



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

---

*«Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης»*

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Τεχλεμτζή Μαρία*

---

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 «Αττικόν»

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

*«Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης»*

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Τεχλεμτζή Μαρία*

---

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*









*Στους γονείς μου  
Ιωάννη και Ιφγένεια*







# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο : ΤΕΧΛΕΜΤΖΗ ΜΑΡΙΑ  
Πατρώνυμο : ΙΩΑΝΝΗΣ  
Ημερομηνία Γέννησης : 30/01/1988  
Διεύθυνση κατοικίας : ΣΑΛΑΜΙΝΟΣ 72, ΧΑΛΑΝΔΡΙ  
ΑΤΤΙΚΗΣ, ΤΚ:15232

Τηλέφωνα επικοινωνίας : 6936644402/2121069994  
Οικογενειακή κατάσταση : ΑΓΑΜΗ

E-mail : mara\_textle@hotmail.com

## 1. ΣΠΟΥΔΕΣ

2017-2019: ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΤΙΤΛΟΣ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ» ΕΠΙ ΤΟ ΠΤΥΧΙΟ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ: «ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ»

2006-2011: ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: «ΑΡΙΣΤΑ» (8,60)

**Πτυχιακή εργασία τίτλος και βαθμός :** ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ με θέμα: « ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ» Βαθμός εργασίας: «Άριστα» (10).

2002-2005: 1<sup>ο</sup> ΕΝΙΑΙΟ ΛΥΚΕΙΟ ΔΡΑΜΑΣ, Βαθμός Απολυτηρίου: 16

## 2. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Proficiency – University of Michigan, Νοέμβριος 2008

Ιταλικά: Cielli di Plida Di Roma – Livello C1, Νοέμβριος 2010

## 3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ-ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

### **A. ΧΡΗΣΗ Η/Υ**

Windows MS Office (Word, Excel, Internet, Power Point), Windows 2003, κάτοχος ECDL. Ιούνιος 2011

### **B. ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

21-22/05/2011: 15<sup>ο</sup> ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΑΙΩΝ-ΜΑΙΕΥΤΩΝ, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ με θέμα: «ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ»





5-8/11/2009: ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΩΝ-ΤΩΝ, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ  
με θέμα: «ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ -έμφαση στην ποιότητα»  
28-31/05/2009: 11<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΑΘΗΝΑ  
22-23/11/2008: ΣΥΝΕΔΡΙΟ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ  
με θέμα: « Καθ'έξιν εκτρώσεις»  
18/12/2017: ΜΑΚΡΟΣΩΜΙΑ-ΔΥΣΤΟΚΙΑ ΩΜΩΝ-ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ, ΓΜ/Γ Π.Γ.Ν.  
«ΑΤΤΙΚΟΝ»,ΑΘΗΝΑ  
6/02/2018: HYPERGLYCEMIA IN PREGNANCY(HIP). UPDATED GUIDELINES ΓΜ/Γ  
Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ»,ΑΘΗΝΑ  
2/04/2018: ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ  
ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΣΤΟ 1<sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ  
ΓΜ/Γ Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ»,ΑΘΗΝΑ  
13/06/2018: ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΓΜ/Γ  
Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ»,ΑΘΗΝΑ  
22-23/09/2018: ΜΑΖΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΑΘΗΝΑ  
08/01/2019: ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΑΘΗΝΑ  
13/03/2019: FETAL MONITORING MASTERCLASS Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ»,ΑΘΗΝΑ

#### **Γ. ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΕΙΣ**

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ:  
<< *Επείγουσα Ιατρική*>>, 2013-2014, εξ αποστάσεως εκπαίδευση και << *Παιδική  
παχυσαρκία*>>, Μάρτιος-Ιούλιος 2014

#### **Δίπλωμα οδήγησης αυτοκινήτου**

#### **4. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ/ΒΡΑΒΕΙΑ**

2010-2011: Υποτροφία από την ΕΕ για άριστη επίδοση

#### **5. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

01/10/2010 έως 31/03/2011: Στα πλαίσια της πρακτικής άσκησης στο «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ.

12/06/2012 έως 15 /10/2012: EUROMEDICA Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης, Τμήμα Μ/Γ

20/09/2013 έως 4/02/2014: Νοσηλεύτρια σε ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

01/07/2014 έως 01/06/2017 : Μαία σε ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ «ΓΕΝΕΣΙΣ» ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

01/05/2017 έως σήμερα: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ/  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ ΑΘΗΝΩΝ Τμήματα: Μ/Γ  
κλινική, Αίθουσα Τοκετών, Χ/ο, Παραλαβή, Τμήμα εξωσωματικής γονιμοποίησης

#### **6. ΟΜΙΛΙΕΣ-ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ**

Ομιλία με θέμα «Ακράτεια Ούρων» σε ομάδα μελών του Κ.Α.Π.Η. Δήμου Πυλαίας  
Θεσσαλονίκη στις 31/05/2010.



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσοι συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Βαλσαμάκη Γεώργιο, για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, τη συμπαράστασή του και το αμείωτο ενδιαφέρον του από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια και διευθύντρια, της Γ' Μ/Γ της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ κυρία Καλανταρίδου Σοφία και τον αναπληρωτή καθηγητή, της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ κύριο Χρέλια Χαράλαμπο, για τις υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.







# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	1
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>8</b>
<b>2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.1 Ταξινόμηση κατά White .....</b>	<b>31</b>
<b>2.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5.1 Παγκόσμια δεδομένα .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5.2 Ελληνικά δεδομένα .....</b>	<b>38</b>
<b>2.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....</b>	<b>39</b>
<b>2.7 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....</b>	<b>41</b>
<b>2.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....</b>	<b>45</b>
<b>2.9 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....</b>	<b>46</b>
<b>2.10 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....</b>	<b>48</b>
<b>2.10.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 .....</b>	<b>48</b>
<b>2.10.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 .....</b>	<b>49</b>
<b>2.11 ΑΙΤΙΑ .....</b>	<b>50</b>
<b>2.11.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 .....</b>	<b>50</b>
<b>2.11.1.1 Γενετικοί παράγοντες .....</b>	<b>51</b>
<b>2.11.1.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....</b>	<b>51</b>
<b>2.11.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 .....</b>	<b>53</b>
<b>2.11.2.1 Γενετικοί παράγοντες .....</b>	<b>53</b>
<b>2.11.2.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....</b>	<b>54</b>
<b>2.12 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ .....</b>	<b>54</b>
<b>2.12.1 Οξείες επιπλοκές .....</b>	<b>55</b>
<b>2.12.1.1 Διαβητική κετοξέωση .....</b>	<b>55</b>
<b>2.12.1.2 Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση .....</b>	<b>56</b>

2.12.1.3	Γαλακτική οξέωση.....	57
2.12.1.4	Υπογλυκαιμία.....	57
2.12.2	Μακροπρόθεσμες επιπλοκές.....	59
2.12.2.1	Μακροαγγειακές.....	60
2.12.2.2	Μικροαγγειακές.....	63
2.12.3	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	68
2.12.4	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ.....	71
2.13	ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	72
2.13.1	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	73
2.13.2	ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ).....	75
2.13.3	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	79
2.13.4	ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ – ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ (ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ) ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ.....	80
<b>Β. ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>		
<b>Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>		
3.	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	90
3.1	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	90
3.2	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	93
3.3	ΚΥΗΣΗ – ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	94
3.4	ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	98
3.5	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	103
3.6	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	105
3.6.1	ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ.....	105
3.6.2	ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.....	109
3.7	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ.....	114
3.7.1	ΓΛΥΚΟΖΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	119
3.7.2	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	119
3.7.3	ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ.....	121
3.7.4	ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑ.....	125
3.7.5	ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΕΤΟΝΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ.....	125
3.8	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΕΓΚΥΟΥ.....	127
3.9	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ.....	131



3.9.1	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	132
3.9.2	ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ.....	136
3.9.3	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	140
3.9.3.1	Από του στόματος δισκία.....	140
3.9.3.2	Ινσουλίνη.....	143
3.9.3.3	Αντλία ινσουλίνης.....	151
3.9.3.4	Συστάσεις διακεκριμένων επαγγελματιών φορέων.....	152
3.9.3.5	Χορήγηση τοκολυτικών – κορτικοστεροειδών.....	153
3.10	ΠΡΟΪΠΑΡΧΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	153
3.10.1	ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΤΡΕΧΟΥΝ Η ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	154
3.10.1.1	Επιπλοκές στη μητέρα και στην έκβαση της κύησης.....	154
3.10.1.2	Επιπλοκές στο έμβρυο/νεογνό .....	155
3.10.2	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΠΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	157
3.11	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ .....	159
3.11.1	ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΤΡΕΧΟΥΝ Η ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	159
3.11.2	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ .....	160
3.12	ΤΟΚΕΤΟΣ.....	161
3.13	ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ .....	165
3.14	ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ .....	167
3.15	ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ .....	169
3.15.1	Σοβαρά κλινικά προβλήματα του νεογέννητου της διαβητικής μητέρας.....	170
3.15.1.1	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.....	171
3.15.1.2	Διαταραχές της γλυκόζης .....	172
3.15.1.3	Υπογλυκαιμία.....	172
3.15.1.4	Υπασβεστιαίμια.....	174
3.15.1.5	Πολυκυτταραιμία και Υπερχολερυθριναιμία .....	174
3.16	ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ – ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	176
4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	180

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	185
<b>ABSTRACT</b> .....	189
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	192



---

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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

Πριν την ανακάλυψη της Ινσουλίνης το πρόβλημα ήταν άγνωστο και οι ελάχιστες περιπτώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία αντιμετωπιζόνταν εμπειρικά και είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα. Με την ανακάλυψη όμως της Ινσουλίνης το 1922, άλλαξε ριζικά η ζωή και το μέλλον όλων των διαβητικών.

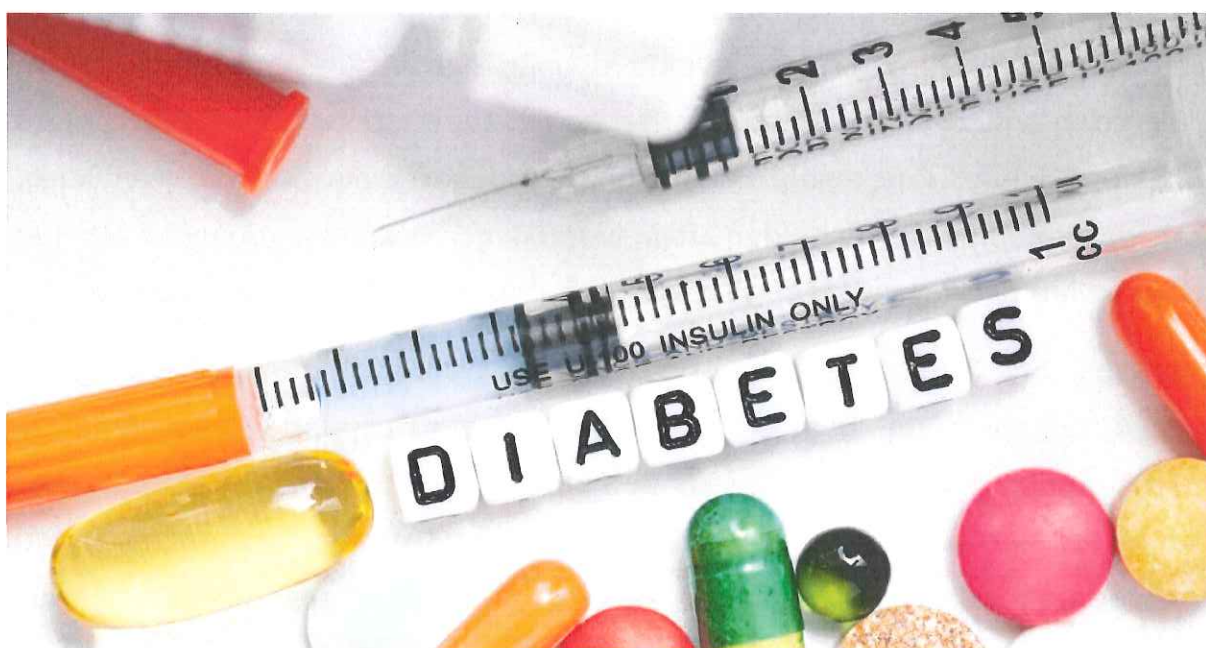
Αποτέλεσμα της κοινωνικής αυτής αλλαγής, ήταν η πρωτοεμφάνιση διαβητικών εγκύων στη καθημερινή κλινική ιατρική πράξη. Φυσικά τα πρώτα αποτελέσματα δεν ήταν πολύ ενθαρρυντικά, αφού η μητρική θνησιμότητα έφθανε το 30% περίπου, η δε περιγεννητική θνησιμότητα υπερέβαινε το 60%. Αυτό όμως δεν εμπόδισε τους επιστήμονες που ασχολήθηκαν με το θέμα, να βγάλουν ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα, τα οποία στα χρόνια που ακολούθησαν είχαν τεράστια σημασία στον περιορισμό, τόσο της μητρικής, όσο και της περιγεννητικής θνησιμότητας. Έτσι σήμερα, χάρη στις προόδους της Ιατρικής γενικότερα και ιδιαίτερα της Μαιευτικής και της Διαβητολογίας, τα τελευταία 10 χρόνια, η εξέλιξη υπήρξε τεράστια και εντυπωσιακή.

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

αυτή εξέλιξη, η περιγεννητική θνησιμότητα εξακολουθεί να παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα, αν λάβει κανείς υπόψιν του ότι στις φυσιολογικές γυναίκες η περιγεννητική θνησιμότητα δεν υπερβαίνει το 2%.

Και το κρίσιμο ερώτημα που αυτόματα έρχεται στο μυαλό, είναι, αν με όλα τα επιστημονικά μέσα και τις γνώσεις που διαθέτουμε σήμερα, μπορούμε να πούμε σε μια νεαρή διαβητική γυναίκα να μείνει άφοβα έγκυος, να εξασφαλίσουμε την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης της και να της προσφέρουμε ένα καθ' όλα υγιέστατο παιδί. Η απάντηση είναι αναμφίβολα ΝΑΙ, υπό την προϋπόθεση όμως, ότι η υποψήφια διαβητική μητέρα θα ακολουθήσει ένα ειδικό πρόγραμμα για όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση, την πιθανή λήψη ινσουλίνης για κάποιο χρονικό διάστημα καθώς κρίνεται απαραίτητη η συστηματική παρακολούθηση από το γιατρό.

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



Εικόνα 1. Σακχαρώδης διαβήτης (Diabetes.co.uk)



## 2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

### 2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης περιγράφει μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, χαρακτηριζόμενη από χρόνια υπεργλυκαιμία με διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή συνδυασμό και των δύο, με αποτέλεσμα απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης.<sup>1,2</sup> Ο διαβήτης είναι συνήθως μη αναστρέψιμος και, παρόλο που οι ασθενείς μπορούν να ακολουθήσουν έναν εύλογο φυσιολογικό τρόπο ζωής, οι απώτερες επιπλοκές του έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη διάρκεια ζωής και σημαντικές δαπάνες υγείας.<sup>3</sup>



Εικόνα 2. Σακχαρώδης διαβήτης (virus.com.gr, 2019)

### 2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης απασχολεί την ιατρική κοινότητα εδώ και 3.500 χρόνια. Η ιστορία της νόσου γράφτηκε με επιμονή και προσπάθεια και σηματοδεύτηκε από χαρισματικούς ιατρούς – ερευνητές που με τη δουλειά και τις

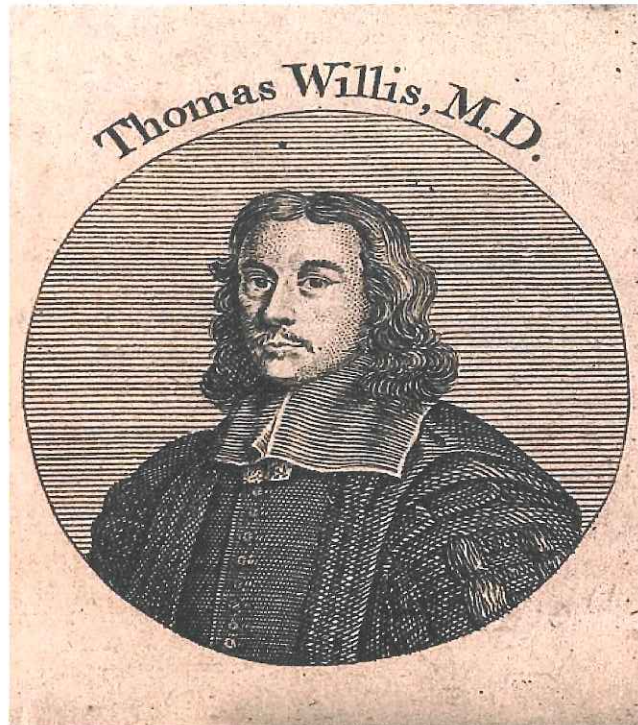
ιδέες τους φώτισαν άγνωστες πτυχές της νόσου και προσέθεσαν σημαντικά κομμάτια στο μεγάλο παζλ που λέγεται σακχαρώδης διαβήτης. Το 1550 π.Χ. από τους αρχαίους Αιγυπτίους περιγράφεται νόσημα με πολυουρία, λιποσαρκία και χωρίς πόνους που μοιάζει πολύ με το σακχαρώδη διαβήτη. Η ανακάλυψη έγινε το 1862 σε πάπυρο που βρέθηκε σε τάφο στην περιοχή των Θηβών, στην Αίγυπτο. Το χειρόγραφο αυτό είναι γνωστό ως Πάπυρος Ebers.

Στον 2<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ. ο Αρεταίος από την Καππαδοκία έδωσε μια εξαιρετική περιγραφή του διαβήτη σαν μια τρομερή αρρώστια, που δεν είναι πολύ συχνή στους ανθρώπους, και που χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων και απώλειάς τους με τα ούρα. Ο Αρεταίος από την Καππαδοκία θα πρωτοχρησιμοποιήσει τον όρο «διαβήτη» από το ρήμα «διαβαίνω» γιατί λόγω της πολυουρίας, το νερό που έπινε ο ασθενής «διάβαινε», αποβαλλόταν δηλαδή, από το σώμα σχεδόν ταυτόχρονα. Η ονομασία «διαβήτης» χρησιμοποιήθηκε και καθιερώθηκε στη Δύση από τους Λατίνους ως Diabetes. Ο ασθενής δε σταματά να ουρεί και η ροή είναι μεγάλη σαν να έχει ανοίξει κανείς κρουνοί. Η ζωή είναι σύντομη, επώδυνη και δυσάρεστη, η δίψα μεγάλη και η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού χειροτερεύει ακόμη περισσότερο την διούρηση. Αυτή η ελεύθερη απόδοση των λόγων αυτού του μεγάλου ιατρού του Αρεταίου θυμίζει τη φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης.



Εικόνα 3. Αρεταίος Καππαδόκης (el.wikipedia.org)

Λείπει όμως από τις μέχρι την εποχή εκείνη περιγραφές ένα κύριο σύμπτωμα, δηλαδή η γλυκιά γεύση των ούρων. Μόλις το 1675 ο Άγγλος ιατρός Thomas Willis (1621-1675) θα δοκιμάσει τη γεύση των ούρων και θα διαπιστώσει ότι η γεύση τους είναι "σε υπέροχο βαθμό γλυκά, σαν να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη". Ο Thomas Willis προσθέτει το όνομα "Σακχαρώδης" στο Διαβήτη (Diabetes Mellitus < μέλι, γλυκό) και θα προτείνει την κατάποση και γευσίγνωσία των ούρων ως διαγνωστικό μέσο για το σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι πίνοντας και ξαναπίνοντας τα ούρα θα διαπιστωθεί ότι το σάκχαρο των ούρων είναι γλυκόζη (ταυτόσημη με τη γλυκόζη των σταφυλιών).



Εικόνα 4. Dr Thomas Willis, FRS (1621-1675) (geni.com, 2020)

Στα τέλη του 18ου αιώνα εμφανίστηκαν ενδείξεις ότι το πάγκρεας έχει κάποια σχέση με τον διαβήτη. Το 1889 πειράματα του Minkowski και von Mering αποκάλυψαν ότι η αφαίρεση του παγκρέατος στους σκύλους προκαλεί τα συμπτώματα του διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους) και μετά από λίγο καιρό τον θάνατο.

Ακολούθησαν σημαντικές ανακαλύψεις μέχρι και τον 19ο αιώνα όπου το 1870, ο Paul Langerhans, περιέγραψε στη διδακτορική του διατριβή, τα νησίδια του παγκρέατος που αργότερα, προς τιμήν του, πήραν το όνομά του. Το 1910 οι Sharpey και Shafer από το Εδιμβούργο μελέτησαν τα ειδικά κύτταρα του παγκρέατος (νησίδια του Langerhans) και υπέθεσαν ότι από το πάγκρεας των διαβητικών μπορεί να λείπει μια μοναδική ουσία που πρότειναν να ονομαστεί 'ινσουλίνη'. Το καλοκαίρι του 1921 ο Banting και ο Best κατάφεραν να πετύχουν την ατροφία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αφού

απολίνωσαν τον παγκρεατικό πόρο. Μετά πήραν υγρό εκχύλισμα το οποίο μέσω ενδοφλέβιας ένεσης έγινε σε διαβητικό σκυλί (την περίφημη Marjorie) στις 30 Ιουλίου του 1921 και είχε ασθενές μεν αλλά σαφές υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Αυτό τους έπεισε ότι είχαν απομονώσει την παγκρεατική ορμόνη που έριχνε το σάκχαρο στο αίμα.

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



Εικόνα 5. Leonard Thompson (Diabetes.co.uk)

Οι Banting και Macleod έλαβαν για τις εργασίες τους το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής. Η ημερομηνία των γενεθλίων του Frederick Banting, 14 Νοεμβρίου, έχει οριστεί ως η Παγκόσμια ημέρα του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Η ινσουλίνη είναι ένα από τα πρώτα πολυπεπίδια τα οποία απομονώθηκαν σε καθαρή, κρυσταλλική μορφή από τον J.J. Abel, το 1926. Οι έρευνες, που αποσκοπούσαν στην αποκάλυψη όλων των μυστικών του μορίου της ινσουλίνης αλλά και στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της μορφής



της χορηγούμενης ινσουλίνης δεν σταμάτησαν ποτέ, ενώ πολλοί ερευνητές έλαβαν Νόμπελ για τα έργα τους πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο.

Το 1935, ο H.C. Hagedorn από την Δανία, παρασκεύασε το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης, την Πρωταμινική Ψευδαργυρούχο Ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin). Το 1946, ο Hagedorn, σε συνεργασία με την Εταιρεία Nordisk δημιούργησαν την NPH, Ισοφανική Ινσουλίνη.

Το 1951, ο K. Hallas Moller, σε συνεργασία με την Εταιρεία NOVO της Δανίας, παρασκεύασαν τα εναιωρήματα της ψευδαργυρούχου ινσουλίνης με τα οποία επιτεύχθηκε η δημιουργία σκευασμάτων με διαφορετικής διάρκειας δράσεων ινσουλίνες (Semilente, Ultralente και Lente).

Το 1955 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την δομή του μορίου της ινσουλίνης και βραβεύτηκε με το βραβείο Nobel το 1958. Συνάμα ταυτοποίησε τις διαφορές ανάμεσα στα μόρια ινσουλίνης ανθρώπου και διαφόρων ζωικών ειδών. Οι Solomon Berson και Rosalind Yalow το 1957 δημιούργησαν μια ραδιοανοσολογική τεχνική για την μέτρηση της ινσουλίνης (βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής 1977). Η αυτόματη σύνθεση της ινσουλίνης έγινε το 1963 (πρώτη πρωτεΐνη που συντέθηκε σε εργαστήριο). Το 1969 ο Dorothy Hodgkin από το Oxford ανακάλυψε την τρισδιάστατη δομή της ινσουλίνης με την τεχνική της κρυσταλλογραφίας με ακτίνες Χ (βραβείο Νόμπελ Χημείας 1964).

Στη 10ετία του 1970, εμφανίστηκαν τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης. Μέχρι το 1970 τα σκευάσματα ινσουλίνης περιείχαν προσμείξεις με άλλες ουσίες. Στην 10ετία του 1970 οι μονοσυστατες ινσουλίνες (σκευάσματα υψηλής καθαρότητας) αντικατέστησαν τις παραδοσιακές ινσουλίνες. Η παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης έγινε για πρώτη φορά το 1978, σε εργαστήρια, με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA.

Μέχρι το 1980 οι ινσουλίνες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ζωικής προελεύσεως (βόειος και χοίρειος).

Αυτού του είδους οι ινσουλίνες διαφέρουν από την ανθρώπινη μόνο σε τρία αμινοξέα (βόειος ινσουλίνη) ή σε ένα αμινοξύ (ινσουλίνη χοίρου) και γι'αυτό ήταν καλά ανεκτές. Από τα μέσα της 10ετίας του 1970 άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με την βοήθεια της γενετικής μηχανής. Η ινσουλίνη που κυκλοφόρησε πρώτη (με τη μέθοδο ανασυνδυασμένου DNA) ήταν η Humulin (1982) της Eli - Lilly και παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κολοβακτηριδίου. Την ίδια εποχή κυκλοφόρησε από τη Novo η πρώτη ανθρώπινη ινσουλίνη που παρασκευάστηκε με ενζυμική μετατροπή της χοίρειας ινσουλίνης. Το ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης (Humalog, lispro) είναι ινσουλίνη ταχείας δράσης η οποία παρασκευάστηκε με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Η δράση της αρχίζει σε 15-30 λεπτά, είναι μέγιστη σε 1 ½ -2 ώρες και διαρκεί 4 ώρες.

Η γλαργινική ινσουλίνη (Lantus) είναι ένα ανάλογο που έχει μακρά διάρκεια δράσης, το οποίο διαφέρει απειροελάχιστα από την ανθρώπινη ινσουλίνη. Πλεονεκτεί στο ότι απορροφάται με αργότερους ρυθμούς και έχει σταθερή δράση με διάρκεια περίπου 24 ώρες.

Η εταιρία αυτή άρχισε την παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με μεθοδολογία γενετικής μηχανής το 1987 με ανασύνθεση του DNA της κοινής ζύμης των αρτοποιιών. Το 1997 κυκλοφόρησε το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης, η ινσουλίνη Lispro από την εταιρία Eli - Lilly με το εμπορικό όνομα Humalog.

Σημαντική θέση στην ελκυστική ιστορία της ινσουλίνης, έχουν και οι:

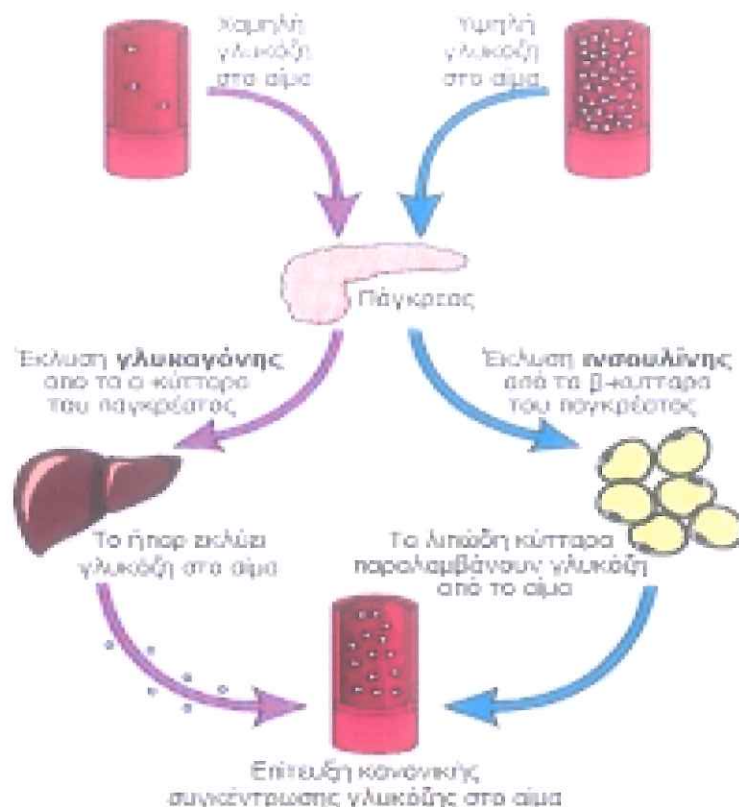
- ❖ Gregor Ludwig. Το 1906 στο Βερολίνο, θεράπευσε μερικώς με παγκρεατικό εκχύλισμα διαβητικά σκυλιά. Ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε αλκοόλ αντί για νερό για τη λήψη παγκρεατικού εκχυλίσματος. Το εκχύλισμα αυτό, δεν ήταν καθαρό, με αποτέλεσμα να ανεβάζει σημαντικά τη θερμοκρασία των σκύλων.

- ❖ E.L. Scott. Από το 1911 έως το 1912 στο Πανεπιστήμιο του Chicago, χρησιμοποίησε υδάτινα εκχυλίσματα παγκρέατος σε πειραματόζωα και παρατήρησε μικρή μείωση της γλυκοζουρίας.
- ❖ Israel Kleiner. Παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα στο Πανεπιστήμιο Rockefeller το 1919, αλλά η δουλειά του διεκόπη από τον Α Παγκόσμιο πόλεμο.
- ❖ Nicolae Paulescu. Το 1921 δημοσίευσε ενδιαφέρουσες εργασίες για τα δικά του επιτυχή πειράματα με εκχυλίσματα από το πάγκρεας τα οποία παρασκεύαζε ο ίδιος.

### **2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, δηλαδή την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Τα κύτταρα του οργανισμού χρησιμοποιούν την γλυκόζη που προέρχεται από τους υδατάνθρακες της τροφής ως καύσιμη ύλη για την παραγωγή ενέργειας, που είναι απαραίτητη για το σύνολο των κυτταρικών λειτουργιών.<sup>4,5</sup> Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αλλά και η είσοδος της γλυκόζης στα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα εξαρτάται κυρίως από την ινσουλίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όταν η ινσουλίνη δεν υπάρχει ή όταν δε δρα αποτελεσματικά, τα κύτταρα αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν την γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας και εμφανίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης. Η επακόλουθη διαταραχή του μεταβολισμού δεν περιορίζεται μόνο στη γλυκόζη, αλλά αφορά και τα λιπίδια.<sup>4,5</sup>



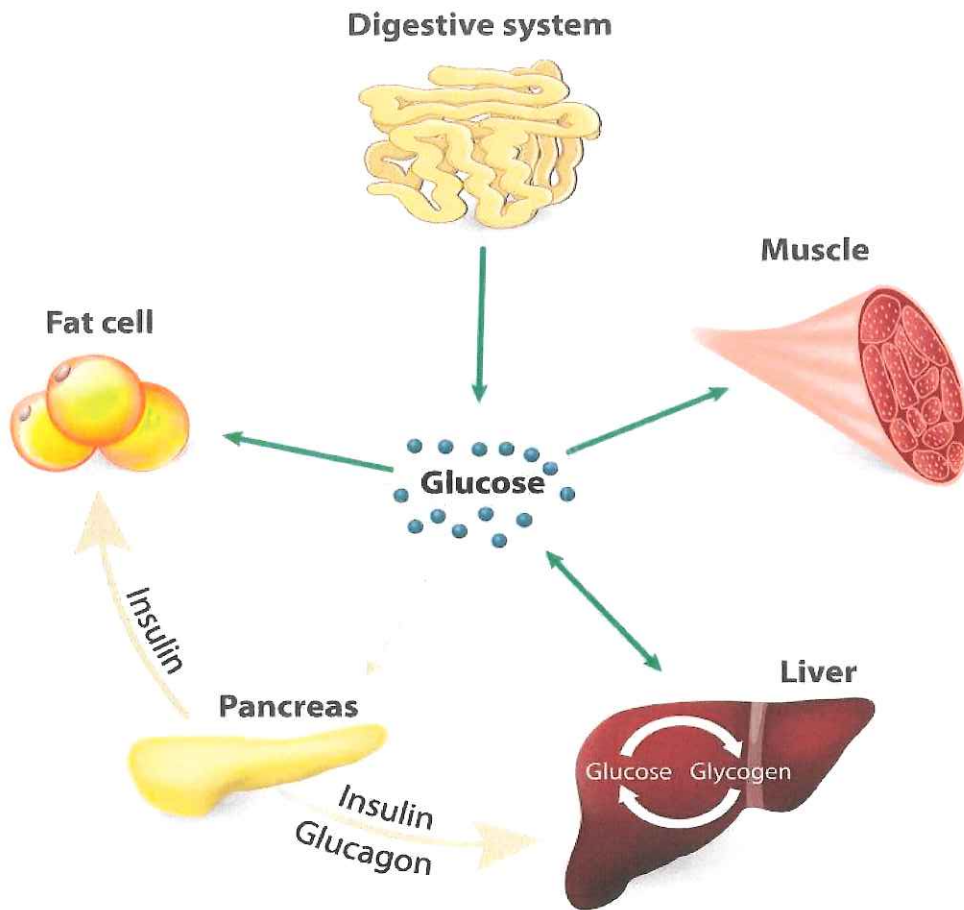


Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού διατήρησης σταθερής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα(Wikipedia: "Diabetes mellitus")

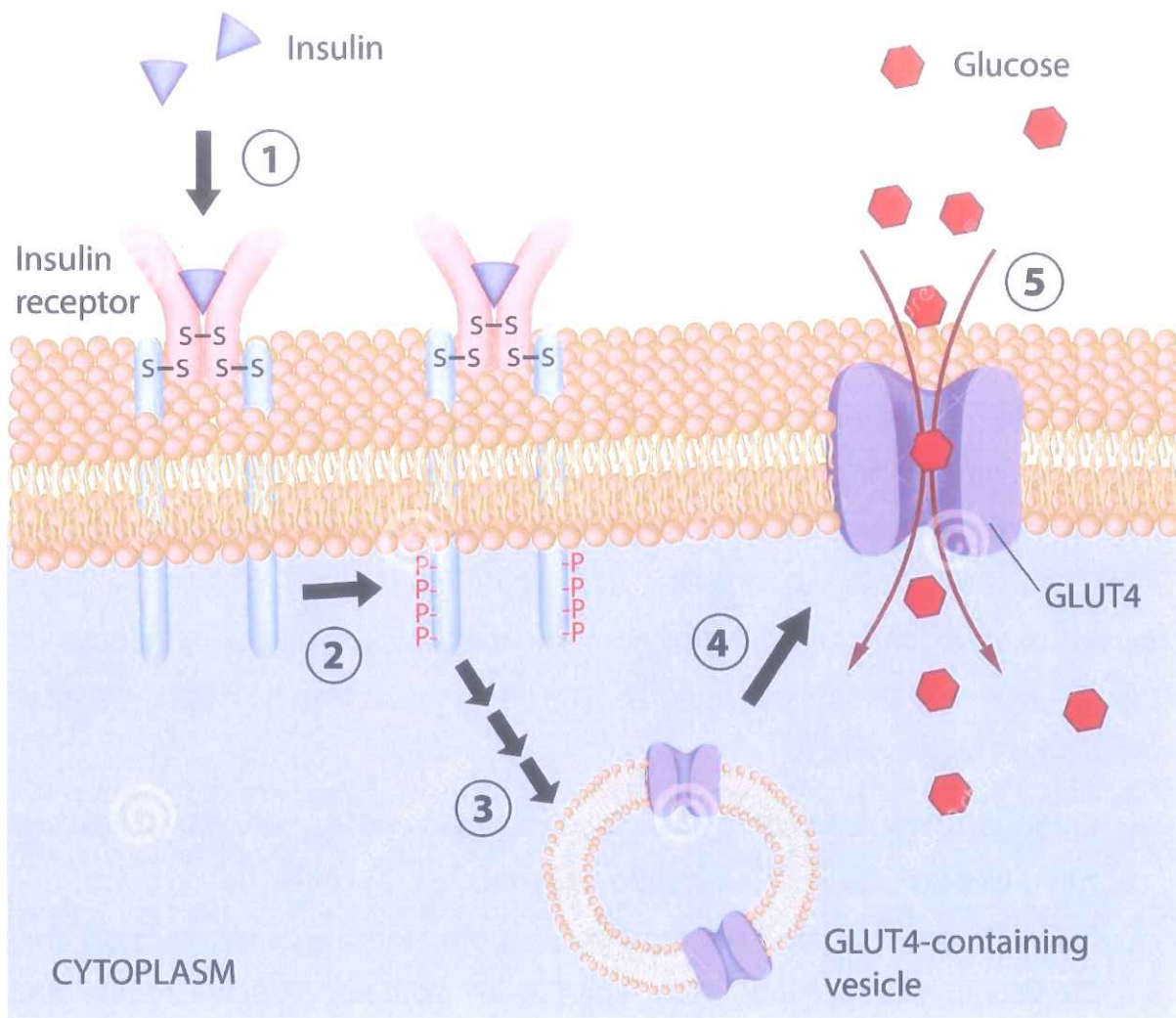
Η υπεργλυκαιμία του διαβήτη συνδέεται με μακροπρόθεσμες βλάβες, δυσλειτουργία και καταστροφή διαφόρων οργάνων, κυρίως στα μάτια, τα νεφρά, τα νεύρα, την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία. Προκαλεί επίσης αύξηση των τριγλυκεριδίων και λιπαρών οξέων στο αίμα αλλά και απώλεια μυϊκής μάζας, καθώς η ινσουλίνη η οποία είναι σε έλλειψη επηρεάζει τη σύνθεση και το μεταβολισμό τους.<sup>6</sup>

Η φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης αυξάνεται μετά την κατάποση του φαγητού και επιτρέπει στους μύς και στο λιπώδη ιστό να δεσμεύσουν τη γλυκόζη που κυκλοφορεί πλέον στο αίμα. Εκκρίνεται σε μικρότερη ποσότητα στο χρόνο ανάμεσα στα γεύματα για να συγκρατεί τη δράση της γλυκαγόνης,

η οποία αυξάνει τη γλυκόζη στο αίμα μέσω της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης στο ήπαρ.



Εικόνα 7. Ινσουλίνη και γλυκαγόνη (Dreamstime.com, 2019)



Εικόνα 8. Επίδραση της ινσουλίνης στη λήψη γλυκόζης (Dreamstime.com, 2019)

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές στο σακχαρώδη διαβήτη προκαλούνται από την ελαττωμένη δραστικότητα της ινσουλίνης, συνίσταται δε στην εμφάνιση των κάτωθεν μεταβολικών εξεργασιών:

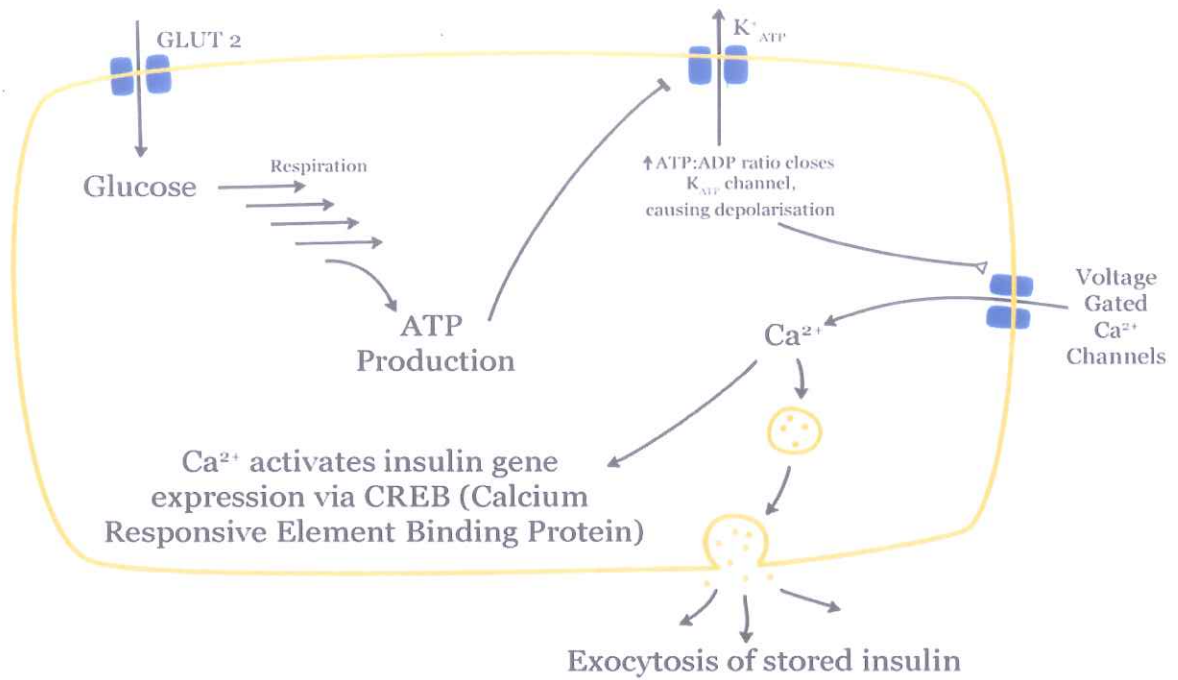
- Υπερπαραγωγή γλυκόζης, από τη διάσπαση του γλυκαγόνου του ήπατος.
- Μη μετατροπή της γλυκόζης σε λίπος.

- Διαταραχή του μεταβολισμού των λιπών, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή και συσσώρευση κετονικών σωμάτων, όπως β-υδροξυβουτυρικού οξέος, οκετοοξικού οξέος και οξόνης.
- Ελάττωση του μεταβολισμού καύσεως της γλυκόζης στους μύς.
- Γλυκογένεση από πρωτεΐνη.<sup>7</sup>

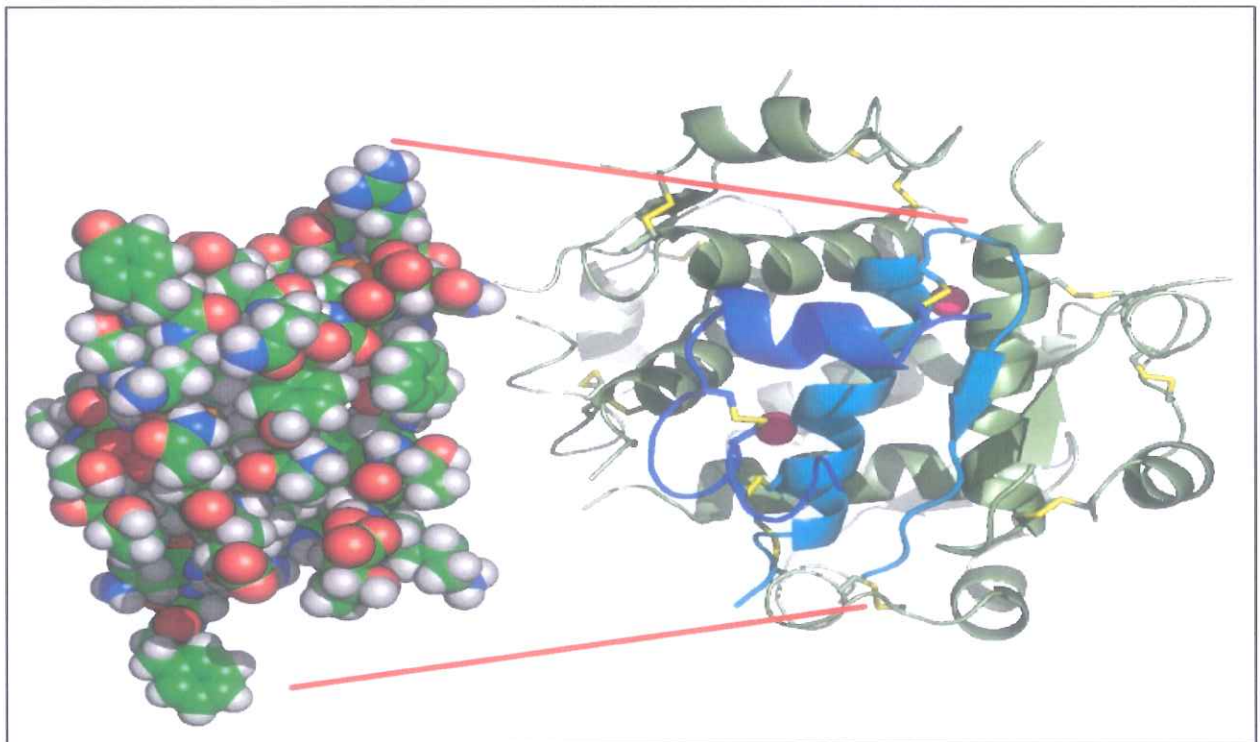
Η ινσουλίνη θεωρείται γενικά ως μία αναβολική ορμόνη που διεγείρει την αποθήκευση της ενέργειας των τροφών με τη μορφή γλυκογόνου, πρωτεϊνών και λιπιδίων (τριγλυκεριδίων), ενώ καταστέλλει τον καταβολισμό των αποθηκευμένων θρεπτικών ουσιών. Τα κύρια όργανα στόχοι της ινσουλίνης είναι το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός, δηλαδή τα όργανα που έχουν εξειδίκευση στην αποθήκευση ενέργειας. Μερικά όργανα του σώματος, όπως ο νεφρός ή ο εγκέφαλος, είναι λιγότερο ή και καθόλου ευαίσθητα στην ορμόνη αυτή. Οι δύο κύριοι τρόποι δράσης της ινσουλίνης στα κύτταρα στόχους συνοψίζονται ως εξής<sup>10</sup>:

- Επίδραση στην ενδοκυττάρια μεταφορά της γλυκόζης, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων στα κύτταρα στόχους.
- Ρύθμιση των βασικών ενδοκυττάρων μεταβολικών οδών: αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου, των πρωτεϊνών και των λιπών καθώς και αναστολή της αποδόμησης των μορίων τους.

Η έκλυση της ινσουλίνης ρυθμίζεται από πολλούς διεγερτικούς και ανασταλτικούς παράγοντες, αν και φυσιολογικά διατηρείται ένα βασικό επίπεδο έκκρισης. Η απελευθέρωση της ινσουλίνης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, τη δράση της γλυκαγόνης, της σωματοστατίνης, τις ινκρετίνες κ.α



Εικόνα 9. Παραγωγή και έκκριση της ινσουλίνης (en.wikipedia.org, 2019)



Εικόνα 10. Μοριακή δομή της ινσουλίνης (en.wikipedia.org, 2019)

## 2.4 ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Κατά το παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι για να περιγράψουν τους τύπους ή τις μορφές του διαβήτη. Το 1907 ο Saundby ήταν από τους πρώτους που περιέγραψε τους δύο κύριους τύπους του διαβήτη με βάση κλινικά κριτήρια. Ο αιτιολογικός διαχωρισμός των δύο τύπων του διαβήτη προήλθε βασικά μετά το 1940 όπου ο Himsworth περιέγραψε την κατάσταση της αντίστασης στην ινσουλίνη και ειδικά μετά το 1970 που ανακαλύφθηκε η σχέση του διαβήτη με το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA και τα αντινησιδιακά αντισώματα. Το 1980 έγινε η πρώτη ταξινόμηση από τη 2<sup>η</sup> επιτροπή ειδικών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).<sup>11</sup> Η ταξινόμηση αυτή περιελάμβανε 5 κύριες κατηγορίες ή τύπους διαβήτη.

- Ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM-Insulin Depended Diabetes Mellitus) ή τύπου I
- Μη ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM-Non Insulin Depended Diabetes Mellitus) ή τύπου II
- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή (IGT-Impaired Glucose Toleranse)
- Άλλοι τύποι διαβήτη
- Διαβήτη της κήσης

Το 1985 η πρώτη ταξινόμηση τροποποιήθηκε από την Ομάδα μελέτης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και έτσι προέκυψε η δεύτερη ευρέως αποδεκτή ταξινόμηση.<sup>12</sup> Σύμφωνα με αυτήν έγιναν οι παρακάτω αλλαγές: Απαλήφθηκαν οι όροι τύπου I και τύπου II και παρέμειναν οι όροι IDDM και NIDDM. Προστέθηκε ο όρος Σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόμενος με υποσιτισμό (MRDM-Malnutrition Related Diabetes Mellitus). Από την τροποποίηση αυτή το 1985, προέκυψε μια νέα ταξινόμηση του διαβήτη που στηρίχθηκε κύρια σε



κλινικά κριτήρια και αυτή απαρτιζόταν από 6 κύριες κατηγορίες ή τύπους διαβήτη.

- Ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM-Insulin Depended Diabetes Mellitus)
- Μη ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM- Non-Insulin Depended Diabetes Mellitus)
  - Χωρίς παχυσαρκία
  - Με παχυσαρκία
- Σχετιζόμενος με κακή διατροφή (MRDM-Malnutrition Related Diabetes Mellitus)
- Ινολιθισιακός
- Πρωτεινοπενικός
- Άλλοι τύποι διαβήτη
- Παγκρεατικοί νόσοι
- Ενδοκρινικές νόσοι
- Φάρμακα και χημικοί παράγοντες
- Διαταραχές του μορίου της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της
- Γενετικά σύνδρομα
- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT-Impaired Glucose Toleranse)
- Διαβήτη της κύησης

Με την απόκτηση νέας γνώσης, σχετικά με την αιτιολογία του διαβήτη, δημιουργήθηκε η ανάγκη για περαιτέρω τροποποιήσεις στην 2<sup>η</sup> ταξινόμηση. Έτσι το 1997 η Συμβουλευτική Επιτροπή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και η Επιτροπή Ειδικών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) πρότειναν ορισμένες αλλαγές στην ταξινόμηση και διάγνωση του Διαβήτη.<sup>13</sup> Η νέα αυτή ταξινόμηση βασίστηκε στην αιτιολογία του διαβήτη όπως αρχικά προτάθηκε από τους Kuzuya και Matsuda και περιλαμβάνει 4 κύριες

κατηγορίες ή τύπους διαβήτη και τα 3 κλινικά στάδια του διαβήτη. Οι αλλαγές που αποφασίστηκαν ήταν:

- ✚ Να απαλειφθούν οι όροι IDDM και NIDDM γιατί αναφέρονταν στον τύπο της θεραπείας.
- ✚ Να απαλειφθεί ο όρος MRDM γιατί υπήρξαν δυσκολίες στην επιβεβαίωση της ύπαρξής του ως ξεχωριστού τύπου. Ο τύπος αυτός συμπεριλήφθηκε στις νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος στην κατηγορία «Άλλοι ειδικοί Τύποι».
- ✚ Να απαληφθεί ο όρος Διαταραχή ανοχής γλυκόζης ως ξεχωριστή κατηγορία γιατί δεν αποτελεί ξεχωριστό τύπο διαβήτη, αλλά σημαντικό παράγοντα κινδύνου και υπάγεται πλέον στα στάδια του διαβήτη.

Έτσι λοιπόν η νέα ταξινόμηση-κατάταξη του διαβήτη που ισχύει σήμερα, βάση αιτιολογίας της νόσου είναι:

## **A) ΣΔ-1**

### ❖ Αυτοάνοσος ή τύπου 1α

- ✓ Ο τύπος του Διαβήτη που οφείλεται σε καταστροφή του 85-90% των β-κυττάρων του παγκρέατος, λόγω ανάπτυξης μιας ποικιλίας αυτοαντισωμάτων έναντι αυτών των κυττάρων, με συνέπεια τη μη παραγωγή ινσουλίνης και αντιμετώπιση της κατάστασης με εξωγενή χορήγηση αυτής, γι' αυτό και ονομάστηκε και ινσουλινοεξαρτώμενος.
- ✓ Στον τύπο αυτό αναπτύσσεται μια φλεγμονώδη εξεργασία στα νησιδικά κύτταρα που καλείται Ινσουλίτιδα.
- ✓ Υπάρχει γενετική βάση και συσχετίζεται με το σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA)
- ✓ Χαρακτηρίζεται από απότομη έναρξη και εμφανίζεται πιο συχνά στα παιδιά και τους εφήβους



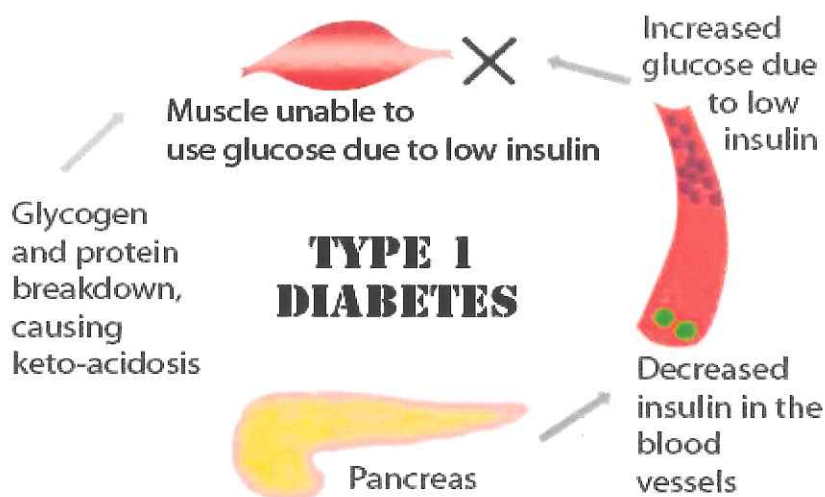
❖ Ιδιοπαθής ή τύπου 1β

- ✓ Ο τύπος του Διαβήτη που μοιάζει με τον ΣΔ1 γιατί υπάρχει μόνιμη ινσουλινική ανεπάρκεια, αλλά δεν οφείλεται σε αυτοάνοσο μηχανισμό
- ✓ Δεν υπάρχει υπόστρωμα ανάπτυξης ινσουλίτιδας
- ✓ Είναι άγνωστης αιτιολογίας
- ✓ Έχει γενετική βάση αλλά δεν συσχετίζεται με το σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA)
- ✓ Εμφανίζεται με πιο απότομη έναρξη
- ✓ Είναι συχνός στην Αφρική, Ισπανία, Ιαπωνία

❖ LADA (Late Autoimmune Diabetes Adult) ή τύπου 1,5

- ✓ Αποτελεί μια ειδική υποκατηγορία του ΣΔ1 και ορίζεται ως καθυστερημένος αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων ή καθυστερημένης έναρξης Διαβήτης τύπου 1 ή Διαβήτης τύπου 1,5
- ✓ Έχει γενετική βάση και σχετίζεται με το HLA (MICA-5.1) gene
- ✓ Είναι εκλεκτικός αυτοάνοσος διαβήτης με παρουσία θετικών αυτοαντισωμάτων (Anti-GAD65)
- ✓ Προσβάλλονται κυρίως μεσήλικες και μη υπέρβαρα άτομα
- ✓ Δεν απαιτείται για αντιμετώπιση αμέσως ινσουλίνη (50% των ατόμων χρειάζονται μετά την 4ετία), γι' αυτό αντιμετωπίζονται αρχικά με ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα αλλά γρήγορα εξαντλείται η β-κυτταρική έκκριση
- ✓ Συνοδεύεται από ελάχιστη ή ανύπαρκτη αντίσταση στην Ινσουλίνη
- ✓ Η υποκατηγορία αυτή του Τύπου 1 διαβήτη αν και κατατάσσεται στον τύπου 1 διαβήτη, αποτελεί πιθανά μια ξεχωριστή κύρια κατηγορία ανάμεσα στον τύπο 1 και τύπο 2 διαβήτη, γι αυτό και καλείται και Διαβήτης τύπου 1,5
- ✓ Αποτελεί το 15-20% των εσφαλμένα διαγνωσμένων, ως τύπου 2 που είναι θετικοί σε αντισώματα (ICA και GAD), είναι μη υπέρβαροι,

μεσήλικες και ανταποκρίνονται αρχικά σε ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Τα άτομα αυτά επίσης δεν αναπτύσσουν υπέρταση και δυσλιπιδαιμία.

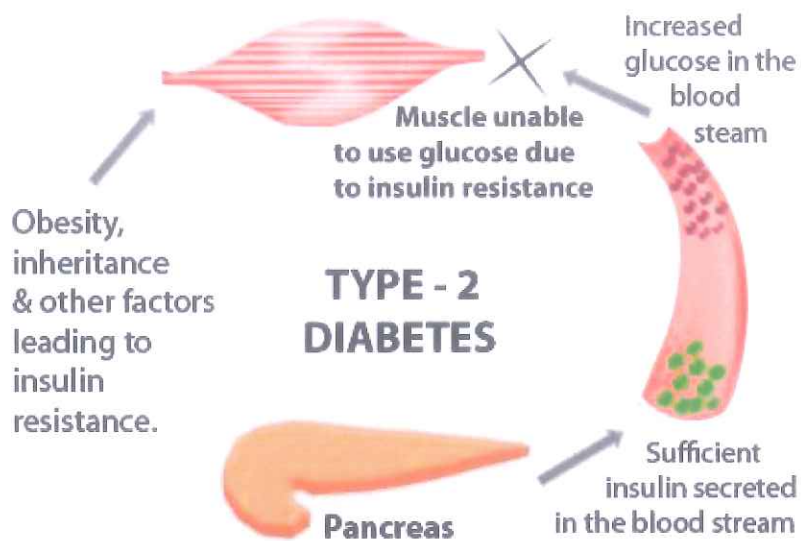


Εικόνα 11. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (<https://infograph.venngage.com/diabetes>)

## **B) ΣΔ-2**

Ο Διαβήτης τύπου 2 αποτελεί παθολογική μεταβολική κατάσταση των υδατανθράκων, λόγω ύπαρξης αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης ή/και (σχετικής ή απόλυτης) ανεπάρκειας έκκρισης ινσουλίνης και το αντίθετο.

- ❖ Με υπεροχή της αντίστασης στην Ινσουλίνη
- ❖ Με υπεροχή της ανεπάρκειας στην έκκριση Ινσουλίνης



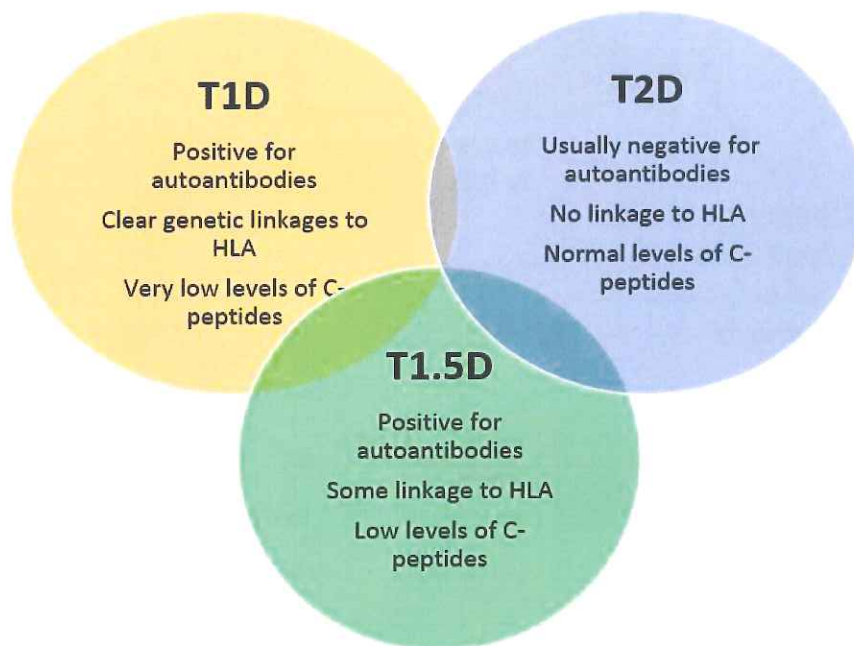
Εικόνα 12. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (<https://infograph.venngage.com/diabetes>)

### **Γ) ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ**

Όταν μπορεί να υπάρχει γνωστή ειδική γενετική ανωμαλία ή όταν ο διαβήτης οφείλεται σε άλλη παθολογική κατάσταση ή αντίδραση.

### **Δ) ΚΥΗΣΗΣ**

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης αποτελεί παθολογική κατάσταση ανοχής των υδατανθράκων, διαφόρου βαθμού, που ξεκινά ή πρωτοεμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.



Εικόνα 13. Ταξινόμηση Σακχαρώδη διαβήτη(TheDiabetesCouncil.com, 2020)



Εικόνα 14. Αιτιολογική ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη

### 2.4.1 Ταξινόμηση κατά White

Το 1924, δύο χρόνια μετά τη χορήγηση της πρώτης ένεσης ινσουλίνης στην κλινική Joslin στη Βοστώνη, η Dr. Priscilla White ξεκίνησε την καριέρα της σε αυτό το ίδρυμα που φρόντιζε τις έγκυες γυναίκες που είχαν διαβήτη. Η προσθήκη της ινσουλίνης στο οπλοστάσιο των ιατρών, επέτρεψε στις νέες γυναίκες που είχαν διαβήτη για να επιβιώσουν σε μια ηλικία όπου θα μπορούσαν να αναπαραχθούν καθώς και να ζήσουν αρκετά καιρό ώστε να αναπτύξουν μεγάλες αγγειακές επιπλοκές. Το 1949, η White εξέτασε 439 περιπτώσεις διαβητικών κυήσεων που γέννησαν στο νοσοκομείο New England Deaconess κατά τη διάρκεια των προηγούμενα 15 χρόνων, σε μια προσπάθεια να προσδιορίσει τις πιθανές αιτίες και τα μέσα πρόληψης της περιγεννητικής απώλειας. Πέντε τοις εκατό των γυναικών που περιλαμβάνονταν σε αυτή την έκθεση είχε διαβήτη με βάση τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης, αν και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και η χρονική στιγμή της διενέργειας αυτής της εξέτασης σχετικά με την εγκυμοσύνη ήταν ασαφείς. Φαίνεται πιθανό ότι η πλειοψηφία του άλλου 95% αποτελούνταν από γυναίκες που είχαν αυτό που τώρα αναφέρεται ως διαβήτης τύπου 1.<sup>21</sup>

Οι μητρικοί παράγοντες που βρέθηκαν να σχετίζονται με τον εμβρυϊκό και το νεογνικό θάνατο περιελάμβαναν την πρώιμη ηλικία έναρξης και τη μακρά διάρκεια του διαβήτη και την παρουσία υπερτασικών διαταραχών και αγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, η White ανέπτυξε ένα σύστημα ταξινόμησης για τον διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρόλο που διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς στην κατηγορία A δεν απαιτούν ινσουλίνη και ελάχιστη διαιτητική ρύθμιση, αυτή η πτυχή της διαχείρισης των ασθενών δεν ενσωματώθηκε στον ορισμό. Μια αναθεώρηση του συστήματος ταξινόμησης δημοσιεύθηκε το 1965. Παρουσιάστηκε μια περαιτέρω τροποποίηση το 1972.<sup>21</sup>



## Classification of Priscilla White

- A class – therapy relies on diet modification
- B class – diabetes mellitus before the age of 20 years or lasts ten years
- C class – diabetes mellitus develops in the age 10 – 19 years or duration of 10 – 19 years
- D class – diabetes mellitus develops before the age of 10 years or lasts 20 years, or it is DM with retinopathy or with hypertension
- R class – diabetes mellitus with proliferative retinopathy

Εικόνα 15. Αρχική ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη, 1949 (David A. Sacks and Boyd E. Metzger, Obstet Gynecol 2013)

### **Gestational Diabetes**

- Class A1 Gestational diabetes, diet controlled
- Class A2 Gestational diabetes, medication controlled

### **Pregestational Diabetes**

- Class B Onset at 20 years of age or older or duration less than 10 years
- Class C Onset between age 10 and 19 or duration of 10–19 years
- Class D Onset before age 10 or duration more than 20 years
- Class F Diabetic nephropathy
- Class R Diabetic retinopathy
- Class RF Nephropathy and retinopathy
- Class H Heart disease
- Class T Prior renal transplant

Η κατάταξη του ΣΔ κύησης κατά White παλιότερα είχε ευρεία χρήση για την αξιολόγηση των εμβρυικών και μητρικών επιπλοκών. Οι γυναίκες αυτής της κατηγορίας μπορούν να διαχωριστούν σε αυτές που είχαν σακχαρώδη διαβήτη πριν την επίτευξη κύησης (προϋπάρχων ΣΔ ή φανερός ΣΔ), και σε αυτές που η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη έγινε κατά την κύηση (ΣΔ κύησης). Η ταξινόμηση White διαχωρίζει το σακχαρώδη διαβήτη σε:

1. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (Type A) και
2. Προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης

Αυτοί οι δύο τύποι διαχωρίζονται περαιτέρω σε άλλες υποκατηγορίες ανάλογα με το σχετιζόμενο κίνδυνο και τη διαχείριση. Έτσι οι υποκατηγορίες για το σακχαρώδη διαβήτη κύησης είναι:

- ❖ Type A1: Παθολογικό τεστ ανοχής της γλυκόζης (OGTT), αλλά φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (νηστείας και 2 ώρες μεταγευματικά). Τροποποίηση της διατροφής αρκεί για να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.
- ❖ Type A2: Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη καθώς και επηρεασμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και/ή 2 ώρες μεταγευματικά. Χρειάζεται θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα.

Ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης διαχωρίζεται και αυτός σε αρκετές υποκατηγορίες. Η εμφάνιση της νόσου σε μικρή ηλικία και η χρονική διάρκεια του διαβήτη σχετίζονται με μεγαλύτερους κινδύνους για το έμβρυο και την μητέρα.

Το 1994 η ταξινόμηση αντικαταστάθηκε από το Αμερικάνικο Κολλέγιο μαιευτήρων διότι, μια ταξινόμηση βασισμένη στη παρουσία ή την απουσία καλού μεταβολικού ελέγχου και την παρουσία ή την απουσία μητρικής διαβητικής αγγειοπάθειας δεν ήταν πλέον βοηθητική. Για αρκετά χρόνια τώρα

η ταξινόμηση κατά White έχει εγκαταλειφθεί. Πλέον η προσοχή εστιάζεται στο πότε γίνεται η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης.

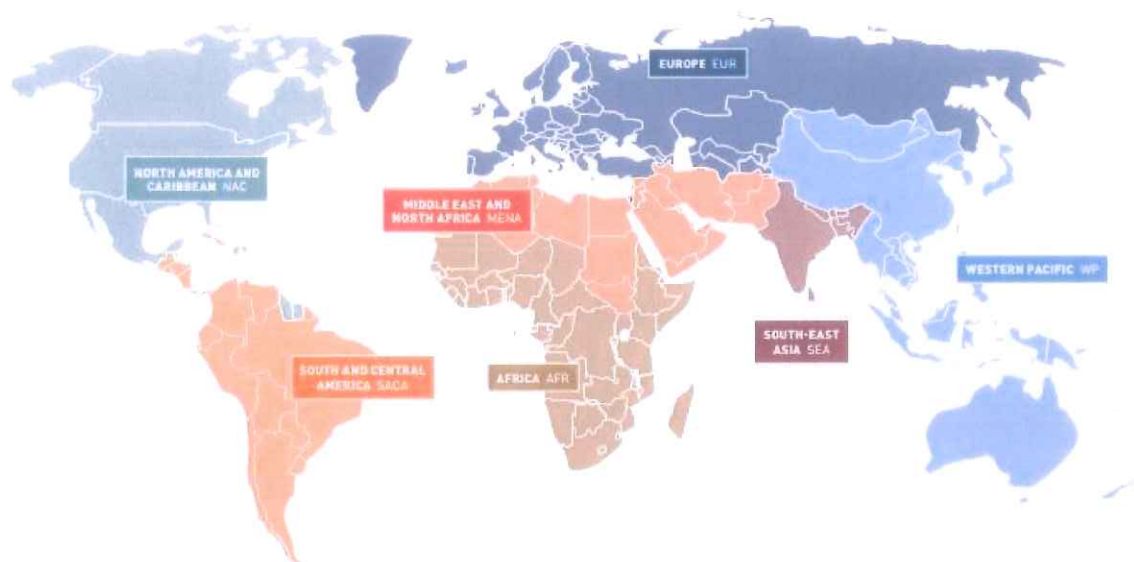
## **2.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

### **2.5.1 Παγκόσμια δεδομένα**

Εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ως βασικός παράγοντας κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αποτελεί πλέον μια πρώτιστη ανησυχία για τη δημόσια υγεία, λόγω της αυξανόμενης επιδημίας του στους ηλικιωμένους και της ανάδυσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά.<sup>15</sup> Ο αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη θεωρείται ότι θα διπλασιαστεί παγκοσμίως στα επόμενα 20 έτη, ως αποτέλεσμα της αυξανόμενης παχυσαρκίας και της μακροζωίας. Σε μια ερευνητική μελέτη που έγινε από όλα τα κράτη-μέλη του World Health Organization υπολογίστηκε ότι από το 2000 μέχρι το 2030 ο αριθμός των ανθρώπων που θα νοσήσουν από διαβήτη θα ανέβει από 171 εκατομμύρια στα 366 εκατομμύρια.<sup>16</sup>



IDF Regions and global projections of the number of people with diabetes (20-79 years), 2013 and 2035



IDF REGION	2013 MILLIONS	2035 MILLIONS	INCREASE %
Africa	19.8	41.4	109%
Middle East and North Africa	34.6	67.9	96%
South-East Asia	72.1	123	71%
South and Central America	24.1	38.5	60%
Western Pacific	138.2	201.8	46%
North America and Caribbean	36.7	50.4	37%
Europe	56.3	68.9	22%
<b>World</b>	<b>381.8</b>	<b>591.9</b>	<b>55%</b>

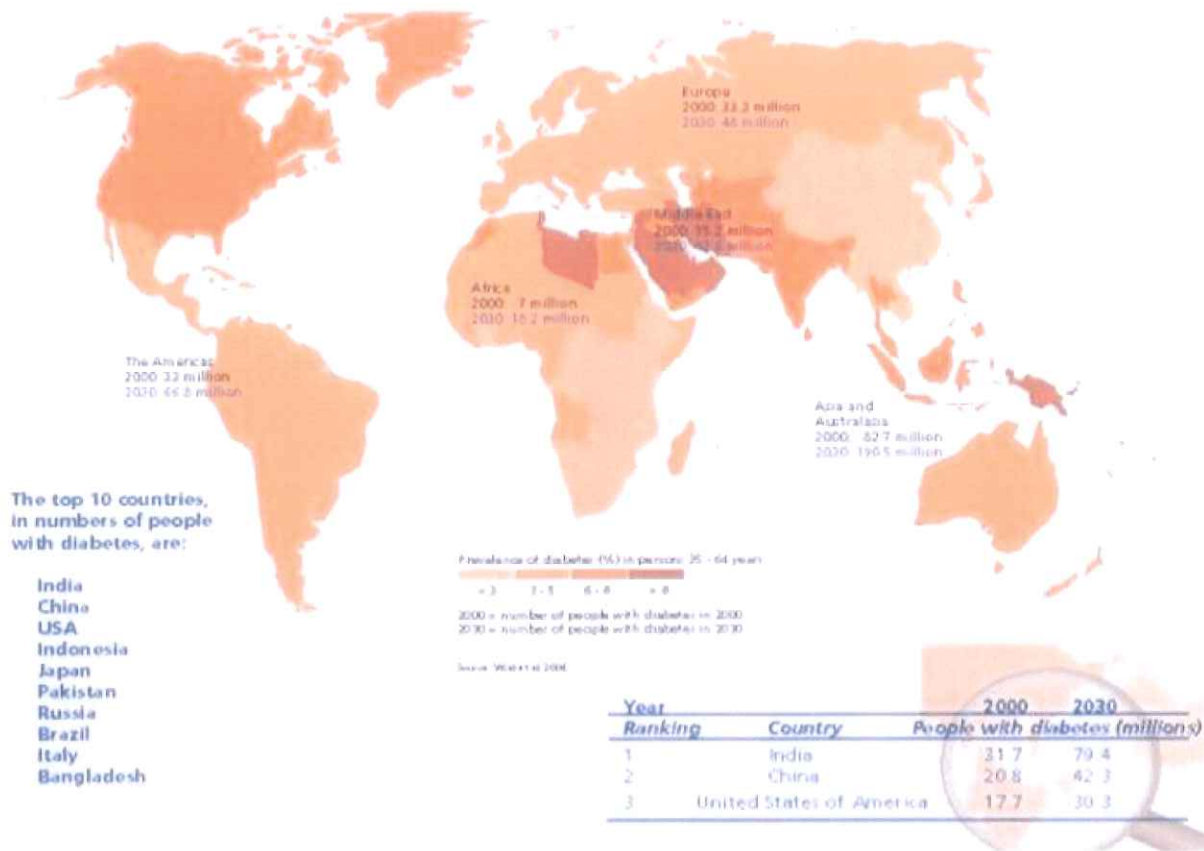
Εικόνα 17. Επιδημιολογικά δεδομένα σακχαρώδη διαβήτη (IDF, 2013)

Ενώ κάποια από αυτήν την αύξηση θα παρατηρηθεί στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, είναι σαφές ότι το μεγαλύτερο μέρος της επιδημίας θα παρατηρηθεί στους μη ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, στις χώρες που υποβάλλονται σε ταχύτερη δυτικοποίηση. Αν μη τι άλλο, οι ευρωπαϊκοί πληθυσμοί είναι οι αφύσικα ουσιαστικά προστατευόμενοι από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έναντι των άλλων παγκόσμιων πληθυσμών. Αυτό αντικατοπτρίζεται και στην τρέχουσα κατανόηση της επιδημιολογίας του διαβήτη, που προκύπτει κυρίως από τη

μελέτη των μη ευρωπαϊκών πληθυσμών, όπως οι Ινδιάνοι Πίμα και οι κάτοικοι του Ναουρού. Είναι όμως σαφές ότι οι παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη, οι εκδηλώσεις, η φυσική ιστορία και ακόμη και τα κριτήρια για τον ορισμό του διαβήτη, μπορεί να ποικίλουν αρκετά από πληθυσμό σε πληθυσμό.<sup>15</sup>

Οι δύο βασικοί τύποι του σακχαρώδη διαβήτη, δηλαδή ο τύπος 1 και ο τύπος 2, θα εξεταστούν χωριστά, επειδή έχουν διαφορετική αιτιολογία και παθογένεια. Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζει εποχιακή κατανομή με έξαρση τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, όπου οι λοιμώξεις είναι συχνότερες. Προσβάλλονται συνήθως παιδιά και νεαροί ενήλικες, χωρίς να αποκλείεται η εκδήλωση της νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία. Παρατηρούνται δύο κορυφώσεις της επίπτωσης, στην προσχολική ηλικία και κατά την εφηβεία.<sup>1</sup> Από τη στιγμή που περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, η επίπτωσή της κυμαίνεται από χώρα σε χώρα. Συγκεκριμένα η επίπτωση της κυμαίνεται από 1,9 ως 7/100.000/χρόνο στην Αφρική, 0,13 ως 10/100.000/χρόνο στην Ασία, περίπου 14.4/100.000/χρόνο στην Αυστραλία, 3,4 ως 36/100.000/χρόνο στην Ευρώπη, 2,62 ως 20,18/100.000/χρόνο στη Μέση Ανατολή, 7,61 ως 25,7/100.000/χρόνο στη Βόρεια Αμερική και 1,27 ως 18/100.000/χρόνο στη Νότια Αμερική.<sup>17</sup> Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 επίσης κυμαίνεται ευρέως μεταξύ χωρών. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο βορειότερα στον χάρτη βρίσκεται μια χώρα και όσο βορειότερα σε μια χώρα βρίσκεται η υπό μελέτη περιοχή τόσο μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου εμφανίζει. Ο υψηλότερος επιπολασμός έχει καταγραφεί στις Σκανδιναβικές χώρες στις οποίες διαβιεί περίπου το 20% των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 παγκοσμίως, ενώ ο κατώτερος επιπολασμός έχει καταγραφεί στην Κίνα και την Ιαπωνία όπου διαβιεί λιγότερο από το 1% όλων των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1. Εξαιρέση στον παραπάνω κανόνα αποτελεί μόνο η Σαρδηνία, για άγνωστους ακόμα λόγους.<sup>1,18</sup>

## Prevalence of diabetes



Εικόνα 18. Επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη (IDF, 2013)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι πολύ συχνότερος από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ο επιπολασμός του παρουσιάζει αύξηση με την αύξηση της ηλικίας. Υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ χωρών και εθνικοτήτων και αποδίδονται τόσο στη διαφορετική γενετική προδιάθεση των πληθυσμών όσο και στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει επιπολασμό που κυμαίνεται από 0% στη Νέα Γουινέα (Πάπουα) και το Τόγκο της Αφρικής μέχρι 25% στους γηγενείς της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας και 50% στους Ινδιάνους Πίμα της Αμερικής. Στις χώρες της Ευρώπης ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται από 2% στη Ρωσία μέχρι 10% στη Φιλανδία και στη Μάλτα, με εξαίρεση την Τουρκία

σαν υπέρβαση με επιπολασμό 14,9%. Στους λευκούς της Βόρειας Αμερικής, της Βόρειας και της Νότιας Αφρικής ο επιπολασμός κυμαίνεται περί το 8%, στους μαύρους της Βόρειας Αμερικής περί το 12% και στη Λατινική Αμερική περί το 18%. Το 2013 υπολογίστηκε ότι οι 10 γεωγραφικές περιοχές με τον μεγαλύτερο επιπολασμό παγκοσμίως ήταν το Τοκελάου (37,5%), οι Ομόσπονδες Πολιτείες της Μικρονησίας (35%), οι νήσοι Μάρσαλ (34,9%), το Κιριμπάτι (28,8%), οι νήσοι Κούκ (25,7%), το Βανουάτου (24%), η Σαουδική Αραβία (23,9%), το Ναουρού (23,3%), το Κουβέιτ (23,1%) και το Κατάρ (22,9%).<sup>1,19</sup>

### **2.5.2 Ελληνικά δεδομένα**

Στην Ελλάδα τα μέσα της δεκαετίας του 1970 ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 1,27% στον αγροτικό πληθυσμό και 2,83% στον αστικό πληθυσμό. Στον αγροτικό πληθυσμό σε κάθε δύο άτομα με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη αντιστοιχούσε και ένα άτομο που έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη χωρίς να το γνωρίζει. Δυστυχώς, την τελευταία πενταετία, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό, μέχρι 7-9%, που αποδεικνύει ότι η "επιδημία" του διαβήτη εμφανίζεται και στην Ελλάδα.<sup>1</sup> Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το ποσοστό των πασχόντων στη χώρα μας θα φθάσει το 8,3% έως το 2030. Υπολογίζουν δε, ότι το 7,7% του συνόλου των δαπανών υγείας αφορά την αντιμετώπιση των πασχόντων από διαβήτη.<sup>20</sup>

## 2.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η αρχική εκτίμηση της ασθενούς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι:

### A) ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ηλικία και τρόπος εμφάνισης (π.χ. κετοξέωση, τυχαίο εργαστηριακό εύρημα)
- Διατροφικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, κατάσταση θρέψης, ιστορικό σωματικού βάρους, ανάπτυξη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία
- Ιστορικό εκπαίδευσης για ΣΔ
- Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών και αποτελεσματικότητα αυτών
- Τρέχουσα θεραπεία, γεύματα, φυσική δραστηριότητα και μετρήσεις σακχάρου
- Κετοξέωσεις, βαρύτητα και αιτίες
- Υπογλυκαιμίες
- Επίγνωση υπογλυκαιμίας
- Σοβαρές υπογλυκαιμίες, συχνότητα και αιτίες
- Διαβητικές επιπλοκές
- Μικροαγγειακές, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια
- Μακροαγγειακές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοπάθεια
- Ψυχολογική κατάσταση

### B) ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Ύψος, βάρος, BMI
- Μέτρηση αρτηριακής, ορθοστατικά

- Βυθοσκόπηση
- Ψηλάφηση θυρεοειδούς
- Δερματική εξέταση
- Εξέταση ποδιών (επισκόπηση, ψηλάφηση πρόσθιας κνημιαίας και ραχιαίας ποδός, αχίλλειο αντανακλαστικό, εξέταση δόνησης)

### Γ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- HbA1c αν δεν υπάρχει πρόσφατη, εντός τριών μηνών
- Λιπιδαιμικό προφίλ
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
- Στικ ούρων και υπολογισμός αλβουμίνης/ κρεατινίνης
- Κρεατινίνη ορού
- TSH σε ΣΔ τύπου 1, γυναίκες > 50, δυσλιπιδαιμία

### Δ) ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- Ετήσια οφθαλμολογική εκτίμηση
- Οικογενειακός προγραμματισμός για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Διαιτολόγιο
- Οδοντιατρική εκτίμηση
- Ψυχιατρική εκτίμηση επί ενδείξεων

## 2.7 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση δια βίου. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον χαρακτηρισμό ενός ατόμου ως διαβητικού. Από την άλλη μεριά, αρκετές περιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη παραμένουν αδιάγνωστες και συγκεκριμένα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι για κάθε διαγνωσμένη περίπτωση σακχαρώδη διαβήτη υπάρχει άλλη μια αδιάγνωστη περίπτωση σακχαρώδη διαβήτη. Γι' αυτό το λόγο, η διάγνωση πρέπει να γίνεται με προσοχή και να μη γίνεται καθυστερημένα, έτσι ώστε τα άτομα να μην είναι εκτεθειμένα στον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών από αδιάγνωστο, αρρυθμιστο διαβήτη.<sup>1,22</sup>

Στην περίπτωση παρουσίας συμπτωμάτων σακχαρώδη διαβήτη και ανεύρεσης σημαντικής υπεργλυκαιμίας, συνοδευόμενης από μεταβολική απορρύθμιση, η διάγνωση θεωρείται βέβαιη και δεν χρειάζεται επιβεβαίωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη γίνεται με βάση ορισμένα εργαστηριακά κριτήρια, δηλαδή με βάση τιμές γλυκόζης ορού ή πλάσματος από φλεβικό αίμα. Τα όρια των τιμών προκύπτουν από μελέτες που δείχνουν ότι η ύπαρξη γλυκόζης μεγαλύτερης από την εν λόγω τιμή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη.

Τιμές γλυκόζης χρησιμοποιούνται και για την ανίχνευση δύο ακόμα καταστάσεων, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) και της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG), οι οποίες χαρακτηρίζονται επίσημα ως "προδιαβήτης" και αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μελλοντικό διαβήτη και εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών.<sup>1,22</sup>

Τα επικρατούντα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη είναι δύο. Τα κριτήρια της American Diabetes Association (ADA), που εκδόθηκαν το 1997 και τροποποιήθηκαν στη συνέχεια(2011),



Γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$  mg/dl (7.0mmol/l) μετά από νηστεία 8 ωρών

ή

Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl (11.1mmol/l). Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους

ή

Τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl (11.1mmol/l), 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σύμφωνα με τις συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας

\* Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα. Για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης ισχύουν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

#### **Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)**

Γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/l) και  $<126$  mg/dl (7.0 mmol/l)

και τα κριτήρια με βάση τις οδηγίες που εξέδωσε ο World Health Organization (WHO) σε συνεργασία με την International Diabetes Federation (IDF)(2014).<sup>22,23</sup>



Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l)

ή

Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT\*  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l)

#### **Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT)**

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $< 126$  mg/dl (7.0 mmol/l)

και

Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT\*  $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) και  $< 200$  mg/dl (11.1 mmol/l)

#### **Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)**

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 110-125 mg/dl

και (αν μετρηθεί)

Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT\*  $< 140$  mg/dl

\* Η δοκιμασία αυτή αποκαλείται "Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη" (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Αν δε γίνει OGTT, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς την κατάσταση γιατί δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ΣΔ ή η IGT. Κατά τα κριτήρια αυτά δεν απαιτείται επιβεβαίωση και δίνεται, εμμέσως, βαρύτητα στην OGTT για τη διάγνωση του ΣΔ.

Υπάρχουν 3 τύποι εργαστηριακών εξετάσεων που γίνονται με σκοπό τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.

#### **✚ Δοκιμασία μέτρησης γλυκόζης φλεβικού πλάσματος νηστείας**

Είναι μια δοκιμασία εύκολη που χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα πράξη. Πρέπει να γίνει τουλάχιστον οχτάωρη νηστεία, κατά την οποία

επιτρέπεται μόνο η λήψη νερού. Λαμβάνεται φλεβικό αίμα και γίνεται μέτρηση της γλυκόζης. Μπορεί να απαιτηθεί επανάληψη της διαδικασίας αν το αποτέλεσμα είναι οριακό σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια.

#### ✦ **Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη**

Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) είναι πιο ευαίσθητη και πιο ειδική μέθοδος για τη διάγνωση του διαβήτη από τη γλυκόζη νηστείας, αλλά πραγματοποιείται λιγότερο εύκολα. Χρησιμοποιείται στις περισσότερες περιπτώσεις σαν επιβεβαιωτική μέθοδος. Ουσιαστικά είναι μια μέθοδος ελέγχου της διαχείρισης μιας συγκεκριμένης ποσότητας γλυκόζης από τον οργανισμό. Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται το πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία κατά τη διάρκεια της οποίας επιτρέπεται μόνο η λήψη νερού. Πρέπει να έχουν προηγηθεί 3 ημέρες φόρτισης με υδατάνθρακες, δηλαδή διατροφής που να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 γρ. υδατανθράκων καθημερινά. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει ενεργή νόσηση (λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κτλ.) ή ακόμα αμέσως μετά από παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι. Χορηγούνται 75γρ. γλυκόζης διαλυμένα σε 250-350κ.ε. νερού που πρέπει να λαμβάνονται σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας απαγορεύεται η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα. Αίμα λαμβάνεται προ της χορηγήσεως της γλυκόζης και ακριβώς 1 και 2 ώρες μετά.

#### ✦ **Δοκιμασία γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)**

Η δοκιμασία γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη. Ουσιαστικά με αυτή τη δοκιμασία μετριέται η μέση τιμή της γλυκόζης τους

τελευταίους 2-3 μήνες. Είναι ευκολότερη διότι δεν απαιτείται νηστεία. Ένα ποσοστό γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 5,7-6,4% είναι ενδεικτικό προδιαβήτη και ποσοστό άνω του 6,5% είναι ενδεικτικό σακχαρώδη διαβήτη.

## 2.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Όλοι οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

▪ Δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
▪ Καθιστική ζωή
▪ Συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη
▪ Γυναίκες με ιστορικό γέννησης τέκνου $> 4 \text{ kg}$
▪ Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
▪ Ιστορικό διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας ή/και διαταραγμένης (παθολογικής) ανοχής στη γλυκόζη
▪ Υπέρταση
▪ HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ ή τριγλυκερίδια νηστείας $> 250 \text{ mg/dl}$
▪ Καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (σοβαρού βαθμού παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
▪ Ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου

Όταν οι ανωτέρω παράγοντες απουσιάζουν, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τη διάγνωση του προδιαβήτη και του διαβήτη συνιστάται να αρχίζει σε ηλικία  $\geq 45$  ετών. Όταν οι τιμές της γλυκόζης είναι στα φυσιολογικά όρια, συνιστάται επανέλεγχος μετά από 3 χρόνια. Όταν όμως υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή

οι τιμές της γλυκόζης ευρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια συνιστάται συχνότερος επανέλεγχος.

## 2.9 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

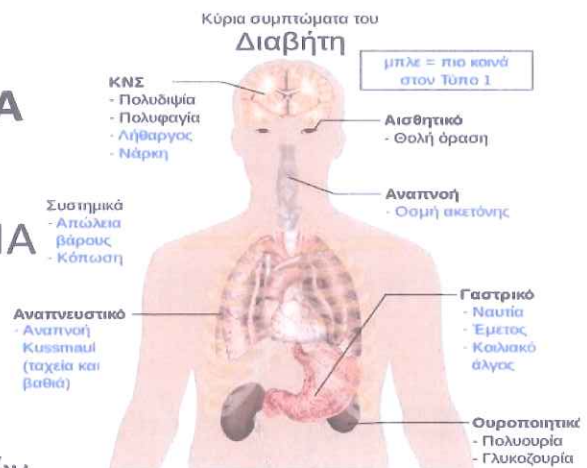
Τα συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη ποικίλουν ανάλογα με το κατά πόσο είναι αυξημένα τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ορισμένοι ασθενείς, ειδικά εκείνοι με ΣΔ2, μπορεί να μην αισθανθούν συμπτώματα αρχικά, διότι τα συμπτώματα είναι ήπια, ή να είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Στον ΣΔ1 όμως, τα συμπτώματα εμφανίζονται γρήγορα και μπορεί να είναι σοβαρότερα, και αρχικά μπορούν να παρερμηνευτούν ως προερχόμενα από άλλη ασθένεια, όπως η γρίπη. Ένα κλασσικό σύμπτωμα του σακχαρώδη διαβήτη είναι η **πολυουρία**. Η έλλειψη ινσουλίνης (σχετική ή απόλυτη) οδηγεί σε μείωση της χρησιμοποίησης της τροφής από τους ιστούς της περιφέρειας (μυϊκό, λιπώδη, ήπαρ) και σε αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Κατά συνέπεια, παρατηρείται υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί και το κύριο χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε γλυκοζουρία με αποτέλεσμα, λόγω της ωσμωτικής διούρησης, την πολυουρία. Η πολυουρία προκαλεί **πολυδιψία** και οδηγεί σε αφυδάτωση. Η γλυκοζουρία οδηγεί επίσης σε σημαντικότερη απώλεια θερμίδων. Ομοίως, η έλλειψη ινσουλίνης (σχετική ή απόλυτη) εφόσον οδηγεί σε γλυκογονόλυση, πρωτεϊνόλυση και λιπόλυση συνεπάγεται επίσης απώλεια ενέργειας (θερμίδων), με αποτέλεσμα επιπλέον **απώλεια βάρους** (κυρίως στον ΣΔ1) και **καταβολή δυνάμεων**, τα οποία είναι δύο άλλα συμπτώματα της ασθένειας. Ως συνέπεια αυτών, εμφανίζεται το πέμπτο σύμπτωμα, δηλαδή **πολυφαγία**, με σκοπό την αναπλήρωση των χαμένων θερμίδων. Η απώλεια υγρών επίσης συμβάλλει στη μείωση του βάρους και στην πρόκληση του αισθήματος κόπωσης. Επιπλέον, παρατηρείται **θάμβος οράσεως**, λόγω θολώσεως του φακού του οφθαλμού. Η

υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη μυκήτων στα έξω γεννητικά όργανα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση **κνησμού των έξω γεννητικών οργάνων**, που αποτελεί συχνά την αιτία διάγνωσης του ΣΔ2. Είναι συχνό επίσης οι ασθενείς να εμφανίσουν **ευερεθιστότητα** και **μειωμένη ταχύτητα επούλωσης πληγών**. Τέλος, δεν είναι ασυνήθιστο για τους πάσχοντες από ΣΔ1 να εμφανίσουν **διαβητική κετοξέωση** και για τους πάσχοντες από ΣΔ2 να εμφανίσουν **αιμωδία ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια, ξηροστομία, πονοκεφάλους** και σπανίως **απώλεια της συνείδησης**.<sup>25,29,30,31</sup>

- **ΠΟΛΥΟΥΡΙΑ-ΝΥΚΤΟΥΡΙΑ**
- **ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ**
- **ΠΟΛΥΦΑΓΙΑ ή ΑΝΟΡΕΞΙΑ**
- **ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ**

Άλλα συμπτώματα:

- Εύκολη κόπωση
- Αργή επούλωση πληγών
- Μούδιασμα ή μειωμένη αίσθηση στα πόδια
- Θολή όραση



Εικόνα 19. Κλινική εικόνα σακχαρώδη διαβήτη (Type1 diabetes, Wikipedia 2020)





Εικόνα 20. Προειδοποιητικά συμπτώματα του διαβήτη (diaberticnation.com, 2020)

## 2.10 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

### 2.10.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ1 ακόμη βρίσκονται υπό έρευνα. Ωστόσο, η ύπαρξη ενός ατόμου στην οικογένεια με ΣΔ1 αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο εμφάνισης. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, λοιμώξεις από ιούς ή βακτήρια και έκθεση σε χημικές τοξικές ουσίες που περιέχονται σε τροφές θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση του ΣΔ1.<sup>24</sup> Ο διαβήτης τύπου 1 πιθανώς εμφανίζεται όταν κάτι στο περιβάλλον – μια τοξίνη ή ένας ιός – λανθασμένα ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να αρχίσει να επιτίθεται στο πάγκρεας και να καταστρέφει τα βήτα-κύτταρα, σε σημείο που αυτά δεν μπορούν πλέον να παράγουν αρκετή ινσουλίνη. Σημάδια αυτής της

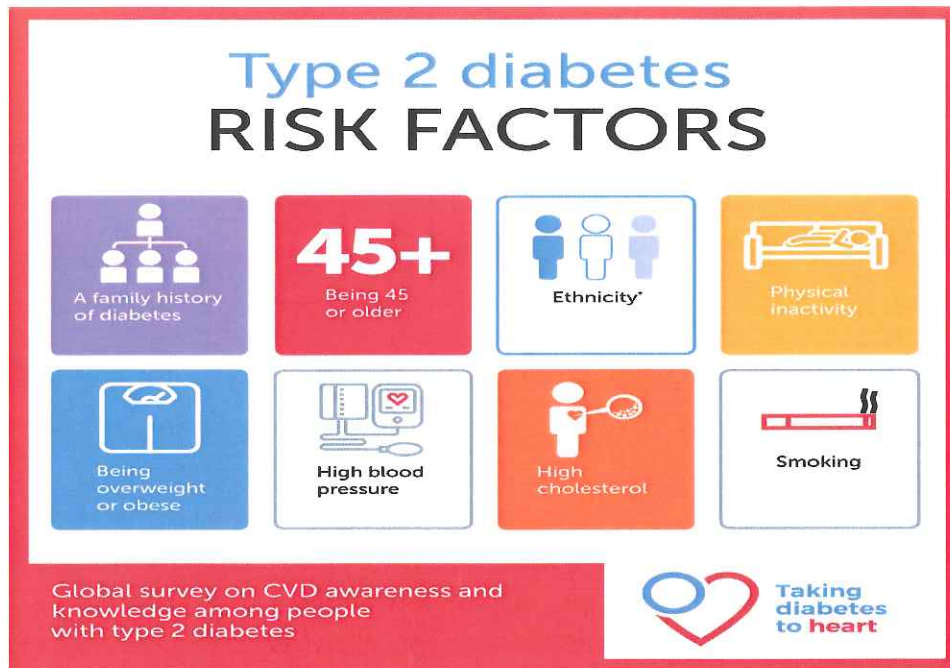
καταστροφής είναι τα αυτοαντισώματα, τα οποία υπάρχουν στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

### **2.10.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2**

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2, ο καθένας από τους οποίους ή όλοι μαζί αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισής του<sup>32,33</sup>.

Αυτοί είναι οι εξής:

- ❖ Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
- ❖ Παχυσαρκία
- ❖ Ανθυγιεινή διατροφή
- ❖ Καθιστική ζωή/έλλειψη σωματικής άσκησης
- ❖ Προχωρημένη ηλικία
- ❖ Αρτηριακή υπέρταση
- ❖ Υπερλιπιδαιμία
- ❖ Φυλή ή εθνικότητα (αυξημένο κίνδυνο έχουν οι Ισπανοί, Ασιάτες, Αμερικάνοι, Ινδοί ή από τα νησιά του Ειρηνικού)
- ❖ Προδιαβήτης
- ❖ Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης
- ❖ Φτωχή διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης
- ❖ Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)



Εικόνα 21. Παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2 ([www.idf.org](http://www.idf.org), 2020)

## 2.11 ΑΙΤΙΑ

### 2.11.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Η ακριβής αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) δεν είναι ακριβώς γνωστή. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι το αμυντικό σύστημα (το οποίο φυσιολογικά επιτίθεται σε παθογόνα βακτήρια και ιούς) επιτίθεται και καταστρέφει τα β-κύτταρα του παγκρέατος οδηγώντας σε ελάχιστη ή καθόλου έκκριση της ινσουλίνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 πιστεύεται ότι προκαλείται από έναν συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων, παρόλο που δεν είναι γνωστοί πολλοί από αυτούς τους παράγοντες.<sup>25</sup>



### ***2.11.1.1 Γενετικοί παράγοντες***

Παρόλο που το γενετικό υπόβαθρο του ΣΔ1 είναι περίπλοκο, με πολλά αναμειγμένα γονίδια, υπάρχει ένα αυξημένος κίνδυνος σχετιζόμενος με αδέρφια. Ενώ τα διζυγωτικά δίδυμα έχουν 5-6% ποσοστό συμφωνίας για τον ΣΔ1, τα μονοζυγωτικά δίδυμα θα διαγνωστούν και τα δύο με ΣΔ1 σε ποσοστό πάνω από 50% μέχρι την ηλικία των 40. Για παιδί ενός γονέα με ΣΔ1, ο κίνδυνος ποικίλει ανάλογα με το φύλο του γονέα που έχει τον ΣΔ1. Τα παιδιά των οποίων η μητέρα έχει ΣΔ1 έχουν κίνδυνο 2-3% να εμφανίσουν τη νόσο, ενώ τα παιδιά των οποίων ο πατέρας έχει ΣΔ1 έχουν κίνδυνο 5-6% να εμφανίσουν τη νόσο. Όταν και οι δύο γονείς έχουν ΣΔ1, ο κίνδυνος ανεβαίνει στο 30%. Επιπλέον, ο κίνδυνος για τα παιδιά των οποίων οι γονείς έχουν ΣΔ1 είναι ελαφρώς πιο αυξημένος όταν η εμφάνιση της νόσου στον γονέα έγινε μετά τον 11ο χρόνο ηλικίας του. Επίσης, πολλές γονιδιακές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ΣΔ1 με τα αντισώματα HLA-DR/DQ, καθώς στο 90-95% των περιπτώσεων ανευρέθηκε ένας ή παραπάνω απλότυποι. Άλλα γονίδια τα οποία έχουν βρεθεί ότι συμμετέχουν στον μηχανισμό του ΣΔ1 είναι τα VNTR, CTLA4, RPTN22, IL2RA, UBASH3A, SH2B3, ERBB3, CLEC16A, IL18RAP, RPTN2 και CCR5.<sup>26</sup>

### ***2.11.1.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες***

Περιβαλλοντικοί παράγοντες που θεωρείται ότι πυροδοτούν την αυτοκαταστροφή των β-κυττάρων είναι οι ιοί, τα τοξικά χημικά, η κατανάλωση γάλατος αγελάδας σε νηπιακή ηλικία, οι εμβολιασμοί, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, οι αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και οι κυτοτοξίνες. Έχουν βρεθεί αρκετοί ιοί που θεωρείται ότι σχετίζονται με τον ΣΔ1 (εντεροϊοί, ο ιός της παρωτίτιδας, η rubella (ερυθρά) και ο ιός coxsackie B4), αλλά περισσότερες

μελέτες έχουν γίνει για τους εντεροϊούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι αντισώματα έναντι εντεροϊού έχουν βρεθεί σε εγκυμονούσες και παιδιά που εμφάνιζαν ΣΔ1. Επίσης, μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής από εντεροϊό βρέθηκε σε παιδιά που εμφάνισαν ΣΔ1 σε σύγκριση με τα αδέρφια τους που δεν εμφάνισαν τη νόσο.

Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βοειδούς ινσουλίνης που περιέχεται στο αγελαδινό γάλα με την εμφάνιση ΣΔ1. Οι οριστικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το 2012 έδειξαν ότι το αγελαδινό γάλα χωρίς ινσουλίνη οδήγησε σε μείωση του αριθμού των αυτοαντισωμάτων στα παιδιά σε 3 χρόνια. Σε μελέτες του ερευνητή Dr. J.B. Classen, βρέθηκε ότι υπάρχει κάποιου είδους συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ1 και κάποιων εμβολίων, όπως το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς, το εμβόλιο της φυματίωσης και το εμβόλιο του αιμόφιλου της ινφλουέντζας τύπου Β. Το περίεργο με το εμβόλιο της φυματίωσης είναι ότι ναι μεν αυξάνει την επίπτωση του ΣΔ1 αλλά έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμο και σαν εμβόλιο κατά του ΣΔ1. Πολυάριθμες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της μελέτης EURODIAB Substudy 2, έδειξαν ότι τα μεγαλύτερα επίπεδα βιταμίνης D μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 και ότι τα άτομα που εμφάνιζαν ΣΔ1 είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D.

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Κολοράντο το 2008 έδειξε ότι η διατροφή πλούσια σε γλυκαιμικούς παράγοντες μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη του ΣΔ1 σε παιδιά με ενδείξεις αυτοαντισωμάτων. Η φάση ανάπτυξης που περνούν τα παιδιά στην εφηβεία αυξάνει την ποσότητα της ινσουλίνης που απελευθερώνεται και μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετη "πίεση" στα β-κύτταρα, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να τους επιτεθεί το αμυντικό σύστημα.<sup>1,18</sup>

### **2.11.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2**

Είναι δύσκολο να υπάρξει αποφασιστικότητα κατά την προσδιορισμό μιας αιτίας για μια μακροπρόθεσμη κατάσταση όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), όταν διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες είναι παρόντες. Το κλειδί για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η ανικανότητα του σώματος να ανταποκριθεί κατάλληλα στην ινσουλίνη. Ερευνητές από όλο τον κόσμο έχουν μελετήσει τα στοιχεία και έχουν διεξάγει πειράματα στην προσπάθειά τους να καταλάβουν τι μπορεί να προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση του ΣΔ2.<sup>3</sup> Η αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

#### **2.11.2.1 Γενετικοί παράγοντες**

Τα μονοζυγωτικά δίδυμα γονέων που πάσχουν από ΣΔ2 έχουν μεγαλύτερη από 50% πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη, ενώ ο κίνδυνος για τα διζυγωτικά δίδυμα ή τα αδέρφια είναι της τάξης του 25%, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι υπάρχει ισχυρή κληρονομική συσχέτιση με τη νόσο. Ο ΣΔ2 είναι μια πολυγονιδιακή νόσος και, όπως με τον ΣΔ1, γονιδιακές μελέτες που συνέκριναν DNA μεταξύ πασχόντων και υγείων έχουν οδηγήσει στον εντοπισμό πολυάριθμων επιρρεπών γονιδιακών θέσεων. Μερικές από αυτές τις γονιδιακές θέσεις συμμετέχουν στην ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων, και δεν υπάρχει επικάλυψη με τα γονίδια που συμμετέχουν στην αυτοάνοση λειτουργία που έχουν καταδειχθεί για τον ΣΔ1. Δεν υπάρχει καμία σημαντική ευαισθησία γονιδίου, συμπεριλαμβανομένου και του συστήματος HLA. Ωστόσο, η συχνότερη παραλλαγή παρατηρείται στον TCF7-L2 στους ευρωπαίους και στον KCNQ1 στους ασιατές. Υπάρχουν και ορισμένες γονιδιακές διαταραχές που

συνδέονται αναμφισβήτητα με το σακχαρώδη διαβήτη, όπως για παράδειγμα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου MODY.<sup>3</sup>

#### **2.11.2.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Προφανώς, η νόσος εμφανίζεται όταν ένας διαβητογενετικός τρόπος ζωής (δηλαδή πρόσληψη πολλών θερμίδων, ανεπαρκής αποβολή θερμίδων και παχυσαρκία) προστεθεί σε έναν επιρρεπή γονότυπο. Βέβαια, το όριο βάρους πάνω από το οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 διαφέρει μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η περιβαλλοντική μόλυνση μπορεί να παίζει έναν ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ2. Ένα δομημένο και οργανωμένο πλάνο απαιτείται για την πλήρη εξερεύνηση των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων που συνδέονται με την εμφάνιση του ΣΔ2. Δευτερογενής διαβήτης μπορεί να προκύψει σε άτομα που παίρνουν γλυκοκορτικοειδή ή όταν ασθενείς έχουν νοσήματα που ανταγωνίζονται τις δράσεις της ινσουλίνης (π.χ. σύνδρομο Cushing, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύτωμα).<sup>37</sup>

#### **2.12 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής μεταξύ των ετών 1990 και 2010, τα ποσοστά των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη έχουν μειωθεί αρκετά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αλλά ένα ακόμα μεγάλο ποσοστό εξακολουθεί να υπάρχει λόγω της συνεχούς αύξησης του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν μειωμένη διάρκεια ζωής, με κύριες αιτίες θανάτου τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (60-70%), τη νεφρική ανεπάρκεια (10%) και τις λοιμώξεις (6%).<sup>37</sup>

### **2.12.1 Οξείες επιπλοκές**

Οι οξείες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας του και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Οι κυριότερες είναι:<sup>42</sup>

#### **2.12.1.1 Διαβητική κετοξέωση**

Διαβητική κετοξέωση είναι η μεταβολική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία (γλυκόζη >250 mg/dl), μεταβολική οξέωση (αρτηριακό pH <7.3, διπτανθρακικά <15 mmol/l) και κετονουρία ως αποτέλεσμα σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης.<sup>39</sup>

Το 2007 η παγκόσμια επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης εκτιμήθηκε σε 13-26 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα. Η χαμηλότερη επίπτωση σημειώθηκε στη Δανία, ενώ η υψηλότερη στη Μαλαισία. Στις Η.Π.Α η επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 το 2014, ήταν 3000 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα. Η επίπτωσή της γενικά μειώνεται με την ηλικία, ενώ είναι υψηλότερη στους άνδρες και στους μη-Καυκάσιους. Συνολικά η διαβητική κετοξέωση αφορά στο 30% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και μόνο στο 3% των ασθενών με τύπου 1.<sup>39</sup>

Τα κώματα τα οποία εμφανίζονται στο πλαίσιο του σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν πολύπλοκες νοσολογικές οντότητες με απορρύθμιση του μεταβολισμού. Αίτια απορρύθμισης είναι συνήθως λοιμώξεις (συχνά ήπιες και χωρίς πυρετό), τραύματα, εγκεφαλικά ή στεφανιαία επεισόδια, θρομβοφλεβίτιδες, γάγγραινα, οξεία παγκρεατίτιδα, φάρμακα (π.χ. διουρητικά, κορτικοειδή), ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. υπερθυρεοειδισμός, νόσος Cushing) και η λανθασμένη χορήγηση ή παράλειψη χορήγησης ινσουλίνης ή λήψης αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Ως επί το πλείστον, διαβητική κετοξέωση εμφανίζουν δύο κατηγορίες ασθενών. Στην πρώτη ανήκουν εκείνοι με νεοανακαλυφθέντα ινσουλινο-εξαρτώμενο ΣΔ, οι οποίοι είχαν συμπτώματα τα οποία παρέβλεψαν, και στη δεύτερη ανήκουν εκείνοι με ήδη γνωστό ΣΔ1 ή ΣΔ2 με απορρυθμιση. Οι επιπλοκές της διαβητικής κετοξέωσης εξαρτώνται από την καθυστέρηση κατά την προσέλευση, διάγνωση και θεραπεία και από τη βαρύτητα της μεταβολικής διαταραχής. Η περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια κατά την προσέλευση συνήθως ανατάσσεται εύκολα με ταχεία χορήγηση υγρών και ινσουλίνης. Παρατεταμένο κώμα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και πολύ χαμηλές τιμές ΡΗ κατά την προσέλευση συνεπάγονται υψηλή θνητότητα. Οι συνδεδόμενες με ελλιπή ή λανθασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση επιπλοκές μπορεί να είναι υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπερενυδάτωση, υπερχλωραιμική οξέωση, υπερκαλιαιμία, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλικό οίδημα και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει χορήγηση υγρών και ινσουλίνης και έλεγχο των επιπέδων του καλίου και των διττανθρακικών.<sup>40</sup>

#### **2.12.1.2 Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση**

Είναι επίσης επείγουσα κατάσταση που έχει αρκετά κοινά με την κετοξέωση. Συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς τύπου 2, πάλι με αφορμή συνήθως κάποια οξεία νόσηση. Το σάκχαρο είναι κι εδώ πολύ ψηλό (οι μετρητές σακχάρου δεν φτάνουν καν να το μετρήσουν), η αφυδάτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη και το κώμα είναι επίσης η φυσική εξέλιξη αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα σε νοσοκομείο.<sup>40</sup>

### **2.12.1.3 Γαλακτική οξέωση**

Η γαλακτική οξέωση είναι μεταβολική οξέωση η οποία οφείλεται στην πτώση του ΡΗ λόγω αύξησης της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στο αίμα.

Η αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος, συνοδευόμενη από οξέωση, οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και ιόντων υδρογόνου (ιστική ισχαιμία) είτε σε μειωμένη κάθαρση είτε και στις δύο παραπάνω καταστάσεις. Ανάλογα με την αιτιολογία, η γαλακτική οξέωση χωρίζεται σε δύο κλινικές κατηγορίες: Τύπου Α, που οφείλεται σε ιστική ισχαιμία, και τύπου Β, η οποία είναι λιγότερο συχνή και συσχετίζεται με τον ΣΔ (οφείλεται είτε στη θεραπεία με διγουανίδια είτε συνυπάρχει στο πλαίσιο της διαβητικής κετοξέωσης), άλλα συστηματικά νοσήματα, διάφορα φάρμακα και τοξίνες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αναμφισβήτητα την χορήγηση διπτανθρακικών ώστε να διατηρηθεί το ΡΗ σε επίπεδα συμβατά με τη ζωή. Όταν συνυπάρχει αύξηση των επιπέδων του νατρίου στο αίμα και υπερφόρτωση του ασθενούς με υγρά, η εξωνεφρική υποστήριξη με αιμοκάθαρση, εκτός των άλλων, βοηθά και στην απομάκρυνση ποσοτήτων μετφορμίνης που υπάρχουν στην κυκλοφορία. Η κατάληξη της γαλακτικής οξέωσης εξαρτάται από την σοβαρότητα της εκλυτικής αιτίας.<sup>43</sup>

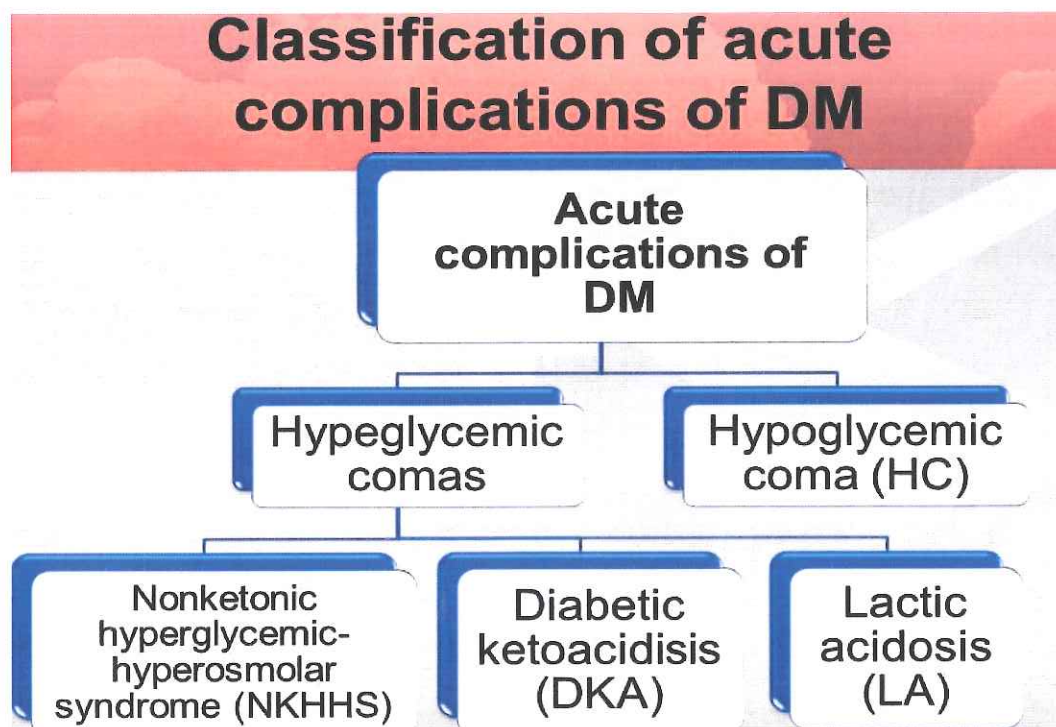
### **2.12.1.4 Υπογλυκαιμία**

Η υπογλυκαιμία ορισμένες φορές αναφέρεται και ως ινσουλινοαντίσταση. Εκδηλώνεται όταν το σάκχαρο του αίματος είναι σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Ακόμα και αν τηρείται αυστηρά το πρόγραμμα ελέγχου του διαβήτη, η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα πριν χειροτερεύσει.<sup>41</sup> Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι τα κάτωθι:

- ✓ Αίσθηση τσουξίματος γύρω από το στόμα.

- ✓ Ελαφρύς πονοκέφαλος, ζάλη.
- ✓ Εφίδρωση
- ✓ Τρέμουλο
- ✓ Πονοκέφαλος
- ✓ Ωχρότητα δέρματος
- ✓ Ευερεθιστότητα
- ✓ Δακρύρροια
- ✓ Σπασμοί
- ✓ Απόσπαση προσοχής
- ✓ Διαταραχές αντίληψης
- ✓ Αδέξιες κινήσεις
- ✓ Έντονη επιθυμία για λήψη τροφής

Για να αντιμετωπιστεί άμεσα η υπογλυκαιμία θα πρέπει να αυξηθούν τα επίπεδα σακχάρου. Ο συντομότερος τρόπος είναι κάποιο τρόφιμο με ζάχαρη.<sup>41</sup>

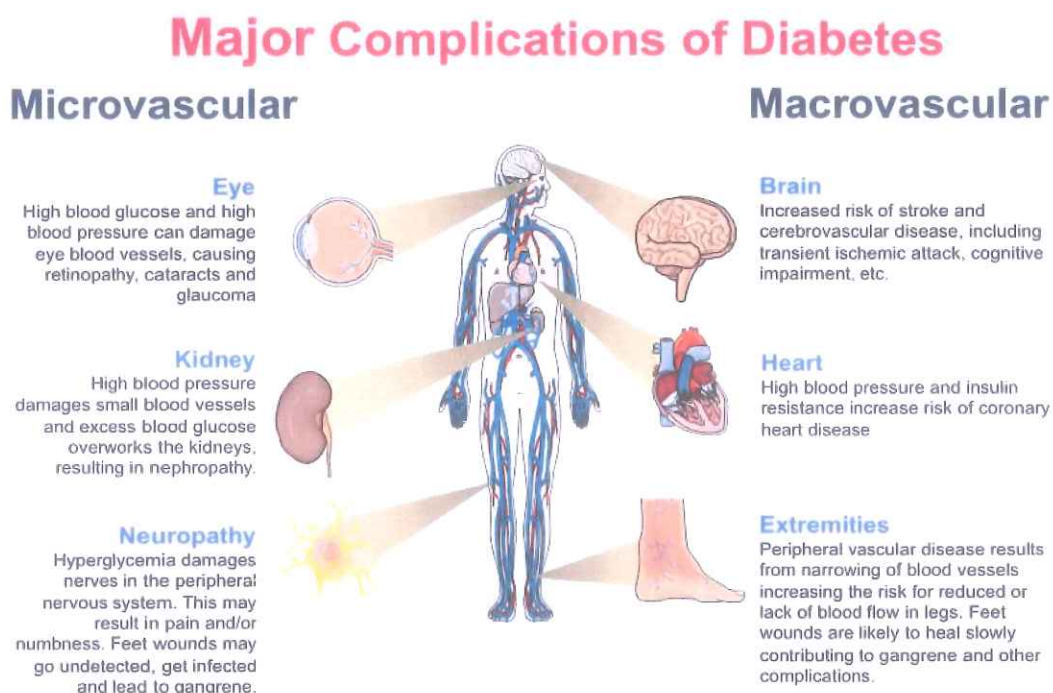


Εικόνα 22. Οξείες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (Classification of acute complications of DM, slideplayer, 2020)



### 2.12.2 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Αν ο σακχαρώδης διαβήτης δεν ρυθμιστεί ικανοποιητικά, τότε μπορεί να προκαλέσει εξαιρετικά σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές, οι οποίες οφείλονται σε βλάβη των αγγείων λόγω των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Γενικά, οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ χωρίζονται σε μακροαγγειακές, που περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, την περιφερική αρτηριοπάθεια, τη διαβητική καρδιομυοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και σε μικροαγγειακές, που περιλαμβάνουν τη διαβητική νεφροπάθεια, τη διαβητική νευροπάθεια, τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τα προβλήματα στο πόδι. Άλλες μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η διαβητική ηπατοπάθεια, οι λοιμώξεις, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η αποβολή ή προωρότητα στην κύηση.<sup>44</sup>



Εικόνα 23. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη (Jennifer Jiang, Dr. Shuchismita Dutta, April 2017, educational portal of pdb).

### **2.12.2.1 Μακροαγγειακές**

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη είναι η πρώτη αιτία θανάτου για τους διαβητικούς ασθενείς. Έρευνες έχουν δείξει ότι στους ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ χωρίς γνωστές καρδιαγγειακές επιπλοκές ή με γνωστές καρδιαγγειακές επιπλοκές, συνήθως παραβλέπεται η θεραπεία για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτών των επιπλοκών. Ο συσχετισμός αυτών των δύο καταστάσεων έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι υπάρχει κάποιος κοινός παθογενετικός μηχανισμός. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι οι έντονες μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, της αντίστασης στην ινσουλίνη και των προθρομβωτικών καταστάσεων, οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επιταχύνουν την αθηροσκλήρυνση. Επίσης, η αύξηση του συμπαθητικού τόνου στους διαβητικούς ασθενείς συσχετίζεται με αλλαγές στην καρδιαγγειακή λειτουργία οδηγώντας σε υπέρταση, αριστερή καρδιακή δυσλειτουργία και αυτόνομη νευροπάθεια. Οι παραπάνω αλλαγές αποτελούν το υπόβαθρο της αρρυθμίας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ξαφνικού θανάτου. Επιπλέον, οι αλλαγές στην μεταβολική και αυτόνομη λειτουργία που σχετίζονται με τον ΣΔ μειώνουν την ικανότητα των ιστών της καρδιάς και των αγγείων για επούλωση μετά από τραυματισμό και για ανάκτηση της φυσιολογικής τους λειτουργίας.<sup>45</sup>

#### **❖ Στεφανιαία νόσος**

Μεταξύ των μακροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, οι στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις έχουν συνδεθεί με τον σακχαρώδη διαβήτη σε πολυάριθμες μελέτες αρχίζοντας με τη Framingham study.<sup>46</sup> Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε

διαβητικούς ασθενείς είναι ισοδύναμος με τον κίνδυνο σε μη διαβητικούς ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>47</sup>

Σύμφωνα με την National Health Interview Survey του 1989, ο επιπολασμός των αναφερόμενων στεφανιαίων παθήσεων, των αρρυθμιών και της αθηροσκλήρυνσης στις ΗΠΑ ήταν υψηλότερος στους ενήλικες με ΣΔ από ότι στους μη διαβητικούς ενήλικες.<sup>48</sup> Από τότε έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες οι οποίες επιβεβαιώνουν το συσχετισμό του σακχαρώδη διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο, καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο των διαβητικών ασθενών (τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2) για εμφάνιση στεφανιαίων παθήσεων.<sup>49</sup> Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη όλων των ηλικιών έχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους άνδρες να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο. Αυτό πιθανολογείται ότι συμβαίνει λόγω πιθανής αναίρεσης των ευεργετικών αποτελεσμάτων των γυναικείων ορμονών, καθώς και των διαφορετικών παραγόντων κινδύνου που έχουν οι γυναίκες και οι άντρες και των διαφορετικών θεραπειών που ακολουθούν.<sup>50</sup> Στον σακχαρώδη διαβήτη, επίσης, η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται νωρίτερα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και είναι πιο εκτεταμένη και περιγράφεται συχνά ως πολυαγγειακή (απόφραξη ή στένωση περισσότερων του ενός αγγείων). Οι διαβητικοί ασθενείς ακόμα και μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (αγγειοπλαστική) παρουσιάζουν πενταετή επιβίωση μειωμένη κατά 15-20% σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το προσδόκιμο επιβίωσης θεωρείται ότι επιβαρύνεται επειδή συνήθως συνυπάρχει και καρδιομυοπάθεια.<sup>1</sup>

#### ❖ Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται σε περισσότερα από 700.000 άτομα κάθε έτος. Είναι η τρίτη μεγαλύτερη αιτία θανάτου και η μεγαλύτερη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες στις ΗΠΑ. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ΑΕΕ, όμως αυτός ο

κίνδυνος δε γίνεται αντιληπτός ή κατανοητός από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, η Greater Cincinnati-Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS) έδειξε ότι ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στους διαβητικούς ασθενείς είναι υψηλότερος σε κάθε ηλικιακή ομάδα σε σχέση με αυτόν των μη διαβητικών ασθενών.<sup>51</sup>

#### ❖ Περιφερική αρτηριοπάθεια

Η περιφερική αρτηριοπάθεια (PAD) είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αποφρακτική αθηρωματική νόσο των κάτω άκρων και είναι ένα κύριο αίτιο των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων. Περίπου το 50% των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων παγκοσμίως έχουν ως αίτιο την περιφερική αρτηριοπάθεια που εμφανίζεται στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη. Επίσης, η περιφερική αρτηριοπάθεια συνοδεύεται από μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης συστηματικής νόσου των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των αγγείων της καρδιάς, του εγκεφάλου και των οφθαλμών, οδηγώντας έτσι σε έναν υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο. Υπολογίζεται ότι 12 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ έχουν εμφανίσει περιφερική αρτηριοπάθεια, ενώ η Framingham Heart Study θεωρεί ότι τουλάχιστον το 20% αυτών των ατόμων πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και ότι το ποσοστό αυτό μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερο γιατί ορισμένοι ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια είναι ασυμπτωματικοί.<sup>52</sup>

#### ❖ Διαβητική καρδιομυοπάθεια

Η έννοια της διαβητικής καρδιομυοπάθειας εισήχθη αρχικά από τον Rubler και τους συνεργάτες του και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ευρέως από τους επιδημιολόγους και τους κλινικούς ιατρούς. Η διαβητική καρδιομυοπάθεια περιγράφει αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου που

σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη, που δεν αποδίδονται άμεσα σε άλλους συγγυτικούς παράγοντες όπως η στεφανιαία νόσος ή η υπέρταση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε πολλούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι αλλαγές που σχετίζονται με τον διαβήτη ενισχύονται από την ύπαρξη αυτών των συνοδών καταστάσεων νοσηρότητας, οι οποίες πιθανόν θα αυξήσουν την ανάπτυξη αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας, την ευαισθησία της καρδιάς για ισχαιμικό τραυματισμό και τη συνολική πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>53</sup>

#### **2.12.2.2 Μικροαγγειακές**

Οι μικροαγγειακές καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική νευροπάθεια.<sup>44</sup>

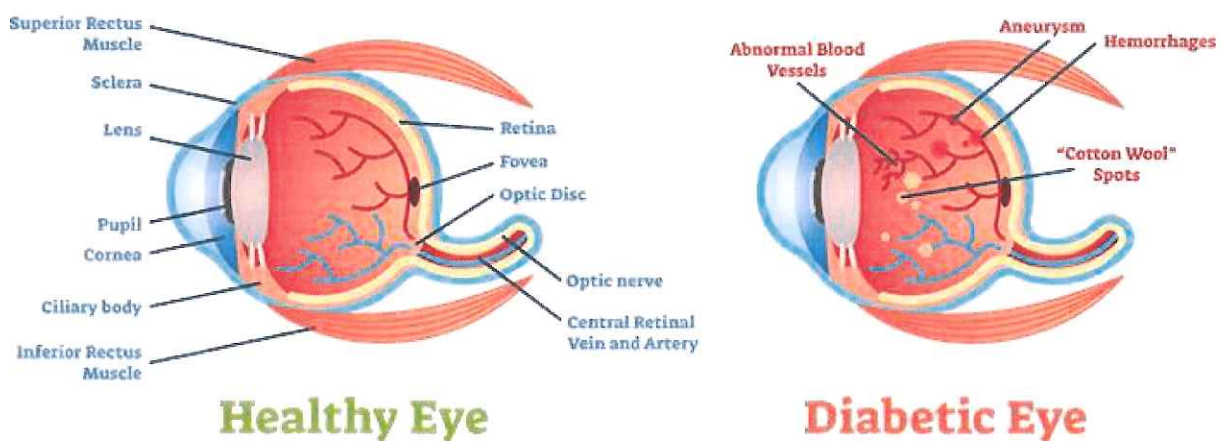
#### **❖ Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί έναν κυρίαρχο παράγοντα τύφλωσης παγκοσμίως. Προσβάλλει τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδή φλεβίδια του αγγειακού δικτύου και εκδηλώνεται ως αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων ή ως μικροαγγειακή απόφραξη.<sup>54</sup> Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως σε ηλικίες των 20-74 ετών. Μετά από μια εικοσαετία από την εμφάνιση του ΣΔ, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΔ1 και περισσότερο από το 60% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στην Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), το 3,6% των ασθενών με ΣΔ1 και το 1,6% των ασθενών με ΣΔ2 οδηγήθηκαν σε τύφλωση.<sup>55</sup>

Η υπεργλυκαιμία είναι ο κυριότερος παράγοντας που ενοχοποιείται για την εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την αιμάτωση και το μεταβολισμό στον αμφιβληστροειδή και έχει άμεση επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και στην απώλεια των περικυττάρων, γεγονός που διαταράσσει την αγγειακή αυτορρύθμιση.

Όπως έχουν δείξει αρκετά καλά τεκμηριωμένες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών, η θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να βασίζεται αφενός στην ομαλοποίηση των παθογενετικών παραγόντων, όπως ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων και αφετέρου σε επεμβατικές μεθόδους, όπως φωτοπηξία με laser, χειρουργική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση.<sup>55</sup> Η μελέτη DCCT έδειξε ότι η καλή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ΣΔ1 μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 76%, ενώ η επιδείνωση της προϋπάρχουσας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας μειώνεται κατά 54%. Γι' αυτόν τον λόγο απαιτείται εντατική θεραπεία για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>55</sup>

## Diabetic Retinopathy



Εικόνα 24. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Diabetic retinopathy – aoa.org, 2020)

### ❖ Διαβητική νεφροπάθεια

Ως διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται η παρουσία λευκωματουρίας άνω των 0,5 gr/ημέρα.

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και σήμερα συμπεριλαμβάνεται ανάμεσα στις συχνότερες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (end-stage renal failure-ESRF) στις αναπτυγμένες χώρες. Περίπου το 20-30% των ασθενών με ΣΔ1 ή ΣΔ2 εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια και ένα μεγάλο ποσοστό απαιτεί αιμοκάθαρση.<sup>56</sup>

Ο έλεγχος των ούρων με ειδική ταινία για την παρουσία ή όχι λευκωματουρίας είναι το πρώτο διαγνωστικό βήμα. Ωστόσο, η απουσία λευκωματουρίας δεν αποκλείει την παρουσία μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα. Ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός έλεγχος των ούρων για την παρουσία λευκωματίνης είναι επιβεβλημένος γιατί μόνο έτσι μπορούμε να καθορίσουμε και το στάδιο της νόσου. Επιπλέον, οι βιοχημικές εξετάσεις μπορούν να αναδείξουν αν υπάρχει πρόβλημα στη νεφρική λειτουργία μέσω των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης. Τέλος, πρέπει να εκτιμηθεί η σπειραματική διήθηση προκειμένου να ελεγχθεί η νεφρική λειτουργία.

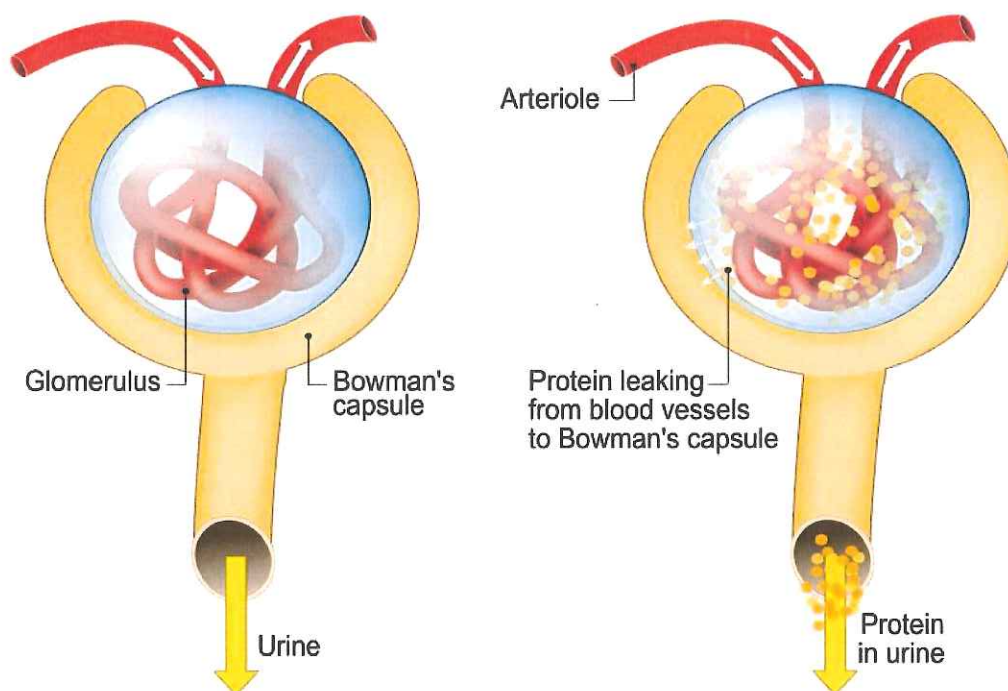
Στόχος της θεραπείας της διαβητικής νεφροπάθειας είναι να παρεμποδίσει την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας και να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Καταρχάς, πρέπει να γίνεται πολύ καλός γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της διαβητικής νεφροπάθειας.

Θεωρείται ότι η μείωση του προσλαμβανόμενου λευκώματος στις τροφές και η αντικατάσταση του ζωικού λευκώματος με αυτό φυτικής προέλευσης έχουν ευεργετικά αποτελέσματα. Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να βοηθήσει τους διαβητικούς ασθενείς εάν εφαρμοστεί σε



πιο πρώιμο στάδιο, ενώ σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση νεφρού.<sup>57</sup>

## DIABETIC NEPHROPATHY



Εικόνα 25. Διαβητική νεφροπάθεια (Diabetic nephropathy diabetic kidney disease – vectorstock.com, 2020)

### ❖ Διαβητική νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που προσβάλλει ένα ή περισσότερα τμήματα του νευρικού συστήματος και έχει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 60-70% των ασθενών τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2 προσβάλλονται από διαβητική

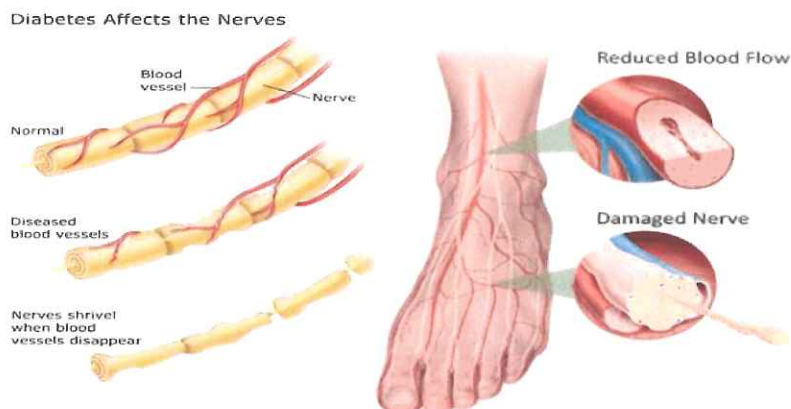


νευροπάθεια, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά υπάρχουν μεταξύ ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη για τουλάχιστον 25 χρόνια. Πολλές φορές η διαβητική νευροπάθεια συνδυάζεται με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ συνδυάζεται με τη διαβητική νεφροπάθεια κυρίως στις ηλικίες των 50-68 ετών.<sup>58,59</sup>

Η διαβητική νευροπάθεια ταξινομείται σε πολυνευροπάθεια (συμμετρική περιφερική και ασύμμετρη κεντρική-συμπεριλαμβανομένης της μυοατροφίας), μονονευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πολλαπλής μονονευρίτιδας) και αυτόνομη νευροπάθεια. Συνηθέστερη είναι η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια (με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ1), ενώ το συνηθέστερο νεύρο που εμπλέκεται είναι το μηριαίο νεύρο.<sup>59</sup>

Είναι σημαντική η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τους τύπους της διαβητικής νευροπάθειας και της συμπτωματολογίας τους, καθώς και η παραπομπή του σε κάποιον ποδίατρο και φυσιοθεραπευτή για την διατήρηση της αισθητικότητας και της κινητικότητας των άκρων. Η επαρκής ενημέρωση των διαβητικών ασθενών μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ελκών και ακρωτηριασμών (λόγω αυξημένου κινδύνου για διαβητικό πόδι) κατά 50%.<sup>60</sup> Πρέπει να γίνει βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου έτσι ώστε να μην επιβαρυνθεί ακόμα παραπάνω η υπάρχουσα διαβητική νευροπάθεια, ενώ πρέπει να εφαρμοστεί διαιτητική αγωγή, να αυξηθεί η φυσική δραστηριότητα και να διακοπεί το κάπνισμα.<sup>61</sup>

## Diabetic Neuropathy



Εικόνα 26. Διαβητική νευροπάθεια (AA Pharmacy, Oct 22, 2019)

### 2.12.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Η γνωστή συσχέτιση του αυξημένου σακχάρου αίματος, των δυσλιπιδαιμιών και της υπέρτασης σε παχύσαρκα άτομα έχει αναγνωριστεί εδώ και αρκετά χρόνια. Οφείλεται πιθανώς στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου βάση της διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη περιλαμβάνει την κεντρικού τύπου παχυσαρκία (μέση >94 cm στους άνδρες και >80 cm στις γυναίκες) και οποιουσδήποτε δύο παράγοντες από τους παρακάτω τέσσερις<sup>62</sup>:

- Αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος >1,7 mmol/l ή υπό αγωγή για αυτό.
- Σάκχαρο ορού νηστείας 5,6 mmol/l ή >100 mg/dl ή παρελθούσα διάγνωση διαβήτη. Εάν σάκχαρο νηστείας >5,6 mmol/l τότε συνιστάται η πραγματοποίηση μιας δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.
- Υπέρταση με συστολική πίεση >130 mmHg ή διαστολική >85 mm/Hg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή.

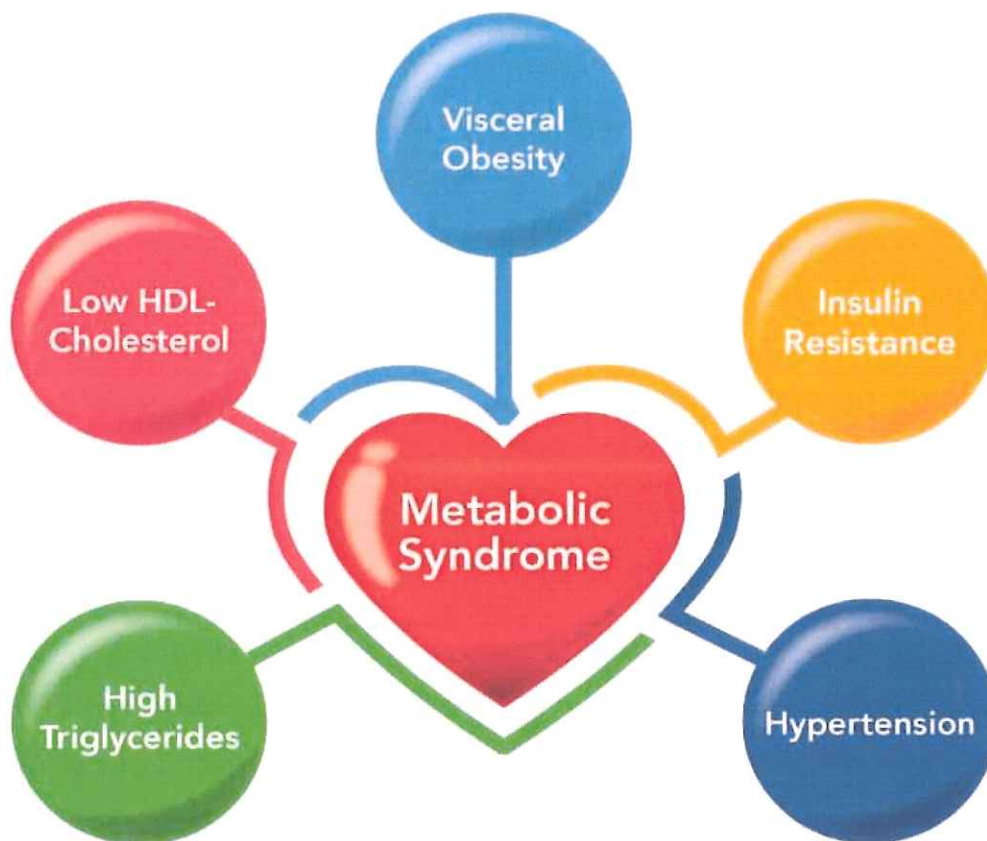
- Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη <1,0 mmol/l ή υπό αγωγή για αυτή τη διαταραχή.

Αυτό το πρόσφατα αναγνωρισμένο σύνδρομο είναι συχνό, αφορά το 25% των ανδρών και γυναικών και οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η επίπτωση αυξάνει από το 7% στα άτομα ηλικίας 20 με 30 ετών στο 40% στα άτομα ηλικίας από 60 ετών και άνω. Φαίνεται ότι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε δυσλιπιδαιμίες, υπέρταση και/ή διαβήτη τύπου 2. Το μεταβολικό σύνδρομο και οι επιπλοκές του μπορεί να λείπουν από άτομα με χαμηλές ή οριακές τιμές των διαγνωστικών βιοχημικών χαρακτηριστικών αλλά συνιστάται παρακολούθηση. Η στεφανιαία νόσος σε νέους ασθενείς εξηγείται περισσότερο από το μεταβολικό σύνδρομο, παρά από μια γενετική ανωμαλία. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο εκδηλώνει στη συνέχεια διαβήτη και αντίστροφα, η πλειοψηφία των ασθενών που είχαν διαγνωστεί ως διαβητικοί πριν πολλά χρόνια, τώρα τη στιγμή της προσέλευσής τους θα τους είχε τεθεί η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>63</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με την αγγειακή φλεγμονή, με αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) που υποδεικνύουν ότι δεν μπορεί απλώς να οφείλονται στην διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο στόχος της θεραπείας του μεταβολικού συνδρόμου είναι ο ίδιος με τη θεραπεία του διαβήτη, κυρίως για την πρόληψη της θνησιμότητας και θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών νόσων. Σχετικά μέτριες αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να ελαττώσουν σημαντικά τον κίνδυνο για το διαβήτη τύπου 2, σε ελαφρώς υπεργλυκαιμικά άτομα. Η αντιμετώπιση των ασθενών με αγγειακή νόσο και μεταβολικό σύνδρομο έγκειται στη δυναμική διόρθωση των παραγόντων κινδύνου.

Οι στατίνες και μια φιμπράτη μπορεί να χρειαστούν για την αύξηση της HDL, και την ελάττωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Η

μετφορμίνη και οι θειαζολινεδιόνες βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο σε ασθενείς χωρίς διαβήτη, αλλά στην παρούσα φάση υπάρχουν λίγα δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση.<sup>62,63</sup>



Εικόνα 27. Μεταβολικό σύνδρομο (Jamestownspine.com, 2019)

#### 2.12.4 ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ

Τα συνηθέστερα προβλήματα στο πόδι στους διαβητικούς ασθενείς είναι η εξέλκωση και η λοίμωξη, με ή χωρίς καταστροφή των εν τω βάθει ιστών. Η εξέλκωση εμφανίζεται ως συνέπεια τραύματος (συχνά ασήμαντου) παρουσία νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριοπάθειας, ενώ η λοίμωξη εμφανίζεται ως δευτεροπαθές φαινόμενο που ακολουθεί την απώλεια της συνοχής της προστατευτικής επιδερμίδας. Χαρακτηριστικές παραμορφώσεις του διαβητικού ποδιού είναι η ξηροδερμία, η γαμψοδακτυλία και η προβολή των κεφαλών των μεταταρσίων. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών, τη θεραπεία της λοίμωξης με αντιβιοτικά, την αποφυγή άσκησης πίεσης στο πόδι και την αντιμετώπιση του οιδήματος. Τέλος, αν υπάρχει εκτεταμένη καταστροφή των ιστών ή/και των οστών ή μη ελεγχόμενο ισχαιμικό άλγος σε κατάσταση ηρεμίας σε ένα άκρο στο οποίο απέτυχε η αγγειακή αποκατάσταση ή είναι αδύνατη λόγω εκτεταμένης νόσου των μεγάλων αγγείων, τότε είναι αναπόφευκτος ο ακρωτηριασμός.<sup>64,65</sup>



Εικόνα 28. Διαβητικό πόδι (heartandleg.com, 2020)

## 2.13 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι διαβητικοί αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και αυτοί με επιπρόσθετους, έναν ή περισσότερους, παράγοντες κινδύνου πολύ υψηλού κινδύνου. Η αποτελεσματική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη είναι άκρως σημαντική καθώς ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος η οποία επιφέρει πολλές και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές.

Αρχικά, είναι απαραίτητη η ενημέρωση των διαβητικών ασθενών σχετικά με τη νόσο, καθώς η φροντίδα του ΣΔ βασίζεται κυρίως στον αυτοέλεγχο του ασθενή, ο οποίος υποβοηθάται και καθοδηγείται από τους ειδικούς. Η έρευνα για την βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης έχει δείξει ότι οποιαδήποτε τεχνική βοήθεια κι αν υπάρχει, το αποτέλεσμα εξαρτάται πάντα από την προθυμία του ασθενούς για συνεργασία. Αυτό, κατ' επέκταση, εξαρτάται από την κατανόηση εκ μέρους του ασθενούς των επιπλοκών του ΣΔ και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής του αγωγής.<sup>3</sup>

Τέσσερις θεραπευτικές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για τους διαβητικούς ασθενείς: η διαιτητική αγωγή και οι συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής, η αντιδιαβητική από του στόματος αγωγή, η ινσουλίνη και η μεταμόσχευση παγκρέατος ή η μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων. Περίπου το 50% των νέων περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά μόνο με κατάλληλη διαίτα, το 20-30% θα χρειαστούν ένα αντιδιαβητικό φάρμακο από το στόμα και το 20-30% απαιτούν ινσουλίνη. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το είδος της θεραπείας καθορίζεται από την επάρκεια της υπολειπόμενης λειτουργίας των β-κυττάρων. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να καθοριστεί εύκολα με τη μέτρηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης του πλάσματος, διότι επίπεδα που μπορεί να είναι επαρκή για έναν ασθενή είναι δυνατόν να είναι ανεπαρκή για κάποιον άλλον, και αυτό εξαρτάται από την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στην κλινική πράξη η ηλικία και το βάρος του



ασθενούς κατά τη διάγνωση συσχετίζονται στενά με την επάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης και συνήθως αποτελούν ένδειξη της θεραπείας που απαιτείται. Ωστόσο, σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή το σχήμα που υιοθετείται επιλέγεται ανάλογα με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα και θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά.<sup>66</sup>



Εικόνα 29. Θεραπευτικές επιλογές σακχαρώδη διαβήτη (healthcentral.com – let’s talk about diabetes, 2020)

### 2.13.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κάποιες αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως η υγιεινή διατροφή, η τακτική άσκηση και η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, θα πρέπει να εφαρμόζονται ώστε να επιτευχθεί η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να σταματήσουν το κάπνισμα.

Η ιδανική αντιμετώπιση του ΣΔ θα πρέπει να επιτρέπει στον ασθενή να έχει μια απόλυτα φυσιολογική ζωή και να διατηρείται όχι μόνο ελεύθερος συμπτωμάτων

αλλά και σε καλή κατάσταση υγείας, επιτυγχάνοντας έναν φυσιολογικό μεταβολικό έλεγχο και αποφεύγοντας τις απώτερες επιπλοκές του ΣΔ. Αυτό θεωρείται ότι επιτυγχάνεται με την κατάλληλη διαίτα, η οποία δε διαφέρει σχεδόν καθόλου από αυτή που θεωρείται "υγιεινή διατροφή". Είναι δηλαδή μια διαίτα που περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε σάκχαρα (όχι όμως πλήρη έλλειψη σακχάρων), σχετικά υψηλές σε σύνθετους υδατάνθρακες (ειδικά τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) λόγω της αργής απορρόφησής τους, υψηλές σε φυτικές ίνες, χαμηλές σε κορεσμένο λίπος και σχετικά υψηλές σε ακόρεστο λίπος. Επίσης, θα πρέπει να μειωθεί η πρόσληψη νατρίου (αλάτι) σε όχι περισσότερο από 6 gr ημερησίως.<sup>68</sup>

Οι δίαιτες, ωστόσο, είναι ανεπαρκείς χωρίς την τακτική άσκηση. Οποιαδήποτε αύξηση της σωματικής δραστηριότητας είναι ευεργετική, αλλά είναι καλύτερη η ενθάρρυνση του ασθενούς να λάβει μέρος σε ειδικά προγράμματα γυμναστικής. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης του ΣΔ2 κατά 30-60% και ότι η μικρότερη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα παρατηρείται σε εκείνους που κάνουν ασκήσεις που βοηθούν το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Και η αερόβια και η αναερόβια άσκηση βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον μεταβολικό έλεγχο στον ΣΔ1 και στον ΣΔ2. Ωστόσο, οι ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες πρέπει να προειδοποιούνται για πιθανό κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε περίπτωση υπέρβασης 6-12 ωρών έντονης άσκησης.<sup>67</sup>





Εικόνα 30. Ο ρόλος της διατροφής στο σακχαρώδη διαβήτη (hiclipart.com, 2020)

### 2.13.2 ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ)

Σκοπός των αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να βελτιώσουν τον μεταβολικό έλεγχο και συνήθως συνδυάζονται με τη διαιτητική αγωγή. Υπάρχουν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς και είναι κατάλληλα για τις διαφορετικές ανάγκες και καταστάσεις του κάθε ασθενή. Αν και οι μηχανισμοί δράσης τους διαφέρουν, στις περισσότερες περιπτώσεις στηρίζονται στο απόθεμα της ενδογενούς ινσουλίνης και γι' αυτό δεν έχουν υπογλυκαιμική δράση στους ασθενείς με ΣΔ1. Πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι η αντιδιαβητική αγωγή δε θεραπεύει το διαβήτη και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών πρέπει να τη λαμβάνουν δια βίου. Επίσης, η συμμόρφωση σχετικά με τη λήψη

των χορηγούμενων φαρμάκων είναι καλύτερη όταν χρησιμοποιείται μικρός αριθμός φαρμάκων, που λαμβάνονται κατά προτίμηση άπαξ ημερησίως.<sup>66</sup>

Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα εξής:

- Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και έχουν αξία στη θεραπεία των μη παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ2 που δεν απαντούν επαρκώς στην χρήση μόνο των διατητικών μέτρων. Από τις σουλφονουλουρίες πρώτης γενεάς χρησιμοποιείται κυρίως η τολβουταμίδη, ενώ η χλωροπροπαμίδη χρησιμοποιείται πλέον σπάνια. Από τις σουλφονουλουρίες δεύτερης γενεάς χρησιμοποιούνται η γλικλαζίδη, η γλιπιζίδη και η γλιμεπιρίδη. Οι σουλφονουλουρίες είναι πιο αποτελεσματικές όταν χορηγούνται σε σχετικά χαμηλή δόση.

- Διγουανίδες

Η μετφορμίνη είναι η μοναδική διαθέσιμη διγουανίδα. Η μακροπρόθεσμη ωφελιμότητα της φάνηκε από την United Kingdom Prospective Diabetes Study, αλλά εξακολουθεί να χρησιμοποιείται λιγότερο σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες λόγω της υψηλότερης συχνότητας παρενεργειών. Η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και είναι ενδεικτική για παχύσαρκους ασθενείς, καθώς και για συγχορήγηση με κάποια σουλφονουλουρία όταν καμία από τις δύο δεν είναι επαρκής μόνη της.

- Αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης

Οι αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης επιβραδύνουν την απορρόφηση των υδατανθράκων στο έντερο, μειώνουν τη γλυκόζη στο αίμα μετά από το γεύμα και επιφέρουν μέτρια βελτίωση στον συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο. Η ακαρβόζη ή η ημιγλιτόλη είναι διαθέσιμες, λαμβάνονται με κάθε γεύμα και μπορούν να συνδυαστούν με μια σουλφονουλουρία.

- Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν ενεργοποιώντας έναν υποδοχέα που ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό, και επάγουν τη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης. Η ροζιγλιταζόνη και η παϊογλιταζόνη είναι διαθέσιμες και συνιστώνται συνήθως ως θεραπεία "δεύτερης γραμμής" με τις σουλφονουλουρίες σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μετφορμίνη ή ως θεραπεία "τρίτης γραμμής" σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και τη μετφορμίνη.

- Μεγλιτινίδες και παράγωγα αμινοξέων

Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται ρυθμιστές της γλυκόζης των γευμάτων. Η ρεπαγλινίδη διεγείρει άμεσα την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και χορηγείται αμέσως πριν από το γεύμα. Η νατεγλινίδη έχει παρόμοιο τρόπο δράσης, αποκαθιστά την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης, και χορηγείται μαζί με τη μετφορμίνη.

- Μιμητικά της ινκρετίνης

Το glucagon-like peptide (GLP-1) είναι μια ινκρετίνη η οποία διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης με εξαρτώμενο από την γλυκόζη τρόπο. Επιπλέον, το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, μειώνει την όρεξη και ενισχύει την απώλεια βάρους. Πρέπει να χορηγείται με ένεση και σε συνδυασμό με αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (το ένζυμο διασπά το GLP-1), όπως η σιταγλιπτίνη και η

βιλνταγλιπτίνη. Εναλλακτικά, χορηγούνται μακράς δράσης ανάλογα του GLP-1, όπως η λιραγλουτιδία και η εξενατιδία.

Κατηγορία	Φάρμακα
Διγουανίδια	Μετφορμίνη
Σουλφονουλουρίες	Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
Μεγλιτινίδες (γλινίδες)	Ρεπαγλινίδη, νατεγλινίδη
Θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες)	Πιογλιταζόνη
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
Αναστολείς DPP-4 (γλιπτίνες)	Λιραγλουτιδία, Βιλδαγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη
Ανάλογα του GLP-1 (ινκρετινομιμητικά)	Εξενατιδία, λιραγλουτιδία, λιξιसेνατιδία
Ινσουλίνες	Πολλές

Εικόνα 31. Αντιδιαβητικά φάρμακα για τον διαβήτη τύπου 2 (ioanninamed.gr, 2019)

	Μονοθεραπεία	Προσθήκη	Προσθήκη
Παχύσαρκοι	Μετφορμίνη	Σουλφονουλουρία	Εξενατιδία ή Ινσουλίνη ή Γλιταζόνη
Μη παχύσαρκοι	Σουλφονουλουρία ή Μετφορμίνη	Μετφορμίνη ή Σουλφονουλουρία	Εξενατιδία ή Ινσουλίνη ή Γλιταζόνη

Εικόνα 32. Συνήθεις φαρμακευτικές αγωγές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

### 2.13.3 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ1 και ορισμένοι ασθενείς με ΣΔ2 πρέπει να χρησιμοποιούν ινσουλίνη ώστε να βελτιώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Υπάρχουν τρία είδη ινσουλίνης: η ζωική, η ανθρώπινη (συνθετική) και τα ανάλογα της ινσουλίνης. Η πλειοψηφία των ασθενών χρησιμοποιεί πλέον την ανθρώπινη ινσουλίνη ή τα ανάλογα ινσουλίνης.<sup>69</sup>

Υπάρχουν έξι τύποι ινσουλίνης:

➤ **Ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης**

Μπορούν να χορηγηθούν ακριβώς πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από το γεύμα και έχουν μέγιστη δράση στις 0,5-2,5 ώρες. Έχουν διάρκεια περίπου 3-5 ώρες.

➤ **Μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης**

Χορηγούνται συνήθως μία φορά ημερησίως, δεν εμφανίζουν μέγιστη δράση και διαρκούν περίπου 18-24 ώρες.

➤ **Βραχείας δράσης ινσουλίνη (διαλυτή)**

Χορηγείται περίπου 15-30 λεπτά πριν το γεύμα, έχει μέγιστη δράση στις 2-4 ώρες και διαρκεί περίπου 4-8 ώρες.

➤ **Ενδιάμεση δράσης ινσουλίνη (ισοφανική-NPH)**

Χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως, έχει μέγιστη δράση στις 3-8 ώρες και διαρκεί περίπου 7-14 ώρες.

➤ **Μακράς δράσης ινσουλίνη (βόειος)**

Χορηγείται μία ή δύο φορές την ημέρα, έχει μέγιστη δράση στις 6-12 ώρες και διαρκεί 12-30 ώρες. Μπορεί να συγχωρηγηθεί με μια βραχείας δράσης ινσουλίνη ή ένα ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης.

Στη θεραπεία του διαβήτη χρησιμοποιούνται διάφορα σχήματα χορήγησης ινσουλίνης. Η επιλογή του σχήματος εξαρτάται από τον απαιτούμενο βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου, τον τρόπο ζωής του ασθενούς και την ικανότητά του για προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης.<sup>70</sup>



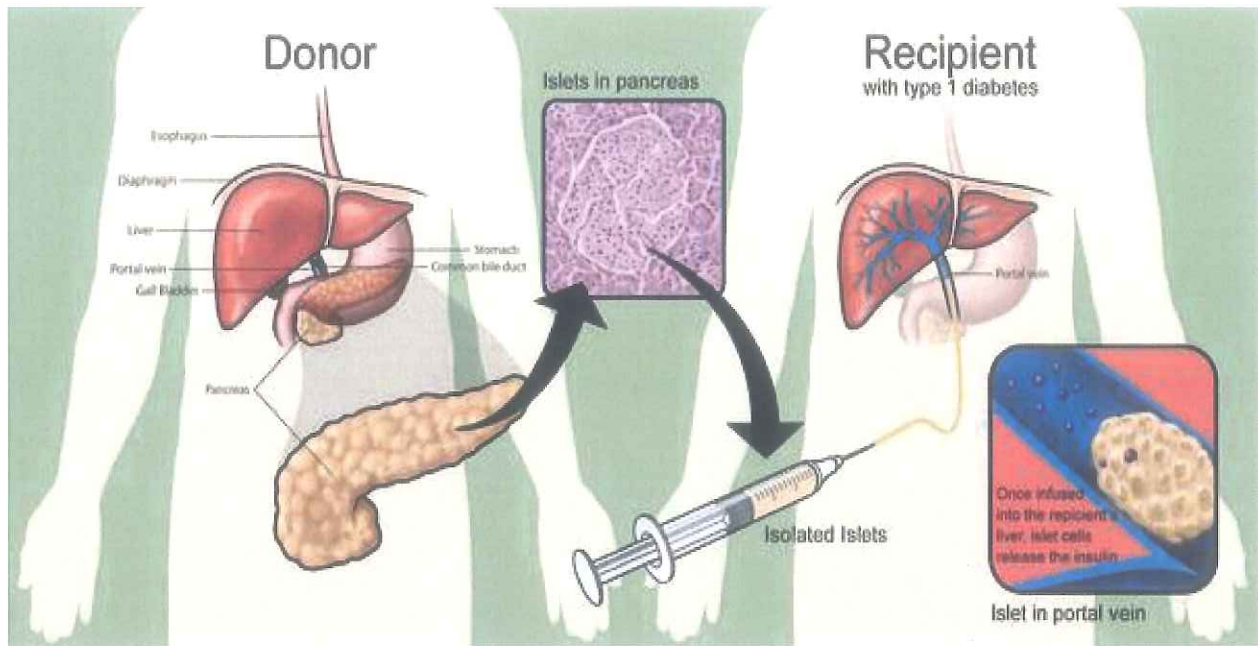
Εικόνα 33. Ινσουλίνη (Shutterstock.com, 2019)

#### **2.13.4 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ – ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ (ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ) ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ**

Η μεταμόσχευση παγκρέατος πραγματοποιείται εδώ και περίπου 30 χρόνια, συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν από διαβητική νεφροπάθεια, στους οποίους τοποθετείται συγχρόνως και νεφρικό μόσχευμα. Σε μικρότερο ποσοστό επιχειρείται μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω προηγηθείσας μεταμόσχευσης νεφρού ή σε ασθενείς χωρίς διαβητική νεφροπάθεια που έχουν ασταθή διαβήτη και στους οποίους τα συνήθη μέτρα ρύθμισης της γλυκόζης του αίματος έχουν αποτύχει. Η μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων πραγματοποιείται με έγχυση στην πυλαία φλέβα των παγκρεατικών νησιδίων που έχουν συλλεγεί από το πάγκρεας αποθανόντων δοτών (συνήθως χρειάζονται δύο ή τρία όργανα). Συνήθως, αυτή η θεραπεία πραγματοποιείται



σε ασθενείς με ΣΔ1 που νοσούν για πάνω από 15 χρόνια και έχουν συχνά και σοβαρά περιστατικά υπογλυκαιμίας.<sup>71,72</sup>



Εικόνα 34. Μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων (Mark A Naftanel, David M Harlan - Pancreatic Islet Transplantation, plos.org, December 28, 2004)





---

# **ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

---





Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να γίνει βιβλιογραφική ανασκόπηση σε ότι αφορά την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της πάθησης του Σακχαρώδη Διαβήτη τόσο γενικά όσο και ειδικά στην κύηση. Γίνεται λεπτομερής αναφορά στα γενικότερα προβλήματα που προκαλεί ο Σακχαρώδης Διαβήτης μια και η συγκεκριμένη πάθηση έχει πολλές παραμέτρους. Έχει στόχο να εντοπίσει και να αναδείξει τους παράγοντες που προκαλούν την συγκεκριμένη πάθηση, την αντιμετώπιση και την πρόληψή της.

Η ενημέρωση όλων των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τις επιπτώσεις που έχει ο σακχαρώδης διαβήτης, τόσο στις ίδιες όσο και στο κύημα, είναι ζωτικής σημασίας για την όσο το δυνατόν καλύτερη έκβαση της κύησης.

Για την διερεύνηση και την παρουσίαση αυτής της εργασίας χρησιμοποιήθηκε τόσο η έγγραφη βιβλιογραφία όσο και η διαδικτυακή παρουσίαση άρθρων, συγγραμμάτων, ερευνών στην ελληνική και στην παγκόσμια βάση δεδομένων. Δεν έχει πραγματοποιηθεί προσωπική έρευνα πάνω στο θέμα αυτής της εργασίας.

### **Λέξεις – κλειδιά**

Σάκχαρο, ινσουλίνη, διαβήτης, κύηση, gestational diabetes, insulin



---

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



### **3. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ) ορίζεται η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, που διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο ορισμός αυτός, δεν περιλαμβάνει έγκυες γυναίκες με γνωστό, προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) ή 2 (ΣΔ2). Επίσης, δε λαμβάνεται υπ' όψη ο τρόπος θεραπείας, δηλαδή η χρήση ή μη ινσουλίνης, καθώς και το αν η κατάσταση αυτή επιμένει μετά την εγκυμοσύνη.<sup>73</sup> Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), ο ΣΔΚ επιπλέκει το 7%, περίπου, όλων των κυήσεων ενώ η παγκόσμια επίπτωσή του είναι δύσκολο να υπολογιστεί λόγω της έλλειψης παγκοσμίως αποδεκτών κριτηρίων για τη διάγνωσή του (NICE 2008c, A.D.A. 2008). Ο ορισμός αυτός εφαρμόζεται, είτε χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή με ινσουλίνη είτε όχι, είτε υποχωρεί μετά τον τοκετό είτε όχι.

Ενας δεύτερος ορισμός περιγράφει το Σακχαρώδη Διαβήτη της Κύησης ως εξής: Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) ονομάζεται η ποικίλου βαθμού παθολογική ανοχή των υδατανθράκων που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης ή διαφορετικά η κατάσταση κατά την οποία γυναίκες χωρίς διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>74</sup>

#### **3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Για την επιτυχή ολοκλήρωση μιας κύησης, προϋπόθεση είναι ένας μεγάλος αριθμός μεταβολών στα αναπαραγωγικά και στα άλλα όργανα. Η γονιμοποίηση δεν απαιτεί μόνο ωορρηξία, αλλά και μεταφορά βιώσιμου σπέρματος στις



σάλπιγγες. Δια των σαλπίγγων το γονιμοποιημένο ωάριο φέρεται στο εσωτερικό της μήτρας όπου και εγκαθίσταται. Εφόσον το έμβρυο εμφυτευθεί κατάλληλα στο τοίχωμα της μήτρας, θα σχηματισθεί ο πλακούντας, ο οποίος υποστηρίζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Εάν δεν γίνει γονιμοποίηση ή κατάλληλη εμφύτευση, το ενδομήτριο αποπίπτει, για να δημιουργηθεί εκ νέου κατά τον επόμενο μηνιαίο κύκλο, σαν απάντηση στα οιστρογόνα. Ο πλακούντας αποτελείται από τρία κύρια στρώματα: την κυτταροτροφοβλάστη, την συγκυτιοτροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό. Κύρια λειτουργία του είναι η στενή επικοινωνία μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας και επομένως, η ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών, οξυγόνου και άλλων ουσιών. Στη διάρκεια των πρώτων μηνών της ανάπτυξης του πλακούντα η διαπερατότητά του είναι σχετικά μικρή, γιατί το πάχος των υμένων των λαχνών δεν έχει γίνει ακόμα πολύ λεπτό. Ωστόσο, καθώς η ηλικία του πλακούντα αυξάνει, η διαπερατότητά του αυξάνει και αυτή προοδευτικά. Διαμέσου του πλακούντα διαχέονται το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα, η γλυκόζη, λιπαρά οξέα και ιόντα. Ταυτόχρονα, έχουμε ενεργητική απορρόφηση αμινοξέων, ασβεστίου και ανόργανων φωσφορικών, ενώ απεκκρίνονται η ουρία, το ουρικό οξύ, η κρεατινίνη και άλλα απεκκριτικά προϊόντα. Επιπλέον, ο πλακούντας παράγει σε μεγάλες ποσότητες ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, οιστρογόνα, προγεστερόνη και ανθρώπινη σωματομαστοτροπίνη. Η εγκυμοσύνη μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία "μάχη" μεταξύ των καταβολικών ορμονών και της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης. Βασικός σκοπός είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων από όλα τα θρεπτικά συστατικά για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Οι καταβολικές ορμόνες προκαλούν υπέρμετρη συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών στη κυκλοφορία της μητέρας με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία, την δημιουργία μεγάλου αριθμού κετονών και την παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η ινσουλίνη, από την άλλη μεριά, προσπαθεί να παράγει και να αποθηκεύει πρωτεΐνη, λίπος και γλυκογόνο.

Ανάλογα με το συσχετισμό αυτών των δύο δυνάμεων έχουμε υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία ή ευγλυκαιμία.<sup>75</sup>

Types \ Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia			
	Normal glucose regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose (Pre-Diabetes)	Not insulin requiring	Insulin requiring for control	Insulin requiring for survival
Type 1*	←				→
Type 2	←				→
Other Specific Types**	←				→
Gestational Diabetes **	←				→

Εικόνα 35. Διαταραχές της γλυκαιμίας (American Diabetes Association  
Diabetes Care 2011 Jan; 34(Supplement 1): S62-S69)

Οι γυναίκες με ΣΔ κύησης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κατηγορίες:

❖ Προϋπάρχων Σακχαρώδης Διαβήτης

Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν οι γυναίκες που ο ΣΔ είχε διαγνωστεί πριν την επίτευξη κύησης.

❖ Διαβήτης κύησης

Σε αυτή τη κατηγορία η διάγνωση του ΣΔ έγινε κατά τη διάρκεια της κύησης.

Οι υποκατηγορίες για το ΣΔ κύησης είναι:

⬇ Type A1

Παθολογικό τεστ ανοχής της γλυκόζης (OGTT), αλλά φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (νηστείας και 2 ώρες μεταγευματικά). Τροποποίηση της διατροφής αρκεί για να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

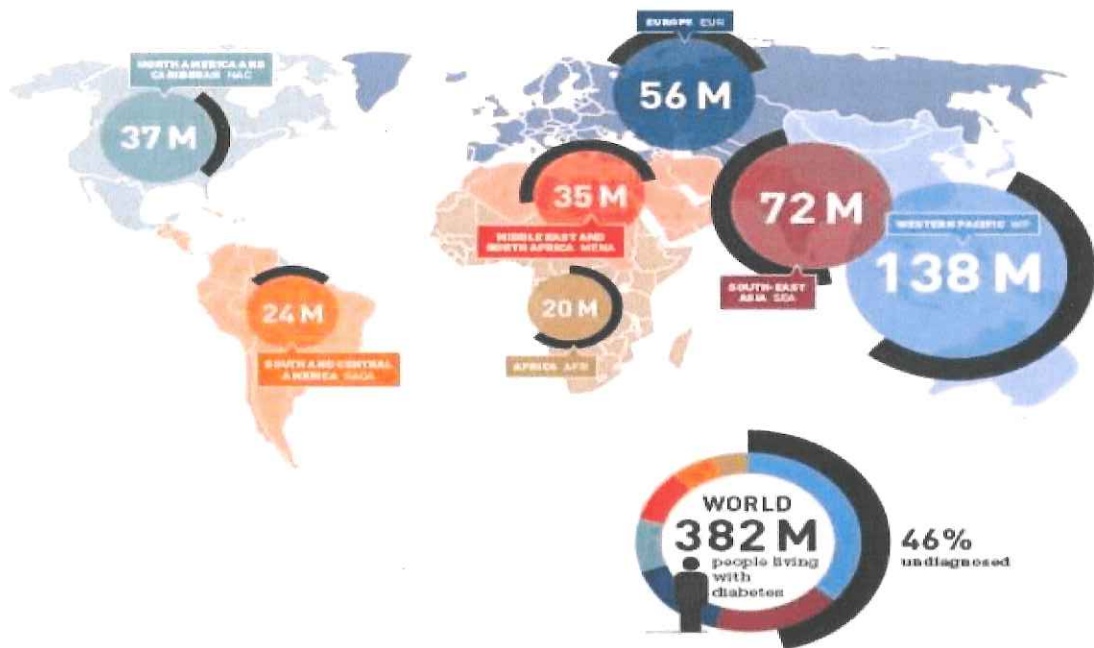
### ✚ Type A2

Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη καθώς και επηρεασμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και/ή 2 ώρες μεταγευματικά. Χρειάζεται θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα.

Ο προϋπάρχων ΣΔ διαχωρίζεται και αυτός σε αρκετές υποκατηγορίες.

## **3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η πρώτη αναφορά στο ΣΔΚ έγινε το 1924 από τον Heinrich Gottlieb Bennewitz, έναν φοιτητή Ιατρικής στο Βερολίνο, ο οποίος περιέγραψε τα συμπτώματα και κατέγραψε πως «εμφανίζεται με την εγκυμοσύνη, διαρκεί όσο η εγκυμοσύνη και τελειώνει σύντομα μετά την εγκυμοσύνη». Πριν από το 1992, έτος κατά το οποίο ξεκίνησε η χορήγηση ινσουλίνης, πολλές διαβητικές γυναίκες πέθαιναν κατά τη διάρκεια της κύησης. Προ εικοσαετίας ακόμη το φαινόμενο της πρόκλησης τοκετού επί νεκρού εμβρύου σε μια μητέρα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι δεν ήταν ασυνήθιστο. Μάλιστα σε μια προσπάθεια να προληφθεί ο ξαφνικός ενδομήτριος θάνατος στις διαβητικές κυήσεις, συνήθως η πρόκληση τοκετού στις περιπτώσεις αυτές γινόταν νωρίτερα απ' ό τι συνηθίζεται. Σήμερα τέτοιες τραγωδίες συμβαίνουν σπάνια. Επιπλέκει το 4% των κυήσεων στις ΗΠΑ και αντιπροσωπεύει το 90% των κυήσεων που επιπλέκονται με ΣΔ. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη εκτίμηση (2017) της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) ο ΣΔΚ επηρεάζει περίπου το 14% των κυήσεων παγκοσμίως, που αντιπροσωπεύουν περίπου 18 εκατομμύρια γεννήσεις ετησίως.<sup>78</sup> Κατά την τελευταία δεκαετία η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα στις διαβητικές κυήσεις έχει ελαττωθεί από 60% σε λιγότερο από 5%.<sup>77</sup> Η Νοτιοανατολική Ασία έχει τον υψηλότερο επιπολασμό του ΣΔΚ στο 24,2%, ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στην Αφρική στο 10,5%.<sup>84</sup>



Εικόνα 36. Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη κύησης (Ajay Raj, Nov 21, 2014)

### 3.3 ΚΥΗΣΗ – ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η μειωμένη ικανότητα των ιστών-στόχων, όπως το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και οι μύες, να ανταποκρίνονται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στην κυκλοφορία. Η υγιής κύηση μπορεί να σχετίζεται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης κατά την πρόσληψη και τη χρήση γλυκόζης. Η προοδευτική αντίσταση στην ινσουλίνη ξεκινά κοντά στα μέσα της κύησης και προχωρά μέχρι το τρίτο τρίμηνο σε επίπεδα που προσεγγίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να προκύπτει από ένα συνδυασμό αυξημένου μητρικού λιπώδους ιστού και επιδράσεων απευαισθητοποίησης της ινσουλίνης από τα ορμονικά προϊόντα του πλακούντα.<sup>180</sup>

Το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη υποχωρεί γρήγορα μετά τον τοκετό υποδηλώνει ότι οι βασικοί συντελεστές αυτής της αντοχής είναι οι ορμόνες του πλακούντα. Ένα δεύτερο σημείο είναι ότι τα παγκρεατικά β κύτταρα των νησίδων του Langerhans αυξάνουν κανονικά την έκκριση ινσουλίνης για την αντιστάθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στην κύηση, γεγονός που οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία. Ως αποτέλεσμα, οι αλλαγές στα επίπεδα της κυκλοφορούσας γλυκόζης στην κύηση είναι αρκετά μικρά σε σύγκριση με τις μεγάλες αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η ισχυρή λειτουργία των β κυττάρων έναντι της προοδευτικής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι το χαρακτηριστικό της κανονικής ρύθμισης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος δεν είναι απεριόριστη. Η σταδιακή λειτουργία των β-κυττάρων επίσης μειώνεται οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και η κατάσταση εξελίσσεται σε δυσανεξία στη γλυκόζη και στη συνέχεια σε σακχαρώδη διαβήτη.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη της μητέρας οδηγεί σε περισσότερη χρήση λιπών αντί υδατανθράκων για ενέργεια από τη μητέρα και εφεδρικών υδατανθράκων για το έμβρυο. Έτσι, η ανάπτυξη της αντίστασης αυτής χρησιμεύει ως φυσιολογική προσαρμογή της μητέρας για να εξασφαλιστεί επαρκής παροχή υδατανθράκων στο ταχέως αναπτυσσόμενο έμβρυο. Μελέτες αναφέρουν ότι οι έγκυες γυναίκες χρειάζονται επιπλέον ενέργεια 300 kcal / ημέρα σε σχέση με την καθημερινή πρόσληψη ενέργειας, ενώ η μέση γλυκόζη που χρησιμοποιείται από ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο στο 3ο τρίμηνο φτάνει τα 33 μmol / kg / λεπτό περίπου.<sup>181</sup>

Καθώς η κύηση προχωρά στο τρίτο τρίμηνο, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί σταδιακά να μειωθεί στο 50% της κανονικά αναμενόμενης τιμής. Αυτή η μείωση αναφέρεται ότι προκαλείται από διάφορους παράγοντες, όπως η αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων, προγεστερόνης και του ανθρώπινου πλακουντιακού λακτογόνου (hPL), μεταξύ άλλων παραγόντων.

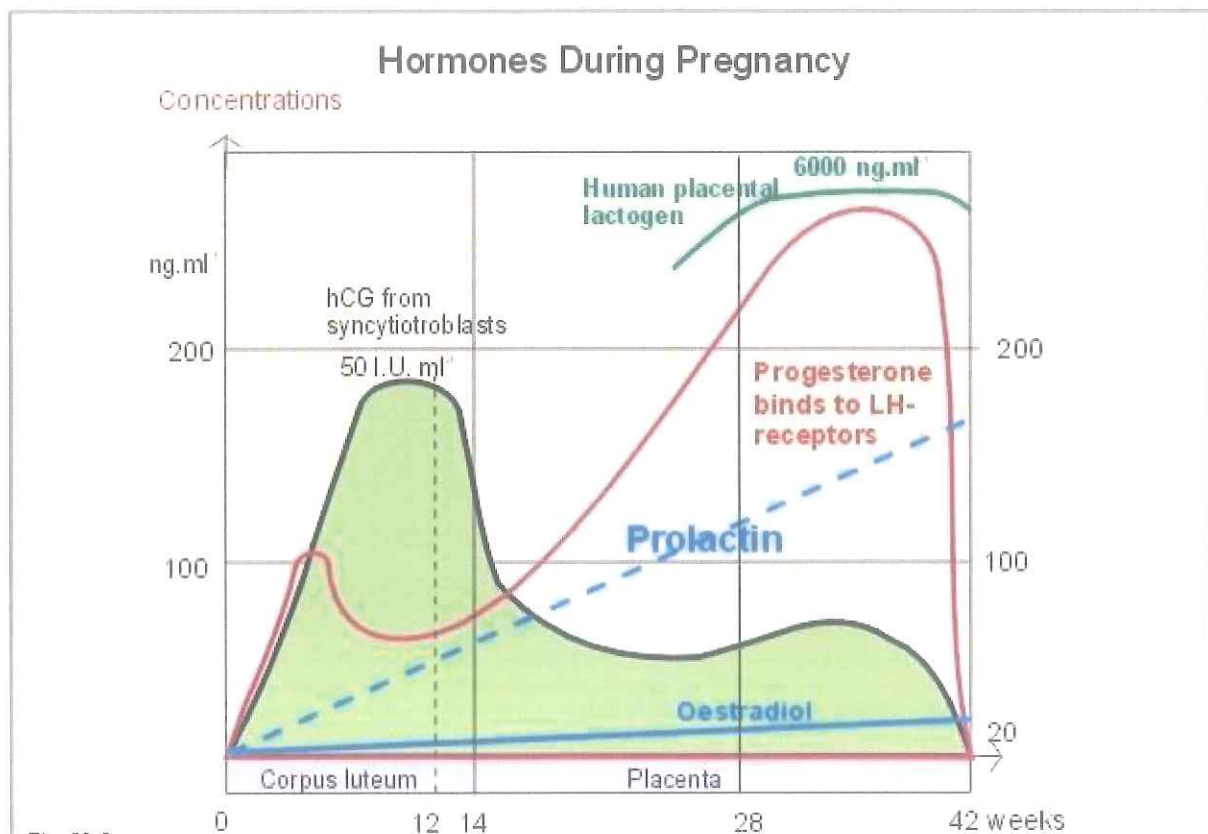
Άλλοι παράγοντες όπως τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNFα) μπορούν να διακόψουν την οδό σηματοδότησης της ινσουλίνης και μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κανονικής κύησης. Τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό είναι σημαντικά υψηλότερα στο 3ο τρίμηνο σε σύγκριση με το 2ο τρίμηνο και εκείνα του 2ου τριμήνου είναι σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με το 1ο τρίμηνο. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν συνεπώς ότι υπάρχει προοδευτική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης καθώς η κύηση εξελίσσεται, υποδηλώνοντας έμμεσα αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς προχωρά η κύηση.

Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σταδιακή μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς προχωρά η κύηση. Έτσι, η ποσότητα της ινσουλίνης που παράγεται σε απόκριση στη συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνεται επίσης σταδιακά. Στην κανονική κύηση, υπάρχει περίπου 50% μείωση στην απόρριψη γλυκόζης που προκαλείται από την ινσουλίνη και 200% έως 250% αύξηση στην έκκριση ινσουλίνης για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας στη μητέρα.<sup>180</sup>

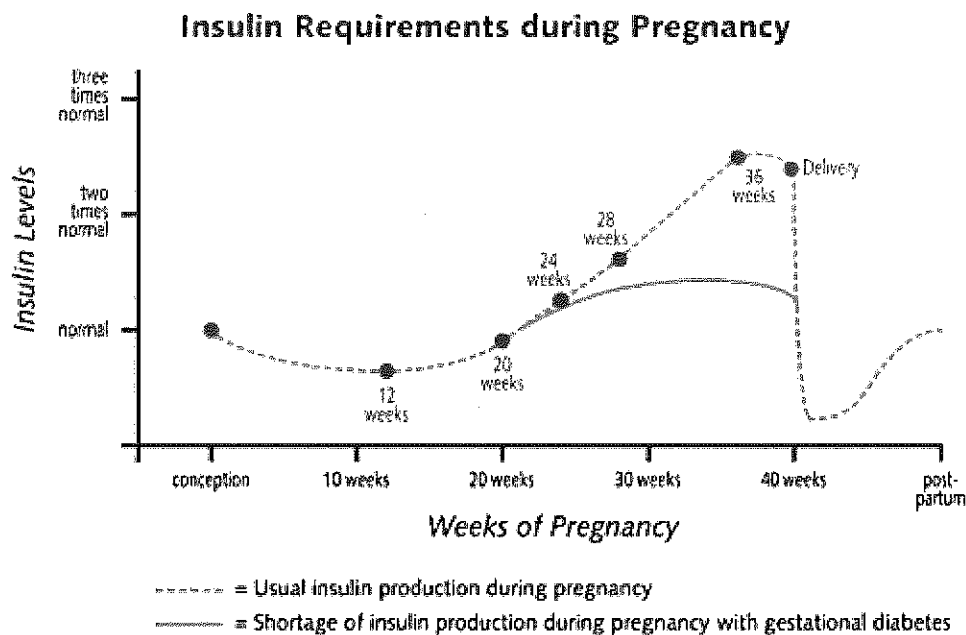
Οι γυναίκες με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο επιρρεπείς στο να αναπτύξουν προεκλαμψία και διαβήτη κύησης. Η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του TNFα και άλλου φλεγμονώδους δείκτη που προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία, που μπορεί να επιδεινώσει την ισχαιμία του πλακούντα, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο ισχαιμικής φλεγμονής - αντίστασης στην ινσουλίνη - δυσλιπιδαιμίας - ισχαιμίας. Σε προοπτικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι περισσότερες γυναίκες, που αναπτύσσουν διαβήτη κύησης, έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από αλλοίωση της οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης, αυξημένη έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης PC-1 της μεμβράνης ή μειωμένη μεταφορά γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης.



Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού, αιμορραγίας πριν και μετά τον τοκετό και επιπλοκών του εμβρύου όπως καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης ή υπερανάπτυξη εμβρύου και πρόωρη ωρίμανση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακών διαταραχών αργότερα στη ζωή.<sup>182</sup>



Εικόνα 37. Η έκκριση ορμονών κατά την κύηση (hormones during pregnancy – pinterest, 2019)



Εικόνα 38. Η ινσουλίνη κατά την κύηση (PREGNANCY WITH DIABETES: YOUR GUIDE TO EACH TRIMESTER, Maria Muccioli Ph.D. September 29th, 2018)

### 3.4 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο πεπτικός σωλήνας του ανθρώπου διασπά τους υδρογονάνθρακες της τροφής (κυρίως σάκχαρα και άμυλα) σε γλυκόζη, η οποία εισέρχεται στη κυκλοφορία του αίματος. Με τη βοήθεια της ινσουλίνης τα κύτταρα απορροφούν την γλυκόζη και την μετατρέπουν σε ενέργεια.

Ο ΣΔ εμφανίζεται όταν ο οργανισμός δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να τη χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά ή και τα δύο. Η ινσουλίνη παρασκευάζεται στο πάγκρεας. Το πάγκρεας αποτελείται από συναθροίσεις κυττάρων που λέγονται νησίδια. Τα β-κύτταρα μέσα στις νησίδες παρασκευάζουν την ινσουλίνη και την διοχετεύουν στην κυκλοφορία του αίματος. Αν τα β-κύτταρα δεν παράγουν αρκετή ινσουλίνη ή ο οργανισμός δεν ανταποκρίνεται στην φυσιολογικά παραγόμενη ινσουλίνη, η παραγόμενη από το έντερο γλυκόζη συσσωρεύεται στο αίμα αντί να απορροφάται από τα



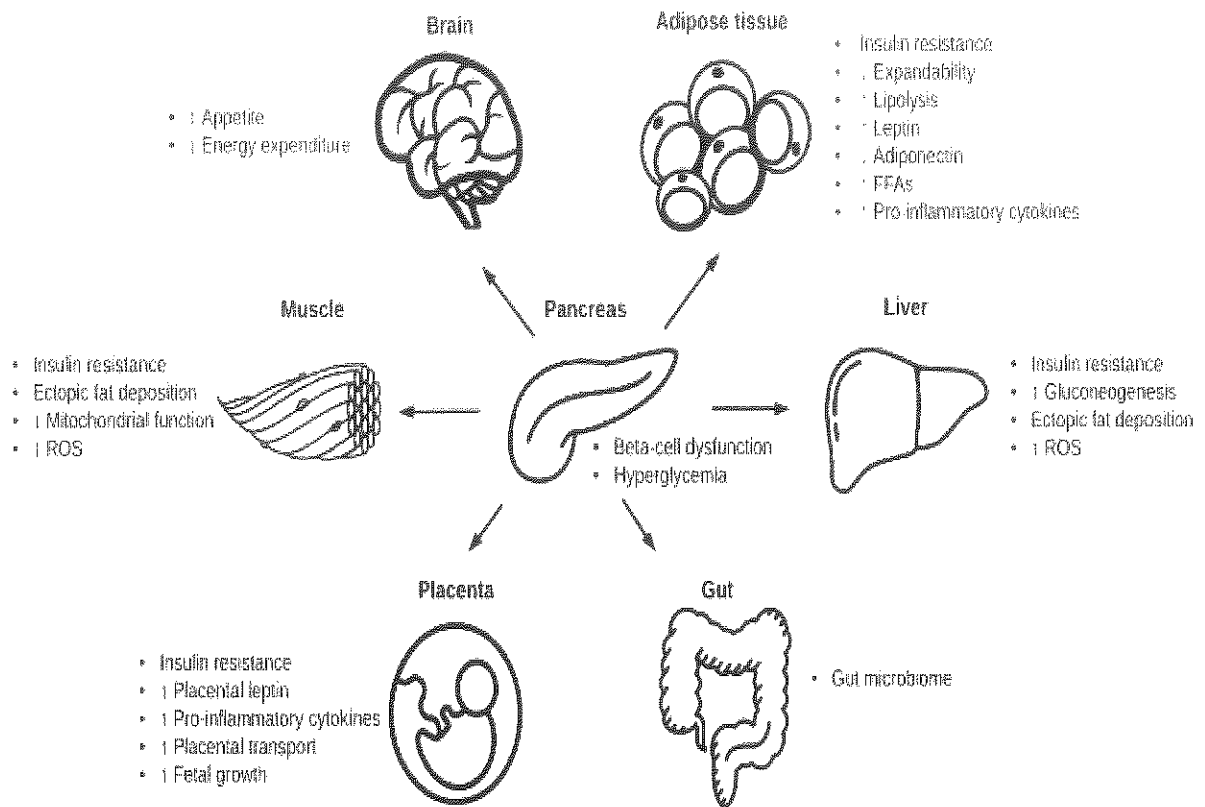
κύτταρα οδηγώντας στην εμφάνιση προδιαβήτη ή διαβήτη. Η πλειοψηφία των γυναικών με ΣΔ κύηση φαίνεται να έχουν δυσλειτουργία των β-κυττάρων που αναπτύσσεται σε έδαφος χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη που προϋπήρχε πριν την επίτευξη κύησης.<sup>79</sup>

Η φυσιολογική κύηση χαρακτηρίζεται από σύνθετες μεταβολές του μεταβολισμού της γλυκόζης της μητέρας, της παραγωγής ινσουλίνης και της μεταβολικής ομοιόστασης. Κατά την διάρκεια της φυσιολογικής κύησης οι προσαρμογές του μητρικού μεταβολισμού επιτρέπουν την επαρκή διατροφή της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η γλυκόζη, το βασικό ενεργειακό καύσιμο για το έμβρυο, μεταφέρεται διαμέσου του πλακούντα με το μηχανισμό της διευκολυνόμενης διάχυσης συνδεδεμένη με μόριο φορέα. Αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα γλυκόζης στο έμβρυο είναι ευθέως ανάλογα των επιπέδων της μητέρας. Παρόλο που η γλυκόζη διέρχεται τον πλακούντα, δεν ισχύει το ίδιο για την ινσουλίνη. Κατά την 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης το έμβρυο αρχίζει να εκκρίνει τη δική του ινσουλίνη σε επίπεδα επαρκή για τη χρήση της μητρικής γλυκόζης. Έτσι, με την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης της μητέρας αυξάνονται παράλληλα και τα επίπεδα γλυκόζης του εμβρύου, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από το έμβρυο.<sup>80</sup>

Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης η μεταβολική κατάσταση της εγκύου επηρεάζεται σημαντικά από τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Οι ορμόνες αυτές διεγείρουν τα β- κύτταρα του παγκρέατος να αυξήσουν την παραγωγή ινσουλίνης, γεγονός που προάγει την αυξημένη περιφερική χρήση της γλυκόζης και τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα, με μείωση των επιπέδων νηστείας κατά 10%. Παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση των εφεδρικών γλυκογόνου στους ιστούς και μείωση παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Ως αποτέλεσμα των φυσιολογικών αυτών μεταβολών στην κύηση, οι γυναίκες με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη εμφανίζουν τάση υπογλυκαιμίας το πρώτο τρίμηνο.<sup>85</sup>

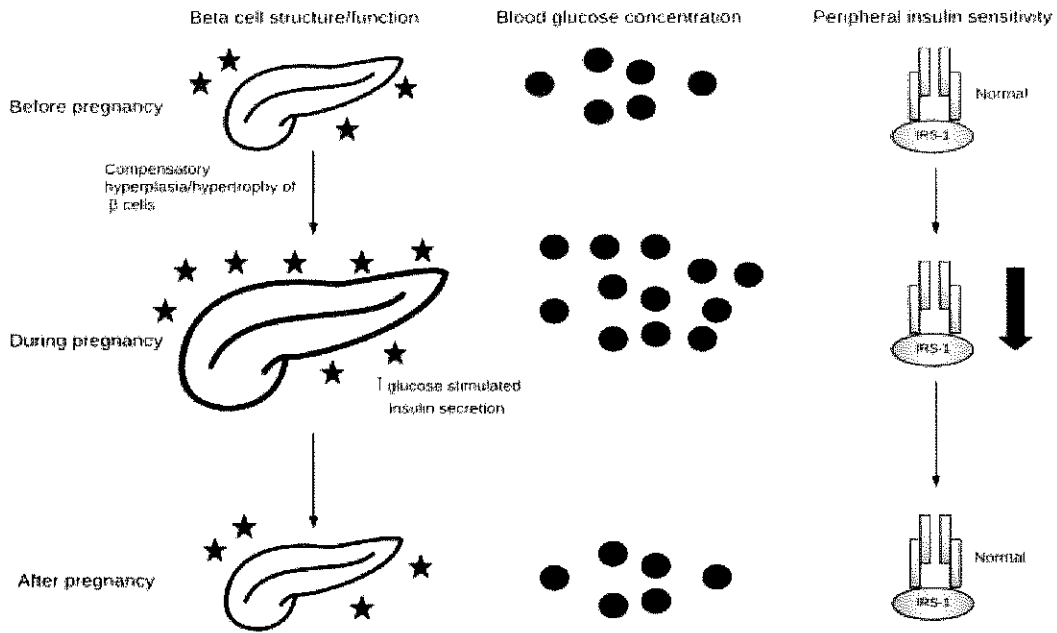
Κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, η κύηση ασκεί «διαβητογόνο» δράση στη μεταβολική κατάσταση της μητέρας. Λόγω των σημαντικών ορμονικών μεταβολών μειώνεται η ανοχή στη γλυκόζη, αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνονται οι εφεδρείες γλυκογόνου του ήπατος και αυξάνεται η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Τα αυξανόμενα επίπεδα της ανθρώπινης χοριακής σωματομαμμοτροπίνης, των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, της προλακτίνης, της κορτιζόλης και της ινσουλινάσης αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της ανταγωνιστικής τους δράσης στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας μηχανισμός υπερδιάθεσης γλυκόζης που διασφαλίζει την άφθονη παροχή γλυκόζης στο έμβρυο. Οι μητρικές απαιτήσεις σε ινσουλίνη μπορεί να διπλασιαστούν ή να τετραπλασιασθούν κατά το τέλος της κύησης και ομαλοποιούνται ή εμφανίζουν ήπια πτώση μετά από την 36<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.<sup>85</sup>

Κατά τον τοκετό, η έξοδος του πλακούντα προκαλεί απότομη πτώση των επιπέδων των κυκλοφορούντων ορμονών του πλακούντα, της κορτιζόλης και της ινσουλινάσης. Οι μητρικοί ιστοί επανακτούν γρήγορα την προ κύησης ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Στη μη θηλάζουσα μητέρα, το προ κύησης ισοζύγιο ινσουλίνης /υδατανθράκων επανέρχεται συνήθως σε επτά έως δέκα μέρες. Στο θηλασμό χρησιμοποιείται η μητρική γλυκόζη, έτσι οι ανάγκες της θηλάζουσα μητέρας σε ινσουλίνη θα παραμείνουν σε χαμηλά επίπεδα κατά την διάρκεια της γαλουχίας. Με την ολοκλήρωση του απογαλακτισμού, επανεγκαθίστανται οι προ της κύησης ανάγκες σε ινσουλίνη.<sup>85</sup>

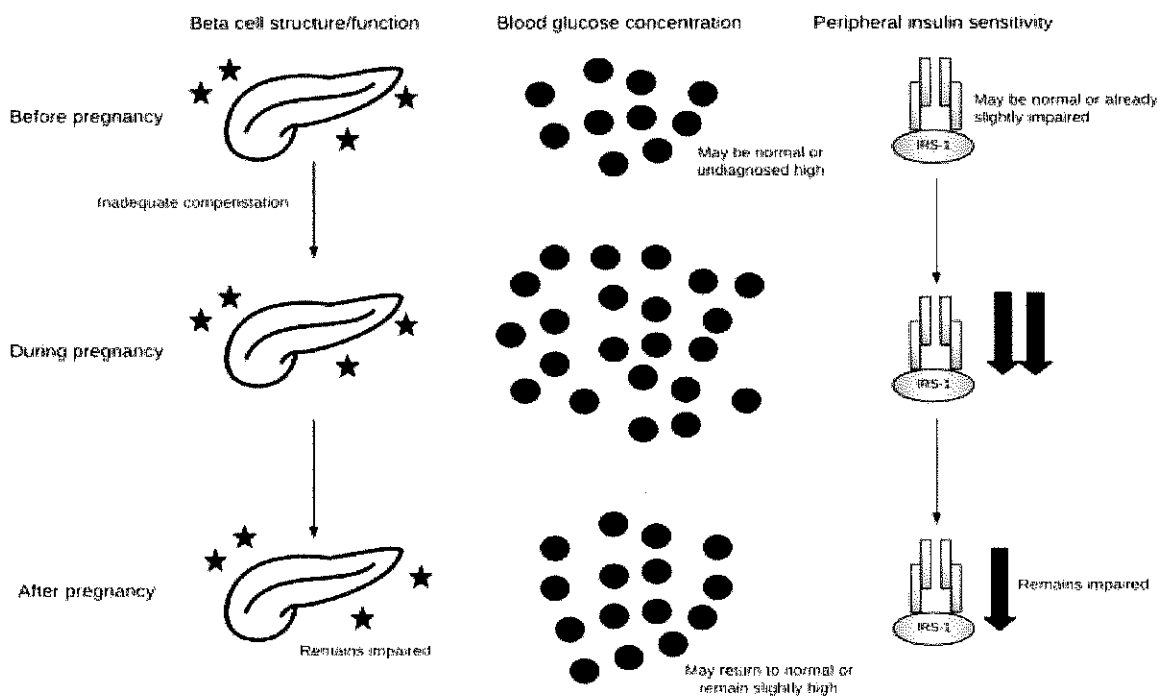


Εικόνα 39. Τα όργανα που μετέχουν στην παθοφυσιολογία του ΣΔΚ (The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus - Int J Mol Sci. 2018 Nov; 19(11): 3342)

**NORMAL PREGNANCY**



**GESTATIONAL DIABETES**



Εικόνα 40. Διαγραμματική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ της δυσλειτουργίας των  $\beta$ -κυττάρων, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔΚ ((<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), by artist Arif Fajar Vulianto)

### 3.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τους παράγοντες κινδύνου για ΣΔΚ είναι περιορισμένες και συνήθως επηρεάζονται από παράγοντες που συγχέονται μεταξύ τους. Επιπλέον, οι ασυνέπειες στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔΚ και στις μετρήσεις των παραγόντων κινδύνου καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Παρ' όλα αυτά, διάφοροι παράγοντες κινδύνου για ΣΔΚ έχουν εδραιωθεί.<sup>89,90</sup>

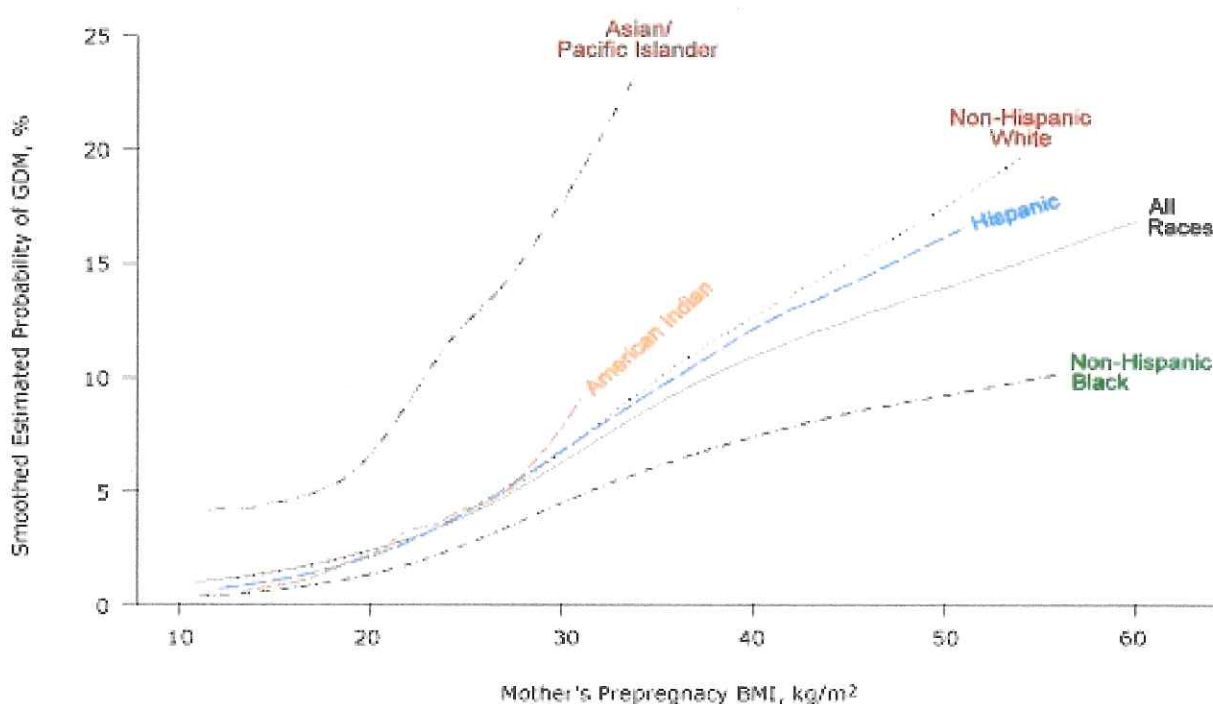
Οι παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης είναι οι εξής:<sup>91-98</sup>

- Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης σε προηγούμενη κύηση
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
- Γέννηση τουλάχιστον ενός παιδιού με βάρος 4,5 κιλά ή περισσότερο
- Ιστορικό χρήσης ινσουλίνης σε προηγούμενη κύηση
- Ιατρικές παρεμβάσεις σε προηγούμενη κύηση
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)
- Παχυσαρκία
- Εθνικότητα (αυξημένο κίνδυνο έχουν οι αφρο-αμεριανοί, οι ισπανόφωνοι και οι ασιάτες)
- Ιστορικό καπνίσματος

Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με δυσλειτουργία των β-κυττάρων και/ή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Για παράδειγμα, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία συνδέονται εγγενώς με παρατεταμένη, υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, η οποία κατακλύζει την παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Ακόμη και ανεξάρτητα από τον δείκτη

μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη συνολική πρόσληψη θερμίδων, η διατροφή και η διαίτα σχετίζονται με το ΣΔΚ.

Το χαμηλό και υψηλό βάρος γέννησης είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για το ΣΔΚ λόγω της συσχέτισης με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το χαμηλό βάρος γέννησης είναι συχνά το αποτέλεσμα του υποσιτισμού στη μήτρα, είτε ως αποτέλεσμα μητρικής διατροφής ή ανεπάρκειας του πλακούντα. Πιστεύεται ότι το έμβρυο αντισταθμίζει τον υποσιτισμό στη μήτρα μεταβάλλοντας επιγενετικά την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην αποθήκευση λίπους, τη χρήση ενέργειας και τη ρύθμιση της όρεξης. Περαιτέρω, μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι ο υποσιτισμός στη μήτρα σχετίζεται με μειωμένο αριθμό β-κυττάρων.<sup>99</sup> Αυτές οι αλλαγές συνεχίζονται μετά τη γέννηση - ένα φαινόμενο που αναφέρεται ως «αναπτυξιακός προγραμματισμός».<sup>100</sup>



Εικόνα 41. Ομαλοποιημένη εκτιμώμενη πιθανότητα σακχαρώδους διαβήτη κύησης (GDM), με δείκτη μάζας σώματος πριν από την εγκυμοσύνη (ΔΜΣ) και φυλή / εθνικότητα. (Florida 2004-2007 PrevChronicDis 2012; 9:110249)

### **3.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Η σημασία του στόχου της κατανόησης και της αποτελεσματικής αντιμετώπισης ή πρόληψης του ΣΔΚ φαίνεται από τις ευρείες συνέπειες του ΣΔΚ τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

#### **3.6.1 ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ**

Αν και οι δείκτες μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας έχουν βελτιωθεί σημαντικά, στις εγκύους με διαβήτη παραμένει ο κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης. Η κακή ρύθμιση της γλυκόζης κατά την περίοδο της σύλληψης και τις πρώτες εβδομάδες της κύησης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αυτόματης έκτρωσης. Οι γυναίκες με καλή ρύθμιση της γλυκόζης πριν από τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης έκτρωσης σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς διαβήτη.

Η κακή ρύθμιση της γλυκόζης στα όψιμα στάδια της κύησης κυρίως σε γυναίκες χωρίς αγγειακή πάθηση, αυξάνει την πιθανότητα γέννησης μακροσωμικού εμβρύου. Μακροσωμία παρατηρείται στο 20% έως 25% των κυήσεων με διαβήτη. Αυτά τα μεγαλόσωμα νεογνά εμφανίζουν τάση δυσανάλογης αύξησης του μεγέθους των ώμων και του κορμού, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος δυστοκίας των ώμων σε αυτά τα παιδιά συγκριτικά με άλλα μακροσωμικά νεογνά. Έτσι οι γυναίκες με διαβήτη έχουν αυξημένη πιθανότητα καισαρικής τομής, λόγω αποτυχίας εξέλιξης του τοκετού ή καθόδου του εμβρύου, ή επεμβατικού κολπικού τοκετού.<sup>101</sup>

Η υπέρταση της κύησης ή η προεκλαμψία εμφανίζεται συχνότερα στις κυήσεις που επιπλέκονται με διαβήτη. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται σε γυναίκες

με προϋπάρχουσες αγγειακές διαταραχές που σχετίζονται με τον διαβήτη.<sup>102</sup> Στοιχεία μελετών προτείνουν επίσης ότι η αγγείωση των γυναικών με προηγούμενη περίπτωση ΣΔΚ μεταβάλλεται μόνιμα, προδιαθέτοντας για καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο κατά 63% για CVD μεταξύ γυναικών με ιστορικό ΣΔΚ, το οποίο εξήγησε εν μέρει, αλλά όχι πλήρως, από το BMI.<sup>102</sup>

Το υδράμνιο έχει δεκαπλάσια επίπτωση στις κήσεις με διαβήτη συγκριτικά με τις κήσεις που δεν επιπλέκονται με τον διαβήτη. Το υδράμνιο (αμνιακό υγρό >1500ml) σχετίζεται με πρόωρη ρήξη των υμένων (PROM), έναρξη πρόωρου τοκετού και αιμορραγία της λοχείας.

Η συχνότητα και η βαρύτητα των λοιμώξεων είναι αυξημένη στις εγκύους με διαβήτη. οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων μεταβάλλουν τη φυσιολογική αντίσταση του οργανισμού στη λοίμωξη. Επηρεάζονται επίσης η φλεγμονώδης αντίδραση, η λειτουργία των λευκοκυττάρων και το κοιλιακό pH. Οι κοιλίτιδες και ιδιαίτερα η μυκητίαση του κόλπου είναι πιο συχνές. Αυξημένο επιπολασμό έχουν επίσης οι ουρολοιμώξεις. Η λοίμωξη είναι επιβαρυντικός παράγοντας διότι αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορεί να οδηγήσει σε κετοξέωση. Η επιλόχεια λοίμωξη παρουσιάζεται συχνότερα στις ινσουλινοεξαρτώμενες γυναίκες.

Η κετοξέωση είναι πιο συχνή κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο, όταν η διαβητογόνος δράση της κύησης είναι μεγαλύτερη. Όταν ο μεταβολισμός της μητέρας επιβαρύνεται από νόσο ή λοίμωξη, η γυναίκα έχει αυξημένο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης. Η χρήση τοκολυτικών φαρμάκων όπως η τερβουταλίνη για την αναστολή του πρόωρου τοκετού μπορεί επίσης να συμβάλλει στον κίνδυνο ανάπτυξης υπεργλυκαιμίας και επακόλουθης κετοξέωσης. Κετοξέωση μπορεί επίσης να συμβεί λόγω μη σωστής λήψης της ινσουλίνης από την γυναίκα. Η κετοξέωση μπορεί να είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση αδιάγνωστου διαβήτη κατά την διάρκεια της κύησης. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί όταν τα επίπεδα



γλυκόζης στο αίμα της εγκύου υπερβαίνουν τα 200mg/dl σε σύγκριση με τα 300-350mg/dl μη εγκύου.<sup>103</sup>

Ως απάντηση σε στρεσογόνους παράγοντες, όπως κάποια φλεγμονή ή νόσος εμφανίζεται υπεργλυκαιμία λόγω αυξημένης παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και μειωμένης περιφερικής χρήσης της γλυκόζης. Απελευθερώνονται οι ορμόνες του στρες που καταστέλλουν τη δράση της ινσουλίνης και συμβάλλουν περαιτέρω στην ανεπάρκεια της ινσουλίνης. Τα λιπαρά οξέα κινητοποιούνται από τις αποθήκες του λίπους, εισέρχονται στην κυκλοφορία και καθώς οξειδώνονται, απελευθερώνονται κετονικά σώματα στην περιφερική κυκλοφορία. Το ρυθμιστικό σύστημα της γυναίκας αδυνατεί να αντιρροπήσει και αναπτύσσεται μεταβολική οξέωση. Η υπεργλυκαιμία και υπερκετοναιμία οδηγούν σε ωσμωτική διούρηση με επακόλουθη απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, υποογκαιμία και κυτταρική αφυδάτωση. Απαιτείται άμεση θεραπεία της κετοξέωσης για να αποφευχθεί το κώμα ή ο θάνατος της μητέρας. Η κετοξέωση που συμβαίνει σε οποιαδήποτε περίοδο της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου και είναι επίσης αιτία πρόωρου τοκετού. Η περιγεννητική θνησιμότητα είναι περίπου 20%, όταν υπάρχει κετοξέωση της μητέρας.<sup>103</sup>

Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι επίσης αυξημένος. Στα πρώιμα στάδια της κύησης όταν η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μειώνεται και αυξάνεται η περιφερική χρήση της γλυκόζης, εμφανίζεται συχνά υπογλυκαιμία, κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στα όψιμα στάδια της κύησης μπορεί να εμφανισθεί υπογλυκαιμία καθώς ρυθμίζονται οι δόσεις ινσουλίνης για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Οι γυναίκες με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας προ της κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην κύηση. Τα ήπια έως μέτρια υπογλυκαιμικά επεισόδια δεν φαίνονται να έχουν σημαντική βλαπτική επίδραση στην καλή κατάσταση του εμβρύου. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στο έμβρυο της σοβαρής υπογλυκαιμίας της μητέρας δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα.<sup>104</sup>

Επιπλέον η εμφάνιση αυτοαντιγόνων του θυροειδή (thyroid autoantibodies-Thy Ab) και η εκδήλωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού εμφανίζονται συχνότερα στις μητέρες με ΣΔΚ. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις των T3 και T4, σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος να είναι (+)Thy Ab είναι τριπλάσιος εάν έχουν οικογενειακό ιστορικό Σ.Δ. και νόσου του θυροειδή. Οι μεταβολές αυτές αποδίδονται σε μία προσπάθεια του οργανισμού της μητέρας να εξοικονομήσει ενέργεια.<sup>104</sup>

Εκτός από το άγχος της κανονικής εγκυμοσύνης, ο ΣΔΚ σχετίζεται και με την προγεννητική κατάθλιψη.<sup>105</sup>

Τέλος, έρευνες έχουν αποδείξει πως το 3% των γυναικών με ιστορικό ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη μετά την εγκυμοσύνη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>104</sup> Περίπου το 60% των γυναικών με ιστορικό ΣΔΚ στο παρελθόν αναπτύσσουν ΣΔΙΙ αργότερα στη ζωή τους. Κάθε επιπλέον εγκυμοσύνη επίσης προσδίδει τριπλάσια αύξηση του κινδύνου για ΣΔΙΙ σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ. Επιπλέον, γυναίκες με μια προηγούμενη περίπτωση ΣΔΚ έχουν ετήσιο κίνδυνο μετατροπής σε ΣΔΙΙ ~ 2 έως 3%.<sup>103</sup>

## Maternal Complications of GDM

### During Pregnancy

Abortion  
Preterm labour (due to infection or polyhydramnios)  
Pre-eclampsia  
Polyhydramnios  
Maternal distress due to oversized fetus and polydramnios

### **Microangiopathy**

Nephropathy, retinopathy, neuropathy

### **Large vessel disease**

Coronary artery disease  
Thromboembolic disease  
Infection  
Hypo and hyperglycaemia

### During labour

Prolonged labour  
Shoulder dystocia  
Perineal injuries  
PPH  
Operative interference  
Increased risk of Caesarean delivery

### Puerperium

Puerperal sepsis  
Lactational failure

Εικόνα 42. Μητρικές επιπλοκές του ΣΔΚ(Nabelle Rabbitson, 2014)

### 3.6.2 ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Ο ΣΔΚ έχει επίσης βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες για το βρέφος. Από τη στιγμή της σύλληψης, το έμβρυο της γυναίκας με διαβήτη αντιμετωπίζει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών που μπορεί να συμβούν πριν και κατά τη διάρκεια του τοκετού ή κατά τη νεογνική περίοδο. Η νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα που σχετίζεται με το διαβήτη της κύησης μειώνονται σημαντικά με τον αυστηρό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης της μητέρας, πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Παρά τις βελτιώσεις στη φροντίδα των εγκύων γυναικών με διαβήτη, μεγάλη ανησυχία προκαλούν οι αιφνίδιοι και ανεξήγητοι θάνατοι εμβρύων. Τυπικά αυτό παρατηρείται μετά την 36<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε γυναίκες με αγγειακή νόσο ή κακή ρύθμιση της γλυκόζης. Μπορεί επίσης να σχετίζεται με διαβητική κετοξέωση, προεκλαμψία, υδράμνιο ή μακροσωμία. Η πλειοψηφία των ανεξήγητων θνησιγενών εμβρύων μπορεί να αποτελεί αποτέλεσμα της παρατεταμένης εμβρυϊκής υποξίας και/ή εμβρυϊκής οξέωσης, που παρατηρείται δευτερογενώς της μητρικής/εμβρυϊκής υπεργλυκαιμίας και εμβρυϊκής υπερινσουλιαιμίας. Ελάττωση του πάχους των μεμβρανών των χοριακών λαχνών στο πλακούντα έγκυων γυναικών με Σ.Δ, πιθανώς μειώνει την μεταφορά οξυγόνου στο έμβρυο) ενώ ένδειξη εμβρυϊκής υποξίας αποτελεί η αύξηση της εμβρυϊκής ερυθροποιητίνης στο αμνιακό υγρό). Η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη μητέρα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, σχετίζεται με την συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου κατά τον τοκετό, παρατήρηση που προτείνει ότι η συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα της μητέρας πριν τον τοκετό σχετίζεται με την εμβρυϊκή υποξία.

Η πιο σημαντική αιτία της περιγεννητικής απώλειας στην κύηση με διαβήτη είναι οι συγγενείς ανωμαλίες που ευθύνονται για ποσοστό έως 40% όλων των περιγεννητικών θανάτων. Η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών σχετίζεται με τη βαρύτητα και τη διάρκεια του διαβήτη. Οι ανωμαλίες που παρατηρούνται συχνά στα νεογνά επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο σκελετικό σύστημα. Οι συγγενείς δυσπλασίες που παρατηρούνται σε έμβρυα που οι μητέρες πάσχουν από Σ.Δ τύπου I ή II ή Σ.Δ της κύησης, είναι μετάθεση μεγάλων αρτηριών, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, στένωση του ισθμού της αορτής, μεσοκολπική επικοινωνία, ασύμμετρη υπερτροφία διαφράγματος, ουραίο σύνδρομο παλινδρόμησης, ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, μικροκεφαλία, υδροκέφαλος, ατρησία δωδεκαδαχτύλου, ορθοπρωκτική ατρησία, υποπλαστικό αριστερό κόλον,

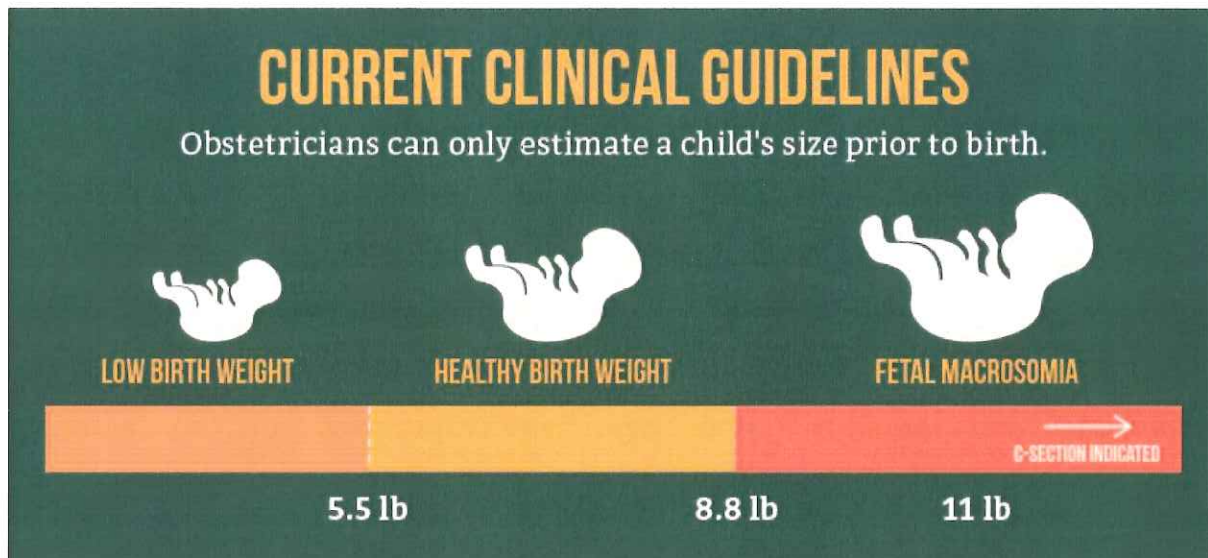
ραιβοποδία, αρθρογρύπωση, υπερωχειλεοσχιστία, ουρητηρικός διπλασιασμός, κυστική νόσος νεφρού, νεφρική δυσγενεσία και υδρονέφρωση. Πολλά νεογνά εμφανίζουν περισσότερες από μία συγγενείς δυσπλασίες και είναι χαρακτηριστικό ότι όσο μεγαλύτερη πάνω από την οριακή τιμή είναι το σάκχαρο νηστείας, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανιστούν συγγενείς δυσπλασίες και ειδικά πολλαπλές που μπορεί να αφορούν ποικίλα συστήματα, γεγονός που μπορεί να εξηγεί και το υψηλό ποσοστό αυτόματων αποβολών που παρατηρείται σε γυναίκες με Σ.Δ.

Επίσης, σε έγκυες που πάσχουν από Σ.Δ η μετατροπή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε αιμοσφαιρίνη Α στα νεογνά καθυστερεί γεγονός που ελαττώνει ακόμα περισσότερο την διαθεσιμότητα οξυγόνου. Τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα ερυθροποιητίνης στο έμβρυο ανεξάρτητα από τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα της μητέρας.

Η προαναφερθείσα αύξηση της γλυκόζης, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων στον πλακούντα διεγείρει την ενδογενή εμβρυϊκή παραγωγή ινσουλίνης και του αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1). Μαζί, αυτά μπορεί να προκαλέσουν υπερανάπτυξη στο έμβρυο, που συχνά οδηγεί σε μακροσωμία κατά τη γέννηση. Η μακροσωμία εμφανίζεται σε ποσοστό 40-50% των περιπτώσεων με βάρος 4kg ή περισσότερο.<sup>108</sup>

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η εκσεσημασμένη παραγωγή εμβρυϊκής ινσουλίνης μπορεί να στρεσάρει τα αναπτυσσόμενα παγκρεατικά β-κύτταρα, συμβάλλοντας στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμη και προγενετικά. Η μακροσωμία είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για δυστοκία ώμου. Κατά την γέννηση υπάρχει κίνδυνος κατάγματος της κλείδας, ρήξης ήπατος ή σπλήνας, κάκωσης του βραχιονίου πλέγματος, παράλυσης του προσωπικού νεύρου, κάκωσης του φρενικού νεύρου ή υποσκληρίδιας αιμορραγίας στο μακροσωμικό νεογνό.<sup>107</sup> Η μακροσωμία

σχετίζεται θετικά με αυξημένο ΔΜΣ (Δείκτη μάζας σώματος) της μητέρας καθώς και με την ηλικία αυτής. Είναι η συχνότερη επιπλοκή, οδηγεί σε αύξηση νοσηρότητας του εμβρύου και αποτελεί την απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή.<sup>101</sup>



Εικόνα 43. Εμβρυϊκή μακροσωμία (caringforspecialneedskids.com, 2020)

Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) παρατηρείται συχνά σε νεογνά μητέρων με διαβήτη επιπλεγμένο με αγγειοπάθεια. Σχετίζεται με μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια και μπορεί να επιδεινωθεί με παρουσία κετοξέωσης και προεκλαμψίας. Η ποσότητα του διαθέσιμου οξυγόνου προς το έμβρυο μειώνεται λόγω των μητρικών αγγειακών αλλοιώσεων.<sup>109</sup>

Τα νεογνά μητέρων με διαβήτη έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας. Η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιαιμία πιθανόν να συντελούν στην καθυστέρηση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου.<sup>109</sup>

Για τα νεογνά μητέρων με διαβήτη, η μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή σχετίζεται συχνά με μεταβολικές διαταραχές. Μέσα σε 30 έως 60 λεπτά μετά τον τοκετό εμφανίζεται συχνά υπογλυκαιμία. Αυτή προκαλείται από διακοπή της παροχής



γλυκόζης με την απολίνωση του ομφαλίου λώρου, τις επιδράσεις του υπερινσουλισμού του εμβρύου και την ταχεία κατανάλωση γλυκόζης μετά τον τοκετό. Εμφανίζονται επίσης πολύ συχνά υποασβεστιαμία, υπομαγνησισαμία, υπερχολερυθριναιμία και πολυκυτταραιμία.<sup>110</sup>

Η συγκέντρωση ινσουλίνης συνεπώς, επιδρά στην οξυγόνωση του εμβρύου ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στην μητέρα και στο έμβρυο και καθορίζει το μέγεθος της οξέωσης του εμβρύου, ακόμα και όταν δεν εμφανίζεται εμβρυϊκή υποξία. Η εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία μπορεί να συντελέσει σε εμβρυϊκή υποκαλιαιμία με συνέπεια εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών στο έμβρυο.<sup>111</sup>

## Fetal Complications

### 1st trimester

- Congenital abnormalities
  - Cardiac : ASD, VSD
  - NTD
  - Sacral agenesis/ CRS
  - PCKD
  - Renal agenesis
  - Duodenal atresia
  - Tracheoesophageal fistula

### 2nd Trimester

- Macrosomia

### Delivery

- Birth asphyxia
- Shoulder dystocia

### After delivery

- RDS
- Hypoglycaemia
- Polycythaemia
- neonatal jaundice

Εικόνα 44. Εμβρυϊκές - νεογνικές επιπλοκές του ΣΔΚ(Nabelle Rabbitson, 2014)

Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με ΣΔΚ έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας σε σύγκριση με μη διαβητικές μητέρες και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να ανιχνευθεί σε παιδιά ηλικίας ως πέντε ετών. Οι γυναίκες είναι επομένως πιο πιθανό να παρουσιάσουν ΣΔΚ στις δικές τους εγκυμοσύνες, συμβάλλοντας σε έναν φαύλο διαγενεακό κύκλο του ΣΔΚ.<sup>107</sup>

### **3.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ**

Από το 1964, όταν θεσπίστηκαν τα πρώτα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ στην κύηση, βάση του μετέπειτα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ στην μητέρα, έως σήμερα, έχουν αλλάξει πολλά. Για χρόνια, μεγάλο κομμάτι της ιατρικής κοινότητας δεν είχε πειστεί για την σημασία της αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας (χωρίς προϋπάρχοντα διαβήτη) στην κύηση.

Τα κριτήρια διάγνωσης θεσπίστηκαν πριν από 40 χρόνια και, μετά από κάποιες τροποποιήσεις, ισχύουν έως και σήμερα. Τα κριτήρια αυτά είχαν σκοπό να αναγνωρίσουν γυναίκες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη μετά την κύηση και όχι απαραίτητα να αναγνωρίσουν κυήσεις υψηλού κινδύνου για εμφάνιση περιγεννητικών επιπλοκών.<sup>112</sup> Συχνά προέκυπταν από κριτήρια που αφορούσαν στο διαβήτη εκτός κύησης ή το γενικό πληθυσμό.<sup>113</sup>

Στις αρχές του 2010, η International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG) βασιζόμενη στα αποτελέσματα της μελέτης HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study) για τους περιγεννητικούς κινδύνους που ενέχουν οι κυήσεις που επιπλέκονται με υπεργλυκαιμία θέσπισε νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔΚ.<sup>114</sup>

Επιχειρώντας μια ιστορική αναδρομή των διαγνωστικών κριτηρίων, οι O'Sullivan and Mahan το 1964 πρότειναν ως διαγνωστική δοκιμασία τη



δοκιμασία δύο βημάτων, κατά την οποία προηγούνταν δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (oral glucose tolerance test - OGTT) με 50 g γλυκόζη και έπονταν, σε περίπτωση θετικής δοκιμασίας, (γλυκόζη αίματος > 130 ή 140 mg/dl), τρίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης, με 100 g γλυκόζης, με τιμές - όρια γλυκόζης ολικού αίματος, προσδιορισμένη με τη μέθοδο Somogyi-Nelson, τις 90, 160, 145 και 125 mg/dl για τους χρόνους 0 (νηστεία), μία, δύο και τρεις ώρες, αντίστοιχα. Το 1979 το National Diabetes Data Group (NDDG) πρότεινε τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος αντί του ολικού αίματος και όρισε ως νέες κριτικές τιμές στην OGTT τα 105, 190, 180, 155 και 140 mg/dl, για τους χρόνους 0 (νηστεία), 30, 60, 90 και 120 min, αντίστοιχα. Ως το 1991 ίσχυαν τα ανωτέρω κριτήρια, με διάφορες τροποποιήσεις που γινόταν κατά διαστήματα στις τιμές - όρια της γλυκόζης, ενώ το Νοέμβριο του 1991 το 3<sup>rd</sup> International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus πρότεινε να αντικατασταθεί η δοκιμασία δύο βημάτων με ενός βήματος δοκιμασία (OGTT 75 g γλυκόζη).<sup>115</sup>

### Μέθοδος 1 βήματος

OGTT\* με **75 γρ.** γλυκόζης με μέτρηση σακχάρου νηστείας και 1 & 2 ώρες μετά, στις 24 – 28 εβδ. κύησης σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη

Η δοκιμασία OGTT θα πρέπει να διενεργείται το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών.

Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν το σάκχαρο υπερβαίνει **οποιαδήποτε** από τις παρακάτω τιμές:

- σάκχαρο νηστείας  $\geq 95$  mg/dl
- σάκχαρο 1<sup>ης</sup> ώρας  $\geq 180$  mg/dl
- σάκχαρο 2<sup>ης</sup> ώρας  $\geq 155$  mg/dl

### Μέθοδος 2 βημάτων

Δοκιμασία φόρτισης με 50 γρ. γλυκόζης (όχι μετά από νηστεία), με μέτρηση του σακχάρου 1 ώρα μετά (1<sup>ο</sup> βήμα), στις 24 – 28 εβδ. κύησης σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη

Αν το σάκχαρο 1 ώρα μετά τη φόρτιση είναι  $\geq 140$  mg/dl, τότε προχωράμε στη δοκιμασία OGTT με 100 γρ. γλυκόζης (2<sup>ο</sup> βήμα). Η δοκιμασία με 100 γρ. γλυκόζης πρέπει να γίνει μετά από νηστεία.

Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν **2 ή περισσότερες** μετρήσεις σακχάρου υπερβαίνουν τα παρακάτω επίπεδα:

- σάκχαρο νηστείας  $\geq 95$  mg/dl
- σάκχαρο 1<sup>ης</sup> ώρας  $\geq 180$  mg/dl
- σάκχαρο 2<sup>ης</sup> ώρας  $\geq 155$  mg/dl
- σάκχαρο 3<sup>ης</sup> ώρας  $\geq 140$  mg/dl

Εικόνα 45. Διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης κατά Carpenter και Coustan(endotera.gr, 2015)

Σύμφωνα με τα πρόσφατα θεσπισμένα από την International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG) κριτήρια, η διάγνωση του ΣΔΚ τίθεται όταν έστω και μία τιμή γλυκόζης πλάσματος ισούται ή ξεπερνά τα όρια των 92, 180 και 153 mg/dl στην ώρα 0, μία και δύο ώρες, αντίστοιχα, μετά την από του στόματος λήψη 75 g γλυκόζης. Η δοκιμασία πρέπει να διενεργηθεί

στο χρονικό διάστημα από την 24<sup>η</sup> έως την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Για τη διάγνωση του προϋπάρχοντος, μη διαγνωσμένου, σακχαρώδη διαβήτη προτείνεται η μέτρηση, κατά την πρώτη επίσκεψη μέσα στην κύηση, της γλυκόζης νηστείας, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), με διαγνωστικές τιμές τα 126 mg/dl και το 6,5%, αντίστοιχα. Σε αυτές τις γυναίκες τίθεται αυτόματα η διάγνωση του προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με OGTT.<sup>114</sup>

\*:

	100 γραμμαρίων 3-ωρη δοκιμή (0', 60', 120', 180')	75 γραμμαρίων 2-ωρη δοκιμή (0', 60', 120')
	Για την διάγνωση χρειάζονται 2 τουλάχιστον τιμές Η Γλυκόζη νηστείας (0') και μία ακόμη.	Όταν έστω και μια τιμή είναι ίση ή μεγαλύτερη από τα κατωτέρω αναφερόμενα όρια γίνεται η διάγνωση του Σ.Δ. Κύησης.
Γλυκόζη νηστείας (0')	> 95mg/dl (5.3mmol/L)	> 92mg/dl (5.1mmol/L)
Γλυκόζη 60'	> 180mg/dl	> 180mg/dl
Γλυκόζη 120'	> 155mg/dl	> 153mg/dl
Γλυκόζη 180'	> 140mg/dl	

Εικόνα 46. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔΚ με 100γρ και 75γρ γλυκόζης, αντίστοιχα(11<sup>ο</sup> Διαιτολογικό Συνέδριο Συνδέσμου Διαιτολόγων & Διατροφολόγων Κύπρου, 2017)

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

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

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

Κάθε γυναίκα πρέπει να ελέγχεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με έλεγχο σακχάρου νηστείας (ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης). Εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες που είναι παχύσαρκες, είχαν διαβήτη της κύησης σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή έχουν αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη κύησης, στις οποίες μπορεί να ζητηθεί καμπύλη σακχάρου στην 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

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

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

B) Έλεγχος μεταξύ 24<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης (συνήθης εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη κύησης).

Εάν το σάκχαρο είναι φυσιολογικό στην πρώτη φάση, γίνεται επανέλεγχος μεταξύ της 24<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης (οπότε και εμφανίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης) με καμπύλη σακχάρου σε όλες τις εγκύους. Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, προτείνεται η καμπύλη μετά από πρόσληψη 75 γραμμαρίων γλυκόζης και έλεγχο σακχάρου νηστείας, μιας και δύο ωρών μετά. Εάν έστω και μια τιμή σακχάρου είναι ίση ή μεγαλύτερη με τα θεσπισμένα όρια, τότε μπαίνει η διάγνωση ΣΔ κύησης.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί, ότι οι συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, έχουν προσφάτως τροποποιηθεί όσον αφορά στη δοκιμασία διαλογής. Συγκεκριμένα αναφέρεται, ότι στη δοκιμασία διαλογής, δε θα πρέπει να υποβάλλονται, έγκυες γυναίκες μικρότερες από 25 χρόνων, με φυσιολογικό σωματικό βάρος, οι οποίες:

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

### **3.7.1 ΓΛΥΚΟΖΗ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Η μέτρηση των τιμών σακχάρου αίματος είτε με αυτοέλεγχο , είτε στο εργαστήριο πρέπει να γίνεται συστηματικά. Γενικά, συνιστάται μέτρηση επί νηστείας καθώς και 1 ώρα μετά τα κύρια γεύματα. Εάν οι μετρήσεις κυμαίνονται εντός των φυσιολογικών ορίων τότε ο θεράπων ιατρός μπορεί να προτείνει λιγότερες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας χωρίς να αποκλείεται το ενδεχόμενο να χρειαστούν και πάλι περισσότερες μετρήσεις αργότερα στην διάρκεια της κύησης. Οι τιμές αυτές αξιολογούνται με βάση τη θεραπεία και καθορίζουν την έκβαση και ρύθμισή της.

### **3.7.2 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

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

Τρία είναι τα είδη της OGTT: τα 50, 70 και 100g γλυκόζης. Η δοκιμασία των 50g χρησιμοποιείται ως ανιχνευτική (screening test). Εάν η τιμή της γλυκόζης πλάσματος στη μία ώρα μετά την από του στόματος πρόσληψη 50g γλυκόζης

είναι > 130 ή 140 mg/dl, η δοκιμασία θεωρείται θετική και ακολουθεί δοκιμασία 100g για τεκμηρίωση ή αποκλεισμό του ΣΔΚ. Εάν η τιμή της γλυκόζης είναι > 200mg/dl, τίθεται η διάγνωση του ΣΔΚ αυτόματα, χωρίς να απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Η δοκιμασία των 75g είναι δίωρη και η γλυκόζη πλάσματος προσδιορίζεται σε τρία στιγμιότυπα: νηστεία (ώρα 0), 1 ώρα και 2 ώρες μετά την από του στόματος πρόσληψη 75g γλυκόζης. Τα διαγνωστικά όρια της γλυκόζης ποικίλλουν ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια.

Τέλος, η δοκιμασία των 100g είναι τρίωρη, με τη γλυκόζη να προσδιορίζεται σε τέσσερα στιγμιότυπα με επιπλέον μέτρηση στις 3 ώρες μετά την πρόσληψη της γλυκόζης. Κατά παρόμοιο τρόπο, τα διαγνωστικά όρια ποικίλλουν ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια.<sup>116</sup>

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

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

- ✓ Μεγάλη ηλικία της υποψήφιας μητέρας (μεγαλύτερη από 35 χρόνων).
- ✓ Περισσότερες από 5 προηγούμενες εγκυμοσύνες.

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

### **3.7.3 ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ**

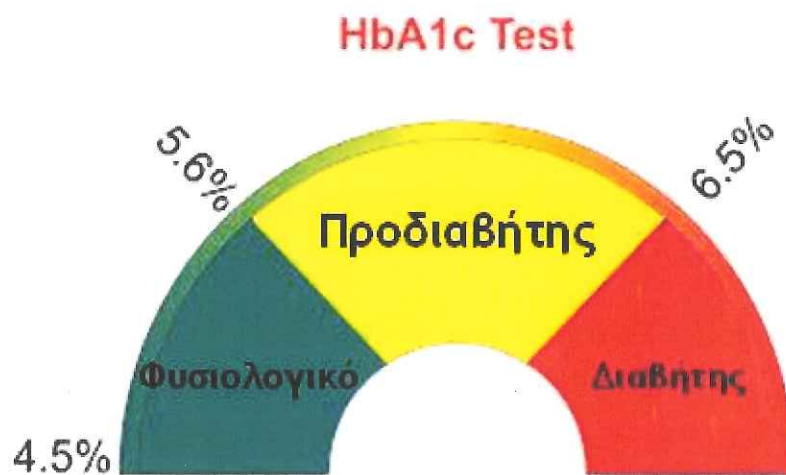
Μία άλλη μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται τελευταία για τον έλεγχο του διαβήτη της εγκυμοσύνης είναι η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη αυτή είναι μια παθολογική αιμοσφαιρίνη, η οποία βρέθηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια των διαβητικών και η οποία είναι μια παραλλαγή της αιμοσφαιρίνης A που δημιουργείται σε καταστάσεις χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης αυτής στο αίμα εξαρτάται από τις μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης, στις οποίες εξετέθη το ερυθρό αιμοσφαίριο κατά τη διάρκεια της ζωής του, επομένως οι μετρήσεις της HbA1c είναι ένας παλίνδρομος δείκτης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα τις προηγούμενες 30 με 60 μέρες. Τιμές HbA1c < 6% θεωρούνται ενδεικτικές καλού γλυκαιμικού ελέγχου.

Τα αρχικά Hb είναι σύντμηση της αγγλικής λέξης Hemoglobin που σημαίνει αιμοσφαιρίνη στην αγγλοσαξονική γλώσσα, το A είναι αρχικό της αγγλικής λέξης Adult που σημαίνει ενήλικος και το 1c είναι ένα κλάσμα. Η αιμοσφαιρίνη είναι ουσία που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος. Κύριο έργο της είναι να μεταφέρει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος οξυγόνο στους ιστούς. Η γλυκόζη (ή αλλιώς σάκχαρο) συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει αδιάσπαστη σε όλη τη διάρκεια της ζωής του αιμοσφαιρίου. Η αρχή της

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

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

HbA1C = 4,5-6,5%, μέση τιμή 5,0%



Εικόνα 47. Μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης(gkelismedicallexicon.gr, 2019)



Στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους δεν ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης, η τιμή του αιμοσφαιρινικού κλάσματος είναι σαφώς αυξημένη (2-3 φορές πάνω από τη φυσιολογική). Στο σακχαρώδη διαβήτη η τιμή της γλυκόζης στο αίμα κυμαίνεται μέσα στο 24ωρο, αλλά και από ημέρα σε ημέρα, λόγω διαφόρων παραγόντων (δίαιτα, φάρμακα), ενώ τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παραμένουν σταθερά.<sup>117</sup> Έτσι ο προσδιορισμός του αιμοσφαιρινικού κλάσματος HbA1C αποτελεί τον καλύτερο δείκτη ελέγχου της θεραπείας του διαβήτη, από ότι ο προσδιορισμός της γλυκόζης του αίματος, γιατί η HbA1C καλύπτει το μεταβολισμό της γλυκόζης για 8-10 εβδομάδες, ενώ η γλυκόζη για ένα 24ωρο. Αν οι τιμές γλυκόζης αίματος είναι υψηλές, η γλυκόζη δεσμεύεται μόνιμα από την αιμοσφαιρίνη και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (περίπου 4 μήνες). Δεδομένου ότι η HbA1c μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σταθερή για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, μια εξέταση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δείχνει τη μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 4 μήνες.

Η χρήση της HbA1c στην κλινική πράξη είναι ακόμα περιορισμένη. Η μέτρησή της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται σήμερα σε δύο κυρίως περιπτώσεις: α) Για τον έλεγχο της καλής ρυθμίσεως του διαβήτη μετρώντας μία φορά το μήνα τα επίπεδα της HbA1c στο αίμα της διαβητικής εγκύου, και β) για τον καθορισμό του χρόνου συλλήψεως, επειδή αυτός θα πρέπει να γίνει σε περίοδο άριστης ρυθμίσεως του διαβήτη.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη όμως δεν μπορεί δυστυχώς να χρησιμοποιηθεί σαν screening test για τον έλεγχο του διαβήτη της εγκυμοσύνης, γιατί τις περισσότερες φορές οι τιμές της βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Επειδή τα επίπεδα της HbA1c υποδηλώνουν τα μέσα επίπεδα της γλυκόζης τις προηγούμενες 4-8 εβδομάδες, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη προσφέρει τη δυνατότητα διαγνώσεως του διαβήτη στη μετά τον τοκετό περίοδο, στις περιπτώσεις εκείνες που υποπτευόμαστε ότι υπήρξε διαβήτης της εγκυμοσύνης

λόγω υπερβολικού βάρους του νεογνού, λόγω ανεξήγητου περιγεννητικού θανάτου ή λόγω υπάρξεως ορισμένων συγγενών ανωμαλιών.<sup>117</sup>

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

α) οι έγκυες γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας απ' ότι οι μη έγκυες,

β) οι έγκυες γυναίκες έχουν υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης από τις μη εγκύους,

γ) εξαιτίας της αυξημένης ερυθροποίησης στην εγκυμοσύνη, τα ερυθροκύτταρα της εγκύου είναι νεότερα και η αιμογλουβίνης τους λιγότερο γλυκοζυλιωμένη απ' ότι των μη εγκύων,

δ) κατά τη πραγματοποίηση της εξέτασης, το χρονικό διάστημα της ενδεχόμενης δυσανοχής των υδατανθράκων είναι μικρό.

Λόγω των παραπάνω προβλημάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα των μετρήσεων των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι μικρές και η χρήση τους είναι πλέον περιορισμένη.<sup>118</sup>

Εκτός από τις παραπάνω δοκιμασίες υπάρχουν και άλλοι μέθοδοι αξιολόγησης της διαβητικής κατάστασης ενός ατόμου όπως ο προσδιορισμός επιπέδων ινσουλίνης με ραδιοανοσολογικές τεχνικές, ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου καθώς και της φρουκτοζαμίνης. Αυτές οι μετρήσεις όμως δε γίνονται συνήθως στον ΣΔΚ.<sup>119</sup>

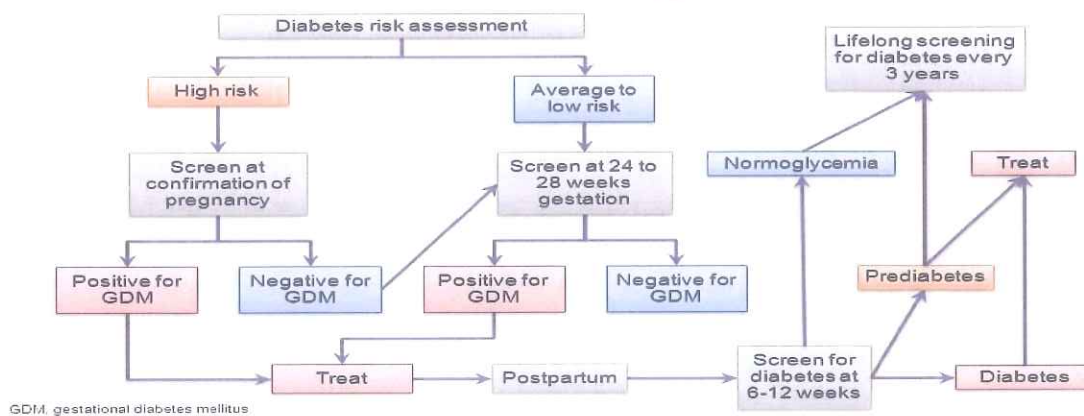
### 3.7.4 ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑ

Η γλυκοζουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι συνήθως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμίας και ένδειξη διαταραχής των υδατανθράκων στη μητέρα, αλλά οφείλεται στην ελάττωση της νεφρικής ουδού γλυκόζης που παρατηρείται φυσιολογικά κατά την κύηση. Σακχαρουρία όμως που εμφανίζεται έστω και μία φορά προ της 16<sup>ης</sup> ή 20<sup>ης</sup> εβδομάδας της εγκυμοσύνης ή περισσότερο από δύο φορές μετά από αυτές τις ημερομηνίες αποτελεί ένδειξη για εκτέλεση δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.<sup>120</sup>

### 3.7.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΕΤΟΝΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

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

## Gestational Diabetes Mellitus Screening



Εικόνα 48. Screening ΣΔΚ (Handelsman Yh et al., 2015)

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΔΚ

### 1<sup>η</sup> ΕΠΙΣΚΕΨΗ

Προϋπάρχων  
ΣΔ

- Σάκχαρο νηστείας  $\geq 126$  mg/dL ή
- A1C  $\geq 6,5\%$  ή
- Σάκχαρο  $\geq 200$  mg/dL

ΣΔΚ

- Δε διαγνώστηκε προϋπάρχων ΣΔ
- Σάκχαρο νηστείας  $\geq 92 - 125$  mg/dL

Φυσιολογική

- Δε διαγνώστηκε προϋπάρχων ΣΔ
- Σάκχαρο νηστείας  $< 92$  mg/dL

### 24<sup>η</sup> -28<sup>η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ (75γρ. – ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ)

Προϋπάρχων  
ΣΔ

- Σάκχαρο 0' ( νηστείας )  $\geq 126$  mg/dL

ΣΔΚ

- Σάκχαρο 0'  $\geq 92 - 125$  mg/dL ή
- Σάκχαρο 60'  $\geq 180$  mg/dL ή
- Σάκχαρο 120'  $\geq 153$  mg/dL

Φυσιολογική

- Εάν δεν υπάρχει καμία απο τις παραπάνω τιμές - όρια

(IDF, 2015)

### 3.8 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Η παρακολούθηση της διαβητικής εγκύου πρέπει να γίνεται από ομάδα ειδικών που θα περιλαμβάνει το μαιευτικό προσωπικό και το διαβητολόγο. Ο διαβητολόγος, πιθανόν και σε συνεργασία με διαιτολόγο, πρέπει να δώσει ακριβείς οδηγίες για τη δίαιτα και τον ακριβή έλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Στην ιδανική περίπτωση, η σχετική φροντίδα πρέπει να υπάρχει πριν από την σύλληψη και να συνεχιστεί συστηματικά από την αρχή της κύησης μέχρι το τέλος της. Σημασία έχει η ενημέρωση της διαβητικής γυναίκας και του στενού περιβάλλοντος της για τις πιθανές επιπτώσεις του ΣΔ στην ίδια και στο έμβρυο.

Από την αρχή της κύησης και με μεσοδιαστήματα ένα μήνα περίπου, γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με προσδιορισμό της ουρίας, της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος, των ηλεκτρολυτών και γενική εξέταση ούρων καθώς και του λευκώματος των ούρων 24ώρου. Η πορεία των τιμών της γλυκόζης κυρίως θα μας κατευθύνει για τον τρόπο παρακολούθησης της εγκύου.

Οφθαλμολογική και καρδιολογική εξέταση αποτελούν συνηθισμένη πρακτική στην παρακολούθηση της διαβητικής εγκύου και επιβάλλονται αν ο διαβήτης χρονολογείται για περισσότερο από 5 χρόνια. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι επίσης απαραίτητη. Η σοβαρή προεκλαμψία έχει τετραπλάσια συχνότητα στις διαβητικές έγκυες, συνοδεύεται συχνά από αμφιβληστροπάθεια και η έγκαιρη ανίχνευσή της είναι απαραίτητη με το συστηματικό έλεγχο από την αρχή του τρίτου τριμήνου κυρίως. Η εμφάνιση προεκλαμψίας χειροτερεύει την πρόγνωση τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Από την 32<sup>η</sup> - 34<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης είναι πιθανόν να κριθεί απαραίτητη η εισαγωγή της διαβητικής εγκύου στο τμήμα παρακολούθησης κυήσεων υψηλού κινδύνου του νοσοκομείου, κάτι που θα εξαρτηθεί από την ποιότητα ελέγχου του διαβήτη, την ύπαρξη πιθανών επιπλοκών και ίσως την κοινωνικοοικονομική

κατάσταση της ασθενούς. Γενικά, σε καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, σε μια γυναίκα που δεν καπνίζει και δεν έχει άλλη οργανική βλάβη, η πρόγνωση για το έμβρυο είναι καλή.<sup>121</sup>

Η υπερηχογραφική και εργαστηριακή παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου δε διαφέρει ουσιαστικά από εκείνη που γίνεται σε όλες σχεδόν τις κύησεις. Στις 9-12 εβδομάδες μπορεί να γίνει μέτρηση της PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) για την ανίχνευση του συνδρόμου Down. Σε ηλικία κύησης 10-14 εβδομάδων γίνεται αδρός έλεγχος πιθανών ανατομικών ανωμαλιών και μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας για τον έλεγχο χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Η τριπλή δοκιμασία (άλφα τεστ) με μέτρηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης –AFP( αυξημένα επίπεδα μπορεί να σχετίζονται με βλάβη του ΚΝΣ), της β-χοριακής γοναδοτροπίνης και της ελεύθερης οιστριόλης Ε3 γίνεται κλασικά στις 16-18 εβδομάδες για την ανίχνευση του συνδρόμου Down. Σε όλες τις ασθενείς πρέπει να γίνεται λεπτομερής υπερηχογραφική εξέταση στις 18-20 εβδομάδες με εμβρυϊκή ηχοκαρδιογραφία για να αποκλειστούν ανωμαλίες.<sup>122</sup>

Γενικά, ο υπερηχογραφικός έλεγχος που μπορεί να ξεκινήσει από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης, θα δώσει ιδιαίτερη βαρύτητα στην εκτίμηση της σωστής ηλικίας του εμβρύου για τον καθορισμό της ακριβούς ημερομηνίας του τοκετού, τον έλεγχο του μεγέθους και του βάρους του εμβρύου (που στην διαβητική κύηση συνήθως είναι μεγαλύτερο, αλλά μπορεί και να υπολείπεται σαφώς από το αναμενόμενο), την ανεύρεση συγγενών ανωμαλιών, κάποιες από τις οποίες είναι χαρακτηριστικές για το ΣΔ (συγγενείς καρδιοπάθειες, απλασία ιερού οστού, υποπλασία του ουραίου τμήματος του σώματος και ανεγκεφαλία). Στο υπερηχογράφημα θα διαπιστωθεί επίσης αν υπάρχει υδράμνιο.<sup>122</sup>

Από την 32<sup>η</sup> εβδομάδα μέχρι το τέλος της κύησης πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των βιοφυσικών παραμέτρων του εμβρύου. Η καταγραφή από την έγκυο των κινήσεων του εμβρύου (λιγότερες από 10 κινήσεις του εμβρύου

σε διάστημα 12 ωρών απαιτεί περαιτέρω έλεγχο) αποτελεί παλαιότερη μέθοδο που δεν έχει χάσει την αξία της.

Πλήρης έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου γίνεται συνήθως μετά τις 20 εβδομάδες που περιλαμβάνει και λεπτομερή έλεγχο του καρδιαγγειακού συστήματος. Πάντως κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο απαιτείται αυξημένη προσοχή, αφιέρωση χρόνου και λεπτομερής εξέταση. Στις 28 εβδομάδες γίνεται έλεγχος της ανάπτυξης και της κατάστασης του εμβρύου και ο έλεγχος αυτός συνεχίζεται για 15 ημέρες μέχρι το τέλος της κύησης.

Η παρακολούθηση της δραστηριότητας του εμβρύου και η έγκαιρη ανίχνευση της εμβρυικής δυσχέρειας μπορεί να γίνει με την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και σε συνάρτηση με τις κινήσεις του (NST, non stress test). Παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου μπορεί να γίνει και κατά την χορήγηση ωκυτοκίνης (OCT, oxytocin challenge test). Η τελευταία μέθοδος καθώς μιμείται τις συνθήκες του τοκετού, συμπεραίνει για το αν το έμβρυο μπορεί να ανταπεξέλθει σε αυτές τις συνθήκες και εκτιμά τις εφεδρείες του εμβρύου. Η OCT, παρόλο που είναι χρήσιμη απαιτεί νοσηλεία, έχει το θεωρητικό κίνδυνο της έναρξης του τοκετού και πρακτικά σπάνια εφαρμόζεται.<sup>123</sup>

Το φυσιολογικό NST πιστοποιεί την καλή κατάσταση του εμβρύου και πιθανολογεί την καλή πορεία του για τις επόμενες 4-5 ημέρες με την προϋπόθεση της καλής ρύθμισης του ΣΔ της μητέρας. Αν το NST είναι παθολογικό μπορεί να γίνει λεπτομερέστερη εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου με το βιοφυσικό προφίλ. Αυτό περιλαμβάνει το NST και εκτιμά τις εμβρυικές κινήσεις, τις θωρακικές κινήσεις του εμβρύου, τον εμβρυικό τόνο και την ποσότητα του αμνιακού υγρού. Η χειρότερη σε κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους 0 και η καλύτερη είναι 2, επομένως το άριστα είναι 10. Αν προστεθεί και η ωριμότητα του πλακούντα που επίσης βαθμολογείται με τον ίδιο τρόπο, το άριστα είναι 12. Γενικά με άριστα το 10 τιμές κάτω από 6 είναι



ενδεικτικές εμβρυικής δυσφορίας. Συνήθως το NST και το βιοφυσικό προφίλ γίνονται μία ή δύο φορές την εβδομάδα αλλά και συχνότερα αν υπάρχουν ενδείξεις.<sup>124</sup>

Η μέτρηση της σχέσης λεκιθίνης προς σφιγγομυελίνη (L/S) του αμνιακού υγρού (που λαμβάνεται με αμνιοπαρακέντηση) θα πιθανολογήσει την αναπνευστική ωριμότητα του εμβρύου και φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές πάνω από 2 (όπως αναμένονται μετά την 37<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης). Ο προσδιορισμός, επίσης, στο αμνιακό υγρό της φωσφατιδογλυκερόλης που βρίσκεται μαζί με την λεκιθίνη στους ώριμους πνεύμονες του εμβρύου, αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της πνευμονικής ωριμότητας και η παρουσία της συνδέεται με την ολοκλήρωση της δημιουργίας του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Δυστυχώς, στο ΣΔ, η αναλογία των νεογνών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας μπορεί να υπερβαίνει και το 20%, παρά το ότι οι τιμές L/S είναι πάνω από 2 και αυξημένα ποσοστά του συνδρόμου αναμένονται κυρίως μετά από καισαρική τομή. Στις διαβητικές κυήσεις, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών είναι πέντε έως έξι φορές συχνότερο παρά το αυξημένο μέγεθος και βάρος αυτών των νεογνών.<sup>125</sup>



Εικόνα 49. Καρδιοτοκογράφημα ([www.agalia.org.gr](http://www.agalia.org.gr), 2020)



### 3.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Η αποτελεσματική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη είναι άκρως σημαντική καθώς ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος η οποία επιφέρει πολλές και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές. Καταρχάς, είναι απαραίτητη η ενημέρωση των διαβητικών ασθενών σχετικά με τη νόσο, καθώς η φροντίδα του ΣΔ βασίζεται κυρίως στον αυτοέλεγχο του ασθενή, ο οποίος υποβοηθάται και καθοδηγείται από τους ειδικούς. Η έρευνα για την βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης έχει δείξει ότι οποιαδήποτε τεχνική βοήθεια κι αν υπάρχει, το αποτέλεσμα εξαρτάται πάντα από την προθυμία του ασθενούς για συνεργασία. Αυτό, κατ' επέκταση, εξαρτάται από την κατανόηση εκ μέρους του ασθενούς των επιπλοκών του ΣΔ και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής του αγωγής.<sup>3</sup>

Η αντιμετώπιση του ΣΔ πρέπει να γίνει με την συνεργασία του διαβητολόγου-παθολόγου, του διαιτολόγου, του μαιευτήρα, της μαιάς και της ίδιας της ασθενούς, μετά από κατάλληλες οδηγίες. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην εκπαίδευση της ασθενούς. Σημασία έχει επίσης να παίρνονται τα απαραίτητα μέτρα σε ειδικές συνθήκες, όπως το ταξίδι. Όταν η ασθενής βρίσκεται σε ταξίδι δεν υπάρχουν διακοπές για το διαβήτη. Πρέπει να ακολουθείται ο σχεδιασμός του διαιτολογίου όσο γίνεται περισσότερο και πάντα η ασθενής να έχει μαζί της ένα σνακ.

Η σωστή εκπαίδευση και αντιμετώπιση έχουν σκοπό να προληφθούν οι επιπλοκές από την μητέρα και να ανιχνευθεί έγκαιρα η δυσφορία του εμβρύου. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα για την αποφυγή του ενδομήτριου θανάτου αλλά και τη αποφυγή του πρόωρου τοκετού.

### 3.9.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

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

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

Σε γενικές γραμμές δεν είναι αλήθεια ότι η έγκυος πρέπει συνέχεια να προσθέτει βάρος. Αντίθετα, με την έναρξη της διαίτας πολλές υπέρβαρες έγκυες μπορούν χωρίς πρόβλημα να σταθεροποιήσουν το βάρος τους ή και χάσουν λίγο. Κατά την πρόοδο της κύησης με την βοήθεια του γιατρού τους θα εκπαιδευτούν ώστε το βάρος τους να συνάδει με την ορθή ανάπτυξη του εμβρύου.<sup>126</sup>

Ο ΣΔΚ είναι μία πάθηση που το κύριο μέρος της θεραπείας στηρίζεται στην αυστηρή τήρηση ενός διαιτολογίου και στη σωστή συμμόρφωση της εγκύου. Επομένως στις περισσότερες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η παραπομπή της ασθενούς σε ειδικό διατροφολόγο έτσι ώστε να παρακολουθείται

συστηματικά για τον έλεγχο του βάρους της καθώς και να ελέγχεται για το καθημερινό της διαιτολόγιο. Είναι σημαντικό, λοιπόν, η ασθενής να εξοικειωθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα με τη σύνταξη διαιτολογίου και τον καταμερισμό υδατανθράκων, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να μπορέσει το πρόγραμμά της να γίνει πιο ευέλικτο και προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες ανάγκες της. Προκειμένου η ομάδα ιατρού-διαιτολόγου να συγκεντρώσει στοιχεία για να αξιολογήσει την διατροφική κατάσταση της ασθενούς, συλλέγονται βιοχημικές αναλύσεις, ανθρωπομετρικά στοιχεία, κοινωνικοοικονομικές πληροφορίες, ιατρικό ιστορικό και διαιτητικό ιστορικό.

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

Είναι σημαντικό η ασθενής να αντιληφθεί την αναγκαιότητα της έγκαιρης πληροφόρησης για τυχόν αλλαγές στις τιμές της γλυκόζης ή των συνηθειών της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας, της τακτικής επικοινωνίας με το γιατρό και το διαιτολόγο και της ειλικρίνειας στις απαντήσεις που δίνει η ίδια. Ο/Η διαιτολόγος πρέπει να έχει προκαθορίσει τους στόχους της διατροφικής αγωγής που προτείνει και προσπαθεί να βρει τρόπους προσέγγισης της εγκύου. Οι διατροφικές υποδείξεις θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν απλές αλλά πλήρεις, χωρίς να θεωρείται τίποτα γνωστό εκ των προτέρων, ενώ για κάθε οδηγία πρέπει να υπάρχει μία απλή αλλά πειστική απόδειξη.

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

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

Συνοψίζοντας, οι βασικότερες αρχές για τον έλεγχο του ΣΔΚ είναι:

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

- ❖ Κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών χωρίς λίπος: κοτόπουλο, γαλοπούλα, ψάρι, μοσχάρι στον ατμό.
- ❖ Αποφυγή: μπέικον, hotdog, σάλτσες.
- ❖ Απομάκρυνση του ορατού λίπους από τα τρόφιμα π.χ. η πέτσα από το κοτόπουλο
- ❖ Όχι τηγάνισμα των τροφών αλλά καλύτερα ψήσιμο, βράσιμο, στον ατμό ή στα κάρβουνα
- ❖ Χρήση αντικολλητικού τηγανιού ή μικρής ποσότητας (1-2 κουταλάκια του γλυκού) ελαιόλαδου
- ❖ Κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά (>1%)
- ❖ Μείωση της χρήσης βουτύρου, μαργαρίνης, μαγιονέζας, ξηρών καρπών, αβοκάντο, κρέμας και salad dressing στη μαγειρική
- ❖ Ελεύθερη κατανάλωση στα παρακάτω τρόφιμα: λάχανο, αγγούρι, κρεμμύδι, σκόρδο, μανιτάρια, σπανάκι, σέλινο, πράσινα φασόλια, μαρούλι, ραπανάκι, κολοκυθάκια.<sup>127</sup>

Το Institution Of Medicine (IOM), συνιστά ότι οι έγκυες με κανονικό βάρος σώματος BMI 18,5-24,9 θα πρέπει να πάρουν σε όλη τη διάρκεια της κύησης 11-15Kg. Έγκυες που είναι υπέρβαρες με BMI 25-29,9 θα πρέπει να πάρουν 6-11Kg κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ οι παχύσαρκες έγκυες με BMI  $\geq 30$  θα πρέπει να πάρουν 5-10Kg σε όλη τη διάρκεια της κύησης.<sup>128</sup> Μερικοί όμως προτείνουν ότι στις παχύσαρκες εγκύους η πρόσληψη βάρους σε όλη την διάρκεια της κύησης θα πρέπει να είναι έως 3Kg, διότι με επικαλούμενα στοιχεία δείχνουν μειωμένες πιθανότητες για εμφάνιση μακροσωμίας σε αυτά τα κιλά.<sup>129</sup>

Prepregnancy BMI	BMI* (kg/m <sup>2</sup> ) (WHO)	Total Weight Gain Range (lbs)	Rates of Weight Gain* 2nd and 3rd Trimester (Mean Range in lbs/wk)
Underweight	<18.5	28–40	1 (1–1.3)
Normal weight	18.5–24.9	25–35	1 (0.8–1)
Overweight	25.0–29.9	15–25	0.6 (0.5–0.7)
Obese (includes all classes)	≥30.0	11–20	0.5 (0.4–0.6)

+ To calculate BMI go to [www.nhlbisupport.com/bmi/](http://www.nhlbisupport.com/bmi/)

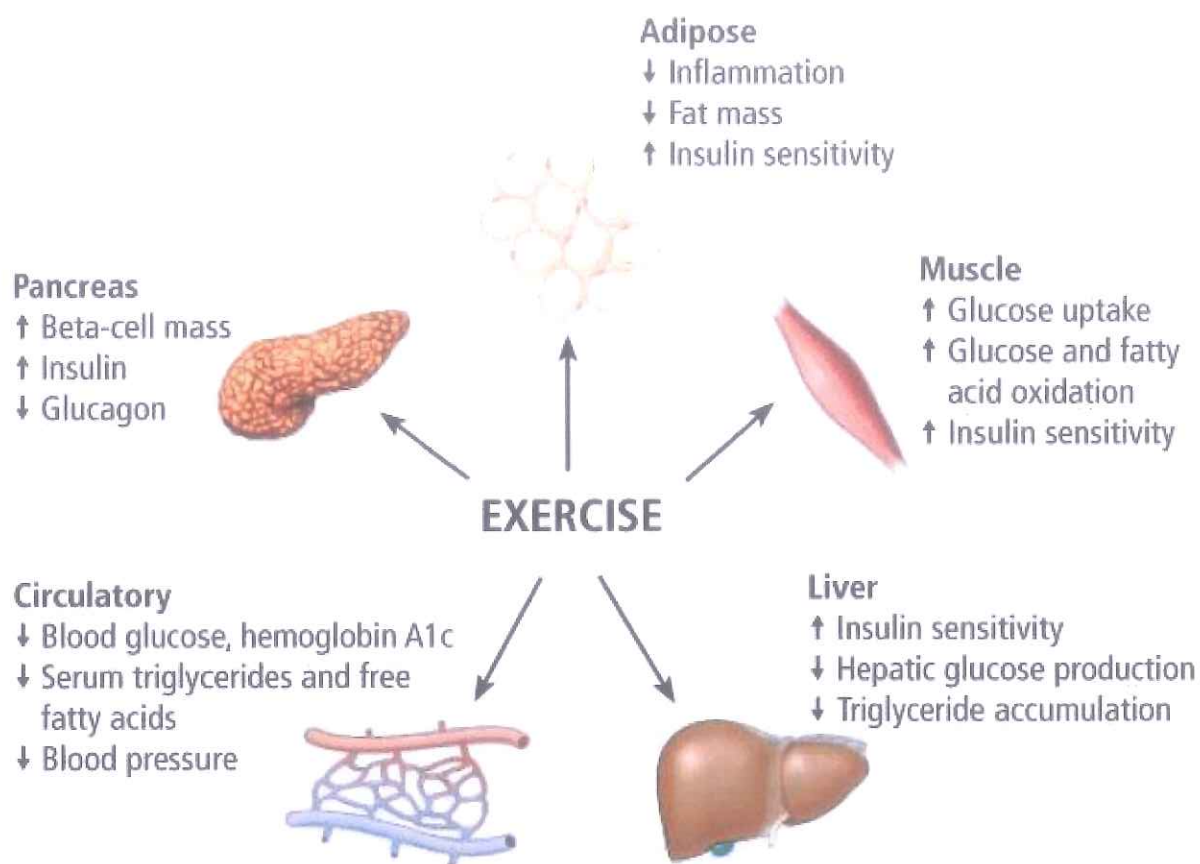
\* Calculations assume a 0.5–2 kg (1.1–4.4 lbs) weight gain in the first trimester (based on Siega-Riz et al., 1994; Abrams et al., 1995; Carmichael et al., 1997)

Εικόνα 50. New Recommendations for Total and Rate of Weight Gain During Pregnancy by Pregnancy BMI. (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US), 2009.

Όλες οι γυναίκες με ΣΔ κύησης και κυρίως οι παχύσαρκες θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε εβδομάδα για την ύπαρξη κετονουρίας, διότι η μητρική κετοναιμία έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη ψυχοκινητικών συμπτωμάτων στους απογόνους. Συνήθως οι παχύσαρκες έγκυες δεν μπορούν αν διατηρήσουν ευγλυκαιμικά επίπεδα μόνο με την αλλαγή στη διατροφή.<sup>129</sup>

### 3.9.2 ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Τα οφέλη της φυσικής άσκησης και γενικότερα της κίνησης στην υγεία του ανθρώπου είναι πλέον αδιαμφισβήτητα. Από τα αποτελέσματα πολλών μελετών μέχρι σήμερα, έχει φανεί ότι η άσκηση αποτελεί σημαντικό στοιχείο σε κάθε στρατηγική πρόληψης και θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της παχυσαρκίας και αρκετών τύπων καρκίνου.<sup>130</sup>



Εικόνα 51. Τα οφέλη της άσκησης (Kirwan JP - Cleve Clin J Med. 2017 Jul;84(7 Suppl 1):S15-S21)

Το θέμα της φυσικής άσκησης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνών. Οι αρχικές μελέτες εξέταζαν κυρίως την πιθανή αρνητική επίδραση της άσκησης στη μητέρα και στο παιδί. Οι ερευνητές άρχισαν να εστιάζουν στα πιθανά οφέλη της άσκησης μετά τη δεκαετία του '90. Στα μέχρι σήμερα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών και ανασκοπήσεων φαίνεται ότι η μέτριας έντασης άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρος τοκετός ή αυτόματη αποβολή, ενώ παράλληλα συνδέεται με μια σειρά θετικών επιδράσεων στη μητέρα και ίσως στο παιδί.<sup>131</sup>

Πιο συγκεκριμένα φαίνεται να υπάρχει θετική επίδραση όσον αφορά στην εικόνα που έχει η μέλλουσα μητέρα για τον εαυτό της, καθώς και στη φυσική και ψυχολογική της κατάσταση.<sup>132</sup>

Οι οδηγίες προς τις μέλλουσες μητέρες, από διάφορους εθνικούς οργανισμούς και φορείς δημόσιας υγείας συμπεριλαμβάνουν την φυσική άσκηση σαν απαραίτητο στοιχείο για μια υγιή και ασφαλή εγκυμοσύνη. Πιο συγκεκριμένα το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) στις ανανεωμένες οδηγίες που εξέδωσε το 2002, προτείνει φυσική δραστηριότητα για τις έγκυες γυναίκες, που δεν έχουν κάποια μαιευτική/ιατρική αντένδειξη, όμοια με εκείνη των γυναικών που δεν κυοφορούν, δηλαδή τριάντα λεπτά (30΄) ή περισσότερο, μέτριας έντασης άσκηση κάθε μέρα ή τουλάχιστον τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας. Επίσης προτείνεται στις υγιείς μέλλουσες μητέρες που δεν γυμνάζονταν πριν, να ξεκινήσουν ήπια προς μέτρια άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ δεν αποτρέπονται όσες γυναίκες γυμνάζονταν έντονα πριν και δεν έχουν ιατρική/μαιευτική αντένδειξη, να συνεχίσουν να το κάνουν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με την προϋπόθεση ότι παρακολουθούνται συστηματικά.<sup>133</sup>

Αυτές οι συστάσεις είναι βασισμένες σε μικρές μελέτες που δείχνουν ότι η μέτριου βαθμού άσκηση μειώνει τα επίπεδα νηστείας και μεταγευματικά της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Ακόμα μειώνεται ο αριθμός των εγκύων με ΣΔ κύησης που απαιτούν θεραπεία με ινσουλίνη. Έτσι μέτριου βαθμού φυσική άσκηση 30 λεπτών την ημέρα συνιστάται για όλες τις έγκυες, με ανεπίπλεκτες κυήσεις. Ωστόσο ακόμα δεν έχει καθοριστεί η ακριβής διάρκεια, το είδος, η ένταση και η συχνότητα της άσκησης που θα πρέπει να εκτελείται για την καλύτερη έκβαση της κύησης.

Επίσης σημειώνεται ότι σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης η έναρξη φυσικής άσκησης πριν την επίτευξη κύησης μειώνει τις πιθανότητες για την εμφάνιση του ΣΔ κύησης. Έτσι γυναίκες με φυσική άσκηση για περισσότερες από 5 φορές



την εβδομάδα, 3 μήνες πριν την επίτευξη κύησης έχουν 31% λιγότερες πιθανότητες για την εμφάνιση ΣΔ κύησης από αυτές που γυμνάζονταν 1 φορά την εβδομάδα. Γυναίκες που γυμνάζονταν 1-4 φορές την εβδομάδα είχαν 7% λιγότερες πιθανότητες για την εμφάνιση ΣΔ κύησης.<sup>137</sup>

Στην Ελλάδα τα παλιότερα χρόνια, μεγάλο ποσοστό των γυναικών κυρίως στις ημιαστικές και στις αγροτικές περιοχές, παρέμεναν δραστήριες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω των αγροτικών εργασιών και της φροντίδας του σπιτιού. Μετά τις τελευταίες δεκαετίες του προηγούμενου αιώνα και λόγω της έντονης αστικοποίησης έχει υιοθετηθεί, από μεγάλο μέρος του πληθυσμού, ο καθιστικός τρόπος ζωής. Το ποσοστό αυτών που γυμνάζονται συστηματικά, 1 ως 3 φορές την εβδομάδα, είναι από τα μικρότερα στην Ευρώπη (26% έναντι 38% του ευρωπαϊκού μέσου όρου) ενώ το 68% του πληθυσμού δεν ασκείται καθόλου. Τα ποσοστά για τις γυναίκες είναι ακόμα μικρότερα.<sup>135</sup> Για την περίοδο της εγκυμοσύνης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία και το πιθανότερο είναι να μην υπάρχει διαφορά από αυτή τη γενική εικόνα, ιδίως αν συνυπολογιστεί και η τάση «ιατρικοποίησης» της κύησης και του τοκετού που έχει επικρατήσει στη χώρα μας. Αντίθετα με όσα προαναφέρθηκαν για άλλες χώρες, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες, από αρμόδιους φορείς, σχετικά με την άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε κάθε έγκυος γυναίκα ακολουθεί κυρίως τις οδηγίες του γιατρού.

Η επίδραση της άσκησης στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης αρκετών επιδημιολογικών ερευνών, κυρίως τα τελευταία χρόνια, που έχει επιβεβαιωθεί η θετική επίδραση της στον έλεγχο του ΣΔ στο γενικό πληθυσμό.<sup>136</sup>

### **3.9.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Αν η αλλαγή στη διατροφή και η έναρξη φυσικής άσκησης αδυνατούν να επιτύχουν ευγλυκαιμικά επίπεδα τότε η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

#### **3.9.3.1 Από του στόματος δισκία**

Γενικώς, τα αντιδιαβητικά δισκία διέρχονται δια μέσου του πλακούντα και μπορεί να αποτελέσουν ερέθισμα προς τα β-κύτταρα του εμβρύου για την παραγωγή ινσουλίνης. Αυτό δυνητικά αυξάνει τον κίνδυνο υπερινσουλιαιμίας του εμβρύου με τις γνωστές δυσμενείς συνέπειες. Επιπλέον, είναι δυνατόν να ευθύνονται για παρατεταμένη υπογλυκαιμία κατά τη γέννηση. Στις ΗΠΑ κανένα από τα από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΔ κύησης.

Στον υπόλοιπο κόσμο απαγορευτική θεωρείται η χρήση των σουλφονουριδίων, γιατί διαπερνούν τον πλακούντα και προκαλούν εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία και άρα μακροσωμία.<sup>146</sup> Αντίθετα, η γλυβουρίδη, μια σουλφονουριδία θεωρείται αρκετά ασφαλής και υπάρχουν ήδη τέσσερις μελέτες που υποστηρίζουν τη χορήγησή της ακόμη και έναντι της ινσουλίνης, καθώς ρυθμίζει το ίδιο καλά το διαβήτη χωρίς να προκαλεί τόσα υπογλυκαιμικά επεισόδια.<sup>147</sup> Ένα άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε γυναίκες με PCOs είναι η μετφορμίνη. Γυναίκες με PCOs που συνέχισαν το φάρμακο, κατά την κύηση δεν παρουσίασαν κανένα πρόβλημα.

#### A) Γλιβενκλαμίδη (Γλυβουρίδη)

Συνοπτικά, η χρήση της γλυβουρίδης στην εγκυμοσύνη για γυναίκες με ΣΔΚ φαίνεται να είναι όπως αποτελεσματική με τη χρήση ινσουλίνης, αλλά η νεογνική υπογλυκαιμία πρέπει να παρακολουθείται. Επιπροσθέτως, ο πιθανός κίνδυνος της γλυβουρίδης για το έμβρυο είναι ασαφής, ειδικά μακροπρόθεσμα και θα έπρεπε να επανεκτιμηθεί στο μέλλον, επειδή τα στοιχεία δείχνουν τη γλυβουρίδη να είναι αισθητά παρούσα στην κυκλοφορία του εμβρύου.

Βραχυπρόθεσμα, σε γυναίκες με διαβήτη κύησης που απαιτούν φαρμακευτική αγωγή, η γλιβενκλαμίδη είναι σαφώς κατώτερη από την ινσουλίνη και τη μετφορμίνη ενώ η μετφορμίνη (συν ινσουλίνη όταν απαιτείται) εμφανίζεται ελαφρώς καλύτερη από την ινσουλίνη. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η γλιβενκλαμίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γυναικών με διαβήτη κύησης εάν είναι διαθέσιμες μετφορμίνη ή ινσουλίνη.<sup>145</sup>

#### B) Μετφορμίνη

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η μετφορμίνη διέρχεται τον πλακούντα, αλλά δε διαπιστώθηκε ταυτόχρονη αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τον πλακούντα ούτε αυξημένη μεταφορά γλυκόζης προς το έμβρυο. Επίσης, δεν προκαλεί τερατογένεση (κατηγορία B).<sup>148,149</sup>

Η μετφορμίνη έχει μοριακό βάρος 129 daltons και διασχίζει τον πλακούντα απευθείας με διάχυση χωρίς να επηρεάζεται η μεταφορά της γλυκόζης. Πράγματι, ένας ex vivo διπλά χρωματισμένος λοβός του ανθρώπινου πλακούντα ανέδειξε την ταχεία μεταφορά μετφορμίνης από την κυκλοφορία της μητέρας σε αυτή του εμβρύου με χρόνο καθυστέρησης  $1,7 \pm 0,28$  λεπτά

παρόμοια της οποίας παρατηρήθηκε σε γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη και σε εκείνες που έχουν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη κύησης.<sup>150</sup>

Μελέτες in vivo ανέφεραν την ανίχνευση μετφορμίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου νεογνών από γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.<sup>151</sup> Παρόμοιες συγκεντρώσεις μετφορμίνης στην ομφαλική αρτηρία και στην ομφαλική φλέβα υποδηλώνουν αμελητέο μεταβολισμό της μετφορμίνης από το έμβryo.<sup>152</sup> Αρκετές μετα-αναλύσεις που μελέτησαν την τερατογόνο επίδραση της μετφορμίνης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη διαπίστωσαν ότι αυτό το φάρμακο δεν ενέχει αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες.<sup>153</sup>

Επιπλέον, μια μελέτη που διερεύνησε τη νευροαναπτυξιακή επίδραση στην ηλικία των δύο ετών δεν μπόρεσε να εντοπίσει σημαντική διαφορά μεταξύ των παιδιών που εκτέθηκαν στη μήτρα σε μετφορμίνη και σε αυτά που εκτέθηκαν σε ινσουλίνη.<sup>155</sup> Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαφορές στις μετρήσεις του λίπους, την ολική μάζα λίπους και στο ποσοστό του σωματικού λίπους.<sup>156</sup>

Η χρήση μετφορμίνης και γλυβουρίδης για τη θεραπεία του διαβήτη κύησης υιοθετήθηκε ευρέως και συνιστάται από αρκετούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) και το American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG). Ωστόσο, η χρήση από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων αυξάνεται και πλέον συνταγογραφούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής όταν η δίαιτα αποτυγχάνει την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

Outcome	Treatment		
	Insulin	Metformin	Glibenclamide (glyburide)
Large for gestational age	7.1	92.8	0.1
Macrosomia	5.6	94.0	0.3
Neonatal intensive care admission	0.5	61.2	38.3
Neonatal hypoglycaemia	3.3	96.3	0.4
Caesarean section	10.4	9.7	79.9
Pre-eclampsia	4.8	84.0	11.2

Εικόνα 54. Εκτιμώμενη πιθανότητα % αποτελεσματικότητας των διάφορων θεραπειών ως προς τις πιθανές επιπλοκές (obeline.gr, 2011)

### 3.9.3.2 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής, και η ακριβής δόση και τρόπος χορήγησης θα πρέπει να εξατομικευτεί.

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η πλήρης, με κατανοητή ορολογία ενημέρωση της εγκύου και η προσεκτική εκπαίδευσή της, για την απόκτηση δεξιοτήτων, σχετικών με την τεχνική που γίνεται η ένεση και γνώσεις, οι οποίες θα την καταστήσουν ικανή να αναγνωρίζει τα σημεία και τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, να προβαίνει σε ενέργειες που βοηθούν στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση του προβλήματος. Ακόμη, να είναι σε θέση να λαμβάνει προληπτικά μέτρα, τα οποία θα την προστατεύουν από την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τονίστηκε ήδη η σημασία της καλής ποιότητας

ρύθμισης, για την επιτυχή έκβαση της κύησης. Υποχρέωση λοιπόν του θεράποντα γιατρού, είναι να «διδάξει» τους χειρισμούς με τη βοήθεια των οποίων η έγκυος, θα επιτυγχάνει επίπεδα σακχάρου στο αίμα φυσιολογικά ή πολύ κοντά σε αυτά. Θα τη μάθει να αξιολογεί σωστά τα αποτελέσματα των μετρήσεων και βάσει αυτών, να αναπροσαρμόζει τη δόση της ινσουλίνης επί καθημερινής βάσης. Αυτό το πρόγραμμα της αυτοπαρακολούθησης, συμπληρώνεται με τις πληροφορίες, από τον ανά μήνα προσδιορισμό της HbA1c.

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

- μειώνει σημαντικά το ποσοστό της μακροσωμίας
- μειώνει το ποσοστό εγχειρητικού τοκετού (καισαρική τομή)
- μειώνει την πιθανότητα τραυματισμού του νεογνού κατά τη διάρκεια της εξώθησης, την ώρα του τοκετού, δοθέντος ότι δε γίνεται μακροσωμικό.<sup>138</sup>

Ινσουλίνη απαιτείται περίπου στο 15% των περιπτώσεων ΣΔ κύησης. Χορηγείται παράλληλα με τη διαίτα, όταν παρά τον έλεγχο της διατροφής η γλυκόζη νηστείας είναι >95mg/dl ή μια ώρα μετά το γεύμα >130-140mg/dl ή δύο ώρες μετά το γεύμα >120mg/dl. Η θεραπεία αρχίζει πάντοτε με μικρές δόσεις ινσουλίνης, προοδευτικώς αυξανόμενες βάσει των αποτελεσμάτων της αυτοπαρακολούθησης. Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι ποικίλα, δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, τις περισσότερες φορές επαρκούν για την ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου μία ή δύο ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα, σκευασμάτων μέσης δράσης ή μειγμάτων.<sup>139</sup> Υπάρχουν πέντε τύποι ινσουλίνης:

- ✦ Ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης: Μπορούν να χορηγηθούν ακριβώς πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από το γεύμα και έχουν μέγιστη δράση στις 0,5-2,5 ώρες. Έχουν διάρκεια περίπου 3-5 ώρες.

- ✚ Μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης: Χορηγούνται συνήθως μία φορά ημερησίως, δεν εμφανίζουν μέγιστη δράση και διαρκούν περίπου 18-24 ώρες.
- ✚ Βραχείας δράσης ινσουλίνη (διαλυτή): Χορηγείται περίπου 15-30 λεπτά πριν το γεύμα, έχει μέγιστη δράση στις 2-4 ώρες και διαρκεί περίπου 4-8 ώρες.
- ✚ Ενδιάμεση δράσης ινσουλίνη (ισοφανική-NPH): Χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως, έχει μέγιστη δράση στις 3-8 ώρες και διαρκεί περίπου 7-14 ώρες.
- ✚ Μακράς δράσης ινσουλίνη (βόειος): Χορηγείται μία ή δύο φορές την ημέρα, έχει μέγιστη δράση στις 6-12 ώρες και διαρκεί 12-30 ώρες. Μπορεί να συγχορηγηθεί με μια βραχείας δράσης ινσουλίνη ή ένα ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης.<sup>66</sup>

Τα ανάλογα ινσουλίνης, τα οποία ήδη κυκλοφορούν στη Ελλάδα, είναι τα υπερταχέα ανάλογα lispro, aspart και glulisine, καθώς και τα βραδείας δράσης ανάλογα glargine και detemir.

#### A) Lispro (Humalog)

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

κλινικής σημασίας. Επόμενες, τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές κλινικές μελέτες δεν έδειξαν αρνητική επίδραση της lispro στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, παρά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στη διάρκεια της κύησης.<sup>140</sup>

Συμπερασματικά, όπως άλλωστε προτάθηκε από την Ομάδα Μελέτης της Κύησης της Βόρειας Αμερικής, αλλά και από την Ευρωπαϊκή (DPSG), φαίνεται ότι η χρήση της ινσουλίνης lispro στην κύηση αποτελεί μια ασφαλή και ευέλικτη θεραπευτική επιλογή, που εξασφαλίζει παρόμοια ή καλύτερα αποτελέσματα ως προς το μεταβολικό έλεγχο, καθώς και μειωμένα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

#### B) Aspart (Novorapid)

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

Η μελέτη έδειξε παρόμοια ποσοστά ως προς τις συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων (aspart: 3,8% έναντι κρυσταλλικής ινσουλίνης: 5,4%) και τη μητρική και νεογνική νοσηρότητα.



Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον επιτευχθέντα μεταβολικό έλεγχο μεταξύ των αγωγών. Σημειώνεται ότι το 80% των συμμετεχουσών εγκύων στη μελέτη πέτυχαν  $HbA1c < 6,5\%$ .

Η ινσουλίνη aspart συνδυάστηκε με μία τάση μείωσης των βαρέων νυχτερινών υπογλυκαιμιών. Επίσης παρατηρήθηκε οριακή μείωση της συχνότητας των πρόωρων τοκετών. Τέλος, η χρήση της ινσουλίνης aspart εξασφαλίζει καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την κρυσταλλική ινσουλίνη. Με βάση τα δεδομένα αυτής της μελέτης, η ινσουλίνη aspart εγκρίθηκε από την FDA και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση της στην κύηση.<sup>141</sup>

Τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης Aspart και Lispro είναι ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές, με παρόμοια αποτελέσματα ως προς το μεταβολικό έλεγχο και τα ποσοστά των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

### Γ) Glulicine (Apidra)

Η ινσουλίνη glulisine παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA στην *Escherichia coli*. Η γλουλισινική ινσουλίνη διαφέρει απειροελάχιστα από την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η διαφορά συνίσταται στο ότι η γλουλισινική ινσουλίνη δρα ταχύτερα και έχει βραχύτερη διάρκεια δράσης σε σύγκριση με την βραχείας δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη. Το υποκατάστατο ινσουλίνης ενεργεί κατά τον ίδιο τρόπο με την φυσικά παραγόμενη ινσουλίνη και διευκολύνει τη διείσδυση της γλυκόζης στα κύτταρα μέσω του αίματος. Με τον έλεγχο του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα επιτυγχάνεται μείωση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του διαβήτη.

Η ινσουλίνη glulisine έχει μια ευέλικτη περίοδο χορήγησης, καθώς μπορεί να χορηγηθεί αμέσως πριν ή μετά τα γεύματα. Η υπογλυκαιμία, ένας κοινός κίνδυνος με τις ινσουλίνες, εμφανίζεται με παρόμοιο ρυθμό μεταξύ των

αποδεκτών ινσουλίνης glulisine με εκείνη που παρατηρείται με άλλες ινσουλίνες. Έτσι, η ινσουλίνη glulisine είναι μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή επιλογή για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2.<sup>142</sup>

#### Δ) Glargine(Lantus)

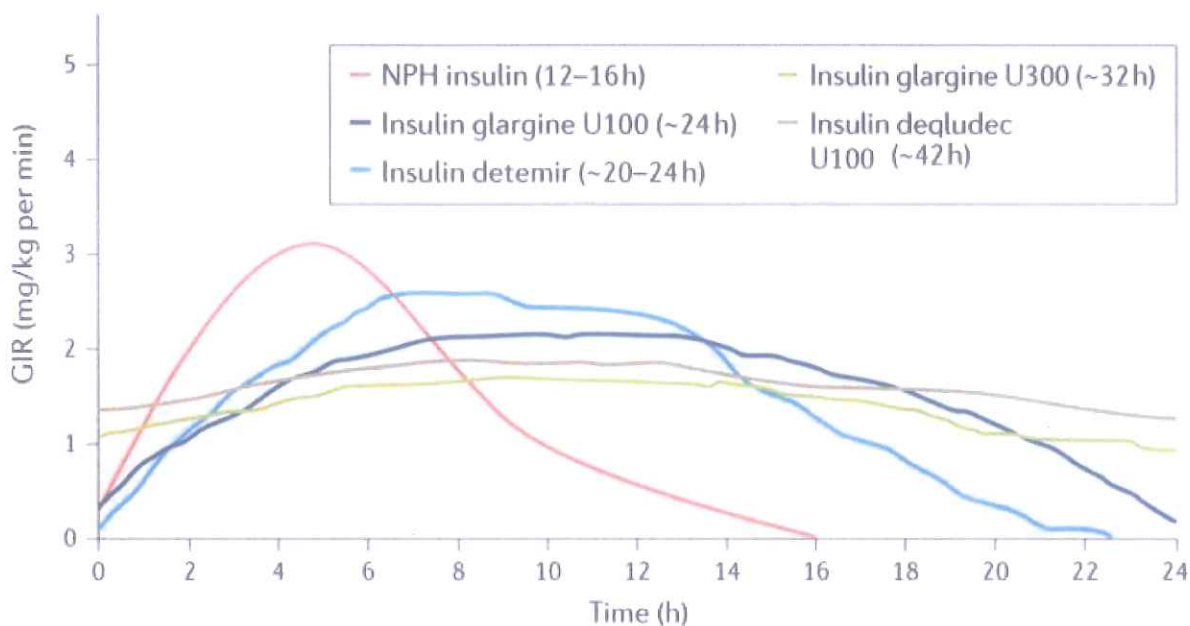
Το βραδείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης, η γλαργίνη, κυκλοφόρησε το 2000. In vitro μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, ως προς τη σύνδεση της γλαργίνης με τον υποδοχέα του IGF-1, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο υπόστρωμα. Μια μελέτη έδειξε αυξημένη σύνδεση (6,5 φορές περισσότερο), σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, ενώ άλλη έδειξε όμοια σύνδεση. Η γλαργίνη συνδυάστηκε με μειωμένη παραγωγή αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων, σε σύγκριση με την NPH, όπως έδειξε κλινική μελέτη σε ασθενείς εκτός κύησης. Η χορήγηση γλαργίνης σε πειραματόζωα δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες στα έμβρυα. Δεν υπάρχει προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για τη χρήση της σε έγκυες γυναίκες με ΣΔ. Παρά ταύτα, έχουν αναφερθεί περιστατικά όπου λάμβαναν γλαργίνη στη διάρκεια της οργανογένεσης του εμβρύου, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις για τα νεογνά. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν μελέτες παρατήρησης όπου χορηγήθηκε γλαργίνη σε έγκυες με ΣΔ 1. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τα ποσοστά μητρικής ή νεογνικής νοσηρότητας, καθώς και στα ποσοστά μακροσωμίας σε σύγκριση με τα ποσοστά που αναμένονται με τη χρήση της NPH. Πρέπει να τονιστεί ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες μέχρις ότου αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής η χορήγηση της γλαργίνης στην κύηση.<sup>143</sup>

Το μακράς δράσης ανάλογο ινσουλίνης Glargine (LANTUS) δεν έχει πάρει έγκριση για χρήση στην εγκυμοσύνη.

## E) Detemir (Levemir)

Η ινσουλίνη Detemir (LEVEMIR) έχει πάρει έγκριση για χρήση στην εγκυμοσύνη από την European Medicine Agency (Ιανουάριος 2012) και το FDA την αναβάθμισε από κατηγορία C σε B για χρήση στην εγκυμοσύνη (Μάρτιος 2012). Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο. Δεν αναφέρθηκαν μακροσωμία, περιγεννητικός θάνατος, προεκλαμψία, καισαρική τομή, τραύμα γέννησης συμπεριλαμβανομένης δυστοκίας ώμων, παράλυση των νεύρων ή κάταγμα και δεν αναφέρθηκε νεογνική νοσηρότητα.<sup>144</sup>

## Βασικές ινσουλίνες



Εικόνα 52. Διαφορετικοί τύποι ινσουλίνης (Mathiew C et al., Nature Review Endocrinology-2017)

<b>Είδη ινσουλίνης - Φαρμακοκινητική</b>			
<b>Είδη ινσουλίνης</b>	<b>Χρόνος δράσης</b>		
	<b>Έναρξη</b>	<b>Μέγιστη δράση</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
<b>Υπερταχείας δράσης</b>			
Humalog	0-15'	1h	3-4h
NovoRapid	10'	1-3h	3-5h
Apidra	5-15'	1-2h	3-4h
<b>Ταχείας δράσης</b>			
Humulin Regular	30- 45'	1-3h	5-7h
Actapid	30'	1-3h	6-8h
<b>Ενδιάμεσης δράσης</b>			
Protaphane	1,5h	4-12h	έως 24h
Humulin NPH	1h	2-8h	16-18h
<b>Βραδείας δράσης*</b>			
Lantus	1- 5h	-	24h
Levemir	1- 4h	-	24h
<b>Μείγματα</b>			
*Mixtard 30	30'	2-8h	έως 24h
*Mixtard 40	30'	2-8h	έως 24h
*Mixtard 50	30'	2-8h	έως 24h
*Humulin M3	30- 45'	1-8h	14-15h
**Novomix 30	10'	1-8h	έως 24h
**Humalog <sup>mix</sup> 25	0-15'	1h	14-16h
**Humalog <sup>mix</sup> 50	0-15'	1h	14-16h

\* Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες (αριθμητικός δείκτης % διαλυτής και το υπόλοιπο ισοφανικής ινσουλίνης)  
 \*\* Ανάλογα ινσουλίνες (αριθμητικός δείκτης % υπερταχείας και το υπόλοιπο πρωταμινικής ινσουλίνης)  
 \*Η διάρκεια δράσης εξαρτάται από την χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης ανά kg σωματικού βάρους του ασθενούς

Εικόνα 53. Σχήματα αναλόγων έναντι σχημάτων ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη (Μυγδάλης Ηλίας, 2009)

Ο τύπος και η δόση της ινσουλίνης, η οποία ποικίλλει από 50 έως 90 μονάδες την ημέρα, είναι εξατομικευμένα και εξαρτώνται από τις διακυμάνσεις των τιμών της γλυκόζης, όπως αυτές διαπιστώνονται με τον αυτοέλεγχο. Εφόσον διαπιστωθούν υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας χορηγείται ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης, όπως η ινσουλίνη NPH, πριν την κατάκλιση και σε δόση 0,2U/kg βάρους σώματος. Σε περίπτωση που τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά, χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης ή ινσουλίνη aspart

πριν από το γεύμα, σε δόση που υπολογίζεται ανάλογα με το ποσό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων. Εάν είναι αυξημένες τόσο οι τιμές γλυκόζης νηστείας, όσο και οι μεταγευματικές, προτείνεται σχήμα τεσσάρων ενέσεων ημερησίως (εντατικοποιημένο σχήμα). Η συνολική δόση της ινσουλίνης, ανάλογα με την εβδομάδα της κύησης παρουσιάζεται παρακάτω:

Ηλικία κύησης (εβδομάδα)	Μονάδες Ινσουλίνης /kg βάρους σώματος
6 <sup>η</sup> - 18 <sup>η</sup>	0,7
18 <sup>η</sup> - 26 <sup>η</sup>	0,8
26 <sup>η</sup> - 36 <sup>η</sup>	0,9
36 <sup>η</sup> - 40 <sup>η</sup>	1,0

Οι ινσουλίνες NPH και ταχείας δράσης χορηγούνται σε ποσοστό 45% και 55% αντίστοιχα. Η συνολική ημερήσια δόση της NPH κατανέμεται ως εξής: 30% πριν από το πρωινό και 15% πριν από το βραδινό. Αντίστοιχα, η ινσουλίνη ταχείας δράσης χορηγείται κατά 22% πριν από το πρωινό, 16,5% πριν από το μεσημεριανό γεύμα και 16,5% πριν από το βραδινό γεύμα.

### **3.9.3.3 Αντλία ινσουλίνης**

Τέλος, η ανάγκη πολλαπλών ενέσεων, ο πόνος στο σημείο της ένεσης, η τακτική παρακολούθηση και ο επιδέξις χειρισμός των συριγγών / στυλό καθιστούν ακόμη πιο άβολη τη θεραπεία με ινσουλίνη. Η αντλία ινσουλίνης κερδίζει δημοτικότητα κατά την εγκυμοσύνη επειδή μιμείται την παροχή ινσουλίνης σε ένα υγιές ανθρώπινο πάγκρεας. Πολλαπλές οδηγίες έχουν επίσης συστήσει τη χρήση αντλίας ινσουλίνης κατά την εγκυμοσύνη για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η αντλία μπορεί να απελευθερώνει συνεχώς μικρές δόσεις ινσουλίνης (βασική) ή μια δόση bolus κοντά στο γεύμα για να ελέγξει την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα μετά από ένα γεύμα και οι νεότερες

συσκευές μπορούν να διακόψουν την παροχή ινσουλίνης πριν από την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η αντλία ινσουλίνης της επιλογής είναι αναλογική ινσουλίνη ταχείας δράσης.<sup>179</sup>

#### **3.9.3.4 Συστάσεις διακεκριμένων επαγγελματιών φορέων**

Οι τρέχουσες οδηγίες της ADA (2017)<sup>158</sup> και της NICE (2015)<sup>159</sup> προτείνουν ότι μόλις διαγνωστεί ο ΣΔΚ, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με διατροφή, άσκηση, παρακολούθηση της αύξησης του βάρους και συστηματική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης σε καθημερινή βάση. Οι γλυκαιμικοί στόχοι θα πρέπει να διατηρηθούν σε επίπεδο νηστείας 95 mg/dL, 1-ώρα μετά το γεύμα 140 mg/dL και 2-ώρες μετά το γεύμα 120 mg/dL. Εάν δεν επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, θα πρέπει να ξεκινήσει μια φαρμακολογική παρέμβαση. Η ADA συνιστά τη θεραπεία με ινσουλίνη ως φαρμακολογική θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ η NICE προτείνει μετφορμίνη σε γυναίκες με ΣΔΚ που δεν επιτυγχάνουν τους γλυκαιμικούς στόχους, υπό την προϋπόθεση ότι είναι καλά ανεκτή και δεν αντενδείκνυται.<sup>158,159</sup> Αν και δεν υπάρχει σαφής καθοδήγηση για τη χρήση τους, η ADA συνιστά να εξετάσει τόσο τη μετφορμίνη όσο και τη γλυβουρίδη για τη θεραπεία του ΣΔΚ, με ανησυχίες που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια καθώς και τα δύο φάρμακα διασχίζουν τον πλακούντα.<sup>158</sup> Οι κατευθυντήριες γραμμές της NICE προτείνουν την έναρξη της ινσουλίνης ως πρόσθετη θεραπεία στα τρέχοντα μέτρα της μετφορμίνης και του τρόπου ζωής, εάν δεν επιτυγχάνονταν οι γλυκαιμικοί στόχοι. Ωστόσο, η ινσουλίνη μπορεί να ξεκινήσει με ή χωρίς μετφορμίνη και αλλαγή στον τρόπο ζωής. Εάν μετράται γλυκόζη νηστείας  $\geq 126$  mg/dL ή γλυκόζη νηστείας 108-124 mg/dL μαζί με την παρουσία μακροσωμίας ή υδραμνίου. Επιπλέον, η NICE προτείνει να εξετάσει τη γλυβουρίδη σε γυναίκες που δεν κατάφεραν να επιτύχουν τους γλυκαιμικούς στόχους με μετφορμίνη και αρνήθηκαν να πάρουν ινσουλίνη ή

σε γυναίκες που έχουν δυσανεξία στη μετφορμίνη.<sup>159</sup> Οι ADA και NICE δεν αναφέρουν κανένα περιορισμό σχετικά με τον τύπο ινσουλίνης για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ η NICE προτιμά τη χρήση της NPH-ινσουλίνης ως την πρώτη επιλογή για ινσουλίνη μακράς δράσης και aspart ή lispro για ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης.<sup>158,159</sup>

### **3.9.3.5 Χορήγηση τοκολυτικών – κορτικοστεροειδών**

Οι ενδείξεις χορήγησης τοκολυτικών φαρμάκων ή κορτικοστεροειδών στο ΣΔ κύησης είναι ίδιες με αυτές που ισχύουν στη φυσιολογική κύηση. Παρόλα αυτά εάν η γλυκόζη δε ρυθμίζεται καλά δεν θα πρέπει να προτιμώνται οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές (προκαλούν υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμία), αλλά η νιφεδιπίνη ή το θειϊκό μαγνήσιο.<sup>160</sup> Όσον αφορά στα κορτικοστεροειδή, η υπεργλυκαιμία που προκαλούν αρχίζει 12 ώρες μετά την πρώτη ένεση και κρατά έως και πέντε ημέρες (τροποποίηση δόσεων ινσουλίνης εφόσον απαιτείται).

## **3.10 ΠΡΟΪΠΑΡΧΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Προϋπάρχων διαβήτης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης που έχει διαγνωσθεί πριν την εγκυμοσύνη και όχι κατά τη διάρκειά της. Η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη θεωρείται εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου, καθώς ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Οι γυναίκες που πάσχουν από διαβήτη, αν και μπορούν να έχουν μια απόλυτα φυσιολογική εγκυμοσύνη και να έχουν απόλυτα φυσιολογικά μωρά, έχουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν διαβήτη. Τεράστιας σημασίας είναι ο έλεγχος του σακχάρου πριν και

κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η διατήρηση του, όσο το δυνατό, σε επίπεδα κοντά στο φυσιολογικό.

### **3.10.1 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΤΡΕΧΟΥΝ Η ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

#### ***3.10.1.1 Επιπλοκές στη μητέρα και στην έκβαση της κύησης***

Η υπογλυκαιμία είναι η πιο συχνή επιπλοκή, που συμβαίνει στην κύηση με προϋπάρχοντα διαβήτη. Κρίνεται απαραίτητος ο αυστηρός έλεγχος για την αποκατάσταση της μεταβολικής διαταραχής, η οποία επιδεινώνεται με την κύηση. Η συχνότητα και η βαρύτητα, με τις οποίες παρουσιάζονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν δείκτη εντατικοποιημένης θεραπευτικής αγωγής.

Η διαβητική κετοξέωση μπορεί να εμφανιστεί στο 5-10% των κυήσεων, όταν προϋπάρχει διαβήτης τύπου 1, και χαρακτηρίζεται από υψηλή μητρική και εμβρυϊκή θνησιμότητα με ποσοστό 5-15% και 10% αντίστοιχα. Οι αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και η επιταχυνόμενη κέτωση, που παρουσιάζει μια κύηση, αυξάνουν περισσότερο σε μία έγκυο με διαβήτη σε σχέση με μη εγκύους διαβητικές ενώ μπορεί να χαρακτηριστεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και χαρακτηρίζεται από ταχύτερη επιδείνωση.

Η υπερτασική νόσος της κύησης εμφανίζεται σε πολλαπλάσιο ποσοστό στις εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη και κυμαίνεται από 9-66%. Η πιθανότητα και η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από την προϋπάρχουσα αγγειοπάθεια. Επιπρόσθετα, παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου είναι η παθολογική συγκέντρωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και η ύπαρξη μικρολευκωματουρίας.

Προεκλαμψία συμβαίνει πιο συχνά στις διαβητικές εγκύους και δεν πρέπει να σχετίζεται με την υπέρταση που εμφανίζεται με τη λευκωματουρία και το



οίδημα της διαβητικής νεφροπαθούς. Παρουσιάζεται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και είναι επόμενο η διαβητική έγκυος να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση εξαιτίας του υψηλού κινδύνου. Το 4% των γυναικών εμφανίζουν απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης με ταυτόχρονη απώλεια πρωτεϊνών από τα ούρα. Οι επιπτώσεις στις γυναίκες με διαβήτη κύησης είναι η προεκλαμψία με ποσοστό 8-62% και η αυξημένη συχνότητα καισαρικής τομής με ποσοστό 2-14%. Όταν η γλυκόζη μεταβολίζεται φυσιολογικά, η συχνότητα της προεκλαμψίας είναι μικρότερη.<sup>183</sup>

Ένα ποσοστό 12% των γυναικών με προϋπάρχοντα διαβήτη στη διάρκεια της κύησης θα αναπτύξει νεφροπάθεια, ενώ συχνό φαινόμενο αποτελεί και η έναρξη ή η επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην έγκυο.

Ο πλακούντας της μητέρας με διαβήτη είναι βαρύτερος σε σχέση με τη μη διαβητική μητέρα, με επακόλουθο να έχει μεγάλες κυτταροβριθείς λάχνες και με συχνό εύρημα, τις χρόνιες αγγειακές θρομβώσεις. Τα μεγαλύτερα αγγεία του πλακούντα εμφανίζουν ινώδεις αλλοιώσεις και εναποθέσεις λιπιδίων. Οι γυναίκες με διαβήτη και νεφροπάθεια έχουν μικρότερους πλακούντες.<sup>183</sup>

Τέλος, άλλες επιπλοκές είναι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, ο πρόωρος τοκετός και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού.

### **3.10.1.2 Επιπλοκές στο έμβρυο/νεογνό**

Υπάρχει μια προοδευτική αύξηση του κινδύνου για συγγενείς δυσπλασίες. Η αγενεσία του ιερού οστού αποτελεί παθογνωμονική, εφόσον σε περιπτώσεις εμβρύων διαβητικών μητέρων εμφανίζονται 200 με 400 φορές συχνότερα. Αφορούν σε δυσπλασίες της σπονδυλικής στήλης, ανεγκεφαλία και μηνιγγομυελοκήλη και καρδιαγγειακές ανωμαλίες, μετατόπιση των μεγάλων αγγείων και στένωση της αορτής. Συχνή είναι η ατρησία του πρωκτού, η αγενεσία των νεφρών και ο διπλασιασμός των ουρητήρων. Οι δυσπλασίες

παρουσιάζονται πριν από την 7<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, ενώ μπορεί να συμβαίνουν και πριν την εμφύτευση. Ο έλεγχος του διαβήτη πριν από τη σύλληψη και η σωστή αντιμετώπιση του από την αρχή της κύησης είναι το σωστό μέσο για τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης συγγενούς ανωμαλίας στα παιδιά των διαβητικών μητέρων. Οι συγγενείς ανωμαλίες προκύπτουν ως άμεσο επακόλουθο της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στη διαδικασία της οργανογένεσης.

Ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου οφείλεται σε πλακουντιακή ανεπάρκεια, που οδηγεί σε ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης του εμβρύου. Οι περιπτώσεις αυτές συμβαίνουν σε κυήσεις που προϋπάρχει και αγγειοπάθεια. Τα αίτια του θανάτου ενός μορφολογικά άρτιου εμβρύου με σωστή ανάπτυξη παραμένουν άγνωστα. Τα έμβρυα των μητέρων με διαβήτη εμφανίζουν χρόνια υποξία και τάση για μεταβολική οξέωση, που επιδεινώνεται όταν αυξάνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης. Ο ενδομήτριος θάνατος πραγματοποιείται συνήθως μεταξύ 36<sup>ης</sup> και 38<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης και δεν έχει σχέση με τη βαρύτητα ή τη διάρκεια του διαβήτη.

Τα βρέφη των μητέρων με διαβήτη έχουν χαρακτηριστική πληθωρική όψη και μακροσωμία και το βάρος γέννησης μπορεί να είναι πάνω από 4 κιλά. Τα μακροσωμικά έμβρυα εμφανίζουν αυξημένη περίμετρο θώρακα και κοιλίας, σε σχέση με την περίμετρο της κεφαλής. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε τοκετό με καισαρική τομή ή παρουσιάζεται δυστοκία των ώμων κατά τον κοιλικό τοκετό.<sup>183</sup>

Τα παιδιά των γυναικών με διαβήτη κύησης έχουν την προδιάθεση μελλοντικά για παχυσαρκία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη σε μικρή ηλικία. Αν ο πατέρας των παιδιών είναι διαβητικός, έχουν χαμηλότερο επίπεδο.

Τέλος, άλλες επιπλοκές είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η υπερχοληρηθριναιμία, η υπασβεστιαίμια και τα νευρολογικά και ψυχοπνευματικά προβλήματα.

### **3.10.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Οι γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη, που επιθυμούν τεκνοποίηση, θα πρέπει να έχουν Βελτιώσει τα επίπεδα του σακχάρου τους τουλάχιστον 3-6 μήνες πριν ξεκινήσουν την προσπάθεια για εγκυμοσύνη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) θα πρέπει να είναι κάτω από 6.5 % αν είναι δυνατό. Όσο πιο χαμηλή η HbA1C, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος για διαταραχές διάπλασης. Αν προκύψει εγκυμοσύνη χωρίς να έχουν επιτευχθεί αυτά τα χαμηλά επίπεδα, θα πρέπει, αμέσως μόλις διαπιστωθεί κύηση να βελτιωθεί ο έλεγχος του σακχάρου σε αυτά τα επίπεδα.

Αν η έγκυος έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, πρέπει να συζητήσει με τον ενδοκρινολόγο τη χρήση αντλίας ινσουλίνης, η οποία είναι η ιδανική λύση για να πετύχει τον αυστηρό έλεγχο του σακχάρου που απαιτείται στην κύηση, ελαττώνοντας τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Ασφαλής και ευέλικτη θεραπευτική επιλογή αποτελούν τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης (Lispro-Aspart) σε σχήματα ινσουλινοθεραπείας με 1-3 ενέσεις ινσουλίνης μέσης δράσης για την κάλυψη των βασικών αναγκών και 3 ενέσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης για την κάλυψη των γευμάτων.

Απαραίτητος είναι ο καθημερινός αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος.

Τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου κατά τη προσπάθεια σύλληψης είναι:

σάκχαρο νηστείας και πριν τα γεύματα: 70-100 mg/dl

1 ώρα μεταγευματικά : <160 mg/dl

2 ώρες μεταγευματικά: <140 mg/dl

HbA1C <7% και όσο πιο κοντά στο 6% γίνεται χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία.

Απαραίτητη κρίνεται η λήψη τουλάχιστον 400 μικρογραμμαρίων φυλικού οξέος την ημέρα. Η λήψη του φυλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει τον κίνδυνο για διαταραχές διάπλασης.

Αν η έγκυος εμφανίζει επιπλοκές από τον διαβήτη, όπως νεφροπάθεια ή προβλήματα όπως υπέρταση και αυξημένη χοληστερίνη, για τα οποία παίρνει φάρμακα, πρέπει εγκαίρως να διακοπούν όλα τα φάρμακα που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αντιυπερτασική αγωγή, αφού κρίνεται απαραίτητη η διακοπή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και των στατινών. Η κύηση με προϋπάρχων σακχαρώδη διαβήτη αντενδείκνυται όταν υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μη ρυθμιζόμενη υπέρταση και ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Είναι απαραίτητο επίσης ένα πρόγραμμα σωστής διατροφής που θα βοηθήσει στον έλεγχο του σακχάρου, με σύνθεση 35-45% υδατάνθρακες, 20-25% πρωτεΐνες και 30-40% λίπος.

Η τακτική άσκηση μπορεί να συμβάλλει θετικά στον έλεγχο του σακχάρου. Συστήνεται ένα ήπιο πρόγραμμα άσκησης και στην κύηση, αν δεν υπάρχουν επιπλοκές, γύρω στα 30 λεπτά 3-4 φορές την εβδομάδα.

Αν η έγκυος είναι πάνω από 35 χρονών ή έχει διαβήτη για περισσότερα από 10 χρόνια, θα πρέπει να κάνει λεπτομερή καρδιολογικό έλεγχο (με υπέρηχο καρδιάς, ηλεκτροκαρδιογράφημα και τεστ κοπώσεως) πριν την εγκυμοσύνη. Αν έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 θα πρέπει να κάνει έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και οφθαλμολογική εξέταση (βυθοσκόπηση) πριν τη εγκυμοσύνη. Αν έχει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να χρειαστεί να κάνει θεραπεία με Laser για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών στην όραση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό χάπι μόνο αν δεν εμφανίζουν καρδιαγγειακές επιπλοκές ή μικροαγγειοπάθεια.

Ο τοκετός σε κύηση με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να γίνει κοιλικά, αφού ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι απόλυτη ένδειξη για καισαρική τομή. Αμέσως μετά τον τοκετό απαιτείται αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος ινσουλίνης. Ο θηλασμός είναι επιθυμητός.

### **3.11 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Ο διαβήτης της κύησης είναι συχνός και συμβαίνει σε 4-8 % των κυήσεων. Κάθε έγκυος μπορεί να παρουσιάσει διαβήτη κύησης αλλά μερικές γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο. Η συχνότητα του συγκεκριμένου τύπου σακχαρώδη διαβήτη διαρκώς αυξάνεται καθώς η τεκνοποίηση μετατοπίζεται όλο και περισσότερο προς την τέταρτη δεκαετία της ζωής και έχει αλλάξει ο τρόπος ζωής.

#### **3.11.1 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΤΡΕΧΟΥΝ Η ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Το αυξημένο σάκχαρο στις γυναίκες με διαβήτη κύησης μπορεί να επηρεάσει και τη μητέρα αλλά και το μωρό. Οι πιο σημαντικές επιπτώσεις στο έμβρυο είναι:

- ✚ Μεγάλη αύξηση του βάρους του. Η γλυκόζη περνά ελεύθερα τον πλακούντα αλλά όχι η ινσουλίνη της μητέρας. Έτσι το έμβρυο αναγκάζεται να αυξήσει την δική του παραγωγή ινσουλίνης. Αυτό οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη βάρους και εναπόθεση λίπους στο έμβρυο η οποία, αν υπερβεί κάποια όρια χαρακτηρίζεται ως έμβρυο μεγάλο για την ηλικία κύησης ή μακροσωμικό νεογνό (>4 κιλά βάρος τοκετού). Τα επίπεδα σακχάρου της μητέρας έχουν άμεση συσχέτιση με το βάρος του νεογνού.
- ✚ Τα μεγάλα έμβρυα έχουν αυξημένο κίνδυνο για τραυματισμό και ασφυξία κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού γι' αυτό και συχνά γίνεται επιλεκτική καισαρική τομή.

- ✚ Υπογλυκαιμία αμέσως μετά τη γέννηση (λόγω της υπερπαραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας του νεογνού).
- ✚ Ίκτερος και αναπνευστική δυσκολία, καρδιομυοπάθεια, χαμηλό ασβέστιο και μαγνήσιο αν ο διαβήτης είναι ανεξέλεγκτος.
- ✚ Αυξημένη συχνότητα εμβρυικού θανάτου.
- ✚ Αυξημένος κίνδυνος για παιδική και εφηβική παχυσαρκία και ανάπτυξη διαβήτη στην ενήλικη ζωή.

Οι πιο σημαντικές επιπτώσεις για τη μητέρα είναι:

- ✚ Δυστοκία (δύσκολος τοκετός με αυξημένη συχνότητα τραυματισμού του νεογνού) ή ανάγκη για καισαρική τομή λόγω του μεγάλου μεγέθους του νεογνού.
- ✚ Πρόωρος τοκετός.
- ✚ Προεκλαμψία (αυξημένη αρτηριακή πίεση και κυκλοφορικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της κύησης).
- ✚ Αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη διαβήτη σε μεγαλύτερη ηλικία.

### **3.11.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ**

Πρωταρχικά θα πρέπει να ακολουθηθεί ένα διατροφικό πλάνο έτσι ώστε οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου να είναι:

Γλυκόζη νηστείας και προγευματική: 70-95 mg/dl

1 ώρα μεταγευματικά: 90-130 mg/dl

2 ώρες μεταγευματικά: 80-120 mg/dl

Πρέπει να ακολουθηθεί μια διατροφή με ελεγχόμενη ποσότητα υδατανθράκων. Όταν δεν υπάρχει μαιευτική αντένδειξη, η διατροφική αγωγή μπορεί να συνδυαστεί και με σωματική δραστηριότητα, καθώς συμβάλλει στη βελτίωση και διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Ακόμα και 20 λεπτά περπάτημα μετά από κάθε

γεύμα μπορεί να βοηθήσουν σημαντικά στην ελάττωση των επιπέδων του σακχάρου.

Απαραίτητος είναι ο καθημερινός αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος.

Όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι με το διατροφικό πλάνο και τη σωματική δραστηριότητα ή το υπερηχογράφημα του εμβρύου αναδεικνύει μακροσωμία, τότε στο θεραπευτικό σχήμα προστίθεται και η ινσουλίνη. Ως θεραπευτική επιλογή υπάρχει και η χρήση μετφορμίνης. Η μετφορμίνη είναι το φάρμακο επιλογής για υπέρβαρες ή παχύσαρκες έγκυες.

Ο διαβήτης κύησης δεν αποτελεί ένδειξη για καισαρική τομή. Σε καισαρική τομή οδηγούμαστε αν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου υπερβαίνει τα 4,5 κιλά.

Οι λεχωίδες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάσουν.

### **3.12 ΤΟΚΕΤΟΣ**

Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου τερματισμού μιας κύησης που επιπλέκεται με ΣΔ σχετίζεται άμεσα με την ωριμότητα του εμβρύου, υπό την προϋπόθεση ότι ο διαβήτης ρυθμίζεται ικανοποιητικά και ότι οι βιοχημικές και βιοφυσικές δοκιμασίες παρακολούθησης του εμβρύου είναι φυσιολογικές. Οι παράγοντες που επηρεάζουν και καθορίζουν το χρόνο τερματισμού μιας κύησης που επιπλέκεται με διαβήτη διαχωρίζονται στους μητρικούς παράγοντες και τους εμβρυικούς παράγοντες.

Μητρικοί παράγοντες	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ρύθμιση Σακχαρώδη Διαβήτη</li><li>2. Αγγειακές επιπλοκές</li><li>3. Κατάσταση τραχήλου της μήτρας</li></ol>
---------------------	--

	<p>4. Μαιευτικό ιστορικό</p> <p>5. Επιθυμία της μητέρας</p>
Εμβρυικοί παράγοντες	<p>1. Εκτίμηση της πνευμονικής ωριμότητας</p> <p>2. Εκτίμηση του βάρους του εμβρύου</p> <p>3. Υποψία εμβρυικής δυσφορίας</p> <p>4. Παρουσία συγγενών ανωμαλιών εμβρύου</p>

Ο καθορισμός του σωστού χρόνου του τοκετού στις διαβητικές έγκυες αποτελεί βασικό παράγοντα για την επιβίωση του εμβρύου. Στο παρελθόν ήταν σχεδόν καθιερωμένο οι διαβητικές γυναίκες να γεννούν πριν από το τέλος της εγκυμοσύνης και πολλές γεννούσαν μεταξύ της 35<sup>ης</sup> και της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας της εγκυμοσύνης ή και νωρίτερα, όταν παρουσίαζαν σοβαρές επιπλοκές (κατηγορίες D, E, F και R κατά White). Αυτό βέβαια επέφερε μείωση στον αριθμό των νεογνών, που πέθαιναν από τη νόσο της υαλίνης μεμβράνης, σε ποσοστό τριπλάσιο από εκείνο των ενδομήτριων θανάτων στις διαβητικές που δεν γέννησαν πρόωρα. Αυτά τα δεδομένα επέβαλαν την καθιέρωση της στενής παρακολούθησης της κατάστασης του εμβρύου, καθιστώντας έτσι δυνατή τη συνέχιση της εγκυμοσύνης μέχρι και την 38<sup>η</sup> εβδομάδα και ορισμένες φορές μέχρι το τέλος της. Οι περιπτώσεις διαβήτη κύησης είναι πιο ακίνδυνο να αφεθούν να γεννήσουν με αυτόματο τοκετό στο τέλος της κύησης. Στις γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 χωρίς επιπλοκές, προτείνεται ο εκλεκτικός τοκετός είτε με πρόκληση είτε με καισαρική τομή (αν υπάρχουν ενδείξεις) μεταξύ 37<sup>+0</sup> και 38<sup>+6</sup> εβδομάδων κύησης. Στην περίπτωση που



υπάρχουν μεταβολικές, μητρικές ή εμβρυικές επιπλοκές, διενεργείται τοκετός πριν τις 37<sup>+0</sup> εβδομάδες.<sup>163</sup>

Στις γυναίκες με ΣΔΚ προτείνεται ο εκλεκτικός τοκετός όχι αργότερα από τις 40<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης, είτε με πρόκληση είτε με καισαρική τομή (αν υπάρχουν ενδείξεις) σε περίπτωση που δεν έχει περατωθεί μέχρι τότε η κύηση. Εκλεκτικός τοκετός διενεργείται πριν τις 40<sup>+6</sup> εβδομάδες σε γυναίκες με ΣΔΚ, αν υπάρχουν μητρικές ή εμβρυικές επιπλοκές. Ο ΣΔ από μόνος του δεν μπορεί να θεωρηθεί αντένδειξη για κοιλιακό τοκετό μετά από προηγηθείσα καισαρική τομή (VBAC).<sup>163</sup>

Σχετικά με τους εμβρυικούς παράγοντες που καθορίζουν το χρόνο πρόκλησης του τοκετού, ο σημαντικότερος είναι εκείνος που αναφέρεται στην πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου. Από τις δοκιμασίες παρακολούθησης του εμβρύου η πλέον εύχρηστη είναι η καρδιοτοκογραφική δοκιμασία ηρεμίας (non stress test, NST). Το NST πρέπει να γίνεται στις διαβητικές εγκύους από την 32<sup>η</sup> εβδομάδα και κάθε εβδομάδα. Σε ασθενείς με υπέρταση και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης πρέπει να γίνεται δύο φορές την εβδομάδα.

Η αναστολή του πρόωρου τοκετού και των πρόωρων συσπάσεων της μήτρας αποτελούν ένα ακόμη πρόβλημα για τη διαβητική έγκυο, γιατί η χρήση των β2 - συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων (Terbutaline, Ritodrine) θέλει πολύ προσοχή στις διαβητικές έγκυες. Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά επιδεινώνουν τον ΣΔ, γιατί προκαλούν επιτάχυνση της λιπόλυσης και γλυκογονόλυσης. Από τη χορήγηση τους μπορεί να προκληθεί μέχρι και διαβητική κετοξέωση. Το ίδιο ισχύει και για τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται για την επιτάχυνση της ωριμότητας των πνευμόνων. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι τα κορτικοστεροειδή είναι δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς την απελευθέρωση της ινσουλίνης από το έμβρυο και να επιφέρουν εκφύλιση στα νησίδια του παγκρέατος του εμβρύου. Έχει προταθεί, αντί των κορτικοειδών, να χορηγείται μέσα στο αμνιακό υγρό 250μg L-θυροξίνης με

πολύ καλά αποτελέσματα. Για τους παραπάνω λόγους, επιβάλλεται η σωστή εκτίμηση των κινδύνων, πριν δοθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και κορτιζόνη στη διαβητική έγκυο. Αν αποφασιστεί η χορήγηση τους απαιτούνται μεγάλες δόσεις καλίου για την αποφυγή υποκαλιαιμίας.<sup>160</sup> Εναλλακτικά σε πρόωρη έναρξη τοκετού συστήθηκε η χρήση atosiban (Tractocile) που, όμως, έχει ως πιθανή παρενέργεια την υπεργλυκαιμία.

Όταν αποφασιστεί ο τοκετός από την κολπική οδό, θα πρέπει να υπολογιστεί προσεκτικά η διαδικασία και να ληφθεί πρόνοια για πιθανή δυστοκία. Απαιτείται ο συνεχής καρδιοτοκογραφικός έλεγχος και ο νεογνολόγος πρέπει να παρευρίσκεται στον τοκετό. Η διάρκεια του τοκετού και η εξέλιξη του θα επηρεαστούν δυσμενώς, όταν διαπιστωθεί μόνιμη ταχυκαρδία στο καρδιοτοκογράφημα, απώλεια της διαφοροποίησης ή όψιμες επιβραδύνσεις στον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό.

Μεγάλη σημασία στη διάρκεια του τοκετού έχει ο καλός έλεγχος των επιπέδων του σακχάρου του αίματος της μητέρας (σκοπός είναι να διατηρηθούν οπωσδήποτε κάτω από 200mg/100ml), πιθανότατα σε συνεργασία με διαβητολόγο. Είναι απαραίτητο να διατηρούνται σε ορισμένα επίπεδα οι τιμές του σακχάρου γιατί καταστάσεις υπεργλυκαιμίας της επιτόκου καταλήγουν σε βαριά νεογνική υπογλυκαιμία. Έτσι, φαίνεται ότι όταν οι τιμές του σακχάρου της γυναίκας είναι πάνω από 90mg/dL κατά τη διάρκεια του τοκετού, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπογλυκαιμία του εμβρύου. Γι' αυτό, λοιπόν, τα επίπεδα του σακχάρου της μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 70-90mg/Dl (4-7 mmol/litre).<sup>163</sup>

Το πρωί του προγραμματισμένου φυσιολογικού τοκετού ή της καισαρικής, δεν χορηγείται η πρωινή δόση της ινσουλίνης, αλλά τίθεται ορός γλυκόζης 5% σε ρυθμό 40 σταγόνων ανά λεπτό με παράλληλη συνεχή έγχυση ινσουλίνης (ταχείας δράσης), αναλόγως με τα επίπεδα του σακχάρου αίματος (τριχοειδικό), τα οποία υπολογίζονται ανά ώρα με μετρητή. Σε καλά

ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, μία μονάδα ινσουλίνης ανά ώρα και 3-6g γλυκόζης ανά ώρα αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις, έτσι ώστε τα επίπεδα του σακχάρου να διατηρούνται μεταξύ 70-90mg/dL. Η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη είναι λιγότερο απότομη όταν γίνεται καισαρική τομή, γιατί παρεμβάλλεται το χειρουργικό stress. Στις περιπτώσεις καισαρικής τομής, η ινσουλίνη χορηγείται είτε με αντλία ή μέσα σε ορούς γλυκόζης 5% όπου προστίθενται και ηλεκτρολύτες.

Η διαδικασία του τοκετού γίνεται κάτω από συνεχή καρδιοτοκογραφικό έλεγχο για την έγκαιρη ανίχνευση της δυσφορίας του εμβρύου. Σημεία πιθανής εμβρυϊκής δυσφορίας είναι η μη μεταβλητότητα του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού στο N.S.T, οι όψιμες (μετά την ακμή της συστολής της μήτρας) επιβραδύνσεις (καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 15 παλμούς σε σχέση με τη βασική συχνότητα και διάρκειας μεγαλύτερης από 15 δευτερόλεπτα) και η μόνιμη ταχυκαρδία (η φυσιολογική καρδιακή συχνότητα του εμβρύου είναι 110-150 παλμοί/λεπτό. Αμέσως μετά τη γέννηση, το νεογνό παραδίδεται στο νεογνολόγο που πρέπει να είναι παρών εκείνη την πολύ κρίσιμη περίοδο. Η προγραμματισμένη καισαρική τομή πρέπει να προτιμάται αν το υπολογιζόμενο εμβρυϊκό βάρος ξεπερνά τα 4500g.<sup>164</sup>

Ο καλά ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό, δεδομένου ότι μπορεί να μειώσει τον μελλοντικό κίνδυνο διαβήτη για τη μητέρα και ενδεχομένως για το μωρό. Επίσης, ενδέχεται να βοηθάει στην απώλεια βάρους της μητέρας μετά τον τοκετό.

### **3.13 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ**

Ως περιγεννητική περίοδος ορίζεται το διάστημα από την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης έως και την 1<sup>η</sup> εβδομάδα της ζωής. Ως περιγεννητική θνησιμότητα ορίζουμε τον αριθμό των θανάτων στο χρονικό αυτό διάστημα ανά χίλιες

γεννήσεις. Η περιγεννητική θνησιμότητα αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη της επάρκειας, ποσοτικής και ποιοτικής, των μαιευτικών και παιδιατρικών υπηρεσιών και κατ'επέκταση των υπηρεσιών υγείας συνολικά, καθότι η φροντίδα του ευαίσθητου ζεύγους μητέρας - παιδιού αποτελεί πρωταρχικό μέλημα κάθε χώρας. Εξίσου όμως κρίσιμη και σημαντική περίοδος για την ανάπτυξη του εμβρύου και κατά συνέπεια την καλή υγεία του μελλοντικού νεογνού, αποτελεί η περίοδος πριν την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Και τούτο διότι στη φάση αυτή της εμβρυϊκής ανάπτυξης, και κυρίως τις πρώτες 12 εβδομάδες επιτελείται η δημιουργία των οργάνων δηλαδή η οργανογένεση, βλαπτικοί παράγοντες δε που θα δράσουν στο στάδιο αυτό μπορεί να έχουν δυνητικά καταστρεπτικές συνέπειες, τόσο στην οργανογένεση και στην διάπλαση του εμβρύου, όσο και την μετέπειτα ζωή του παιδιού, του ενήλικα και πιθανόν και των απογόνων αυτού.<sup>166</sup>

Η περιγεννητική θνησιμότητα είναι η τυποποιημένη μέθοδος για την εκτίμηση των ανεπιθύμητων επιπλοκών της διαβητικής μητέρας. Τα επίπεδα της αυξημένης γλυκόζης αίματος συσχετίζονται με την συχνότητα της απώλειας του εμβρύου. Η περιγεννητική θνησιμότητα των παιδιών των διαβητικών μητέρων έχει μειωθεί πολύ σημαντικά (π.χ. Μεγάλη Βρετανία το 1980, 14/1000 γεννήσεις).

Η περιγεννητική θνησιμότητα πολύ συχνά σχετίζεται με το φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της διαβητικής μητέρας. Η υπογλυκαιμία μειώνει την πλακουντιακή ροή αίματος, ευνοώντας τον αναερόβιο μεταβολισμό και προκαλώντας τον εμβρυϊκό θάνατο, λόγω αυξημένης παραγωγής γαλακτικού οξέος και οξέωση. Άλλη αιτία εμβρυϊκού θανάτου είναι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, που αποτελούν το 1/3 της περιγεννητικής θνησιμότητας. Επομένως η σωστή παρακολούθηση, η φροντίδα της διαβητικής εγκύου και η ανάπτυξη των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών έχουν μειώσει κατά πολύ την περιγεννητική και νεογνική

θνησιμότητα. Η κύρια αιτία νεογνικής θνησιμότητας είναι οι θανατηφόρες μορφές των συγγενών ανωμαλιών.<sup>166</sup>

### **3.14 ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ**

Σχεδόν όλες οι γυναίκες ( $\geq 90\%$ ) με ΣΔΚ έχουν φυσιολογικά γλυκαιμικά επίπεδα μετά τη γέννα. Ωστόσο, κινδυνεύουν από επαναλαμβανόμενο ΣΔΚ, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Το 1/3 - 2/3 των γυναικών με ΣΔΚ θα έχουν διαβήτη κύησης σε επόμενη εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες που έχουν υποτροπή τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν υψηλότερο αριθμό γεννήσεων και μεγαλύτερη αύξηση βάρους μεταξύ τις εγκυμοσύνες τους σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφανίζουν πάλι ΣΔΚ. Το αυξημένο βάρος γέννησης και το αυξημένο βάρος της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη, έχουν επίσης συσχετιστεί με υποτροπιάζοντα ΣΔΚ. Όσον αφορά τους μακροπρόθεσμους κινδύνους, το 20% των γυναικών με διαβήτη κύησης έχουν μειωμένη ανοχή γλυκόζης κατά το αρχικό διάστημα μετά τον τοκετό. Η επίπτωση εμφάνισης διαβήτη μελλοντικά κυμαίνεται από 2, 6% έως 70%, με τη μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την εγκυμοσύνη με το διαβήτη κύησης, και σταθεροποίηση του κινδύνου μετά από δέκα χρόνια. Η περιφέρεια της μέσης και ο ΔΜΣ είναι τα ισχυρότερα ανθρωπομετρικά στοιχεία που σχετίζονται με την ανάπτυξη του Διαβήτη τύπου 2 σε γυναίκες με ΣΔΚ. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 αναπτύσσεται στο 50-75% των παχύσαρκων γυναικών με ιστορικό ΣΔΚ, σε αντίθεση με <25% των γυναικών με ΣΔΚ που επιτυγχάνουν ιδανικό σωματικό βάρος μετά τη γέννα.<sup>165</sup>

Η υπογλυκαιμική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως μετά τη γέννηση στις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με ΣΔΚ. Η γλυκόζη του αίματος θα πρέπει να ελέγχεται για να αποκλειστεί η εμμένουσα υπεργλυκαιμία, και θα πρέπει να τους υπενθυμίζονται τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας.<sup>163</sup> Οι γυναίκες με ΣΔ

κύησης αμέσως μετά τον τοκετό θα πρέπει να ελέγχουν τις τιμές γλυκόζης. Η γλυκόζη νηστείας θα πρέπει να είναι <110mg/dl, ενώ μια ώρα μεταγευματικά <140mg/dl. Εφόσον συμβαίνει αυτό, η μητέρα ακολουθεί για όλο το διάστημα της λοχείας κανονική διατροφή συνεχίζοντας όμως τις μετρήσεις.

Πρέπει να παρέχονται συμβουλές για τον τρόπο ζωής (διατροφή και άσκηση, έλεγχος βάρους και μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας [αλλά όχι δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT)] κατά τη διάρκεια των επόμενων έξι εβδομάδων μετά τη γέννηση, και ετησίως στη συνέχεια. Χρήσιμη είναι η παροχή πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ σε μελλοντικές εγκυμοσύνες, προσυμπτωματικός έλεγχος για τον Διαβήτη όταν προβλέπονται μελλοντικές εγκυμοσύνης, και η αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή μιας OGTT σε μελλοντική εγκυμοσύνη.

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

Εικόνα 55. Έλεγχος της εγκύου με ΣΔΚ μετά τον τοκετό. Παρακολούθηση του μεταβολισμού της γλυκόζης μετά από διαβήτη κύησης (ΣΔΚ διατροφή και μεταβολισμός – Μπακατσέλος Σπύρος, 2014)

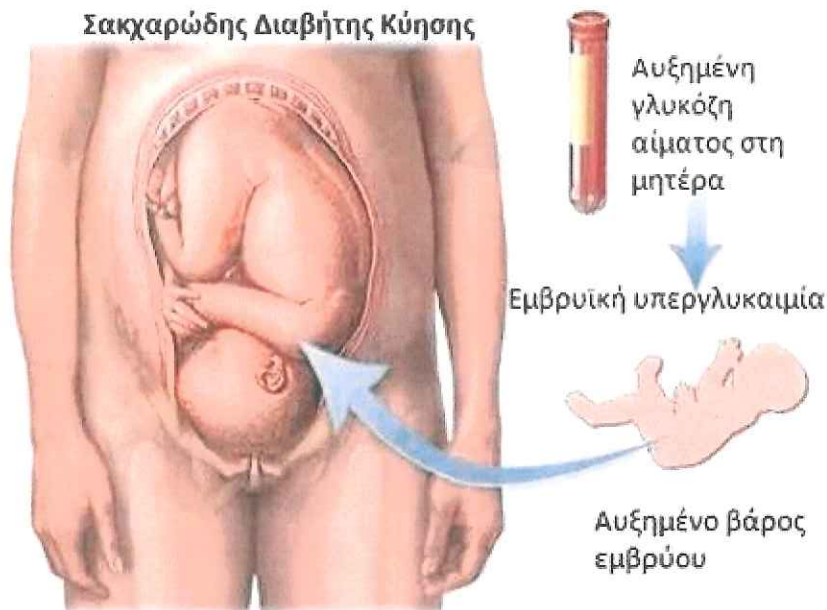
### 3.15 ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Το νεογέννητο της διαβητικής μητέρας μπορεί να εμφανίσει επιπλοκές. Γενικά, ο θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται σε κάθε περίπτωση αφού μπορεί να ελαττώσει τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη της μητέρας και να βοηθήσει το νεογνό.

Παρά το μεγαλύτερο μέγεθος και βάρος τους, τα νεογνά των διαβητικών μητέρων, είναι ουσιαστικά ανώριμα για την ηλικία κύησης, μια ανωριμότητα που εκδηλώνεται κυρίως με την υπολειπόμενη πνευμονική τους ωρίμανση. Τα παιδιά αυτά έχουν χαρακτηριστικό στρογγυλό πρόσωπο, με πληθωρικότητα που οφείλεται στην αυξημένη εναπόθεση υποδόριου λίπους αλλά παράλληλα εμφανίζουν και υπερτροφία ορισμένων οργάνων όπως του ήπατος και της καρδιάς. Κυρίως στις διαβητικές μητέρες με σοβαρές αγγειακές βλάβες λόγω του διαβήτη μπορεί να παρατηρηθεί υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη των εμβρύων.

Μακροσωμία εμβρύου ορίζεται το βάρος γέννησης πάνω από 4000gr, πάνω από την 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση ή πάνω από 2 SD από το μέσο βάρος γέννησης, προσαρμοσμένο στην ηλικία κύησης και στο φύλο. Στην μελέτη CEMACH βρέθηκε ότι 21% των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες που έπασχαν από Σ.Δ, είχαν βάρος γέννησης >4000gr, ενώ στον γενικό πληθυσμό το ποσοστό ήταν 11%. Επίσης, πάνω από το 1% των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με Σ.Δ είχαν βάρος γέννησης <1000gr σε σύγκριση με το 0.5% στο γενικό πληθυσμό. Στενή σχέση έχει παρατηρηθεί ανάμεσα στο βάρος γέννησης, την συγκέντρωση ινσουλίνης στον ομφάλιο λώρο, την συγκέντρωση ερυθροποιητίνης στο αμνιακό υγρό, με συνέπεια όσο μεγαλύτερο είναι το έμβρυο τόσο να αυξάνεται ο κίνδυνος εμβρυϊκής υποξίας. Η αυξημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη μπορεί να ξεκινήσει από τις 18 εβδομάδες κύησης. Η μακροσωμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου όταν υπάρχει παρουσία αλλά όχι όταν υπάρχει απουσία μητρικού Σ.Δ.<sup>167</sup>





Εικόνα 56. Μακροσωμία εμβρύου (ΣΔΚ – in the nucleus, 2005)

Τα νεογνά διαβητικών μητέρων παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα διάφορων επιπλοκών που παρατηρούνται στη πρώτη νεογνική περίοδο, για αυτό και είναι απαραίτητη η παρουσία του νεογνολόγου για την παραλαβή και φροντίδα του νεογνού αμέσως μετά τον τοκετό. Το νεογνό μετά την εξέταση από τον νεογνολόγο τοποθετείται για δύο 24ωρα σε θερμοκοιτίδα και παρακολουθείται εντατικά για πιθανό αναπνευστικό πρόβλημα, υπογλυκαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, πολυκυτταραιμία, υπασβεστιαιμία και πιθανές εκδηλώσεις συγγενούς διαμαρτίας.<sup>168</sup>

### **3.15.1 Σοβαρά κλινικά προβλήματα του νεογέννητου της διαβητικής μητέρας**

Τα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω προωρότητας, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας,



μεταβολικών διαταραχών και συγγενών ανωμαλιών. Η καλή ρύθμιση του σακχάρου όμως φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά.

### **3.15.1.1 Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας**

Σε κυήσεις με ΣΔ, το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας εμφανίζεται μέχρι και 6 φορές συχνότερα σε σχέση με τις κυήσεις χωρίς ΣΔ. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι και ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος. Η επικρατέστερη όμως άποψη θεωρεί ότι η υπερινσουλιαιμία του εμβρύου εμποδίζει την επαγωγή σύνθεσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα από την κορτιζόνη και συνεπώς την ωρίμανση των πνευμόνων. Επομένως κρίνεται απαραίτητη η επιβεβαίωση της πνευμονικής ωριμότητας σε περίπτωση προγραμματισμένου τοκετού. Το σύνδρομο σχετίζεται με τη μειωμένη πνευμονική ωριμότητα του νεογνού και μπορεί να καταλήξει σε θάνατο. Η συχνότητα του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας φαίνεται να επηρεάζεται από το χρόνο του τοκετού, από τη σοβαρότητα του ΣΔ και τη ρύθμισή του, την υπερινσουλιαιμία του εμβρύου αλλά και από τον τρόπο του τοκετού.<sup>170</sup>

Η υπεργλυκαιμία της μητέρας συνεπάγεται εμβρυική υπεργλυκαιμία που καταλήγει σε υπερπλασία των β-κυττάρων του παγκρέατος και υπερινσουλιαιμία. Φαίνεται λοιπόν ότι η υπερινσουλιαιμία ανταγωνίζεται τη δράση της κορτιζόλης πάνω στη σύνθεση της λεκιθίνης που είναι απαραίτητη στην ανάπτυξη της πνευμονικής ωριμότητας. Η συχνότητα του συνδρόμου παρά τη θεαματική μείωση που σημειώθηκε εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα και συχνότερα προβλήματα των νεογνών των διαβητικών μητέρων.<sup>169</sup>

### **3.15.1.2 Διαταραχές της γλυκόζης**

Το έμβρυο έχει υψηλές ενεργειακές ανάγκες κατά την ενδομήτρια ζωή. Αμέσως μετά τη γέννηση, το κρύο περιβάλλον, το έργο της αναπνοής και η μυϊκή δραστηριότητα προκαλούν αύξηση των ενεργειακών τους απαιτήσεων. Το νεογνό πρέπει να χρησιμοποιήσει τα αποθηκευμένα «καύσιμα», ώστε να διατηρήσει σε φυσιολογικά επίπεδα τη γλυκόζη στο αίμα. Τα τελειόμηνα νεογνά έχουν υψηλά αποθέματα ενέργειας, ικανά να καλύψουν τις μεταβολικές τους ανάγκες τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση. Στα πρόωρα και στα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, στα νεογνά διαβητικής μητέρας, σε νεογνά με χρόνια εμβρυϊκή υποξία ή οξύ περιγεννητικό στρες, τα ενεργειακά αποθέματα επηρεάζονται δυσμενώς, με αποτέλεσμα διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και εμφάνιση κυρίως υπογλυκαιμίας. Η τιμή της γλυκόζης αίματος στο νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση είναι ίση με 60-70% της γλυκόζης της μητέρας. Στα φυσιολογικά νεογνά, η τιμή πέφτει 1-2 ώρες μετά τον τοκετό, σταθεροποιείται στο ελάχιστο 40-45mg/dl και αυξάνεται τις επόμενες 6 ώρες στο 50-60mg/dl.

### **3.15.1.3 Υπογλυκαιμία**

Ως υπογλυκαιμία ορίζεται η πτώση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον ορό κάτω από 40mg/dl για τα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Διακρίνεται σε παροδική και εμμένουσα υπογλυκαιμία. Στην παροδική υπογλυκαιμία τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης διαρκούν για μικρό χρονικό διάστημα και είναι συνήθως αποτέλεσμα των αλλαγών στο μεταβολικό περιβάλλον από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή. Αντίθετα, η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία αποτελεί συνήθως εκδήλωση ενδογενών διαταραχών του μεταβολισμού ή συνδρόμων. Πολλά από αυτά τα σύνδρομα συνεχίζουν και

κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. Απαιτείται αντιμετώπιση με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης για πολλές ημέρες σε υψηλούς ρυθμούς έγχυσης και ενίοτε φαρμακολογική παρέμβαση. Το νεογνό χρησιμοποιεί κυρίως τη γλυκόζη ως πηγή ενέργειας. Η διατήρησή της σε φυσιολογικά επίπεδα έχει μεγάλη σημασία γιατί αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας για τη λειτουργία του εγκεφάλου, ώστε τόσο η υπογλυκαιμία όσο και η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή εγκεφαλική βλάβη.<sup>171</sup>

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι κλινικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας.

Παθολογικό κλάμα	Υποθερμία	Λήθαργος ή κώμα
Άπνοια, κυάνωση	Υποτονία	Σπασμοί
Δυσκολία στη σίτιση	Ευερεθιστότητα	Εφίδρωση
Γογγυσμός ή ταχύπνοια	Τρόμος	Ταχυκαρδία

Ο αρχικός έλεγχος της γλυκόζης γίνεται σε μία ώρα από την γέννηση και όχι νωρίτερα λόγω παρουσίας γλυκόζης της μητέρας. Στη συνέχεια κάθε 2-4 ώρες, μέχρι να βεβαιωθούμε ότι η τιμή της γλυκόζης διατηρείται στα φυσιολογικά επίπεδα και η κλινική κατάσταση του νεογνού είναι σταθερή.

<b>Νεογνά σε υψηλό κίνδυνο για υπογλυκαιμία</b>
✓ Πρόωρα και υπέρωριμα
✓ Μικρά για την ηλικία κύησης (SGA)
✓ Μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA)
✓ Νεογνά διαβητικής μητέρας
✓ Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, πολυκυτταραιμία, αιμόλυση
✓ Νεογνά σε σηψαιμία, υποθερμία
✓ Νεογνά μητέρων που έλαβαν συμπαθητικομημητικά φάρμακα

#### **3.15.1.4 Υπασβεστιαίμια**

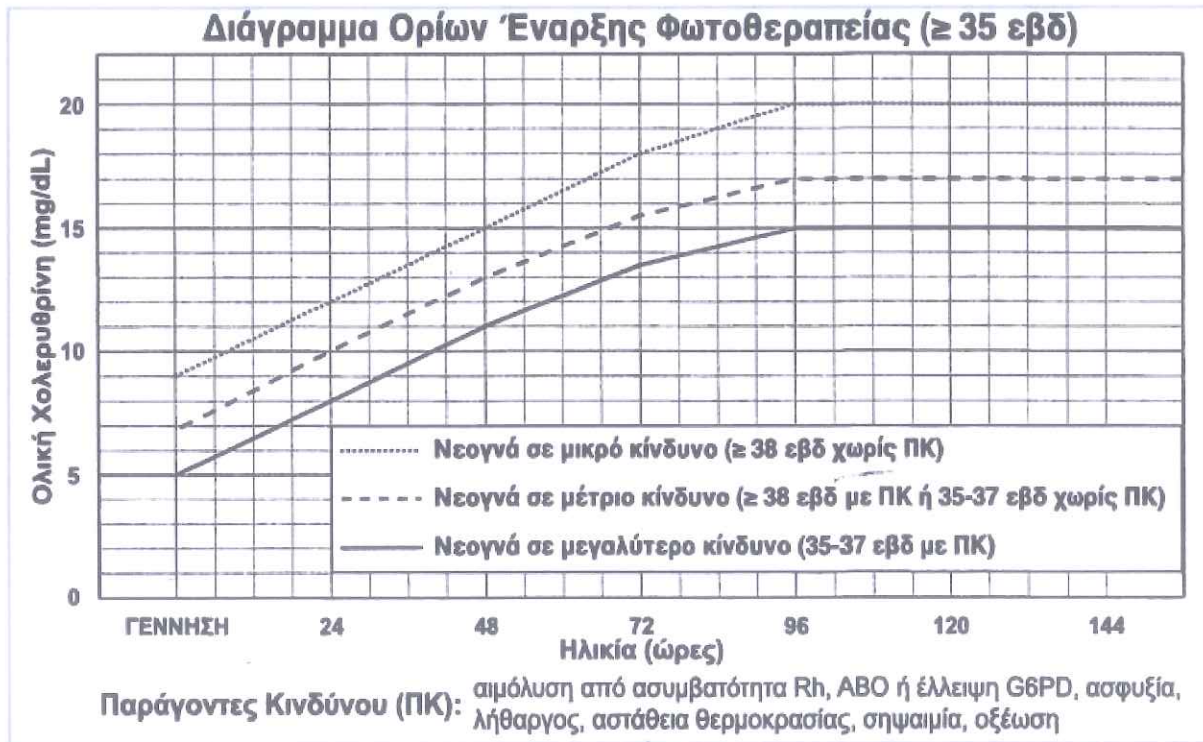
Τα σχετικά αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα της διαβητικής εγκύου μεταφέρονται στην κυκλοφορία του εμβρύου και επηρεάζουν ανασταλτικά τη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων του. Επομένως, η διακοπή της μητρικής παροχής ασβεστίου μετά τον τοκετό, μπορεί να συνεπάγεται νεογνική υπασβεστιαίμια. Η υπασβεστιαίμια μαζί με την υπογλυκαιμία είναι οι κυριότερες αιτίες της αυξημένης νευρομυϊκής δραστηριότητας που παρουσιάζουν τα νεογνά των διαβητικών μητέρων. Η προωρότητα του νεογνού και η συνοδός υπομαγνησισαίμια συμβάλλουν στην εμφάνιση υπασβεστιαίας.<sup>172</sup>

#### **3.15.1.5 Πολυκυτταραιμία και Υπερχολερυθριναιμία**

Η πολυκυτταραιμία και η υπερχολερυθριναιμία αποδόθηκαν στην αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης που παρατηρείται στα νεογνά των διαβητικών μητέρων. Με βάση αυτή την ερμηνεία η παρουσία τους αναμένεται κυρίως στις κατηγορίες D, F και R κατά White. Παρατηρείται λοιπόν αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η τιμή του αιματοκρίτη είναι συχνά σημαντικά μεγαλύτερη από 60%. Η φυσιολογική αιμόλυση που παρατηρείται στις πρώτες ημέρες της ζωής του νεογνού έχει ως συνέπεια αυξημένο ποσό αιμόλυσης, λόγω πολυκυτταραιμίας και επομένως υπερχολερυθριναιμία.<sup>173</sup>



Εικόνα 57. Φωτοθεραπεία (apothetirio.teiep.gr, 2019)



Εικόνα 58. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον ίκτερο(Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της υπερχολερυθριναιμίας σε νεογνά με ηλικία κύησης >=35 εβδομάδων, 2017)

### **3.15.1.6 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια**

Επίσης, τα νεογνά αυτά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Στη μορφή αυτή της καρδιομυοπάθειας η πιο σημαντική ανατομική αλλαγή είναι η πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.<sup>174,177</sup>

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν ως ενήλικες δυσανοχή γλυκόζης, διαβήτη, υπέρταση και παχυσαρκία. Είναι γνωστό, ότι στα άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, εκτός από την ηλικία και το βάρος σώματος σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου παίζει και η γενετική προδιάθεση. Παρόλα αυτά έχει πλέον αποδειχτεί ότι το παθολογικό ενδομήτριο μεταβολικό περιβάλλον του ΣΔ κύησης, με την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναίμια, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των παγκρεατικών β-κυττάρων και του λιπώδους ιστού, οδηγώντας σε οριστική τροποποίηση του μεταβολισμού της γλυκόζης και μελλοντική παχυσαρκία.<sup>178</sup>

## **3.16 ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ – ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Όλοι γνωρίζουμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ισόβιος αγώνας επιβίωσης για τα εκατομμύρια ανθρώπους στον κόσμο, αγώνας καλής ρύθμισης, αγώνας αποφυγής των επιπλοκών ή έστω χρονικής τους μετάθεσης. Επομένως τι παραπάνω πρέπει να γνωρίζουμε και να λαμβάνουμε υπόψη όταν απέναντι μας κάθεται μια γυναίκα με διαβήτη.

Η απάντηση είναι ότι η διαβητική γυναίκα κουβαλάει μαζί της τις ιδιαιτερότητες του φύλου της που είναι τόσο κοινωνικές όσο και ιδιοσυστατικές. Καταρχήν πάσχει από μία νόσο που απαιτεί συστηματική ενασχόληση με τον εαυτό της, ενώ οι κοινωνικές απαιτήσεις του ρόλου της την τοποθετούν τελευταία στη λίστα των προτεραιοτήτων, μια λίστα που περιλαμβάνει την δουλειά, το σπίτι και την οικογένεια. Η «superwoman» της εποχής μας πρέπει να διεκπεραιώνει τους πολλαπλούς κοινωνικούς της ρόλους με επιτυχία και αν είναι διαβητική να ελέγχει με επιτυχία επίσης και τη νόσο της.

Το ταξίδι μιας γυναίκας με τον διαβήτη αποτελεί μια πρόκληση να ξεπεράσει τα όρια της, με τις ορμόνες της να αντιμάχονται τον στόχο της καλής ρύθμισης και τις κοινωνικές συνθήκες να αποτρέπουν την συστηματική ενασχόληση με τον εαυτό της. Η συνειδητοποίηση εκ μέρους του ιατρικού-μαιευτικού προσωπικού της ιδιαιτερότητας και της πολυπλοκότητας των προβλημάτων της αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την υπεύθυνη και πολυδιάστατη αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

Το ιατρικό-μαιευτικό προσωπικό που δουλεύει με διαβητικές γυναίκες πρέπει να προσπαθεί να ισορροπήσει την επιτακτική για αυτές ανάγκη υγιούς συμπεριφοράς με την ιδιαίτερη ευαισθησία των γυναικών για το σώμα και το βάρος τους. Οι γυναίκες με εντονότερα τέτοια προβλήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και ψυχιατρικά. Επαγρύπνηση, πειθώ και ευελιξία θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατά το δυνατόν ρύθμιση του διαβήτη της διαβητικής γυναίκας.

Όσον αφορά τη σχέση του διαβήτη με την σεξουαλικότητα, τα πράγματα είναι κάπως θολά, καθώς αν και η αρνητική επίδραση του ΣΔ στην σεξουαλικότητα των αντρών είναι κατοχυρωμένη γνώση, η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία πάνω στην συσχέτιση διαβήτη και γυναικείας σεξουαλικότητας είναι μικρή σε όγκο και αντιφατική. Οι περισσότερες μελέτες είναι περιγραφικές, βασίζονται σε μικρά δείγματα και στερούνται αντικειμενικών στοιχείων, κάνοντας αδύνατη

την σκιαγράφιση έστω οριστικών συμπερασμάτων. Οι πολλαπλοί κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες που εμπλέκονται στο θέμα της γυναικείας σεξουαλικής απαντητικότητας και ανταπόκρισης, συσκοτίζουν ακόμη περισσότερο το θέμα αυτό.

Υπάρχουν βέβαια και εξωτερικοί αντικειμενικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν την σεξουαλική λειτουργία της διαβητικής γυναίκας, όπως η κατάθλιψη για τη νόσο της και η αίσθηση της διαφορετικότητας της απέναντι στις υπόλοιπες γυναίκες, ο φόβος της υπογλυκαιμίας που ελλοχεύει μετά την σεξουαλική πράξη και η αρνητική εικόνα του σώματος της, ιδίως σε γυναίκες με τύπου II διαβήτη που είναι κατά πλειοψηφία παχύσαρκες.

Πολλές διαβητικές γυναίκες που προγραμματίζουν την απόκτηση παιδιών εκδηλώνουν αυξημένο άγχος σχετικά με την γονιμότητά τους. Θα πρέπει να ενημερώσουμε τις γυναίκες ότι δεν υπάρχει κανένας λόγος να θεωρούν τον εαυτό τους λιγότερο γόνιμο από μια μη διαβητική γυναίκα. Η διαβητική γυναίκα που έχει διακόψει την αντισύλληψη και επιδιώκει να συλλάβει θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένη από την μαία για την επιτακτική ανάγκη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου και για τα επακόλουθα της μη συμμόρφωσης προς τις οδηγίες της μαίας.

Η φροντίδα της γυναίκας και της οικογένειάς της σχετίζεται άμεσα με την προαγωγή της ψυχικής υγείας. Η φυσική υγεία θα πρέπει να συμπληρώνεται και από την ψυχική υγεία. Συχνά έχουν συσχετιστεί οι εμπειρίες στην περιγεννητική περίοδο με παράγοντες που επηρεάζουν την ψυχική υγεία της γυναίκας και του νεογνού.

Είναι σημαντική επίσης η αξιολόγηση καταστάσεων που υπάρχουν στο οικογενειακό και εργασιακό περιβάλλον της γυναίκας, στον κοινωνικό περίγυρο αλλά και οι διαφορές ανάμεσα σε διαφορετικούς τύπους γυναικών που καλείται να φροντίσει όπως για παράδειγμα μία γυναίκα με ΣΔ. Τα κοινωνικά πρότυπα διαφέρουν και επηρεάζουν τις επιλογές των γυναικών. Η φροντίδα της μαίας,



σχετίζεται τόσο με την πρώιμη διάγνωση όσο και με την πρόληψη έναντι ψυχολογικών διαταραχών που μπορούν να τις προκαλέσουν στρεσογόνα γεγονότα της ζωής. Τα γεγονότα αυτά είναι δυνατόν να δράσουν ως προδιαθεσικοί παράγοντες μιας διαταραχής. Χρήσιμο είναι η μαία να γνωρίζει τους παράγοντες που φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση μιας διαταραχής. Το προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό και ιδιαίτερα προηγούμενα επεισόδια κατάθλιψης. Η εγκυμοσύνη και ιδιαίτερα αν πρόκειται για την πρώτη. Η απουσία κοινωνικού υποστηρικτικού συστήματος και η έντονη εξάρτηση από τον σύζυγο καθώς και η απογοήτευση από τον εαυτό της.

Η αιτιολογία των ψυχικών διαταραχών είναι πολυπαραγοντική και εμπλέκονται σε αυτή γενετικοί, βιολογικοί και σε μικρότερο βαθμό ψυχοκοινωνικοί παράγοντες. Η Μαία, στα πλαίσια της φροντίδας της, αν αναγνωρίσει σημεία κάποιας ψυχικής διαταραχής, διακριτικά και σε συνεργασία και με την οικογένειά της πρέπει να την κατευθύνει σωστά.



Εικόνα 59. Η ψυχική υγεία της εγκύου με ΣΔ(Diabeteslife, 2019)

## 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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

Η κύηση έχει περιγραφεί ως «ένα παράθυρο στην μελλοντική υγεία μιας γυναίκας». Ο διαβήτης της κύησης αντιπροσωπεύει μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης γιατί τότε συνήθως μελετάμε για πρώτη φορά την ανοχή στη γλυκόζη μιας υγιούς γυναίκας. Αποτελεί λοιπόν ο διαβήτης της κύησης ένα «καμπανάκι» για

αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (>30%), μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου. Είναι απαραίτητος λοιπόν ο διαρκής επανέλεγχος μιας γυναίκας με ιστορικό, όχι μόνο αμέσως μετά την κύηση αλλά και σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες πριν την κύηση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2 και υπέρτασης ακόμα και αν η καμπύλη σακχάρου στην κύηση ήταν φυσιολογική. Η απώλεια βάρους και η διατήρηση φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος είναι το πρώτο βήμα για την πρόληψη. Η περίοδος της κύησης αποτελεί μια μοναδική ευκαιρία για να επέμβουμε συμβουλευτικά και θεραπευτικά και να προλάβουμε χρόνιες νόσους που έχουν σοβαρό σωματικό και ψυχικό αντίκτυπο στη ζωή μιας γυναίκας αλλά και τεράστιες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.



---

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---



Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης είναι μια μεταβολική ασθένεια που οφείλεται είτε σε διαταραχή της σύνθεσης ινσουλίνης, είτε διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης, είτε και στα δύο. Αποτελεί την κυριότερη μη μεταδοτική ασθένεια του αναπτυσσόμενου κόσμου, προκαλώντας 4.8 εκατομμύρια θανάτους και αναπηρία σε 371 χιλιάδες ανθρώπους κάθε χρόνο. Η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και η ηλικία εμφάνισης όλο ένα και γίνεται μικρότερη. Εκτιμάται ότι παγκοσμίως οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη είναι 28 εκατομμύρια. Οι πλειοψηφία αυτών πάσχουν από διαβήτη τύπου 2.

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

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





---

# **ABSTRACT**

---



Diabetes mellitus is a metabolic disease caused by either a disorder of insulin synthesis, or a disorder in the action of insulin, or both. It is the leading non-communicable disease in the developing world, causing 4.8 million deaths and disability in 371 thousand people each year. The incidence of the disease has increased in recent years and the age of onset is increasing. It is estimated that there are 28 million women of childbearing age worldwide with diabetes. Most of them suffer from type 2 diabetes.

Diabetes mellitus during pregnancy is associated with increased risk only for the mother and for the fetus and is divided into two categories: the pre-existing diabetes type I or II and gestational diabetes mellitus (GDM), which is a disorder of glucose tolerance, with onset or first recognition during pregnancy. The diagnostic approach of GDM is done into two steps and involves the detection test (screening test) and diagnostics (diagnostic test) applied to women who exceeded the set limit of glucose detection during testing.

The newborn of diabetic mothers is at increased risk for complications such as congenital malformations, spontaneous abortions, intrauterine death, macrosomia, hypoglycemia, hypocalcemia, respiratory distress, myocardial compression and jaundice. Several perinatal complications due to the effects of high levels of maternal glucose and can be avoided with the right setting at the time of conception and pregnancy. Early detection and diagnosis, systematic monitoring, maintaining good metabolic control and the identification of risk factors for mother and infant have resulted in a dramatic improvement in the prognosis of the GDM.



---

# **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Θανοπούλου Α., Δημητριάδης Γ., Μαράτου Ε., Κατσιλάμπρος Ν., Χαλβατσιώτης Π, Ράπτης Α. και συν.  
Εσωτερική Παθολογία, 2η έκδοση.  
*Π.Χ. Πασχαλίδης 2010: 660-724*
2. World Health Organization  
Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.  
*WHO - Geneva, 1999:1-33*
3. Clark M., Kumar P.  
Clinical Medicine, 8th edition.  
*Elsevier Saunders, 2012: 1001-1031*
4. Αλχανάτης Μ.  
Μάθε το Διαβήτη σου – Οι απλές αλήθειες που πρέπει ένας διαβητικός να γνωρίζει.  
*Π.Χ. Πασχαλίδης, 2007*
5. Κατσιλάμπρος Ν., Μακρυλάκης Κ.  
Σακχαρώδης διαβήτης και ποιότητα ζωής.  
*Π.Χ. Πασχαλίδης, 2005*
6. Sylvia Escott-Stump  
Nutrition and Diagnosis-related Care  
*Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012*
7. Ullah Asmat, Khan Abad and Khan Ismail  
Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review  
*Saudi Pharm J. 2016 Sep; 24(5): 547–553*
8. Kangralkar V.A., Patil S.D., Bandivadekar R.M.  
Oxidative stress and diabetes: a review.  
*Int. J. Pharm. Appl. 2010;1(1):38–45*
9. Ozougwu J.C., Obimba K.C., Belonwu C.D., Unakalamba C.B.  
The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus.  
*J. Physiol. Pathophysiol. 2013;4(4):46–57*
10. Τσατσούλης, Α., Λάσπα, Ε., Φούντας, Α.  
Σύγχρονο Εγχειρίδιο Ενδοκρινολογίας.  
*Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Αθήνα, 2015*
11. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus.  
Second Report.  
*Geneva: WHO, 1980. Technical Report Series 646*
12. World Health Organization. Diabetes Mellitus  
Report of a WHO Study Group.  
*Geneva: WHO, 1985. Technical Report Series 727*

13. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus  
Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97
14. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E.  
Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus  
*Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01): S1-S7
15. Ekoé J.-M., Zimmet P., Williams R.  
The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective.  
*International Journal of Epidemiology* 2002. 31(4): 878
16. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.  
Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030.  
*Diabetes Care* 2004. 27:1047-1053
17. Adegate E., Schattner P., Dunn E.  
An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus.  
*Annals of the New York Academy of Sciences* 2006. 1084:1-29
18. Khardori R.  
Epidemiology of type 1 diabetes mellitus.  
*Medscape* 2014 <<http://emedicine.medscape.com>> (13/08/14)
19. Martinez R.  
Prevalence of Diabetes in the World, 2013.  
<http://healthintelligence.drupalgardens.com/content/prevalence-diabetes-world-2013> (13/08/14)
20. Ανώνυμος.  
Νεότερες εξελίξεις στον σακχαρώδη διαβήτη, 2014  
Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://ygeia.tanea.gr>
21. David A. Sacks, MD, and Boyd E. Metzger, MD  
Classification of Diabetes in Pregnancy - Time to Reassess the Alphabet  
*Obstet Gynecol* 2013; 121:345-8
22. American Diabetes Association  
Standards of Medical Care in Diabetes—2014  
*Diabetes Care* 2014. Vol. 37, no. 1(S): 14-80
23. World Health Organization, International Diabetes Federation.  
Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia-Report of a WHO/IDF consultation.  
*Geneva: World Health Organization Publication Services*. 2006: 1-29
24. International Diabetes Federation.  
Risk Factors.

Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors> (13/08/14)

25. Mayo Clinic  
*Diabetes – Symptoms and Causes, 2020*
26. Frier B.M., Fisher M.  
Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας του Davidson.  
3η ελληνική έκδοση.  
*Παρισιάνος, 2009 : 797-839*
27. American Diabetes Association.  
Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019  
*Diabetes Care 2019; 42(suppl 1): S13–S28*
28. Himsworth HP.  
Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types.  
*Diabet Med 2011; 28(12):1440–1444*
29. WebMD Medical Group. Diabetes guide, 2005-2020
30. World Health Organization  
Diabetes Mellitus.  
WHO 2014
31. Smith A, Harris C.  
Type 1 Diabetes: Management Strategies  
*Am Fam Physician. 2018 Aug 1;98(3):154-162*
32. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ.  
Type 2 diabetes.  
*Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2239-2251*
33. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C.  
Risk factors for type 2 diabetes mellitus.  
*J Cardiovasc Nurs. 2002 Jan;16(2):17-23*
34. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J.  
Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends.  
*J Epidemiol Glob Health. 2020 Mar;10(1):107-111*
35. Dagogo-Jack S.  
2015 Presidential address: 75 years of battling diabetes-our global challenge.  
*Diabetes Care. 2016; 39:3–9*
36. Kolb H, Martin S  
Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes.



- BMC Med.* 2017 Jul 19;15(1):131
37. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M.  
Complications of Diabetes 2017.  
*J Diabetes Res.* 2018 Mar 11; 2018:3086167
  38. Nyenwe EA, Kitabchi AE.  
The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management.  
*Metabolism.* 2016 Apr;65(4):507-21
  39. Νικολοπούλου, Α.  
Διαβητική Κετοξέωση  
*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2011, 24(4):220-234
  40. Maletkovic J, Drexler A.  
Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state.  
*Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Dec;42(4):677-95
  41. Freeland B.  
Hypoglycemia in Diabetes Mellitus.  
*Home Healthc Now.* 2017 Sep;35(8):414-419
  42. Howard Fishbein, P.J. Palumbo  
Acute Metabolic Complications in Diabetes  
*diabetes.niddk.nih.gov, chapter 13, 2014*
  43. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G  
Lactic acidosis: an update.  
*Clin Chem Lab Med.* 2017 Mar 1;55(3):322-333
  44. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E.  
Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review.  
*Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):3-10
  45. Nesto R. W.  
Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts.  
*The American Journal of Medicine* 2004. Vol. 116, Issue 5: 11–22
  46. Kannel W.B., McGee D.L.  
Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.  
*JAMA.* 1979 .241(19):2035-8
  47. Fowler M. J.  
Microvascular and makrovascular complications of diabetes.  
*Clinical Diabetes* 2008. Vol. 26 no. 2 : 77-82
  48. Kuller L. H.  
Diabetes in America.  
2nd ed. *US: National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.* 1995: 449-456
  49. Orchard T. J, Costacou T., Kretowski A., Nesto R. W.

- Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease.  
*Diabetes Care* 2006. Vol. 29, no. 11 : 2528-2538
50. Sowers J. R.  
Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Women.  
*Arch Intern Med* 1998. 158(6):617-621
51. Air E. L., Kissela B. M.  
Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke: Epidemiology and possible mechanisms.  
*Diabetes Care* 2007. Vol. 30, no. 12: 3131-3140
52. American Diabetes Association.  
Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes.  
*Diabetes Care* 2003. Vol. 26, no. 12: 3333-3341
53. Boudina S., Abel E. D.  
Diabetic cardiomyopathy, causes and effects.  
*Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010. 11(1): 31-39
54. Barile S1, Van Cauwenberge F, Rakic JM.  
Diabetic retinopathy.  
*Rev Med Liege*. 2005 May-Jun;60(5-6):487-9
55. Fong D. S., Aiello L., Gardner T. W., King G. L., Blankenship G., Cavallerano J.D., Ferris F. L. III, Klein R. and the American Diabetes Association.  
Retinopathy in Diabetes.  
*Diabetes Care* 2004. Vol. 27, no.1(s): 84-87
56. American Diabetes Association.  
Nephropathy in Diabetes.  
*Diabetes Care* 2004. Vol. 27, no.1(s): 79-83
57. Ioannou K.  
Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis.  
*Hormones (Athens)*. 2017 Oct;16(4):351-361
58. Eastman R. C.  
Diabetes in America.  
2nd ed. US: National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995: 339-348
59. Tavakoli M, Gogas Yavuz D, Tahrani AA, Selvarajah D, Bowling FL, Fadavi H  
Diabetic Neuropathy: Current Status and Future Prospects.  
*J Diabetes Res*. 2017; 2017:5825971
60. Boulton A. J. M.  
Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations.  
*Diabetic Medicine* 1998. Vol. 15, Issue 4(s): 57-59

61. Charnogursky G, Lee H, Lopez N.  
Diabetic neuropathy.  
*Handb Clin Neurol.* 2014; 120:773-85
62. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee,  
Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P.  
Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and  
Metabolic Syndrome.  
*Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1: S10-S15
63. Karadag AS, Ozlu E, Lavery MJ.  
Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and the metabolic  
syndrome.  
*Clin Dermatol.* 2018 Jan - Feb;36(1):89-93
64. Grennan D.  
Diabetic Foot Ulcers.  
*JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):114
65. Crews RT, King AL, Yalla SV, Rosenblatt NJ  
Recent Advances and Future Opportunities to Address Challenges in  
Offloading Diabetic Feet: A Mini-Review.  
*Gerontology.* 2018;64(4):309-317
66. Diabetes UK Organisation.  
Diabetes Treatments.  
Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: [http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes/Diabetes-treatments/\(13/08/14\)](http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes/Diabetes-treatments/(13/08/14))
67. Codella R, Terruzzi I, Luzi L  
Why should people with type 1 diabetes exercise regularly?  
*Acta Diabetol.* 2017 Jul;54(7):615-630
68. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, Hill  
A, Kalsi P, Marsland N, McArdle P, Mellor D, Oliver L, Watson K.  
Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and  
management of diabetes.  
*Diabet Med.* 2018 May;35(5):541-547
69. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K.  
Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time.  
*Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jul;13(7):385-399
70. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S.  
New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2  
diabetes.  
*Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Aug;3(8):638-52
71. Gruessner AC, Gruessner RW.  
Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis.  
*Curr Opin Organ Transplant.* 2016 Aug;21(4):377-85

72. Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V  
Advances in pancreas transplantation.  
*J R Soc Med. 2016 Apr;109(4):141-6*
73. Μουτσόπουλος Χ. Μ.  
*Παθολογική Φυσιολογία. 2000*
74. The Expert Committee on the Diagnosis and classification of  
Diabetes Mellitus  
Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus.  
*Diabetes Care 2003; 26: 3160-7*
75. Τούντας Χ.Δ.  
Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία και Πράξη.  
*Εκδ. Επτάλοφος. Αθήνα: 154-156, 543-557, 572-574, 583 (1995)*
76. Jawad F, Ejaz K.  
Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology.  
*J Pak Med Assoc. 2016 Sep;66(9 Suppl 1): S5-7*
77. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M.  
Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with  
Type 2 diabetes.  
*Diabet Med. 2004 Feb;21(2):103-13*
78. International Diabetes Federation.  
*IDF Diabetes Atlas, 8th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2017*
79. Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M  
Reynolds and Mark H Vickers.  
The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus  
*Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3342*
80. Di Cianni, G.; Miccoli, R.; Volpe, L.; Lencioni, C.; Del Prato, S.  
Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational  
diabetes.  
*Diabetes Metab. Res. Rev. 2003, 19, 259-270*
81. Catalano, P.M.  
Trying to understand gestational diabetes.  
*Diabet. Med. 2014, 31, 273-281*
82. Barbour, L.A.; McCurdy, C.E.; Hernandez, T.L.; Kirwan, J.P.;  
Catalano, P.M.; Friedman, J.E.  
Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and  
gestational diabetes.  
*Diabetes Care 2007, 30(Suppl. 2), S112-S119*
83. Moses, R.G.; Wong, V.C.K.; Lambert, K.; Morris, G.J.; Gil, F.S.  
Seasonal Changes in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care 2016, 39, 1218-1221*

84. Egan, A.M.; Vellinga, A.; Harreiter, J.; Simmons, D.; Desoye, G.; Corcoy, R.; Adelantado, J.M.; Devlieger, R.; Assche, A.V.; Galjaard, S.; et al.  
Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe.  
*Diabetologia* 2017, Oct;60(10):1913-1921
85. Ryan, E.A.; O'Sullivan, M.J.; Skyler, J.S.  
Insulin Action During Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique.  
*Diabetes* 1985, 34, 380-389
86. Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al  
Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline.  
*J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98:4227-4249
87. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA et al  
Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy.  
*Diabetes Care* (2016) 39:53-54
88. Buckley BS, Harreiter J, Damm P et al  
Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review.  
*Diabet Med* (2012) 29:844-854
89. Ben-Haroush, A.; Yogeve, Y.; Hod, M.  
Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes.  
*Diabet. Med.* 2004, 21, 103-113
90. Metzger, B.E.; Buchanan, T.A.; Coustan, D.R.; de Leiva, A.; Dunger, D.B.; Hadden, D.R.; Hod, M.; Kitzmiller, J.L.; Kjos, S.L.; Oats, J.N.; et al.  
Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care* 2007, 30, S251-S260
91. Durnwald, C.  
Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome.  
*Semin. Perinatol.* 2015, 39, 254-258
92. Zhang, C.; Tobias, D.K.; Chavarro, J.E.; Bao, W.; Wang, D.; Ley, S.H.; Hu, F.B.  
Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study.  
*BMJ* 2014, 349, g5450

93. Jenum, A.K.; Mørkrid, K.; Sletner, L.; Vange, S.; Torper, J.L.; Nakstad, B.; Voldner, N.; Rognerud-Jensen, O.H.; Berntsen, S.; Mosdøl, A.; et al.  
Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: A population-based cohort study.  
*Eur. J. Endocrinol.* 2012, 166, 317–324
94. Lao, T.T.; Ho, L.-F.; Chan, B.C.P.; Leung, W.-C.  
Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care* 2006, 29, 948–949
95. Pettitt, D.J.; Jovanovic, L.  
Low Birth Weight as a Risk Factor for Gestational Diabetes, Diabetes, and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy.  
*Diabetes Care* 2007, 30, S147–S149
96. Levy, A.; Wiznitzer, A.; Holcberg, G.; Mazor, M.; Sheiner, E.  
Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery.  
*J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010, 23, 148–152
97. Bowers, K.; Tobias, D.K.; Yeung, E.; Hu, F.B.; Zhang, C.  
A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 446–453
98. Zhang, C.; Schulze, M.B.; Solomon, C.G.; Hu, F.B.  
A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus.  
*Diabetologia* 2006, 49, 2604–2613
99. Garofano, A.; Czernichow, P.; Bréant, B.  
In utero undernutrition impairs rat beta-cell development.  
*Diabetologia* 1997, 40, 1231–1234
100. Ikenasio-Thorpe, B.A.; Breier, B.H.; Vickers, M.H.; Fraser, M.  
Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression.  
*J. Endocrinol.* 2007, 193, 31–37
101. Gascho, C.L.L.; Leandro, D.M.K.; Ribeiro, E.; Silva, T.; Silva, J.C.  
Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus.  
*Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017, 39, 60–65
102. Shostrom, D.C.V.; Sun, Y.; Oleson, J.J.; Snetselaar, L.G.; Bao, W.  
History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women.  
*Front. Endocrinol.* 2017, 8, 144

103. Peters, R.K.; Kjos, S.L.; Xiang, A.; Buchanan, T.A.  
Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus.  
*Lancet Lond. Engl.* 1996, 347, 227–230
104. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM  
Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications.  
*Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):743-754
105. Byrn, M.; Penckofer, S.  
The relationship between gestational diabetes and antenatal depression.  
*J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2015, 44, 246–255
106. Schwartz, R.; Gruppuso, P.A.; Petzold, K.; Brambilla, D.; Hiilesmaa, V.; Teramo, K.A.  
Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother.  
*Diabetes Care* 1994, 17, 640–648
107. Fetita, L.-S.; Sobngwi, E.; Serradas, P.; Calvo, F.; Gautier, J.-F.  
Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring.  
*J. Clin. Endocrinol. MeTable* 2006, 91, 3718–3724
108. Esakoff, T.F.; Cheng, Y.W.; Sparks, T.N.; Caughey, A.B.  
The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus.  
*Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, 672.e1–672.e4
109. Langer, O.; Yogev, Y.; Most, O.; Xenakis, E.M.J.  
Gestational diabetes: The consequences of not treating.  
*Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 192, 989–997
110. Vohr, B.R.; Boney, C.M.  
Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome?  
*J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008, 21, 149–157
111. Tam, W.H.; Ma, R.C.W.; Ozaki, R.; Li, A.M.; Chan, M.H.M.; Yuen, L.Y.; Lao, T.T.H.; Yang, X.; Ho, C.S.; Tutino, G.E.; et al.  
In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring.  
*Diabetes Care* 2017, 40, 679–686
112. Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care* 2007;30: S251-S260
113. Alberti KG, Zimmet PZ.  
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.

- Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53
114. Weinert LS.  
International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel.  
*Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7): e97
115. Metzger B.  
Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.  
*Diabetes* 1991; 40:197-201
116. Virally M, Laloï-Michelin M.  
Methods for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus between 24 and 28 weeks of pregnancy.  
*Diabetes Metab.* 2010 Dec;36(6 Pt 2):549-65
117. Schnell O, Crocker JB, Weng J.  
Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management.  
*J Diabetes Sci Technol.* 2017 May;11(3):611-617
118. Hitchman R, Mathur G, McElduff A.  
Screening for gestational diabetes. What is the no-show rate?  
*Diabetes Care.* 1998 Apr;21(4):674-5
119. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF.  
HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions.  
*Curr Diabetes Rev.* 2016;12(1):14-9
120. Agbozo F1, Abubakari A, Narh C, Jahn A.  
Accuracy of glycosuria, random blood glucose and risk factors as selective screening tools for gestational diabetes mellitus in comparison with universal diagnosing.  
*BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018 Jun 15;6(1): e000493
121. Shub A, Lappas M.  
Pregestational diabetes in Pregnancy: complications, management, surveillance and mechanisms of disease - a review.  
*Prenat Diagn.* 2020 Apr 25
122. Dude AM, Yee LM.  
Identifying Fetal Growth Disorders Using Ultrasonography in Women with Diabetes.  
*J Ultrasound Med.* 2018 May;37(5):1103-1108
123. Róžańska-Wałędziak A, Czajkowski K, Wałędziak M, Teliga-Czajkowska J.



- The Present Utility of the Oxytocin Challenge Test-A Single-Center Study.  
*J Clin Med. 2020 Jan 3;9(1)*
124. Niromanesh S, Shirazi M, Eftekhariyazdi M, Mortazavi F.  
Comparison of umbilical artery Doppler and non-stress test in assessment of fetal well-being in gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study.  
*Electron Physician. 2017 Dec 25;9(12):6087-6093*
125. Bjelakovic G, Miladinovic P, Jevtovic-Stoimenov T, Stojanovic I, Nikolic J, Pavlovic D, Kocic G, Bjelakovic M, Ilic M, Sokolovic D, Basic J  
Arginase activity and lecithin/sphingomyelin (l/s) ratio in the amniotic fluid of pregnant women.  
*Indian J Clin Biochem. 2015 Jan;30(1):84-8*
126. Facchinetti F, Dante G, Petrella E, et al.  
Dietary interventions, lifestyle changes, and dietary supplements in preventing gestational diabetes mellitus: a literature review.  
*Obstet Gynecol Surv. 2014; 69:669-680*
127. Abrams B., Altman S.L., Pockett K.E.  
Pregnancy weight gain: still controversial.  
*Am J Clin Nutr 71(suppl): 1233S-41S, 2000*
128. Institute of Medicine.  
Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.  
*Washington DC: National Academy of Sciences; 2009*
129. Hone J, Jovanović L.  
Approach to the Patient with Diabetes during Pregnancy.  
*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. August 1, 2010 2010;95(8):3578-3585)*
130. Kirwan JP, Sacks J., Nieuwoudt S  
The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes.  
*Cleve Clin J Med. 2017 Jul;84(7 Suppl 1): S15-S21*
131. Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P.  
Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review.  
*Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(11):1290-6*
132. Poudevigne MS, O'Connor PJ.  
A review of physical activity patterns in pregnant women and their relationship to psychological health.  
*Sports Med. 2006;36(1):19-38*
133. Brown J, Ceysens G, Boulvain M.

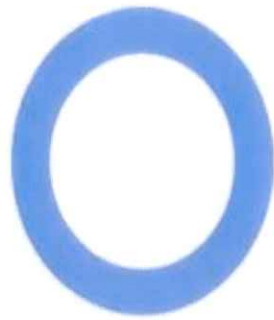
- Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 22;6:CD012202
134. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P.  
Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 13;11:CD010443
135. Tzormpatzakis N, Sleaf M.  
Participation in physical activity and exercise in Greece: a systematic literature review.  
*Int J Public Health.* 2007;52(6):360-71
136. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.  
Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.  
*N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1343-50
137. Redden SL, LaMonte MJ, Freudenheim JL, Rudra CB.  
The association between gestational diabetes mellitus and recreational physical activity.  
*Department of Social and Preventive Medicine, University at Buffalo, SUNY, School of Public Health and Health Professions, Buffalo, NY, USA.* 2011 May;15(4):514-9
138. Coustan DR, Imarah J.  
Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma.  
*Am J Obstet Gynecol.* 1984 Dec 1;150(7):836-42
139. Tandon R, Luxami V, Dosanjh HS, Tandon N, Paul K.  
Insulin Therapy for Diabetes Epidemic: A Patent Review.  
*Curr Drug Deliv.* 2018;15(6):777-794
140. Selivanova OM, Suvorina MY, Surin AK, Dovidchenko NV, Galzitskaya OV.  
Insulin and Lispro Insulin: What is Common and Different in their Behavior?  
*Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(1):57-64
141. Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I.  
Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes.

- Diabetes Obes Metab.* 2003 Nov;5(6):446-54
142. Garnock-Jones KP1, Plosker GL  
Insulin glulisine: a review of its use in the management of diabetes mellitus.  
*Drugs.* 2009 May 29;69(8):1035-57
143. Ghosh S, Ghosh R.  
Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies.  
*World J Diabetes.* 2020 Apr 15;11(4):100-114
144. Sinéad M O'Neill, Louise C Kenny, Ali S Khashan, Helen M West, Rebecca MD Smyth, and Patricia M Kearney  
Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb; 2017(2): CD011880
145. Montserrat Balsells, Apolonia García-Patterson, Ivan Solà, Marta Roqué, Ignasi Gich and Rosa Corcoy.  
Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis  
*BMJ.* 2015; 350: h102
146. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF.  
Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta.  
*Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:807
147. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al.  
A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus.  
*N Engl J Med* 2000; 343:1134
148. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, Little PJ.  
The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus.  
*Diabetes, obesity & metabolism.* 2017
149. Nestler JE.  
Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome.  
*The New England journal of medicine.* 2008; 358(1):47-54
150. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS.  
Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule.  
*Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(4):1081-5
151. Charles B, Davoren P, Hague W, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X.  
Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance?  
*British medical journal.* 2004; 327(7420):880-1
152. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM.

- Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome.  
*Fertility and sterility*. 2005; 83(5):1575–8
153. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M.  
First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis.  
*Human reproduction update*. 2014; 20(5):656–69
154. Gilbert C, Valois M, Koren G.  
Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis.  
*Fertility and sterility*. 2006; 86(3):658–63
155. Woudes TA, Battin M, Coat S, Rush EC, Hague WM, Rowan JA.  
Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes.  
*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016; 101: F488–F93
156. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM.  
Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age.  
*Diabetes Care*. 2011; 34(10):2279–84
157. Roberto Romero, Offer Erez, Maik Hüttemann, Eli Maymon, Bogdan Panaitescu, Agustin Conde-Agudelo, Percy Pacora, Bo Hyun Yoon and Lawrence I. Grossman  
Metformin, the aspirin of the 21<sup>st</sup> century: its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity.  
*Am J Obstet Gynecol*. 2017 September; 217(3): 282–302
158. American Diabetes Association.  
13 Management of Diabetes in Pregnancy.  
*Diabetes Care*. 2017;40: S114–S119
159. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK) Diabetes in Pregnancy  
Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period.  
*London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015*
160. Miodovnik M, Peros N, Holroyde JC, Siddiqi TA.  
Treatment of premature labor in insulin-dependent diabetic women.  
*Obstet Gynecol* 1985; 65:621
161. Α. Γκιομίση, Α. Αναστασιλάκης, Α. Αβραμίδης, Ι. Τζαφέπας  
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ  
*Θέματα Μαιευτικής – Γυνασκολογίας, τ-3, 2007*
162. AbdelHameed Mirghani Dirar and John Doupis

- Gestational diabetes from A to Z  
*World J Diabetes. 2017 Dec 15; 8(12): 489-511*
163. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period  
 NICE guideline [NG3] Published date: 25 February 2015 Last updated: 26 August 2015
164. Ιατράκης, Γεώργιος Μ.  
 Βιβλίο Μαιευτικής - Φυσιολογία και παθολογία μητέρας – εμβρύου, 2004
165. Sathyapalan T, Mellor D, Atkin SL.  
 Obesity and gestational diabetes.  
*Semin Fetal Neonatal Med. 2010 Apr;15(2):89-93*
166. Δρόσου – Αγακίδου Β.  
 Διαχρονικές τάσεις και αιτίες περιγεννητικής, νεογνικής και βρεφικής θνησιμότητας  
*Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2005, 22(5):459-466*
167. Kamana KC, Sumisti Shakya, Hua Zhang.  
 Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review  
*Ann Nutr Metab 2015;66(suppl 2):14-20*
168. Καραμήτσος Δημήτριος - Σπυριδών – Έριχ  
 Ιστορία της διαβητολογίας στη Μακεδονία και τη Θράκη  
*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 26, 1: 11-24, 2013*
169. Καραμήτσος Δ.  
 Διαβητολογία.  
*Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2000*
170. Bourbon JR, Farrell PM.  
 Fetal lung development in the diabetic pregnancy.  
*Pediatr Res 1985; 19:253*
171. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA.  
 Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers.  
*N Engl J Med 1977; 296:375*
172. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari AK, Paul VK.  
 Hypocalcemia in the newborn.  
*Indian J Pediatr. 2008 Feb;75(2):165-9*
173. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, Subcommittee on Hyperbilirubinemia,  
*Pediatrics 2004;114:297-316*
174. Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Matyas M, Zaharie GC  
 CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN NEWBORNS OF DIABETIC MOTHERS.  
*Acta Clin Croat. 2015 Dec;54(4):458-66*

175. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ (ΚΡΕΑΤΣΑΣ 2014)
176. Williams OBSTRETRICS 23rd Edition
177. Vela-Huerta MM, Amador-Licona N, Villagomez HVO, Ruiz AH, Guizar-Mendoza JM  
Asymmetric Septal Hypertrophy in Appropriate for Gestational Age Infants Born to Diabetic Mothers.  
*Indian Pediatr.* 2019 Apr 15;56(4):314-316
178. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N  
Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis.  
*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1): F65-F72
179. Jothydev Kesavadev  
Insulin pump therapy in pregnancy  
*J Pak Med Assoc.* 2016 Sep;66(9 Suppl 1): S39-44
180. Amit D. Sonagra, Shivaleela M. Birada R., Dattatreya K., Jayaprakas h Murthy D.S.  
Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance  
*Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014 Nov, Vol-8(11): CC01-CC03
181. Thomas A. Buchanan and Anny H. Xiang  
Gestational diabetes mellitus  
*The Journal of Clinical Investigation* <http://www.jci.org> Volume 115 Number 3 March 2005
182. Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds and Mark H Vickers.  
The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus  
*Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3342
183. Καραμήτσος Δ.Θ.  
Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη.  
2η Έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, (2009)



**Παγκόσμια Ημέρα**  
**Διαβήτη**  
**14 Νοεμβρίου**







