνητικά είναι θανατηφόρα. Εκτός από τις συγγενείς δυσπλασίες μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή. Σε αντίθεση με παλαιότερες απόψεις η μητρική υπογλυκαιμία στην αρχή της κύησης μπορεί προκαλέσει διαταραχή στην οργανογένεση, , οι δυσπλασίες αναπτύσσονται σε γενετικά ευαίσθητα άτομα ως αποτέλεσμα μεγάλων τερατογόνων παραγόντων. Οι επιπλοκές ταξινομούνται ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης. Υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου μπορεί να προκαλέσει μείωση του νοητικού επιπέδου και κατ' επέκταση στην απόδοση. (17)Το εμβρυικό πάγκρεας είναι ικανό να εκκρίνει ινσουλίνη την 8-11^η εβδομάδα κύησης, συνεπώς η μητρική γλυκόζη διαπερνά τον πλακούντα και διεγείρει τα β κύτταρα. Κατά συνέπεια η δραστηριότητα και διέγερση του β κυττάρου εξαρτάται από το επίπεδο της

γλυκόζης και των αμινοξέων της μητέρας. Το εμβρυϊκό πάγκρεας παράγει ινσουλίνη με αυτόνομο τρόπο και ανεξάρτητα από διέγερση οφειλόμενη σε γλυκόζη. Η μητρική γλυκόζη και η εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσουν σε μακροσωμία (βάρος >4 kg) και υποκαλιαιμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρο καρδιακή αρρυθμία.

Ανεξήγητο εμβρυϊκό θάνατο στο 3^ο τρίμηνο, μπορεί να οφείλεται σε εμβρυϊκή υποξία (πλακουντιακή ανεπάρκεια). Αυτή η απειλητική για τη ζωή μεταβολική κατάσταση μπορεί να διατηρηθεί από τη μητρική ευγλυκαιμία κατά τη διάρκεια της κυοφορίας. (56)(24)

Πιο αναλυτικά οι ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη περιλαμβάνουν:

9.3 ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Αν και τα περισσότερα έμβρυα των διαβητικών μητέρων εμφανίζουν επιτάχυνση στην ανάπτυξη τους, η υπολειπόμενη ανάπτυξη εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό κύησης με προ υπάρχον διαβήτη τύπου 1. Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας του περιορισμού ανάπτυξης είναι η υποκείμενη μητρική αγγειακή νόσος. Συγκεκριμένα οι έγκυες ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή νεφρική αγγειοπάθεια και /ή χρόνια υπέρταση

Σύμφωνα με το αμερικανικό κολέγιο μαιευτήρων και γυναικολόγων (ACOG) η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ορίζεται ως το έμβρυο που αποτυγχάνει να έχει τον αναμενόμενο ρυθμό ανάπτυξης. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ορίζεται ως η παθολογική μείωση του ρυθμού εμβρυϊκής ανάπτυξης που καταλήγει σε ένα έμβρυο/νεογνό το οποίο δεν έχει την αναμενόμενη ανάπτυξη σύμφωνα με την ηλικία κύησης και το οποίο διατρέχει κίνδυνο αυξημένης περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι η ανικανότητα του εμβρύου να διατηρήσει τον αναμενόμενο ρυθμό ανάπτυξης ανεξάρτητα αν το βάρος του είναι κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση.

Όταν η ανάπτυξη του εμβρύου φαίνεται να ακολουθεί μια καμπύλη ανάπτυξης για παράδειγμα την 50η και μετά από ένα σημείο φαίνεται να ακολουθεί χαμηλότερη καμπύλη, τότε μάλλον πρόκειται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πιθανότατα ασύμμετρου τύπου. Αν είναι κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση σε όλες τις μετρήσεις τότε ίσως να μπορεί να θεωρηθεί πραγματική συμμετρική ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. (24)(35)

9.4 ΜΕΓΑΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΕΜΒΡΥΑ

Ορισμός. Νεογνά μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA, Large for Gestational Age) ή μακροσωμικά ονομάζονται εκείνα των οποίων το Β.Γ. είναι > 90η

Ε.Θ. για την ηλικία κύησης ή > + 2 SD

Οι υπερβολικές αποθήκες σωματικού λίπους, που διεγείρονται από την υπερβολική παροχή γλυκόζης κατά τη διάρκεια διαβητικής κύησης, συχνά επεκτείνονται και στη μετέπειτα παιδική και ενήλικη ζωή. Η μητρική παχυσαρκία, συχνή στο διαβήτη τύπου 2, φαίνεται να επιταχύνει σημαντικά το κίνδυνο να είναι τα βρέφη μεγάλα για τη ηλικία κύησης (LGA). Περίπου το 30% των εμβρύων των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση είναι LGA. Σε προ υπάρχον σακχαρώδη διαβήτη αυτή η συχνότητά εμφανίζεται ελαφρώς υψηλότερη (38%)

Σε γυναίκες με διαβήτη κύησης, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τις πιθανότητες πρόωρου τοκετού, καθώς επίσης ένα νεογνικό που μπορεί να είναι LGA μπορεί να απαιτεί καισαρική τομή.

Η υπερηχογραφική καταγραφή σε διαβητικά έμβρυα δείχνει ταχύτατη ανάπτυξη της κοιλιακής περιφέρειας ,συχνά πολύ πάνω από την εκατοστιαία για την ηλικία κύησης θέση, από ότι στις μη διαβητικές κύσεις, το ίδιο συμβαίνει και σε μετρήσεις της κεφαλής του εμβρύου και του μηριαίου οστού. Η ανάπτυξη της κοιλιακής περιφέρειας αρχίζει να αυξάνεται σημαντικά πάνω από το φυσιολογικό μετά τις 24 εβδομάδες κύησης.(24)(35)(55)

9.5 ΜΑΚΡΟΣΩΜΙΑ

Το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει εμβρυική υπερεινσουλιναίμια, η οποία είναι η αιτία αυξημένης νεογνικής νοσηρότητας , που μπορεί να παρατηρηθεί σε αδιάγνωστο σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Ο φαινότυπος του εμβρυικού υπερεινсуλινισμού, που παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της μητρικής γλυκόζης, εκδηλώνεται ως μακροσωμία ($\Sigma B > 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση ή $\Sigma B > 4 \text{ Kg}$) η οποία αφορά όλους τους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς. Το μακροσωμικό νεογνό παρουσιάζει εναπόθεση λίπους στον κορμό, αυξημένη σκελετική ωρίμανση, καθώς και οργανομεγαλία(ήπατος, σπλήνας, καρδιάς, παγκρεατικών νησιδίων, επινεφριδίων). Ως επακόλουθο των ανωτέρω είναι η μακροσωμία του νεογνού διαβητικής μητέρας είναι ασύμμετρη, δηλαδή χαρακτηρίζεται από δυσανάλογη αύξηση της περιμέτρου της κοιλίας του νεογνού συγκρινόμενη με την περίμετρο της κεφαλής. Εμφανίζεται στο 15-45% των νεογνών από μητέρες με διαβήτη.(46)



Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία Σ.Π. Μιχαλάς 2000

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπεργλυκαιμία δεν αποτελεί το μοναδικό αίτιο μακροσωμίας, αλλά επιδρούν και άλλοι παράγοντες. Η παχυσαρκία της μητέρας έχει ισχυρή και ανεξάρτητη επίδραση στη μακροσωμία. το βάρος κατά τη γέννηση καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από μητρικούς παράγοντες άλλους από την υπεργλυκαιμία, με τις σημαντικότερες επιδράσεις να είναι η ηλικία κύησης που διενεργείται ο τοκετός, ο δείκτης μάζας σώματος της μητέρας, το ύψος της ,η αύξηση του σωματικού της βάρους στην εγκυμοσύνη, η παρουσία υπέρτασης και το κάπνισμα των τσιγάρων. (36)

Όταν οι γυναίκες είναι πολύ παχύσαρκες (βάρος $> 136 \text{ Kg}$) συγκριτικά με εκείνες με φυσιολογικό βάρος. Τα νεογνά με μακροσωμία εμφανίζουν κεντρική εναπόθεση του υποδόριου λίπους στην κοιλιακή και μεσοωμοπλάτια χώρα, ενώ η ανάπτυξη του σκελετού δεν επηρεάζεται. Επομένως εμφανίζεται χαρακτηριστική δυσαναλογία της αναλογίας κεφαλής προς το σώμα, με αυξημένη κοιλιακή περίμετρο λόγω της υπερβολικής εναπόθεσης υποδόριου λίπους. Τα τελευταία χρόνια ο όρος μακροσωμία ταυτίζεται με τον όρο μεγάλο για την ηλικία κύησης (LGA: Large for Gestational Age) έμβρυο , που ορίζεται ως μέγεθος $> 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση για την

ηλικία κύησης. Η διαβητική εμβρυοπάθεια χαρακτηρίζεται από μια ιδιαίτερα χαρακτηριστική εικόνα του νεογνού: με μακροσωμία, πλεθωρικό και ερυθρό προσώπιο που μοιάζει με σύνδρομο Cushing, αυξημένη εναπόθεση λίπους στον κορμό, αυξημένη σκελετική ωρίμανση καθώς και οργανομεγαλία(ήπατος, σπληνός, καρδιάς, παγκρεατικών νησιδίων, επινεφριδίων). Τα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια άκρων, μειωμένη αναλογία κεφαλής προς ώμων, σημαντικά υψηλότερο σωματικό λίπος και παχύτερες πτυχές του δέρματος των άνω άκρων σε σύγκριση με βρέφη μη διαβητικών εγκύων. Επειδή το μέγεθος της κεφαλής του εμβρύου δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κακώς ελεγχόμενης κύησης, αλλά οι ώμοι και η κοιλιακή περιφέρεια μπορούν να αυξηθούν σημαντικά, ο κίνδυνος τραυματισμού του εμβρύου, μετά τη γέννηση της κεφαλής(πχ παράλυση Erb) αυξάνεται σημαντικά.(35) . Έτσι οι τραυματισμοί στον τοκετό, όπως τα κατάγματα κλείδας, παράλυση του βραχιονίου πλέγματος απότοκη της δυστοκίας ώμων ακόμη και η ενδοκράνια αιμορραγία, είναι πιο συχνές στα έμβρυα διαβητικών μητέρων, με συνέπεια τα μακροσκοπικά έμβρυα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (46). Έρευνα του ACHOIS έδειξαν θετική σχέση μεταξύ της σοβαρής υπεργλυκαιμίας νηστείας της μητέρας και του κινδύνου δυστοκίας ώμων, καθώς για κάθε 1 mmol αύξησης της γλυκόζης νηστείας, οδηγεί σε αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2,09 για δυστοκία ώμων.(24)(35)

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα Diabetes in Early Pregnancy υποδηλώνουν ότι το βάρος του εμβρύου κατά τον τοκετό συσχετίζεται περισσότερο με τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και όχι με τα επίπεδα νηστείας ή μέσης γλυκόζης. Όταν οι μεταγευματικές τιμές της γλυκόζης είναι κατά μέσο όρο 120 mg/dL ή λιγότερο, περίπου το 20% των εμβρύων αναμένεται να είναι με μακροσωμία. Όταν τα επίπεδα μετά το φαγητό κυμαίνονται έως 160 mg/dL, τα ποσοστά μακροσωμίας μπορεί να φτάνουν και το 35%. Είναι γνωστό ότι η μητρική ινσουλίνη δε διέρχεται από τον πλακούντα, σε αντίθεση με τη εύκολη δίοδο των θρεπτικών ουσιών που είναι ανάλογη με τη συγκέντρωσή τους στη μητρική κυκλοφορία. Τόσο η γλυκόζη όσο και ορισμένα αμινοξέα(πχ αργινίνη, λευκίνη) είναι αιτία για τη διέγερση του β εμβρυικού παγκρεατικού κυττάρου για παραγωγή ινσουλίνης(41). Τα έμβρυα αρρυθμιστών μητέρων εξαιτίας της υπερπροσφοράς θρεπτικών ουσιών και ιδιαίτερα γλυκόζης, εμφανίζουν υπερτροφία και υπερπλασία των β κυττάρων και υπερινσουλιναιμία, ήδη από τη 16^η εβδομάδα που έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο εμβρυικό αναβολισμό, έκδηλο κυρίως στο 3^ο τρίμηνο. Η υπόθεση του Freinkel για υπερβολική έκκριση ινσουλίνης από το εμβρυικό πάγκρεας λόγω αυξημένης μεταφοράς ενέργειας από τη μητέρα ισχύει ακόμα και για την εξήγηση της μακροσωμίας, η οποία φαίνεται να σχετίζεται και να εξαρτάται περισσότερο από τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί προσοχή στο γεγονός ότι το έμβρυο να παρουσιάζει παθολογική σωματική αύξηση, παρά το γεγονός ότι οι τιμές γλυκόζης της μητέρας ευρίσκονται εντός του εύρους στόχου, λόγω της υπερβολικής παροχής διατροφικών στοιχείων στο έμβρυο.

Η μακροσωμία συνδυάζεται με δυσκολίες στον τοκετό και ιδιαίτερα με δυστοκία των ώμων, που μπορεί να καταλήξει σε εμβρυική ασφυξία και αυξημένο εκτέλεσης καισαρικής τομής.(17)(51)

Ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου μπορεί να παρατηρηθεί σε γυναίκες από μακροχρόνιο διαβήτη τύπου 1 και μικροαγγειακή νόσο.

Η κατανάλωση ενέργειας για τη μετατροπή του μεγαλύτερου μέρους σε λίπος προκαλεί εξάντληση των εμβρυικών επιπέδων του οξυγόνου και επομένως υποξία στο έμβρυο. Η υποξία αυτή συνοδεύεται από αύξηση των κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπέρτασης, υπερτροφίας της καρδιάς,

διέγερση της ερυθροποιητινής, υπερπλασία των κυττάρων της ερυθράς σειράς με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυερυθραιμίας και κατά συνέπεια την ανάπτυξη υπερχολυθραιμίας

1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
Δυσμορφία	Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια	Υπογλυκαιμία
Επιβράδυνση εμβρυικής ανάπτυξης	Πολυυδράμνιο	Υποκαλιαιμία
Εμβρυική απώλεια	Πολυερυθραιμία	Υπερχολεριθριναιία
	Πλακουντιακή ανεπάρκεια	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
	Προ εκλαμψία	Μακροσωμία
	Εμβρυική απώλεια	Υπομαγνησιαίμια
	Χαμηλό δείκτη νοημοσύνης	Ενδομήτριο θάνατο

Diabetes Mellitus and Pregnancy Thomas Moor et al 2015

9.6 ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Η προωρότητα αποτελεί το κυριότερο αίτιο περιγεννητικής θνησιμότητας.

9.6.1 ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Λόγω της αυξημένης ενδογενούς υπερινσουλιναιμίας και της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στο έμβρυο διαβητικής μητέρας υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας 1-3 ώρες μετά τον τοκετό. Για την πρόληψη της εμβρυικής και νεογνικής υπογλυκαιμίας σημαντική είναι η ρύθμιση και αντιμετώπιση της μητρικής ευγλυκαιμίας ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου και στον τοκετό. Έχει αποδειχθεί ότι μια μέση τιμή γλυκόζης πλάσματος της μητέρας >6 mmol/L (>108 mg/dL) κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 πριν τον τοκετό μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική υπογλυκαιμία.(17)(24)(11)

9.6.2. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Περίπου το 25% των νεογνών διαβητικών μητέρων μπορεί να παρουσιάσουν ασβέστιο ορού <7 mg/dL ,μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικά και συνήθως είναι ανιχνεύσιμο κατά την 2-3^η ημέρα από τη γέννα. Εμβρυική ασφυξία, προωρότητα, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης επηρεάζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D .

Η αναπνευστική δυσχέρεια και η εμβρυική μεταβολική οξέωση μπορεί να οδηγήσουν σε μετατροπή του ασβεστίου από ενδοκυτταρικό σε εξωκυτταρικό επίπεδο και αντίστροφα, αυτή η μετατόπιση μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία. Ένας ακόμη παράγοντας πιθανολογείται η έκκριση χαμηλής παραθορμόνης σε σύγκριση με νεογνά μη διαβητικών μητέρων. Υπομαγνησιαίμια και υπερφωσφαταιμία μπορεί να συνυπάρχει και να χρήζει διόρθωσης.(17)(24)

9.6.3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ (RDS)

Το μη διαβητικό έμβρυο επιτυγχάνει πνευμονική ωριμότητα σε μέση ηλικία κύησης 34-35 εβδομάδων. Στις 37 εβδομάδες κύησης περισσότερο από το 99% των υγιών νεογνών βρεφών έχουν ώριμους πνεύμονες όπως εκτιμάται από τα επίπεδα των φωσφολιπιδίων(35). Η συχνότητα εμφάνισης είναι 6 φορές πιο συχνή σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης σε σύγκριση με μη διαβητικές κυήσεις. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε ελλειπή διαβητολογικό έλεγχο, ο οποίος παρεμποδίζει την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα καταλήγοντας σε ασθένεια υαλώδους μεμβράνης των εμβρυικών πνευμόνων. Υποτίθεται ότι η εμβρυική υπερινσουλιναμία παρεμποδίζει τη σύνθεση φωσφολιπιδίων συστατικών του επιφανειοδραστικού παράγοντα, αν και η θεωρία αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή(17)(26)

9.6.4. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Μια κεντρική συγκέντρωση φλεβικής αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 20 g/dL ή τιμή αιματοκρίτη μεγαλύτερη από 65%(πολυκυτταραιμία) δεν είναι ασύνηθες στα βρέφη διαβητικών μητέρων και σχετίζεται με το γλυκαιμικό έλεγχο της μητέρας.

Είναι σχετικά σύνηθες σε διαβήτη κύησης να εμφανίζεται πολυκυτταραιμία και σύνδρομο υπεργλοιοτότητας στο νεογνό, οφειλόμενο κατά κύριο λόγο σε κάποιο υποξαιμικό ερέθισμα λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας και αυξημένης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Υπερμετάγγιση από ένα μεγάλο σε μέγεθος πλακούντα σε διαβητική κύηση μπορεί επίσης να συμβάλλει. Η προκύπτουσα υπερδιέγερση μπορεί να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακή θρόμβωση με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης εμβρυικής νεφρικής φλέβας.(17)(35)(46)

9.6.5. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Μια συνήθης ανωμαλία που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης και στην αυξημένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων με γλυκοζυλιωμένες κυτταρικές μεμβράνες. Η ηπατική σύζευξη μπορεί να επηρεαστεί λόγω της ανωριμότητας του νεογνικού ήπατος.(24)(35)

9.6.6. ΜΑΚΡΟΣΩΜΙΑ ΝΕΟΓΝΟΥ

Το βρέφος μια διαβητικής μητέρας είναι συχνά μεγάλο για την ηλικία κύησης λόγω αυξημένης εμβρυομητρικής μεταφοράς θρεπτικών ουσιών. Οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν υπερβολικό κοιλιακό λίπος, οργανομεγαλία(κυρίως του ήπατος , σπλήνα και καρδίας) καθώς και επιταχυνόμενη σκελετική ωρίμανση.

Η αιτία της ανάπτυξης αυτής στις διαβητικές κυήσεις είναι η εμβρυική υπερινσουλιναμία.

Η μακροσωμία συνδυάζεται με δυσκολίες στον τοκετό και ιδιαίτερα με δυστοκία των ώμων, νεογνικό τραυματισμό με τελική κατάληξη σε ένα αριθμό περιπτώσεων και σε εμβρυική ασφυξία καθώς και σε αυξημένο τελικά αριθμό καισαρικών τομών.(27)(55)

9.6.7 ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

Πρόκειται για παράλυση του άνω άκρου, που είναι αποτέλεσμα κάκωσης από ελκυσμό του βραχιονίου πλέγματος κατά τη διάρκεια του τοκετού, χαρακτηρίζεται ως μαιευτική παράλυση. Η βλάβη του βραχιονίου πλέγματος μπορεί να είναι νευροπραξία, αξονότμηση ή νευρότμηση και χαρακτηρίζεται ως απλή, μεσαίου βαθμού και βαριάς μορφής

Ανάλογα με την εικόνα και τα στοιχεία που συμμετέχουν στη βλάβη διακρίνεται σε τρεις τύπους:

- α) Ανώτερο τύπου των Erb-Duchenne (a5, A6)
- β) Κατώτερου τύπου του Klumpke (A8.Θ1)
- γ) Ολικού τύπου (A5-Θ1)

στην ανώτερου τύπου, οι απαγωγοί και οι έξω στροφείς του ώμου και οι υπτιαστές του αντιβραχίου παραλύουν. Το μέλος βρίσκεται καθηλωμένο στο πλάι, σε εσωτερική στροφή και πρηνισμό. Στην κατώτερου τύπου, οι αυτόχθονες μύες της άκρας χειρός και οι καμπτήρες των δακτύλων παραλύουν. Στην ολικού τύπου, ολόκληρο το μέλος είναι παράλυτο.

Για την αντιμετώπιση του συνίσταται αρχικά ακινητοποίηση <δίκηςν τροχονόμου> του μέλους που πάσχει. Στην παιδική ηλικία γίνονται επεμβάσεις μαλακών μορίων και μετά την ηλικία των 12-14 ετών οι επεμβάσεις είναι οστικές και κυρίως στροφικές, διορθωτικές οστεοτομίες.(73)



Παιδιατρική Nelson 1999

9.6.8. Η ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Ιστορικάς οι διαβητικές κυήσεις συχνά τερματίζονται πρόωρα και αιφνίδια από απροσδόκητο και αιφνίδιο θάνατο. Η ακριβής αιτία είναι ακόμη άγνωστη. οι θεωρίες που συχνά εμπλέκονται είναι η εμβρυική υποξία και οξέωση καθώς και η υποκαλιαιμία που οδηγεί σε αρρυθμία και πλακουντιακή ανεπάρκεια συνέπεια ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών.(17)

9.7.ΟΨΙΜΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΑΙΔΙ

Στη κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται επιπλοκές ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη μακροσωμίας, την πιθανότητα εμφάνιση παχυσαρκίας κατά την εφηβεία. Φαίνεται ότι η ανάπτυξη παχυσαρκίας συνδέεται με την εμβρυική ανάπτυξη των παγκρεατικών νησιδίων

Στα παιδιά από μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ο κίνδυνος να εμφανίσουν διαβήτη κυμαίνεται από 1-3%. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 είναι μεγαλύτερος από 6 % περίπου, εάν πάσχει ο πατέρας ή και οι δύο γονείς, τότε φτάνει περίπου το 20%. Έλεγχος του παιδιού για ανοσοτύπωση του HLA και για αντισώματα που σχετίζονται με την εμφάνιση τύπου 1 διαβήτη μπορεί να προβλέψουν τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 1 αργότερα στη παιδική και εφηβική ηλικία.(24)(35)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΠΡΟΥΠΑΡΧΟΝ ΣΔ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

10.1.ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΥΗΣΗΣ

Όλες οι γυναίκες που έχουν πρόθεση να μείνουν έγκυες θα πρέπει να το συζητούν σε σχετικά χρονικά διαστήματα με το θεράποντα ιατρό τους, ιδιαίτερα οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2 . Καθώς θα πρέπει να ενημερώνονται για όλους τους πιθανούς κινδύνους τόσο για τις ίδιες όσο και στην ανάπτυξη του εμβρύου, στις περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ρύθμισης πριν τη σύλληψη. Σε περίπτωση που δεν επιδιώκεται εγκυμοσύνη , συνιστώνται μέθοδοι αντισύλληψης (πχ μηχανικές μέθοδοι ή αντισυλληπτικά χαμηλής δόσης). Η αντισυλληπτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται παρά μόνο όταν επιτευχθεί ευγλυκαιμία.(19)(10)

Τη περίοδο προγραμματισμού της κύησης θα πρέπει να επιδιώκεται ο ακόλουθος μεταβολικός έλεγχος:

- Προγενεματικές τιμές γλυκόζης : 70-100 mg/dl
- Μεταγενεματικές τιμές γλυκόζης :90-140 mg/ml
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μέσα στα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Συνιστάται η έναρξη φυλλικού οξέος (400mg ανά ημέρα) λόγω αποδεδειγμένης μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης στο έμβρυο διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα. Επίσης γίνεται διακοπή φαρμάκων που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο(π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, στατίνες). Θεωρείται ιδανική ευκαιρία για τη διακοπή του καπνίσματος. Αξιολογούνται ώστε να αντιμετωπιστούν τυχόν επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προτιμότερη είναι η αντικατάσταση των υπογλυκαιμικών δισκίων με χορήγηση ινσουλίνης επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μη βλαπτική επίδραση τους στο κύημα.(11)(17)

Η εκπαίδευση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αποτελεσματικής μεταβολικής διαχείρισης του ασθενούς με διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ADA προσφέρει εκπαιδευτικά προγράμματα για κάθε τύπο διαβήτη που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης(τύπος 1,2, κύησης) . Αυτές οι πληροφορίες μεταφέρονται στην έγκυο από ειδικευμένο προσωπικό ιατρικό-μαιευτικό καθώς και από πιστοποιημένους διαιτολόγους –διατροφολόγους(πιστοποιημένοι και εκπαιδευμένοι στο διαβήτη)

10.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το 1995 ο Moses et al αξιολόγησε τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη κύησης σε ασθενείς με διάφορους παράγοντες κινδύνου και συνέστησε καθολική εξέταση. Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης διαγνώστηκε σε 6.7% των γυναικών συνολικά. Σε 8,5% των γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω , σε 12,3 % των γυναικών με δείκτη μάζας σώματος >30 kg/m² ή μεγαλύτερο και στο 11,6% των γυναικών με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε συγγενή πρώτου βαθμού. Ένας συνδυασμός ενός ή όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου προέβλεπε εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε ένα ποσοστό 61% των περιπτώσεων . Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης υπήρχε στο 4.8% των γυναίκες χωρίς παράγοντες κινδύνου.

Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση διαβήτη κύησης είναι η παρουσία υπέρτασης πριν από την εγκυμοσύνη ή την εμφάνιση της κατά τη διάρκεια της κύησης. Επιπλέον η υψηλή χοληστερίνη και η λήψη αυτών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για διαβήτη κύησης.

10.3 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Το Νοέμβριο του 2013 η Ενδοκρινολογική Εταιρεία εξέδωσε κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική πρακτική σχετικά ε το διαβήτη και την εγκυμοσύνη. Οι συστάσεις αυτές περιλαμβάνουν τα ακόλουθα

- Όλες οι γυναίκες που δεν έχουν διαγνωστεί με διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται για τη νόσο με γλυκόζη πλάσματος νηστείας(FPG) HbA1c ή τυχαία εξέταση γλυκόζης πλάσματος κατά τη πρώτη προγεννητική του επίσκεψη
- Μια τιμή μέτρησης FPG 126 mg/dl ή υψηλότερος (>7 mmol/L) τυχαία γλυκόζη πλάσματος 200 mg/dL ή υψηλότερη (>11,1 mmol/L) ή HbA1c 6,5%. Διαβήτη τύπου 1 ή 2) ενώ ένα FPG 92-125mg/dL (HbA1c 5,1-6,9 % δείχνει διαβήτη κύησης)
- Η διάγνωση του διαβήτη θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία (FPG , τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος. HbA1c ή δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης (OGTT)) αυτά πρέπει να εκτελούνται όταν τα υπεργλυκαιμία συμπτώματα απουσιάζουν.
- Οι γυναίκες που δεν έχουν διαγνωσθεί ακόμα με σακχαρώδη διαβήτη κατά την 24^η εβδομάδα κύησης, θα πρέπει να υποβληθούν μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας σε 2ωρη OGTT με 75 γραμμάρια γλυκόζης
- Στις 24-28 εβδομάδες κύησης μετά από 2 ωρη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης με 75 gr (OGTT) , με ένα αποτέλεσμα 153-199 mg/dL(8,5-11 mmol/L) υποδηλώνει διαβήτη κύησης, ενώ ένα αποτέλεσμα εξέτασης 200 mg/dL ή υψηλότερο (> 11.1 mmol/L) υποδηλώνει διαβήτη.
- Η αρχική θεραπεία για τον διαβήτη κύησης θα πρέπει να συνίσταται σε αλλαγές στον τρόπο ζωής σε σχέση με τη διατροφή.
- Εάν οι αλλαγές του τρόπου ζωής δεν μπορούν να ελέγξουν επαρκώς τη γλυκόζη του αίματος , θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία
- Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης θα πρέπει να υποβάλλονται σε OGTT 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό για να αποκλείσουν το διαβήτη ή τον προδιαβήτη. Επίσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις για διαβήτη ειδικά πριν από την επόμενη εγκυμοσύνη.
- Μια λεπτομερής οφθαλμολογική εξέταση για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια θα πρέπει να πραγματοποιείται σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 και 2 , καθώς εάν διαπιστωθεί η αμφιβληστροειδοπάθεια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν από τη σύλληψη.(7)

10.4.ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Τρέχουσες συστάσεις από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη είναι η διεξαγωγή αξιολόγησης κινδύνου για όλες τις έγκυες γυναίκες κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη. Οι γυναίκες που διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία το συντομότερο δυνατόν, προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, χρησιμοποιώντας τη συνήθη διαγνωστική προσέγγιση του διαβήτη. Τα κριτήρια για πολύ υψηλό κίνδυνο είναι τα εξής:

- Σοβαρή παχυσαρκία
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης κατά τη διάρκεια προηγούμενης εγκυμοσύνης ή γέννηση ενός βρέφους LGA
- Παρουσία γλυκοζουρίας
- Διάγνωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών
- Ισχυρό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης εμφανίζεται συνήθως κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κυοφορίας, όταν α επίπεδα των ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης είναι υψηλά, έχοντας σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, συνιστάται καθορισμός του επιπέδου ανοχής της γλυκόζης μεταξύ της 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας καθώς είναι γνωστή η αυξημένη πιθανότητα περιγεννητικών επιπλοκών από μητέρες με διαβήτη κύησης.(34) Συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αρνητικά αποτελέσματα κατά το πρώτο τρίμηνο. Για να θεωρηθεί ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος, μια γυναίκα θα πρέπει να πληρεί όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία < 25 ετών
- Βάρος κανονικό πριν από την εγκυμοσύνη
- Μέλος εθνικότητας με χαμηλό επιπολασμό για διαβήτη
- Δεν υπάρχει γνωστό ιστορικό διαβήτη σε συγγενείς 1ου βαθμού
- Δεν υπάρχει ιστορικό μη φυσιολογικής ανοχής γλυκόζης
- Δεν υπάρχει ιστορικό κακής μαιευτικής έκβασης(21)

Η ευαισθησία του διαβήτη κύησης εξαρτάται από την πρόκληση γλυκόζης 50 gr, επισημαίνεται ότι μια τιμή 140 mg/dL έχει ως αποτέλεσμα ένα ποσοστό 80% ανίχνευση του διαβήτη κύησης, ενώ ένα όριο 130mg/dL οδηγεί σε 90% ανίχνευση. Ένα πιθανό μειονέκτημα της χρήσης της χαμηλότερης τιμής των 130 mg/dL είναι ο διπλασιασμός κατά προσέγγιση στον αριθμό των OGTT που εκτελούνται. Άλλες δοκιμές (πχ μητρική HbA1c, τυχαία μεταγευματική τιμή σακχάρου) δε συνιστώνται λόγω της χαμηλής ευαισθησίας.(21)(22)

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης από του στόματος για τη διάγνωση διαβήτη κύησης, πρέπει να υποβάλλονται σε φόρτωση υδατανθράκων για 3 ημέρες πριν από τη δοκιμή(>150 g υδατάνθρακες) και ολονύκτια νηστεία 8-14 ώρες το προηγούμενο βράδυ. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει καθιστός κατά τη διάρκεια της δοκιμής, Δύο ή περισσότερες τιμές γλυκόζης μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση του διαβήτη κύησης.

OGTT χορήγηση 100 g γλυκόζης με 3 ωρη μέτρηση

Νηστεία	95mg/dL(5.3 mmol/l)
1 ώρα	180 mg/dL (10 mmol/l)
2 ώρες	155 mg/dL (8.6 mmol/l)
3 ώρες	140 mg/dL (7.8 mmol/)

Diabetes and Classification of Diabetes Mellitus American Diabetes Association 2014

Οι ασθενείς με μια φυσιολογική τιμή σε 3 ώρες OGTT είναι πιθανό να παρουσιάζουν κάποιο βαθμό δυσανεξίας στη γλυκόζη. Ασθενείς χωρίς θεραπεία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μακροσωμίας εμβρύου και νεογνικής νοσηρότητας. Κατά συνέπεια οι ασθενείς με μια μόνο ανώμαλη τιμή, θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές διατροφής και σωματικής άσκησης. Εάν η μη φυσιολογική τιμή του

OGTT αποκτήθηκε πριν από την 26^η εβδομάδα κύησης, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται 4 εβδομάδες αργότερα.(21)(35)

GCT Glucose Challenge Test Δοκιμασία πρόκλησης γλυκόζης

Είτε πραγματοποιείται στις 12-26 εβδομάδες κύησης, το GCT μπορεί να πραγματοποιηθεί ανεξάρτητα από τη πρόσφατη πρόσληψη τροφής (τα αποτελέσματα από τις δοκιμές που διενεργούνται σε άτομα με νηστεία είναι πιθανότερο να είναι ψευδώς αυξημένα σε σχέση με τα αποτελέσματα των δοκιμών που διεξάγονται μεταξύ των γευμάτων).(22)

Σε μια συστηματική ανασκόπηση που διενεργήθηκε από την αμερικανική ομάδα προληπτικών υπηρεσιών των ΗΠΑ ο Donovan et al διαπίστωσαν ότι στις 24^{ες} κύησης το 50 g GCT και ένα επίπεδο FPG (με κατώτατο όριο 85 mg/dL) σε έγκυες γυναίκες είναι η καλύτερη επιβεβαίωση στη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 διαγιγνώσκονται συνήθως κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου υπεργλυκαιμίας, κέτωσης και αφυδάτωσης, αυτό συχνότερα στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, πριν από την εγκυμοσύνη. Ο διαβήτης τύπου 1 στην παιδική ηλικία σπάνια διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα απροσδόκητο κώμα, επειδή η πρόωμη κύηση μπορεί να προκαλέσει αστάθεια διατροφής καθώς και του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με κρυφό διαβήτη. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που παρακολουθούνται σε νοσοκομείο για τον έλεγχο και τη ρύθμιση το σακχάρου.(10)(22)

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει η διάκριση του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης από το διαβήτη τύπου 2 που προηγήθηκε της εγκυμοσύνης αλλά δε διαγνώστηκε ή η εμφάνιση του έγινε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παραδοσιακά η διάγνωση βασίστηκε στο εάν ο διαβήτης συνέχισε και μετά τον τοκετό. Ωστόσο η Διεθνής Ομάδα Μελετών για το Σακχαρώδη Διαβήτη και την Εγκυμοσύνη συνιστά ότι οι γυναίκες υψηλού κινδύνου που έχουν διαπιστωθεί ότι έχουν διαβήτη , κατά την αρχική προγεννητική επίσκεψη , σύμφωνα με τα τυπικά διαγνωστικά κριτήρια , λαμβάνουν μια σαφή διάγνωση για το διαβήτη και όχι για το διαβήτη κύησης.(10)(22)

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη << Πρότυπα ιατρικής φροντίδας στο διαβήτη 2010>> η παρουσία οποιουδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια υποστηρίζει τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη:

- HbA1c 6,5%
- FPG μεγαλύτερη από 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Η νηστεία ορίζεται ως η μη θερμιδική πρόσληψη για τουλάχιστον 8 ώρες
- Ένα επίπεδο γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών =200 mg/dL (11.1 mmol/l) κατά τη διάρκεια ενός OGTT 75 g
- Ένα τυχαίο επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα =200mg/dL(11.1 mmol/l) σε ασθενή με κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης.(22)

10.5 ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να διακρίνει άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη. Τα άτομα με προδιαβήτη έχουν μειωμένη γλυκόζης νηστείας (IFG) ή μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT). Μερικοί άνθρωποι μπορεί να έχουν μειωμένη γλυκόζη νηστείας και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

Η μειωμένη γλυκόζη νηστείας είναι μια κατάσταση στην οποία το επίπεδο γλυκόζης αίματος νηστείας είναι αυξημένο (100-125mg/dL) μετά από μια ολονύκτια

νηστεία, αλλά δεν είναι αρκετά υψηλό ώστε να ταξινομηθεί ως διαβήτης. Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη είναι μια κατάσταση στην οποία το επίπεδο σακχάρου αίματος είναι αυξημένο (140-199 mg/dL μετά από 2 ώρες OGTT) αλλά δεν είναι αρκετά υψηλό για να ταξινομηθεί ως διαβήτης.

Οι γυναίκες με προδιαβήτη που εντοπίστηκαν πριν από την εγκυμοσύνη θα πρέπει να εξετάζονται λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη κύησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνουν έγκαιρη (πρώτο τρίμηνο) διαβητολογική εξέταση. Η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη δεν αποτελούν σημαντικούς όρους στην προγεννητική αντιμετώπιση, εκτός εάν οι ασθενείς υπερβούν τα όρια της γλυκόζης στο πλάσμα για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης.(2)

10.6. 1.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Μόλις διαπιστωθεί η διάγνωση του διαβήτη σε μια έγκυο γυναίκα, η συνεχής εξέταση του γλυκαιμικού ελέγχου για τον αποκλεισμό των επιπλοκών στο υπόλοιπο της εγκυμοσύνης. Σε κάποιο βαθμό, αυτό συνεπάγεται την εντατικότερη χρήση μελετών που αποτελούν μέρος της κανονικής προγεννητικής φροντίδας (π.χ. υπερηχογραφία)

- Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες με διαβήτη πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία(εκτός από τις φυσιολογικές προγεννητικές εργαστηριακές εξετάσεις) για HbA1c, ουρία αίματος, κρεατινίνη αίματος, ορμόνες θυρεοειδούς (TSH_fT4). Μέτρηση των επιπέδου του τριχοειδικού σακχάρου θα πρέπει να λαμβάνονται 4-7 φορές την ημέρα.(35)(πριν και μια ώρα μετά τα γεύματα και προ του ύπνου) ενώ μπορεί να χρειαστεί και μια περαιτέρω μέτρηση στις 2-4 p.m. για τη διαπίστωση πιθανής υπογλυκαιμίας. Η επιλογή της μίας ώρας μετά τα γεύματα, προτιμάται και συστήνεται από τους περισσότερους ειδικούς, επειδή σε αυτό το χρονικό διάστημα παρατηρούνται οι υψηλότερες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και έχουν καλύτερα συσχετισθεί με την εμφάνιση εμβρυικής μακροσωμίας από ότι οι προγευματικές τιμές.(55)(54)(22)(35)

10 .6.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΥ -ΤΡΙΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Ο έλεγχος του δευτέρου τριμήνου σε γυναίκες με διαβήτη περιλαμβάνει μέτρηση λευκώματος και κρεατινίνης ούρων, ιδιαίτερα σε εκείνες τις ασθενείς που έχουν επηρεασμένες τιμές ήδη από το πρώτο τρίμηνο, επανάληψη HbA1c και μέτρηση τριχοειδικού σακχάρου 4-7 φορές την ημέρα.

Εάν υπάρχει υποψία εμφάνισης προεκλαμψίας, ελέγχονται τα παρακάτω:

- 24ωρη συλλογή ούρων για λεύκωμα και κάθαρση κρεατινίνης
- Ουρία αίματος και κρεατινίνης ορού αίματος
- Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας
- Ουρικό οξύ
- Γενική αίματος
- Αξιολόγηση της κατάστασης του εμβρύου, μέτρηση αμνιακού υγρού. έλεγχο εμβρυικής ανάπτυξης και υπερηχογραφική εξέταση Doppler του ομφάλιου λώρου και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.(35)(11)(55)

10.7 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Στο πρώτο τρίμηνο , οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν υπερηχογραφική αξιολόγηση(συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της περιμέτρου της κεφαλής) για τη χρονολόγηση και τον έλεγχο της βιωσιμότητας της εγκυμοσύνης. Ελέγχεται η αυχενική διαφάνεια και εάν το έμβρυο είναι υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές βλάβες(λόγω της υψηλής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης)

Στο δεύτερο τρίμηνο , πραγματοποιείται λεπτομερές υπερηχογράφημα ανατομίας στις 18-20 εβδομάδες και εμβρυικό ηχοκαρδιογράφημα εάν η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι αυξημένη κατά το πρώτο τρίμηνο.

Στο τρίτο τρίμηνο , πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος ανάπτυξης του εμβρύου, και ελέγχεται η ανάπτυξη του εμβρύου κάθε 4-6 εβδομάδες από την 26^η έως την 36^η εβδομάδα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη. Σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης διενεργείται ένα υπερηχογράφημα για τον έλεγχο της ανάπτυξης του εμβρύου τουλάχιστον μια φορά στις 36-37 εβδομάδες. Καλό είναι να γίνεται έλεγχος για τη περίπτωση ύπαρξης μακροσωμίας.(33)(55)(35)

Ποσότητα αμνιακού υγρού πάνω από 2000 κ.ε ονομάζεται υδράμνιο, αφορά στο 0,5-1,5 % του συνόλου των κύσεων, συνοδεύεται από αυξημένη μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Κατηγοριοποιείται στο οξύ υδράμνιο το οποίο εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 24ης και 27ης εβδομάδας, έχει γρήγορη εξέλιξη και κακή πρόγνωση και στο χρόνιο υδράμνιο, που είναι συχνότερο έχει αργή εξέλιξη και καλή πρόγνωση. Τα αίτια που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ποσότητα αμνιακού υγρού από την μεριά της εγκύου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η ουραιμία και η Rhesus ευαισθητοποίηση, ενώ από την μεριά του εμβρύου οι συγγενείς ανωμαλίες του γαστρεντερικού συστήματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και των πνευμόνων. Στο μεγαλύτερο όμως ποσοστό των περιπτώσεων με υδράμνιο 50-60% δεν αναγνωρίζεται συγκεκριμένη αιτία για αυτό και λέγεται ιδιοπαθές υδράμνιο.(13)(55)

10.8 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Εάν ο μητρικός διαβήτης είναι μακροχρόνιος ή σχετίζεται με γνωστή μικροαγγειακή νόσο , συστήνεται η διενέργεια ενός αρχικού και βασικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος καθώς και ένας υπέρηχος καρδιάς της εγκύου.(10)(35)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11ο

11.1 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΓΚΥΩΝ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη, η διατροφική και μεταβολική παρέμβαση πρέπει να ξεκινήσει πολύ πριν αρχίσει η εγκυμοσύνη, επειδή οι γενετικές ανωμαλίες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των κρίσιμων 3-6 εβδομάδων μετά τη σύλληψη.(37)(33)

Η ινσουλίνη παραμένει το πρότυπο φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και οι από το στόματος χορηγούμενοι παράγοντες γλυβουρίδη και μετφορμίνη χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο. Η σωστή διαχείριση μπορεί να ελαχιστοποιήσει τους κινδύνους που συνεπάγεται η δυσανεξία στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά είναι απαραίτητη η επαγρύπνηση και η σωστή παρακολούθηση. Οι θεραπευτικοί στόχοι επιτυγχάνονται καλύτερη με την ομαδική προσέγγιση.

Για τη μείωση της εμβρυικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη, σκόπιμο είναι να υπάρχει προγραμματισμός και συμβουλή προς τον ασθενή πριν από τη σύλληψη. Να πραγματοποιείται ιατρική εκτίμηση σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη, ή με προϋπάρχον διαβήτη ή ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη σε προηγούμενη κύηση.(52)

Τα βασικά χαρακτηριστικά ενός αποτελεσματικού προγράμματος ελέγχου διαβήτη περιλαμβάνει τη διεξοδική αξιολόγηση της καρδιαγγειακής, νεφρικής και οφθαλμολογικής κατάστασης της υποψήφιας μητέρας. Την καθιέρωση μια θεραπευτικής αγωγής, τον προγραμματισμό του προγεννητικού ελέγχου και εξετάσεων, την εκπαίδευση στην αυτοεξέταση τριχοειδικού σακχάρου αίματος για την τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου τόσο των προγευματικών όσο και των μεταγευματικών μετρήσεων. (35)(24)

Υπάρχει αντιπαράθεση ως προς το κατά πόσο τα επιδιωκόμενα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να διατηρηθούν κατά τη διάρκεια της διαβητικής εγκυμοσύνης σε επίπεδα τέτοια ώστε να αποτρέπεται μακροσωμία ή να μιμούνται στενά το προφίλ της μη διαβητικής κύησης. Τα επίπεδα που συνίστανται στη εγκυμοσύνη με διαβήτη ορίζονται σε :

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 90-99 mg/dL(5.0-5.5 mmol/l)
- Μια ώρα μετά τη λήψη γεύματος η γλυκόζη πλάσματος θα πρέπει να είναι μικρότερη από 140 mg/dL (7.8 mmol)
- Δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος ορίζεται μικρότερη από 120-127 mg/dL(6.7-7.1 mmol/L)

Το σχήμα ινσουλίνης θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα ένα ομαλό προφίλ γλυκόζης καθ όλη τη διάρκεια της ημέρας, χωρίς υπογλυκαιμικές αντιδράσεις μεταξύ των γευμάτων ή τη νύχτα. Καλό θα είναι εάν κριθεί απαραίτητο να αρχίζει αρκετά νωρίς πριν από την εγκυμοσύνη έτσι ώστε τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης να μειωθεί στην περιοχή αναφοράς για τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη σύλληψη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 1.0 mg φυλλικού οξέος ημερησίως για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από τη σύλληψη για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα στο έμβρυο.(35)

Ο προγεννητικός έλεγχος είναι σημαντικός. Σε πολλά προγεννητικά κέντρα επιδιώκεται μια μέτρηση HbA1c να βρίσκεται στην περιοχή αναφοράς.(,6,5%)

Στα περισσότερα μεγάλα νοσοκομεία για τη θεραπεία των γυναικών με διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν προσωπικό που περιλαμβάνει εγγεγραμμένη νοσηλεύτρια, πιστοποιημένο διαβητολόγο ιατρό, διαιτολόγο-διατροφολόγο που να γνωρίζει τη φυσιολογία της κύησης και κοινωνικό λειτουργό. Η επιτυχής διαχείριση της διαβητικής εγκυμοσύνης βελτιστοποιείται όταν είναι διαθέσιμη η φροντίδα από την ομάδα. Στόχοι είναι:

11.2 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

11.2.1 ΔΙΑΤΑ

Ο στόχος της διαιτητικής θεραπείας είναι να αποφεύγονται τα μεγάλα γεύματα και τα τρόφιμα με μεγάλο ποσοστό απλών υδατανθράκων. Συνιστάται συνολικά 6 τροφές ημερησίως, με 3 μεγάλα γεύματα και 3 σνακς, για να περιοριστεί η ημερήσια πρόσληψη ενέργειας. Η διατροφή θα πρέπει να περιλαμβάνει τρόφιμα με σύνθετους υδατάνθρακες και κυτταρίνη, όπως ψωμί ολικής αλέσεως και όσπρια.(37)

Οι υδατάνθρακες δε θα πρέπει να αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 50% της διατροφής ενώ οι πρωτεΐνες και τα λίπη ισοδυναμούν με το υπόλοιπο. Ωστόσο ο μέτριος περιορισμός των υδατανθράκων στο 35-40% έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας και βελτιώνει τα εμβρυικά και μητρικά αποτελέσματα.

Η διατροφική θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από εκπαιδευμένο επαγγελματία, ιδανικά από εγγεγραμμένο διαιτολόγο, επίσημη διατροφική αξιολόγηση και παροχή συμβουλών. Για τις παχύσαρκες γυναίκες ($MBI > 30 \text{ kg/m}^2$), ο περιορισμός 30-33% (έως 25 kcal/kg πραγματικού βάρους ημερησίως ή λιγότερο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την υπεργλυκαιμία και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος χωρίς αύξηση της κετονουρίας. Τα βασικά χαρακτηριστικά στη διατροφή μιας εγκύου περιλαμβάνει κυρίως τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- 3 κύρια γεύματα με 2-3 ενδιάμεσα γεύματα με αντίστοιχο καταμερισμό των υδατανθράκων
- Αποφυγή απλών υδατανθράκων(ζάχαρη, μέλι, χυμοί, αναψυκτικά και γλυκά)
- Αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης)
- Περιορισμένη πρόσληψη λιπαρών τροφίμων (επιλογή άπαχων κρεάτων, η αποφυγή συσκευασμένων τροφίμων, ημιαποβουτυρωμένων τροφίμων και ορατού λίπους).(37)(36)

Δε θα πρέπει να ακολουθείται η γραμμή ότι η έγκυος θα πρέπει να προσθέτει συνεχώς βάρος, αντίθετα, με την έναρξη διατροφής και ορθής δίαιτας πολλές υπέρβαρες έγκυες κατορθώνουν όχι μόνο να σταθεροποιήσουν το βάρος τους αλλά και να χάσουν.

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό, η ασθενής να εξοικειωθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα με τη σύνταξη διαιτολογίου και τον καταμερισμό των υδατανθράκων, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να μπορέσει το πρόγραμμα να είναι ευέλικτο και προσαρμοσμένο ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες κάθε εγκύου.

Σε κάθε περίπτωση και ένα επιτυχές αποτέλεσμα καλό θα είναι να εξασφαλίζεται κλίμα συνεργασίας και εμπιστοσύνης ανάμεσα στην διαιτολόγο και την εγκυμονούσα. Σε αντίθετη περίπτωση η γυναίκα αδιαφορεί και μπορεί να αντιδρά και αντίθετα στις υποδείξεις του ειδικού(19). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι σε κάθε περίπτωση ο διατροφολόγος θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη του και να σέβεται τι πολιτισμικές, ιδεολογικές και θρησκευτικές επιλογές της ασθενούς και να προσαρμόζεται το διαιτολόγιο της σε κάθε περίπτωση. Επιπλέον θα πρέπει να

λαμβάνονται υπόψιν και κοινωνικά ή οικονομικά προβλήματα ώστε οι διατροφικές τους επιλογές να ανταποκρίνονται στις δυνατότητες τους.

Συνοψίζοντας καλό θα είναι να λαμβάνονται υπόψιν μας τα παρακάτω για το διατροφικό έλεγχο του διαβήτη κύησης:

- Αποφυγή ζάχαρης και γλυκών εμπορίου, κέικ, σοκολάτας, ζάχαρης , έτοιμων χυμών φρούτων ή αθλητικών ποτών κτλ.
- Αποφυγή υποκατάσταση υποκατάστατων γλυκόζης
- Αποφυγή κατανάλωσης πολλών υδατανθράκων (πχ. 2 φρούτα μαζί)
- Σε κάθε περίπτωση καλό είναι να έχει κοντά 1 φακελάκι ζάχαρη ή 1 καραμέλα για την αντιμετώπιση πιθανής υπογλυκαιμίας.
- Κατανάλωση μικρών συχνών γευμάτων ή σνακ κάθε 3 ώρες.
- Κάθε γεύμα πρέπει να περιλαμβάνει μια πηγή καλής πρωτεΐνης. Τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη που είναι φτωχά σε λίπος → πχ κρέας ψάρι τυρί όσπρια αβγά γαλοπούλα
- Κατανάλωση καθημερινά μικρού πρωινού
- Υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών-Δημητριακά και ψωμί ολικής αλέσεως
- Κατεψυγμένα λαχανικά και όσπρια
- Μειωμένη κατανάλωση λίπους
- Κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών χωρίς λίπος: κοτόπουλο, γαλοπούλα, ψάρι και μοσχάρι στον ατμό .
- Απομάκρυνση ορατού λίπους από τα τρόφιμα
- Κατανάλωση γαλακτομικών χαμηλών σε λιπαρά (>1%)
- Μείωση της κατανάλωσης βουτύρου , μαργαρίνης, μαγιονέζας , ξηρών καρπών κρέμας και salad dressing στη μαγειρική
- Ελεύθερη κατανάλωση : λάχανο, αγγούρι, σκόρδο, μανιτάρια, σπανάκι, σέλινο, πράσινα φασόλια, μαρούλι, ραπανάκι, κολοκυθάκια(19)

Σύμφωνα με μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εγκύων σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Το συμπληρωματικό ασβέστιο με βιταμίνη D σε 24-28 εβδομάδες της κύησης μπορεί να ευεργετικές επιδράσεις στο μεταβολικό προφίλ. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που έλαβαν 1000 mg ασβεστίου ημερησίως για έξι εβδομάδες και 50000 U βιταμίνης D3 κατά την έναρξη και την 21^η ημέρα σε έλεγχο 6 εβδομάδων εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκόζη νηστείας, στα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό και επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας.

Σε μια μελέτη 76 εγκύων γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κύησης βρήκαν ότι η συμπλήρωση με βιταμίνης D3 ξεκινώντας από την 24-28^η εβδομάδα κύησης μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο αίμα και τη HbA1c αλλά δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στο προφίλ των λιπιδίων των ασθενών ή στη CRP.(19)(37)(38)

Συνιστώμενη αύξηση ΣΒ στην κύηση (IOM 2009)

	ΔΜΣ πριν Την κύηση	Συνιστώμενη συνολική αύξηση ΣΒ στην κύηση (kg)	Συνιστώμενη εβδομαδιαία αύξηση ΣΒ 2 ^{ου} και 3 ^{ου} τριμήνου (kg/εβδ)	Προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη (Kcal/Kg)
Μειωμένου ΣΒ	<18,5	12,5-18,0	0,5(0,5-0,6)	36-40
Φυσιολογικού	18,5-24,9	11,5-16,0	0,5(0,4-0,5)	36

ΣΒ				
Υπέρβαρες	25,0-29,9	7,0-11,5	0,3(0,25-0,3)	24
Παχύσαρκες	>30,0	5,0-9,0	0,25(0,2-0,3)	12

Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2018

Ιδανική αναλογία συστατικών

	Οδηγίες για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη	Οδηγίες για γυναίκα με Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης
Υδατάνθρακες	50-55%	40%
Λίπη	30%	40%
Πρωτεΐνες	15-20%	20%

Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC, National Academies Press, 2002

11.2.2 ΑΣΚΗΣΗ- ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Η άσκηση έχει αποδειχθεί ωφέλιμη για την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Ωστόσο προς το παρόν δεν δημοσιεύονται κατευθυντήριες γραμμές άσκησης για την κατηγορία αυτή ασθενών.

Η χρήση της άσκησης ως μέρος της θεραπείας σε ασθενείς που σχετίζονται με διαβήτη γίνεται ευρέως δεκτή και ενθαρρύνεται. Από μελέτη ασθενών με διαβήτη κύησης παρατηρήθηκε ότι δεν εμφανίζεται πιο συχνά μόνο σε γυναίκες που είχαν διαβήτη κύησης σε προηγούμενη εγκυμοσύνη τους, αλλά παρατήρησαν ότι σημαντικό ρόλο κατέχει και το σωματικό βάρος της γυναίκας πριν από την κύηση. Αυτό το εύρημα οδηγεί σε μια συζήτηση σχετικών με τον τρόπο ζωής. Παράγοντες όπως το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία μπορούν να τροποποιηθούν. Η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ερευνήθηκε με τη μελέτη 1145 γυναικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με μεγαλύτερη αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (0,27-0,41 kg/wk ή περισσότερο) είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη κύησης κατά 43-74%.(37) Αυτή η επίδραση επιδεινώθηκε περαιτέρω σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες. Λαμβάνοντας υπόψη το τρόπο διατροφής της εγκύου εάν είναι πλούσια σε λιπαρά, σάκχαρα και έχουν μια δίαιτα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ο τρόπος ζωής και η δραστηριότητα της εγκύου. Η καθιστική ζωή και ο τρόπος ζωής που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης. Αντίθετα παρατηρήθηκε ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ έντονης δραστηριότητας, υψηλών επιπέδων εβδομαδιαίας φυσικής δραστηριότητας και κινδύνου διαβήτη κύησης. Η έντονη δραστηριότητα και το γρήγορο περπάτημα εμφανίζουν προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της εμφάνισης της νόσου. Μια πρόσφατη τυχαioποιημένη δοκιμή ελέγχου που περιλάμβανε έγκυες γυναίκες, είχε μια ομάδα άσκησης (n=40) η οποία εμφάνιζε μέτρια δραστηριότητα σε συνδυασμό με υδρόβια αερόβια δραστηριότητα. Ο ομάδα ελέγχου (n=43) δεν έλαβε συμβουλές σωματικής δραστηριότητας ή επίβλεψη άσκησης. Κατά τη διάρκεια των 24-28 εβδομάδων κύησης, οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μια δοκιμασία διαλογής γλυκόζης με 50g, η ομάδα που είχε σωματική δραστηριότητα εμφάνιζε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στα επίπεδα γλυκόζης (5,76+/- 1,13 mmol/L)(104+/-20 mg/dL)

συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (7,05 $\pm$ 1,73 mmol/L)(127 $\pm$ 31 mg/dL).(70)(37)(68)

Η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετικό θεραπευτικό εργαλείο κατά τη διάρκεια της κύησης. Αναφορές ήδη υπάρχουν από τον 17^ο και 18^ο αιώνα όπου φαίνεται να ενθαρρύνεται η άσκηση κατά τη διάρκεια της κύησης επειδή θεωρήθηκε ότι εξασφαλίζει καλή υγεία και προλαμβάνει τον κίνδυνο αποβολής. Στο τέλος του 18^{ου} αιώνα η σωματική δραστηριότητα της μητέρας θεωρήθηκε ότι βοηθάει στην καλή έκβαση του τοκετού και στη μείωση του μεγέθους του εμβρύου. Στη δεκαετία του 1920 οι μελέτες άρχισαν να ενημερώνουν τα προγεννητικά προγράμματα για τα πλεονεκτήματα που καταγράφηκαν σε έγκυες που ασκούνταν τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τον τοκετό, όπου εμφάνιζαν καλό και βελτιωμένο μυϊκό τόνο και μεγαλύτερη ευχέρεια στην απώλεια βάρους μετά τον τοκετό. Τα νεογνά των μητέρων αυτών εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο βάρος κατά τη γέννηση συγκριτικά με εκείνων που οι μητέρες δεν είχαν καθόλου σωματική δραστηριότητα. Θετικές φαίνεται να είναι οι επιδράσεις της άσκησης στην ελάττωση του άλγους που εμφανίζουν οι κυοφορούσες στη πλάτη. Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι γυναίκες εμφανίζουν βελτίωση των καρδιαγγειακών λειτουργιών, η αρτηριακή πίεση και το περιφερικό οίδημα.(63). Η προεκλαμψία έχει επίσης εμφανίσει να μειώνεται με την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (64,65). Αυξάνοντας τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, η άσκηση μειώνει της τεράστιες επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας στις γυναίκες, στο έμβρυο και το παιδί. Καθώς η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος που σχετίζεται με φυσιολογικές αλλά και ψυχολογικές αλλαγές τα οφέλη για τη διάθεση και τη ψυχολογική ευεξία είναι καλά τεκμηριωμένα. Λόγω του περιορισμού της αύξησης βάρους και της κατακράτησης λίπους η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την εικόνα του εαυτού. Επιπλέον αναφέρεται ότι βελτιώνει τα συμπτώματα δυσκοιλιότητας, καθώς και κόπωσης και την απνία.(37)(38)

Σημαντικά φαίνονται να είναι τα οφέλη από την άσκηση και για την υγεία του εμβρύου, τον τοκετό και την υγεία του παιδιού. Η μητρική άσκηση φαίνεται ότι παρέχει σημαντικά οφέλη τόσο για την υγεία του εμβρύου όσο και για το παιδί. Συνοψίζοντας τα σε ένα πίνακα:

Οφέλη της μητρικής άσκησης για το έμβρυο και το παιδί

Οφέλη για το έμβρυο	Οφέλη για το παιδί
Χαμηλότερη ανταπόκριση καρδιακού ρυθμού στην οξεία άσκηση της μητέρας	Χαμηλότερο βάρος γέννησης
Αυξημένο αμνιακό υγρό	Αυξημένη ηλικία κύησης(μικρότερος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό)
Αυξημένη βιωσιμότητα και όγκο πλακούντα	Βελτιωμένη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και μειωμένο ποσοστό σωματικού λίπους
Αύξηση της αγγειακής λειτουργίας	Τα βρέφη έχουν καλύτερη ικανότητα προσανατολισμού
Υψηλότερη αντοχή στον τοκετό	Στην ηλικία των πέντε ετών έχουν λιγότερο σωματικό λίπος, υψηλότερο δείκτη νοημοσύνης και καλύτερο προφορικό λόγο

Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus.2015

Η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι υψίστης σημασίας και οι μελέτες έχουν δείξει ότι μια ποικιλία ασκήσεων που κυμαίνονται από ήπιες ασκήσεις όπως η γιόγκα έως υψηλότερη δύναμης ασκήσεις όπως οι αερόβιες και το

τζόκινγκ μπορούν να είναι ασφαλείς για τη μητέρα και το έμβρυο. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της ασφάλειας, συνιστάται να μην ασκούνται σε κάποιες μορφές άσκησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως τα αθλήματα με αυξημένο κίνδυνο βίαιης επαφής ή πτώσης(π.χ. μπάσκετ, ράγκμπι, ιππασία, γυμναστική)(71)

Εκτός από την αερόβια άσκηση, η κατάρτιση προγράμματος ασκήσεων αντοχής (δηλαδή η άρση βάρους) είναι επίσης ωφέλιμες για τις γυναίκες και το έμβρυο. Στην περίπτωση αυτή προτάθηκαν πρωτόκολλα 12 επαναλήψεων και ένα σύνολο 8-10 ασκήσεων και διαπίστωσαν ότι τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης βελτιώθηκαν χωρίς επιπτώσεις για την υγεία του εμβρύου.(68)

Το AGOG αναφέρει ότι η άσκηση στο νερό θεωρείται ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έχει αποδειχθεί ότι η αερόβια άσκηση με βάση το νερό σε μέτρια ένταση μπορεί να βελτιώσει το μυϊκό τόνο, να μειώσει το περιφερικό οίδημα, να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο μυοσκελετικών τραυματισμών στις αρθρώσεις και προσφέρει ανακούφιση από το άλγος στη ράχη λόγω της εγκυμοσύνης.(69,71)

Σε κάθε περίπτωση άσκησης η εκτέλεση προθέρμανσης συνίσταται. Η προθέρμανση 5-10 λεπτών σε χαμηλή ένταση χρησιμοποιώντας αερόβιες δραστηριότητες μπορεί να αυξήσει τη θερμοκρασία του σώματος και να μειώσει το άλγος στη μέση και την μυϊκή ακαμψία και κάματο μετά την άσκηση.

Κατά το σχεδιασμό οποιασδήποτε αθλητικής δραστηριότητας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προηγούμενο ιστορικό σωματικής δραστηριότητας της γυναίκας, η καρδιοαναπνευστική της λειτουργία και οποιαδήποτε άλλη παθολογική κατάσταση που μπορεί να επιβαρύνει την υγεία της. Οι γυναίκες που δεν είχαν δραστηριότητα στην καθημερινότητα τους, προτιμότερο είναι να ξεκινήσουν ένα πρόγραμμα γυμναστικής στο δεύτερο τρίμηνο, μετά το οποίο έχουν αρχίσει να μειώνονται τα συμπτώματα της ναυτίας και της πρωινής αδιαθεσίας του πρώτου τριμήνου.

Οι γυναίκες που είχαν ήδη ήπια μυϊκή δραστηριότητα πρέπει να ξεκινούν με 15 λεπτά συνεχούς αερόβιας άσκησης 3 φορές την εβδομάδα, με κλιμακωτή αύξηση στα 30 λεπτά τουλάχιστον 4 φορές την εβδομάδα.(71)

Παρόλο που υπάρχουν τεράστια οφέλη από την άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πρέπει να τηρηθούν ορισμένες προφυλάξεις για την ενθάρρυνση και την ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Αρχικά θα πρέπει να αποφεύγονται ομαδικά αθλήματα που μπορεί να επιφέρουν βίαιο τραυματισμό ή πτώση της εγκύου. Επιπλέον θα πρέπει να διακόπτεται οποιαδήποτε αθλητική δραστηριότητα εάν εμφανιστούν κάποιο από τα παρακάτω σημεία ή συμπτώματα όπως, κολπική αιμόρροια, ζάλη, πονοκέφαλος, θωρακικός πόνος, μυϊκή αδυναμία, μειωμένη κινητικότητα εμβρύου, απώλεια αμνιακού υγρού, πόνος στο επιγάστριο, πρόωρες μητρικές συσπάσεις, ή δύσπνοια χωρίς κόπωση. Είναι σημαντικό να αποκατασταθεί ή σταθερότητα της μητέρας και του εμβρύου.

Τέλος η άσκηση ατόμων με μειωμένη γλυκόζη νηστείας αποτελεί σημείο προβληματισμού για τη μυϊκή δραστηριότητα της μητέρας. Πρέπει να υπάρχουν προληπτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος υπογλυκαιμίας. Σε κάθε περίπτωση συστήνεται η συνεχής αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Επιπλέον εάν το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα είναι $<4,0 \text{ mmol/L}$ (72 mg/dL) θεωρείται χαμηλό, η άσκηση δε θα πρέπει να ξεκινά μέχρι τη χορήγηση κάποιας γλυκόζης μακράς δράσης σε τροφίμα και ποτά. Για να υπάρχει ωφέλεια από την υπεργλυκαιμική επίδραση των τροφίμων, μπορεί να είναι ωφέλιμη η άσκηση μια ώρα μετά το γεύμα.(70,71)

11.3.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Οι ασθενείς με προυπάρχον διαβήτη χρειάζονται τροποποίηση της φαρμακευτικής τους θεραπείας, για να ανταποκριθούν στις μεταβαλλόμενες μεταβολικές απαιτήσεις της κύησης. Στο διαβήτη κύησης, η πρώιμη παρέμβαση με ινσουλίνη ή με από του στόματος χορήγησης φαρμάκου είναι το κλειδί για την επίτευξη καλής έκβασης, όταν η θεραπεία με δίαιτα αποτυγχάνει να παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Οδηγούμαστε στην επιλογή της ινσουλίνης ως θεραπευτική αγωγή με βάση το προφίλ γλυκόζης του ασθενούς.

Ο στόχος της θεραπείας με ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η επίτευξη προφίλ γλυκόζης παρόμοιων με εκείνες των μη διαβητικών εγκύων γυναικών. Δεδομένου ότι οι έγκυες γυναίκες διατηρούν τις μεταγευματικές τιμές σακχάρου στο αίμα σε σχετικά περιορισμένη κλίμακα (70-120 mg/dL), η αναπαραγωγή αυτού του προφίλ απαιτεί σχολαστική καθημερινή προσοχή τόσο από την ασθενή όσο και από τον κλινικό ιατρό.(12)

Οι ινσουλίνες lispro, aspart, regular και η ουδέτερη πρωταμινική (NPH), μελετήθηκαν καλά κατά την εγκυμοσύνη και θεωρήθηκαν ως ασφαλείς και αποτελεσματικές. Η ινσουλίνη glargine είναι λιγότερο καλά μελετημένη και δεδομένης της μακράς φαρμακολογικής της δράσης, μπορεί να επιδεινώσει περιόδους μητρικής υπογλυκαιμίας. Η ινσουλίνη detemir είναι ασφαλής και συγκρίσιμη με την ινσουλίνη NPH κατά την εγκυμοσύνη.(46)(28)

Καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται, η αυξανόμενη εμβρυική ανάγκη για γλυκόζη και η προοδευτική μείωση της μητρικής νηστείας και των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, αυξάνουν τον κίνδυνο συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Η ανοδική προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης βραχείας δράσης για τον έλεγχο των μεταγευματικών αυξήσεων γλυκόζης, εντός των ορίων που στοχεύουμε, επιδεινώνει την τάση για ενδοπεριτοναική υπογλυκαιμία. Επομένως, κάθε θεραπευτική αγωγή ινσουλίνης για εγκύους απαιτεί συνδυασμό και συγχρονισμό των ενέσεων ινσουλίνης αρκετά διαφορετικές από αυτές που είναι αποτελεσματικές στη μη έγκυο. Περαιτέρω, τα σχήματα πρέπει να τροποποιούνται συνεχώς, καθώς η εγκυμοσύνη προχωρεί από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο και αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη περίπτωση αυτή υπάρχει μια αυξανόμενη ανάγκη για ινσουλίνη με προληπτική αύξηση προληπτικά των δόσεων ινσουλίνης.(35)(28)

Όταν περισσότερο από το 20% των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα υπερβαίνει τα 130 mg/dL, χορηγείτε ινσουλίνη lispro (4-8 U υποδόρια) πριν από τα γεύματα. Εάν χρειάζονται περισσότερες από 10 U regular ινσουλίνης πριν από το μεσημεριανό γεύμα, προσθέτοντας 8-12 U ινσουλίνης NPH πριν από το πρωινό βοηθά στην επίτευξη του στόχου μας. Όταν περισσότερο από 10% των επιπέδων γλυκόζης νηστείας υπερβαίνει τα 95 mg/dL, χορηγείται 6-8 U NPH βραδινές ώρες.

Σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ο μεταγευματικός έλεγχος γλυκόζης επηρεάζει σημαντικά κύηση.

Θεραπευτικά χρησιμοποιούνται εντατικοποιημένο σχήματα θεραπείας(α) σχήματα πολλαπλών ενέσεων (3 ενέσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης για την κάλυψη των γευμάτων και 1-3 ενέσεις ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης για την βασική κάλυψη/ ημερησίως) ή (β) συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (χρήση αντλίας) δεν έχει διαπιστωθεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο σχημάτων ως προς την νεογνική νοσηρότητα.(35)(28)

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι ανάγκες σε ινσουλίνη ποικίλλουν τόσο κατά τα διάρκεια της κύησης όσο και από άτομο σε άτομο. Στο τέλος του 1^{ου} τριμήνου και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύκτας είναι συχνός ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμιών και μπορεί να κριθεί απαραίτητη μείωση της χορηγούμενης ινσουλίνης. Στη συνέχεια, λόγω της φυσιολογικής ινσουλινοαντίστασης που παρουσιάζεται στην κύηση οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται βαθμιαία από το δεύτερο τρίμηνο μέχρι την 32-34^η εβδομάδα οπότε και σταθεροποιούνται ή ελαφρά μειώνονται σε ένα ποσοστό εγκύων μέχρι τον τοκετό. Η διαβητική έγκυος θα πρέπει να εκπαιδεύεται ώστε να μπορεί να προσαρμόσει την ημερήσια δοσολογία της ινσουλίνης της βάσει των τιμών γλυκόζης του αυτοελέγχου, της προσλαμβανόμενης τροφής καθώς και της σωματικής της δραστηριότητας. Επίσης απαραίτητα είναι και η εκπαίδευση του οικογενειακού περιβάλλοντος της διαβητικής εγκύου στην άμεση αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας με χορήγηση γλυκαγόνης.(11)

Δεν είναι σπάνια η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε διαβητική έγκυο. Πιθανά αίτια είναι η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στη κύηση ή η έγκυος να έχει αντιληφθεί έγκαιρα τεχνική βλάβη στην αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Η αντιμετώπιση της δε διαφέρει από αυτήν που συνιστάται εκτός κύησης. Δεν είναι όμως σπάνιο να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο.

Στην περίπτωση που θα κριθεί απαραίτητη η χορήγηση κορτικοστεροειδών, για τη διευκόλυνση της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου, θα χρειαστεί βαθμιαία αύξηση τουλάχιστον κατά 50% των χορηγούμενων δόσεων ινσουλίνης για 72 ώρες σε στενή παρακολούθηση των τιμών γλυκόζης στον αυτοέλεγχο και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση.(28)

Τέλος σκόπιμο είναι να επισημανθεί ότι η χρήση προκαθορισμένων μιγμάτων ινσουλίνης δεν παρέχει την απαραίτητη ευελιξία για την επίτευξη ευγλυκαιμίας στις διαρκώς μεταβαλλόμενες ανάγκες σε ινσουλίνη που παρατηρούνται στην κύηση.(11). Καθώς και η χορήγηση ινσουλίνης βραδείας δράσης (ultra-lente) δεν βοηθά την εγκυμοσύνη, λόγω της αυξημένης εμφάνισης υπογλυκαιμιών.

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια των εντατικοποιημένων σχημάτων ινσουλινοθεραπείας είναι η εμφάνιση αυξημένου ποσοστού υπογλυκαιμιών κυρίως στο 1^ο τρίμηνο και ιδιαίτερα στη διάρκεια της νύκτας.

Τα ανάλογα ινσουλίνης, τα οποία κυκλοφορούν στην Ελλάδα, είναι τα υπερταχεία ανάλογα lispro, glusine και aspart, και τα βραδέως δράσεις ανάλογα glargine και detemir. Η χρήση όμως οποιουδήποτε εξ αυτών στην κύηση δημιουργεί ερωτήματα:

- 1) Αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο;
- 2) Προκαλούν μεγαλύτερη παραγωγή αντιινσουλινικών αντισωμάτων σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη;
- 3) Διέρχονται τον πλακούντα μέσω της σύνδεσης τους με ανοσοσφαιρίνες και τη δημιουργία συμπλεγμάτων αντιγόνου αντισώματος, μηχανισμός που έχει διαπιστωθεί για την ανθρώπινη ινσουλίνη και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση μακροσωμίας του εμβρύου;
- 4) Παρουσιάζουν ισχυρότερη σύνδεση με τον υποδοχέα του IGF-1, που ενοχοποιείται, μεταξύ άλλων, για την εμφάνιση ή την επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας;(2)(8)(12)(19)

11.3.1.Ινσουλίνη Lispro(Humalog)

Ξεκίνησε η κυκλοφορία της από το 1996 και ήδη υπάρχει αρκετή εμπειρία από τη χρήση της. In vivo και in vitro μελέτες έδειξαν ότι δεν διέρχεται τον

πλακούνται και δεν εμφανίζει αυξημένο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών. Από τη χρήση της δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην παραγωγή αντισωμάτων, τόσο εκτός κύησης όσο και κατά την διάρκεια της κύησης, μεταξύ lispro και ανθρώπινης ινσουλίνης. In vitro μελέτες έδειξαν 1,5 φορά μεγαλύτερη σύνδεση της lispro με τον υποδοχέα IGF1 σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, η οποία φαίνεται να στερείται κλινικής σημασίας. Τόσο σε αναδρομικές όσο και προοπτικές κλινικές μελέτες δεν ανέδειξαν αρνητική επίδραση της lispro στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας παρά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.(19) Είναι ευέλικτη ως θεραπευτική επιλογή , που εξασφαλίζει καλύτερα αποτελέσματα ως προς το μεταβολικό έλεγχο καθώς και μειωμένα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

11.3.2. Ινσουλίνη Aspart (novorapid)

Έχει παρατηρηθεί ότι δεν διέρχεται τον πλακούντα και παρουσιάζει παρόμοια παραγωγή αντιινσουλινικών 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 δεν εμφανίζει αρνητική επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε μελέτη που συγκρίθηκε με τη συγχρόνηση κρυσταλλικής ινσουλίνης πριν από την 8^η εβδομάδα της κύησης ανέδειξε παρόμοια ποσοστά ως προς :

- 1) Τις συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων (
- 2) Τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον επιτευχθέντα μεταβολικό έλεγχο μεταξύ των αγωγών και το 80% των συμμετεχόντων εγκύων στη μελέτη πέτυχαν HbA1c <6,5%.

Η ινσουλίνη aspart συνδυάστηκε με μία τάση μείωσης των νυχτερινών υπογλυκαιμιών καθώς και των πρόωρων τοκετών. Επίσης έλαβε έγκριση από την FDA και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση της στη κύηση(19)

11.3.3. Ινσουλίνη Glulicine (Apidra)

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

11.3.4. Ινσουλίνη Glargine (Lantus)

Το βραδέως αυτό ανάλογο ινσουλίνης κυκλοφόρησε το 2000. Είναι αντικρουόμενα τα αποτελέσματα , ως προς τη σύνδεση της γλαργίνης με τον υποδοχέα IGF-1, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο υπόστρωμα. Ενώ εμφάνισε αυξημένη σύνδεση (6,5 φορές περισσότερο) σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, παρόμοια αποτέλεσμα δεν εμφάνισε άλλη. Η γλαργίνη συνδυάστηκε με μειωμένη παραγωγή αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων σε σύγκριση με την NPH. Η χορήγηση γλαργίνης σε πειραματόζωα δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες στα έμβρυα. Παρά ταύτα , έχουν αναφερθεί περιστατικά στα οποία ελάμβαναν γλαργίνη στη διάρκεια της οργανογένεσης του εμβρύου, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις για τα νεογνά. Σε 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. (19)

11.3.5 Ινσουλίνη Detemir (Levemir)

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο. Βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη για να αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της στη κύηση.(19)

11.4.ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΔΟΣΟΛΟΓΙΕΣ

Εφόσον η προσπάθεια με διαιτητική παρέμβαση δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα γλυκαιμικού ελέγχου, τότε κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση ινσουλίνης. 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 στις μετρήσεις αυτοελέγχου διαπιστωθούν τιμές νηστείας >95 mg/dl (γλυκόζη ορού >105 mg/dl) ή μια ώρα μετά το γεύμα >140mg/dl (γλυκόζη ορού >155 mg/dl) ή δύο ώρες μετά το γεύμα >120mg/dl (γλυκόζη ορού >130mg/dl) γίνεται έναρξη χορήγησης ινσουλίνης. Όσο αναφορά 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 από τις μετρήσεις αυτοελέγχου διαπιστωθούν υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας χορηγείται ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης, όπως η ινσουλίνη NPH, πριν από την κατάκλιση και σε δόση 0,2U/kg βάρους σώματος. Σε περίπτωση που είναι υψηλά τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσεως ή ινσουλίνη aspart πριν από το γεύμα, σε δόση που υπολογίζεται ανάλογα με το ποσό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων.(24)(35)

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

Ηλικία κύησης (εβδομάδα) Μονάδες Ινσουλίνης /kg βάρους σώματος

6 ^η -18 ^η	0,7U/kg ΒΣ
18 ^η -26 ^η	0,8 U/kg ΒΣ
26 ^η -36 ^η	0,9 U/kg ΒΣ
36 ^η -40 ^η	1,0 U/kg ΒΣ

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.(19)(51)Τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (Glargine και detemir), 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. Όμως μέχρι σήμερα μόνο η ινσουλίνη aspart έχει πάρει έγκριση για χορήγηση κατά

τη διάρκεια της κύησης. Τέλος δε συστήνεται η χορήγησης αντλίας ινσουλίνης στην εγκυμοσύνη(51)

11.5 ANTAIA INΣΟΥΛΙΝΗΣ

Σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών, η χρήση αντλίας ινσουλίνης μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ παράλληλα διευκολύνει την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Αυτές οι συσκευές μπορούν να προγραμματιστούν για να εισάγουν διάφορα επίπεδα ινσουλίνης, τα οποία αλλάζουν ομαλά και εύκολα ακόμη και όταν ο ασθενής κοιμάται ή είναι απασχολημένος.

Η αποτελεσματικότητα της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της κύησης έχει καθιερωθεί. Οι Hieronimus et al ανέφεραν παρόμοια επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ,ποσοστά μακροσωμίας και αριθμού καισαρικών τομών σε 33 έγκυες γυναίκες που χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης , συγκριτικά με 23 που ελάμβαναν πολλαπλά ενέσιμα σχήματα ινσουλίνης(41.46). Οι Lapolla et al δε διαπίστωσαν διαφορές στον γλυκαιμικό έλεγχο ή στο περιγεννητικό αποτέλεσμα μεταξύ 25 γυναικών που έλαβαν θεραπεία με αντλία ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με 68 γυναίκες που έλαβαν συμβατική θεραπεία ινσουλίνης(52).

11.6. ΓΛΙΒΕΝΚΛΑΜΙΔΗ

Το 2000 χορηγήθηκε σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη στις ΗΠΑ) σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (από την 11^η έως την 34^η εβδομάδα).(46)(12)

Η γλυβουρίδη είναι μια σουλφονυλουρία δεύτερης γενιάς που μεταφέρεται ελάχιστα στον ανθρώπινο πλακούντα. Αυτό οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα σε μεγάλο βαθμό στην υψηλή δέσμευση στο πλάσμα σε συνδυασμό με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου(47,48)

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη του 2000 που συνέκρινε τη γλυβουρίδη με την ινσουλίνη σε 404 εγκυμοσύνες δε διαπίστωσε διαφορά μεταξύ των ομάδων τόσο στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα της μητέρας, στο ποσοστό γέννησης βρεφών που ήταν LGA ή τις νεογνικές επιπλοκές. Μόνο το 4 % των ασθενών στο σκέλος της μελέτης απαιτούσε προσθήκη ινσουλίνης για να επιτευχθεί ο επιθυμητός γλυκαιμικός έλεγχος.(47) οι περισσότερες μελέτες για τη γλιβουρίδη δε δείχνουν διαφορές στις νεογνικές και μητρικές επιπλοκές. Τα ποσοστά επιτυχίας για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου με γλυβουρίδη κυμαίνονται από 79% έως 86%. Μελέτες που αξιολογούν τους προγνωστικούς δείκτες αποτυχίας θεραπείας με γλυβουρίδη αναφέρουν τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνους:

- Προχωρημένη μητρική ηλικία
- Τρίμηνο κύησης όπου διαγιγνώσκεται ο διαβήτης
- Υψηλότερο επίπεδο μέσης γλυκόζης νηστείας(12)(41)

Παλαιότερες μελέτες σε ανθρώπινο πλακούντα είχαν δείξει ότι η γλιβενκλαμίδη δε διέρχεται τον πλακούντα, ακόμα και σε εκατονταπλάσιες συγκεντρώσεις από τις χορηγούμενες θεραπευτικές δόσεις. Επίσης δεν μεταβολίζεται στον πλακούντα. Έχει αποδειχθεί ότι το 99% της γλιβενκλαμίδης στη μητρική κυκλοφορία είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνη. Επίσης επιτεύχθηκε ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος στο 96% των εγκύων με ΣΔΚ, με μέση χορηγηθείσα δόση γλιβενκλαμίδης 9+6 m/ ημέρα (εύρος :2,5-20 mg/ 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 ελάμβανε γλιβενκλαμίδη. Τέλος δεν ανιχνεύθηκαν επίπεδα στον ομφαλίο λώρο των νεογνών, παρά την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων στη μητρική κυκλοφορία του φαρμάκου.(46) Η θεραπευτική αστοχία με τη χρήση της γλιβενκλαμίδης και άρα η αναγκαστική χρήση της ινσουλίνης κυμαινόταν στο 20%. Επίσης στα νεογνά μητέρων που θεραπεύονται με γλιβενκλαμίδη παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά μακροσωμίας (περί το 20%) υπογλυκαιμίας και υπερχολυθριναιμίας. Ακόμη υπήρξαν ενδείξεις πιθανής αύξησης της εμφάνισης προ εκλαμψίας. Τέλος, υπάρχουν πολλά ερωτήματα για το χρόνο χορήγησης και το ρυθμό αύξησης της δόσης του φαρμάκου.(11,19).(41)(12)

Η γλιβουρίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο, διότι τα αποτελέσματα της εάν υπάρχουν είναι άγνωστα. Η έρευνα σε αυτό τον τομέα εάν και απαραίτητη, ήταν δύσκολη, δεδομένων των γνωστών τερατογόνων επιδράσεων της πρώτης γενιάς σουλφονυλουριών, οι οποίες διέρχονται εύκολα τον πλακούντα.

Η γλιβουρίδη έχει αποδειχθεί ασφαλής στο θηλασμό, αποδείχθηκε ότι δε μεταφέρεται στο ανθρώπινο γάλα.(35)

11.7 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η μετφορμίνη είναι μια διγουανίδη, η οποία λειτουργεί κυρίως μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης. Η μετφορμίνη διασχίζει τον πλακούντα και τα επίπεδα του φαρμάκου στον ομφαλίο λώρο είναι ακόμη υψηλότερα από τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα της μητέρας.(49)(12)

Μια μελέτη που συνέκρινε τη γλιβουρίδη, τη μετφορμίνη και την ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δημιούργησε ανησυχία, λόγω των αυξημένων ποσοστών προεκλαμψίας και περιγεννητικής θνησιμότητας, η μετφορμίνη χρησιμοποιήθηκε στο τρίτο τρίμηνο(35). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς με μετφορμίνη είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά από τους ασθενείς με γλιβουρίδη ή ινσουλίνη. Από την αρχική αυτή μελέτη καθώς και άλλες αναδρομικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 300 έγκυες ασθενείς δεν επιβεβαίωσαν τα αυξημένα ποσοστά προεκλαμψίας ή περιγεννητικής θνησιμότητας(35,50)

Οι Moore et al συνέκριναν την επίδραση της μετφορμίνης και της γλιβουρίδης σε γυναίκες με διαβήτη κύησης οι οποίες δεν πέτυχαν επιθυμητό γλυκαιμικό αποτέλεσμα με δίαιτα. Μεταξύ των δύο ομάδων οι ασθενείς σε γλυκαιμικό έλεγχο δε διέφεραν στις τιμές σακχάρου νηστείας και δύο ώρες μετά από το γεύμα. Ωστόσο το ποσοστό των γυναικών που δεν πέτυχαν το επιθυμητό γλυκαιμικό αποτέλεσμα και χρειάστηκαν ινσουλίνη ήταν 2,1 φορές υψηλότερο με μετφορμίνη (37,7%) από ότι με γλιβουρίδη(16,2%).

Υπάρχει προβληματισμός για τη πιθανή χορήγηση μετφορμίνης στις γυναίκες και ΣΔΚ, προέκυψε από τη χορήγηση 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. Καθώς επίσης δε διαπιστώθηκε να προκαλεί τερατογένεση.(κατηγορία Β).(51)

Σε σύγκριση χορήγησης ανάμεσα στη μετφορμίνη και ινσουλίνης σε γυναίκες με ΣΔΚ, δεν παρουσιάστηκε διαφορά στο πρωτογενές αποτέλεσμα νεογνικής νοσηρότητας (υπογλυκαιμία, RDS,νεογνικό τραύμα, Apgar score, φωτοθεραπεία,

προωρότητα), παρουσιάστηκαν συχνότεροι αυτόματοι πρόωροι τοκετοί. Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υπέρτασης και προεκλαμψίας, όμως ένα ποσοστό περίπου 46,3% χρειάστηκες επιπρόσθετα και ινσουλίνη για την επίτευξη καλού μεταβολικού ελέγχου. Μέχρι να υπάρξουν και άλλες μελέτες και αποτελέσματα από τη μακρόχρονη παρακολούθηση των παιδιών , επειδή η μετφορμίνη βρίσκεται στην εμβρυική κυκλοφορία , δε συνίσταται η χορήγηση της για τη θεραπεία του ΣΔ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12°

12. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ

12.1 ΒΙΟΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΕΜΒΡΥΟΥ

Οι στόχοι στη σωστή διαχείριση της εγκυμοσύνης στο τρίτο τρίμηνο σε γυναίκες με διαβήτη είναι η πρόληψη της νεογνικής και μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι που τείνουν να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου είναι απαραίτητη για την επιλογή της σωστής χρονικής περιόδου για τον τοκετό. Η συχνή παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου είναι απαραίτητη για την επιλογή του χρόνου και του τρόπου γέννησης. Αυτό επιτυγχάνεται με συχνές δοκιμές και έλεγχο της ανάπτυξης του εμβρύου με σειρά υπερηχογραφικού ελέγχου που παρακολουθούν το μέγεθος του εμβρύου.(55)

Τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης (την 34^η εβδομάδα και μετά), ελέγχεται η εμβρυομητρική λειτουργία με καρδιοτοκογραφημα , καθώς και το βιοφυσικό προφίλ(για τον έλεγχο των φυσιολογικών λειτουργιών του εμβρύου) με αναλυτική υπερηχογραφική εξέταση, με σκοπό να διαπιστωθεί η καλή κατάσταση του εμβρύου. Η διαδικασία αυτή , με ένα καλό περιγεννητικό αποτέλεσμα , έχει αναφερθεί σε κύσεις υψηλού κινδύνου και είναι πρωταρχική μέθοδος εξέτασης σε παράταση κύησης και σε κύσεις υψηλού κινδύνου. Η διάρκεια της καρδιοτοκογραφικής μελέτης είναι 20-30 λεπτά κανονικά και δίνεται παράταση μέχρι και 60 λεπτά – 1 ώρα, μόνο εφόσον χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος της κατάστασης του εμβρύου. Εάν τα αποτελέσματα στα πρώτα 20-30 λεπτά είναι στα φυσιολογικά όρια επαρκεί ώστε να ολοκληρωθεί ο έλεγχος με υπερηχογραφική εξέταση για να συμπληρωθεί το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου. Ένα όμως η ένδειξη του καρδιοτοκογραφήματος προδικάζει μια παθολογική κατάσταση , τότε απαιτείται σχεδόν διπλάσιος χρόνος υπερηχογραφικής εξέτασης για να αναζητηθούν πιθανά αίτια που μπαίνουν σε διαφορική διάγνωση των παθολογικών αυτών καταστάσεων. Κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης 3^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης (34^η εβδομάδα και μετά) , μετρούνται πέντε βασικοί παράμετροι:

1. Μη επιβαρυντική δοκιμασία(Non-stress test) η οποία εάν τα τέσσερα από τα δεδομένα εκ της υπερηχογραφίας είναι φυσιολογικά , μπορεί να παραλειφθεί χωρίς να επηρεάζεται η αξιοπιστία του.
2. Αναπνευστικές κινήσεις του κυήματος (ένα ή περισσότερα επεισόδια ρυθμικής αναπνευστικής κινήσεως του κυήματος διάρκειας 30 δευτερολέπτων ή περισσότερο σε διάστημα 30 λεπτών).
3. Κινήσεις κυήματος (τρεις ή περισσότερες σαφείς κινήσεις των μελών ή σώματος σε διάστημα 30 λεπτών)
4. Τόνος κυήματος (ένα ή περισσότερα επεισόδια εκτάσεως άκρου του κυήματος με επιστροφή στην κάμψη ή άνοιγμα ή κλείσιμο της χειρός)
5. Προσδιορισμός του όγκου του αμνιακού υγρού με απλή κάθετη μέτρηση συλλογής αμνιακού υγρού άνω των 2 κ.ε. θεωρείται ένδειξης επαρκούς αμνιακού υγρού.(55)(54)

Η ύπαρξη κάθε παραμέτρου βαθμολογείται με 2 βαθμούς , όταν υπάρχει και διαπιστώνεται όπως παραπάνω, ή με μηδέν όταν δεν διαπιστώνεται. Σύνολο 8 έως 10 είναι το φυσιολογικό. Σύνολο μέχρι 6 θεωρείται αμφιλεγόμενο. Κάτω των 4,

θεωρείται ανώμαλο εύρημα. Ανεξαρτήτως του συνόλου της βαθμολογίας, η διαπίστωση ολιγαμνίου(η μεγαλύτερη κάθετος συλλογή αμνιακού υγρού ίση ή μικρότερη των 2 κ.ε.) απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Επανεξέταση του βιοφυσικού προφίλ, πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα ανάλογα με το επίπεδο του κινδύνου.

Τα παραπάνω στοιχεία σε συνδυασμό και με καρδιοτοκογραφικό έλεγχο, όπου αξιολογείται η δραστηριότητα της μήτρας και της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου, συνθέτουν το <<βιοφυσικό προφίλ>> του εμβρύου. Το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου αποτελεί εξέταση με μεγάλη αξιοπιστία , στον έλεγχο της καλής ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου. (19)(35)

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ‘ΥΓΕΙΑ’ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Δοκιμασία	Συχνότητα εκτέλεσης της δοκιμασίας	Φυσιολογικό αποτέλεσμα	Σχόλιο
Μέτρηση εμβρυικών κινήσεων	Κάθε νύκτα, από την 28 ^η εβδομάδα	10 κινήσεις σε < 60 min	Όλες οι ασθενείς
Μη επιβαρυντικός καρδιοτοκογραφικός έλεγχος (Nonstress test ή NST)	Δυο φορές την εβδομάδα	>2 επεισόδια επιτάχυνσης του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού εντός 20min	Έναρξη στις 28-34 εβδομάδες για τον τύπου 1 διαβήτη. Έναρξη στις 36 εβδομάδες για το ρυθμιζόμενο με δίαιτα ΣΔΚ
Δοκιμασία σύσπασης (contraction stress test) καρδιοτοκογράφημα υπο στάγδην ενδοφλέβια ωκυτοκίνης)	Εβδομαδιαίως	Καμία επιβράδυνση του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού εως απάντηση σε 3 συσπάσεις της μήτρας εντός 10 Min	Έναρξη στις 28-34 εβδομάδες για τον τύπου 1 διαβήτη. Έναρξη στις 36 εβδομάδες για το ρυθμιζόμενο με δίαιτα ΣΔΚ
Μελέτη της βιοφυσικής εικόνας του εμβρύου (biophysical profile fetal) με real time υπερηχογραφία	Εβδομαδιαίως	Βαθμολογία >8 (μελέτη διάρκειας 30min)	>3 κινήσεις = 2 >1 ενεργός έκταση με επάνοδο σε κάμψη ενός ή περισσοτέρων μελών Ή του θώρακα , ανοιγοκλείσιμο του χεριού =2 Αναπνευστική κίνηση διάρκειας > 30 sec=2 >1 μετρούμενη συλλογή αμνιακού υγρού >1 cm σε δύο κάθετα

			επίπεδα(2 cm αμνιακού υγρού) =2
--	--	--	---------------------------------------

Σακχαρώδης Διαβήτης εσωτερική Παθολογία Σ.Α. Ράπτη 2013

12.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η παρακολούθηση της εμβρυικής ανάπτυξης εξακολουθεί να είναι μια δύσκολη και ασαφής διαδικασία. Παρόλο που τα διαθέσιμα σήμερα εργαλεία (πίνακες εκατοστιαίων θέσεων εμβρυικής ανάπτυξης που βασίζονται σε υπερηχογραφικές μετρήσεις) με ακρίβεια που εξακολουθεί να είναι $\pm 15\%$ (89)

Σε παχύσαρκο έμβρυο το ποσοστό σφάλματος αυξάνεται. Το 1992 ,οι Bernstein και Catalano ανέφεραν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού σφάλματος στην εκτίμηση του εμβρυικού βάρους στον υπερηχογραφικό έλεγχο και του ποσοστού σωματικού λίπους στο έμβρυο ίσως αυτός είναι ο λόγος που κανένας τύπος δεν έχει αποδειχθεί επαρκής για την αναγνώριση ενός μακροσκοπικού εμβρύου με βεβαιότητα.

Παρά τα προβλήματα με την ακρίβεια , οι εκτιμήσεις με βάση το υπερηχογραφική μέτρηση του μεγέθους του εμβρύου. Κρίνεται απαραίτητη η μέτρηση του μεγέθους του εμβρύου μία ή δύο φορές σε διάστημα 3 εβδομάδων, προκειμένου να εκτιμηθεί η τάση ανάπτυξης του εμβρύου.(35)

12.3 ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Επιλέγεται για τον τοκετό η περίοδος με την ελάχιστη νοσηρότητα για τη μητέρα και για το έμβρυο. Η καθυστέρηση του τοκετού όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην αναμενόμενη ημερομηνία βοηθά στην μέγιστη ωριμότητα του τραχήλου της μήτρας, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες φυσιολογικού τοκετού. Ωστόσο όμως αυξάνονται παράλληλα και οι πιθανότητες εμβρυικής μακροσωμίας και τραυματισμού κατά τη γέννηση.

Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι ο τοκετός πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο δυστοκίας των ώμων ,αυξάνει τον κίνδυνο νεογνικής νοσηρότητας λόγω κακής νεογνικής πνευμονικής ωριμότητας. Μετά τις 37 εβδομάδες η εμβρυική ανάπτυξη μπορεί να είναι 100-150g /wk ,όποτε μια μείωση του καθαρού εμβρυικού βάρους , μειώνει τον κίνδυνο δυστοκίας ώμων, οπότε η διενέργεια του τοκετού δύο εβδομάδες νωρίτερα από τη θεωρητικά αναμενόμενη ημερομηνία μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα.(24)

Εάν το έμβρυο δεν παρουσιάζει μακροσωμία και τα αποτελέσματα του βιοφυσικού προφίλ είναι καθησυχαστικά, ο μαιευτήρας μπορεί να επιλέξει φυσιολογικό τοκετό. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και εξαιρετικό γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο να συνεχιστεί ο εμβρυικός έλεγχος μέχρι το τέλος της κύησης. Σε έμβρυο με κοιλιακή περίμετρο σημαντικά μεγαλύτερη από τη περίμετρο της κεφαλής ή με εκτιμώμενο βάρος εμβρύου άνω των 4000gr , εξετάζεται το ενδεχόμενο καισαρικής τομής. Μετά από τη 40^η εβδομάδα τα οφέλη της συνεχιζόμενης συντηρητικής διαχείρισης είναι πιθανόν να αντισταθμιστούν από τους κινδύνους που αναπτύσσονται. Η πρόκληση τοκετού πριν από την 41 εβδομάδα σε σακχαρδιαβητικές εγκύους , ανεξάρτητα από την ωριμότητα του τραχήλου είναι πιο συνετή απόφαση.

Ένας συνετός χρόνος γέννησης του εμβρύου είναι περί την 39 εβδομάδα. Τοκετός πριν από την 39 εβδομάδα κύησης , χωρίς τεκμηριωμένη ωρίμανση των

εμβρυικών πνευμόνων πραγματοποιείται μόνο εάν εμφανιστεί επιτακτική ανάγκη τόσο από την μητέρα όσο και από το έμβρυο. Εάν κριθεί απαραίτητος τοκετός προ των 38,5 εβδομάδων κύησης, η ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων μπορεί να επαληθευτεί μέσω αμνιοπαρακέντησης.(27)(35)(24)

Επειδή ο κίνδυνος δυστοκίας των ώμων και τραυματισμού του εμβρύου μπορεί μέχρι και να τριπλασιαστεί σε διαβητικές εγκύους θα πρέπει πάντα να εξετάζεται το ενδεχόμενο καισαρική τομής, ιδιαιτέρως εάν υποψία μακροσωμικού εμβρύου. Το Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συνιστά την περίπτωση διενέργειας καισαρικής τομής σε διαβητικές εγκύους ειδικά στις περιπτώσεις που το βάρος του εμβρύου εκτιμάται ότι είναι 4500 gr ή περισσότερο.

Κατά τη διάρκεια είτε φυσιολογικού τοκετού ή καισαρικής τομής, κρίνεται απαραίτητο να διατηρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος εντός φυσιολογικού εύρους (3,9 έως 6,7 mmol/L) (54 mg/dL έως 108 mg /dL) και να υπάρχει πρόληψη κέτωσης. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης χορηγείται με ρυθμό 5 έως 10 g/h με μια αντλία σταθερής έγχυσης. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συχνά δεν χρειάζονται τη χορήγηση ινσουλίνης, ενώ οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται μικρές δόσεις ινσουλίνης regular κάθε 3 με 6 ώρες ή με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 0,02 έως 0,04 IU/kg σωματικού βάρους (1,4 έως 2,8 IU/H σε μια γυναίκα 70 κιλών). μετρήσεις τριχοειδικού αίματος για τον προσδιορισμό του σακχάρου θα πρέπει να μετράτε κάθε 1 έως 4 ώρες (με περιοδικές μετρήσεις της γλυκόζης πλάσματος για επιβεβαίωση).(24)(35)

Η χορήγηση γλυκόζης μπορεί να καθυστερήσει από 1 έως 2 ώρες όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία κατά την έναρξη του τοκετού, καθώς και η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να κριθεί απαραίτητο να διακοπεί ένα η γλυκόζη του αίματος είναι μικρότερη από 3,9 mmol/l(24). Η επιλογή καισαρικής τομής επιλέγεται νωρίς στην έναρξη του τοκετού όταν είναι εφικτό. Ούτε η χορήγηση ινσουλίνης ούτε η χορήγηση γλυκόζης κρίνεται απαραίτητη όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι μεταξύ 3,9 mmol/l (54 mg/dL) και 7.8 mmol/l.(126mg/dL) γλυκόζη, ινσουλίνη ή και τα δύο χορηγούνται όταν τα επίπεδα τιμών του σακχάρου είναι εκτός φυσιολογικών ορίων και καθυστερεί σημαντικά η εξέλιξη του τοκετού.(24)

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη μειώνονται δραματικά μετά τον τοκετό (συχνά στο 50 με 75%) οι γυναίκες που επιθυμούν να θηλάσουν θα πρέπει να ακολουθήσουν προσεγμένο διαιτολόγιο για την κάλυψη των απαραίτητων θερμιδικών αναγκών τους.

Συμπερασματικά ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης από μόνος του δεν είναι ένδειξη καισαρικής τομής ή τοκετού πριν τις 38 εβδομάδες. Η επιμήκυνση της κύησης πέρα των 38 εβδομάδων αυξάνει τον κίνδυνο μακροσωμίας χωρίς να μειώνει τις καισαρικές τομές. Έτσι συστήνεται ο τοκετός κατά τη διάρκεια της 38^{ης} εβδομάδας, εκτός και εάν ο μαιευτήρας έχει διαφορετική άποψη. Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης πρέπει να ενθαρρύνονται για διατροφή του νεογνού με μητρικό γάλα.(62)

Ενδείξεις για κοιλικό τοκετό ή καισαρική τομή σε διαβητικές εγκύους

Κοιλικό τοκετός	Καισαρική τομή
Πρωτότοκός νέα στην ηλικία(κάτω των 30 χρόνων)	Προηγηθείσα καισαρική τομή
Πολύτοκος με ευνοϊκό μαιευτικό ιστορικό	Πρωτότοκος ηλικία > 30 χρόνων
Εγκυμοσύνη μεγαλύτερη από 37 εβδομάδες	Πολυτόκος με βεβαρυμένο ιστορικό από προηγούμενο κοιλικό τοκετό
Καλή εμπέδωση της προβάλλουσας	Κινητή προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου

μοίρας του εμβρύου ή μικρό βάρος παιδιού	
	Ισχιακή προβολή
Απουσία μαιευτικών επιπλοκών και του υδραμνίου	Υπολογιζόμενο βάρος του εμβρύου μεγαλύτερο από 4000 γραμμάρια
Ενδομήτριος θάνατος	Εμφάνιση επιπλοκών στην εγκυμοσύνη

Σακχαρώδης Διαβήτης 01/2016

12.4 ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Επανεκτίμηση της γυναίκας πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εάν τα επίπεδα γλυκόζης είναι φυσιολογικά , τότε πρέπει να επανεκτιμάται κάθε 3 χρόνια. Γυναίκες με IGF ή IGT στην μετά τον τοκετό περίοδο πρέπει να ελέγχονται για διαβήτη ετησίως, αυτές οι γυναίκες καλό θα είναι να μπαίνουν σε εντατικό πρόγραμμα δίαιτας και να κάνουν εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη.(10). Γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου σακχαρώδη διαβήτη κύησης πρέπει να εκπαιδεύονται για τροποποίηση του τρόπου ζωής, που ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να διατηρούν φυσιολογικό βάρος σώματος με δίαιτα και άσκηση. (10)(38)(37). Φάρμακα που επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (γλυκοκορτικοειδή, νικοτινικό οξύ και αντισυλληπτικά) καλό θα είναι να αποφεύγονται. Μικρές δόσεις οιστρογόνων- προγεσταγόνων πρέπει να χρησιμοποιούνται σε γυναίκες με προηγούμενο σακχαρώδη διαβήτη κύησης γιατί δεν υπάρχει αντένδειξη.(10)

Πιο συγκεκριμένα επειδή ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης μπορεί να αντιπροσωπεύει προυπάρχον αδιάγνωστο διαβήτη οι γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για επίμονο διαβήτη ή πρόδιαβήτη σε 4-12 εβδομάδες μετά τον τοκετό με 75 gr OGTT χρησιμοποιώντας ίδια κριτήρια με την επιλογή του διαβήτη κύησης. Η επιλόχεια παρακολούθηση συνιστάται στον έλεγχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1C στις 4 και 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό ώστε να ληφθούν υπόψη όλα τα χρονικά όρια παραγωγής και ανάπτυξης των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και τον επηρεασμό που θα παρουσιάσουν λόγω της απώλειας αίματος τόσο κατά τον τοκετό όσο και κατά την λοχεία, επειδή η OGTT είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση δυσανεξίας στη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένων τόσο προδιαβήτη όσο και διαβήτη.(35)

Ένας αριθμός γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με προδιαβήτη μπορεί να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 μέχρι την επόμενη εγκυμοσύνη τους και θα χρειαστούν αξιολόγηση και εργαστηριακό έλεγχο. Επειδή η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη κύησης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει η γυναίκα σακχαρώδη διαβήτη, οι γυναίκες θα πρέπει να εκτιμώνται κάθε 1-3 έτη, εάν στις 4 και 12 εβδομάδες η δοκιμασία με 75 gr OGTT είναι φυσιολογική. Με επανάληψη και έλεγχο των εξετάσεων ανάλογα με παράγοντες κινδύνου του οικογενειακού ιστορικού τους, τη διαχείριση του χρειάστηκε στο διαβήτη κύησης με τη χορήγηση ινσουλίνης ή δια του στόματος λήψη αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο έλεγχος και η αξιολόγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με οποιοδήποτε συνιστάμενη δοκιμασία (π.χ. γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, γλυκόζη νηστείας πλάσματος, ή 75 gr OGTT χρησιμοποιώντας ως φυσιολογικές τιμές εκείνες που ορίζονται για μη κυοφορούσες γυναίκες. Αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν γυναίκες που παρουσίασαν διαβήτη κύησης , η μετατροπή του σε διαβήτη τύπου 2

μπορεί να εμφανιστεί εντός ενός χρονικού πλαισίου 4-12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης διαβήτη είχαν οι γυναίκες που ακολούθησαν υγιεινές συνήθειες διατροφής, με προσαρμογή και έλεγχο του βάρους τους ώστε να έχουν ένα φυσιολογικό BMI. Σκόπιμο θα είναι να επισημανθεί ότι τόσο η αύξηση του βάρους στην κύηση όσο και μετά τον τοκετό αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης διαβήτη σε επόμενη κύηση καθώς και την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 στο μέλλον. Τόσο η χορήγηση μετορμίνης όσο και η εντατική επέμβαση στον τρόπο ζωής εμποδίζουν ή καθυστερούν την εξέλιξη του διαβήτη σε γυναίκες με προδιαβήτη και ιστορικό διαβήτη κύησης. Σε γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης και προδιαβήτη μόνο 5-6 γυναίκες θα χρειαστούν να υποβληθούν σε θεραπεία σε ένα διάστημα τριών ετών.(49.35) . Σε αυτές τις γυναίκες η παρέμβαση στο τρόπο ζωής και η μετορμίνη μείωσαν την εξέλιξη του διαβήτη κατά 35-40% αντίστοιχα σε διάστημα 10 ετών (74.35). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται με την γέννηση του πλακούντα και εν συνεχεία επιστρέφει στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα. Η χορήγηση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της λοχείας θα πρέπει να ελέγχεται για το ενδεχόμενο εμφάνισης υπογλυκαιμιών, καθορίζοντας τις περιόδους θηλασμού, την απώλεια ύπνου και τη διατροφή της γυναίκας. Ο προγραμματισμός της κύησης είναι κρίσιμος ιδιαίτερα σε γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης ή έχουν προυπάρχοντα διαβήτη, λόγω της ανάγκης ρύθμισης του γλυκαιμικού ελέγχου και προγραμματισμό προληπτικού ελέγχου. Επομένως όλες οι γυναίκες με διαβήτη στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάζουν τις επιλογές του οικογενειακού προγραμματισμού και να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες αμέσως μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες με διαβήτη έχουν τις ίδιες επιλογές και συστάσεις αντισύλληψης με εκείνες χωρίς διαβήτη

Παρακολούθηση του μεταβολισμού της γλυκόζης μετά από διαβήτη κύησης

Χρόνος	Έλεγχος	Σκοπός
1-3 ημέρες μετά τον τοκετό	Γλυκόζη νηστείας ή τυχαία	Διάγνωση ΣΔ ή όχι
6-12 εβδομάδες μετά τον τοκετό	75 g 2-h OGTT	Ταξινόμηση μεταβολισμού γλυκόζης
Μετά 1 έτος	75g 2-h OGTT	Εκτίμηση μεταβολισμού γλυκόζης
Ετήσιος	Γλυκόζη νηστείας	Εκτίμηση μεταβολισμού γλυκόζης
Ανά τριετία	75 g 2-h OGTT	Εκτίμηση μεταβολισμού γλυκόζης
Πριν από εγκυμοσύνη	75 g 2 h OGTT	Ταξινόμηση μεταβολισμού γλυκόζης

12.5 ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Οι γυναίκες με διαβήτη θα πρέπει να συμβουλευονται να γεννήσουν σε νοσοκομείο με προχωρημένες δεξιότητες αναζωογόνησης των νεογνών καθ' όλο το 24 ωρο. Τα μωρά διαβητικών μητέρων μπορούν να παραμένουν δίπλα στη μητέρα εκτός εάν υπάρχει επιπλοκή ή υπάρχουν μη φυσιολογικά κλινικά συμπτώματα που να δικαιολογούν την εισαγωγή στη εντατική μονάδα νεογνών ή σε μονάδα αυξημένης παρακολούθησης.

Ο έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να πραγματοποιείται στα νεογνά διαβητικών κυήσεων 2 με 4 ώρες μετά τον τοκετό. Καθώς επίσης θα πρέπει να

εκτιμώνται εξετάσεις αίματος για πολυκυτταραιμία, υπερχολερυθριναιμία, υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Τα νεογνά αυτά, θα πρέπει να εκτιμώνται με υπέρηχο καρδιάς ένα παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με συγγενή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιομυοπάθεια, ο χρόνος εξέτασης θα εξαρτηθεί από τις ανάγκες του νεογνού.(24)

Τα νεογνά γυναικών με διαβήτη θα πρέπει να γίνονται δεκτά στη εντατική μονάδα νεογνών εάν εμφανίζουν κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Υπογλυκαιμία
- Αναπνευστική δυσχέρεια
- Σημεία καρδιακής ανεπάρκειας λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας ή μυοκαρδιοπάθειας
- Σημεία νεογνικής εγκεφαλοπάθειας
- Σημεία πολυκυτταραιμίας
- Ανάγκη για ενδοφλέβια υγρά
- Ίκτερο που απαιτεί έντονη φωτοθεραπεία και συχνή παρακολούθηση χολερυθρίνης
- Όταν γεννηθεί σε ηλικία κάτω των 34 εβδομάδων κύησης(ή μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων ένα υπαγορεύτηκε από την αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου)

Τα νεογνά των γυναικών με διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον 24 ώρες πριν εξέλθουν από το νοσοκομείο και όχι πριν οι επαγγελματίες υγείας βεβαιωθούν ότι τα βρέφη διατηρούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και τρώνε καλά. Ωστε να υπάρχει η απαιτούμενη πρόληψη και αξιολόγηση της νεογνικής υπογλυκαιμίας. Όλες οι μονάδες υγείας -μητρότητας πρέπει να έχουν γραπτή πολιτική και πρωτόκολλα για την πρόληψη, ανίχνευση και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας σε βρέφη γυναικών με διαβήτη.(17)

Τα μωρά των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να δοκιμάζονται στην ανοχή γλυκόζης, με χρήση μεθόδου επικυρωμένης για νεογνά(εργαστηριακή ανάλυση). Τα νεογνά θα πρέπει να σιτίζονται το συντομότερο δυνατό μετά τη γέννηση (μέσα σε 30 λεπτά) και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε 2-3 ώρες) έως ότου η διατροφή διατηρήσει επίπεδα γλυκόζης τουλάχιστον 2,0 mmol/L.(36mg/dL)

Εάν οι τιμές γλυκόζης αίματος είναι κάτω από 2,0 mmol/L σε δύο διαδοχικές μετρήσεις παρά τη μέγιστη δυνατή υποστήριξη για σίτιση, εάν υπάρχουν μη φυσιολογικές κλινικές ενδείξεις ή εάν το νεογνό δε δύναται να σιτιστεί αποτελεσματικά από το στόμα, θα πρέπει να ληφθούν πρόσθετα μέτρα, όπως η σίτιση μέσω στοματογαστρικού σωλήνα ή με ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρώζης. Τα πρόσθετα μέτρα θα πρέπει να εφαρμόζονται ένα πληρούνται ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αυτά.

Τα νεογνά τα οποία εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση αίματος και να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρώζης το συντομότερο δυνατό.(17)(22)(35)

12.6 ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Οι γυναίκες με προυπάρχοντα διαβήτη που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ινσουλίνη θα πρέπει να μειώσουν την ινσουλίνη τους αμέσως μετά τον τοκετό και να παρακολουθούν προσεκτικά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος για να καθορίσουν την κατάλληλη δόση. Επίσης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας στη περίοδο της λοχίας ειδικά άμα θηλάζουν. Θα πρέπει να συμβουλευονται να έχουν ένα γεύμα ή σνακ διαθέσιμο πριν ή κατά τη διάρκεια τη διάρκεια των γευμάτων.

Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη κύησης πρέπει να διακόψουν την υπογλυκαιμική αγωγή μετά τη γέννηση. Όταν θηλάζουν θα πρέπει να συνεχίσουν να αποφεύγουν οποιοδήποτε φάρμακο για τη θεραπεία των επιπλοκών του διαβήτη, που έχουν διακοπεί για λόγους ασφαλείας κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη. Προτιμότερο είναι να αποφεύγονται από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη του Ηνωμένου Βασιλείου για τη διαχείριση του διαβήτη κατά την κύηση και τη γαλουχία. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία. Η ενημέρωση και η συγκατάθεση σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται.(35)(12)(24)

Το glibenclamide χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στο Ηνωμένο Βασίλειο για τη διαχείριση του διαβήτη κύησης και τη γαλουχία. Η SPC ενημερώνει ότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του glibenclamide στο ανθρώπινο ή ζωικό γάλα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο Σακχαρώδη Διαβήτης είτε τύπου 1 είτε τύπου 2 αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο με πολλαπλές και χρόνιες επιπλοκές για τον ανθρώπινο οργανισμό, ιδιαιτέρως στο διαβήτη τύπου 1 όπου η νόσος ξεκινάει από νεαρή ηλικία και όταν έχει φτάσει πλέον σε αναπαραγωγική ηλικία μπορεί να έχουν εμφανιστεί ήδη οι πρώτες επιπλοκές. Πρόκληση όμως για μελέτη και έρευνα αποτελεί ο Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης ο οποίος αφορά διαβήτη που εμφανίζεται σε ένα μέχρι πρότινος υγιές άτομο και θα πρέπει να διαγνωσθεί όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα και να αντιμετωπισθεί για να έχει τις λιγότερες δυνατές συνέπειες για τη μητέρα και το έμβρυο-νεογνο.

Η τεχνολογία και η ιατρική έρευνα εξελίσσεται προχωρώντας σε πιο ευαίσθητες διαγνωστικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση διαταραχών στην έγκυο οφειλόμενες στο διαβήτη. Εάν αφεθεί ο διαβήτης στην εγκυμοσύνη χωρίς θεραπεία κινδυνεύει να εμφανιστούν επιπλοκές τόσο στην έγκυο (πχ. Προεκλαμψία, λόγω αύξηση της αρτηριακής πίεσης, οιδήματα, λεύκωμα στα ούρα) , αύξηση στο αμνιακό και τελικά η έγκυος να οδηγηθεί σε πρόωρο τοκετό. Δε θα πρέπει να παραβλέπουμε ότι δεν είναι λίγες οι φορές που οι διαταραχές γλυκόζης δε γίνονται αντιληπτές έγκαιρα και τα συστηματικά ενοχλήματα πχ της πολυουρίας μπορεί εύκολα να διαλαθούν ως συχνοουρία λόγω αύξησης της μήτρας, με αποτέλεσμα η εγκυμονούσα να κινδυνεύει να φτάσει στο νοσοκομείο με εικόνα διαβητικής κετοξέωσης.

Αντίστοιχα όμως συχνό πρόβλημα δημιουργούνται και στο έμβρυο ,όπως η μακροσωμία, δηλαδή η μεγαλύτερη του ανάπτυξη από ότι θα δικαιολογούσε η ηλικία κύησης. Αυτό οφείλεται στο ότι περνάει περισσότερο σάκχαρο από τη μητέρα, μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. το μεγαλύτερο έμβρυο μπορεί όμως να γεννηθεί πρόωρα με συνέπεια την αναπνευστική δυσχέρεια λόγω ανώριμης ανάπτυξης του αναπνευστικού του συστήματος. Επιπλέον ένα έμβρυο πάνω από 4 κιλά ,παρουσιάζει δυσκολίες στο τοκετό με συνέπεια τον τραυματισμό του(πχ δυστοκία ώμων, παράλυση βραχιονίου πλέγματος),με συνέπεια να οδηγείται η έγκυος προς καισαρική τομή.

Οι συνέπειες όμως δε περιορίζονται μόνο κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης. Το νεογνό πολύ συχνά μπορεί να παρουσιάσει το πρώτο 24ωρο συμπτώματα υπογλυκαιμία, υπασβεστιαιμιάς, αναπνευστικά προβλήματα και ίκτερο, και πολλές φορές οδηγούνται σε νοσηλεία και παρακολούθηση σε Εντατική Μονάδα Νεογνών (MENN). Οι μελέτες όμως δείχνουν ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες με αρρύθμιστο διαβήτη κύησης παρουσίασαν και στην μετέπειτα ανάπτυξη τους προβλήματα πχ, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη.

Η εμφάνιση διαβήτη πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποτελεί ένα πχ<καμπανάκι> για την μετέπειτα πορεία της υγείας της μητέρας και του παιδιού. Είναι μεγάλο το ποσοστό των γυναικών που μετά από διαβήτη κύησης μπορεί να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 , μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο. Για αυτό απαραίτητο είναι να μη διακόπτεται ο έλεγχος μετά το τέλος της λοχίας ή τα αμέσως επόμενα χρόνια αλλά να συνεχιστεί για τακτά χρονικά διαστήματα. Ιδιαιτέρως στις γυναίκες εκείνες που ήταν παχύσαρκες ή υπέρβαρες πριν την εγκυμοσύνη και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη 2 ανεξαρτήτως εάν κατά τη διάρκεια της κύησης του η καμπύλη σακχάρου ήταν φυσιολογική. Η ενημέρωση και εκπαίδευση των γυναικών αυτών για

την απώλεια βάρους διατήρηση φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος αποτελεί ένα πρώτο βήμα για τη πρόληψη.

Η περίοδος της εγκυμοσύνης είναι μοναδική ευκαιρία να βρεθούμε κοντά στη γυναίκα για να επέμβουμε συμβουλευτικά και θεραπευτικά και προλάβουμε χρόνιες νόσους που μπορεί να έχουν σοβαρό αντίκτυπο τόσο στο σώμα όσο και στο ψυχισμό της αλλά και τεράστιες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ένα μεταβολικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης της τιμής του σακχάρου στο αίμα. Ταυτόχρονα μπορεί να συνυπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Καθώς είναι αποτέλεσμα μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας είτε μειωμένης ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος σε αυτή. Ο ΣΔ διακρίνεται σε ΣΔ τύπου 1 ή 2 που μπορεί να προυπάρχει της κύησης και στο μεν πρώτο η ρύθμιση βασίζεται στη χορήγηση ινσουλίνης στο δε δεύτερο μπορεί να βασίζεται από αρχικά μια διατροφική ρύθμιση ,χορήγηση ινσουλινοεκκριτικών ή υπογλυκαιμικών παραγόντων έως τη χορήγηση ινσουλίνης. Για τη πρόληψη , διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΔ εφαρμόζονται ειδικά διαγνωστικά τεστ ώστε να διαγνωστούν έγκαιρα οι συστηματικές συνέπειες της νόσου(αμφιβληστροειδοπάθεια, αγγειοπάθεια)

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ: Σκοπός της εργασίας είναι η γνώση και η πρόληψη όλων των παραγόντων που εμφανίζονται σε διαβήτη σε ένα μέχρι πρότινος υγιές μεν άτομο αλλά ταυτόχρονα σε διαβητογόνο περιβάλλον λόγω των ορμονικών αλλαγών που παρουσιάζονται στην κύηση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης αποτελεί διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης με έναρξη και αναγνώριση για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παρακολούθηση της εγκύου και του νεογνού με εξειδικευμένες εξετάσεις καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και σωστή ρύθμιση του γλυκαιμικού προφίλ της εγκύου μειώνει τις συνέπειες πρόωρου τοκετού, αποβολών, προεκλαμψία,οιδημάτων , υπέρτασης και στο νεογνό τον κίνδυνο τραυματισμού κατά τον τοκετό λόγω μακροσωμία, υπογλυκαιμία και ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Επιπλέον η γυναίκα με διάγνωση διαβήτη κύησης μπαίνει σε πρωτόκολλο παρακολούθησης στη περίπτωση προγραμματισμού επόμενης κύησης και επανεμφάνιση διαβήτη καθώς και του ενδεχομένου μελλοντικά εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.Καθώς και αποφυγή μακροπρόθεσμων επιπτώσεων ως παιδί και ενήλικας(εμφάνιση διαβήτη, παχυσαρκία)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η έγκαιρη διάγνωση, πρόληψη και σωστή αντιμετώπιση μειώνει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα καθώς και το κόστος νοσηλείας

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, εγκυμοσύνη, νεογνό επιπλοκές

SUMMARY

General part: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder which is characterised by an abnormal increase of the concentration of the blood sugar. Concurrently, it can coexist with a disturbance of the lipid as well as protein metabolism. It can derive from an impaired pancreatic insulin secretion or can even be caused by a reduced sensitivity of the body cells to such hormone.

DM can be classified in type I and II and can be pre-gestational. The former can be treated by insulin administration whereas the latter can be initially controlled by dietetic adaptations, lifestyle changes and/or commencement of either insulin secretion promoting medications or hypoglycaemic agents, with insulin administration being the last resource.

With regards to the prevention, diagnosis and treatment of DM specific diagnostic tests can be performed in order to timely detect its systemic consequences (retinal disease, renal disease, vascular disease).

Scope: the scope of this thesis is the understanding as well as the prevention of all the events that lead to the development of DM in a previously healthy subject under the diabetogenic effect of the hormonal changes that are observed during gestation.

Special part: The gestational diabetes is a disturbance of the glucose tolerance with onset and first diagnosis during gestation. Regular monitoring of the gravid woman and of the fetus with specific investigations and appropriate control of her glycaemic profile mitigates the consequences for the mother on one hand and for the new-born on the other. Consequences for the mother include: preterm birth, miscarriage, pre-eclampsia, oedema, hypertension. Whereas consequences for the new-born include: traumatic injuries at delivery due to macrosomia, hypoglycemia and electrolyte disturbances.

What is more, the woman who has been diagnosed with gestational diabetes will come under a special monitoring protocol in order to plan further gestations with potential re-development of diabetes and in view of the high risk of developing Type II DM and obesity in the future, a risk that concerns not only the mother but the child as well, along its growth and adult life.

Conclusions: the timely diagnosis, prevention and appropriate treatment of gestational DM reduces perinatal morbidity and mortality on one hand and also decreases health care costs on the other.

Key words: Diabetes mellitus, pregnancy, neonatal complications

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΑΓ	Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη
ΔΝΓ	Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP	Glucagon Like Peptide
OGTT	Καμπύλη ανοχής γλυκόζης
ADA	Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία
ICA	Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των νησιδίων του παγκρέατος
IAA	Αντισώματα έναντι της ινσουλίνης
Gad	Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος
IA-2ic	Αντισώματα έναντι του ενδοκυττάριου τμήματος του παγκρεατικού ενζύμου της τυροσινοφωσφατάσης
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
WHO	World Health Organization
HLA	Human Leukocyte Antigen
BSA	Βόεια λευκωματίνη του ορού
DCCT	The Diabetes Control and complication Trial
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
FGP	Τιμές γλυκόζης νηστείας
BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος
SGLT-2	Αναστολείς της συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης ισόμορφη 2
ΔΚΟ	Διαβητική Κετοξέωση
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
VEFG	Αγγειακό ενδοθηλικό παράγοντα
BBE	Basal Energy Expenditure
ΔΜΣ	Δείκτη Μάζας Σώματος
TG	Τριγλυκερίδια
TC	Ολική Χοληστερόλη
HDL-C	Υψηλής πυκνότητας Λιποπρωτείνες
LDL	Λιποπρωτείνες Χαμηλής Πυκνότητας
ΓΔ	Γλυκαιμικός Δείκτης
ΓΦ	Γλυκαιμικό Φορτίο
LH	Ωχρινότροπος Ορμόνη
hCS	Ανθρώπινη Χοριακή Σωματοτροπίνη
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΔΑ	Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια
LGA	Large for Gestational Age
GCT	Glucose Challenge Test. Δοκιμασία πρόκλησης Γλυκόζης
ΣΠΩ	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Προδιαβήτης και σακχαρώδης διαβήτης: νεότερα δεδομένα. Ανδρέας Μελιδώνης Διαβητολογικό κέντρο <<Τζάνειο>> ΠΓΝ Επιστημονικά Χρονικά 8-12
2. Α.Κουτσοβασίλης, Α. Μελιδώνης: << Προδιαβήτης>> στο βιβλίο του Α.ελιδώνη << Σακχαρώδης Διαβήτης 2010>> εκδόσεις Παρισιάνου (2020)
3. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως κριτήριο διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη. εμμανουήλ Μ. Πάγκαλος διευθυντής κλινικής <<Θέρμη>> Διαβητολογικό κέντρο <<Αρεταίος>> Θεσσαλονίκη . 28ο συνέδριο ΔΕΒΕ Νοέμβριος 2014
4. Εθνικό σχέδιο δράσης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του. Ελληνική διαβητολογική εταιρεία , Εθνικό Κέντρο διαβήτη 2012
5. Ιστορική αναδρομή του διαβήτη . Κωνσταντίνος Καλαντζής .Medical-history-diabetology 2012
6. Διαβητική κετοξέωση - παθογενετικοί μηχανισμοί μηχανισμοί και χαρακτηριστικά Α. Πολυμέρης. Ενδοκρινολόγος , ΓΝΑ << Αλεξάνδρα>>. Εντατική εκπαίδευσή στην ενδοκρινολογία : 12ος κύκλος σακχαρώδης διαβήτη 329-336
7. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015
8. Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση. Ν κατσίκη, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 23,1:78-86,2010. American Diabetes Association, Diabetes Care 2009; 32 {Suppl1} S62-67
9. Διαβητική Κετοξέωση Α. Νικοπούλου. Α προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ <<ΑΧΕΠΑ>>, Θεσσαλονίκη. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 24,4:220-234,2011
10. Προγεννητική συμβουλευτική σε διαβητικές γυναίκες. Δ.Κ. Καραγιάννη Γ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ ΓΠΝ << Παπαγεωργίου>> Θεσσαλονίκη. Ελληνικά Χρονικά 23,3:219-225,2010
11. Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση θεραπευτική αντιμετώπιση -νεότερα δεδομένα Ελένη Αναστασίου. Ενδοκρινολόγος Αναπλ. Διευθύντρια Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Α Ενδοκρινολογικό Τμήμα ,ΓΝΑ << Αλεξάνδρα>>. Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία: 12ος κύκλος Σακχαρώδη Διαβήτη 30: 367-377
12. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Montserrat Balsells. Apolonia Garcia Patterson, Ivan Sola BMJ 2015; 350 (published 21 January 2015)
13. National institute for health and care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period (clinical guideline 63) 2008
14. Committee on practice Bulletins-obstetrics. Practice bulletin no 137: gestational diabetes mellitus. obstet Gynecol 2013; 122:406-416 crossref Pubmed
15. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, et al. the use of glyburide in the management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis . Adv Med Sci 2014; 59:95-101 Crossref PubMed
16. Ijas H, Vaasasmaki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebelin T, Saarela T et al . metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2012; 98:422-9 CrossRef PubMed

- 17.Σακχαρώδης Διαβήτης της κύησης . Γ. κυριακίδης, Ε. βέρρου, Ι.Καραφώλας. Β Παθολογικό Τμήμα ΓΝΘ<< Ο Άγιος Δημήτριος>> Θεσσαλονίκη. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 18,1:17-21,2005
- 18.Gestational Diabetes Mellitus, Amanda ‘Bird’Hoffert Gilmartin, Sendar H Ural, <D, and John T Repke ,MD,Rev Obstet Gynecol,2008 Summer ; 1(3):129-134
- 19.Σακχαρώδης Διαβήτης της κύησης Νεότερα Δεδομένα, Κοπάνου Σταυρούλα, Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό ίδρυμα Θεσσαλονίκης 2012
- 20.Diabetes in pregnancy: glycemia control guidelines and rationale. Scarlett D. Karakash, MD and Francine H.Eistein MD , Curr opin Endocrinol Diabetes Obes 2011 Apr;18(2):99-103
- 21.Diabetes and Classification of Diabetes Mellitus American Diabetes Association, Diabetes Care 2014 Jan;37(Supplement 1): S81-90
- 22.American Diabetes Association. Standarts of medical care in Diabetes-2011 Diabetes Care 2011;34(suppl.1): S11-S61
- 23.American Diabetes Associatin. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care2014;37(suppl1): s14-s80
- 24.Diabetes and pregnancy, Eadara KrishnaMyrthy, Ivana Pavlic-Renar, Zeljko Merelko. Diabetology Croatic 31-3,2002
- 25.Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implication for diagnosis and management. Diabetes 1991;40(suppl2):18-24
- 26.Davinson’s Γενικές αρχές και κλινική Πράξη της ιατρικής Παθολογία Εκδόσεις Παρισιάνου 2003;667-711
- 27.Gerd Herold, Εσωτερική Παθολογία, εκδόσεις Παρισιάνου 2014;1111-1155
28. Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, Michelle Colomiere¹, Michael Permezell¹, Clyde Riley^{1,2}, Gernot Desoye³ and Martha Lappas¹. Published online January 29,2009;10.1530. Eur J Endocrinol April 1,2009,160:567-578
- 29.Screening for MODY Mutations, GAD Antibodies, and Type 1 Diabetes–Associated HLA Genotypes in Women With Gestational Diabetes Mellitus, Jianping Weng, MD, PHD¹, Magnus Ekelund, MD¹, Markku Lehto, PHD¹, Haiyan Li, BM¹, Göran Ekberg, MD¹, Anders Frid, MD, PHD², Anders Åberg, MD, PHD³, Leif C. Groop, MD, PHD¹ and Kerstin Berntorp, MD, PHD¹, Diabetes Care 2002 Jan; 25(1): 68-71
- 30.Σακχαρώδης Διαβήτης κατά την κύηση και διατροφικές συστάσεις, Γαζουλέα Κωνσταντίνα-Κουτούζου Κλεοπάτρα ΑΤΕΙ Κρήτης 2010
- 31.Μελέτη της Λεπτίνης σε φυσιολογικές κυήσεις , μετά τον τοκετό και στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές. Δημητρίου Γρ . Γιακουμάκου. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Ιατρική Σχολή, τομέας Χειρουργικός Α Μαιευτικής -Γυναικολογική Κλινική.2007-2008
- 32.Νεφρική νόσος και εγκυμοσύνη: νεότερα δεδομένα. Χριστίνα Ιωάννου, Αποστολίνα Ουζούνη. Αλεξάνδρειο τεχνολογικό εκπαιδευτικό ίδρυμα Θεσσαλονίκης 2014
- 33.Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Ian Blumer, Eran Hadar, David R. Hadden, Lois Jovanovic, Jorge H. Mestman, M. Hassan Murad, and Yariv Yogevev, Clin Endocrinol Metab, November 2013, 98(11):4227–4249
- 34.Standards of medical care in diabetes 2017, Diabetes Care American diabetes association s11-s18

35. Diabetes Mellitus and pregnancy. Thomas R Moore MD et al Medscape 02/2017
36. Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2014 . Υπεύθυνος έκδοσης H.N. Μυγδαλής σελ.107-119,155-183,427-447
37. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς 2017. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία σ.145-151 σελ.59-65
38. Εσωτερική Παθολογία Σωτηρίου Α. Ράπτη εκδόσεις Παρισιάνου 2006 σελ. 2114-2122
39. A1c Level and Future Risk of Diabetes: A systematic review Xuanping Zhang, Edward W. Gregg et al. Diabetes Care Volume 33, number 7 July 2010 s:1665-1673
40. Betrini AM, Silva Jc et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat MED.2005.33(6):519-23 Medline
41. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. Am J Obstet Gynecol.2005 Jul.193(1):118-124 Medline
42. Kraemer J, Klein J et al. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. Am J Obstet Gynecol.2006 jyl.195(1):270-4 Medline
43. Murphy HR, Eleni D, Allen JM et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. Diabetologia.2012 Feb.55(2):282-93 Medline
44. Hone J, Jovanovic L. Approach to the patient with diabetes during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab.2010 Aug.95(8):3578-85 Medline
45. Cheng YW, Chung JH et al. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. Obstet Gynecol.2008 Nov.112(5):1015-22 Medline
46. Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2018. Υπεύθυνος έκδοσης H.N. Μυγδαλής σελ 449-459
47. Elliott Bd, Langer o, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide across the human placenta. Am J Obstet Gynecol ,1991 Oct,165 Pt 10:807-812 Medline
48. Langer O Conway DL, Berkus MD et al. A comparison of Glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000 Oct 19. 343(16):1134-8 Medline
49. Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study group recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care .2012 Mar. 33(3):676-8 Medline
50. Hellmuth E ,Damm P et al. Oral Hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. Diabet Med.2000 Jul .17 (7):507-11 Medline
51. Glyburide for the treatment of gestational diabetes: a critical appraisal diabetes care 2007;30: S209-S213)
52. Lapolla A, Dalfra MG et al Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. Acta Diabetol.2003 Sep.40(3):143-9 Medline
53. Standards of medical care in diabetes 2016-Diabetes Care, Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1): S23–S35 | DOI: 10.2337/dc16-S006
54. Βασική Μαιευτική και περιγεννητική Ιατρική, Σ.Ε Καρπάθιος, 1997, 653-660

- 55.Συγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική , Γ.Κ.Κρεατσά 1998, εκδόσεις Πασχαλίδη σελ.236-243
- 56.Global Guideline on Pregnancy and diabetes (International Diabetes FeDeration(IDF)09/09:9-17
- 57.IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation,2005.
- 58.Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada Can J Diabetes 2008;32(suppl I_ : S168-180
- 59.American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus (position statement) Diabetes Care 2009;32(supplI)S62-67
- 60.Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt Aj, et al .Gestational diabetes mellitus diagnosed with 2-h 75g oral glucose tolarence test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001; 24:1151-5
- 61.Crowther CA. HillerJe, Moss Jr et , for the Australian Carbohydrate Intolerance study in Pregnant Women (Achois) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl Med 2005; 352:2477-86
- 62.Ταξινομήση σακχαρώδη διαβήτη Μανές,N Παπάζογλου, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1,1,1-8,1988
- 63.Wadsworth P. The benefits of exercise in pregnancy. The JNP 2007; 3:333-339
64. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. J Epidemiol Community Health. 1989; 43:147–152. [PMC free article] [PubMed]
- 65.Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. Hypertension. 2003; 41:1273–1280. [PubMed]
- 66.Clapp JF. Exercise during pregnancy. A clinical update. Clin Sports Med. 2000; 19:273–286. [PubMed]
- 67.The America College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy: frequently asked questions in FAQ0119 Pregnancy. Available from: <http://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq119.pdf?dmc=1&ts=20150407T2135095292>.
- 68.Hall DC, Kaufmann DA. Effects of aerobic and strength conditioning on pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 1987; 157:1199–1203.
- 69.Artal R, O’Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. Br J Sports Med. 2003; 37:6–12; discussion 12.
- 70.Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. J Sci Med Sport. 2012; 15:25–31.
- 71.Cliantha Pa, Jeff S Co, et al, World J Diabetes.2015 Jul;6(8):1033-1044
72. Σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική Lange εκδόσεις Παρισιάνου 2013:1092-1141
73. Nathan DM et al Diabetes Care 2008 Aug;31(8):1473-8 American Diabetes Association
- 74.Brown T Universal Diabetes Testing Recommended at First prenatal Visit. Medscape Medical News. Nov7 2013

75. Ορθοπαιδική και τραυματιολογία. Ηλίας Ε Λαμπίρης ,εκδόσεις
Πασχαλίδης 2003
- 76 Οφθαλμολογία Μ. Batterbury Εκδόσεις Παρισιάνου 2003
- 77 Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία Σ.Π.Μιχαλάς εκδόσεις Παρισιάνου
2000