



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ –
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Κωνσταντίνας Μπράβου*

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου**



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ –
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ -ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικών»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Κωνσταντίνας Μπράβου*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΑΘΗΝΑ 2019

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	Σελίδα 1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	Σελίδα 5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	Σελίδα 6
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	Σελίδα 7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	Σελίδα 9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΟΡΙΣΜΟΙ	Σελίδα 11
1.1. Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.)	Σελίδα 11
1.2. Έκβαση της κύησης	Σελίδα 12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	Σελίδα 13
<u>ΣΚΟΠΟΣ – ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ</u>	Σελίδα 21
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	Σελίδα 25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ	Σελίδα 27
3.1. Αναπαραγωγική ικανότητα	Σελίδα 27
3.2. Επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης	Σελίδα 28
3.2.1. Ενδομήτριος θάνατος	Σελίδα 29
3.2.2. Υπερτασικές διαταραχές	Σελίδα 36
3.2.3. Προεκλαμψία – Πρόωρος τοκετός	Σελίδα 37
3.2.4. Σακχαρώδης διαβήτης	Σελίδα 38
3.2.5. Συγγενείς ανωμαλίες	Σελίδα 40
3.2.6. Καισαρική τομή	Σελίδα 42
3.3. Επιπλοκές στη διάρκεια του τοκετού	Σελίδα 43
3.4. Επιπλοκές στη λοχεία	Σελίδα 43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ/ΝΕΟΓΝΟ	Σελίδα 44
4.1. Επιπλοκές στο νεογνό/έμβρυο	Σελίδα 44

4.2.	Επιπλοκές στο παιδί	Σελίδα 52
4.3.	Μοντέλο τριπλού κινδύνου για ανεξήγητη θνησιγένεια σε προχωρημένο στάδιο της εγκυμοσύνης	Σελίδα 57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ Δ.Μ.Σ. ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ	Σελίδα 63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ	Σελίδα 67
6.1.	6.1. Διαγνωστική προσπέλαση	Σελίδα 67
6.2.	Εργαστηριακός έλεγχος	Σελίδα 68
6.3.	Διερεύνηση	Σελίδα 69
	6.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις	Σελίδα 69
	6.3.2. Καθορισμός φύλου	Σελίδα 71
	6.3.3. Κυτταρογεννητική ανάλυση	Σελίδα 71
	6.3.4. Μεταθανάτια αυτοψία	Σελίδα 72
	6.3.5. Απεικονιστικές μέθοδοι	Σελίδα 72
6.4.	Προγνωστικοί παράγοντες	Σελίδα 73
6.5.	Τρόπος αντιμετώπισης	Σελίδα 75
	6.5.1. Τοκετός σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου	Σελίδα 75
	6.5.2. Πρόκληση τοκετού, χωρίς ιστορικό τομής στη μήτρα	Σελίδα 77
	6.5.3. Πρόκληση τοκετού, με προηγηθείσα τομή στη μήτρα	Σελίδα 77
	6.5.4. Αντιβιοτική προφύλαξη	Σελίδα 78
	6.5.5. Αναλγησία	Σελίδα 78
	6.5.6. Θρομβοπροφύλαξη	Σελίδα 79
	6.5.7. Διακοπή γαλουχίας	Σελίδα 79
6.6.	Πρόληψη με προγεννητικές εξετάσεις	Σελίδα 79
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο	ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	Σελίδα 82
7.1.	Μεσογειακή διαίτα	Σελίδα 82
7.2.	Επιλογές παρέμβασης για τη μητρική παχυσαρκία/απώλεια βάρους	Σελίδα 83

<u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	Σελίδα 91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	Σελίδα 93
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	Σελίδα 97
<u>ABSTRACT</u>	Σελίδα 99
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	Σελίδα 101

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Αύξων Αριθμός Εικόνας	Τίτλος Εικόνας	Σελίδα
Εικόνα 1.	Τύπος υπολογισμού του δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.).	11
Εικόνα 2.	Μοντέλο τριπλού κινδύνου για το σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (θνησιγένειας).	58

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Αύξων Αριθμός Πίνακα	Τίτλος Πίνακα	Σελίδα
Πίνακας 1	Κατανομή του Δ.Μ.Σ.	12
Πίνακας 2.	Κίνδυνος αποβολής: εκβάσεις εμβρύων και νεογνών σε σχέση με το Δ.Μ.Σ. της μητέρας.	46
Πίνακας 3.	Οι αυξήσεις κινδύνου για συγκεκριμένες δυσπλασίες που σχετίζονται με την παχυσαρκία.	49
Πίνακας 4.	Ανεπιθύμητες εκβάσεις απογόνων, εξαιτίας της παχυσαρκίας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.	53
Πίνακας 5.	Συστηματικές λοιμώξεις που σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο.	69
Πίνακας 6.	Λοιμώξεις που προκαλούν ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο.	70
Πίνακας 7.	Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο.	70
Πίνακας 8.	Κριτήρια για την αύξηση του βάρους κατά την κύηση, όπως συνιστώνται από το Ινστιτούτο Ιατρικής των Η.Π.Α.	82
Πίνακας 9.	Ανεπιθύμητα συμβάματα.	87

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο ανεξήγητος εμβρυϊκός ενδομήτριος θάνατος, σε προχωρημένο στάδιο της κύησης ή μετά την 28^η εβδομάδα της κύησης, αποτελεί καταστροφικό γεγονός. Ορίζεται ως η γέννηση ενός νεογνού που κατέληξε ενδομητρίως, αφού επέζησε τουλάχιστον τις πρώτες 25 εβδομάδες της κύησης. Οι περιπτώσεις, στις οποίες το κύημα καταλήγει ενδομητρίως σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 25 εβδομάδων της κύησης, χαρακτηρίζονται ως αυτόματη ή τεχνητή έκτρωση.

Στις χώρες, όπου οι δημόσιες υπηρεσίες υγείας έχουν την οικονομική δυνατότητα, το ποσοστό επιπολασμού του ενδομητρίου θανάτου, σε προχωρημένο στάδιο της κύησης, κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5 ανά 1.000 γεννήσεις. Αντίθετα, η μείωση του επιπολασμού, τα τελευταία χρόνια, θεωρείται πολύ μικρή. Επιπλέον, το ένα τρίτο έως και το ήμισυ όλων των θνησιγενειών, σε προχωρημένο στάδιο, παραμένουν αγνώστου αιτιολογίας. Ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες, όπου διενεργούνται αυτοψίες ή/και παθολογοανατομικές εξετάσεις του πλακούντα, το ποσοστό αγνώστου αιτιολογίας παραμένει ακόμα της τάξης του 15%. (Warland & Mitchell, 2014)

Ο ενδομήτριος θάνατος είναι δύσκολο να μελετηθεί, αφενός, λόγω της έλλειψης στοιχείων και, αφετέρου, λόγω της ετερογένειας των αιτίων που έχουν προηγηθεί. Ωστόσο, οι βελτιώσεις, που πρέπει να γίνουν για την πρόβλεψη και την πρόληψη της θνησιγένειας, θα πρέπει να στοχεύουν σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου που είναι τροποποιήσιμοι. Οι κλινικές πρακτικές και οι μελέτες παρατήρησης στοχεύουν πρωτίστως στους παράγοντες κινδύνου που προέρχονται από τη μητέρα, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και ορισμένες παθήσεις. Επίσης, οι μελέτες έχουν εντοπίσει τη σημασία των προβλημάτων στον πλακούντα. Επιπλέον, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (intrauterine growth restriction, IUGR) αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τη θνησιγένεια. (Warland & Mitchell, 2014)

Η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνεται παγκοσμίως και αντιμετωπίζεται πλέον ως πάθηση. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) την έχει χαρακτηρίσει ως πανδημία. Παράλληλα, αυξάνεται ο αριθμός των εγκύων που έχουν Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ, Body Mass index, BMI) μεγαλύτερο του φυσιολογικού. Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας. Η επιθυμία τους να υποβληθούν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όταν

αυτές κριθούν αναγκαίες, υπονομεύεται από την εμφάνιση μεγαλύτερου ποσοστού αποτυχίας. Εφόσον επιτευχθεί κύηση, ο κίνδυνος αποβολής είναι υψηλότερος και αυτή η κύηση θεωρείται αυτόματα ότι ανήκει στην κατηγορία κυήσεων υψηλού κινδύνου, καθώς συνοδεύεται από πολλές επιπλοκές. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο θνησιγένειας, όπως η ευαισθησία του εμβρύου και οι στρεσογόνοι παράγοντες. Οι Warland & Mitchell (2014) έχουν προτείνει ένα μοντέλο που υποδηλώνει ότι η θνησιγένεια αγνώστου αιτιολογίας προκύπτει όταν αλληλεπιδρούν τρεις ομάδες παραγόντων (οφειλόμενοι στη μητέρα, σε πλακουντιακή/εμβρυϊκή ευαισθησία και σε στρεσογόνο παράγοντα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΟΡΙΣΜΟΙ

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας, δίνονται οι ορισμοί του δείκτη μάζας σώματος, καθώς και οι ορισμοί που αφορούν την έκβαση της κύησης.

1.1. Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.)

Οι ορισμοί της παχυσαρκίας διαφοροποιούνται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Ο ΔΜΣ αποτελεί ένα μέσο μέτρησης του βάρους προς το ύψος. Ο συχνότερος ορισμός που χρησιμοποιείται βασίζεται στη διαίρεση του βάρους, μετρημένο σε χιλιόγραμμα, με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (kg/m^2). (*Εικόνα 1*)

$$\text{BMI} = \frac{\text{Βάρος σε κιλά (Kgr)}}{\text{Ύψος σε μέτρα (m)} \times \text{Ύψος σε μέτρα (m)}}$$

Εικόνα 1. Τύπος υπολογισμού του δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.).

Το εύρος είναι ανεξάρτητο από την ηλικία, την τεκνοποίηση, το ιστορικό καπνίσματος, τη φυλή και την εθνική καταγωγή. (Fuchs et al., 2017) Υπολογίζεται από το βάρος και το ύψος της γυναίκας πριν από την κύηση. Μετά από έρευνες, έχει επιτευχθεί μία σαφής διάκριση μεταξύ ΔΜΣ για τις υπέρβαρες γυναίκες (αλλά και για τους άντρες) που ορίζεται σε τιμές άνω των $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ και τις παχύσαρκες γυναίκες (αλλά και άντρες) που ορίζεται σε τιμές άνω των $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013) (*Πίνακας 1*)

Αξιολόγηση	BMI (kg/m ²)
Ελλιποβαρής	< 18,5
Φυσιολογικό βάρος	18,5 – 24,99
Υπέρβαρος	≥ 25
Προ-παχυσαρκία	25,0 – 29,99
Παχυσαρκία	≥ 30
Παχυσαρκία τύπου I	30,0 – 34,99
Παχυσαρκία τύπου II	35,0 – 39,99
Παχυσαρκία τύπου III	> 40,0

Πίνακας 1. Κατανομή του Δ.Μ.Σ. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

1.2. Έκβαση της κύησης

Ως εμβρυϊκός θάνατος (fetal death) ορίζεται ο αυτόματος (spontaneous) θάνατος ενός εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης ή του τοκετού (labor). Ο ενδομήτριος θάνατος αναφέρεται σε έμβρυα τα οποία δεν παρουσιάζουν κάποιο σημείο ζωής, ενδομήτρια.

Η αποβολή (miscarriage) ορίζεται ως ο θάνατος εμβρύου ή εμβρύου πριν από την 20^η εβδομάδα. Ο συγκεκριμένος ορισμός ποικίλλει, δεδομένου ότι ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν θάνατο έως τις 24 εβδομάδες της κύησης.

Ως ενδομήτριος θάνατος (stillbirth) ορίζεται ο θάνατος εμβρύου από την 24^η εβδομάδα κύησης και μετά. Και αυτός ο ορισμός ποικίλει μεταξύ των μελετών, γιατί, κατά τη στατιστική επεξεργασία, χρησιμοποιούνται διαφορετικά σημεία αποκοπής (cutoff points). Σύμφωνα με τους Βραχνή και συν. (2014), η γέννηση θνησιγενούς εμβρύου είναι αυτή που συμβαίνει μετά την 24^η εβδομάδα της κύησης. (Βραχνής και συν., 2014)

Σημειώνεται ότι ορισμένοι ερευνητές εννοούν την ίδια έκβαση με τον όρο σύνδρομο αφνίδιου βρεφικού θανάτου (sudden infant death syndrome, SIDS), για θνησιγένεια που συμβαίνει σε χρόνο ≥ 28 εβδομάδων κύησης. (Warland & Mitchell, 2014)

Ως θνησιγένεια πριν τον τοκετό (antepartum stillbirth) περιγράφεται η θνησιγένεια στην οποία δεν υπάρχουν τεκμήρια ότι το έμβρυο βρισκόταν προηγουμένως εν ζωή κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Αντίθετα, η θνησιγένεια στη διάρκεια του τοκετού (intrapartum stillbirth) ορίζεται ως η θνησιγένεια στην οποία το έμβρυο πέθανε κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Ο νεογνικός θάνατος (neonatal death) ορίζεται ως ο θάνατος μετά τη γέννηση ενός βρέφους, αλλά πριν από την ηλικία των 28 ημερών, ενώ ο πρώιμος νεογνικός θάνατος (early neonatal death) αφορά νεογνικό θάνατο πριν από την ηλικία των 7 ημερών.

Ως περιγεννητικός θάνατος (perinatal death) ορίζεται η θνησιγένεια και ο πρώιμος νεογνικός θάνατος (σε μερικές μελέτες περιλαμβάνεται και ο νεογνικός θάνατος).

Ο μεταγεννητικός θάνατος (postneonatal death) αφορά το θάνατο νεογνού ηλικίας μεγαλύτερης των 28 ημερών, αλλά μικρότερης του ενός έτους, ενώ ο βρεφικός θάνατος (infant death) αναφέρεται στο θάνατο νεογνού πριν από την ηλικία ενός έτους. (Aune et al., 2014)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στο δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας, δίνονται τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την παχυσαρκία αλλά και τη συσχέτισή της με την έκβαση της κύησης.

Παγκοσμίως, το 2013, περίπου μία στις πέντε γυναίκες, ηλικίας 20 ετών και άνω, ήταν παχύσαρκες (Δ.Μ.Σ. > 30kg/m²). Η παχυσαρκία στις γυναίκες ήταν περισσότερο διαδεδομένη στις χώρες υψηλού εισοδήματος, με ποσοστό 25% στη Βρετανία και 34% στις Η.Π.Α. (Poston et al., 2015)

Η παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔΙΙ) αποτελούν σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας. Αυτά τα νοσήματα θεωρούνται πλέον συνηθισμένα και έχουν μεγάλη επίδραση στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στο γενικό ενήλικο πληθυσμό. Τόσο διάφοροι κοινωνικοδημογραφικοί

παράγοντες κινδύνου, όσο και παράγοντες συνδεδεμένοι με τον τρόπο ζωής έχουν εντοπιστεί για αυτές τις ασθένειες, στην παιδική ηλικία, αλλά και στην ενηλικίωση, πολλοί από τους οποίους έχουν μελετηθεί. Επίσης, η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και της πρώιμης μεταγεννητικής περιόδου, μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία στη μετέπειτα ζωή. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο το χαμηλό, όσο και το υψηλό βάρος γέννησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, καρδιαγγειακά νοσήματα και ΣΔΙΙ στη μετέπειτα ζωή. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται από πειραματικές μελέτες σε ζώα. Συνεπώς, προηγούμενες έρευνες υποδηλώνουν ότι τόσο τα περιορισμένα, όσο και τα υπερβολικά θρεπτικά συστατικά στο ενδομήτριο περιβάλλον, μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακές παθήσεις στην παιδική ηλικία καθώς και στην ενήλικη ζωή. (Gaillard, 2015)

Στις δυτικές χώρες, η μητρική παχυσαρκία, στη διάρκεια της κύησης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ένα υπερβολικά θρεπτικό περιβάλλον στη μήτρα. Επί του παρόντος, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις κυοφορούσες εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 30%. (Gaillard, 2015)

Ο Δ.Μ.Σ. του γενικού πληθυσμού έχει αυξηθεί παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ το 2008 εκτιμήθηκε ότι υπήρχαν 300 εκατομμύρια παχύσαρκες γυναίκες. Στη Σουηδία, οι επιπολασμοί υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα πρώτα στάδια της κύησης (συνήθως στο πρώτο τρίμηνο) αυξήθηκαν από 20% και 6% αντίστοιχα το 1992, σε 25% και 13% αντίστοιχα, το 2013. Στις Η.Π.Α., το διάστημα 2011 – 2012, αναφέρθηκε ότι οι έγκυες είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες στα πρώτα στάδια της κύησης σε ποσοστό 53%. (Lindam et al., 2016)

Η γέννηση θνησιγενούς εμβρύου συμβαίνει σε 1/200 γεννήσεις. Στο 1/3 των περιπτώσεων αφορά σε μικρά για την ηλικία κύησης ή ελλειποβαρή νεογνά (Small for Gestational Age, SGA). Το ποσοστό αυτό εμφανίζεται σταθερά από το 2000 και έπειτα, γεγονός το οποίο αποδίδεται, εν μέρει, στα αυξανόμενα ποσοστά μητρικής παχυσαρκίας και την αυξανόμενη ηλικία στην οποία μία γυναίκα τεκνοποιεί. (Βραχνής και συν., 2014) Οι Bodnar et al. (2015) ανέφεραν ότι, έως το 2015, σε παγκόσμιο επίπεδο, εμφανίζονται ετησίως 3,2 εκατομμύρια ενδομήτριοι θάνατοι, οι οποίοι ισοδυναμούν σχεδόν με το ετήσιο σύνολο των πρώιμων νεογνικών θανάτων (3 εκατομμύρια) και είναι περισσότερες από τον ετήσιο αριθμό των θανάτων από HIV/AIDS (1,8 εκατομμύρια). Ο ενδομήτριος θάνατος είναι συχνότερος στις περιοχές του κόσμου με χαμηλό εισόδημα, αλλά παραμένει επίσης ένα σημαντικό

πρόβλημα δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες. Από όλες τις χώρες υψηλού εισοδήματος, τα ποσοστά θνησιμότητας στις Η.Π.Α. και τη Βρετανία είναι μεταξύ των υψηλότερων. Στις Η.Π.Α., το 2006 σημειώθηκαν σχεδόν 26.000 ενδομήτριοι θάνατοι (6,1 ανά 1.000 ζώντα και θνησιγενή βρέφη), ενώ στη Βρετανία, το 2011, σημειώθηκαν περισσότεροι από 3.800 (5,2 ανά 1.000 ζώντα και θνησιγενή βρέφη). (Bodnar et al., 2015)

Σύμφωνα με τους Man et al. (2016), σημειώνονται περίπου 2,6 εκατομμύρια ενδομήτριοι θάνατοι παγκοσμίως, ανά έτος. Το 2013 υπήρξαν 780.000 γεννήσεις στη Βρετανία, από τις οποίες οι 3.300 ήταν θνησιγενείς, ποσοστό που ανέρχεται περίπου σε 4 ανά 1.000 γεννήσεις. Οι παραδοσιακές επιδημιολογικές συσχετίσεις περιλαμβάνουν παράγοντες όπως η ατοκία ή η πολυτοκία, ο αυξημένος Δ.Μ.Σ. και ο GDM (σακχαρώδης διαβήτης της κύησης) της μητέρας, το ιστορικό κολπικής αιμόρροιας στην κύηση και η προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Οι έγκυες ηλικίας άνω των 40 ετών διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού ενδομητρίου θανάτου. Ενώ αυτές οι συσχετίσεις είναι σημαντικές, η πλειοψηφία εκδηλώνεται σε επίτοκες χωρίς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου. (Man et al., 2016) Οι διαφορές στις εκτιμήσεις του αριθμού των ενδομήτριων θανάτων ετησίως ίσως μπορούν να αποδοθούν στην αιτία που αναφέρθηκε παραπάνω, δηλαδή στο γεγονός ότι, σε κάθε έρευνα, οι μελετητές χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια.

Στις Η.Π.Α., η θνησιγένεια, κατά τη διάρκεια κύησης άνω των 20 εβδομάδων, αφορά σε 5 – 6 ανά 1.000 τοκετούς και ο επιπολασμός της είναι, αρκετές φορές, υψηλότερος σε χώρες με χαμηλότερα εισοδήματα. Είναι καταστροφική για τις οικογένειες και επηρεάζει ουσιαστικά την ψυχική υγεία των γονέων, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο συνολικός επιπολασμός του ενδομητρίου θανάτου έχει μειωθεί, αλλά το κέρδος αυτό περιορίζεται, σε μεγάλο βαθμό, σε μεταγενέστερες θνησιγένειες (δηλαδή ≥ 28 εβδομάδων) και αποδίδονται σε βελτιώσεις στη μαιευτική φροντίδα και την πρόληψη των επιπλοκών στη διάρκεια του τοκετού. Ο επιπολασμός πρωιμότερων θνησιγενειών (δηλαδή < 28 εβδομάδων), που αποτελούν περίπου το ήμισυ όλων των θνησιγενειών, δεν έχει μειωθεί. Έχουν εντοπιστεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για αυτή τη θνησιμότητα, όπως η παχυσαρκία, η ατοκία και η μαύρη φυλή, αλλά, σε γενικές γραμμές, οι γνώσεις σχετικά με τα αίτια και τον τρόπο πρόληψής τους παραμένουν περιορισμένες. (Carmichael et al., 2015)

Μία ανάλυση 96 δημοσιευμένων μελετών ανέφερε ότι οι περισσότερες περιπτώσεις εμβρυϊκού ενδομήτριου θανάτου σε χώρες υψηλού εισοδήματος αποδίδονται σε υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία των μητέρων, παρά σε άλλους γνωστούς παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, του χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης της μητέρας ή της προχωρημένης ηλικίας της. Οι μετα-αναλύσεις ανέφεραν σταθερά αυξήσεις του κινδύνου ενδομήτριου θανάτου κατά 20 – 50% και 60 – 100% μεταξύ των υπέρβαρων γυναικών ($\Delta.M.\Sigma. = 25 - 29,9$) και παχύσαρκων ($\Delta M\Sigma \geq 30$), αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, ο ενδομήτριος θάνατος αποτελεί μία ετερογενή κατάσταση και οι οδοί με τις οποίες η παχυσαρκία οδηγεί σε θνησιμότητα παραμένουν ασαφείς. (Bodnar et al., 2015)

Οι Edelson et al. (2016) εκτιμούν ότι η παχυσαρκία επηρεάζει το 30% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις Η.Π.Α., με το ήμισυ όλων των εγκύων να είναι παχύσαρκες. Από τις παχύσαρκες κυοφορούσες, οι παθολογικά παχύσαρκες, με $\Delta.M.\Sigma. 40 \text{ kg/m}^0$ κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20%. Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μεγάλο αριθμό επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του GDM, υπερτασικών διαταραχών, αποτυχημένης εκκίνησης ωδινών και καισαρική τομή. Η παθολογική παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας του εμβρύου, που εκτιμάται ότι είναι σχεδόν διπλάσιος από αυτόν που συναντάται στο γενικό πληθυσμό. (Edelson et al., 2016)

Οι Fuchs et al. (2017) διαπιστώνουν ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται δραματικά τα τελευταία 30 έτη, ειδικά στη Βόρεια Αμερική. Αυτή η κατάσταση περιγράφεται πλέον ως επιδημία και έχει συσχετιστεί με αρνητικές εκβάσεις για την υγεία, όπως οι καρδιαγγειακές και μεταβολικές διαταραχές, η εμφάνιση ορισμένων τύπων καρκίνου, καθώς και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων. Ο αντίκτυπος της παχυσαρκίας στο προσδόκιμο επιβίωσης είναι σημαντικός: στους μη καπνιστές Αμερικανούς, η παχυσαρκία σε ηλικία 40 ετών συνδέεται με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 7,1 έτη για τις γυναίκες και 5,8 έτη για τους άντρες. (Fuchs et al., 2017)

Στις ΗΠΑ, ο προϋπάρχων ΣΔΙ, ο ΣΔΙΙ και ο GDM περιπλέκουν περίπου το 10% όλων των κύσεων. Ενώ όλοι οι τύποι σακχαρώδη διαβήτη αυξάνονται, υπήρξε δυσανάλογη αύξηση του διαβήτη, ο οποίος προϋπάρχει της κύησης, σε νεαρές γυναίκες. Σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες, οι ασθενείς με GDM διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να ολοκληρωθεί ο πρώτος τοκετός με καισαρική τομή, κίνδυνο

προεκλαμψίας, νεογνού βάρους γέννησης >90%, δυστοκίας ώμων και τραυματικού τοκετού. Ομοίως, εκείνες με προϋπάρχοντα διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και συγγενών ανωμαλιών, έναντι των μη διαβητικών. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Στον Καναδά, το ποσοστό παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας αυξήθηκε από 16% το 1997 σε 23,9% το 2009 (αύξηση της τάξης του 50%), ενώ η αύξηση ήταν 82% την ίδια περίοδο στη Γαλλία, από 8,3% σε 15,1%. Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και στις εγκύους: το 2009, το 16% των γυναικών που ξεκίνησαν μία κύηση στον Καναδά ήταν παχύσαρκες, σε σύγκριση με το 9,9% στη Γαλλία. Συνεπώς, η παχυσαρκία φαίνεται να είναι περισσότερο μακροχρόνια και διαδεδομένη στον Καναδά, συγκριτικά με τη Γαλλία. Η επέκταση αυτή συνδέεται με μία γενική τάση αύξησης της παχυσαρκίας, αλλά και αύξηση της ηλικίας τεκνοποίησης τα τελευταία έτη. Πράγματι, η παχυσαρκία αυξάνεται παράλληλα με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. (Fuchs et al., 2017)

Στη Γερμανία, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας μεταξύ των νέων γυναικών αυξήθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2013, το 9,6% όλων των γυναικών μεταξύ 18 και 29 ετών ήταν παχύσαρκες. Στην ηλικιακή ομάδα από 30 έως 39 ετών, ο επιπολασμός αυξάνεται σε 17,9%. Η παχυσαρκία κατηγορίας III ($\Delta.M.S. > 40 \text{ kg/m}^2$) επηρεάζει το 0,9% των γυναικών ηλικίας 18 έως 29 ετών και το 2,3% των γυναικών ηλικίας 30 έως 39 ετών. Σε συνδυασμό, περίπου το ένα τρίτο όλων των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι υπέρβαρες ($25 < \Delta.M.S. < 300 \text{ kg/m}^2$, επιπολασμός μεταξύ 30 και 38%) ή παχύσαρκες. (Mensink et al., 2013; Stubert et al., 2018)

Ο ΣΔΙΙ θεωρήθηκε αρχικά ως νόσος της ενήλικης ζωής. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός του ΣΔΙΙ έχει αυξηθεί στους νέους, ενώ πιθανότατα σχετίζεται με την αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας. Το 2009, από τη μελέτη έρευνας για το σακχαρώδη διαβήτη στη νεολαία (SEARCH for Diabetes in Youth Study), διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό διαβήτη στις ηλικίες 15 – 19 ετών που αποδίδεται στον ΣΔΙΙ στις Η.Π.Α. κυμαινόταν από 5,5% έως 80%, ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα και την περιοχή της χώρας. Με την αύξηση του ΣΔΙΙ στους νέους, αναμένεται αύξηση του αριθμού των κυήσεων που περιπλέκονται από το ΣΔΙΙ. (Klingensmith et al., 2016)

Ο ενδομήτριος θάνατος είναι περισσότερο διαδεδομένος στις περιοχές που δε διαθέτουν αρκετά χρήματα για την υγεία, αλλά αποτελεί επίσης ένα πρόβλημα

δημόσιας υγείας στις περιοχές που διαθέτουν τους ανάλογους πόρους, όπου ο θάνατος του εμβρύου, μετά την 22^η εβδομάδα της κύησης, αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία όλων των περιγεννητικών θανάτων. Τις τελευταίες δεκαετίες, η επίπτωση της θνησιμότητας μειώθηκε με αργό ρυθμό στις περισσότερες χώρες με υψηλού επιπέδου πόρους, με μέση αναλογία κάτω από 5/1.000 και, στη Σουηδία, με 3 – 4/1.000 γεννήσεις. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του ίδιου χρονικού διαστήματος, η επίπτωση της νεογνικής θνησιμότητας μειωνόταν συνεχώς με ταχύτερο ρυθμό. (UNICEF, 2018; Åmark et al., 2018)

Οι λίγες δημοσιευμένες μελέτες, σχετικά με το Δ.Μ.Σ. και τη θνησιγένεια από αιτίες που περιγράφονται, περιέχουν συμπεράσματα που περιορίζονται από μικρά δείγματα και από την εξάρτηση από ιατρικά μητρώα για τον προσδιορισμό της αιτίας θανάτου. (Tennant et al., 2011) Απαιτούνται μεγάλες, εμπειριστατωμένες μελέτες με αιτίες θανάτου που έχουν διατυπωθεί με τυποποιημένο τρόπο και χρησιμοποιούν υψηλής ποιότητας πληροφορίες σχετικά με την παθολογοανατομική εξέλιξη του πλακούντα, την εμβρυϊκή μεταθανάτια εξέταση και τις αναλύσεις για τη μητέρα και το έμβρυο, για την κατανόηση των ειδικών της αιτίας προγνωστικών παραγόντων θνησιγένειας και στρατηγικών πρόληψης μεταξύ παχύσαρκων γυναικών. (Bodnar et al., 2015)

Ο αντίκτυπος της παχυσαρκίας στο προσδόκιμο επιβίωσης είναι σημαντικός: στους μη καπνιστές Αμερικανούς. Η παχυσαρκία σε ηλικία 40 ετών συνδέεται με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 7,1 έτη για τις γυναίκες και 5,8 έτη για τους άνδρες. (Fuchs et al., 2017)

Η παχυσαρκία της εγκύου είναι ένας από τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται τροποποίηση. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αυξάνεται στις περισσότερες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Σουηδίας (NCD Risk Factor Collaboration, 2016). Στις Η.Π.Α., περισσότερο από το 30% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι παχύσαρκες και πάνω από το 50% είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, το 30 – 37% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. (EURO-PERISTAT, 2010; Hales et al., 2018; Åmark et al., 2018)

Οι Aune et al. (2014) επισημαίνουν, στη δική τους μετα-ανάλυση, ότι οι ομάδες γυναικών που δέχονται να συμμετάσχουν σε μελέτες και, αργότερα, οι ομαδοποιήσεις αυτών των μελετών για εξαγωγή γενικότερων συμπερασμάτων

υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Είναι πιθανό ότι επεμβαίνουν συγχυτικοί παράγοντες που οφείλονται σε άλλους παράγοντες κινδύνου, ένα πρόβλημα που θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει τις παρατηρούμενες συσχετίσεις. Οι περισσότερες μελέτες προσαρμόζονται για διαπιστωμένους συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας, ο αριθμός τεκνοποιήσεων και το κάπνισμα, και τα αποτελέσματα, σε αναλύσεις υποομάδων μετά από αυτές τις προσαρμογές, είναι όμοια. Υπήρχαν όμως κάποιες ενδείξεις μεροληψίας στην ανάλυση της θνησιγένειας. Αυτό φάνηκε να εξηγείται από μία πολύ μεγάλη μελέτη στις Η.Π.Α. (στην πολιτεία του Μισσούρι, με συνδεόμενα με τη μητέρα δεδομένα κοόρτης, που περιείχαν γεννήσεις από το 1978 έως το 1997) που συνεισέφερε περισσότερο από το 51% του συνολικού αριθμού των θνησιγενειών και που βρήκε ασθενέστερη συσχέτιση, σε σύγκριση με τη συνολική συνοπτική εκτίμηση. Όταν αποκλείστηκε αυτή η μελέτη, δεν υπήρχαν πλέον τεκμήρια μεροληψίας. Η ετερογένεια ήταν μάλλον υψηλή σε όλες τις αναλύσεις, αλλά αυτό φαίνεται να συνδέεται με διαφορές στο μέγεθος των εκτιμήσεων των επιδράσεων μεταξύ μελετών και όχι με την έλλειψη συσχέτισης. Είναι πιθανό ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της θνησιγένειας θα μπορούσαν να έχουν συμβάλει στις χαμηλότερες συνοπτικές εκτιμήσεις, σε μελέτες από τη Βόρεια και Λατινική Αμερική, σε σύγκριση με τις Ευρωπαϊκές. Ορισμένες από τις μελέτες από τη Βόρεια και τη Λατινική Αμερική όρισαν τη θνησιγένεια ως εμβρυϊκό θάνατο μετά από τουλάχιστον 20 ή 22 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης, ενώ οι ευρωπαϊκές μελέτες τείνουν να χρησιμοποιούν την ολοκλήρωση περισσότερων ή ίσων με 22, 24 ή 28 εβδομάδες, ως σημεία αποκοπής. Έχει αποδειχθεί ότι ο Δ.Μ.Σ. της μητέρας συνδέεται περισσότερο με το θάνατο του εμβρύου σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης, έναντι των πρώιμων. Όταν οι μελέτες ομαδοποιούνται, σύμφωνα με τον ορισμό της θνησιγένειας και του περιγεννητικού θανάτου, υπάρχει, σε κάποιο βαθμό, ένδειξη για ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των μελετών θνησιγένειας που χρησιμοποίησαν την 28^η εβδομάδα ως σημείο αποκοπής, παρά μεταξύ μελετών που χρησιμοποίησαν σημεία αποκοπής σε προηγούμενα στάδια εγκυμοσύνης. Το ίδιο ισχύει και μεταξύ μελετών για τον περιγεννητικό θάνατο που περιλαμβάνει μόνο τον πρόωρο νεογνικό θάνατο, σε σύγκριση με όλους τους θανάτους νεογνών επιπλέον της θνησιγένειας. Αυτό συμβαδίζει με την ασθενέστερη συσχέτιση που παρατηρήθηκε για το νεογνικό θάνατο, σε σύγκριση με τον πρώιμο νεογνικό θάνατο και τη θνησιγένεια. (Aune et al., 2014)

Ακόμα και στη μετα-ανάλυση των Aune et al. (2014), οι περισσότερες από τις μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτή προέρχονται από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, όπου τα ποσοστά θνησιμότητας των εμβρύων και των βρεφών είναι πολύ χαμηλότερα, συγκριτικά με τις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Έτσι, δεν είναι σαφές εάν τα αποτελέσματα μπορούν να γενικευτούν και για άλλες περιοχές του κόσμου. Μία Αφρικανική μελέτη (Stringer et al., 2011) και δύο μελέτες από την Ασία (Leung et al., 2008) σχετικά με τη θνησιγένεια ήταν σύμφωνες με τα ευρήματα των Ευρωπαϊκών και Βόρειο- και Νοτιοαμερικανικών μελετών. Επιπλέον, μία μικρή μελέτη από τη Γκάνα, η οποία δε μπορούσε να συμπεριληφθεί στην ανάλυση δόσης – απόκρισης της θνησιγένειας (Addo, 2010), και μία μεγάλη συγχρονική μελέτη νεογνικού θανάτου σε 27 χώρες στην υποσαχάρια Αφρική ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο από το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. (Aune et al., 2014)

Έτσι, παρόλο που τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα και απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες κοόρτης από αυτές τις περιοχές, τα τεκμήρια αυτά δεν υποδεικνύουν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές προς την κατεύθυνση αυτών των συσχετίσεων με βάση τη γεωγραφία, για τις περισσότερες από τις εκβάσεις που εξετάστηκαν. (Aune et al., 2014)

ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα έρευνα έχει επικεντρωθεί στην περιγραφή της συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας και του ενδομήτριου θανάτου.

Η παχυσαρκία αποτελεί μία κατάσταση που αυξάνει τις πιθανότητες για ενδομήτριο θάνατο. Η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνεται παγκοσμίως και αντιμετωπίζεται πλέον ως πάθηση. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) την έχει χαρακτηρίσει ως πανδημία. Ο αριθμός των έγκυων γυναικών που έχουν υψηλότερο του φυσιολογικού Δείκτη Μάζας Σώματος αυξάνεται επίσης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση πηγών σχετικά με την παχυσαρκία γενικά, αλλά ειδικά όσον αφορά τη συσχέτισή της με τον ενδομήτριο θάνατο. Παρουσιάζονται, αναλυτικά τόσο για την παχυσαρκία, όσο και για τον ενδομήτριο θάνατο, οι ορισμοί, η παθογένεια, η αιτιολογία, οι παράγοντες κινδύνου, η συμπτωματολογία, οι μέθοδοι διάγνωσης και η κατάλληλη θεραπεία.

Η συγκεκριμένη έρευνα διενεργήθηκε στο χρονικό διάστημα από το Σεπτέμβριο 2018 έως και το Σεπτέμβριο του 2019. Έγινε ανασκόπηση της σχετικής ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας μέσα από διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, όπως Google Scholar, Scopus, Cinahl, Pubmed και Medline κατά τις τελευταίες δεκαετίες (1990 έως 2018).

Τα κριτήρια αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν με βάση τις λέξεις: παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, διατροφή, ενδομήτριος θάνατος, μεταβολικό σύνδρομο, νεογνική θνησιμότητα και βρεφική θνησιμότητα.

Το χρονικό διάστημα της έρευνας περιορίστηκε από το 1970 έως το 2018. Δεν τέθηκαν περιορισμοί στη γλώσσα συγγραφής των κειμένων ή των άρθρων που αναζητήθηκαν.

Τα αποτελέσματα της έρευνας, οδήγησαν στην ανεύρεση δύο ελληνικών πηγών και σαράντα επτά ξενόγλωσσων πηγών. Οι περισσότερες ελληνικές πηγές αφορούσαν, κυρίως, συγγράμματα παθολογίας, μαιευτικής – γυναικολογίας. Αντίθετα, οι ξενόγλωσσες πηγές προέρχονταν από άρθρα, τόσο Ελλήνων, όσο και ξένων ερευνητών, δημοσιευμένα σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Από την παρούσα ανασκόπηση, αναδείχτηκε ο καίριος ρόλος της τροποποίησης του βάρους προ την κύηση, με τη μεταβολή του τρόπου διατροφής και της άσκησης. Οδηγεί σε μείωση των επιπλοκών τόσο στη μητέρα, όσο και το νεογνό, πριν την εγκυμοσύνη, στη διάρκεια, τη λοχεία, αλλά και τη μετέπειτα ζωή της μητέρας και του εμβρύου.

Με αυτόν τον τρόπο, αναγνωρίζονται οι κυήσεις υψηλού κινδύνου και μπορεί να προληφθούν οι επιπλοκές που αφορούν τον ενδομήτριο θάνατο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

Στο τρίτο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην ικανότητα αναπαραγωγής της μητέρας, την πορεία της κύησης, την έκβαση της κύησης, καθώς και τις επιπλοκές που μπορούν να εμφανιστούν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και την περίοδο της λοχείας.

3.1. Αναπαραγωγική ικανότητα

Η υπερινσουλιναιμία που συνδέεται με την παχυσαρκία και η επακόλουθη υπερανδρογοναιμία αυξάνουν τον κίνδυνο για ανωορρηκτικούς κύκλους. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη κύησης είναι μεγαλύτερος στις παχύσαρκες γυναίκες, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Η πιθανότητα σύλληψης εντός ενός έτους μειώνεται ήδη με Δ.Μ.Σ. $26\text{kg}/\text{m}^2$ (89,4% με Δ.Μ.Σ. 20 – $25\text{kg}/\text{m}^2$ έναντι 82,7% με Δ.Μ.Σ. $> 25\text{kg}/\text{m}^2$ $n = 10.903$). Έτσι, η μειωμένη γονιμότητα που σχετίζεται με την αύξηση του Δ.Μ.Σ. δε μπορεί να αποδοθεί μόνο σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. (Stubert et al., 2018)

Μία μελέτη, σχετικά με τις γυναίκες με τακτικές ωορρηξίες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν (μετά τον αποκλεισμό σαλπιγγικών διαταραχών και διαταραχών ανδρογόνων, $n = 3.029$), διαπίστωσε ότι, εντός ενός έτους, το 17% των γυναικών που συμμετείχαν είχε φυσιολογική εγκυμοσύνη που δεν κατέληξε σε αποβολή. Η πιθανότητα σύλληψης μειώθηκε γραμμικά κατά 4% ανά αύξηση βάρους κατά $1\text{kg}/\text{m}^2$, ξεκινώντας από Δ.Μ.Σ. $29\text{kg}/\text{m}^2$. Αυτό το εύρημα παρέμεινε σημαντικό ακόμα και μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, διάρκεια επιθυμίας για τεκνοποίηση, εγκυμοσύνη, κάπνισμα, κινητικότητα σπέρματος) [σχετικός κίνδυνος (HR): 0,96 (0,91 – 0,99)]. (Stubert et al., 2018)

Παρομοίως, η παχυσαρκία είχε αρνητικό αντίκτυπο στο ποσοστό εγκυμοσύνης και το ποσοστό εμφύτευσης μετά από εμβρυομεταφορά, σε αυτόλογη γονιμοποίηση in vitro (IVF). Μία μελέτη σε μητέρα καταγραφής ασθενών στις Η.Π.Α., που ανέλυσε 239.127 κύκλους IVF, έδειξε ότι τα ποσοστά κύησης και τα ποσοστά

εμφύτευσης μειώθηκαν κατά 1% με κάθε αύξηση του Δ.Μ.Σ. κατά 5kg/m². (Stubert et al., 2018)

3.2. Επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης

Με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές του Ινστιτούτου Ιατρικής των Η.Π.Α. (Institute of Medicine, IOM), περίπου το 40% των γυναικών αυξάνουν υπερβολικά το βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις δυτικές χώρες. Οι κατευθυντήριες γραμμές του IOM καθορίζουν τα βέλτιστα ποσοστά αύξησης βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με το Δ.Μ.Σ. της μητέρας και έχουν καθοριστεί με βάση αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης που συνδέουν την αύξηση βάρους κύησης σε διάφορες εκβάσεις στη μητέρα και τους απογόνους. (Gaillard, 2015)

Τόσο οι ανεπτυγμένες, όσο και οι αναπτυσσόμενες χώρες αντιμετωπίζουν αύξηση των πολύπλοκων χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στις χώρες του Συμβουλίου Συνεργασίας του Κόλπου (Gulf Cooperation Council, GCC), στις οποίες έχουν εμφανιστεί δραματικές αλλαγές στην οικονομία και τον τρόπο ζωής κατά τις πιο πρόσφατες γενιές, καθώς και μία δραματική αύξηση της παχυσαρκίας, του διαβήτη, του άσθματος, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και των καρδιαγγειακών παθήσεων. (Al Seaidan et al., 2016)

Ο τρόπος ζωής και οι προσωπικές συμπεριφορές έχουν προταθεί ως σημαντικοί παράγοντες σε αυτήν τη μετάβαση. Η διατροφή, στις χώρες αυτές, έχει αλλάξει από την παραδοσιακή δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε μία δυτική διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε ανθυγιεινά γεύματα γρήγορου φαγητού και ζαχαρούχων ποτών, με χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών. Τα ποσοστά σωματικής αδράνειας είναι πολύ υψηλά. Τα ποσοστά του καπνίσματος είναι υψηλά μεταξύ των ανδρών, αν και δεν είναι τόσο συχνά μεταξύ των γυναικών, αλλά το κάπνισμα με σωλήνα νερού είναι όλο και συχνότερο. (Al Seaidan et al., 2016)

Μαζί με αυτήν την ταχεία μετάβαση από έναν τρόπο ζωής και συμπεριφοράς σε άλλο, υπάρχουν όλο και περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία ότι αυτές οι χρόνιες ασθένειες έχουν ρίζες στην αναπτυξιακή διαδικασία. Οι δυσμενείς πορείες υγείας που εδραιώνονται τόσο νωρίς, μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες, μία έννοια που βασίζεται στη θεωρία της πρώιμης προέλευσης, στο ξεκίνημα της ζωής, της

χρόνιας ασθένειας. Τα χαρακτηριστικά του *in utero* (εντός της μήτρας) περιβάλλοντος, ανεξάρτητα από την γενετική ευαισθησία, επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου που, στη συνέχεια, θέτει το πλαίσιο για την έκφραση των χρόνιων ασθενειών σε όλη τη διάρκεια της ζωής. (Al Seaidan et al., 2016)

Οι *in utero* και νεογνικές αναπτυξιακές περιόδους είναι σημαντικά «κρίσιμα παράθυρα» κατά τα οποία το ταχέως αναπτυσσόμενο έμβρυο και το νεογέννητο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις θρεπτικές, χημικές και ψυχοκοινωνικές τοξίνες. Οι εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων, μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία σε ορισμένα βασικά προβλήματα υγείας των μητέρων και των παιδιών, συμπεριλαμβανομένων δυσμενών αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης, νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων, αλλεργικής ευαισθητοποίησης, αναπνευστικών διαταραχών και παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών. (Al Seaidan et al., 2016)

3.2.1. Ενδομήτριος θάνατος

Η πρόοδος προς την κατεύθυνση της μείωσης του συνολικού αριθμού των ενδομήτριων θανάτων φαίνεται να είναι βραδύτερη από την προβλεπόμενη. Παρά το γεγονός ότι, για ορισμένους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, έχει μειωθεί ο επιπολασμός τους σε πολλές δυτικές χώρες, η αυξανόμενη παχυσαρκία και η μεταστροφή προς μεγαλύτερες ηλικίες τεκνοποίησης γίνονται όλο και συχνότερα οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν οι κλινικοί ιατροί και ενδέχεται να επιβραδύνουν τη μείωση του ποσοστού των ενδομήτριων θανάτων. (Man et al., 2016)

Οι Carmichael et al. (2015) εξέτασαν πάνω από 1,2 εκατομμύρια γεννήσεις στην Καλιφόρνια και παρατήρησαν ότι το αυξανόμενο επίπεδο μητρικής παχυσαρκίας συνδέεται με τον αυξανόμενο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου. Αυξημένοι κίνδυνοι παρατηρήθηκαν σε όλες τις ηλικίες κύησης. Παρατηρήθηκε κάποια ετερογένεια ανά φυλή – εθνικότητα και αριθμό τεκνοποιήσεων, αλλά ποικίλλει ανά ηλικία κύησης. Το πρότυπο των αποτελεσμάτων ήταν κάπως ισχυρότερο όταν περιοριζόταν στους εμβρυϊκούς θανάτους που οφείλονταν σε μαιευτικές αιτίες (που ήταν κυρίως πρόωρος τοκετός και πρόωρη ρήξη υμένων). Αυτά τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε γυναίκες που δεν είχαν υπερτασικές διαταραχές ή διαβήτη. Ωστόσο, η προσθήκη των

γυναικών με αυτές τις παθήσεις στις αναλύσεις είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια πρότυπα αποτελεσμάτων. (Carmichael et al., 2015)

Μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη αρχείων ζωτικών σημείων, στο Τέξας και την Ουάσινγκτον, ανέφερε ότι το αυξανόμενο επίπεδο μητρικής παχυσαρκίας συνδέεται με τον αυξανόμενο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, ιδίως μεταξύ τοκετών, μετά από προσαρμογή για παράγοντες όπως ο αριθμός τεκνοποιήσεων, η φυλή – εθνικότητα και η υπέρταση πριν από την κύηση και ο διαβήτης ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. (Carmichael et al., 2015)

Η παχυσαρκία και ο ενδομήτριος θάνατος είναι πολύπλοκες καταστάσεις και πολλοί δυνητικοί παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στο συσχετισμό τους. Ο ενδομήτριος θάνατος μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες παθήσεις, όπως η ανεπάρκεια του πλακούντα, η πρόωρη έναρξη ωδινών ή η ρήξη των υμένων, η φλεγμονή και οι ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου. Η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει σε οποιοδήποτε από αυτά τα προβλήματα. Επιπλέον, η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της ευαισθησίας όσον αφορά την ανίχνευση των επιπλοκών του εμβρύου από τον εξοπλισμό παρακολούθησης ή την ικανότητα της μητέρας για την ανίχνευση αλλαγών στην κινητικότητα του εμβρύου. (Carmichael et al., 2015)

Στα δεδομένα εξιτηρίου των νοσοκομείων οι πληροφορίες είναι ακόμα πιο περιορισμένες, σε σύγκριση με λεπτομερή ιατρικά αρχεία. Για παράδειγμα, οι Carmichael et al. (2015) έπρεπε να βασιστούν στο αυτοαναφερόμενο βάρος και ύψος πριν την εγκυμοσύνη. Το σφάλμα μέτρησης σε αυτούς τους παράγοντες δεν αναμένεται να ποικίλλει ανάλογα με την έκβαση της εγκυμοσύνης, αλλά αναμένεται να ποικίλλει ανάλογα με το Δ.Μ.Σ., καθώς οι γυναίκες με υψηλότερο Δ.Μ.Σ. είναι πιθανότερο να υποεκτιμούν το βάρος τους. Το σφάλμα αυτό θα ταξινομήσει εσφαλμένα αυτές τις γυναίκες σε κατηγορίες με χαμηλότερο Δ.Μ.Σ., οι οποίες πιθανώς θα συνέβαλαν στην υποεκτίμηση του κινδύνου. (Carmichael et al., 2015)

Η θετική σχέση δόσης – απόκρισης, μεταξύ του αυξανόμενου Δ.Μ.Σ. της μητέρας και του κινδύνου εμβρυϊκού και βρεφικού θανάτου, υποδηλώνει μία υποκείμενη βιολογική σχέση μεταξύ της τάσης συσσώρευσης λίπους της μητέρας και του εμβρυϊκού και βρεφικού θανάτου. Αρκετοί βιολογικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτές τις συσχετίσεις.

Η παχυσαρκία πριν από την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με όλες τις αιτίες ενδομήτριου θανάτου. Μετά το διαχωρισμό των θνησιγενειών, με βάση τυποποιημένες ταξινομήσεις της αιτίας θανάτου και προσαρμογής για συγχυτικούς

παράγοντες, ο υψηλός Δ.Μ.Σ. συνδέθηκε με τη θνησιμότητα που συνοδεύει νόσο του πλακούντα, τη μητρική υπέρταση, τις γενετικές ή δομικές ανωμαλίες του εμβρύου, τις ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου και τις προγεννητικές λοιμώξεις. Ο μητρικός Δ.Μ.Σ. δεν είχε σχέση με τον ενδομήτριο θάνατο λόγω μαιευτικών παθήσεων ή αποκόλλησης του πλακούντα. (Bodnar et al., 2015)

Τα αποτελέσματα των Bodnar et al. (2015) είναι σύμφωνα με τις πολυάριθμες δημοσιευμένες μελέτες, που συσχετίζουν την παχυσαρκία των μητέρων πριν από την εγκυμοσύνη ή την παχυσαρκία σε πρώιμο στάδιο της κύησης, με όλα τα αίτια ενδομήτριου θανάτου. Προηγούμενοι ερευνητές ανέφεραν ότι η παχυσαρκία συσχετίστηκε με τον εμβρυϊκό θάνατο που προκαλείται από την υπέρταση ή τη δυσλειτουργία του πλακούντα, αλλά δε μπορούσαν να σχολιάσουν άλλες αιτίες λόγω μικρών δειγμάτων.

Οι μελέτες σε ομάδες διδύμων και οικογενειών δείχνουν ότι η κληρονομικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ύπαρξη παχυσαρκίας. Οι γενετικοί παράγοντες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τους κινδύνους εμβρυϊκής και βρεφικής θνησιμότητας και υπάρχει κίνδυνος επανεμφάνισης ενδομητρίου θανάτου κατά τη διάρκεια διαδοχικών κυήσεων. Ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες του εμβρυϊκού θανάτου και υπάρχει έντονη οικογενειακή συσχέτιση των μικρών για την ηλικία γέννησης εμβρύων ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (small for gestational age, SGA). Η πρόωρη γέννηση είναι σημαντική αιτία της νεογνικής θνησιμότητας και έχει αποδειχτεί ότι συσσωρεύεται σε οικογένειες. Οι ποσοτικές γενετικές αναλύσεις δείχνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες που προέρχονται από τη μητέρα είναι σημαντικοί για την πρόωρη γέννηση. Επίσης, συγγενείς ανωμαλίες παρατηρούνται συνήθως τόσο στις θνησιγένειες, όσο και τη βρεφική θνησιμότητα και μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες. (Lindam et al., 2016)

Οι αδελφές (όχι ετεροθαλείς) έχουν το 50% περίπου των γονιδιωμάτων τους κοινό και συνήθως ανατρέφονται μαζί. Έτσι, τα αποτελέσματα μίας μελέτης, σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με το μητρικό Δ.Μ.Σ. σε ζεύγη αδελφών που είναι ασύμφωνα για την έκβαση, θα ελέγχονταν για οικογενειακούς παράγοντες (δηλαδή κοινούς γενετικούς και πρώιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες). Σε αυτήν τη μελέτη, με βάση τον πληθυσμό, οι Lindam et al. (2016) ερεύνησαν τις συσχετίσεις μεταξύ του Δ.Μ.Σ. στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και του κινδύνου για ενδομήτριο θάνατο, χρησιμοποιώντας 2 ομάδες αναφοράς: μάρτυρες από

συγκεκριμένο πληθυσμό και μάρτυρες που είναι μεταξύ τους αδελφές. (Lindam et al., 2016)

Σε αυτήν τη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο αυξήθηκε με το υπερβολικό βάρος και την αυξανόμενη παχυσαρκία, τόσο όταν χρησιμοποιούνται μάρτυρες από συγκεκριμένο πληθυσμό ως ομάδα αναφοράς, όσο και όταν χρησιμοποιούνται μάρτυρες που είναι μεταξύ τους αδελφές. Αυτό το ευρήματα δείχνει ότι οι συσχετισμοί μεταξύ Δ.Μ.Σ. και ενδομήτριου θανάτου δεν υπόκειται σε σύγχυση από οικογενειακούς παράγοντες. (Lindam et al., 2016)

Πολλές μελέτες που προηγήθηκαν βρήκαν συσχετισμό μεταξύ υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας της μητέρας και κινδύνων ενδομητρίου θανάτου και βρεφικής θνησιμότητας. Σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση, παρουσιάστηκε συσχέτιση δόσης – απόκρισης μεταξύ Δ.Μ.Σ. και θνησιγένειας, με αυξημένο σχετικό κίνδυνο 24% ανά 5 μονάδες αύξησης του Δ.Μ.Σ. Η αύξηση του βάρους της μητέρας μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης εγκυμοσύνης αυξάνει επίσης τους κινδύνους ενδομήτριου θανάτου και βρεφικής θνησιμότητας. Η απώλεια βάρους, σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο διαβήτη κύησης, γέννησης μεγάλου για την ηλικία κύησης βρέφους και νεογνικής θνησιμότητας. Αυτές οι μελέτες ενισχύουν τη δυνατότητα μίας αιτιώδους σχέσης μεταξύ υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας της μητέρας και κινδύνων ενδομητρίου και νεογνικής θνησιμότητας. (Lindam et al., 2016)

Οι μηχανισμοί πίσω από τις συσχετίσεις μεταξύ μητρικού Δ.Μ.Σ. πάνω από το φυσιολογικό εύρος και ενδομήτριου θανάτου είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί. Η φλεγμονή και η μόλυνση έχουν συσχετιστεί με τον ενδομήτριο θάνατο και η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στην απορύθμιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων και την αύξηση του κινδύνου φλεγμονής, οδηγώντας σε απώλεια εμβρύου. Ο λιπώδης ιστός σε παχύσαρκα άτομα απελευθερώνει κυρίως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (όπως, για παράδειγμα, παράγοντα νέκρωσης όγκου α , ιντερλευκίνη-6, λεπτίνη), ενώ ο λιπώδης ιστός στα αδύνατα άτομα εκκρίνει αντιφλεγμονώδεις αδιποκίνες (αδιπονεκτίνη, μετασηματιστικός αυξητικός παράγοντας β , ιντερλευκίνη-10). Οι ιστοπαθολογικές έρευνες σε πλακούντες έδειξαν υψηλότερο επιπολασμό τόσο της οξείας, όσο και της χρόνιας φλεγμονής του πλακούντα, μεταξύ ενδομήτριων θανάτων. Οι γενετικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ θνησιγένειας και κληρονομικής θρομβοφιλίας. Ένα παράδειγμα είναι μια συνήθης συσχέτιση μεταξύ

ενδομήτριου θανάτου, περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου και αποκόλλησης πλακούντα και ομοζυγωτίας 4G/4G για το γονίδιο υποϊνωδολυτικού αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου, τύπου 1 (hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene, PAI-1). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί επίσης να είναι υπεύθυνες για τον συνδεδεμένο με την παχυσαρκία αυξημένο κίνδυνο αυτόματου, εξαιρετικά πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, η μητρική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους ενδομήτριου θανάτου και νεογνικής θνησιμότητας μέσω του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου και της πρόωρης γέννησης.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν τη βάση μελέτης με μεγάλο πληθυσμό. Η βάση μελέτης περιλάμβανε περισσότερες από 870.000 γεννήσεις γυναικών που έμειναν έγκυες για πρώτη φορά, καταγεγραμμένες σε αξιόπιστα μητρώα υγείας. Το επιδοτούμενο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στη Σουηδία παρέχει σε όλες τις μητέρες ίση πρόσβαση σε προγεννητική φροντίδα και φροντίδα τοκετού δωρεάν. (Lindam et al., 2016)

Οι Lindam et al. (2016) αναφέρουν ότι, στη δική τους μελέτη, οι Δ.Μ.Σ. των μητέρων υπολογίστηκαν από το αυτο-εκτιμημένο ύψος και από το βάρος που μετρήθηκε κατά την πρώτη επίσκεψη προγεννητικής φροντίδας. Το αυτο-εκτιμημένο ύψος τείνει να υπερεκτιμάται και οι διαφορές στο χρόνο μέτρησης βάρους στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης μπορεί να υποεκτιμούν ή να υπερεκτιμούν το Δ.Μ.Σ. κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα καταγράφηκαν προοπτικά και είναι απίθανο να οδηγήσουν σε συστηματική εσφαλμένη ταξινόμηση του Δ.Μ.Σ. μεταξύ περιπτώσεων και μαρτύρων. (Lindam et al., 2016)

Η παχυσαρκία είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για τον GDM, ο οποίος αυξάνει τους κινδύνους του εμβρυϊκού θανάτου πριν από τον τοκετό, της γέννησης μεγάλου για την ηλικία γέννησης βρέφους και της νεογνικής θνησιμότητας λόγω ασφυξίας. (Lindam et al., 2016) Οι ΣΔΙ και ΣΔΙΙ και ο GDM, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει καλός μεταβολικός έλεγχος, είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένες επιπλοκές, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογνό. Αυτές οι κυήσεις μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε δυσμενείς μακροπρόθεσμες μεταβολικές συνέπειες για τους απογόνους, εξαιτίας των επιδράσεων στην ανάπτυξη διαβήτη και παχυσαρκίας. Οι εγκυμοσύνες σε υγιή έφηβα κορίτσια θεωρούνται ήδη υψηλού κινδύνου, λόγω αυξημένων επιπλοκών για τη μητέρα και το έμβρυο/νεογνό. Έτσι, οι εγκυμοσύνες που εμφανίζονται σε έφηβες με ΣΔΙΙ αναμένεται να είναι ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου.

Ωστόσο, παρά τον αυξανόμενο επιπολασμό του παιδικού ΣΔΙΙ, τα δεδομένα για τα ποσοστά και τις εκβάσεις της εφηβικής εγκυμοσύνης σε κορίτσια με ΣΔΙΙ είναι περιορισμένα. Αυτά τα δεδομένα είναι κρίσιμα για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο πρέπει να φροντίζουμε καλύτερα τις νέες μητέρες και τους απογόνους τους. (Klingensmith et al., 2016)

Η μελέτη των Klingensmith et al. (2015) συνοψίζει τη συχνότητα και τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης σε έφηβες και νεαρές ενήλικες με ΣΔΙΙ στη μελέτη των επιλογών θεραπείας για τον ΣΔΙΙ εφήβων και νέων (type 2 Diabetes in Adolescents and Youth, TODAY) και αποκαλύπτει ότι, παρά την καθολική σύσταση για αντισύλληψη ή αποχή, το 10,2% των γυναικών είχε εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια των 3,8 ετών συμμετοχής στη μελέτη. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι έφηβοι και οι νεαρές γυναίκες είχαν δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης, με το 26,4% των κηρίσεων να τελειώνει σε αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο και το 20,5% των ζώντων βρεφών να έχουν μία μείζονα συγγενή ανωμαλία. (Klingensmith et al., 2015)

Ο αυξημένος μητρικός Δ.Μ.Σ. στα 35 – 40kg/m², ακόμα και χωρίς συσχετιζόμενο διαβήτη, αναφέρθηκε πρόσφατα ότι σχετίζεται με ποσοστό ενδομήτριου θανάτου και εμβρυϊκής θνησιμότητας δύο έως τέσσερις φορές υψηλότερο από το αναμενόμενο. Οι μισές από τις συμμετέχουσες στη μελέτη TODAY είχαν Δ.Μ.Σ. >35kg/m² και το 18,6% είχε ΔΜΣ >40kg/m².

Οι Man et al. (2016) παρουσίασαν δημογραφικά ευρήματα από μία μεγάλη σειρά περισσότερων από 1.000 ενδομήτριων θανάτων στο Λονδίνο, για τους οποίους έγινε αυτοψία για να εξεταστούν τα χαρακτηριστικά σε σχέση με την ηλικία κύησης στην οποία συνέβη ο εμβρυϊκός θάνατος, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο, χαρακτηριστικά τα οποία δεν εντοπίζονται από τις παραδοσιακές προσεγγίσεις που βασίζονται σε μητρώα.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης παρέχουν δημογραφικά χαρακτηριστικά ενός αστικού πληθυσμού γυναικών που παρουσιάζονται με ενδομήτριο θάνατο κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης, μεταξύ 2005 και 2013. Αυτός ο πληθυσμός είναι γενικά αντιπροσωπευτικός του συνολικού πληθυσμού θνησιγένειας στη Βρετανία. Τα δεδομένα βασίζονται σε 1.064 αυτοψίες μετά από ενδομήτριο θάνατο, η πλειοψηφία των οποίων ήταν προ του τοκετού με σημαντική ενδομήτρια κατακράτηση μετά τον εμβρυϊκό θάνατο. Υπήρχε μία μικρή αλλά σημαντική περίσσεια αρρένων εμβρύων. Σε σύγκριση με τον εθνικό πληθυσμό γεννήσεων, ο πληθυσμός της μελέτης, που προσήλθε με ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο (intrauterine fetal death – IUFD), ήταν

σημαντικά μεγαλύτερος σε ηλικία, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα. Το ποσοστό μαύρων γυναικών υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερο στον πληθυσμό της μελέτης, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό εγκύων στη Βρετανία, σύμφωνα με τα δημοσιευμένα στοιχεία που δείχνουν ότι ο κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου αυξάνεται στις μητέρες αφρικανικής ή ασιατικής εθνικότητας. Συγκεκριμένα, οι μαύρες γυναίκες ήταν σχετικά πιο πιθανό να έχουν IUFD. Οι γυναίκες στο πληθυσμό της μελέτης ήταν σημαντικά πιο υπέρβαρες και παχύσαρκες, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά στο Δ.Μ.Σ. σε σχέση με το χρόνο ενδομήτριου θανάτου. (Man et al., 2016)

Οι γυναίκες στο πληθυσμό της μελέτης που ήταν πρωτότοκες είχαν αναλογικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν IUFD, ενώ οι γυναίκες με ιστορικό κοιλιακής αιμόρροιας σε πρώιμα στάδια εγκυμοσύνης ή με ινομύματα και εκείνες που είχαν συλλάβει με υποβοηθούμενη σύλληψη είχαν αναλογικά περισσότερες πιθανότητες να υποστούν IUFD. (Man et al., 2016)

Τα δεδομένα των Man et al. (2016) υπογραμμίζουν τον αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, που σχετίζεται με τη μεταβολή των δημογραφικών στοιχείων της μητέρας στη σύγχρονη κλινική πρακτική, δηλαδή τη γήρανση του πληθυσμού των μητέρων, την αύξηση του Δ.Μ.Σ. και την τάση καθυστέρησης της πρώτης κύησης, καθώς και τη σύλληψη με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αυτές οι ομάδες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να αναγνωριστούν και, για να αναπτυχθούν στρατηγικά κατάλληλες παρεμβάσεις για τη μείωση αυτών των θανάτων, η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τέτοιους παράγοντες που προέρχονται από τη μητέρα και όχι απλά στον προσδιορισμό αυτών των συσχετίσεων. (Man et al., 2016)

Η παχυσαρκία αποτελεί συνεισφέροντα παράγοντα στην προεκλαμψία, την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και τη δυσλειτουργία του πλακούντα, ακόμα και απουσία υπέρτασης, που σημαίνει την επέκτασή του ως παράγοντα εμβρυϊκού θανάτου. (Bodnar et al., 2015)

Τέλος, η παχυσαρκία δρα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αυτόματη αποβολή ή ενδομήτριου θανάτου λόγω διαταραχών με τις οποίες αυτή συνδέεται, όπως υπερπηκτικότητα, ορμονικές διαταραχές, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καθώς και μέσω άγνωστων μηχανισμών. Για παράδειγμα, η γνωστή συσχέτιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), αφενός με την παχυσαρκία και αφετέρου με τον κίνδυνο αποβολής, αποτελεί μία από τις πολλές αιτίες. (Alanis et al., 2010)

3.2.2. Υπερτασικές διαταραχές

Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης (Hypertensive disorders of pregnancy, HDP) είναι σημαντικοί δείκτες δυσμενούς εξέλιξης της υγείας της μητέρας και του εμβρύου.

Σύμφωνα με την έρευνα των Fuchs et al. (2017), η παχυσαρκία συσχετίστηκε, τόσο στη γαλλική, όσο και στην καναδική κοόρτη της έρευνάς τους, με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης, προεκλαμψίας, εμβρυϊκού θανάτου, καισαρικής τομής και LGA, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό Δ.Μ.Σ. Ακόμα και αν ο επιπολασμός αυτών των επιπλοκών της εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερος στον Καναδά, συγκριτικά με τη Γαλλία, η σχέση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. και αυτών των εκβάσεων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. (Fuchs et al., 2017)

Και στις δύο κοόρτες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν παρόμοιος με αυτόν που αναμενόταν τόσο στη Γαλλία, σύμφωνα με μία γαλλική περιγεννητική μελέτη το 2010 (9,9%), όσο και στον Καναδά, σύμφωνα με τα δεδομένα για τον καναδικό πληθυσμό (16%). Ωστόσο, οι Fuchs et al. (2017) δε μπορούσαν να υποστηρίξουν ότι κάθε κοόρτη είναι αντιπροσωπευτική της χώρας στην οποία εφαρμόζονται, καθώς αντιπροσωπεύουν εγκυμοσύνες/τοκετούς υψηλού κινδύνου που προέρχονται από κέντρα τριτοβάθμιας φροντίδας. Οι γυναίκες από τη Γαλλία εμφανίζονταν να διατρέχουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με τις γυναίκες από τον Καναδά. Παρόλο που πολλές παχύσαρκες γυναίκες δεν έχουν τακτική ιατρική παρακολούθηση, η εγκυμοσύνη μπορεί να γίνει η χρονική περίοδος κατά την οποία τα χρόνια νοσήματα διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά. Οι παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να έχουν πρόβλημα, αγνοία τους, με χρόνια υπέρταση ή χρόνια διαβήτη και, κατά λάθος, ταξινομούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως έχουσες υπέρταση ή διαβήτη κύησης. (Fuchs et al., 2017)

Το ποσοστό των υπερτασικών επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη ήταν υψηλότερο στον Καναδά, ανεξάρτητα από τις κατηγορίες Δ.Μ.Σ., ενώ το ποσοστό της χρόνιας υπέρτασης ήταν χαμηλότερο στην ίδια χώρα. Και πάλι, η ανεπαρκής παρακολούθηση των μη έγκυων γυναικών, λόγω έλλειψης γενικών ιατρών, μπορεί να συμβάλει στην τεχνητή αύξηση του ποσοστού της εσφαλμένης διάγνωσης της «υπέρτασης κύησης», αντί της πραγματικής χρόνιας υπέρτασης. Το αυξημένο ποσοστό υπέρτασης στην κύηση μπορεί επίσης να σχετίζεται με τη διαφορά στις

διατροφικές συνήθειες, ενώ οι Καναδοί έχουν διατροφικές συνήθειες πλησιέστερες στις αμερικανικές, παρά στις ευρωπαϊκές. (Fuchs et al., 2017)

3.2.3. Προεκλαμψία – Πρόωρος τοκετός

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας, διαβήτη κύησης, ΣΔΙΙ, υπέρτασης κύησης και συγγενών ανωμαλιών. (Aune et al., 2014)

Ο κίνδυνος των σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη διαταραχών αυξάνεται ανάλογα με την αυξανόμενη σοβαρότητα της παχυσαρκίας. Μία διαφορά του Δ.Μ.Σ. κατά 10% πριν την εγκυμοσύνη σχετίζεται με μία τουλάχιστον κατά 10% αλλαγή στο σχετικό κίνδυνο προεκλαμψίας και διαβήτη κύησης, αντίστοιχα. Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αύξηση του κινδύνου άλλων ασθενειών, που σχετίζονται με την κύηση, είναι συνήθως λιγότερο έντονη.

Η προεκλαμψία και οι διαβητικές διαταραχές μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην υγεία των παιδιών. Η αλλαγή του βάρους των μητέρων μεταξύ διαδοχικών κύσεων συσχετίζεται γραμμικά με τους κινδύνους από τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με την παχυσαρκία, υποδηλώνοντας μία αιτιώδη σχέση. (Johansson et al., 2014)

Επιπλέον, οι παχύσαρκες γυναίκες, ακόμα και χωρίς κλινική νόσο, έχουν αυξημένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις, αγγειακή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αλλοιωμένο μεταβολισμό λιπιδίων, μεταβολές παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με προεκλαμψία. Η υπερλιπιδαιμία μπορεί να προκαλέσει μείωση της έκκρισης προστακυκλίνης και αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης του πλακούντα, να μειώσει την αιμάτωση του πλακούντα και να οδηγήσει περαιτέρω σε έμφρακτο και αποκόλληση του πλακούντα σε μεταγενέστερο στάδιο της εγκυμοσύνης.

Η προεκλαμψία σχετίζεται με ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό. Οι διαβητικές διαταραχές αυξάνουν τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και μπορεί να οδηγήσουν σε μακρόσωμα ή μεγάλου βάρους για την ηλικία κύησης έμβρυα (large for gestational age, LGA), που αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμού κατά τη γέννηση. Οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης μίας παχύσαρκης μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των ιατρογενών πρόωρων τοκετών, αλλά οι παχύσαρκες

γυναίκες διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο αυτόματου, εξαιρετικά πρόωρου τοκετού (≤ 27 εβδομάδων). (Johansson et al., 2014)

3.2.4. Σακχαρώδης διαβήτης

Η παχυσαρκία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για τον διαβήτη. Περίπου το 24,5% των γυναικών ηλικίας 20 έως 44 ετών είναι υπέρβαρες και ένα επιπλέον 20% είναι παχύσαρκες, ποσοστό το οποίο μεταφράζεται σε πάνω από 20 εκατομμύρια γυναίκες στις Η.Π.Α. Περίπου το 80% των διαβητικών στο γενικό πληθυσμό είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία έχει αναφερθεί ως κακός προγνωστικός δείκτης σε έγκυες γυναίκες με διαβήτη, αλλά αυτή η σχέση παραμένει ελλιπής.

Ο GDM αποτελεί μία επιπλοκή της εγκυμοσύνης που παρουσιάζεται συνήθως μετά την 24^η εβδομάδα. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης αυξάνεται σε επόμενες εγκυμοσύνες και είναι ένας πρόδρομος δείκτης εμφάνισης ΣΔΠ αργότερα στη ζωή της γυναίκας. Ο GDM είναι πολύ συχνότερος στις παχύσαρκες έγκυες, αφού παρουσιάζεται σε ποσοστό 17%, αλλά μόνο στο 1 – 3% όσων έχουν φυσιολογικό βάρος. Από τις έγκυες με GDM, σε ποσοστό 30% είναι παχύσαρκες. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η διάγνωση του GDM συνδέθηκε θετικά με τον πραγματικό Δ.Μ.Σ., καθώς και με το Δ.Μ.Σ. πριν από την εγκυμοσύνη, την ηλικία και το ιστορικό GDM. Ο αυξημένος Δ.Μ.Σ. συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη γλυκόζη νηστείας και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Με λίγα λόγια, ο διαβήτης και η παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη φαίνεται ότι έχουν συνεργιστική επίδραση στην επιδείνωση των εκβάσεων της εγκυμοσύνης, περισσότερο από την κάθε μία κατάσταση ξεχωριστά. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Στη μελέτη των O'Neil Dudley et al. (2017), οι ανεπιθύμητες εκβάσεις ενισχύθηκαν όταν οι Δ.Μ.Σ. υπερέβησαν τα 30kg/m². Είναι σημαντικό ότι οι παχύσαρκες και νοσηρά παχύσαρκες ομάδες ήταν πιο πιθανό να έχουν ΣΔΠ ή περισσότερο A2GDM, παρά A1GDM. Σε σύγκριση με τις Καυκάσιες γυναίκες, οι Αφρο-Αμερικανές και Ισπανόφωνες εθνοτικές ομάδες είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν Δ.Μ.Σ. >30, ενώ οι Ασιάτισσες είχαν λιγότερες πιθανότητες. Οι επιδράσεις της αυξημένης γλυκόζης στο αίμα και του Δ.Μ.Σ. στο αγγειακό σύστημα,

ήταν εμφανείς με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης υπέρτασης και προεκλαμψίας. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Τα αποτελέσματα των O'Neil Dudley et al. (2017) συσχετίζονται με παρόμοιες έρευνες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Το 2015, μία μελέτη, βάσει ιατρικού μητρώου από τη Φινλανδία, έδειξε ότι οι γυναίκες με Δ.Μ.Σ. ≥ 30 διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με τη γέννηση. Η παθοφυσιολογία του διαβήτη και της παχυσαρκίας από κοινού γίνεται ολοένα και περισσότερο κατανοητή. Όπως διαπιστώθηκε από τους Bozkurt et al. το 2015, ένα αυξημένο επίπεδο γλυκόζης νηστείας και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με αυξημένο Δ.Μ.Σ. Αυτό υποστηρίζει την ιδέα ότι ο αυξημένος Δ.Μ.Σ. είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην πρόωρη, και πιθανώς σοβαρότερη, εμφάνιση του GDM στην κύηση. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Ομοίως, οι Catalano et al. έδειξαν σημαντική διαφορά στο βάρος γέννησης για μητέρες παχύσαρκες έναντι μη παχύσαρκων με GDM. Σημαντική διάκριση ήταν η χρήση του Δ.Μ.Σ. $>33\text{kg/m}^2$ ως οριακή τιμή παχυσαρκίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιήσει ποικίλα κριτήρια για να χαρακτηρίσουν και να διαστρωματώσουν την παχυσαρκία κατά την εγκυμοσύνη. Έχουν οριστεί ως κριτήρια το βάρος προ-εγκυμοσύνης (αυτοαναφερόμενο και κλινικά σημειωμένο), ο Δ.Μ.Σ. κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη, ο Δ.Μ.Σ. κατά το χρόνο της από του στόματος δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης και ο Δ.Μ.Σ. κατά τον τοκετό. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Συνοπτικά, η μητρική παχυσαρκία ήταν συντριπτικά παρούσα σε τρεις από τις τέσσερις γυναίκες με ΣΔ κατά τον τοκετό. Από την άποψη της προληπτικής ιατρικής, ο αυξημένος επιπολασμός της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας στις ομάδες υψηλότερου Δ.Μ.Σ. είναι χρήσιμος, για να ενημερώνονται οι γυναίκες με ΣΔ και να ξεκινήσουν έναν τρόπο ζωής με τροποποιήσεις, βάσει ιατρικών συμβουλών, για να μετριάσουν τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (NHIS), οι Η.Π.Α. έχουν ποσοστό θνησιμότητας νεογνών 5,8 ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων από το 2014. Ωστόσο, η μελέτη των O'Neil Dudley et al. (2017) έδειξε ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας 12 ανά 1.000 γεννήσεις. Ένα υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας νεογνών μεταξύ παχύσαρκων διαβητικών υπογραμμίζει τον αντίκτυπο που έχει η παχυσαρκία στις διαβητικές γυναίκες και τους απογόνους τους σε όλη τη διάρκεια της κύησης και του περιγεννητικού διαστήματος.

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδέονται θεμελιωδώς με τις αιτίες που μπορούν να αποφευχθούν, εδραιώνουν την ανάγκη για περαιτέρω μείωση της παχυσαρκίας πριν από τη σύλληψη και την αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μέτρων. (O'Neil Dudley et al., 2017)

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο προάγγελος της προεκλαμψίας ή της υπέρτασης της κύησης στις παχύσαρκες γυναίκες είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή η διαταραχή συναντάται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο συχνά συνοδεύει την παχυσαρκία και οδηγεί σε αθηροσκληρωτικές βλάβες. Αυτό εξηγεί και τα υψηλότερα ποσοστά υπέρτασης και προεκλαμψίας στις γυναίκες αυτές. Άλλωστε, η υπερτασική νόσος συνδέεται με την παχυσαρκία και στις μη έγκυες γυναίκες. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Οι έγκυες γυναίκες που επηρεάζονται από παράγοντες μεταβολικού κινδύνου, όπως η αυξημένη ικανότητα συσσώρευσης λιπώδους ιστού και η δυσλιπιδαιμία, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες που εισέρχονται στην εγκυμοσύνη ως παχύσαρκες, οδηγούνται σε επιπλοκές όπως ο GDM, η προεκλαμψία, τα υψηλά ποσοστά υπέρτασης στην εγκυμοσύνη, η ολοκλήρωση του τοκετού με καισαρική τομή, η γέννηση υπέρβαρων ή LGA εμβρύων, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, οι ουρολοιμώξεις και ο ενδομήτριος ή νεογνικός θάνατος. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013; Al Wattar et al., 2016) Στη Βρετανία, βρέθηκε ότι αυτές οι επιπλοκές συμβαίνουν σε μία στις πέντε περίπου έγκυες που είναι παχύσαρκες. (Al Wattar et al., 2016)

Μακροπρόθεσμα (>10 έτη), ο Δ.Μ.Σ. >25kg/m² προ της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιακής νόσου. Μία αύξηση του βάρους κύησης άνω των 15kg αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας μετάπειτα στη ζωή. (Stubert et al., 2018)

3.2.5. Συγγενείς ανωμαλίες

Η παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με την αύξηση των συγγενών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων των ατελειών του κεντρικού νευρικού συστήματος, του γαστρεντερικού και της σχιστίας της υπερώας, γνωστή ως λυκόστομα. Μία μελέτη κατέγραψε βελτίωση των μητρικών και νεογνικών εκβάσεων μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Αν και δεν παρατηρήσαμε συσχέτιση του Δ.Μ.Σ. $\geq 35\text{kg/m}^2$ με αύξηση συγγενών ανωμαλιών ή θανάτων εμβρύου σε σύγκριση με το μητρικό

$\Delta\text{M}\Sigma < 35\text{kg/m}^2$, αυτό μπορεί να οφείλεται σε μικρούς αριθμούς εγκυμοσύνης. (Klingensmith et al., 2015)

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και θανάτου λόγω εμβρυϊκών ανωμαλιών μπορεί να αποδοθεί στις υποκείμενες θρεπτικές ή μεταβολικές εκτροπές των παχύσαρκων γυναικών, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης φυλλικού οξέος ή/και της διαταραχής της ρύθμισης της γλυκόζης. Μία εναλλακτική αιτία είναι ότι η προγεννητική διάγνωση ανωμαλιών με υπερηχογράφημα είναι λιγότερο ευαίσθητη σε παχύσαρκες γυναίκες. (Bodnar et al., 2015)

Το εύρημα των Bodnar et al. (2015) ότι οι παχύσαρκες γυναίκες βρισκόταν σε υψηλότερο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου λόγω ανωμαλιών του ομφάλιου λώρου ήταν αναπάντεχο. Δεν έχουν εντοπιστεί αρκετά στοιχεία σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, ώστε να βοηθήσουν να κατανοηθεί αυτό το αποτέλεσμα. Σε μία μεγάλη μελέτη στη Φινλανδία, ο Δ.Μ.Σ. >25 της μητέρας, συσχετίστηκε με έναν αληθή ομφάλιο κόμβο, αλλά οι περιπτώσεις δε διαχωρίστηκαν σε γέννηση ζώντος ή νεκρού εμβρύου και τα αποτελέσματα δεν προσαρμόστηκαν για συγχυτικούς παράγοντες. Εάν η παχυσαρκία αποτελεί πραγματικό παράγοντα κινδύνου για ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, τότε η περαιτέρω διερεύνηση αυτής της σχέσης μπορεί να δώσει μία εικόνα για συνθήκες που γενικά θεωρούνται απρόβλεπτες και ανεξήγητες. (Bodnar et al., 2015)

Όλες αυτές οι καταστάσεις, αλλά κυρίως οι συγγενείς ανωμαλίες, έχουν συσχετιστεί έντονα με τον κίνδυνο εμβρυϊκού και βρεφικού θανάτου. Ωστόσο, οι Aune et al. (2014) διαπίστωσαν ότι, αποκλείοντας τις περιπτώσεις προεκλαμψίας και διαβήτη, οι συγγενείς ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν μόνο το 5% των ενδομήτριων θανάτων των παχύσαρκων. Έτσι, ίσως εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί. Έχει προταθεί ότι οι λεπτότερες γυναίκες είναι σε θέση να αναγνωρίζουν καλύτερα τις μειωμένες κινήσεις του εμβρύου, οι οποίες μπορεί να προηγηθούν των διαφόρων μορφών εμβρυϊκού θανάτου.

Πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι οι μαιευτικές επιπλοκές (29,3%) και οι ανωμαλίες πρόσφυσης ή σχήματος του πλακούντα (23,6%) αποτελούν τις συχνότερες αιτίες ενδομήτριου θανάτου. Μία μελέτη ανέφερε αύξηση κατά 5 φορές του κινδύνου ενδομήτριου θανάτου εξαιτίας δυσλειτουργίας του πλακούντα μεταξύ παχύσαρκων γυναικών, αλλά λίγες μελέτες είχαν στατιστική ισχύ, επαρκή συλλογή πληροφοριών ή συνδυασμό των δύο για να αναλύσουν αυτές τις συσχετίσεις ανάλογα με τις αιτίες

θανάτου. Συνεπώς, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται.

Γενικά, οι συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν τον ενδομήτριο θάνατο και τη βρεφική θνησιμότητα, είναι συχνότερες στις εγκυμοσύνες των παχύσαρκων γυναικών. (Lindam et al., 2016)

3.2.6. Καισαρική τομή

Όσον αφορά την καισαρική τομή, οι Fuchs et al. (2017) επιβεβαίωσαν τη γνωστή σχέση με την παχυσαρκία. Τα χαμηλότερα ποσοστά, που συναντώνται στον Καναδά, θα μπορούσαν να σχετίζονται με μεγαλύτερη εμπειρία στη διαχείριση παχύσαρκων ασθενών που θα οδηγούσε σε μείωση των ποσοστών επιλογής της καισαρικής τομής με την ένδειξη της παχυσαρκίας. Και στις δύο ομάδες, η παχυσαρκία κατηγορίας ΙΙ επέφερε διπλό κίνδυνο για καισαρική τομή, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό Δ.Μ.Σ. (Fuchs et al., 2017)

Σε μία γερμανική αναδρομική μελέτη 8.379 γυναικών, οι παχύσαρκες έγκυες εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά GDM, ενώ επιπλέον είχαν μεγαλύτερη διάρκεια τοκετού (αύξηση μέσης διάρκειας τοκετού κατά δύο ώρες) και χαμηλότερα ποσοστά φυσιολογικού τοκετού σε σχέση με έγκυες φυσιολογικού Δ.Μ.Σ. Στις γυναίκες με παχυσαρκία έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό παράτασης κύησης (άνω των 41 εβδομάδων), κάτι το οποίο οδηγεί συχνά σε τεχνητή πρόκληση τοκετού. Στις περισσότερες μελέτες πάντως, το ποσοστό καισαρικών τομών στις παχύσαρκες γυναίκες αγγίζει το διπλάσιο σε σχέση με τις μη παχύσαρκες. Οι πιθανοί λόγοι είναι πολλοί, όπως η παράταση του τοκετού, η LGA, η εμφάνιση εμβρυϊκής δυσχέρειας. Ο διεγχειρητικός κίνδυνος που συνοδεύει μία ενδεχόμενη καισαρική τομή είναι επίσης αυξημένος και αφορά κυρίως σε μαζική αιμορραγία, θρομβώσεις και περιεγχειρητικές λοιμώξεις. Σε πολλές περιπτώσεις, το χειρουργικό τραύμα εμφανίζει αργή επούλωση ή επιμόλυνση. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Επιπλέον, οι γυναίκες με πολύ βαριάς μορφής παχυσαρκία (Δ.Μ.Σ. >50kg/m²) εμφανίζουν με ακόμη μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκές, σε σχέση με τις άλλες παχύσαρκες έγκυες. Με βάση τα αποτελέσματα άλλης έρευνας, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση LGA εμβρύων, GDM, προεκλαμψίας και τιμής στην κλίμακα Apgar στα 5 λεπτά, κάτω από 7, ενώ και τα ποσοστά καισαρικών τομών ήταν μεγαλύτερα. (Alanis et al., 2010)

3.3. Επιπλοκές στη διάρκεια του τοκετού

Οι κίνδυνοι κορυφώνονται κατά τη στιγμή του τοκετού και ισχύουν τόσο για τη μητέρα, όσο και για το βρέφος. Η πιθανότητα φυσιολογικού τοκετού μειώνεται με την αυξανόμενη παχυσαρκία. Παρόλο που οι καισαρικές τομές εκτελούνται συχνότερα σε παχύσαρκες μητέρες, οι προσπάθειες κοιλιακού τοκετού είναι επιτυχείς στο 73% των πρωτότοκων και στο 94% των πολύτοκων. Οι συνθήκες που διέπουν την αυξημένη συχνότητα της καισαρικής τομής περιλαμβάνουν την προεκλαμψία, την εμβρυϊκή δυσφορία, την κεφαλοπυελική δυσαναλογία και την αποτυχία προόδου κατά τις ωδίνες. Ωστόσο, εξαιτίας της μόλυνσης από τραύματα και ανωμαλιών της επούλωσης των πληγών, η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση αυξάνεται επίσης στις παχύσαρκες γυναίκες.

Η επισκληρίδιος αναλγησία είναι συχνά ανεπιτυχής. Η έγκαιρη χορήγηση της επισκληριδίου αναισθησίας μπορεί να είναι επωφελής, διότι, σε περίπτωση που μία επείγουσα καισαρική τομή ενδείκνυται σε μεταγενέστερο στάδιο των ωδινών, αποφεύγει τους κινδύνους που σχετίζονται με τη γενική αναισθησία. (Stubert et al., 2018)

3.4. Επιπλοκές στη λοχεία

Οι επιπτώσεις που αφορούν στην ίδια τη γυναίκα και μετά τον τοκετό είναι σημαντικές. Η υπέρβαρη γυναίκα έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας στη λοχεία. Συγκεκριμένα, για Δ.Μ.Σ. 28kg/m^2 , ο κίνδυνος είναι 1,8 φορές μεγαλύτερος, ενώ για Δ.Μ.Σ. 36kg/m^2 ο κίνδυνος είναι 2,8 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν Δ.Μ.Σ. κάτω από 25kg/m^2 . (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Συχνά αναφέρεται δυσκολία στην έναρξη θηλασμού και τη συνέχισή του για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα. Αυτό οφείλεται σε μη καλή ανταπόκριση έκκρισης της προλακτίνης, στο μηχανικό ερέθισμα του θηλασμού. Άλλες αρνητικές επιπτώσεις είναι ο κίνδυνος παρατεταμένης νοσηλείας μετά τον τοκετό και άλλων επιπλοκών στο στάδιο της λοχείας, όπως λοιμώξεις και πνευμονική εμβολή. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Σε περίπτωση εμφάνισης GDM, οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν στο μέλλον ΣΔΠ συχνότερα από τις υπόλοιπες γυναίκες. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ/ΝΕΟΓΝΟ

Στο τέταρτο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται οι επιπτώσεις της μητρικής παχυσαρκίας στην υγεία του εμβρύου και του νεογνού.

4.1. Επιπλοκές στο νεογνό/έμβρυο

Η έρευνα σχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) της μητέρας και βρεφικής θνησιμότητας δεν έχει δώσει συνεπή αποτελέσματα. Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις διαφωνούν σχετικά με το εάν τα βρέφη των υπέρβαρων μητέρων (Δ.Μ.Σ. 25,0 – 29,9) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο και μόνο μία από αυτές τις μετα-αναλύσεις διερεύνησε κινδύνους κατά τη νεογνική περίοδο. Άλλες μελέτες διαφωνούν σχετικά με το εάν υπάρχουν διαφορές μεταξύ εθνικοτήτων. Η παχυσαρκία της μητέρας είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο βρεφικών θανάτων λόγω συγγενών ανωμαλιών, αλλά η έρευνα σχετικά με τις συσχετίσεις με άλλες συγκεκριμένες αιτίες της παιδικής θνησιμότητας είναι σπάνια. (Johansson et al., 2014)

Η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για μία ποικιλία ανεπιθύμητων εκβάσεων του εμβρύου. Μία μετα-ανάλυση, βασισμένη σε δημοσιευμένα αποτελέσματα από 9 μελέτες παρατήρησης, έδειξε ότι οι μη προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανότητας εμβρυικού θανάτου ήταν 1,47 και 2,07 μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων εγκύων γυναικών, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις εγκύους κανονικού βάρους. Όταν αυτή η μετα-ανάλυση περιορίστηκε σε μελέτες στις οποίες πραγματοποίησαν προσαρμοσμένες αναλύσεις, τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν ουσιαστικά. Σύμφωνα με αυτή τη μετα-ανάλυση, μία μελέτη ανάμεσα σε 1857.822 μεμονωμένες γεννήσεις στη Σουηδία έδειξε ότι υψηλότερος ΔΜΣ στη μητέρα κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου και περιγεννητικής θνησιμότητας, ιδιαίτερα μεταξύ των γεννήσεων 37 έως 42 εβδομάδων κύησης. (Gaillard, 2015)

Μία κοόρτη, σε εθνικό επίπεδο, περισσότερων από 1,8 εκατομμυρίων νεογνών έδωσε την ευκαιρία στους Johansson et al. (2014) να δοκιμάσουν την υπόθεση ότι το υπερβολικό βάρος της μητέρας και η παχυσαρκία σχετίζονται με τη βρεφική, νεογνική και μετανεογνική θνησιμότητα. Δεδομένου ότι ο Δ.Μ.Σ. της μητέρας συνδέεται θετικά με τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, οι Johansson et al. (2014) ήθελαν επίσης να διερευνήσουν αυτές τις συσχετίσεις που έχουν διαστρωματωθεί ως πρόωρες και γεννήσεις μετά από φυσιολογικό διάστημα κύησης. Τέλος, μελέτησαν εάν το υπερβολικό βάρος της μητέρας και η παχυσαρκία συνδέονται με συγκεκριμένες αιτίες θανάτου των βρεφών. (Johansson et al., 2014)

Οι Johansson et al. (2014) διαπίστωσαν ότι οι κίνδυνοι παιδικής θνησιμότητας αυξήθηκαν ανάλογα με το Δ.Μ.Σ., μεταξύ των υπέρβαρων και των παχύσαρκων γυναικών. Η συσχέτιση μεταξύ υπέρβαρου της μητέρας και βρεφικής θνησιμότητας ήταν μέτρια. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις περισσότερες, αλλά όχι όλες, τις μελέτες που έκαναν συσχέτιση μόνο μεταξύ μητρικής παχυσαρκίας (και όχι υπέρβαρου) και παιδικής θνησιμότητας. Τα δεδομένα των Johansson et al. (2014) υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση μεταξύ Δ.Μ.Σ. της μητέρας και κινδύνου θνησιμότητας είναι περισσότερο εμφανής στη νεογνική περίοδο, αλλά διαπίστωσαν επίσης ότι ο κίνδυνος της μετανεογνικής θνησιμότητας διπλασιάστηκε στις γυναίκες με βαθμό παχυσαρκίας 2 και 3 ($\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 35$). Ο αυξημένος κίνδυνος βρεφικής θνησιμότητας εξηγείται, κατά κύριο λόγο, από αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε βρέφη που γεννήθηκαν τελειόμηνα (θάνατοι λόγω ασφυξίας κατά τη γέννηση, άλλα νεογνικά νοσήματα και συγγενείς ανωμαλίες) και αυξημένο επιπολασμό πρόωρων τοκετών. (Johansson et al., 2014)

Στην κοόρτη των Johansson et al. (2014), το 24% των γυναικών ήταν υπέρβαρες και το 9% ήταν παχύσαρκες σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Υπό την προϋπόθεση ότι οι συσχετίσεις ήταν αιτιώδεις, οι Johansson et al. (2014) εκτίμησαν ότι το 11% των θανάτων των βρεφών αποδόθηκε στο υπερβολικό βάρος της μητέρας και την παχυσαρκία. Στη Σουηδία, η μείωση του συνολικού ποσοστού βρεφικής θνησιμότητας (0,3%) θα ήταν μικρή εάν όλες οι έγκυες γυναίκες είχαν αποκτήσει κανονικό βάρος, καθώς η παιδική θνησιμότητα είναι χαμηλότερη, σε σύγκριση με πολλές άλλες χώρες. Εκτός από ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών, οι Johansson et al. (2014) εικάζουν ότι οι ομοιόμορφες και δωρεάν προγεννητικές και παιδιατρικές υπηρεσίες υγείας συμβάλλουν στην καλή υγεία των βρεφών. Ωστόσο, ο αριθμός των θανάτων βρεφών που αποδόθηκαν σε μητρικό Δ.Μ.Σ. ≥ 25 ήταν

παρόμοιος με το συνολικό αριθμό των θανάτων των βρεφών λόγω του SIDS κατά την ίδια χρονική περίοδο. (Johansson et al., 2014)

Μία συγκεντρωτική ανάλυση έξι μελετών, που συνέκριναν τα παχύσαρκα άτομα (n = 3.800) με γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (n = 17.146), βρήκαν αυξημένο ποσοστό αποβολής μετά από φυσιολογική σύλληψη (13,6% έναντι 10,7%). (Πίνακας 2)

Παράμετρος	ΔΜΣ 18.5-24.9		ΔΜΣ > 40		Αναπροσαρ μογή (Adjusted)	95% CI
	Επιπολασμός (%)	Επιπολασμός (n/N)	Επιπολασμός (%)	Επιπολασμός (n/N)	OR	
Αποβολή (κύηση ≤20 εβδομάδων)	7.8	257/3302	14.3	51/359	2.49	1.45-4.26
Ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος (>22 εβδομάδων κύησης)	0.253	589/233 160	0.559* ¹	82/14 669* ¹	1.86	1.39-2.47
Μεταγεννητική θνησιμότητα (1 ^{ος} χρόνος ζωής)	0.236	2393/1 014 513	0.580	63/10 855	2.44	1.88-3.17
Κλίμακα 5-min APGAR <7	0.538	1254/233 160	1.043* ¹	153/14 669* ¹	1.94	1.63-2.32
Βάρος κατά τη γέννηση >4500 g	2.4	5697/233 160	6.4* ¹	940/14 669* ¹	2.74	2.55-2.95
Πρώωρος τοκετός (22-27 εβδομάδες κύησης)	0.17	1703/1 014 513	0.52	56/10 855	2.91	2.21-3.81
Ασφυξία (κλίμακα 10-min APGAR: 0-3) σε νεογνά > 37 + 0 εβδομάδων κύησης	0.045	431/961 710	0.120	12/9987	3.41	1.91-6.09
Σύνδρομο εισρόφησης μηκονίου	0.45	297/66 463	0.90	28/3105	1.81* ²	1.22-2.67
Νεογνική σήψη	2.06	1367/66 463	3.83	119/3105	1.55* ²	1.28-1.87
Εισαγωγή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών	8.85	5880/66 463	14.46	449/3105	1.38* ²	1.26-1.51
Εγκεφαλική παράλυση	0.189	1487/787 815	0.365	38/10 413	2.02* ³	1.46-2.79

Όπου Δ.Μ.Σ.: δείκτης μάζας σώματος,

CI: διάστημα εμπιστοσύνης,

n: περιπτώσεις ανά υποομάδα,

N: μέγεθος της υποομάδας,

OR: odds ratio, αναλογία πιθανότητας,

5-min/10-min APGAR: 5 λεπτών/10 λεπτών κλίμακα APGAR, επιδόσεις αξιολόγησης νεογνών 5/10 λεπτά μετά τον τοκετό

* 1 Τα δεδομένα αναφέρονται σε Δ.Μ.Σ. >35kg/m²

*2 Αναπροσαρμοσμένος λόγος κινδύνου

*3 Αναπροσαρμοσμένος λόγος κινδύνου

Πίνακας 2. Κίνδυνος αποβολής: εκβάσεις εμβρύων και νεογνών σε σχέση με το Δ.Μ.Σ. της μητέρας. (Stubert et al., 2018)

Παρομοίως, οι καθ' ἑξίν αποβολές ήταν συχνότερες σε παχύσαρκες γυναίκες (0,4% έναντι 0,1%). Μία χρωμοσωμική ανάλυση έδειξε ότι οι αποβολές και οι ενδομήτριοι θάνατοι λόγω χρωμοσωμικών ανωμαλιών εμφανίστηκαν συχνότερα σε παχύσαρκες γυναίκες, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (58% έναντι 37%). Η ηλικία της μητέρας και οι ενδοκρινικές, αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες αποκλείστηκαν ως αιτιολογικοί παράγοντες. (Stubert et al., 2018)

Το υπερβολικό βάρος της μητέρας συνδέεται με ποικιλία κινδύνων για την υγεία του εμβρύου, όπως ενδομήτριος θάνατος, LGA έμβρυα, καθώς και με επιπτώσεις στο νεογνό, όπως μακροσωμία, νεογνικό θάνατο, συγγενείς ανωμαλίες και καρδιομεταβολική νόσο στην ενηλικίωση. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Ο επιπολασμός των εμβρυϊκών δυσμορφιών συσχετίστηκε σημαντικά με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και η αύξηση του κινδύνου ήταν ανεξάρτητη από τον GDM. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013; Stubert et al., 2018)

Αυτή η συσχέτιση εξηγείται κυρίως από συγγενείς ανωμαλίες, ασφυξία κατά τη γέννηση, άλλες νεογνικές νοσηρότητες, σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου του βρέφους (sudden infant death syndrome, SIDS) ή λοιμώξεις. Μία μετα-ανάλυση μεταξύ 18 ερευνών έδειξε ότι η μητρική παχυσαρκία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων συγγενών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων ατελειών του νευρικού σωλήνα, καρδιαγγειακών ανωμαλιών, υπερωισχιστίας (ή λυκοστόματος), υδροκεφαλίας και ανωμαλιών μείωσης των άκρων. (Gaillard, 2015)

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση στη μητέρα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο LGA κατά τη γέννηση. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση μεταξύ 13 μελετών έδειξε ότι, σε σύγκριση με το φυσιολογικό βάρος της μητέρας πριν την κύηση, η παχυσαρκία της μητέρας πριν την κύηση σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο να γεννηθεί ένα LGA βρέφος. Μελέτες που χρησιμοποίησαν λεπτομερέστερες μετρήσεις βάρους της μητέρας και εμβρυϊκής ανάπτυξης έδειξαν ότι ο υψηλότερος Δ.Μ.Σ. της μητέρας πριν από την κύηση

συνδέθηκε με υψηλότερο εκτιμώμενο βάρος εμβρύου από το δεύτερο τρίμηνο και μετά, με ισχυρότερους συσχετισμούς σε μεγαλύτερη ηλικία κύησης. Ειδικότερα, η αύξηση βάρους της μητέρας στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο LGA κατά τη γέννηση. Επιπλέον, πολλές μελέτες ανέφεραν ότι η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη στη μητέρα, συνδέονται με αυξημένους κινδύνους χαμηλής βαθμολογίας στην κλίμακα Apgar, νεογνικής υπογλυκαιμίας και παραπομπής σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών. Πρόσφατα, μία μετα-ανάλυση πολλαπλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών έδειξε ότι οι παρεμβάσεις διατροφής και φυσικής δραστηριότητας, που αποσκοπούν στη μείωση της αύξησης βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να οδηγήσουν σε μικρές μειώσεις στο βαθμό της αύξησης βάρους κατά την κύηση και σε χαμηλότερους κινδύνους ανεπιθύμητων εμβρυϊκών εκβάσεων.

Λιγότερες μελέτες αξιολόγησαν την άμεση επίδραση της μητρικής παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην καρδιαγγειακή και μεταβολική ανάπτυξη του εμβρύου και του πλακούντα. Έχει αποδειχτεί ότι η παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη συνδέεται με μεγαλύτερο βάρος του πλακούντα, αγγειακή δυσλειτουργία του πλακούντα, φλεγμονή του πλακούντα και μεταβολές της δραστηριότητας των μεταφορέων φαρμάκων στον πλακούντα και της μιτοχονδριακής δράσης. Μία μελέτη μεταξύ 1.035 ζευγών μητέρας-βρέφους έδειξε ότι το βάρος του πλακούντα μερικώς μεσολαβεί την επίδραση της παχυσαρκίας της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και της υπερβολικής αύξησης βάρους κατά την κύηση στο βάρος κατά την γέννηση. Ο υψηλότερος Δ.Μ.Σ. της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και η αύξηση βάρους κύησης έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και C-πεπτιδίου στο αίμα ομφάλιου λώρου. Οι συσχετίσεις του Δ.Μ.Σ. της μητέρας και η αύξηση βάρους με τη λεπτομερή εμβρυϊκή και καρδιαγγειακή ανάπτυξη του εμβρύου παραμένουν προς μελέτη. (Gaillard, 2015)

Έτσι, η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση του βάρους κατά την κύηση οδηγούν σε αυξημένους κινδύνους ανεπιθύμητων εκβάσεων του εμβρύου. Συνολικά, η παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με ανεπιθύμητες εκβάσεις για το έμβρυο, σε σχέση με την υπερβολική αύξηση του βάρους της μητέρας κατά την κύηση (Gaillard, 2015)

Εκτός από αυτό, μία μετα-ανάλυση, που περιλαμβάνει 18 μελέτες, ανέφερε τις ακόλουθες αυξήσεις κινδύνου για συγκεκριμένες δυσπλασίες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

Δισχιδής ράχη (n = 863, OR: 2,24 [1,86· 2,69], p <0,001)
Συγγενείς καρδιοπάθειες / ατέλειες στο καρδιακό διάφραγμα (n = 3483, OR: 1,20 [1,09· 1,31], p <0,001)
Ανορεκτική ατρησία (n = 273, OR: 1.48 [1.12· 1.97], p = 0.006)
Υδροκέφαλο (n = 188, OR: 1,68 [1,19· 2,36], p = 0,003) (Stubert et al., 2018).
Αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος
Άλλες ανωμαλίες (υδροκεφαλία, ατρησία πρωκτού, υποσπαδίας, πολυκυστικοί νεφροί, ομφαλοκήλη, διαφραγματοκήλη)
LGA
Μεταβολικό σύνδρομο και αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου στο μέλλον

Πίνακας 3. Οι αυξήσεις κινδύνου για συγκεκριμένες δυσπλασίες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Μόνο ο κίνδυνος γαστροσχισής (gastroschisis) ήταν χαμηλότερος με την παχυσαρκία (n = 379, OR: 0,17 [0,10· 0,30]), p <0,001). Επιπλέον, μία μελέτη κοόρτης, που αξιολόγησε 41.013 εγκυμοσύνες, διαπίστωσε ότι η παχυσαρκία αύξησε τον κίνδυνο οφθαλμικών ανωμαλιών (n = 1 έναντι n = 12). (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013; Stubert et al., 2018)

Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ευαισθησία των υπερήχων μειώθηκε λόγω της παχυσαρκίας και των δυσμενών συνθηκών φυσικής σάρωσης. Η παχυσαρκία οδηγεί σε μειωμένους ρυθμούς αντίχενυσης για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, και στη μη επεμβατική προγεννητική δοκιμή (non-invasive prenatal testing, EIPT). (Stubert et al., 2018)

Σε μία προοπτική μελέτη 24.505 κυήσεων στη Δανία, βρέθηκε διπλάσιο ποσοστό ενδομήτριων και νεογνικών θανάτων σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. άνω του 30kg/m². Η αιτιολογία της αυξημένης εμβρυϊκής θνησιμότητας δεν είναι απόλυτα

ξεκάθαρη, ωστόσο τα περισσότερα περιστατικά αποδόθηκαν σε ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο ή δυσλειτουργία του πλακούντα. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Σε μία αναδρομική μελέτη πρωτοτόκων γυναικών, παρατηρήθηκαν εκτός από υψηλότερα ποσοστά πρόκλησης τοκετού και επείγουσας καισαρικής, αυξημένο ποσοστό LGA εμβρύων. Η μακροσωμία συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσχέρειας (fetal distress), καθώς και επιπλοκών κατά τον τοκετό, όπως αυξημένο κίνδυνο δυστοκίας ώμων, μαιευτικής παράλυσης από κάκωση του βραχιονίου πλέγματος και κατάγματος κλείδας. Επομένως, ο φυσιολογικός τοκετός συχνά είναι δυσχερής, οδηγώντας σε καισαρική τομή. Εκτός από τη μακροσωμία, μπορεί να εμφανιστεί και εμβρυϊκή οργανομεγαλία στο ήπαρ, το πάγκρεας, την καρδιά και τα επινεφρίδια, ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων της ολικής πρωτεΐνης, του γλυκογόνου και του λίπους. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Επίσης, τα νεογνά παχύσαρκων γυναικών έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και ΣΔΙ ή ΣΔΙΙ σε εφηβική ηλικία ή κατά την ενηλικίωση. Σε αυτό το συμπέρασμα, καταλήγουν πολλές μελέτες που έχουν συσχετίσει τη νεογνική παχυσαρκία με εμφάνιση υπερφαγίας, υπερινσουλιαιμίας και μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη κατά την ενήλικη ζωή. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Ο κίνδυνος για IUFD αυξάνεται στις παχύσαρκες, σε σύγκριση με τις γυναίκες με κανονικό βάρος. Μία μετα-ανάλυση υπολόγισε μία προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 1,24 για μία αύξηση Δ.Μ.Σ. κατά 5kg/m². Ενώ ο IUFD σε γυναίκες με ΔΜΣ 20kg/m² παρατηρήθηκε στο 0,4% των περιπτώσεων, ο επιπολασμός του IUFD σε γυναίκες με ΔΜΣ 30kg/m² ήταν 0,59%. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο IUFD προκλήθηκε από ένα συνδυασμό μη φυσιολογικής λειτουργίας του πλακούντα και αρτηριακής υπέρτασης. (Stubert et al., 2018)

Ομοίως, η μητρική παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μεταγεννητικής θνησιμότητας (πρώτο έτος ζωής) που αυξάνεται με την αύξηση του Δ.Μ.Σ. Το αποτέλεσμα ήταν εντονότερο, σε σχέση με τα πρόωρα νεογνά και είχε επίδραση τόσο στην πρόωμη (<28 ημέρες μετά τον τοκετό), όσο και τη μεταγενέστερη θνησιμότητα (>28 ημέρες μετά τον τοκετό). Ακόμα και μετά από αποκλεισμό των γυναικών με ταυτόχρονη συνύπαρξη υπέρτασης και διαβήτη, η συσχέτιση ίσχυε ακόμα. Όταν συγκρίθηκαν οι φυσιολογικού βάρους γυναίκες, έναντι γυναικών με ΔΜΣ >40kg/m², το προσαρμοσμένο OR ήταν 2,24. Οι ερευνητές υπολόγισαν ότι το 11% των θανάτων σχετίζεται με επιπλοκές που προκαλούνται από το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. Έτσι, με ετήσια παιδική θνησιμότητα περίπου 2.400

περιπτώσεων στη Γερμανία, θα μπορούσαν να αποφευχθούν 264 θάνατοι. Μία μελέτη σε αδελφούς επιβεβαίωσε τη σημασία της μητρικής παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου για τον IUFD και τη μεταγεννητική θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τη γενετική προδιάθεση ή τους οικογενειακούς παράγοντες. Παρομοίως, στις γυναίκες με αρχικά φυσιολογικό βάρος, μία αύξηση βάρους $>2\text{kg/m}^2$ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο IUFD και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η απώλεια βάρους από αρχικό ΔΜΣ $>25\text{kg/m}^2$ μείωσε τον κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών μετά τη γέννηση. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου IUFD και της μεταγεννητικής θνησιμότητας. (Stubert et al., 2018)

Εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο ασφυξίας, ο οποίος αντανάκλαται και στους αυξημένους ρυθμούς εγκεφαλικής παράλυσης, οι αιτιολογικοί παράγοντες περιλάμβαναν συγγενείς ανωμαλίες και σύνδρομο αιφνιδίου βρεφικού θανάτου. (Stubert et al., 2018)

Το ποσοστό πρόωρων γεννήσεων, τόσο αυθόρμητων, όσο και ιατρικά ενδεικνυόμενων λόγω των συνθηκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, αυξάνεται στην παχυσαρκία και συμβάλλει στη δυσμενή πορεία των νεογνών. Ο κίνδυνος εμφάνισης ιατρικά ενδεικνυόμενου πρόωρου τοκετού αυξάνεται κυρίως λόγω υπερτασικών και διαβητικών επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω σε ασθενείς με αύξηση βάρους κύησης που είναι πάνω από τις συστάσεις του Ινστιτούτου Ιατρικής των Η.Π.Α., από 5 έως 9kg, από ΔΜΣ $>30\text{kg/m}^2$ (μετα-ανάλυση με $n = 3.892$). Η κατάσταση είναι παρόμοια για την αύξηση βάρους μεταξύ δύο κυήσεων. Σε γυναίκες με ΔΜΣ $<25\text{kg/m}^2$ σε αρχικά στάδια της κύησης, ο κίνδυνος αυτόματης πρόωρης γέννησης (κύησης 32 έως 36 εβδομάδων) αυξάνεται κατά 18%, όταν ο Δ.Μ.Σ. αυξάνεται κατά $>4\text{kg/m}^2$, σε σύγκριση με το αρχικό/βασικό επίπεδο. (Stubert et al., 2018) Αντίθετα, ο κίνδυνος για ελλειποβαρή νεογνά είναι μικρότερος στις παχύσαρκες, σε σχέση με τις υπόλοιπες γυναίκες. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Άλλωστε, η εμβρυϊκή ζωή και η πρώιμη νεογνική περίοδος θεωρούνται καθοριστικές σε μεγάλο βαθμό για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ένα υπεργλυκαιμικό ενδομήτριο περιβάλλον ρυθμίζει την πρόωρη απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Τα θηλυκά νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη κύησης στο μέλλον. Στα πλαίσια αυτού του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, η

παχυσαρκία της μητέρας και η μεγάλη αύξηση του βάρους της κατά την κύηση εμφανίζει θετική συσχέτιση με κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στον απόγονο. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Στα αίτια αυξημένης επίπτωσης συγγενών ανωμαλιών συγκαταλέγονται η δυσκολία υπερηχογραφικής προσπέλασης του εμβρύου, λόγω του αυξημένου στρώματος λίπους, η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα φυλλικού οξέος και ιχνοστοιχείων λόγω παχυσαρκίας και η συνύπαρξη λανθάνουσας μεταβολικής διαταραχής. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

4.2. Επιπλοκές στο παιδί

Τόσο η παχυσαρκία, όσο και η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται να ασκούν επίμονες επιδράσεις σε διάφορες εκβάσεις της παιδικής ηλικίας. (Gaillard, 2015)

Οι μηχανισμοί, στους οποίους βασίζονται οι συσχετίσεις της μητρικής παχυσαρκίας ή η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους με καρδιαγγειακή και μεταβολική νόσο στους απογόνους, δεν είναι ακόμα γνωστοί. Η υπόθεση της υπερβολικής θρέψης του εμβρύου υποδεικνύει ότι η αυξημένη μεταφορά θρεπτικών ουσιών μέσω πλακούντα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, σε παχύσαρκες μητέρες και μητέρες με υψηλά ποσοστά αύξησης του βάρους κατά την κύηση, μπορεί, στη συνέχεια, να επηρεάσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την απόθεση λίπους στο έμβρυο και την ανάπτυξη του υποθάλαμο-ενδοκρινικού συστήματος που ελέγχει την όρεξη και το μεταβολισμό της ενέργειας. Αυτές οι προσαρμογές ενδέχεται να προδιαθέσουν τα άτομα σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιβλαβών εκβάσεων υγείας στη μετέπειτα ζωή τους. (Gaillard, 2015)

Στον **Πίνακα 4**, παρουσιάζονται οι καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπτώσεις κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης, εξαιτίας της μητρικής παχυσαρκίας ή της υπερβολικής αύξησης βάρους κατά την κύηση.

Εκβάσεις για το έμβρυο	Εκβάσεις για τα παιδιά	Εκβάσεις για τους ενήλικες
Θνησιγένεια	Παχυσαρκία	Παχυσαρκία
Νεογνικός θάνατος	Ανεπιθύμητη σύνθεση σώματος	Αυξημένη αρτηριακή πίεση
Συγγενείς ανωμαλίες	Αυξημένη αρτηριακή πίεση	Ανεπιθύμητο προφίλ λιπιδίων
LGA κατά τη γέννηση	Ανεπιθύμητο προφίλ λιπιδίων	Μειωμένη ομοιόσταση ινσουλίνης / γλυκόζης
Νεογνική υπογλυκαιμία	Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής	Πρόωρη θνησιμότητα
Παραπομπή σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών	Διαταραχή της ομοιοστασίας ινσουλίνης / γλυκόζης	

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες εκβάσεις απογόνων, εξαιτίας της παχυσαρκίας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Gaillard, 2015)

Η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση του βάρους κατά την κύηση είναι σύνθετα χαρακτηριστικά. Η παχυσαρκία κατά την κύηση αντανακλά τη θρεπτική κατάσταση της μητέρας, τη συσσώρευση λίπους και τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού, ενώ η αύξηση βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντανακλά επιπρόσθετα την αύξηση του αμνιακού υγρού και την ανάπτυξη του εμβρύου, του πλακούντα και της μήτρας. (Gaillard, 2015)

Η παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη είναι ένας δείκτης της κακής ποιότητας μητρικής διατροφής. Τόσο η πρόσληψη μακροθρεπτικών, όσο και μικροθρεπτικών συστατικών που συνδέονται με μία δυτική διατροφή μπορεί να επηρεάσει την καρδιαγγειακή και μεταβολική ανάπτυξη του εμβρύου, μέσω επιρροών στη μεταφορά μέσω του πλακούντα και, στη συνέχεια, την εναπόθεση λίπους στους απογόνους, τη λειτουργία των λιποκυττάρων, της παγκρεατικής λειτουργίας και της προτίμησης σε τρόφιμα. Μία μελέτη μεταξύ 585 μητέρων και των παιδιών τους έδειξε ότι μία μητρική διατροφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και ζάχαρη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας. Επίσης, αρκετές μελέτες πρότειναν ότι η χαμηλή πρόσληψη λιπαρών ω-3 οξέων και υψηλή ω-6 λιπαρών οξέων και τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στους απογόνους. Μία μελέτη μεταξύ των 906 ζευγών μητέρων-παιδιών έδειξε ότι ο υψηλότερος μητρικός διαιτητικός γλυκαιμικός δείκτης και το γλυκαιμικό φορτίο νωρίς στην εγκυμοσύνη, αλλά όχι αργότερα στην εγκυμοσύνη, συσχετίστηκαν με υψηλότερη μάζα λιπώδους

ιστού στην παιδική ηλικία. Μία μελέτη μεταξύ περίπου 3.000 μητέρων, πατέρων και των παιδιών τους έδειξε ότι η διατροφή της μητέρας με πρωτεΐνες, λίπη και υδατάνθρακες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά όχι η διατροφή του πατέρα, συσχετίστηκε με τη διατροφή των παιδιών με τα ίδια μακροθρεπτικά συστατικά. Οι συσχετίσεις της μητρικής διατροφικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τη διατροφή των παιδιών ήταν επίσης ισχυρότερες από τις συσχετίσεις της μητρικής μεταγεννητικής διαιτητικής πρόσληψης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί *in utero* μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στον προγραμματισμό της όρεξης των απογόνων. Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι διάφορα μέσα μέτρησης που αντικατοπτρίζουν μία μη βέλτιστη διατροφική κατάσταση σε έγκυες γυναίκες, συσχετίζονται με δυσμενείς καρδιαγγειακές και μεταβολικές εκβάσεις στους απογόνους. (Gaillard, 2015)

Η παχυσαρκία και η υπερβολική αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης αντανακλούν μερικώς τη συσσώρευση λίπους στη μητέρα, το οποίο είναι σημαντικό για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η συσσώρευση λίπους εμφανίζεται κυρίως κεντρικά. Η κεντρική συσσώρευση λίπους συσχετίζεται με ένα ανεπιθύμητο προφίλ καρδιαγγειακού και μεταβολικού κινδύνου σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων. Οι μεταβολικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, αμινοξέων και γλυκόζης στη μητέρα, τα οποία επηρεάζουν την ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου. Μία μικρή μελέτη μεταξύ 40 εγκύων γυναικών έδειξε ότι η απόκριση της μητρικής έκκρισης ινσουλίνης νωρίς κατά την εγκυμοσύνη, αλλά όχι πριν ή αργότερα κατά την εγκυμοσύνη, συσχετίστηκε με αυξημένη ανάπτυξη του πλακούντα. Έχει αναφερθεί ότι η υπεργλυκαιμία της εγκύου μπορεί να οδηγήσει σε τερατογένεση κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Επίσης, ο GDM, η γλυκοζουρία και τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέονται με τα υψηλότερα επίπεδα c-πεπτιδίου κατά τη γέννηση και το Δ.Μ.Σ., το επίπεδο μάζας λίπους, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης στους απογόνους. Δύο μελέτες σύγκρισης αδελφών, που διεξήχθησαν στο Pima της Αριζόνα και στη Σουηδία, έδειξαν ότι ο Δ.Μ.Σ. και ο κίνδυνος για ΣΔΠ ήταν υψηλότεροι μεταξύ των απογόνων από μητέρες με διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με τα αδέλφια τους που γεννήθηκαν όταν η μητέρα δεν είχε διαβήτη. Μικρές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι, ανεξάρτητα από το

Δ.Μ.Σ. πριν από την εγκυμοσύνη της μητέρας, τα υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αμινοξέων της μητέρας συνδέονται με υψηλότερο βάρος γέννησης και νεογνική λιπώδη μάζα. Έτσι, η κατανομή του μητρικού λίπους και το μεταβολικό προφίλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχουν επίμονες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου και την καρδιο-μεταβολική ανάπτυξη στη μετέπειτα ζωή. (Gaillard, 2015)

Η παχυσαρκία σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού και οξειδωτικό στρες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπρόσθετα, η ίδια η εγκυμοσύνη οδηγεί σε κατάσταση ήπιας συστηματικής φλεγμονής της μητέρας, η οποία μπορεί να αλληλεπιδράσει με φλεγμονώδεις μηχανισμούς που προκαλούνται από την παχυσαρκία. Έχει αποδειχτεί ότι οι δείκτες φλεγμονής της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζονται με την ανάπτυξη του εμβρύου και τη νεογνική λιπώδη μάζα, αλλά οι επιδράσεις σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι λιγότερο σαφείς. Σε μία πρόσφατη μελέτη μεταξύ 439 ζευγών μητέρας – τέκνων στη Δανία, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της CRP, TNF-a, IL-6 και IL-1p τρίτου τριμήνου της μητέρας με το Δ.Μ.Σ. του απογόνου, την περιφέρεια μέσης, την αρτηριακή πίεση και διάφορα μεταβολικά μέσα μέτρησης στην ηλικία των 20 ετών. (Gaillard, 2015)

Τόσο η μητρική παχυσαρκία, όσο και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση, καθώς και η συσχετισμένη διατροφική κατανομή σωματικού λίπους, οι μεταβολικές και φλεγμονώδεις εκθέσεις, μπορεί να οδηγήσουν σε μακροπρόθεσμες επιδράσεις στους απογόνους, μέσω διαφόρων οδών. (Gaillard, 2015)

Οι επιγενετικές αλλαγές στους απογόνους είναι πιθανό να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον αναπτυξιακό προγραμματισμό. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν μία σειρά τροποποιήσεων στο DNA και τις σχετικές πρωτεΐνες που μαζί ρυθμίζουν τη γονιδιακή δραστηριότητα. Οι περιβαλλοντικές επιδράσεις στην πρόωμη ζωή μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές και, με αυτόν τον τρόπο, να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής και μεταβολικής νόσου στη μετέπειτα ζωή. Αν και οι μελέτες σε ζώα παρέχουν υποστήριξη για επιγενετικές τροποποιήσεις λόγω της παχυσαρκίας ή της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, λίγες μόνο μελέτες σε ανθρώπους έχουν διερευνήσει αυτές τις συσχετίσεις. Μικρές μελέτες μεταξύ εγκύων πρότειναν επιγενετικές αλλαγές των πλακουντιακών γονιδίων που επάγονται από την παχυσαρκία της μητέρας και τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη της μητέρας. Επίσης, μία μελέτη μεταξύ 88 ζευγών μητέρων – τέκνων υποδεικνύει ότι η

αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας νωρίς κατά την εγκυμοσύνη, αλλά όχι ο Δ.Μ.Σ. πριν από την εγκυμοσύνη ή η αύξηση του βάρους αργότερα κατά την εγκυμοσύνη, μπορεί να σχετίζεται με επιγενετικές τροποποιήσεις στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα του απογόνου. Επιγενετικές τροποποιήσεις, καθώς και άλλοι μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται σε αναπτυξιακές προσαρμογές ικανότητας συσσώρευσης λίπους, καρδιαγγειακές και μεταβολικές. (Gaillard, 2015)

Απόγονοι από μητέρες με παχυσαρκία πριν από την εγκυμοσύνη ή υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννηθούν μεγάλα για την ηλικία κύησης. Το μεγαλύτερο βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αλλοιωμένη ανάπτυξη λιποκυττάρων μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη στους απογόνους, καθώς η μητρική παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει τόσο τη μορφολογία των λιποκυττάρων των απογόνων, όσο και τον μεταβολισμό. Δίπλα στην αλλοιωμένη ανάπτυξη και τη λειτουργία των λιποκυττάρων, ο αλλοιωμένος έλεγχος της όρεξης μπορεί να αποτελέσει βασικό παράγοντα στον αναπτυξιακό προγραμματισμό της παχυσαρκίας. Η υπερθερμιδική διαίτα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η παροχή υπερβολικής ποσότητας τροφής κατά την εμβρυϊκή και πρόωρη μεταγεννητική περίοδο συσχετίζεται με δυσμενή προγραμματισμό του υποθαλάμου, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερφαγία και αλλοιωμένους μηχανισμούς κορεσμού. Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης στην εμβρυϊκή και πρόωρη μεταγεννητική περίοδο πιστεύεται ότι παίζουν κεντρικό ρόλο σε αυτόν τον ανεπιθύμητο υποθαλαμικό προγραμματισμό. (Gaillard, 2015)

Οι συσχετισμοί του Δ.Μ.Σ. της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και της αύξησης βάρους κύησης με δυσμενείς καρδιαγγειακές και μεταβολικές εκβάσεις στους απογόνους φαίνεται να οφείλονται, σε μεγάλο βαθμό, μέσω της παχυσαρκίας των απογόνων. Ωστόσο, μπορεί επίσης να υπάρχουν άμεσες επιδράσεις του καρδιαγγειακού και μεταβολικού προγραμματισμού της μητρικής παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει επιδράσεις μητρικού προγραμματισμού σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές εκβάσεις. Η παχυσαρκία και η υψηλή σε περιεκτικότητα λιπαρών διαίτα της μητέρας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνδέονται με υψηλή αρτηριακή πίεση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένη αορτική δυσκαμψία και καρδιακή υπερτροφία σε τρωκτικά. Έχει αποδειχτεί ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση στους απογόνους συμβαίνει λόγω της

επιλεκτικής αντίστασης στη λεπτίνη, η οποία αύξησε τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πριν από την ανάπτυξη αυξημένων επιπέδων λιπώδους ιστού και υπερλεπτιναμίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επιλεκτική αντίσταση στη λεπτίνη δεν ήταν σχετιζόμενη με την παχυσαρκία, αλλά άμεση συνέπεια της έκθεσης στην παχυσαρκία της μητέρας, νωρίς στη ζωή. Η αυξημένη μεταφορά μητρικής γλυκόζης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, οδηγεί σε υψηλότερη έκθεση σε γλυκόζη, του αναπτυσσόμενου εμβρυϊκού παγκρέατος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της ανάπτυξης του παγκρέατος του εμβρύου. Αυτή η επιταχυνόμενη ωρίμανση του παγκρέατος μπορεί να προκαλέσει πρόωρη απώλεια των β-κυττάρων και, κατά συνέπεια, να οδηγήσει σε διαταραχή της γλυκόζης και της ομοιόστασης της ινσουλίνης. Οι απόγονοι θηλυκών επίμυων και ποντικών που τράφηκαν με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και οξειδωτικό στρες στο ήπαρ, γεγονός που μπορεί να προδιαθέσει στην ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ή στεάτωσης), την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου. (Gaillard, 2015)

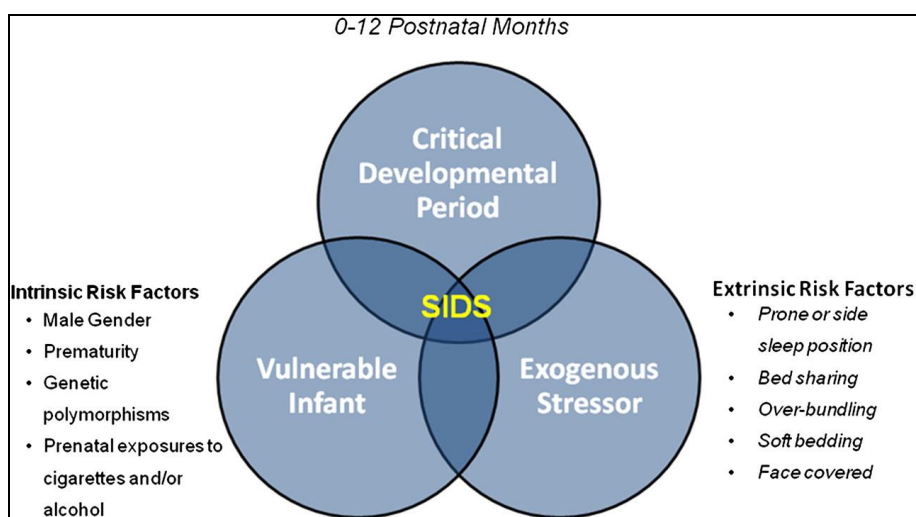
Έτσι, πολλοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στις ενδομήτριες οδούς, που οδηγούν από την παχυσαρκία της μητέρας και την υπερβολική αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε μακροπρόθεσμες αρνητικές εκβάσεις για την υγεία των απογόνων. (Gaillard, 2015)

4.3. Μοντέλο τριπλού κινδύνου για ανεξήγητη θνησιγένεια σε προχωρημένο στάδιο της εγκυμοσύνης

Η έννοια ενός μοντέλου τριπλού κινδύνου δεν είναι νέα. Πράγματι οι ερευνητές του SIDS, Warland & Mitchell (2014), με το οποίο οι συγκεκριμένοι ερευνητές εννοούν τη θνησιγένεια σε χρόνο ≥ 28 εβδομάδων κύησης, πρότειναν ένα τέτοιο μοντέλο για να παράσχει ένα πλαίσιο για την κατανόηση του κινδύνου για SIDS. Για παράδειγμα, ο Bergman (1970) πρότεινε ότι το SIDS δε μπορεί να εξαρτάται από ένα «ενιαίο χαρακτηριστικό που επιτάσσει ότι ένα βρέφος θα αποβιώσει», αλλά από μία αλληλεπίδραση παραγόντων κινδύνου.

Ο Wedgwood ομαδοποίησε τους παράγοντες κινδύνου στην πρώτη υπόθεση τριπλού κινδύνου, που συνίστανται σε γενικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για την αύξηση του κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, όπως

κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, κίνδυνοι ειδικοί της ηλικίας σχετιζόμενοι με την αναπτυξιακή ηλικία των θυμάτων και επισπεύδοντες παράγοντες που περιλαμβάνουν λοίμωξη της αναπνευστικού οδού. Στη συνέχεια, ο Emery έθεσε το ζήτημα της ευαισθησίας ή τρωτότητας, υποθέτοντας ότι σχετικά μικρής σημασίας παθολογικές καταστάσεις, όπως η λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν, σε ευπαθή μωρά, έναν θανατηφόρο κύκλο συμβάντων. Το 1993, οι Rognum και Saugstad ανέπτυξαν ένα «θανατηφόρο τρίγωνο», με ομάδες παρόμοιες με εκείνες του Wedgwood, δηλαδή ένα ευάλωτο αναπτυξιακό στάδιο, παράγοντες προδιάθεσης και ένα γεγονός ενεργοποίησης/πυροδότησης. Τέλος, οι Filiano & Kinney (1994) παρουσίασαν με επιχειρήματα το πιο γνωστό μοντέλο τριπλού κινδύνου, το οποίο απεικονίζει την υπόθεσή τους με ένα διάγραμμα που αποτελείται από τρεις ομόκεντρους κύκλους που χαρακτηρίζονται ως ευάλωτο βρέφος, κρίσιμη περίοδος ανάπτυξης και εξωγενής στρεσογόνος/-οι παράγοντας/-ες. Το SIDS συμβαίνει στην τομή και των τριών κύκλων. Πρότειναν ότι, αλλά για υποκείμενες ευπάθειες, το βρέφος δε θα υποκύψει στο SIDS. Η χρησιμότητα αυτού του μοντέλου τριπλού κινδύνου αποδεικνύεται από τη συνεχιζόμενη χρήση του για την απεικόνιση του SIDS σε ερευνητικές μελέτες. (Warland & Mitchell, 2014)



Εικόνα 2. Μοντέλο τριπλού κινδύνου για το σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (θνησιγένειας). (Filiano & Kinney, 1994; Warland & Mitchell, 2014)

Οι Warland & Mitchell (2014) προτείνουν ένα μοντέλο τριπλού κινδύνου για ανεξήγητη θνησιγένεια σε προχωρημένο στάδιο της εγκυμοσύνης, το οποίο απεικονίζεται στην **Εικόνα 2**, όπου εμφανίζεται μια τέτοια θνησιγένεια ως

αποτέλεσμα μίας τομής παραγόντων οφειλόμενων στη μητέρα, τρωτότητας του εμβρύου και παρουσίας ενός εμβρυϊκού στρεσογόνου παράγοντα. Προτείνουν το ίδιο, ακριβώς όπως οι Filiano & Kinney το 1994, αλλά λένε ότι, λόγω υποκείμενης ευπάθειας του εμβρύου και μόνο, το έμβρυο δε θα υποκύψει στο SIDS. (Warland & Mitchell, 2014)

Υπάρχουν πολλοί εδραιωμένοι επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου για ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο από τη μητέρα. Η ατοκία, η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος έχουν όλα αναγνωριστεί ως δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τη θνησιγένεια. Κοινές ασθένειες της μητέρας, όπως ο GDM και η υπέρταση, καθώς και λιγότερο συχνές καταστάσεις, όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE) και οι κληρονομικές θρομβοφιλίες, έχουν επίσης αναγνωρισμένη σχέση με τον κίνδυνο θνησιγένειας (Warland & Mitchell, 2014), αλλά και η υψηλότερη ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα, η ατοκία και παθήσεις της μητέρας, όπως προεκλαμψία, υπέρταση που προκαλείται από εγκυμοσύνη, ιδιοπαθής υπέρταση και λοιμώξεις. (Bodnar et al., 2015; Åmark et al., 2018)

Οι λοιμώξεις της μητέρας, τόσο βακτηριακές, όσο και ιογενείς, μπορεί να είναι καταστροφικές όσον αφορά τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, ειδικά κατά το μέσο της κύησης. Πολλές γυναίκες είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες κατά τη σύλληψη, πράγμα που προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο προγεννητικής θνησιγένειας. Επιπλέον, η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους εκθέτει την εγκυμοσύνη σε μία σειρά ανεπαρκών εκβάσεων. Αυτό συμβαίνει ανεξάρτητα από το εάν η γυναίκα ξεκίνησε την εγκυμοσύνη με Δ.Μ.Σ. στο φυσιολογικό εύρος. (Warland & Mitchell, 2014)

Ο ενδομήτριος θάνατος συχνά σχετίζεται με επιπλοκές και δυσλειτουργία του πλακούντα με περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου. Η δυσλειτουργία του πλακούντα αντανάκλαται στα χαμηλά επίπεδα στον ορό της μητέρας, της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνης πλάσματος Α (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A), κατά τον προγεννητικό έλεγχο επιπέδου Α'. Η PAPP-A είναι ένα ένζυμο του πλακούντα, το οποίο απελευθερώνει ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα (insulin-like growth factor, IGF) από την πρωτεΐνη-φορέα του, αυξάνοντας την αναλογία του δραστικού IGF. Ο IGF και η ινσουλίνη είναι ζωτικής σημασίας για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Έχει προταθεί ότι τα επίπεδα της PAPP-A, στον ορό της μητέρας το πρώτο τρίμηνο, μπορεί να προβλέψουν τη θνησιγένεια, λόγω της διαταραχής της λειτουργίας του πλακούντα. Πράγματι, βρέθηκαν χαμηλά

επίπεδα PAPP-A πρώτου τριμήνου στο μητρικό αίμα, σε εγκυμοσύνες με θνησιγένεια, περιορισμό ανάπτυξης του εμβρύου και μειωμένο όγκο πλακούντα. (Åmark et al., 2018)

Εκτός από την ήδη αναφερθείσα γνωστή επίπτωση της μητρικής παχυσαρκίας στην κατάσταση της εγκυμοσύνης, οι υπέρβαρες γυναίκες διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναπνευστικής διαταραχής στη διάρκεια του ύπνου. Ο όρος αναπνευστική διαταραχή στη διάρκεια του ύπνου (sleep-disordered breathing, SDB) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα φάσμα μη φυσιολογικής αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και είναι μία ταχέως αναπτυσσόμενη περιοχή έρευνας όταν εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη. Το εάν η μη φυσιολογική αναπνοή κατά τη διάρκεια των τελευταίων σταδίων της εγκυμοσύνης επιβάλλει τον ίδιο κίνδυνο σε νεαρές, υγιείς γυναίκες, όπως συμβαίνει στον πληθυσμό ηλικιωμένων με υπέρβαρο, εξακολουθεί να είναι, σε μεγάλο βαθμό, άγνωστο. Ωστόσο, μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει την SDB με τη μη καλή έκβαση της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της IUGR. (Bourjeily et al., 2010)

Επομένως, η διερεύνηση του ύπνου της μητέρας, ως πηγή μίας ποικιλίας στρεσογόνων παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν το έμβρυο, και η ανάπτυξη στρατηγικών για τη μείωση αυτού του αντικτύπου, όπως η στάση σώματος στον ύπνο στα αριστερά και η θεραπεία του SDB στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικά δυνητικά βήματα, για την προστασία του ευάλωτου εμβρύου από τη θνησιγένεια. (Warland & Mitchell, 2014)

Όσον αφορά την LGA και τη σοβαρή μακροσωμία, καμία προκατάληψη μέτρησης δε θα μπορούσε να εξηγήσει τη διαφορά των ποσοστών μεταξύ των χωρών. Η μακροσωμία ήταν 1,5 έως 2 φορές συχνότερη στον Καναδά, ανεξάρτητα από τις κατηγορίες Δ.Μ.Σ., αλλά η σχέση μεταξύ μακροσωμίας και Δ.Μ.Σ. ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες, δείχνοντας ότι ο μηχανισμός αύξησης είναι ο ίδιος. Η υψηλότερη συχνότητα μακροσωμίας στον Καναδά σχετίζεται πιθανότατα με τις διατροφικές συνήθειες, αλλά μπορεί εξάλλου να εξηγηθεί μερικώς από γενετικούς παράγοντες. (Fuchs et al., 2017)

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την παχυσαρκία αυξάνονται βαθμιαία με τις στατιστικές τάξεις παχυσαρκίας. Η ισχύς του συσχετισμού ήταν παρόμοια στις δύο κούρτες για κάθε μελετημένο αποτέλεσμα, παρόλο που ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και επιπλοκής ήταν υψηλότερος στον Καναδά. (Fuchs et al., 2017)

Είναι πιθανό ότι κανένας μεμονωμένος μηχανισμός ή αιτιολογική οδός δε μπορεί να εξηγήσει τον ενδομήτριο θάνατο. Πράγματι, στην πλειονότητα των ερευνών, έχουν αναφερθεί παράγοντες κινδύνου με αναλογίες πιθανοτήτων (odds ratios) μεταξύ 2 και 3. Μάλλον θα μπορούσαν να λειτουργούν προσθετικά ή να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, οδηγώντας σε θνησιμότητα, ειδικά εάν το έμβρυο είναι κάπως ευάλωτο. Επιπλέον, ακόμα και σε εγκυμοσύνες που εκτίθενται σε πολλούς γνωστούς παράγοντες κινδύνου, τα περισσότερα έμβρυα δε θα αποβιώσουν. Αυτό επίσης υποδηλώνει ότι είναι πιθανό να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που διαδραματίζουν ρόλο ώστε το έμβρυο να υποκύψει στη θνησιγένεια. (Warland & Mitchell, 2014)

Οι Bodnar et al. (2015) δε διαπίστωσαν καμία σχέση μεταξύ προγεννητικού Δ.Μ.Σ. και θνησιγενειών που προκλήθηκαν από μαιευτικές επιπλοκές, οι οποίες ήταν σχεδόν όλες θνησιγένειες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με πρόωρο τοκετό σε ηλικία ≤ 27 εβδομάδων κύησης. Μία μετα-ανάλυση επίσης δεν ανέφερε καμία συσχέτιση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. και των θνησιγενειών στη διάρκεια του τοκετού. Παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο το κατά πόσον ο υψηλός Δ.Μ.Σ. είναι ένας παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό μετά από αυτόματο, για ζώντα νεογνά, τα αποτελέσματα των Bodnar et al. (2015) δείχνουν ότι ο Δ.Μ.Σ. δε σχετίζεται με θάνατο του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω πρόωρου τοκετού.

Η κατανομή του χρονισμού και των αιτιών θνησιμότητας ήταν πολύ παρόμοια με το SCRN (The Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011), ένα δίκτυο ερευνητών σε 5 κατοικημένες περιοχές και τα αντίστοιχα νοσοκομεία που βρίσκονται σε αυτές, στις Η.Π.Α.

Το SCRN εφάρμοσε τις αρχικές αιτίες θανάτου εμβρύου σε μία μεγάλη ομάδα πληθυσμού που βασίζεται σε θάνατο εμβρύου σε ≥ 18 εβδομάδες κύησης. Μία αξιοσημείωτη διαφορά ήταν ο υψηλότερος ρυθμός θνησιμότητας που συνδέεται με αποκόλληση. Το SCRN απέδωσε την αποκόλληση ως αιτία θνησιγένειας, όταν υπήρχαν τόσο κλινικές, όσο και ιστολογικές ενδείξεις. Οι ερευνητές του SCRN παρατήρησαν επίσης ένα αρκετά μεγάλο μέρος των θνησιγενειών κατά τη διάρκεια του τοκετού [17% έναντι 22% στο δείγμα των Bodnar et al. (2015)], οι περισσότερες από τις οποίες έλαβαν χώρα πριν από τις 24 εβδομάδες κύησης (The Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011). Το νοσοκομείο, στο οποίο εργάζονται οι Bodnar et al. (2015), είναι ένα κέντρο τριτοβάθμιας φροντίδας και

δέχεται ασθενείς με επικείμενο πρόωρο τοκετό μετά από κύηση 22 – 26 εβδομάδων, από μία μεγάλη βάση παραπομπής. Το δείγμα των Bodnar et al. (2015) δε βασίστηκε στον πληθυσμό και, επομένως, τα αποτελέσματά τους δε μπορούν να γενικευτούν σε όλες τις έγκυες γυναίκες των Η.Π.Α. Το νοσοκομείο έχει έναν από τους μεγαλύτερους αριθμούς τοκετών σε ένα κέντρο στις Η.Π.Α., παρέχοντας ένα μεγάλο, σύγχρονο δείγμα λευκών και μαύρων γυναικών. (Bodnar et al., 2015)

Οι Fuchs et al. (2017) κάνουν μία ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση, στα πλαίσια της έρευνάς τους σε γυναίκες από τη Γαλλία και τον Καναδά. Και στις δύο ομάδες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν παρόμοιος με αυτόν που αναμενόταν, τόσο στη Γαλλία, σύμφωνα με μία γαλλική περιγεννητική μελέτη το 2010 (9,9%), όσο και στον Καναδά, σύμφωνα με τα στοιχεία για τον πληθυσμό του Καναδά (16%). Ωστόσο, οι Fuchs et al. (2017) δε μπορούσαν να υποστηρίξουν ότι κάθε κοόρτη είναι αντιπροσωπευτική της χώρας στην οποία εφαρμόστηκε, καθώς αντιπροσωπεύουν εγκυμοσύνες/τοκετούς υψηλού κινδύνου που προέρχονται από κέντρα τριτοβάθμιας φροντίδας. Οι Γαλλίδες εμφανίζονταν να διατρέχουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών εγκυμοσύνης σε σχέση με τις Καναδές. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και των δύο χωρών. Στο Κεμπέκ, όπως και στη Γαλλία, ισχύει ένα δημόσιο εθνικό σύστημα υγείας. Ωστόσο, η πρόσβαση στην ιατρική περίθαλψη μειώνεται σημαντικά στο πρώτο. Μόνο το 74,2% του πληθυσμού στο Κεμπέκ ανέφερε ότι είχε πρόσβαση σε ιατρό γενικής ιατρικής, ενώ στη Γαλλία σε ποσοστό σχεδόν 100%. Επιπλέον, οι καθυστερήσεις για ραντεβού στο Κεμπέκ μπορεί να είναι πολύ μεγάλες. Αυτό σημαίνει ότι πολλές παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να μην έχουν τακτική ιατρική παρακολούθηση και η εγκυμοσύνη μπορεί να γίνει η περίοδος κατά την οποία χρόνια νοσήματα διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά. Επομένως, οι παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να έχουν πληγεί, εν αγνοία τους, από χρόνια υπέρταση ή χρόνια διαβήτη και έχουν ταξινομηθεί εσφαλμένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως έχουσες υπέρταση κύησης ή διαβήτη κύησης. Αυτό μπορεί τεχνητά να αυξήσει το ποσοστό επιπλοκών της εγκυμοσύνης μεταξύ των γυναικών στον Καναδά. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από τα ποσοστά χρόνιας υπέρτασης και ο ΣΔΙ είναι ελαφρώς χαμηλότερα στον Καναδά από ό,τι στη Γαλλία. (Fuchs et al., 2017)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5º: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ Δ.Μ.Σ. ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Στο πέμπτο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας, μέσω του Δ.Μ.Σ., και του ενδομητρίου θανάτου.

Οι συσχετίσεις μεταξύ υπερβολικού βάρους της μητέρας και παχυσαρκίας και βρεφικής θνησιμότητας θα μπορούσαν να είναι εύλογες, καθώς οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την υγεία των βρεφών, είναι πιο συχνές μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων μητέρων. Οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες μητέρες επιλέγονται συχνότερα για να γεννήσουν πρόωρα, εξαιτίας αυξημένων κινδύνων επιπλοκών της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με την παχυσαρκία και διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο φυσιολογικού, αλλά εξαιρετικά πρόωρου τοκετού (<28 εβδομάδες κύησης). Τα πρόωρα βρέφη συχνά επηρεάζονται από σοβαρές νεογνικές νοσηρότητες. Επιπλέον, οι διαβητικές διαταραχές είναι πιο συχνές μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων μητέρων. Η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης στο αίμα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί όχι μόνο να είναι τερατογόνος και να οδηγήσει σε συγγενείς ανωμαλίες, αλλά μπορεί επίσης να επιταχύνει την ανάπτυξη του εμβρύου, με αποτέλεσμα μακροσωμία, που προδιαθέτει σε τραυματικό τοκετό και ασφυξία κατά τη γέννηση σε τοκετούς μετά από 37 έως 42 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, όταν οι Johansson et al. (2014) περιόρισαν τις αναλύσεις σε γυναίκες χωρίς διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία, οι κίνδυνοι βρεφικής θνησιμότητας που σχετίζονται με το Δ.Μ.Σ. ήταν ουσιαστικά αμετάβλητοι, γεγονός που υποδεικνύει ότι το υπερβολικό βάρος της μητέρας και η παχυσαρκία συνδέονται ανεξάρτητα με τη βρεφική θνησιμότητα. (Johansson et al., 2014)

Η ειδική του αιτίου θνησιμότητα που συνδέεται με το υπερβολικό βάρος της μητέρας και την παχυσαρκία δεν έχει εξεταστεί συστηματικά. Σε μία μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 24.505 βρέφη, από τα οποία 75 πέθαναν κατά τη βρεφική ηλικία, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος νεογνικής θνησιμότητας σε βρέφη παχύσαρκων μητέρων, αλλά δε διαπιστώθηκαν συγκεκριμένες αιτίες θανάτου. Μία μελέτη

ασθενών – μαρτύρων, που περιελάμβανε 4.265 θανάτους νεογνών, συμπέρανε ότι η αυξημένη βρεφική θνησιμότητα μεταξύ των παχύσαρκων γυναικών σχετίζεται κυρίως με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης. Ωστόσο, αυτή η μελέτη βασίστηκε σε γεννήσεις το 1988, πριν από την προγεννητική εισαγωγή στεροειδών και επιφανειοδραστικών ουσιών, οι οποίες σήμερα αποτελούν θεραπείες που σώζουν ζωές πρόωρων βρεφών. (Johansson et al., 2014)

Οι Johansson et al. (2014) διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος θανάτου νηπίων, λόγω ασφυξίας κατά τη γέννηση, αυξήθηκε με το μητρικό Δ.Μ.Σ., σε βρέφη υπέρβαρων και παχύσαρκων μητέρων. Ο υψηλός Δ.Μ.Σ. της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο μακροσωμίας του εμβρύου. Το μεγάλο για την ηλικία γέννησης μέγεθος είναι ένας παράγοντας κινδύνου για θάνατο του βρέφους λόγω ασφυξίας κατά τη γέννηση, σε τοκετούς μετά από τις 37 έως 42 3βδομάδες κύησης. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι το υπερβολικό βάρος της μητέρας ή η παχυσαρκία αυξάνει τους κινδύνους σοβαρών συμπτωμάτων ασφυξίας στα βρέφη, συμπεριλαμβανομένων της εισρόφησης μυκωνίου, των νεογνικών επιληπτικών σπασμών και των χαμηλών (0 – 3) βαθμολογιών στην κλίμακα Apgar στα 5 και 10 λεπτά. Η παχυσαρκία της μητέρας συνδέεται επίσης με τους αυξημένους κινδύνους της παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού και τη σηψαιμία με τους στρεπτόκοκκους ομάδας B, δύο σοβαρές παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με νεογνική θνησιμότητα (Johansson et al., 2014)

Ο βαθμός παχυσαρκίας 2-3 (Δ.Μ.Σ. ≥ 35) συσχετίστηκε με τη βρεφική θνησιμότητα λόγω συγγενών ανωμαλιών και συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου νεογνού (SIDS) σε τοκετούς μετά από τις 37 έως 42 3βδομάδες κύησης. Η παχυσαρκία της μητέρας είναι ένας εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για δυνητικά απειλητικές για τη ζωή συγγενείς ανωμαλίες. Το εύρημά των Johansson et al. (2014) ότι ο κίνδυνος για SIDS ήταν αυξημένος σε γυναίκες με βαθμό παχυσαρκίας 2-3 (Δ.Μ.Σ. ≥ 35) ήταν πιο απροσδόκητη. Ένας αυξημένος κίνδυνος για SIDS έχει αναφερθεί παλαιότερα σε βρέφη παχύσαρκων μητέρων με υψηλή αύξηση βάρους κατά την κύηση. Η συσχέτιση της μητρικής παχυσαρκίας και του SIDS θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί με την υπολειπόμενη σύγχυση. Οι παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο πιθανό να καπνίζουν και να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στο θηλασμό, οι οποίοι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το SIDS. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπήρχαν μόνο 20 θάνατοι εξαιτίας

SIDS για μητέρες με βαθμό παχυσαρκίας, η συσχέτιση μεταξύ Δ.Μ.Σ. της μητέρας και SIDS μπορεί να οφείλεται στην τύχη. (Johansson et al., 2014)

Τα ευρήματα των Johansson et al. (2014) ενισχύονται από μία προσέγγιση που βασίζεται στον πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων περίπου 1,6 εκατομμυρίων βρεφών με πληροφορίες για το Δ.Μ.Σ. της μητέρας. Αυτό τους επέτρεψε όχι μόνο να διερευνήσουν τον τρόπο με τον οποίο ο Δ.Μ.Σ. της μητέρας συσχετίστηκε με τον κίνδυνο θνησιμότητας των παιδιών σε πρόωρες και καθυστερημένες γεννήσεις μετά από παράταση εγκυμοσύνης, αλλά και να μελετήσουν τη συγκεκριμένη ειδική της αιτίας βρεφική θνησιμότητα στις καθυστερημένες γεννήσεις. Η συλλογή προοπτικών δεδομένων ελαχιστοποίησε τις συστηματικές προκαταλήψεις που σχετίζονται με το αποτέλεσμα. Η χρήση του Δ.Μ.Σ. της μητέρας αποτελεί πλεονέκτημα, διότι αποτελεί έγκυρο υποκατάστατο για τη συσσώρευση λίπους. Η συσχέτιση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. της μητέρας και του συνολικού σωματικού λίπους είναι υψηλή, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της κύησης. Τέλος, οι εκτιμήσεις κινδύνου προσαρμόστηκαν για το κάπνισμα της μητέρας και την εκπαίδευσή της, που συνιστούν δείκτες της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. (Johansson et al., 2014)

Ο Δ.Μ.Σ. της μητέρας υπολογίστηκε από το αναφερόμενο ύψος και βάρος που μετρήθηκε κατά την πρώτη επίσκεψη πριν από τη γέννηση. Το αυτοαναφερόμενο ύψος, επιρρεπές σε υπερεκτίμηση και η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη αύξηση βάρους, πριν από τη μέτρησή του κατά την πρώτη επίσκεψη πριν από τη γέννηση, μπορεί να οδηγήσει είτε σε υποτίμηση, είτε υπερεκτίμηση του Δ.Μ.Σ. πριν την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, οι Johansson et al. (2014) θεωρούν ότι είναι απίθανο τέτοια σφάλματα να οδηγήσουν σε συστηματική εσφαλμένη ταξινόμηση όσον αφορά τη βρεφική θνησιμότητα. Πληροφορίες σχετικά με το Δ.Μ.Σ. λείπουν σε μία από τις οκτώ μητέρες και τα βρέφη αυτών των μητέρων είχαν υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Οι Johansson et al. (2014) χρησιμοποίησαν πολλαπλές τεχνικές καταλογισμού για την εκτίμηση της μεροληψίας επιλογής λόγω δεδομένων που λείπουν. Οι εκτιμήσεις κινδύνου, μετά από πολλαπλές κατανομές, ήταν παρόμοιες με εκείνες των αναλύσεων που βασίστηκαν σε γυναίκες με γνωστό Δ.Μ.Σ., υποδεικνύοντας ότι η προκατάληψη επιλογής δεν αποτελούσε σημαντικό περιορισμό. (Johansson et al., 2014)

Δε μπορούσαν να διερευνήσουν τις επιδράσεις της αύξησης του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς αυτές οι πληροφορίες λείπουν για τη συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών. Ωστόσο, οι τρέχουσες μετρήσεις της αύξησης βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζονται με τη διάρκεια της

κύησης και, συνεπώς, θα μπορούσαν να προκαλέσουν σοβαρή μεροληψία στις μελέτες εκβάσεων που σχετίζονται επίσης με τη διάρκεια κύησης. Επιπλέον, οι πραγματικές πορείες αύξησης βάρους σε γυναίκες με καλές περιγεννητικές εκβάσεις αποκλίνουν κατά την κύηση από τις συστάσεις του Ινστιτούτου Ιατρικής, οδηγώντας σε μία αυξανόμενη διαφορά μεταξύ της συνιστώμενης και της παρατηρούμενης αύξησης βάρους στις γεννήσεις μετά από 37 έως 42 εβδομάδες κύησης. (Johansson et al., 2014)

Όταν περιορίσαν τις αναλύσεις σε γυναίκες χωρίς επιπλοκές σχετιζόμενες με την παχυσαρκία, η συσχέτιση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. της μητέρας και της παιδικής θνησιμότητας ήταν ουσιαστικά αμετάβλητη. Αν και αυτό το εύρημα υποδηλώνει μία ανεξάρτητη συσχέτιση με το Δ.Μ.Σ. της μητέρας, είναι πιθανό ορισμένες περιπτώσεις υπερτασικών ή διαβητικών διαταραχών να μην έχουν διαγνωστεί και, συνεπώς, να μην καταλογίζονται. (Johansson et al., 2014)

Οι κίνδυνοι βρεφικής θνησιμότητας που σχετίζονται με το Δ.Μ.Σ. ήταν πολύ παρόμοιοι στις γυναίκες που γεννήθηκαν στη Σουηδία και την ετερογενή ομάδα γυναικών που δε γεννήθηκαν στη Σουηδία (όπου ήταν και οι δύο κυρίως λευκοί πληθυσμοί). (Johansson et al., 2014)

Παρόλα που μπορούν να προσαρμόσουν τους κινδύνους που συνδέονται με το Δ.Μ.Σ. για πολλά χαρακτηριστικά της μητέρας (ηλικία, αριθμός τεκνοποιήσεων, κάπνισμα, επίπεδο εκπαίδευσης, ύψος, χώρα γέννησης και έτος τοκετού), δε μπορούν να αποκλείσουν τη δυνατότητα υπολειπόμενης κοινωνικής σύγχυσης. Για παράδειγμα, δεν είχαν πληροφορίες σχετικά με τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του πατέρα. (Johansson et al., 2014)

Μία μελέτη μεταξύ αδελφών θα μείωνε την πιθανή υπολειπόμενη σύγχυση με χαρακτηριστικά που παραμένουν σταθερά μεταξύ των κυήσεων. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές δυσκολίες για την πραγματοποίηση τέτοιων αναλύσεων. Το εύρος της έκθεσης (δηλαδή οι διαφορές στο Δ.Μ.Σ. της μητέρας) μεταξύ αδελφών που είναι διαφορετικό για τη βρεφική θνησιμότητα θα είναι περιορισμένο. Τα ποσοστά της παιδικής θνησιμότητας μειώνονται επίσης κατά τη διάρκεια του ημερολογιακού έτους. Επιπλέον, ο θάνατος του βρέφους θα οδηγήσει σε αυξημένη εποπτεία για να αποφευχθεί η επανάληψη του γεγονότος – δηλαδή οι εκβάσεις μετά από τις επόμενες γεννήσεις δεν είναι ανεξάρτητες από προηγούμενες γεννήσεις. Τέλος, σε μία ελεγχόμενη για αδελφούς μελέτη, θα ήταν δύσκολο να γίνει προσαρμογή για το συγχυτικό παράγοντα μεταβολής με το χρόνο, ανάλογα με τον αριθμό

τεκνοποιήσεων, καθώς οι γυναίκες τείνουν να αυξάνουν λίγο το βάρος με την πάροδο του χρόνου. (Johansson et al., 2014)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6°: ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Στο έκτο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τους τρόπους διάγνωσης και αντιμετώπισης του ενδομήτριου θανάτου, καθώς και τις εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της εμφάνισής του.

6.1. Διαγνωστική προσπέλαση

Η ακρόαση με το στηθοσκόπιο ή το Doppler δεν επαρκούν για να τεθεί η διάγνωση και, για αυτό το λόγο, δε συστήνονται ως μέθοδοι για τη διερεύνηση του ενδομήτριου θανάτου. Επίσης, μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδή αποτελέσματα, καθώς μπορεί να γίνεται ακρόαση των αγγείων της πυέλου της μητέρας.

Το υπερηχογράφημα δίνει τη δυνατότητα να διαπιστωθεί άμεσα οπτικά η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου. Παράγοντες που μπορεί να δυσκολέψουν την απεικόνιση είναι η παχυσαρκία της μητέρας, το ολιγοϋδράμνιο και η παρουσία ουλών στο κοιλιακό τοίχωμα. Αντίθετα, η χρήση του έγχρωμου Doppler στην εμβρυϊκή καρδιά και τον ομφάλιο λώρο αυξάνει την αξιοπιστία της εξέτασης. Εκτός από την απουσία καρδιακής λειτουργίας, υπάρχουν και δευτερεύοντα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου, όπως κατάρρευση του εμβρυϊκού κρανίο με εφίπτευση των οστών, ύδρωπας, αέρας στην καρδιά και τα μεγάλα αγγεία και διαβροχή, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται μία ακαθόριστη εμβρυϊκή μάζα. Τέλος, αποκόλληση πλακούντα μπορεί να ανευρεθεί με ευαισθησία μικρότερη από 15%. Συνεπώς, το υπερηχογράφημα είναι καθοριστικό για τη διάγνωση του ενδομήτριου θανάτου. (Βραχλής και συν., 2014)

6.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος και η ταυτόχρονη κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητα για να εξασφαλιστεί το καλώς έχειν της μητέρας, προκειμένου να καθοριστεί η αιτία θανάτου και να προληφθούν στο μέλλον νέες περιπτώσεις.

Οι γονείς πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν ανευρίσκεται η αιτία του θνησιγενούς εμβρύου. Ωστόσο, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η πιθανή ανεύρεση της αιτίας θα επηρεάσει τη μελλοντική αντιμετώπιση. Ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα δε σημαίνει απαραίτητα ότι αποτελεί και την αιτία του θανάτου, αλλά μπορεί να αποτελεί ένα τυχαίο εύρημα. Επιπλέον, σε μία σχετική μελέτη, το 95% των γονέων ήθελαν να γνωρίζουν την αιτία του ενδομήτριου θανάτου.

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό και να αποκλείεται, σε συνδυασμό με την αντικειμενική εξέταση, η περίπτωση προεκλαμψίας, χοριοαμνιονιτίτιδας ή αποκόλλησης πλακούντα.

Ο κίνδυνος Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης (Δ.Ε.Π.) ανέρχεται στο 10%, όταν παρέλθουν μέχρι 4 εβδομάδες από τον ενδομήτριο θάνατο, και, ακολούθως, αυξάνεται σε 30%. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να γίνεται έλεγχος για διαταραχές πήξης. Σε περίπτωση που η γυναίκα επιλέξει την αναμονή, ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται 2 φορές την εβδομάδα. (Βραχνής και συν., 2014)

Ειδικά στις Rhesus αρνητικές μητέρες, θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μία δόση αντι-D ανοσοσφαιρίνης.

Επιπλέον, θα πρέπει να πραγματοποιείται Kleihauer τεστ, ώστε να ανιχνευτεί μία πιθανή μεγάλη εμβryo-μητρική αιμορραγία που μπορεί να υπήρχε τις τελευταίες ημέρες. Στην περίπτωση αυτή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται και να επαναλαμβάνεται σε 48 ώρες για να υπάρχει εκκαθάριση των εμβρυϊκών ερυθρών κυττάρων. Μία τέτοια μεγάλη αιμορραγία μπορεί να αποτελέσει αιτία για ενδομήτριο θάνατο και, εάν έχουν παρέλθει 72 ώρες, τότε η αποτελεσματικότητα της ανοσοσφαιρίνης μειώνεται σημαντικά. (Βραχνής και συν., 2014)

6.3. Διερεύνηση

Οι συχνότερες καταστάσεις που σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο είναι συγγενείς ανωμαλίες και συγγενείς λοιμώξεις, η αιμορραγία, η προεκλαμψία και μητρικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.

Οι αιτίες που οδηγούν σε ενδομήτριο θάνατο είναι κυρίως η αποκόλληση πλακούντα, η πρόπτωση ομφαλίου, η μητρική και νεογνική λοίμωξη και η υποξία.

Όλες οι εξετάσεις που θα πραγματοποιηθούν θα πρέπει να αποσκοπούν στον αποκλεισμό αυτών των καταστάσεων.

6.3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι συστηματικές λοιμώξεις που μεταδίδονται διαπλακουντιακά και σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Κυτταρομεγαλοϊός
Σύφιλη
Παρβοϊός B19
Λιστέρια
Ερυθρά
Τοξόπλασμα
Απλός έρπης
Ελονοσία

Πίνακας 5. Συστηματικές λοιμώξεις που σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο.

(Βραχλής και συν., 2014)

Η ανιούσα λοίμωξη με ή χωρίς ρήξη των εμβρυϊκών υμένων αποτελεί τη συχνότερη αιτία στις ανεπτυγμένες χώρες και οφείλεται κυρίως σε λοιμώξεις, οι οποίες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Escherichia coli
Klebsiella
Group B streptococcus
Enterococcus
Mycoplasma/Ureoplasma
Haemophilus influenzae
Chlamydia

Πίνακας 6. Λοιμώξεις που προκαλούν ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο. (Βραχλής και συν., 2014)

Στον **Πίνακα 7**, παρουσιάζεται συνοπτικά ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο. (Βραχλής και συν., 2014)

Εξέταση	Αιτία
<ul style="list-style-type: none"> • Αιματολογικός έλεγχος • Βιοχημικός έλεγχος • CRP • Χολικά άλατα 	<p>Προεκλαμψία και επιπλοκές</p> <p>Πολυοργανική ανεπάρκεια σε σήψη ή αιμορραγία</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Χρόνοι πήξης • Ινωδογόνο 	ΔΕΠ
<ul style="list-style-type: none"> • Kleihauer τεστ 	<p>Θανατηφόρος εμβryo-μητρική αιμορραγία</p> <p>Ανάγκη για αντι - D ανοσοσφαιρίνη</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Καλλιέργεια αίματος • Καλλιέργεια ούρων • Καλλιέργεια κοιλιακού - τραχηλικού επιχρίσματος 	Φλεγμονή - μόλυνση της εγκύου
<ul style="list-style-type: none"> • Γλυκόζη αίματος 	Σακχαρώδης Διαβήτης
<ul style="list-style-type: none"> • Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c 	Σακχαρώδης Διαβήτης
<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος θυρεοειδούς 	Θυρεοειδοπάθεια
<ul style="list-style-type: none"> • Ιολογικός έλεγχος, σύφιλη, 	Φλεγμονή - μόλυνση της εγκύου
<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος θρομβοφιλίας 	Θρομβοφιλία της εγκύου
<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος αντισωμάτων (anti- Ro, anti-La, αντι-αιμοπεταλιακά, αντι-ερυθροκυτταρικά) 	Αυτοάνοσα νοσήματα της εγκύου
<ul style="list-style-type: none"> • Καρυότυπος γονέων 	Μεταθέσεις, Μωσαϊκό
<ul style="list-style-type: none"> • Μικροβιολογική εξέταση εμβρύου και πλακούντα 	Εμβρυϊκή μόλυνση - φλεγμονή
<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος καρυότυπου εμβρύου και πλακούντα 	Ανευλοειδίες, Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Πίνακας 7. Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο. (Βραχλής και συν., 2014)

6.3.2. Καθορισμός φύλου

Οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται πριν τη εξέταση για την πιθανή δυσκολία στον καθορισμό του φύλου. Τα θήλα νεογνά μπορούν να εκληφθούν ως άρρενα και αντίθετα, λόγω της ανωριμότητας, της διαβροχής του εμβρύου και του ύδρωπα που αναπτύσσεται στις περιπτώσεις αυτές. Εάν υπάρχει δυσκολία στον καθορισμό ή τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί ταχύς καρυότυπος με μεθόδους (QF-PCR) και (FISH). (Βραχνής και συν., 2014)

6.3.3. Κυτταρογεννητική ανάλυση

Πολλές ανωμαλίες μπορούν δυνητικά να επανεμφανιστούν σε επόμενη κύηση και, για αυτό το λόγο, θα πρέπει να ελέγχονται. Ο καρυότυπος είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς στο 6% των θνησιγενών νεογνών ανευρίσκονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ο έλεγχος είναι δυνατό να αναδείξει τρισωμίες, μονοσωμίες, μεταθέσεις ή διαγραφές χρωμοσωμάτων.

Για την κυτταρογεννητική ανάλυση χρησιμοποιείται μία πληθώρα ιστών, οι οποίοι όμως μπορεί να μην οδηγήσουν σε τελική διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το δέρμα, οι χόνδροι και ο πλακούντας.

Τα παρασκευάσματα δέρματος παρουσιάζουν διπλάσιο ποσοστό αποτυχίας σε σχέση με τους άλλους ιστούς. Η βιοψία θα πρέπει να γίνεται σε βάθος και να περιλαμβάνει τους υποκείμενους μύες, συνήθως στο άνω μέρος του μηρού. Ακολουθεί σύγκλιση του τραύματος με ειδικά αυτοκόλλητα (strips), κάτι το οποίο σε περιπτώσεις έντονης διαβροχής δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό. (Βραχνής και συν., 2014)

Ο πλακούντας αποτελεί τον καλύτερα βιώσιμο ιστό, με το μειονέκτημα της αυξημένης μητρικής επιμόλυνσης και την ανάπτυξη μωσαϊκού. Ο ιστός πρέπει να λαμβάνεται από την εμβρυϊκή επιφάνεια, με διάμετρο 1cm και κοντά στην έκφυση του ομφαλίου λώρου.

Ο επόμενος καλύτερος ιστός είναι ο χόνδρος, ο οποίος όμως είναι δυσκολότερα προσβάσιμος, ενώ σε περίπτωση που η μητέρα επιλέξει αναμονή η αμνιοπαρακέντηση παρέχει εξαιρετικά αποτελέσματα.

Συστήνεται λοιπόν η λήψη δειγμάτων από διάφορους ιστούς για να αυξηθεί η πιθανότητα ανάπτυξης σωστής καλλιέργειας, ενώ θα πρέπει να εφαρμόζονται περισσότερες από μία κυταρογεννητικές τεχνικές. (Βραχλής και συν., 2014)

6.3.4. Μεταθανάτια αυτοψία

Η μεταθανάτια αυτοψία του νεογνού και του πλακούντα παρουσιάζει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από όλες τις εξετάσεις. Η εξέταση αυτή μπορεί να αποκαλύψει τις πιθανές αιτίες και την ώρα θανάτου, καθώς και πιθανή επανεμφάνιση σε μελλοντική κύηση.

Η μεταθανάτια αυτοψία προσφέρει διάγνωση στο 45,9% των περιπτώσεων και, σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες εξετάσεις, προσφέρει πληροφορίες για τον κίνδυνο σε νέα κύηση για το 40% των περιπτώσεων. (Βραχλής και συν., 2014)

Εκτός αυτών, η αυτοψία έχει αναδείξει, σε αρκετές περιπτώσεις, συμπτωματικά χρωμοσωμικές – δομικές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να μην προκάλεσαν τον θάνατο, αλλά επηρεάζουν την αντιμετώπιση σε μελλοντικές κυήσεις. (Βραχλής και συν., 2014)

Συστήνεται λοιπόν να προσφέρεται στους γονείς η δυνατότητα μεταθανάτιας αυτοψίας για τη διερεύνηση των αιτιών θανάτου. Θα πρέπει, επίσης, να ενημερωθούν ότι η εξέταση αυτή παρέχει την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια και μπορεί, πολλές φορές, να τροποποιήσει και την αντιμετώπιση σε μελλοντικές κυήσεις.

Σε κάθε περίπτωση επεμβατικής μεθόδου, θα πρέπει να λαμβάνεται ενυπόγραφη ενημερωμένη συγκατάθεση από τους γονείς. (Βραχλής και συν., 2014)

6.3.5. Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά στην αυτοψία, ιδιαίτερα στην μελέτη του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Πιο συγκεκριμένα, σε μία σειρά περιστατικών, φαίνεται ότι η μαγνητική τομογραφία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες θα είχαν χαθεί στο 17% των περιπτώσεων, εάν γινόταν μόνο αυτοψία. Ωστόσο, η χρήση της είναι ακόμα υπό αξιολόγηση και δε συστήνεται για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά. (Βραχλής και συν., 2014)

Η ακτινογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση οστικών ελλειμμάτων, τα οποία είναι δύσκολο να διαγνωστούν με τις άλλες μεθόδους. Αντίθετα, το υπερηχογράφημα είναι σαφώς λιγότερο αξιόπιστο για την αξιολόγηση του εγκεφάλου, της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών.

Συστήνεται λοιπόν η αυτοψία να συμπληρώνεται από τη μέτρηση του βάρους και τον ακτινολογικό έλεγχο. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα δε θα πρέπει να υποκαθιστούν την κλασική μεταθανάτια αυτοψία. (Βραχνής και συν., 2014)

6.4. Προγνωστικοί παράγοντες

Οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες επιλέχθηκαν, με βάση τη βιβλιογραφία ή με εύλογο βιολογικό αντίκτυπο στον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, και περιλάμβαναν τα χαρακτηριστικά της μητέρας: Δ.Μ.Σ., επίπεδο PAPP-A, ηλικία της μητέρας, ένταση της συνήθειας του καπνίσματος, περιοχή στην οποία γεννήθηκε η μητέρα, ετήσιο εισόδημα της μητέρας, επίπεδο εκπαίδευσης, εάν είναι έγγαμη ή όχι, χρήση ναρκωτικών, αριθμός κύσεων, προηγούμενη γέννηση βρέφους μικρού για την ηλικία κύησης (SGA), προηγούμενη προεκλαμψία και προηγούμενος ενδομήτριος θάνατος. Επιπρόσθετα, συμπεριλήφθηκαν επιπλοκές εγκυμοσύνης που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με τον ενδομήτριο θάνατο, όπως η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, η διάγνωση του SLE, η υπέρταση που προκαλείται από εγκυμοσύνη, η ιδιοπαθής υπέρταση και ο GDM και τα εμβρυϊκά χαρακτηριστικά. (Åmark et al., 2018)

Παρόλο που ο όρος «ενδομήτριος θάνατος» αφορά νεογνά που γεννήθηκαν νεκρά μετά την 22^η εβδομάδα κύησης στη Σουηδία, οι Åmark et al. (2018) επιλέγουν να μελετήσουν το θάνατο μετά την 28^η εβδομάδα κύησης ως έκβαση. Είναι δυσκολότερο να βρεθούν πιθανές προληπτικές στρατηγικές και λογικές ενέργειες για τις πολύ πρώιμες.

Αυτή ήταν η πρώτη προσπάθεια να δημιουργηθεί ένα πρότυπο για την πρόβλεψη του ενδομήτριου θανάτου σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία. Δεδομένου ότι η αιτιολογία του ενδομήτριου θανάτου είναι πολύπλοκη, η απόδοση των προγνωστικών παραγόντων πιθανότατα διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ομάδων υψηλού κινδύνου. Για παράδειγμα, ο δείκτης PAPP-A και ο δείκτης παλμικότητας της μητριαίας αρτηρίας έχουν προταθεί ως

καλοί προγνωστικοί παράγοντες του ενδομήτριου θανάτου σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από την εξασθένηση της λειτουργίας του πλακούντα. Με το δείκτη παλμικότητας τόσο στον φλεβικό πόρο, όσο και τη μητριαία αρτηρία, η προβλεπτική ικανότητα είναι πιθανώς αυξημένη. Το SGA συσχετίζεται στενά με τον ενδομήτριο θάνατο. Στην παρούσα μελέτη, είχαμε πληροφορίες μόνο σχετικά με την εκτιμώμενη ανάπτυξη του εμβρύου μεταξύ της 11^{ης} και της 20^{ης} εβδομάδας. Η εκτίμηση της ανάπτυξης του εμβρύου, στα πρώτα στάδια, δε συσχετίστηκε σημαντικά με τον ενδομήτριο θάνατο στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών. Συνεπώς, η συμπερίληψη του SGA στο προβλεπτικό μοντέλο βελτίωσε την απόδοσή του. Ωστόσο είναι πιθανό ότι η ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου θα βελτιωνόταν, εάν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου στην 28^η έως 32^η εβδομάδα κύησης, συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο. (Åmark et al., 2018)

Παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα PAPP-A σε παχύσαρκες γυναίκες, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Ο διαβήτης της μητέρας έχει επίσης συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα μητρικής PAPP-A. Ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πλακουντοποίηση, επηρεάζοντας τη διήθηση της τροφοβλάστης, και έχει προταθεί ότι τα επίπεδα της PAPP-A μπορεί να αντικατοπτρίζουν το βαθμό δυσανεξίας της μητέρας στη γλυκόζη. Έτσι, είναι πιθανό τα χαμηλότερα επίπεδα της PAPP-A, που παρατηρούνται σε γυναίκες με διαβήτη ή παχυσαρκία, να αντανακλούν μία υποβέλτιστη πλακουντοποίηση. Τα σημεία ανωριμότητας του πλακούντα και των μεταβολών του πλακούντα, που υποδηλώνουν έναν γηράσκοντα πλακούντα, παρατηρούνται συχνότερα στις εγκυμοσύνες με παχυσαρκία και μπορεί, επίσης, να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο αποβολής του εμβρύου. (Åmark et al., 2018)

Οι μηχανισμοί πίσω από τον αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου, κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών, είναι ασαφείς. Ωστόσο, η φλεγμονή και η δυσλειτουργία του πλακούντα, καθώς και οι μεταβολικές και ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου. Επίσης, η υπεργλυκαιμία της μητέρας σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από προγεννητικό ή σοβαρό διαβήτη κύησης αυξάνει τον κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου. Η υπεργλυκαιμία της μητέρας μπορεί να οδηγήσει σε υπερινσουλιναίμια του εμβρύου και αυξημένη ζήτηση οξυγόνου. Σε περίπτωση εξασθένησης της λειτουργίας του πλακούντα, αυτός ο μηχανισμός μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο υποξίας του εμβρύου και θάνατο. Θα μπορούσε

κανείς να σκεφτεί ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας και εντός του κανονικού εύρους, δηλαδή κάτω από το όριο για το διαβήτη, μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στο μεταβολισμό του εμβρύου και την παροχή οξυγόνου. (Åmark et al., 2018)

Είναι ενδιαφέρον να σκεφτούμε πιθανές προληπτικές στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου απώλειας εμβρύου στις εγκυμοσύνες με παχυσαρκία. Η παρακολούθηση των εμβρύων σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία διαφέρει μεταξύ των χωρών. Ωστόσο, δε γνωρίζουμε εάν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές που συνιστούν εκτεταμένη εμβρυϊκή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε παχύσαρκες γυναίκες. Στη Σουηδία, δεν υπάρχει υπερηχογράφημα ρουτίνας μετά από αυτό που γίνεται στις 18 έως 20 εβδομάδες κύησης. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου ενδομητρίου θανάτου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με παχυσαρκία και ιδιαίτερα στα SGA βρέφη, η υπερηχογραφική αξιολόγηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης στις 28-32 εβδομάδες της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να έχει αξία. (Åmark et al., 2018)

Μία έγκαιρη πρόβλεψη του ενδομητρίου θανάτου κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών, βάσει προγνωστικών παραγόντων προσιτών για τον κλινικό ιατρό, μπορεί να ανιχνεύσει πιθανώς το 28% των περιπτώσεων, με ειδικότητα (fixed specificity) 90%. Τα αποτελέσματα από το προβλεπτικό μοντέλο μπορεί να είναι χρήσιμα για τη συζήτηση κινδύνων και της παρακολούθησης της εγκυμοσύνης με την έγκυο γυναίκα και το σύντροφό της. Η περαιτέρω ανάπτυξη ενός προγνωστικού μοντέλου, με την εισαγωγή δεδομένων για το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου και άλλων πιθανών προγνωστικών παραγόντων, καθώς και η ανάλυση του λόγου κόστους/οφέλους ενός υπερηχογραφήματος τρίτου τριμήνου είναι σημαντικοί τομείς για μελλοντικές μελέτες. (Åmark et al., 2018)

6.5. Τρόπος αντιμετώπισης

6.5.1. Τοκετός σε περίπτωση ενδομητρίου θανάτου

Ο χρόνος και ο τρόπος του τοκετού θα πρέπει να καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τόσο την επιθυμία της μητέρας, όσο και το ιστορικό και την παρούσα κατάσταση της εγκύου. (Βραχνής και συν., 2014)

Σε περιπτώσεις που υπάρχουν σημεία σήψης, προεκλαμψίας, αποκόλλησης πλακούντα ή ρήξης μεμβρανών, θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα ο τοκετός, ενώ όταν απουσιάζουν, μπορεί να υπάρξει μία μικρή αναμονή. Υγιείς γυναίκες, χωρίς σημεία Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (Δ.Ε.Π.) θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δε διατρέχουν άμεσο κίνδυνο για μία σύντομη περίοδο μέχρι τον τοκετό, αλλά μπορεί να υπάρξουν σημαντικές επιπλοκές και ψυχολογική επιβάρυνση μετά από σημαντική καθυστέρηση. Η αναμονή στις περιπτώσεις αυτές για 48 ώρες δεν αυξάνει τον κίνδυνο για την υγεία της γυναίκας σε σημαντικό βαθμό. Αυξημένη ανησυχία και άγχος εμφανίζονται στις γυναίκες, όταν το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως τον τοκετό ξεπερνάει τις 24 ώρες. (Βραχλής και συν., 2014)

Σε περίπτωση καθυστέρησης του τοκετού για περισσότερες από 48 ώρες, θα πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος για Δ.Ε.Π., καθώς η πιθανότητα εμφάνισης Δ.Ε.Π. είναι 10% σε διάστημα 4 εβδομάδων. Επίσης, θα πρέπει να ενημερώνονται οι γυναίκες ότι η αναμονή και η παρέλευση μεγάλου χρονικού διαστήματος μέχρι τον τοκετό μπορεί να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της αυτοψίας. (Βραχλής και συν., 2014)

Ο κοιλιακός τοκετός συστήνεται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων ενδομήτριου θανάτου, αν και δε θα πρέπει να αποκλείεται η καισαρική τομή σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων από τη διάγνωση, θα υπάρξει αυτόματος τοκετός στο 85% των περιπτώσεων. Μετά από πρόκληση τοκετού, επιτυγχάνεται τοκετός στο 90% των περιπτώσεων, μέσα σε 24 ώρες, προσφέροντας τα πλεονεκτήματα της άμεσης ανάρρωσης και της γρήγορης επιστροφής στο σπίτι. (Βραχλής και συν., 2014)

Συχνά μπορεί να χρειαστεί να διενεργηθεί πρόκληση τοκετού λόγω LGA του εμβρύου ή καισαρική τομή λόγω δυστοκίας ή εμβρυϊκής δυσχέρειας. Σε κάθε περίπτωση καισαρικής τομής, πρέπει να γίνει προσεκτική αναισθησιολογική εκτίμηση της εγκύου προκειμένου να επιλεγεί η κατάλληλη μέθοδος αναισθησίας. Η γενική αναισθησία ενέχει κινδύνους σε παχύσαρκες ασθενείς με πιθανή συνοδό αναπνευστική διαταραχή περιοριστικού τύπου, ενώ η περιοχική παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες λόγω του σωματότυπου. (Davies et al., 2010)

Η καισαρική τομή μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν υπάρχει κάποια ιατρική ένδειξη ή είναι επιθυμία της μητέρας, η οποία δε θέλει να βιώσει τον τοκετό ενός νεκρού εμβρύου. Μάλιστα το 47% των γυναικών περιγράφουν ως ιδιαίτερα συναισθηματικά οδυνηρή τη γέννηση ενός νεκρού εμβρύου κοιλικά. (Βραχλής και συν., 2014)

6.5.2. Πρόκληση τοκετού, χωρίς ιστορικό τομής στη μήτρα

Σε γυναίκες που δεν υπάρχει ιστορικό τομής στη μήτρα, συστήνεται ένας συνδυασμός μιφεπριστόνης με προσταγλανδίνη για την πρόκληση τοκετού. Ο συνδυασμός τους οδήγησε σε τοκετό σε 8 ώρες, κατά μέσο όρο, και η προσθήκη της μιφεπριστόνης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρονικού διαστήματος κατά 7 ώρες, σε σύγκριση με μελέτες όπου δε χρησιμοποιήθηκε. Η συνιστώμενη δόση είναι 200mg εφάπαξ. (Βραχλής και συν., 2014)

Η μισοπροστόλη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αντί για προσταγλανδίνη E2, καθώς παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με σαφώς μικρότερο κόστος. Η χορήγηση της μισοπροστόλης κολπικά είναι εξίσου αποτελεσματική με την από του στόματος χορήγηση και παρουσιάζει σημαντικά λιγότερες παρενέργειες. Η μισοπροστόλη έχει αποδειχτεί πιο αποτελεσματική για την πρόκληση τοκετού σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο σε σχέση με την ωκυτοκίνη. (Βραχλής και συν., 2014)

6.5.3. Πρόκληση τοκετού, με προηγηθείσα τομή στη μήτρα

Η μιφεπριστόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της πιθανότητας επίτευξης τοκετού μέσα σε 72 ώρες, χωρίς τη χρήση προσταγλανδίνης. Επιβάλλεται να προηγείται μία αναλυτική ενημέρωση της εγκύου για τα οφέλη και τους κινδύνους. Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, η χρήση μιφεπριστόνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό επίτευξης τοκετού σε 72 ώρες, σε σύγκριση με placebo. Το σχήμα χορήγησης ήταν 200mg τρεις φορές την ημέρα για 2 ημέρες, ενώ εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν και 600mg 1 φορά την ημέρα για 2 ημέρες. (Βραχλής και συν., 2014)

Τα μηχανικά μέσα πρόκλησης τοκετού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόκληση τοκετού σε ενδομήτριο θάνατο, μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών. Τα ποσοστά ρήξης μήτρας μετά από πρόκληση με μηχανικά μέσα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη χρήση προσταγλανδίνης, αλλά φαίνεται να αυξάνεται η πιθανότητα ανιούσας μόλυνσης σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου. (Βραχλής και συν., 2014)

Σε γυναίκες με μία προηγηθείσα καισαρική τομή, η πρόκληση τοκετού με προσταγλανδίνη θα πρέπει να θεωρείται μία ασφαλής επιλογή, αλλά με κάποιους

κινδύνους. Η μισοπροστόλη θεωρείται επίσης μία ασφαλής επιλογή όταν χρησιμοποιείται σε χαμηλές δόσεις.

Σε γυναίκες με 2 προηγηθείσες χαμηλές εγκάρσιες τομές στη μήτρα, ο απόλυτος κίνδυνος από την πρόκληση τοκετού είναι ελαφρά υψηλότερος, σε σχέση με τις γυναίκες με 1 τομή.

Αντίθετα, σε γυναίκες με 2 ή περισσότερες τομές ή άτυπες τομές, η ασφάλεια από την πρόκληση τοκετού θα πρέπει να θεωρείται άγνωστη. (Βραχνής και συν., 2014)

6.5.4. Αντιβιοτική προφύλαξη

Η αντιβιοτική προφύλαξη δε θα πρέπει να χορηγείται ως ρουτίνα σε όλες τις περιπτώσεις. Σε γυναίκες με σήψη, θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, με ταυτόχρονη κάλυψη και για χλαμύδια. (Βραχνής και συν., 2014)

Η λοίμωξη συσχετίζεται με τον ενδομήτριο θάνατο και μπορεί η μητέρα να οδηγηθεί σε σήψη που μπορεί να οφείλεται σε μία σειρά μικροβίων, μεταξύ των οποίων και η χλαμυδιακή λοίμωξη. Ανεξάρτητα από την αιτία του ενδομήτριου θανάτου, το έμβρυο μπορεί να αποτελέσει την αιτία για τη δημιουργία μόλυνσης και σήψης. (Βραχνής και συν., 2014)

Αν και έχει υποστηριχτεί ότι η τεχνητή ρήξη των μεμβρανών προκαλεί ανιούσα φλεγμονή, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα. Επιπλέον, θα πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη ότι η χορήγηση προσταγλανδινών σχετίζεται με υπερπυρεξία. (Βραχνής και συν., 2014)

6.5.5. Αναλγησία

Στις γυναίκες αυτές θα πρέπει να προσφέρονται όλες οι δυνατότητες αναισθησίας και να υπάρχει μία συνάντηση και αναλυτική συζήτηση με τον υπεύθυνο αναισθησιολόγο. Η μορφίνη παρουσιάζει μεγαλύτερης διάρκειας δράση και καλύτερη αναλγησία και θα πρέπει να προτιμάται η χρήση της από την πεθιδίνη. Η περιοχική αναισθησία θα πρέπει να προσφέρεται σε αυτές τις περιπτώσεις ως επιλογή, αφού προηγουμένως προηγηθεί έλεγχος για Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (Δ.Ε.Π.) και σήψη. (Βραχνής και συν., 2014)

6.5.6. Θρομβοπροφύλαξη

Γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο θα πρέπει αξιολογούνται για τον κίνδυνο θρόμβωσης, χωρίς όμως ο ενδομήτριος θάνατος να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Ωστόσο, θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι σχετίζεται συχνά με παχυσαρκία, προχωρημένη ηλικία της μητέρας, φλεγμονή ή μητρική νόσο, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και, σε περίπτωση Δ.Ε.Π., θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία με αιματολόγο για τη χορήγηση ηπαρίνης. (Βραχνής και συν., 2014)

Από μερικούς ερευνητές συνιστάται, λόγω του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών, και εφόσον υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (όπως παχυσαρκία, ακινητοποίηση), η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης μέχρι την περάτωσή της. (Davies et al., 2010)

6.5.7. Διακοπή γαλουχίας

Η διακοπή της γαλουχίας είναι εξαιρετικής σημασίας στις περιπτώσεις αυτές και περίπου το 1/3 των γυναικών που καταφεύγουν μόνο σε μηχανικά μέσα και δε χρησιμοποιούν φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζουν προβλήματα με το μαστό και σημαντικό πόνο. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται η λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης για την καταστολή της γαλουχίας με την καβεργολίνη (cabergoline) να είναι ανώτερη από τη βρωμοκρυπτίνη (bromocriptine). Πιο συγκεκριμένα, η καβεργολίνη παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη βρωμοκρυπτίνη, αλλά σημαντικά μικρότερα ποσοστά ανεπιθύμητων δράσεων. Η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης δε θα πρέπει να γίνεται σε περιπτώσεις αρτηριακής υπέρτασης ή προεκλαμψίας. (Βραχνής και συν., 2014)

6.6. Πρόληψη με προγεννητικές εξετάσεις

Σχετικά με την παρακολούθηση της εγκύου, εξαιτίας των κινδύνων που έχουν προαναφερθεί, πρέπει να διενεργείται κατά την κύηση προσεκτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, ενώ η έγκυος πρέπει να παρακολουθείται στενά για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης ή GDM. Σε γυναίκες με Δ.Μ.Σ. ανώτερο των 30kg/m², συνιστάται η διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης νωρίτερα από την

ηλικία των 24 – 28 εβδομάδων (συνήθως κατά τη 16 – 18^η εβδομάδα) και περάτωση της κύησης πριν την 39^η εβδομάδα. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Ένας νεότερος δείκτης εκτίμησης της μητρικής παχυσαρκίας είναι η μέτρηση του υποδόριου κοιλιακού λίπους. Ο δείκτης αυτός πιθανώς υπερτερεί, σε σχέση με το Δ.Μ.Σ., ως προς την εκτίμηση της πορείας της κύησης σε παχύσαρκες γυναίκες, καθώς αντανακλά την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου. Ωστόσο, προς το παρόν, δεν υπάρχουν τα απαραίτητα δεδομένα ώστε να καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Οι προγεννητικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται ευρέως σε γυναίκες που θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, για να εκτιμηθεί η ευζωία του εμβρύου και να γίνει παρέμβαση εάν υπάρχουν ανησυχίες. Η ακριβής αιτιολογία του αυξημένου ποσοστού εμβρυϊκού θανάτου σε παχύσαρκες γυναίκες δεν είναι σαφώς κατανοητή. Ενώ υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με την επίδραση που έχουν οι προγεννητικές εξετάσεις στην έκβαση της υγείας της μητέρας ή του νεογνού, πολλοί οργανισμοί υγείας κάνουν πλέον προγεννητικές εξετάσεις στις εγκύους. (Edelson et al., 2016)

Είναι πιθανό ότι ο προγεννητικός έλεγχος μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ποσοστό μαιευτικών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένου ενός υψηλότερου ρυθμού πρόκλησης τοκετού (ή ωδινών), καθώς και τοκετού πριν από τις 39 εβδομάδες κύησης. Μία αύξηση στις παρεμβάσεις αυτές μπορεί να είναι αποδεκτή όταν ο στόχος είναι να αποφευχθεί ο εμβρυϊκός θάνατος. (Edelson et al., 2016)

Για το σκοπό αυτό, ο στόχος της μελέτης των Edelson et al. (2016) ήταν να αξιολογηθεί το ποσοστό πρόκλησης τοκετού και της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό μεταξύ των γυναικών που έκαναν προγεννητική εξέταση για νοσηρή παχυσαρκία, σε σύγκριση με τις μη νοσηρές, περιστασιακά παχύσαρκες γυναίκες που έκαναν προγεννητική εξέταση.

Σύμφωνα με την υπόθεσή τους, οι Edelson et al. (2016) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες, που υποβάλλονται σε δοκιμασία για νοσηρή παχυσαρκία μόνον, έχουν χαμηλότερο ποσοστό πρόκλησης τοκετού και μεγαλύτερη ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, σε σύγκριση με τις γυναίκες που υποβάλλονται σε προγεννητική εξέταση με ιατρικές συννοσηρότητες. Αξίζει να σημειωθεί ότι όσες εξετάζονται μόνο για νοσηρή παχυσαρκία, έχουν παρόμοιο ποσοστό πρόκλησης τοκετού, σε σύγκριση με το συνολικό ποσοστό πρόκλησης στο νοσοκομείο των Edelson et al. (2016) (25%).

Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι οι παθολογικά παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό ανεπιτυχούς πρόκλησης τοκετού. Παρουσιάζονται συνεχώς νέα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τις βελτιωμένες νεογνικές εκβάσεις, όταν ένας τοκετός πραγματοποιείται μετά από 39 εβδομάδες κύησης. Λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα έμφαση στη μείωση του αριθμού των μη ιατρικά ενδεδειγμένων τοκετών πριν από τις 39 εβδομάδες, οι Edelson et al. (2016) διαπίστωσαν ότι η προγεννητική εξέταση για νοσηρή παχυσαρκία μόνο δεν αύξησε το ποσοστό τοκετού σε διάστημα <39 εβδομάδων, σε σύγκριση με τις προγεννητικές εξετάσεις για άλλες συννοσηρότητες. Τέλος, οι Edelson et al. (2016) ανακάλυψαν ότι οι δοκιμές σε αυτό τον πληθυσμό δεν άλλαζαν τις εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών τοκετού με καισαρική τομή, του βάρους κατά τη γέννηση ή της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, σε σύγκριση με τις προγεννητικές εξετάσεις για άλλες συννοσηρότητες. (Edelson et al., 2016)

Τα ευρήματα των Edelson et al. (2016) είναι, σε μεγάλο βαθμό, συνεπή με αυτά που δημοσιεύονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις προγεννητικές εξετάσεις σε άλλους πληθυσμούς. Παρόμοια με προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τις προγεννητικές εξετάσεις για ενδείξεις, όπως η παράταση κύησης και η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή προγεννητικών εξετάσεων σε νοσηρά παχύσαρκες γυναίκες δεν αύξησε το ποσοστό πρόκλησης τοκετού πάνω από το ποσοστό βάσης του ιδρύματος των Edelson et al. (2016), του ~25%. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των Edelson et al. (2016) υποστηρίζουν τα ευρήματα των Brown et al., που ανέφεραν ότι οι παχύσαρκες γυναίκες δε διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιοτοκογράφημα (nonstress test, NST) με χαμηλή ή μηδενική δραστηριότητα του εμβρύου (μη αντιδραστικό NST, nonreactive NST), σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. (Edelson et al., 2016)

Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της μελέτης των Edelson et al. (2016), είναι η πραγματοποίησή της σε ένα μεγάλο νοσοκομείο, το οποίο αποτελεί κέντρο παραπομπής περιπτώσεων υψηλού κινδύνου. Έχει υψηλό επιπολασμό νοσηλευτικά παχύσαρκων γυναικών με ~15% του πληθυσμού των ασθενών να πληρούν αυτόν τον ορισμό. Μεταξύ των περιορισμών της μελέτης αυτής είναι ο αστικός πληθυσμός υψηλού κινδύνου, που μπορεί να μην είναι παρόμοιος με αυτόν σε άλλες κοινότητες, καθιστώντας τα ευρήματα λιγότερο γενικεύσιμα σε πληθυσμό με χαμηλότερο κίνδυνο. (Edelson et al., 2016)

Παρόλο που είναι ασαφές ως προς τον άμεσο αντίκτυπο που έχουν οι προγεννητικές εξετάσεις στην πρόληψη της θνησιγένειας, είναι καθησυχαστικό ότι οι προγεννητικές εξετάσεις για την παθολογική παχυσαρκία δε φαίνεται να οδηγούν σε αύξηση του ποσοστού πρόκλησης τοκετού, των τοκετών πριν από τις 39 εβδομάδες, ή των καισαρικών τομών, σε σύγκριση με τις προγεννητικές εξετάσεις για άλλες συννοσηρές καταστάσεις. Παρόμοιες μελέτες που θα πραγματοποιηθούν στο μέλλον, θα πρέπει να αξιολογούν και τις οικονομικές επιπτώσεις για τις προγεννητικές εξετάσεις σε αυτόν τον πληθυσμό. (Edelson et al., 2016)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στο έβδομο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται οι τρόποι πρόληψης της παχυσαρκίας και, κατά επέκταση, και των επιπλοκών της.

7.1 Μεσογειακή διαίτα

Στον **Πίνακα 8**, παρουσιάζονται οι ιδανικές μεταβολές βάρους που πρέπει να συμβούν στη διάρκεια της κύησης.

ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη	Συνιστώμενη ποσότητα συνολικής αύξησης βάρους κύησης
Ελλιπές βάρος (ΔΜΣ <18.5 kg/m ²)	12.5-18
Κανονικό βάρος (ΔΜΣ >18.5-24.9 kg/m ²)	11.5-16
Υπέρβαρο (ΔΜΣ >25.0-29.9 kg/m ²)	7-11.5
Παχυσαρκία (ΔΜΣ >30.0 kg/m ²)	5-9

Πίνακας 8. Κριτήρια για την αύξηση του βάρους κατά την κύηση, όπως συνιστώνται από το Ινστιτούτο Ιατρικής των Η.Π.Α. (Gaillard, 2015)

Το μεσογειακό διαιτολογικό σχήμα έχει αποδειχτεί ευεργετικό για τη μείωση των παραγόντων μεταβολικού κινδύνου, όπως η ικανότητα συσσώρευσης λιπώδους ιστού, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Σε μη κυοφορούσες γυναίκες με παράγοντες μεταβολικού κινδύνου, μία μεσογειακή διαίτα που συμπληρώνεται με παρθένο ελαιόλαδο και καρπούς αποδείχτηκε ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και

νοσηρότητα. Μελέτες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αναφέρει μείωση του κινδύνου προεκλαμψίας, GDM και περιορισμού της μακροσωμίας του εμβρύου σε γυναίκες με υψηλή συμμόρφωση προς μία μεσογειακή διαίτα, σε σύγκριση με εκείνες με χαμηλή συμμόρφωση. Ωστόσο, οι υπάρχουσες μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό δεν είναι τυχαιοποιημένες, είναι χαμηλής ποιότητας ή επικεντρώνονται σε συγκεκριμένα συστατικά της διαίτας, αντί να τροποποιούν το γενικό πρότυπο διατροφής. (Al Wattar et al., 2016)

Υπάρχει ανάγκη για μία επαρκώς τροφοδοτούμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που θα αποτυπώνει την πραγματικότητα, για να αξιολογηθεί η ευεργετική επίδραση μίας μεσογειακής διαίτας στην εγκυμοσύνη, η οποία είναι απλή, εφικτή και να στοχεύει τις γυναίκες που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών. (Al Wattar et al., 2016)

Η υψηλή πρόσληψη ωφέλιμων τροφίμων, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά, τα ψάρια, ελαιόλαδο και οι καρποί, καθώς και η μειωμένη πρόσληψη τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και κόκκινο κρέας, που χαρακτηρίζουν μία μεσογειακή διατροφή, έχουν δείξει ότι βελτιώνουν τα λιπιδικά προφίλ, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την αρτηριακή πίεση. Αυτό το προστατευτικό αποτέλεσμα συνδέεται με την αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που διατίθενται άμεσα στο πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής, σε σύγκριση με μία σύγχρονη δυτική διαίτα. Η χαμηλή αναλογία ακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα στη διαίτα έχει συνδεθεί με αρνητικά αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη, όπως η προεκλαμψία και ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες είναι χαμηλής ποιότητας και δεν έχουν επαρκή ισχύ για συγκεκριμένες εκβάσεις της εγκυμοσύνης. (Al Wattar et al., 2016)

7.2. Επιλογές παρέμβασης για τη μητρική παχυσαρκία/απώλεια βάρους

Η απώλεια βάρους κατά την κύηση είναι δύσκολο και πιθανώς επικίνδυνο εγχείρημα για την έγκυο. Η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεογνικής υποτροφίας. Έτσι, παρά την ασυνέπεια των διαθέσιμων δεδομένων, συνήθως δε συνιστάται μείωση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αντίθετα, η απώλεια βάρους μεταξύ 2 κυήσεων έχει θετική επίδραση στις εκβάσεις των νεογνών. Μετά τον τοκετό, ωστόσο, οι μητέρες γενικά δεν έχουν επαρκή κίνητρα να μειώσουν δραστικά το βάρος τους. (Stubert et al., 2018)

Για αυτούς τους λόγους, συνιστάται η απώλεια βάρους να γίνεται πριν την έναρξη της κύησης. Θα ήταν χρήσιμη μία διαιτολογική προσέγγιση και ενημέρωση της παχύσαρκης γυναίκας σχετικά με τη θερμιδική πρόσληψη και τη μείωση βάρους πριν τη σύλληψη. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ορισμένες επιπλοκές μπορούν να προληφθούν με συνδυασμό προσεκτικού διαιτολογίου και τακτικής άσκησης. (Davies et al., 2010) Η πρόσληψη βάρους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα όρια που προβλέπονται με βάση το αρχικό βάρος της γυναίκας. Επίσης, ο έλεγχος άλλων επιβαρυντικών παραγόντων είναι σημαντικός, όπως η διακοπή του καπνίσματος. (Χαρατσή και Χρέλιας, 2013)

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν τις διαιτητικές αλλαγές και τη σωματική άσκηση. Στις γυναίκες που επιθυμούν να κάνουν παιδιά, αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να αυξήσουν τα ποσοστά ωορρηξίας και αυθόρμητης σύλληψης. Ωστόσο, οι ασθενείς που έχουν ήδη προγραμματιστεί για θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, δεν επωφελήθηκαν από τη μείωση του βάρους.

Μία άλλη λύση είναι η βαριατρική επέμβαση πριν την εγκυμοσύνη. Από μελέτες έχει φανεί ότι, μετά από μία τέτοια επέμβαση, ο κίνδυνος ανάπτυξης GDM και προεκλαμψίας μειώνεται σημαντικά μέχρι και τα επίπεδα που αναφέρονται στις φυσιολογικού βάρους γυναίκες. Επίσης, μειώνεται ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού και καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Απαραίτητο διάστημα αναμονής μετά την επέμβαση και μέχρι την έναρξη της κύησης θεωρείται το ένα έτος. (Maggard et al., 2008)

Στην καλύτερη περίπτωση, μπορεί να αναμένεται μείωση σωματικού βάρους κατά 10 έως 15% εντός ενός έτους από παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Απώλεια βάρους 30 έως 40% επιτυγχάνεται συχνά κατά το πρώτο έτος μετά τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση. (Legro, 2016) Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που αξιολόγησε την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής, έδειξε σημαντικές μειώσεις στον επιπολασμό του GDM και της LGA, αλλά και αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής υποτροφίας (15,6% έναντι 7,6%). (Johansson et al., 2015) Επιπλέον, παρατηρήθηκε τάση αύξησης της περιγεννητικής θνησιμότητας (1,7% έναντι 0,7%). (Johansson et al., 2015) Σε άλλη ανάλυση, η κατάσταση μετά τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού >32 εβδομάδων κύησης (7,3% έναντι 5,7%). (Legro, 2016; Stephansson et al., 2016) Τα κριτήρια αντιστοίχισης για την ομάδα ελέγχου περιελάμβαναν τον προεγχειρητικό Δ.Μ.Σ., την ηλικία και τον αριθμό τεκνοποιήσεων. Οι ομάδες ήταν

ομοιογενείς όσον αφορά τις συννοσηρότητες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι αιτίες που υποκρύπτουν την αύξηση στους παραπάνω κινδύνους παραμένουν ασαφείς. Συζητήθηκαν η μειωμένη θρέψη λόγω της δυσαπορρόφησης και οι μεταβολικές-ενδοκρινικές προσαρμογές λόγω του τροποποιημένου τρόπου κατανομής του λίπους. (Stubert et al., 2018)

Η θεραπεία των παχύσαρκων εγκύων με μετορμίνη αξιολογήθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, κατά τις οποίες μείωσε την αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δε μείωσε τον κίνδυνο διαβήτη κύησης και νεογνικής μακροσωμίας. (Chiswick et al., 2015)

Η αύξηση του βάρους κατά την κύηση μειώθηκε επίσης και από τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία ή καμία κλινικά σημαντική μείωση της μητρικής ή εμβρυϊκής νοσηρότητας σε αυτές τις μελέτες. (Tieu et al., 2017; Sagedal et al., 2017) Ωστόσο, φαίνεται ότι η έντονη και εποπτευόμενη σωματική δραστηριότητα που ξεκίνησε στις αρχές της εγκυμοσύνης (κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών) μπορεί να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα της μητέρας και το ποσοστό διαβήτη κύησης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. (Stubert et al., 2018)

Οι έγκυες με παχυσαρκία διατρέχουν τον κίνδυνο πολλών επιπλοκών, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο GDM αποτελούν μείζονες ανησυχίες, διότι προκαλούν σημαντικές αρνητικές εκβάσεις. Αυτές περιλαμβάνουν τον εμβρυϊκό ενδομήτριο θάνατο, τα LGA βρέφη και σχετιζόμενες επιπλοκές κατά τη γέννηση. Τα παιδιά που γεννιούνται από γυναίκες με διαβήτη κύησης θα μπορούσαν να διατρέξουν κίνδυνο μεταβολικής νόσου αργότερα. (Poston et al., 2015)

Το αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα της παχυσαρκίας έχει οδηγήσει σε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάπτυξη παρεμβάσεων για τη βελτίωση των εκβάσεων της εγκυμοσύνης. (NICE, 2010) Αυτές εξετάστηκαν σε πολλές κλινικές δοκιμές, κυρίως ως προς συμπεριφορικές παρεμβάσεις που αφορούσαν στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες έχουν μειωμένη ισχύ για κλινικές εκβάσεις, όπως ο GDM, εστιάζοντας, αντί για αυτό, στον περιορισμό της αύξησης βάρους κατά την κύηση. Παρόλα αυτά, οι συστηματικές ανασκοπήσεις αυτών των, κατά κύριο λόγο, μικρών δοκιμών, υποδηλώνουν τη δυνατότητα πρόληψης του διαβήτη κύησης σε γυναίκες με παχυσαρκία, με παρεμβάσεις αλλαγής συμπεριφοράς στην εγκυμοσύνη. (Rogozíńska et al., 2015; Poston et al., 2015)

Οι Poston et al. (2015) αναφέρουν τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής “Better Eating and Activity Trial” (UPBEAT), μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή μίας πολύπλοκης συμπεριφορικής παρέμβασης που αφορά τη διαίτα και τη σωματική δραστηριότητα, έναντι της πρότυπης προγεννητικής φροντίδας. Η συμπεριφορική παρέμβαση σχεδιάστηκε για την πρόληψη του διαβήτη κύησης της μητέρας και τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης LGA βρεφών. Σε αντίθεση με τις παρεμβάσεις που δοκιμάστηκαν σε πολλές προηγούμενες μελέτες μικρής κλίμακας, η παρέμβαση ήταν εντονότερη στο σχεδιασμό. Τα ευρήματα μίας πιλοτικής μελέτης κατέδειξαν τη σκοπιμότητα, την αποδοχή και την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης για να αλλάξουν τρόπο ζωής. (Poston et al., 2015)

Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι μία σύνθετη παρέμβαση, που αφορά στη διαίτα και τη σωματική άσκηση, σε εγκύους με παχυσαρκία, είναι αποτελεσματική για τη μείωση της αύξησης βάρους κατά την κύηση και για τη μείωση του σωματικού λίπους της μητέρας. (Poston et al., 2015)

Ωστόσο, η παρέμβαση δεν εμποδίζει την ανάπτυξη του GDM, ούτε μεταβάλλει τη συχνότητα εμφάνισης LGA σε αυτόν τον πληθυσμό. Επίσης, δεν αποδείχτηκε ότι υπάρχει όφελος σε άλλες εκβάσεις της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, η οποία σχετίζεται με αυξημένο Δ.Μ.Σ. (Poston et al., 2015)

Σε αντίθεση με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών, όπως των Rogozińska et al. (2015), σε μικρότερη κλίμακα από αυτή των Poston et al. (2015), το εύρημα των δεύτερων επεκτείνει κάποιες παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα, σε δύο μελέτες από τη Δανία για παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, περισσότερες από 350 παχύσαρκες έγκυες σε κάθε μελέτη υποβλήθηκαν σε εξετάσεις ανίχνευσης με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος. Αν και η ανάλυση δε σήμαινε πρόθεση εφαρμογής θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση της πρωτογενούς έκβασης της αύξησης του βάρους στην κύηση κατά περίπου 1,5kg σε αμφότερες τις μελέτες, αλλά ο GDM δεν μειώθηκε. Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη LIMIT σε 2.212 υπέρβαρες και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες στην Αυστραλία, μία παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν είχε καμία επίδραση στον GDM. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αύξηση του βάρους της εγκύου, αλλά η αναλογία των βρεφών 4kg ή βαρύτερων κατά τη γέννηση ήταν μικρότερη στην ομάδα στην οποία έγινε η παρέμβαση. Η παρεμβολή, από συστηματικές ανασκοπήσεις ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για την πρόληψη του GDM σε γυναίκες με παχυσαρκία,

φαίνεται ότι έχουν υποστεί μεροληψία από μελέτες μικρής κλίμακας και μεθοδολογικούς περιορισμούς. (Rogozíńska et al., 2015; Poston et al., 2015)

Η μελέτη των Poston et al. (2015) πραγματοποιήθηκε σε αστικά κέντρα με εθνοτική πολυμορφία και υψηλή κοινωνικοοικονομική υστέρηση, στη Βρετανία. Οι μαύρες γυναίκες ήταν η κυρίαρχη εθνοτική μειονότητα (26%). Τα άτομα αυτής της εθνοτικής καταγωγής διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη στη Βρετανία, πράγμα το οποίο, όπως και αλλού, συνδέεται στενά με την κοινωνικοοικονομική στέρηση. Η απροθυμία των εγκύων με παχυσαρκία να συμμετάσχουν σε μία πολύπλοκη συμπεριφορική παρέμβαση υποδεικνύει ότι οι επεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν να βελτιώσουν τις υγιεινές συμπεριφορές, αλλά μόνο σε μία υποομάδα ατόμων που έχουν κίνητρα.

Συνεπώς, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η συμπεριφορική παρέμβαση αυξάνει τις υγιεινές διατροφικές συμπεριφορές, αλλά το μετριασμένο μέγεθος της επίδρασης είναι ανεπαρκές για να μειώσει τον κίνδυνο GDM ή να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, στις γυναίκες που είναι παχύσαρκες κατά το χρόνο της σύλληψης (**Πίνακας 9**). (Poston et al., 2015)

	Καθιερωμένη φροντίδα (n=772)	Παρέμβαση (n=783)	p*
Όλες οι αποβολές	14	18	0.50
Καθυστερημένη διακοπή της εγκυμοσύνης	3	1	
Μητρικό ατύχημα	1	0	
Αποκόλληση του πλακούντα	0	1	
Μητρική προγεννητική σήψη	1	0	
Μητρική μεταγεννητική σήψη	1	0	
Ιατρογενής πρόωρος τοκετός	2	2	
Ενδομήτριες επιπλοκές (καρδιακές, νευρολογικές, νεφρικές, αναπνευστικές)	2	3	
Εμβρυϊκός θάνατος στη μήτρα	10	6	0.30
Απροσδιόριστες νεογνικές επιπλοκές κατά τη γέννηση	2	1	
Σηψαιμία νεογνού	1	0	

*Οι τιμές p (p values, παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας) υπολογίστηκαν μόνο εάν τα δεδομένα ήταν επαρκή.

Πίνακας 9. Ανεπιθύμητα συμβάματα. (Poston et al., 2015)

Η σταδιακή αύξηση της σωματικής δραστηριότητας που επιτεύχθηκε με την παρέμβαση ήταν επίσης ανεπαρκής για τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη. Έχει υποδειχθεί ότι απαιτούνται τουλάχιστον 16 MET h/εβδομάδα σωματικής δραστηριότητας (MET: metabolic equivalent of task, μεταβολικό ισοδύναμο

εργασίας, δραστηριότητας) για τη μείωση του κινδύνου για GDM, που ισοδυναμεί με 41 λεπτά/ημέρα περπάτημα. Αυτή η ποσότητα είναι πολύ πάνω από την αύξηση 12 ή 13 λεπτών (ή <1 μιλίου) που αναφέρθηκε από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, η οποία ήταν παρόμοια με την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας που αναφέρθηκε στην ομάδα παρέμβασης της κλινικής δοκιμής LIMIT. (Dodd et al., 2013) Και πάλι, υπάρχουν περιορισμοί λόγω αμφίβολης ακρίβειας της αυτοαναφοράς. Πράγματι, στην πειραματική δοκιμή, η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με επιταχυνσιομετρία και δεν αναφέρθηκε αύξηση του επιπέδου άσκησης στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με τις γυναίκες στην ομάδα πρότυπης φροντίδας. (Poston et al., 2015)

Η συνεχής παρακολούθηση των μητέρων και των παιδιών τους στη μελέτη UPBEAT θα εξακριβώσει κατά πόσο διατηρούνται ή επεκτείνονται οι αλλαγές που παρατηρούνται στη διατροφή, τη σωματική άσκηση και εάν μπορούν μακροπρόθεσμα να ωφελήσουν την υγεία της μητέρας και του παιδιού. Παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση του GDM δεν παρεμποδίστηκε, η συμπεριφορική παρέμβαση έχει τη δυνατότητα να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και δυσμενών μεταβολικών κινδύνων στο παιδί, επειδή η υπερβολική αύξηση βάρους στην κύηση, η υψηλή λιπώδης μάζα και το αυξημένο γλυκαιμικό φορτίο συσχετίζονται ανεξάρτητα με μεγαλύτερη συσσώρευση λιπώδους ιστού τους απογόνους, ενδεχομένως μέσω επιγενετικών οδών. (Robinson et al., 2014; Poston et al., 2015)

Η συμπεριφορά, που αξιολόγησαν οι Poston et al. (2015) σε αυτή τη μελέτη, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα μέσο για τη βελτίωση της υγιεινής συμπεριφοράς σε παχύσαρκες έγκυες. Προσφέρει μία εναλλακτική λύση, σε σύγκριση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες στη Βρετανία (NICE), οι οποίες συνιστούν γενική υγιεινή διατροφή και σωματική δραστηριότητα για τις έγκυες με παχυσαρκία, με ελάχιστα αποδεικτικά στοιχεία για μία αποδεδειγμένη αλλαγή συμπεριφοράς. Το πιθανό όφελος της παρέμβασης στην υγεία των βρεφών μετά την εγκυμοσύνη και τη μακροχρόνια υγεία των μητέρων και των βρεφών χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Η αύξηση της έντασης και της διάρκειας της παρέμβασης, η οποία είναι ήδη μεγαλύτερη από εκείνη που υιοθετήθηκε σε προηγούμενες μελέτες (Dodd et al., 2014), είναι πιθανό να μην είναι πρακτική στην εφαρμογή της, για τις περισσότερες γυναίκες με παχυσαρκία. (Poston et al., 2015)

Η έγκαιρη αναγνώριση των κυήσεων με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου μπορεί να ανοίξει δυνατότητες για στρατηγικές παρακολούθησης και πιθανή

πρόληψη. Δεδομένου του αυξανόμενου ποσοστού εγκυμοσύνης που περιπλέκεται από την παχυσαρκία και τα υψηλότερα ποσοστά θνησιγένειας, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να αναπτυχθούν στρατηγικές ανίχνευσης που εφαρμόζονται στον παχύσαρκο πληθυσμό. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόβλεψης για τον ενδομήτριο θάνατο, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, σε γυναίκες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Η υπόθεση αφορούσε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των θνησιγενειών σε εγκυμοσύνες με υπερβολικό βάρος / παχυσαρκία θα μπορούσε να προβλεφθεί με βάση τα χαρακτηριστικά της μητέρας, τα επίπεδα της PAPP-A στον ορό της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και την ανάπτυξη του εμβρύου σε αυτό το διάστημα. (Åmark et al., 2018)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο όγδοο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζονται συνοπτικά τα συμπεράσματα της εργασίας, όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ενδομήτριου θανάτου.

Συμπερασματικά, διαπιστώνεται ότι η παχυσαρκία στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου και νεογνικού θανάτου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, γενετικούς και περιβαλλοντικούς. (Lindam et al., 2016)

Η παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνονται να είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ένα δυσμενές περιβάλλον στη μήτρα και μακροπρόθεσμες δυσμενείς καρδιαγγειακές και μεταβολικές εκβάσεις στους απογόνους. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες για τον προσδιορισμό της έκτασης της αιτιότητας των παρατηρούμενων συσχετίσεων, των υποκείμενων εκθέσεων σε κινδύνους και των κρίσιμων περιόδων τους, των αναπτυξιακών προσαρμογών και των δυνατοτήτων ανάπτυξης στρατηγικών πρόληψης για τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων εκβάσεων υγείας των απογόνων. (Gaillard, 2015)

Οι σχετιζόμενες με την παχυσαρκία αυξήσεις της μητρικής και εμβρυϊκής θνησιμότητας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υποστηρίζονται ικανοποιητικά από στοιχεία μελετών. Η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητος από τις συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης. Το ίδιο ισχύει και για την υπερβολική αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία, ότι ο πλακούντας παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι στρατηγικές θεραπείας φαίνεται να είναι ελπιδοφόρες, εφόσον η έναρξη της παρέμβασης είναι πριν ή ταυτόχρονα με την ανάπτυξη του πλακούντα, για την πρόληψη μη αναστρέψιμων αρνητικών μεταβολικών ρυθμίσεων.

Το κυριότερο είναι ότι η εξομάλυνση του βάρους πριν από την εγκυμοσύνη πλεονεκτεί. Τελικά, η μακροχρόνια μείωση της μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας μπορεί να επιτευχθεί μόνο με διατροφικές αλλαγές και αλλαγές στον τρόπο ζωής που διατηρούνται πέρα από την εγκυμοσύνη. (Stubert et al., 2018)

Τα δεδομένα των Bodnar et al. (2015) υποδεικνύουν ότι πολλαπλοί μηχανισμοί συνδέουν τη μητρική παχυσαρκία με τον ενδομήτριο θάνατο. Οι παρεμβάσεις για τη μείωση των ενδομήτριων θανάτων θα πρέπει να εξετάσουν τη στοχοθέτηση των θνησιγενειών που οφείλονται στην υπέρταση ή σε ασθένεια του πλακούντα, διότι αυτές ήταν οι συχνότερες αιτίες θανάτου εμβρύου μεταξύ παχύσαρκων μητέρων. Επιπλέον, οι ερευνητές θα πρέπει να αξιολογούν τη δυνητική μεταβλητότητα του Δ.Μ.Σ. στην αποτελεσματικότητα των εργαστηριακών δοκιμασιών που στοχεύουν στην πρόληψη του ενδομήτριου θανάτου στο γενικό μαιευτικό πληθυσμό (όπως υπερηχογράφημα ανάπτυξης του εμβρύου, δοκιμές μη καταπόνησης nonstress tests). (Bodnar et al., 2015)

Απαιτούνται περισσότερες μελέτες στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα και οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν πιο συνεπείς ορισμούς των εκβάσεων στις δημοσιεύσεις, για την αύξηση της συγκρισιμότητας μεταξύ των μελετών. Όπου είναι δυνατόν, η αναφορά σε πολλές διαφορετικές εκβάσεις μπορεί επίσης να αποσαφηνίσει τις διαφορές στον κίνδυνο που συσχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία για τις διαφορετικές εκβάσεις. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διευκρίνιση της συσχέτισης μεταξύ της αύξησης βάρους κατά την κύηση και του εμβρυϊκού και βρεφικού θανάτου. (Aune et al., 2014)

Ακόμα και μέτριες αυξήσεις στο Δ.Μ.Σ. της μητέρας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου, θνησιγένειας, νεογνικού θανάτου, περιγεννητικού θανάτου και βρεφικού θανάτου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης βάρους για τις γυναίκες που σχεδιάζουν μια εγκυμοσύνη πρέπει να λάβουν υπόψη αυτά τα ευρήματα για να μειώσουν τον αριθμό των εμβρυϊκών θανάτων, των θνησιγενειών και των βρεφικών θανάτων. (Aune et al., 2014)

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν υψηλό επιπολασμό υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας.

Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η παχυσαρκία της μητέρας (Δ.Μ.Σ. ≥ 30), αλλά και το υπερβολικό βάρος της μητέρας (Δ.Μ.Σ. 25 έως 29) συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου και ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση του Δ.Μ.Σ.

Σε όλο τον κόσμο, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία έχει υψηλό επιπολασμό μεταξύ των νεαρών εγκύων γυναικών. Η μελέτη αυτή πρέπει να επαναληφθεί σε άλλους πληθυσμούς και πρέπει να διερευνηθούν η σχέση μεταξύ

υπερβολικού βάρους της μητέρας και παχυσαρκίας και κινδύνου βρεφικής θνησιμότητας. Αλλά υποστηρίζουμε επίσης ότι υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία για τους ειδικούς της δημόσιας υγείας να δράσουν κατά της επιδημίας της παχυσαρκίας για να διαφυλάξουν την υγεία των βρεφών. (Johansson et al., 2014)

Συνοπτικά, η αυξανόμενη παχυσαρκία συνδέεται με τον αυξανόμενο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου. Η αύξηση του Δ.Μ.Σ. κατά 10 μονάδες, που αντιστοιχεί περίπου στη διαφορά του Δ.Μ.Σ. μεταξύ μιας φυσιολογικού βάρους και μιας μέτρια παχύσαρκης γυναίκας, τείνει να αυξάνει τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου 1,5 έως 2,0 φορές. Η δύναμη της συσχέτισης τείνει να είναι ακόμη πιο ισχυρή με μεγαλύτερες διαφορές στο Δ.Μ.Σ. και να ποικίλλει με βάση παράγοντες, όπως η ηλικία κύησης, η φυλή-εθνότητα ή ο αριθμός τεκνοποιήσεων. Λόγω της φύσης των διαθέσιμων δεδομένων, δε μπορούν να προσδιοριστούν οι μηχανισμοί που συμβάλλουν, αλλά είναι πιθανόν διαφορετικοί. Είναι κρίσιμο να κατανοήσουμε αυτούς τους μηχανισμούς προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα τις αιτιολογίες της θνησιγένειας και πώς να την αποτρέψουμε. Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά για τον εντοπισμό των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο θνησιγένειας στο κλινικό περιβάλλον, ιδίως λόγω του υψηλού και αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας στον πληθυσμό και της ισχύος των παρατηρημένων συσχετισμών. (Carmichael et al., 2015)

Τα δεδομένα των Bodnar et al. (2015) υποδεικνύουν ότι πολυάριθμες οδοί συνδέουν τη μητρική παχυσαρκία με τον τοκετό. Στα πλαίσια των παρεμβάσεων για τη μείωση της θνησιγένειας μεταξύ των παχύσαρκων μητέρων θα πρέπει να εξεταστεί η στοχοθέτηση των θνησιγενειών που οφείλονται στην υπέρταση ή σε ασθένεια του πλακούντα, γιατί αυτές ήταν οι συχνότερες αιτίες εμβρυϊκού θανάτου μεταξύ παχύσαρκων μητέρων. Επιπλέον, οι ερευνητές θα πρέπει να αξιολογούν τη δυνητική μεταβλητότητα του Δ.Μ.Σ. στην αποτελεσματικότητα των εξετάσεων που στοχεύουν στην πρόληψη της θνησιγένειας στο γενικό μαιευτικό πληθυσμό (όπως υπερηχογράφημα ανάπτυξης του εμβρύου, δοκιμές μη καταπόνησης). (Bodnar et al., 2015)

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η παχυσαρκία αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως και επηρεάζει δυσμενώς τη δημόσια υγεία. Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.), σε επίπεδα άνω του φυσιολογικού, αποτελεί φαινόμενο με ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση. Η διαταραχή αυτή στην κύηση έχει πολυάριθμες δυσμενείς συνέπειες για την υγεία της μητέρας. Δημιουργούνται κίνδυνοι καθώς εξελίσσονται τα στάδια της κύησης και υπονομεύεται η μελλοντική υγεία του βρέφους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση πηγών σχετικά με την παχυσαρκία και τον ενδομήτριο θάνατο και τη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και του ενδομητρίου θανάτου.

Υλικά – Μέθοδοι: Η συγκεκριμένη έρευνα διενεργήθηκε στο χρονικό διάστημα από το Σεπτέμβριο του 2018 έως και το Σεπτέμβριο του 2019. Έγινε ανασκόπηση της σχετικής ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας μέσα από διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, όπως Google Scholar, Scopus, Cinahl, Pubmed και Medline κατά τις τελευταίες δεκαετίες (1970 έως 2018).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της έρευνας, οδήγησαν στην ανεύρεση δύο ελληνικών πηγών και σαράντα επτά ξενόγλωσσων πηγών. Από την παρούσα ανασκόπηση, επιβεβαιώθηκε ότι μία μητέρα παχύσαρκη προ της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο να εμφανίσει επιπλοκές στην κύηση, τον τοκετό και τη λοχεία, συμπεριλαμβανομένου του ενδομητρίου θανάτου.

Συμπεράσματα: Η καλύτερη μέθοδος πρόληψης είναι η επίτευξη της μείωσης του Δ.Μ.Σ. της γυναίκας πριν την έναρξη της κύησης. Οι παρεμβάσεις, όπως υγιεινή διατροφή και σωματική δραστηριότητα, έχουν δείξει ευεργετική επίδραση, ενάντια στην αύξηση του βάρους κατά την κύηση, με ποικίλες επιδράσεις στις εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Σε κάθε περίπτωση, μία υπέρβαρη ή παχύσαρκη έγκυος πρέπει να παρακολουθείται στενά, τόσο η ίδια, όσο και το έμβρυο, για το ενδεχόμενο εμφάνισης επιπλοκών.

Λέξεις κλειδιά: θνησιγένεια, αιφνίδιος θάνατος, μητρική παχυσαρκία, Δ.Μ.Σ., μοντέλο τριπλού κινδύνου.

Abstract:

Introduction: Obesity is rising rapidly worldwide and adversely affecting public health. Increasing body mass index (BMI) to levels above normal is phenomenon with a growing incidence. This disorder in pregnancy has numerous adverse effects on maternal health. Risks arise as the stages of pregnancy progress and undermine the future health of the baby.

Purpose: The present study aimed to review literature concerning obesity, intra-uterine fetal death, and their correlation.

Materials – Methods: This research was conducted from September 2018 to September 2018. The review was performed through Greek and international literature, using online databases such as Google Scholar, Scopus, Cinahl, Pubmed and Medline in recent decades (1970-2018).

Results: The results of the survey led to the discovery of two Greek sources and forty-seven foreign sources. It has been shown that an obese pregnant woman, even before pregnancy, rises the number of complications, during pregnancy, labor, and post-partum, including intra-uterine fetal death.

Conclusions: The best way to prevent all the consequences is to achieve a BMI reduction before pregnancy begins. Interventions, based on proper nutrition and physical activity, have shown beneficial effects against weight gain during pregnancy, with varying effects on pregnancy outcomes. In any case, an overweight or obese pregnant woman should be closely monitored, both herself and the fetus, for possible complications.

Keywords: stillbirth, sudden death, maternal obesity, BMI, SIDS

Βιβλιογραφία

Ελληνική:

- Βραχνής Ν, Ζυγούρης Δ, Ασημακόπουλος Ε, 2014. Ενδομήτριος θάνατος ή γέννηση θνησιγενούς εμβρύου. Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 21. Σεπτέμβριος 2014. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (ΕΜΓΕ) Διαθέσιμο στο: www.moh.gov.gr/.../4531-kateythynthries-odhgies-kai-synaineseis-asthenwn-sth-maie...
- Χαρατσή Ε, Χρέλιας Γ, 2013. Οι επιπτώσεις της μητρικής παχυσαρκίας στην κύηση. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 4(2):104-108. Διαθέσιμο στο: http://atherosclerosis.gr/wordpress/wp-content/uploads/2013/07/files_tomos4teuxos2_4_e_charatsi_2013_4_2_104_108.pdf.

Ξενόγλωσση:

- Addo VN, 2010. Body mass index, weight gain during pregnancy and obstetric outcomes. Ghana Med J 44(2):64-69. PubMedGoogle Scholar. Διαθέσιμο στο:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994149/>
- Alanis MC, Goodnight WH, Hill EG, Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD, 2010. Maternal super-obesity (body mass index > or = 50) and adverse pregnancy outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand 89(7):924-30. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316123/>
- Al Seaidan M, Al Wotayan R, Christophi CA, Al-Makhseed M, Abu Awad Y, Nassan F, Ahmed A, Abraham S, Boley RB, James-Todd T, Wright RJ, Dockery DW, Behbehani K, 2016. Birth Outcomes in a Prospective Pregnancy–Birth Cohort Study of Environmental Risk Factors in Kuwait: The TRACER Study. Paediatric and perinatal epidemiology 30(4):408-417. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899085/>
- Al Wattar BH, Dodds J, Placzek A, Spyreli E, Moore A, Hooper R, Beresford L, Roseboom TJ, Bes-Rastrollo M, Hitman G, Khan KS, Thangaratnam S; ESTEEM study group, 2016. Effect of simple, targeted diet in pregnant women with metabolic risk factors on maternal and fetal outcomes (ESTEEM): study protocol for a pragmatic multicentre randomised trial. BMJ Open 6(10):e013495. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5093678/>
- Åmark H, Westgren M, Persson M, 2018. Prediction of stillbirth in women with overweight or obesity-A register-based cohort study. PLoS One 13(11):e0206940. Published 2018 Nov 19. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242307/>
- Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S, 2014. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic

- review and meta-analysis. *Jama* 311(15):1536-46. Epub 2014/04/17. Διαθέσιμο στο: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1860462>
- Bergman AB, 1970. Synthesis. Sudden Infant Death Syndrome. Edited by: Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG. Seattle: University of Washington Press 210-211. Διαθέσιμο στο: <http://polymer.chem.cmu.edu/~kmatweb/1999/Oct1999/MJZ/ChemComm/nanocomposites.pdf>
 - Bodnar LM, Parks WT, Perkins K, Pugh SJ, Platt RW, Feghali M, Florio K, Young O, Bernstein S, Simhan HN, 2015. Maternal prepregnancy obesity and cause-specific stillbirth. *Am J Clin Nutr* 102(4):858-64. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588742/>
 - Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA, 2010. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 36(4):849-55. Διαθέσιμο στο: <https://erj.ersjournals.com/content/36/4/849>
 - Davies GAL, Maxwell C, McLeod L; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE; CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS, 2010. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 32:165-173. Διαθέσιμο στο: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)34432-2/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)34432-2/pdf)
 - Carmichael SL, Blumenfeld YJ, Mayo J, Wei E, Gould JB, Stevenson DK, Shaw GM; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine, 2015. Prepregnancy Obesity and Risks of Stillbirth. *PLoS One*. 10(10):e0138549. Published 2015 Oct 14. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605840/>
 - Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, Walker BR, Quenby S4, Wray S, Weeks A, Lashen H, Rodriguez A, Murray G, Whyte S, Norman JE, 2015. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(10):778-86. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673088/>
 - Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS, 2014a. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 348: 1-12. Διαθέσιμο στο: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1285.full.pdf+html>
 - Dodd JM, McPhee AJ, Turnbull D, Yelland LN, Deussen AR, Grivell RM, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS; LIMIT Randomised Trial Group, 2014b. The effects of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese on neonatal health outcomes: the LIMIT randomised trial. *Obes Rev* 14(6):435-50. Διαθέσιμο στο: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0163-9>
 - Edelson PK, Bastek JA, Levine LD, 2016. Evaluating the Obstetrical Implications of Antenatal Testing for Women with Morbid Obesity: Maternal and Fetal Outcomes of Increased Surveillance. *American journal of*

- perinatology 33(9):839-843. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945474/>
- EURO-PERISTAT, 2010. The European perinatal health report 2010. Διαθέσιμο στο: <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>.
 - Filiano JJ, Kinney HC, 1994. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* 65(3-4):194-7. Διαθέσιμο στο: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-142>
 - Fuchs F, Senat MV, Rey E, Balayla J, Chaillet N, Bouyer J, Audibert F, 2017. Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada. *Sci Rep* 7(1):10859. Published 2017 Sep 7. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589866/>
 - Gaillard R, 2015. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *European Journal of Epidemiology* 30:1141-1152. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684830/>
 - Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL, 2018. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *Jama Epub* 2018/03/24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5876828/>
 - Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, Stephansson O, Neovius M, 2015. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 372(9):814-24. Διαθέσιμο στο: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405789?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
 - Johansson S, Villamor E, Altman M, Bonamy AK, Granath F, Cnattingius S, 2014. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ* 349:g6572. Published 2014 Dec 2. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252825/>
 - Klingensmith GJ, Pyle L, Nadeau KJ, Barbour LA, Goland RS, Willi SM, Linder B, White NH; TODAY Study Group, 2016. Pregnancy Outcomes in Youth With Type 2 Diabetes: The TODAY Study Experience. *Diabetes Care* 39(1):122-129. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686849/>
 - Legro RS, 2016. Mr. Fertility Authority, Tear Down That Weight Wall!. *Hum Reprod* 31(12):2662-2664. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193329/>
 - Leung TY, Leung TN, Sahota DS, Chan OK, Chan LW, Fung TY, Lau TK, 2008. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. *BJOG* 115(12):1529-1537.

- PubMedGoogle ScholarCrossref. Διαθέσιμο στο:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2008.01931.x>
- Lindam A, Johansson S, Stephansson O, Wikström AK, Cnattingius S, 2016. High Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality-A Population-Based Sibling Study in Sweden. *Am J Epidemiol* 184(2):98-105. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945704/>
 - Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG, 2008. Pregnancy and Fertility Following Bariatric Surgery A Systematic Review. *JAMA* 300(19):2286-2296. Διαθέσιμο στο: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182893>
 - Man J, Hutchinson JC, Ashworth M, Heazell AE, Jeffrey I, Sebire NJ, 2016. Stillbirth and intrauterine fetal death: contemporary demographic features of >1000 cases from an urban population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(5):591-595. doi: 10.1002/uog.16021. Epub 2016 Oct 25. Διαθέσιμο στο: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.16021>
 - Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)] *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013 May;56(5-6):786-94. Διαθέσιμο στο: <https://pdfs.semanticscholar.org/7007/b5a300747249449eb724c4baf2dcf426148f.pdf>
 - NCD Risk Factor Collaboration, 2016. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet (London, England)* 2016;387(10026):1377-96. Epub 2016/04/27. Διαθέσιμο στο: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30054-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30054-X/fulltext)
 - NICE, 2010. Dietary interventions and physical activity interventions for weight management before, during and after pregnancy (PH27). Διαθέσιμο στο: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph27/resources/weight-management-before-during-and-after-pregnancy-pdf-1996242046405>
 - O'Neil Dudley AE, Jenner ZB, Mendez-Figueroa H, Ellis VS, Chauhan SP, 2017. Diabetes during Pregnancy: Influence of Body Mass Index on Composite Morbidity. *AJP Rep.* 7(2):e128-e133. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493485/>
 - Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, Hayes L, Khazaezadeh N, Nelson SM, Oteng-Ntim E, Pasupathy D, Patel N, Robson SC, Sandall J, Sanders TA, Sattar N, Seed PT, Wardle J, Whitworth MK, Briley AL; UPBEAT Trial Consortium, 2015. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre,

- randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(10):767-77. Διαθέσιμο στο: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(15\)00227-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(15)00227-2/fulltext)
- Renault KM, Nørgaard K, Nilas L, Carlsen EM, Cortes D, Pryds O, Secher NJ, 2014. The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 210(2):134.e1-9. Διαθέσιμο στο: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)00983-6/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)00983-6/fulltext)
 - Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, Cooper C, Inskip HM, 2014. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am J Clin Nutr* 101(2):368-75. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307207/>
 - Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S, 2015. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS One* 10(2):e0115526. Published 2015 Feb 26. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342242/>
 - Sagedal LR, Vistad I, Øverby NC, Bere E, Torstveit MK, Lohne-Seiler H, Hillesund ER, Pripp A, Henriksen T, 2017. The effect of a prenatal lifestyle intervention on glucose metabolism: results of the Norwegian Fit for Delivery randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 17(1):167. Published 2017 Jun 2. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457543/>
 - Stephansson O, Johansson K, Näslund I, Neovius M, 2016. Bariatric Surgery and Preterm Birth. *N Engl J Med* 375(8):805-6. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5083664/>
 - Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 306(22):2459-68. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562291/>
 - Stringer EM, Vwalika B, Killam WP, Giganti MJ, Mbewe R, Chi BH, Chintu N, Rouse D, Goldenberg RL, Stringer JS, 2011. Determinants of stillbirth in Zambia. *Obstet Gynecol* 117(5):1151-1159. Διαθέσιμο στο: <http://znphi.co.zm/thehealthpress/determinants-of-fetal-mortality-in-zambia/>.
 - Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W, 2018. The Risks Associated With Obesity in Pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International* 115(16):276-283. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954173/>
 - Tennant PW, Rankin J, Bell R, 2011. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod* 26(6):1501-11. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096556/>
 - Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA, 2017. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus.

- Cochrane Database Syst Rev 1:CD006674. Διαθέσιμο στο: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006674.pub3/full>
- UNICEF, 2018. Every child alive: The urgent need to end newborn deaths. Διαθέσιμο στο: <https://data.unicef.org/resources/every-child-alive-urgent-need-end-newborn-deaths/>.
 - Von Dadelszen P, Magee LA, 2016. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 36:83-102. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096310/>
 - Walsh JM, McGowan CA, Mahony R, Foley ME, McAuliffe FM, 2012. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomised control trial. *BMJ* 345:e5605. Διαθέσιμο στο: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5605>
 - Warland J, Mitchell EA, 2014. A triple risk model for unexplained late stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:142. Published 2014 Apr 14. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991879/>.