



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ -
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

**ΣΤΕΛΛΑΤΟΣ Π. ΠΕΤΡΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2018

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής **Αλέξανδρος Δαπόντε**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής **Αλεξάνδρα Μπαργιώτα**
Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στους καθηγητές και στους συμφοιτητές μου

Στη γυναίκα μου

Βιογραφικό Κου Στελλάτου Πέτρου

Απόφοιτος της κρατικής Ιατρικής σχολής πανεπιστημίου Ιταλίας "Seconda Universita degli Studi di Napoli"

Από το διάστημα 28/4/2006 έως και 27/07/2006 εκπλήρωσε την υποχρεωτική τρίμηνη εκπαίδευση σε τακτικά Παθολογικά ,Χειρουργικά ,Καρδιολογικά εξωτερικά ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλληνίας .

Κατόπιν υπηρέτησε από 28/7/2006 έως 1/12/2007 στο Π.Ι.Αγίας Θέκλας του Κ.Υ.Σάμης αποσπασμένος στην παθολογική κλινική του περιφερειακού νοσοκομείου Ληξουρίου .

Κατά το διάστημα 3/12/2007 έως και 30/9/2008 στο χειρουργικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Φιλατών .

Από το διάστημα 10/10/2008 έως και 30/11/2010 στη Μαιευτική/Γυναικολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου .

Παράλληλα δίδαξε κατά το διάστημα του σχολικού έτους 2009/2010 το μάθημα της γυναικολογίας στην ΕΠΑ.Σ Νοσ/κης του Γ.Ν.Ν.Ρεθύμνου

Από το διάστημα 10/12/2010 έως και 10/12/2012 άσκησε τη θητεία στη Μ/Γ Π.Γ.Ν.Α. (ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ).

Ενδιάμεσα υπηρέτησε στο Π.Γ.Ν.Α. από 14/03/2012 έως και 14/05/2012 στο παθολογοανατομικό εργαστήριο της διευθύντριας κας Α. Γιατρομανολάκη .

Επίσης από 29/06 /2012 έως και 29 /08/2012 υπηρέτησε στο κυτταρολογικό τμήμα στο γενικό νοσοκομείο Καβάλας στην διευθύντρια κας Συμεωνίδου .

Και τέλος υπηρέτησε από 05/10/2012 έως και 05/12/2012 στο τμήμα ενδοκρινολογίας διαβήτου και μεταβολισμού του ΓΝ. Μαιευτηρίου ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ .

Ιούνιο του 2013-Οκτώβριο 2014 διατέλεσε επιστημονικός συνεργάτης του μαιευτηρίου "Ρέα" .

Απο τον Νοέμβριο του 2014 έως και σήμερα εργάζεται ως επικουρικός επιμελητής Β΄ στη Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Γ.Ν.ΒΟΛΟΥ

**«ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

ΣΤΕΛΛΑΤΟΣ Π. ΠΕΤΡΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Αλεξάνδρα Μπαργιώτα**
Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια αύξηση του επιπολασμού στον σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση, κάτι που δύναται να συσχετιστεί με το αυξανόμενο ποσοστό παχυσαρκίας καθώς και με την μεγαλύτερη ηλικία των γυναικών κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης. Ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης χαρακτηρίζεται η πρωτοεμφανιζόμενη, κατά την κύηση, δυσανεξία στους υδατάνθρακες, ενώ το όργανο που είναι κυρίως υπεύθυνο για την παθοφυσιολογία του είναι ο πλακούντας και οι μεταβολές σε αυτόν, ιδιαίτερα κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης. Από τη δεκαετία του '60 έχουν παρατηρηθεί αρκετές επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό (προεκλαμψία, μακροσωμία, δυστοκία) που συμβαίνουν σε κυήσεις με διαβήτη, με αποτέλεσμα την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης του διαβήτη και την θεσμοθέτηση των πιο αξιόπιστων κριτηρίων, προκειμένου να αποφευχθούν οι παραπάνω δυσμενείς συνέπειες. Κάτι τέτοιο στις μέρες μας διενεργείται μέσω της 2-ωρης δοκιμασίας με 75gr γλυκόζης και της καταγραφής τριών τιμών επιπέδων σακχάρου πλάσματος (νηστείας, 1-ώρα μετά, 2-ώρες μετά) κατά τις 24-28 εβδομάδες κύησης. Ο αλγόριθμος που ακολουθείται, σε περίπτωση θετικής δοκιμασίας, για την επίτευξη της ευγλυκαιμίας περιλαμβάνει αρχικά την εφαρμογή ειδικού διαιτολογίου και την αύξηση της σωματικής άσκησης, ενώ επί αποτυχίας αυτών, ακολουθείται φαρμακευτική θεραπεία με τη χορήγηση ινσουλίνης. Τέλος, να επισημάνουμε τον κίνδυνο επανεμφάνισης διαβήτη σε επόμενη κύηση, καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε περιπτώσεις διαγνωσμένου διαβήτη κύησης.

Summary

An increase in the prevalence of diabetes in pregnancy has been observed in recent decades, which may be associated with the increasing rate of obesity as well as the older age of women at the beginning of pregnancy. Gestational diabetes mellitus is characterized as the emerging pregnancy-related intolerance to carbohydrates, and the organ responsible for its pathophysiology is placenta and all changes that occur in placental nutrient transport, especially during the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. Since the 1960s, several maternal and neonatal complications have been observed (preeclampsia, macrosomia, dystocia) in pregnancies with diabetes, resulting in the need for early diagnosis of diabetes and institutionalization of the most reliable criteria in order to avoid the above adverse effects. Nowadays this can be achieved through the 2-hour test with 75g of glucose (75gr-OGTT) and by recording three plasma glucose values (fasting, 1h after and 2hrs after) during 24-28 weeks of gestation. The algorithm followed in case of a positive test to achieve euglycemia, initially, involves the application of a special diet and the increase of physical exercise, while failure of these is followed by a pharmaceutical treatment with insulin administration. Finally, we should highlight the risk of recurrence of diabetes in a future pregnancy, as well as the possibility of developing type II diabetes mellitus in cases of diagnosed gestational diabetes.

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Ταξινόμηση.....	9
1.2 Ορισμός	10
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
2.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ΣΔΚ.....	10
2.2 "Βιοδείκτες" ως προγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό του ΣΔΚ	14
2.3 Μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλακούντων με ΣΔΚ	18
3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	20
3.1 Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΚ.....	20
3.2 Επιπλοκές του ΣΔΚ σε μητέρα και νεογνό	22
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	24
4.1 Ιστορική αναδρομή	24
4.2 Ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔΚ	27
5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ.....	33
5.1 Παρακολούθηση της κύησης με σακχαρώδη διαβήτη	33
6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	35
6.1 Παρεμβάσεις που προσβλέπουν στην αντιμετώπιση του ΣΔΚ.....	35
6.2 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις - Θεραπείες για το ΣΔΚ.....	38
7. ΤΟΚΕΤΟΣ ΚΑΙ ΣΔΚ.....	40
7.1 Προετοιμασία - αναισθησία για τον τοκετό	40
7.2 Ηλικία κύησης - Είδος τοκετού.....	40
7.3 Φροντίδα νεογνού.....	41
8. ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ.....	42
8.1 Θηλασμός, φάρμακα και έλεγχος επιπέδων γλυκόζης.....	42
8.2 Πρόγνωση - Μελλοντική κύηση	42
9. ΣΥΝΟΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υψηλός επιπολασμός του διαβήτη παγκοσμίως και η αυξανόμενη συχνότητά του στις γυναίκες σε ηλικία κύησης έχει δημιουργήσει νέα δεδομένα έρευνας σχετικά με τη σχέση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας και των αποτελεσμάτων αυτής κατά την κύηση.

Παγκοσμίως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης εμφανίζεται σε ποσοστό από 1 έως 14% των κυήσεων, ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Στην Αμερική, το ποσοστό των κυήσεων που επιπλέκονται με σακχαρώδη διαβήτη κύησης είναι 4%, αναφερόμενο σε όλες τις εθνότητες. Στην Αγγλία και την Ουαλία, από τις ~700.000 γυναίκες που γεννούν κάθε χρόνο, σε ποσοστό ~5% έχουν προϋπάρχοντα ή σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Από τις γυναίκες που έχουν διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπολογίζεται ότι ~ 87,5% έχουν διαβήτη κύησης, 7,5% έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (ΣΔ I) και το υπόλοιπο 5% έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ II). Να σημειωθεί ότι η επίπτωση του ΣΔ I και ειδικότερα του ΣΔ II έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Επίσης οι περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) έχουν, παρομοίως, αυξηθεί, ως αποτέλεσμα των υψηλότερων ποσοστών παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό και των περισσότερων κυήσεων σε μεγαλύτερη ηλικία.

1.1 Ταξινόμηση

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση περιλαμβάνει τις κατηγορίες: 1) προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή II, 2) σακχαρώδης διαβήτης κύησης (gestational diabetes mellitus - GDM).

Επιπλέον η υπεργλυκαιμία που διαπιστώνεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να ταξινομείται ως:

- Σακχαρώδης διαβήτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (με πρωτοδιάγνωση κατά τη διάρκεια αυτής) ή
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM).

Τα κριτήρια (ένα ή περισσότερα) για την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (με πρωτοδιάγνωση κατά την κύηση), σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) είναι:

- τιμή γλυκόζης ορού νηστείας = ή > 126mg/dl
 - τιμή γλυκόζης ορού, έπειτα από 2ωρη δοκιμασία με 75γρ. γλυκόζης, = ή > 200mg/dl
 - τυχαία τιμή γλυκόζης ορού = ή > 200mg/dl με παρουσία συμπτωμάτων διαβήτη.
- * Η διάγνωση - κριτήρια του σακχαρώδους διαβήτη κύησης θα αναφερθεί εκτενώς σε επόμενη ενότητα.

1.2 Ορισμός

Ως *σακχαρώδης διαβήτης κύησης* ορίζεται η δυσανεξία στους υδατάνθρακες, η οποία έχει ως επακόλουθο την υπεργλυκαιμία, με πρώτη εμφάνιση αυτής ή αναγνώριση κατά τη διάρκεια της κύησης.

Οι τρέχοντες ορισμοί του διαβήτη κύησης περιλαμβάνουν τις γυναίκες με διαβήτη και τις γυναίκες με ενδιάμεση υπεργλυκαιμία - μειωμένη ανοχή γλυκόζης (impaired glucose tolerance - IGT), καθώς και με μειωμένη γλυκαιμία νηστείας (impaired fasting glycaemia - IFG) όπως αυτές ορίζονται σε μη έγκυους ενήλικες. Ανησυχία έχει εκφραστεί σχετικά με τη συμπερίληψη ενός τόσο μεγάλου εύρους διαταραχών γλυκόζης σε έναν ορισμό.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

2.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ΣΔΚ

Η κύηση είναι μια κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από μεταβολικές και σωματικές αλλαγές, απαραίτητες για την υποστήριξη της αύξησης και της ανάπτυξης του εμβρύου. Ο πλακούντας εκκρίνει ορμόνες, όπως οιστρογόνα, προγεστερόνη, αυξητική ορμόνη και ανθρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο, οι οποίες συνεισφέρουν στη διατήρηση της εγκυμοσύνης, ρυθμίζοντας τις

μητρικές σωματικές αλλαγές κατά την περίοδο αυτή. Στην κύηση η έκκριση ινσουλίνης αυξάνεται εξαιτίας της υπερπλασίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Παρά την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, η περίοδος της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση σχετικής αντίστασης στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα κατά το γ' τρίμηνο. Σε φυσιολογικές κυήσεις, οι μητρικοί ιστοί σταδιακά αναπτύσσουν ανοχή στην ινσουλίνη, με αμοιβαία αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης κατά 200% και, ως εκ τούτου, μειωμένη ολική διάθεση γλυκόζης στο σώμα κατά 50% για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Στο ΣΔΚ υπάρχει σχετική ανεπάρκεια της ινσουλίνης προκειμένου να ξεπεραστεί αυτή η αυξημένη αντίσταση, με επακόλουθο να αναπτύσσεται η υπεργλυκαιμία, καθώς τα μητρικά παγκρεατικά β-κύτταρα δεν είναι ικανά να εκκρίνουν ικανοποιητική ποσότητα ινσουλίνης.

Ο πλακούντας είναι ένα παροδικό πολυλειτουργικό όργανο υπεύθυνο για τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο. Το διαβητικό περιβάλλον μιας εγκυμοσύνης με ΣΔΚ αλλάζει την ανάπτυξη του πλακούντα και τη λειτουργία του, κάτι που έχει αρνητικές συνέπειες στην εμβρυϊκή εξέλιξη και ανάπτυξη. Η επίδραση του ΣΔΚ στην ανατομία του πλακούντα δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο, μορφολογικά έχουν περιγραφεί αλλοιώσεις, όπως κακή μητρική αρτηριακή διάχυση, εμβρυϊκή θρόμβωση, ανισορροπία των αγγειοδραστικών μορίων σηματοδότησης και αυξημένο οξειδωτικό στρες. Γενικά, οι πλακούντες από τις μητέρες με ΣΔΚ είναι συχνά μεγαλύτεροι σε μέγεθος, ωστόσο, το σχήμα του πλακούντα, η εισφρυση του ομφάλιου λώρου, και ο αριθμός των τερματικών πτερυγίων δεν διαφέρουν σε σύγκριση με πλακούντες από υγιείς εγκυμοσύνες. Η επιφάνεια συνκυτιοτροφολαστών έχει δείχθει ότι είναι αυξημένη και τα πτερυγίδια υπεραγγειοποιούνται καταλήγοντας σε μια μεγαλύτερη εμβryo-πλακουντιακή ενδοθηλιακή επιφάνεια σε διαβητικούς πλακούντες. Αύξηση του βάρους του πλακούντα και της σχέσης του βάρους του πλακούντα με το βάρος γέννησης, έχουν περιγραφεί σε κυήσεις με ΣΔΚ με άριστο μητρικό γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ανωμαλίες του πλακούντα μπορεί να σχετίζονται με το μητρικό γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό του χρόνου και των αιτιών των ανατομικών μεταβολών του πλακούντα.

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης συνδέεται με ένα αλλοιωμένο μητρικό περιβάλλον, το οποίο περιλαμβάνει αλλαγές στην κυκλοφορία αδιποκινών,

αυξητικών ορμονών και ινσουλίνης, που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία του πλακούντα.

Η *αδιπονεκτίνη* αυξάνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων και αναστέλλει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης. Η αδιπονεκτίνη παράγεται, επίσης, από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με σημαντική μείωση των πλακουντιακών επιπέδων mRNA της αδιπονεκτίνης στον πλακούντα με ΣΔΚ σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πλακούντα. Οι ταυτόχρονες αυξήσεις στην έκφραση του υποδοχέα 1 mRNA της αδιπονεκτίνης στους πλακούντες ΣΔΚ υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές αυτές μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση του υποδοχέα της. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο το τρίτο τρίμηνο σχετίζονται με την παρουσία του ΣΔΚ, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος της μητέρας. Περαιτέρω, μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης από την 9η εβδομάδα κύησης σε γυναίκες που ανέπτυξαν στη συνέχεια ΣΔΚ. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ελαττώνονται από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, επισημαίνοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονής και της μεταβολική δυσλειτουργία.

Το *ανθρώπινο πλακουντικό λακτογόνο* (hPL), η κύρια ορμόνη που παράγεται από τον πλακούντα, αυξάνεται εκθετικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενεργεί στην υποστήριξη της επέκτασης των μητρικών βήτα κυττάρων και της παραγωγής ινσουλίνης, μέσω συνέργιας με την προλακτίνη για την αύξηση της φωσφορυλίωσης των ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης και ειδικών παγκρεατικών μεταγραφικών παραγόντων των νησιδίων. Η *ανθρώπινη αυξητική ορμόνη του πλακούντα* (hPGH) επίσης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνοντας την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη.

Αυτές οι πλακουντιακές λειτουργικές προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της αφθονίας, του εντοπισμού και της λειτουργικής τροποποίησης των μεταφορέων μακροθρεπτικών συστατικών, προκύπτουν σε απόκριση στο μεταβολικό ενδομήτριο περιβάλλον του ΣΔΚ. Οι πλακουντιακοί μεταφορείς θρεπτικών συστατικών εντοπίζονται στη συνκυτιοτροφοβλάστη, ένα επιθηλιακό φραγμό ανάμεσα στην μητρική και εμβρυική κυκλοφορία.

Παρακάτω παρατίθενται οι πιθανοί εμπλεκόμενοι πλακουντιακοί μεταφορείς γλυκόζης, αμινοξέων και λιπιδίων, καθώς και οι πιθανές μεταβολές αυτών κατά τον ΣΔΚ.

Nutrient	Transporter	SLC	Substrate	Group	Tissue	Localization	Protein expression	R	
Glucose	GLUT1	SCL2A1	Glucose	GDMG1	Syn	MVM	↔		
			Galactose			BM	↔, ↑		
			Glucosamine	GDMG2	Syn	MVM	↔, ↑		
						BM	↔, ↑		
						MVM	↑		
						BM			
GLUT4	SCL2A4		Glucose	GDMG1	Syn		↔		
			Glucosamine	GDMG2			↓, ↑		
GLUT9				GDMG1	Syn		↑		
				GDMG2			↑		
GLUT9a	SCL2A9		Glucose	GDMG1,		MVM	↔		
			Fructose	GDMG2		BM	↑		
GLUT9b			Urea	GDMG1,		MVM	↑		
				GDMG2		BM	↔		
Neutral amino acids	System A		Alanine		Syn	MVM	↑, ↔*		
			Serine						
			Glutamine			BM	↔*		
	System L			Leucine		Syn	MVM	↑, ↔	
				Phenylalanine			BM	↔	
	Lipids	LPL	LPL			Syn	MVM	↑, ↔	
					PH		↓		
EL		LIPG				PH		↑	
FATP		SLC27		Free Fatty Acids		PH		↓	
				Long-chain fatty acids					
FATP1		SLC27A1							
FATP4		SLC27A4							
FATP6		SLC27A6							
FABP					Syn	Cytoplasm	↑		
L-FABP	FABP								
FABP4									
FABP5									

BM, Basal membrane; MVM, microvillus membrane; PH, placenta homogenate; Syn, syncytiotrophoblast; GDMG1, diet-controlled gestational diabetes mellitus; GDMG2, insulin-controlled gestational diabetes mellitus; *, transport activity; ↑, increased; ↓, decreased; ↔, unaltered.

Ως εκ τούτου οι αλλαγές που προκύπτουν στους μεταφορείς αυτούς, έχουν ως αποτέλεσμα την διαταραχή στην μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων και λιπιδίων από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Πιο συγκεκριμένα, η ικανότητα μεταφοράς γλυκόζης στους πλακούντες με ΣΔΚ μπορεί να αυξηθεί και το αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι πιθανό να λαμβάνει πλεόνασμα γλυκόζης. Η γλυκόζη που εισέρχεται στο εμβρυϊκό διαμέρισμα προκαλεί απελευθέρωση παγκρεατικής ινσουλίνης, η οποία λειτουργεί για να επιταχύνει την ανάπτυξη του εμβρύου και η περίσσεια γλυκόζης πιθανότατα αποθηκεύεται ως λίπος. Η μεταφορά αμινοξέων είναι πιο περίπλοκη και όχι καλά μελετημένη, ενώ η πλακουντιακή μεταφορά λιπιδίων σε ΣΔΚ μπορεί να αυξηθεί, εξαιτίας της αύξησης της συγκέντρωσης υποδοχέων εμβryo-μητρικής μεταφοράς αυτών, δίνοντας μια πιθανή εξήγηση της εμβρυϊκής μακροσωμίας και της αύξησης του σωματικού λίπους των νεογέννητων από μητέρες με ΣΔΚ.

Περαιτέρω κατανόηση των κυτταρικών μηχανισμών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της δυσλειτουργίας τους

στο ΣΔΚ μπορεί να κατευθύνει σημαντικές αναζητήσεις για βιοδείκτες που έχουν προοπτική κλινική χρησιμότητα.

2.2 "Βιοδείκτες" ως προγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό του ΣΔΚ

Οι βιολογικοί δείκτες, ή «βιοδείκτες», αποτελούνται από οποιαδήποτε ουσία στο σώμα που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει φυσιολογική διεργασία, παθογόνο οδό ή φαρμακολογική απόκριση σε μια θεραπευτική παρέμβαση. Οι βιοδείκτες ταξινομούνται είτε ως δείκτες που αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης ασθένειας ή ως εργαλεία διαλογής για τον εντοπισμό ασθενειών στην υποκλινική φάση, με σκοπό τη διάγνωση, την πρόληψη της εξέλιξης ή την πρόβλεψη απόκρισης στη θεραπεία. Πολλοί βιοδείκτες έχουν διερευνηθεί στον τομέα της έρευνας για το ΣΔΚ, αποκαλύπτοντας μια καλύτερη κατανόηση στην πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του ΣΔΚ, καθώς επίσης και ως δυνητικοί διαγνωστικοί δείκτες.

Βιοδείκτες υπό μελέτη στο ΣΔΚ

Biomarker	Advantages	Disadvantages
Insulin Resistance	Elevations in first trimester are associated with higher risk of GDM prediction at 24–28 weeks in certain subpopulations of GDM women [71–73]	Not conclusively demonstrated as predictive in all studies [74]
Insulin sensitivity	Early studies demonstrate association with GDM [72]	Heterogeneity of calculation methods used in studies limits universal comparison [72]
SHBG	Inverse relationship with elevated insulin levels in first and second trimester of women who proceed to GDM development are demonstrated [75,76]	Significance is lost on multivariate analysis with clinical risk factors [75,76]
Lipids	Elevated triglycerides are seen in women with GDM Reductions in HDL levels are seen in association with GDM [77–85]	Predictive and diagnostic capacity is not yet demonstrated [77–85]
Inflammatory markers: TNF- α , CRP, IL-6	TNF- α , IL-6 and CRP are elevated in association with GDM [86–95]	Non-specific Lack of prospective data [86–95]
Placental GLUT	Altered in response to maternal hyperglycaemia [96–98]	Lacks prospective clinical utility [96–98]
Epigenetic markers	Several target sites are identified [99–106]	Further identification of epigenetic sites required Offers promise as tools for diagnosis [99–106]

Abbreviations: SHBG, sex hormone binding globulin; HDL, high density lipoprotein; TNF- α , tumour necrosis factor; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; GLUT, glucose transporter.

Η *sex hormone binding globulin (SHBG)*, μια γλυκοπρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα, έχει μια αντίστροφη σχέση με τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης τόσο στο πρώτο όσο και στο πρώιμο δεύτερο τρίμηνο της κύησης σε γυναίκες που αργότερα αναπτύσσουν ΣΔΚ. Αν και αρχικά θεωρήθηκε ως πιθανό προγνωστικό εργαλείο, η σημασία αυτού του προγνωστικού δυναμικού χάθηκε μόλις ελήφθη υπόψη ο δείκτης μάζας σώματος (ΒΜΙ), η εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό, υπογραμμίζοντας τη σημασία εύρεσης ενός βιοδείκτη, του οποίου η δυναμική πρόγνωσης θα είναι πέραν των τυπικών κλινικών παραγόντων κινδύνου.

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων μεταβάλλεται κατά την εγκυμοσύνη, με το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης να αποτελούν τη μεγαλύτερη περίοδο συσσώρευσης σωματικού λίπους της μητέρας, ως συνέπεια της αύξησης της σύνθεσης λιπιδίων. Τα επίπεδα των λιπιδίων αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σημειώνοντας μεγάλη άνοδο κατά τα τελευταία στάδια αυτής. Τα τριγλυκερίδια δεν διαπερνούν απευθείας τον πλακούντα, ωστόσο οι υποδοχείς λιποπρωτεϊνών σε αυτόν επιτρέπουν την μετακίνηση λιπαρών οξέων από τη μητέρα στο έμβρυο. Αυτές οι αλλαγές είναι υπερβολικές σε ΣΔΚ, με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων που βρέθηκαν σε όλα τα τρίμηνα. Αν και η σύνδεση μεταξύ των διαταραγμένων επιπέδων λιπιδίων της μητέρας με ΣΔΚ έχει καθιερωθεί, ο ρόλος τους ως προγνωστικών βιοδεικτών παραμένει ασαφής.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (*TNF α*), που παράγεται από τον πλακούντα, έχει εμπλακεί ως δυνητικός μεσολαβητής στην αντίσταση ινσουλίνης, που παρατηρείται κατά την κύηση. Σε μελέτη 1000 γυναικών στο Ηνωμένο Βασίλειο (Syngelaki et al) διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του μητρικού TNF α που μετρήθηκαν στον ορό στις 11-13 εβδομάδες, συσχετίστηκαν με επακόλουθο ΣΔΚ. Ένας άλλος δείκτης φλεγμονής, η *C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)* είχε, επίσης, εμπλακεί ως πιθανός προγνωστικός παράγοντας του ΣΔΚ. Παρ' όλα αυτά, η σχέση μεταξύ CRP και ανάπτυξης ΣΔΚ εξασθενήθηκε μετά από προσαρμογή με το μητρικό ΒΜΙ, και γι' αυτό απίθανο να έχει κλινική χρησιμότητα ως βιοδείκτης για τη διάγνωση του ΣΔΚ.

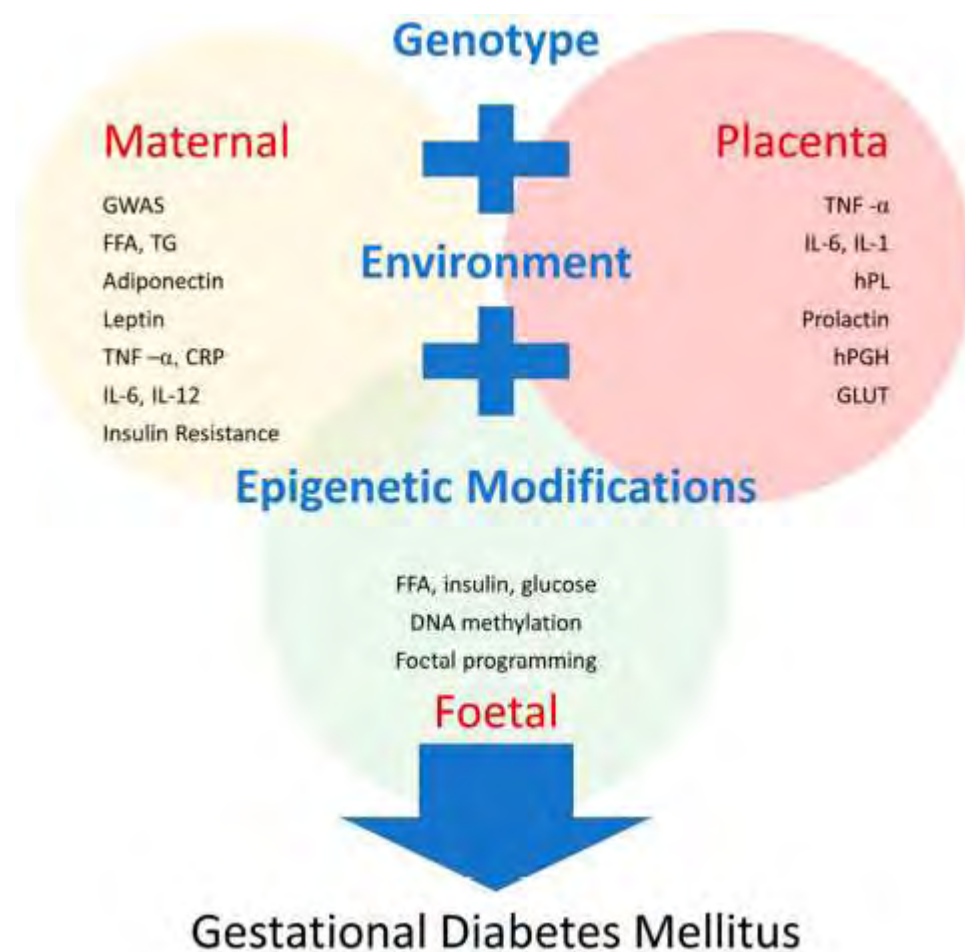
Η *ιντερλευκίνη-6 (IL-6)* είναι μια κυκλοφορούσα προφλεγμονώδης κυτοκίνη, 30% της οποίας προέρχεται από λιποκύτταρα. Τα επίπεδα κυκλοφορίας είναι υψηλότερα σε παχύσαρκους έναντι μη παχύσαρκων ατόμων, με άμεση

συσχέτιση μεταξύ IL-6 και μετρήσεις λιπιδίων ισορροπίας, συμπεριλαμβανομένου του ΔΜΣ και της εκατοστιαίας μάζας λίπους. Η χρόνια έκθεση σε αυξημένη IL-6 σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη. Ακόμη και σε απουσία μητρικής παχυσαρκίας, τα μητρικά επίπεδα πλάσματος της IL-6 συνδέονται θετικά με το ΣΔΚ. Οι μελέτες δεν έχουν ακόμη τεκμηριώσει εάν τα επίπεδα της IL-6 προβλέπουν προοπτικά την ανάπτυξη του ΣΔΚ, ή είναι απλά ένα υποπροϊόν της παθοφυσιολογικής κατάστασής του.

Ο ίδιος ο πλακούντας είναι πηγή φλεγμονής. Στην παχυσαρκία, ο πλακούντας είναι μια πηγή παραγωγής ακόμη μεγαλύτερων επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, TNFα και IL-6. Αν και φαίνεται να υπάρχουν προσαρμοστικοί μηχανισμοί στον πλακούντα για τον περιορισμό της έκθεσης του εμβρύου στη φλεγμονή, έχει βρεθεί αλλαγή στη μεταφορά γλυκόζης μέσω της διαμόρφωσης των *μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs)*. Συγκεκριμένα, οι κυήσεις με ΣΔΚ συνδέονται με αυξημένη έκφραση του GLUT9α στον πλακούντα, η οποία επιδεινώνεται από την έκθεση σε εξωγενή ινσουλίνη. Η έκφραση της GLUT1 στη βασική μεμβράνη είναι σταθερή σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης, αλλάζοντας μόνο σε ακραίες τιμές αυτής. Παρά τις προσαρμογές αυτές, ο πλακούντας σε ΣΔΚ παρουσιάζει 2-3 φορές αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης. Περαιτέρω κατανόηση της φυσιολογίας του πλακούντα σε κυτταρικό επίπεδο, δύναται να οδηγήσει σε μελλοντική ανακάλυψη βιοδεικτών ΣΔΚ.

Οι μελέτες συσχέτισης με το γονιδίωμα (*GWAS*) έχουν αποκαλύψει μέχρι και 41 τόπους γενετικού κινδύνου για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ), ρίχνοντας φως, τουλάχιστον εν μέρει, στην κληρονομικότητα του διαβήτη. Λίγες μελέτες *GWAS* έχουν εξετάσει ειδικά το ΣΔΚ, χωρίς να βασίζονται σε κοινούς γενετικούς τόπους με τον ΣΔΙΙ. Οι συνηθισμένες γενετικές παραλλαγές, *CDKAL1* και *MTNR1B*, που ανευρίσκονται σε ΣΔΙΙ, σχετίζονται σημαντικά με το ΣΔΚ. Συγκεκριμένα, το *CDKAL1* αλληλεπιδρά με μόρια σηματοδότησης στα παγκρεατικά β - κύτταρα υπεύθυνα για την επιβίωση των β - κυττάρων, και η *MTNR1B* εκφράζεται σε β - κύτταρα και ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης. Δεδομένου του γνωστού παθογόνου ρόλου της ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης στο ΣΔΚ, αυτές οι γενετικές παραλλαγές αποτελούν πιθανούς δείκτες που μπορεί να προβλέψουν την ανάπτυξη του ΣΔΚ, μολονότι η ανεύρεσή τους από μόνης θα έχει έλλειψη ευαισθησίας.

Παρόλο που έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στον τομέα των βιοδεικτών στη διάγνωση του ΣΔΚ, επί του παρόντος κανένας δεν έχει επαρκή εγκυρότητα για κλινική πρακτική. Πολλοί δυνητικοί βιοδείκτες έχουν ανευρεθεί, αν και η σημασία τους στην παθοφυσιολογία του ΣΔΚ απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Η ετερογένεια του πληθυσμού ΣΔΚ προσθέτει περαιτέρω πολυπλοκότητα στην αναγνώριση ενός καθολικού βιοδείκτη που θα έχει την ευαισθησία και την εξειδίκευση για την επαρκή πρόβλεψη της νόσου. Επιπλέον, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες προτού η κλινική χρήση των βιολογικών δεικτών εφαρμοσθεί ευρέως.



Known pathophysiologic mechanisms in GDM. These mechanisms give rise to potential biomarkers to predict GDM development. There is a complex interplay between maternal, foetal, and placental factors at a cellular level involving genetic, environmental, and epigenetic mechanisms.

Abbreviations: GWAS, genome-wide association study; FFA, free fatty acids; TG, triglycerides; TNF- α , tumour necrosis factor alpha; CRP, C reactive protein; IL-6, interleukin-6; IL-12, interleukin-12; IL-1, interleukin-1; hPL, human placental lactogen; hPGH, human placental growth hormone; GLUT, glucose transporter

2.3 Μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλακούντων με ΣΔΚ

Στο σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση, η διεπαφή μητέρας-εμβρύου φέρει μορφολογικές αλλαγές που σχετίζονται ειδικότερα με την πλακουντιακή ανωριμότητα και την χοραγγειοπάθεια. Στον διαβητικό πλακούντα, δεν είναι κατάλληλο να συζητήσουμε για συγκεκριμένες αλλαγές, αλλά μάλλον για διαφορετικές συσχετίσεις που μπορούν να δημιουργήσουν ένα παθολογικό διαβητικό πρότυπο, επηρεασμένο από τις πιθανές συσχετιζόμενες συνθήκες, ιδιαίτερα την προεκλαμψία. Το φάσμα των μορφολογικών αλλαγών εξαρτάται από τον γλυκαιμικό έλεγχο, τον μεταβολικό έλεγχο και τη σχετική διαχείριση των συνθηκών αυτών.

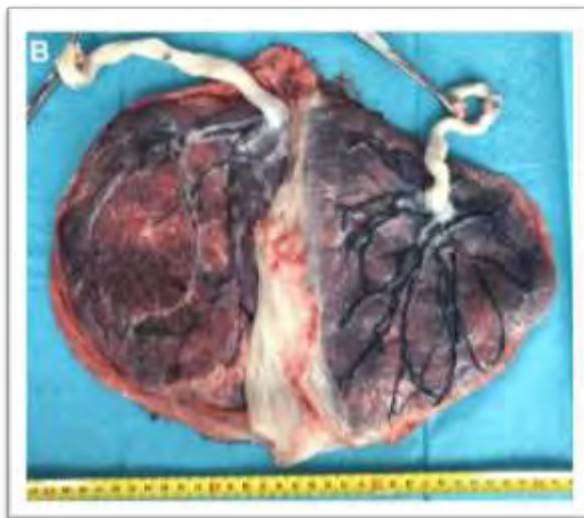
Μακροσκοπική ανάλυση των πλακούντων και των ομφαλίων λώρων έχει δείξει ότι οι πλακούντες των γυναικών με διαβήτη έχουν μεγαλύτερο βάρος, σε σύγκριση με τους συνήθεις σε ανεπιπλέκτες εγκυμοσύνες, ενώ στον ομφάλιο λώρο έχει παρατηρηθεί μια αυξημένη διάμετρος σε σύγκριση με τις μέσες τιμές σε ανεπίπλεκτες κυήσεις. Άλλα μακροσκοπικά ευρήματα που δύναται να παρατηρηθούν σε κυήσεις με διαβήτη είναι οι ασβετώσεις του πλακούντα, τα έμφρακτα και οι θρόμβοι. Επιπλέον μικροσκοπικά ευρήματα όπως ινώδης νέκρωση (fibrinoid necrosis), αύξηση του ενδιάμεσου ινώδους ιστού (intervillous fibrosis) και χοριοαγγείωση (chorangiogenesis), είναι μερικά από τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που παρατηρούνται στις κυήσεις αυτές.



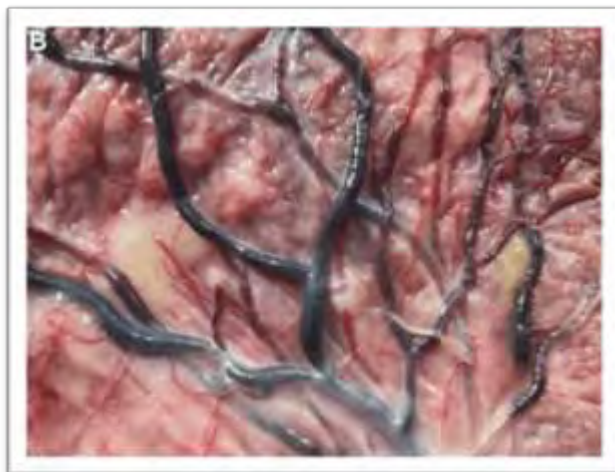
US at 34(+1) gestational weeks in a GDM pregnancy demonstrating a 55.8 mm thick placenta –placentomegaly.



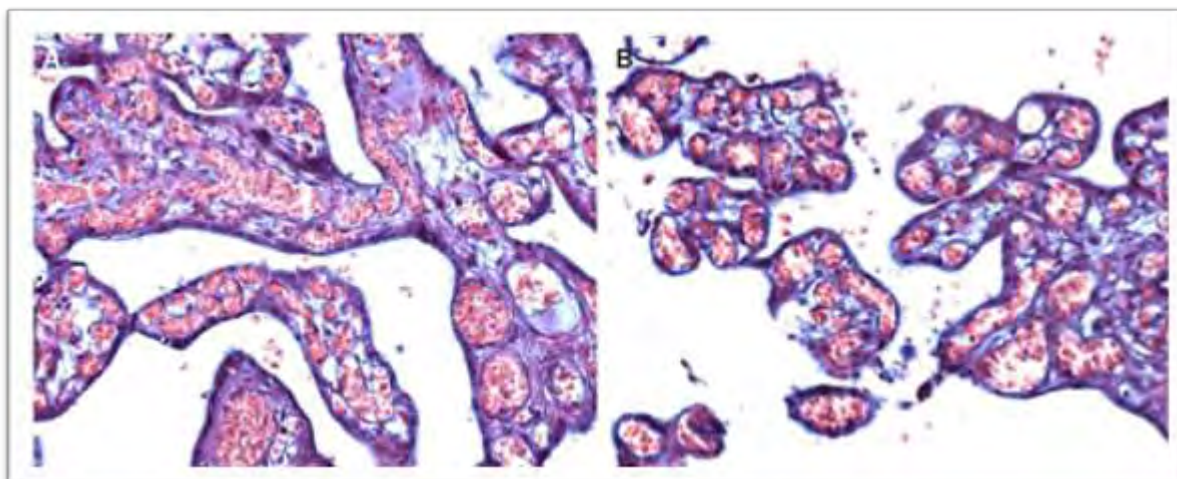
Second trimester US in a GDM pregnancy demonstrating placenta praevia with suggestive 2D and color Doppler characteristics, including increased vascularity and lacunae



Macroscopic analysis of the placentas and umbilical cords in a GDM dichorionic–diamniotic twin pregnancy demonstrating marginal and eccentric cord



Placenta from a GDM pregnancy demonstrating subchorionic fibrin deposition, which is apparent as a laminated white plaque at the fetal surface.



Chorangiosis – an increased number of intravillous capillary vessels

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

3.1 Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΚ

Η συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε όλο τον κόσμο αυξάνεται με ανησυχητικό ρυθμό, ο οποίος εκτιμάται τώρα πως επηρεάζει μεταξύ του 5% και του 10% των εγκυμοσύνων, σε σύγκριση με το 3-5% των κυήσεων πριν από τον 21ο αιώνα. Αυτό οφείλεται στην αύξηση της επίπτωσης των κλινικών παραγόντων κινδύνου του ΣΔΚ, οι οποίες αλληλεπικαλύπτονται σημαντικά με κλινικούς παράγοντες πρόβλεψης της υπερανάπτυξης του εμβρύου. Συγκεκριμένα, ο αυξημένος επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων, φτάνοντας έως το 50% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, έχει αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης του συνολικού ΣΔΚ. Επιπλέον, η προχωρημένη μητρική ηλικία του αναπαραγωγικού πληθυσμού έχει επίσης συμβάλει στην αύξηση του επιπολασμού των μητρικών αρνητικών αποτελεσμάτων κατά την κύηση. Οι Fushs et al. βρήκαν υψηλότερα ποσοστά της χρόνιας υπέρτασης, των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, του διαβήτη με διάγνωση προ της κύησης, του ΣΔΚ και των περιπτώσεων

πρόωρου τοκετού σε γυναίκες άνω των 35 ετών. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔΚ στις γυναίκες > 30 ετών είναι έως και τέσσερις φορές υψηλότερες από τις γυναίκες ηλικίας < 30 ετών. Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ κατά την εγκυμοσύνη. Είναι σημαντικό, ότι το PCOS είναι μια κλινική διάγνωση με παθογένεση που υποστηρίζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τον ανωορρηκτικό κύκλο εμμήνου ρύσεως και τον σχετιζόμενο υπερανδρογονισμό. Επιπλέον, κλινικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ένα προηγούμενο ιστορικό ΣΔΚ, ένα οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου ΙΙ ή εθνικότητας (Ασία, Μέση Ανατολή, μη λευκοί Αφρικανοί, Ισπανία). Με την αυξανόμενη επίπτωση του ΣΔ τύπου ΙΙ παγκοσμίως και την τάση προς τις πολυπολιτισμικές κοινωνίες, αυτοί οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν όλο και περισσότερο μια μεγάλη αναλογία εγκύων γυναικών. Οι παρακάτω κλινικοί παράγοντες κινδύνου επικυρώνονται από κορυφαίους οργανισμούς που συνδέονται με τον διαβήτη στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG).

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔΚ

- Προηγηθείς σακχαρώδης διαβήτης κύησης.
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης προ κύησης.
- Μητρική ηλικία > 40 ετών.
- Εθνικότητα: Ασία, Μέση Ανατολή, μη λευκοί Αφρικανοί, Ισπανία, Αβορίγινες, Ινδιάνοι.
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (1ου βαθμού συγγενής με διαβήτη ή αδελφή με σακχαρώδη διαβήτη κύησης).
- Δείκτης Μάζας Σώματος (προ κύησης), BMI > 30kg/m².
- Προηγούμενη κύηση με γέννηση νεογνού με μακροσωμία (>4000gr ή >90η εκατοστιαία θέση).
- Ατομικό ιστορικό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

3.2 Επιπλοκές του ΣΔΚ σε μητέρα και νεογνό

Ο ΣΔΚ επιπλέκεται με πολλά συμβάματα τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Όσον αφορά στη μητέρα, υπέρταση αναπτύσσεται σε ποσοστό 5-10% των κυήσεων που συνοδεύονται με σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί τη βασική αιτία της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας. Η προεκλαμψία εκδηλώνεται συχνότερα σε διαβητικές έγκυες σε σχέση με μη διαβητικές, αποτελεί μάλλον την κλινική εκδήλωση της αντίστασης της ινσουλίνης και συχνά οδηγεί σε πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, πολυυδράμνιο συχνά συνδέεται με διαβήτη κατά την κύηση, συνήθως σε συνδυασμό με συγγενείς δυσπλασίες.

Από την άλλη μεριά, το νεογνό της διαβητικής μητέρας εκτίθεται σε πολλαπλούς κινδύνους κατά τη διάρκεια της σύλληψης, την εμβρυική, τη νεογνική περίοδο, αλλά και μακροπρόθεσμα. Η αιτιολογία των παραπάνω συμβαμάτων είναι πολυπαραγοντική. Βέβαια, οι περισσότερες περιγεννητικές επιπλοκές οφείλονται στην επίδραση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης της μητέρας και μπορούν να αποφευχθούν με κατάλληλη φροντίδα κατά τη σύλληψη και την κύηση. Αυτό που πρέπει να διευκρινισθεί είναι ότι ο προϋπάρχων διαβήτης τύπου I και II συνδέεται με επιπλοκές νωρίς κατά τη σύλληψη και αργά κατά την κύηση, συμπεριλαμβανομένων και των μεταβολικών διαταραχών του νεογνού, ενώ ο ΣΔΚ συνδέεται με επιπλοκές στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και μεταβολικές διαταραχές του νεογνού.

Είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με διαβήτη κύησης, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔΚ και σε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Επιπλέον μακροπρόθεσμες συνέπειες όπως διαβήτης τύπου II, καρδιαγγειακή νόσος και μεταβολικού συνδρόμου έχουν βρεθεί σε μεγαλύτερο αριθμό γυναικών με ΣΔΚ.

Νεογνά, που γεννήθηκαν από μητέρες με ΣΔΚ σε σύγκριση με βρέφη που γεννήθηκαν από ανεπίπλεκτες κυήσεις, έχουν αυξημένο κίνδυνο μακροσωμίας, υπογλυκαιμίας μετά τον τοκετό, υπερχολερυθριναιμίας, δυστοκίας των ώμων και υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους.

Μακροπρόθεσμα, οι απόγονοι είναι επίσης επιρρεπείς στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ και άλλων χρόνιων μεταβολικών διαταραχών αργότερα στη ζωή.

Αυτά τα δυνητικά δυσμενή αποτελέσματα τόσο στη μητέρα όσο και στους απογόνους αποτελούν τη βάση για το σημασία της ορθής διάγνωσης και διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη κύησης.

Μητρικές και νεογνικές επιπλοκές του ΣΔΚ

<u>Μητέρα</u>	<u>Νεογνό</u>
<i>Βραχυπρόθεσμα</i>	<i>Βραχυπρόθεσμα</i>
- Διαταραχές υπέρτασης στην κύηση	- Μακροσωμία / LGA
- Μη εξέλιξη του τοκετού	- Περιγεννητική θνησιμότητα
- Καισαρική τομή	- Ωμική δυστοκία/τραυματισμοί
- Υποβοηθούμενος τοκετός	- Αύξηση εισαγωγών σε Μ.Ε.Ν.Ν.
- Πρόωρος τοκετός	- Νεογνική υπογλυκαιμία
- Προεκλαμψία	- Υπερχολυρεθριναιμία
<i>Μακροπρόθεσμα</i>	<i>Μακροπρόθεσμα</i>
- ΣΔΚ σε επόμενη κύηση	- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ	- ΣΔΚ (θήλεια)
- Καρδιαγγειακή νόσος	- Παχυσαρκία

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

4.1 Ιστορική αναδρομή

Τις πρώτες ενδείξεις ότι ο έλεγχος, η διάγνωση και η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας στις γυναίκες που δεν ήταν προηγουμένως γνωστό ότι είχαν διαβήτη ενέδειξαν οι O'Sullivan et al. στη δεκαετία του 1960. Μετά τη διερεύνηση της κατανομής της γλυκόζης στο πλάσμα των εγκύων γυναικών, αυτοί ήταν οι συγγραφείς, οι οποίοι πρότειναν διαγνωστικά κριτήρια για τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης, βασισμένα στην 3ωρη δοκιμασία με 100γρ. γλυκόζης (OGTT 3-h 100g). Εν συνεχεία επικύρωσαν τα κριτήρια αυτά έναντι του ανάπτυξη του μελλοντικού διαβήτη στη μητέρα. Επιπλέον, εξέτασαν εάν η θεραπεία του διαβήτη κύησης βελτιώνει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Για το σκοπό αυτό, τυχαιοποιήθηκαν 613 γυναίκες με διαβήτη κύησης για να λάβουν ειδική δίαιτα και ινσουλίνη (307 γυναίκες) ή μόνο μια διατροφή ρουτίνας (306 γυναίκες). Το ποσοστό μακροσωμία των εμβρύων-νεογνών ήταν 4,3% για την ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με 13,1% για την ομάδα ελέγχου. Σε περαιτέρω υποστήριξη της σημασίας της ανίχνευσης και της θεραπείας του διαβήτη κύησης, ανέφεραν αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα στους απογόνους των γυναικών με διαβήτη κύησης, σε σύγκριση με τους απογόνους των γυναικών που δεν πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια. Παρά το γεγονός ότι οι συγγραφείς αναγνώρισαν ότι η υπεργλυκαιμία και μόνο δεν ήταν ίσως ο μόνος παράγοντας που προκάλεσε την περιγεννητική θνησιμότητα, τα διαγνωστικά τους κριτήρια για τον διαβήτη κύησης απέκτησαν ευρεία αποδοχή.

Όταν η 2ωρη δοκιμασία με 75γρ. γλυκόζης (2-h 75g OGTT) εγκαθιδρύθηκε το 1979-1980 από διεθνείς επιτροπές, ως ο διαγνωστικός έλεγχος για τον διαβήτη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) επέκτεινε τη σύσταση αυτή και σε έγκυες γυναίκες. Η Εθνική Ομάδα Δεδομένων για τον διαβήτη των Η.Π.Α. (NDDG) συνέχισε να χρησιμοποιεί την 3-h 100g OGTT επειδή η 2-h 75g OGTT είχε ελάχιστα ερευνηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) και πολλές άλλες ιατρικές ενώσεις σε όλο τον κόσμο ακολούθησαν την NDDG σύσταση, αν και συχνά επιλέχθηκαν διαφορετικά ανώτατα όρια για την

ανίχνευση των διαταραχών της γλυκόζης κατά την κύηση. Αυτή η μεταβλητότητα οφειλόταν σε μεγάλο βαθμό στις δυσκολίες που σχετίζονται με τη μετατροπή των τιμών γλυκόζης από τις μελέτες του O'Sullivan σε ισοδύναμα, όταν η γλυκόζη αναλύθηκε χρησιμοποιώντας σύγχρονες αναλυτικές μεθόδους στο πλάσμα. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, οι διαδικασίες αυτές και τα κριτήρια υιοθετήθηκαν συχνά ως μια διαδικασία 2-βημάτων: μια 1-ωρας δοκιμασία με 50γρ γλυκόζης και έπειτα μια 3ωρη δοκιμασία με 100γρ, σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος της πρώτης.

Με την πάροδο του χρόνου έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί για τον ΣΔΚ από τις επιτροπές του Π.Ο.Υ. Η έκθεση του Π.Ο.Υ. το 1999 "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications" δήλωνε ότι:

- Ο διαβήτης κύησης είναι μια δυσανεξία σε υδατάνθρακες, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία με μεταβλητή σοβαρότητα με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Στα αρχικά στάδια της κύησης (π.χ. το πρώτο τρίμηνο και το πρώτο ήμισυ του δεύτερου τριμήνου) οι συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής είναι συνήθως χαμηλότερες από αυτές των μη έγκυων γυναικών. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ή μεταγευματικά αυτή τη στιγμή κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να αντανakλούν την παρουσία διαβήτη προ κυήσεως.
- Τυπική συστηματική εξέταση για διαβήτη κύησης γίνεται συνήθως μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης.
- Πρκειμένου να προσδιοριστεί ο διαβήτης κύησης, θα πρέπει να διενεργηθεί η δοκιμασία γλυκόζης των 75 γραμμαρίων μετά από ολονύκτια νηστεία (8-14 ώρες) δίνοντας 75 g άνυδρης γλυκόζης σε 250-300 ml νερού. Η γλυκόζη πλάσματος μετριέται σε νηστεία και μετά από 2 ώρες. Οι έγκυες γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια του Π.Ο.Υ. για σακχαρώδη διαβήτη ή για μειωμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance - IGT) ταξινομούνται ως ΣΔΚ.

Το 2008 η μελέτη " **Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study - Associations With Neonatal Anthropometrics**" συνέβαλε καθοριστικά στη θέσπιση των ισχύοντων κριτηρίων του Π.Ο.Υ. για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης. πρόκειται για μια διεθνή

πολυκεντρική μελέτη 25.505 εγκύων γυναικών που δοκιμάστηκαν με 2ωρη δοκιμασία γλυκόζης (75g OGTT) και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν κατά την εγκυμοσύνη για την ανίχνευση των πρωτογενών και των δευτεροβάθμιων αποτελεσμάτων. Μετά την προσαρμογή των παραμέτρων για πολλαπλές πιθανές συγχύσεις, η μελέτη απέδειξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα και των δυσμενών αποτελεσμάτων κατά την κύηση και ότι οι συσχετίσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για αυτά τα αποτελέσματα. Παρόμοια με μια προηγούμενη μελέτη των Moses et al, που εξέτασε τη σχέση μεταξύ των δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και της γλυκαιμίας κάτω από τις διαγνωστικές τιμές για το ΣΔΚ, η μελέτη HAPO έδειξε επίσης μια συνέχεια του κινδύνου σε όλα τα μητρικά επίπεδα γλυκόζης για τα διάφορα αρνητικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, η μελέτη επανέλαβε το γεγονός ότι συγκεκριμένες τιμές γλυκόζης για τη διάγνωση του ΣΔΚ δεν δύναται να συνιστώνται, αλλά τα κριτήρια πρέπει να αναπτυχθούν μέσω αποδεδειγμένης συναίνεσης.

Το 2008, η Διεθνής Ένωση Μελετών Διαβήτη και Εγκυμοσύνης (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG) χρηματοδότησε μια διεθνή συνάντηση εργαστηρίων για τη διάγνωση και ταξινόμηση του ΣΔΚ, για την αναθεώρηση των αποτελεσμάτων της HAPO και άλλων μελετών, η οποίες εξέτασαν τις συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής γλυκαιμίας και των περιγεννητικών και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων στους απογόνους. Στη συνέχεια, η ομάδα συναίνεσης της IADPSG συνέστησε τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔΚ έπειτα από 2ωρη δοκιμασία με 75gr γλυκόζης (τιμή νηστείας $\geq 92\text{mg/dl}$, 1-h $\geq 180\text{mg/dl}$, 2-h $\geq 154\text{mg/dl}$). Τα όρια αυτά αντιπροσωπεύουν τις μέσες τιμές γλυκόζης στις οποίες οι πιθανότητες για το βάρος γέννησης $>90\text{η εκατοστιαία θέση (ΕΘ)}$, το πλακουντιακό πεπτιδίο-C (cord C-peptide) $> 90\text{η ΕΘ}$ και νεογνικό ποσοστό σωματικού λίπους $>90\text{η ΕΘ}$ έφθασε τις 1,75 φορές από τις πιθανότητες αυτών των αποτελεσμάτων στις μέσες τιμές γλυκόζης, με βάση πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα λογικής παλινδρόμησης.

4.2 Ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔΚ

Το 2013 ο *Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.)* εξέδωσε τα νέα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια - ταξινόμηση για την Υπεργλυκαιμία που πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά την κύηση (Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy):

Σύσταση 1 (ταξινόμηση της πρωτοεμφανιζόμενης υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση)

Η υπεργλυκαιμία που ανιχνεύεται οποιαδήποτε στιγμή κατά την κύηση θα πρέπει να ταξινομείται ως εξής:

- *σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση*
- *σακχαρώδης διαβήτης κυήσεως*

(Quality of evidence: not graded)

(Strength of recommendation: not evaluated)

Η ταξινόμηση των ανωμαλιών της δυσανεξίας στη γλυκόζη που ανιχνεύεται αρχικά κατά τη διάρκεια της η εγκυμοσύνη εξακολουθεί να συζητείται. Σε μη εγκύους ενήλικους γίνεται η διάκριση μεταξύ διαβήτη και ενδιάμεσης υπεργλυκαιμίας - μειωμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) και διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG). Η έκθεση του WHO το 1999 ορίζει το ΣΔΚ είτε ως διαβήτη είτε ως IGT αναγνωριζόμενη για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη. Έχει εκφραστεί ανησυχία σχετικά με τη συμπερίληψη ενός τόσο μεγάλου εύρους ανωμαλιών γλυκόζης σε ένα ορισμό, συμπεριλαμβανομένων ιδίως αυτών με πιο σοβαρή υπεργλυκαιμία που καθορίζει διαβήτη σε μη εγκύους ενήλικες. Αυτή η ανησυχία επικεντρώνεται σε ιδιαίτερους προβληματισμούς στη διαχείριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την παρακολούθηση μετά τον τοκετό σε γυναίκες με περισσότερα σοβαρή υπεργλυκαιμία. Η κατάρτιση συμπερασμάτων σχετικά με αυτή την ομάδα είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της έλλειψης δεδομένων καλής ποιότητας σε αυτό το επίπεδο υπεργλυκαιμίας. Η μεγάλη πολυεθνική μελέτη HAPO, η οποία εξέτασε τη σχέση μεταξύ της μητρικής γλυκαιμίας και των μητρικών και βρεφικών αποτελεσμάτων, απέκλεισε γυναίκες με επίπεδα γλυκόζης νηστείας άνω των 5,8 mmol / l (104 mg / dl) και 2-h επίπεδα γλυκόζης άνω των 11,1 mmol / l (200 mg / dl).

Τον τελευταίο καιρό, η συναίνεση έχει επανέλθει υπέρ της διάκρισης μεταξύ διαβήτη και λιγότερου βαθμού δυσανεξίας στη γλυκόζη κατά την εγκυμοσύνη. Αυτή η θέση υιοθετήθηκε με βάση τα εξής:

- τη συναίνεση ότι ο διαβήτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπτωματικός ή μη, συσχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο ανεπιθύμητων περιγεννητικών αποτελεσμάτων
- έχουν εξαιρεθεί οι έγκυες γυναίκες με πιο σοβαρή υπεργλυκαιμία από επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες
- η αντιμετώπιση των γυναικών με αυτό το επίπεδο υπεργλυκαιμίας προσεγγίζεται διαφορετικά, ειδικά όταν εντοπίστηκαν νωρίτερα κατά την εγκυμοσύνη.

Η διάκριση μεταξύ του διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του ΣΔΚ προτάθηκε αρχικά από την IADPSG και οι συστάσεις του Π.Ο.Υ. αποδέχτηκαν τη διάκριση αυτή, προτείνοντας μια ελαφρώς διαφορετική ορολογία - "διαβήτη", αντί για "σαφή διαβήτη" που προτείνεται από την IADPSG. Αυτή η διάκριση μεταξύ διαβήτη και ΣΔΚ είναι νέα σύσταση και δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τις συνέπειες της χρήσης αυτής της ταξινόμησης.

Σύσταση 2

(Quality of evidence: not graded)

(Strength of recommendation: not evaluated)

Αυτή η "ετικέτα" πρέπει να χρησιμοποιείται για ασυμπτωματικές γυναίκες, οι οποίες διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά οποιαδήποτε στιγμή κατά την εγκυμοσύνη και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του Π.Ο.Υ. για τον διαβήτη. Εναλλακτικά η διάγνωση μπορεί να γίνει σε έγκυο γυναίκα με κλασικά συμπτώματα διαβήτη (πολυδιψία, πολουρία, ακούσια απώλεια βάρους), που έχει τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 11,1$ mmol / l (200 mg / dl). Τα τρέχοντα κριτήρια διάγνωσης του Π.Ο.Υ. για το διαβήτη βασίζονται στον κίνδυνο εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών, κυρίως αμφιβληστροειδοπάθειας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των σημερινών διαγνωστικών κριτηρίων για το διαβήτη, εάν χρησιμοποιηθούν κατά την κύηση σε μη

Θεραπευόμενες γυναίκες. Επειδή πολλές μελέτες έχουν δείξει τον υψηλό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων κατά την κύηση σε γυναίκες με τιμές γλυκόζης πλάσματος στην περιοχή των διαβητικών, όλες οι επόμενες μελέτες σχετικά με τη σχέση μεταξύ γλυκόζης πλάσματος και αποτελεσμάτων στην κύηση έχουν θέσει σε θεραπεία γυναίκες με τέτοιες διαβητικές τιμές. Επομένως, δεν υπάρχουν μελέτες, και είναι απίθανο να υπάρξει κάποια, η οποία δεν θα θεραπεύσει οποιαδήποτε υπεργλυκαιμία (ειδικά τις υψηλές τιμές) στην εγκυμοσύνη, προκειμένου να εξεταστεί εάν η σχέση μεταξύ των τιμών της γλυκόζης και των ειδικών διαβητικών επιπλοκών είναι η ίδια με αυτή των με εγκύων.

Σύσταση 3

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πρέπει να βασίζεται σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες τιμές:

- *γλυκόζη πλάσματος νηστείας = 5.1 - 6.9 mmol/l (92 - 125 mg/dl)*
- *σε 1-ώρα μετά από δοκιμασία γλυκόζης με 75gr, τιμή γλυκόζης \geq 10.0 mmol/l (180 mg/dl)*
- *σε 2-ώρες μετά από δοκιμασία γλυκόζης με 75gr, τιμή γλυκόζης 8.5 - 11.0 mmol/l (153 - 199 mg/dl)*

(Quality of evidence: very low)

(Strength of recommendation: weak)

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔΚ βασίζονται στον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων νεογνικών αποτελεσμάτων και προέρχονται από τη μελέτη HAPO. Επειδή υπάρχει συνεχής κίνδυνος δυσμενών αποτελεσμάτων με την αύξηση της γλυκαιμίας, οποιαδήποτε διαγνωστικά "κατώφλια" θα είναι κάπως αυθαίρετα. Η Ομάδα Συναινεσης της IADPSG αποφάσισε να ορίσει διαγνωστικές τιμές βασισμένη σε ένα odds ratio (OR) για αρνητικές εκβάσεις σε σύγκριση με τις μέσες τιμές για συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας, συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος OGTT 1-h και 2-h (4,5 mmol / l ή 81 mg / dl, 7,4 mmol ή 133 mg / dl και 6,2 mmol / l ή 112 mg / dl

αντίστοιχα) και επέλεξε ένα OR σε σχέση με τη μέση γλυκόζη της τάξεως του 1,75. Τα συνιστώμενα διαγνωστικά κατώτατα όρια για γλυκόζη πλάσματος νηστείας, συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος 1h και συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος 2h είναι οι μέσες τιμές γλυκόζης, στις οποίες οι πιθανότητες για το βάρος γέννησης >90η εκατοστιαία θέση (ΕΘ), το cord C-peptide >90η ΕΘ και το νεογνικό ποσοστό σωματικού λίπους >90η ΕΘ, έφθασε τις 1,75 φορές από τις εκτιμώμενες αποδόσεις αυτών των αποτελεσμάτων σε μέσες τιμές γλυκόζης, βάσει πλήρως προσαρμοσμένων μοντέλων λογικής παλινδρόμησης.

Δεδομένου ότι η HAPO και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση του κινδύνου των δυσμενών αποτελεσμάτων είναι συνεχής με τα αυξανόμενα επίπεδα γλυκόζης, οι μέθοδοι για τον προσδιορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων βασίζονται σε κάπως αυθαίρετα επίπεδα κινδύνου ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Η GDG θεώρησε ότι η μέθοδος που προτάθηκε από την IADPSG (επίπεδο κινδύνου 1,75) ήταν κατάλληλη και χωρίς να περιπλέξει περαιτέρω την παρούσα κατάσταση προτείνοντας ένα νέο σύνολο κριτηρίων, και ότι ήταν σκόπιμο να υιοθετηθεί η ίδια μεθοδολογία για τον καθορισμό των διαγνωστικών ανώτερων τιμών.

Αυτά τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔΚ δεν βασίζονται στη διαγνωστική ακρίβεια επειδή δεν υπάρχει "χρυσό πρότυπο" - τεστ για τον καθορισμό της κατάστασης της νόσου. Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στην ακρίβεια της προγνωστικότητας, δηλαδή στον κίνδυνο εμφάνισης ατόμων με αρνητικό αποτέλεσμα σε μια ορισμένη χρονική περίοδο.

Ο παραπάνω ορισμός του ΣΔΚ ισχύει ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι σε μη παχύσαρκες εγκύους, η γλυκόζη νηστείας πλάσματος μειώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ~0,5 mmol/l (9 mg/dl) μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου ή νωρίς το δεύτερο. Συνεπώς, μια εξέταση νωρίς το πρώτο τρίμηνο χρησιμοποιώντας ένα όριο γλυκόζης νηστείας 5,1 mmol/l (92 mg / dl) ενδέχεται να υπερεκτιμήσει το ΣΔΚ σε μη παχύσαρκες γυναίκες που έχουν τιμές κοντά στο όριο αυτό. Από την άλλη πλευρά, υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας πρώτου τριμήνου (αλλά χαμηλότερα από τα διαγνωστικά για διαβήτη) συνδέονται με αυξημένους κινδύνους μετέπειτα διάγνωσης του διαβήτη. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό αν υπάρχει κάποιο όφελος της διάγνωσης και θεραπείας του ΣΔΚ πριν από το συνηθισμένο παράθυρο των 24-28w κύησης.

Παρ' όλα αυτά, το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε η IADPSG είναι ότι μια τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας στην αρχή της εγκυμοσύνης $\geq 5,1$ mmol / l (92mg / dl) θα πρέπει να ταξινομηθεί ως ΣΔΚ.

Τον Φεβρουάριο του 2015, το *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* εξέδωσε τις τελευταίες οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβήτη κατά την περίοδο της κύησης από την περίοδο προ της σύλληψης μέχρι και μετά από τον τοκετό. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές:

Συστήνεται η 2ωρη δοκιμασία με 75γρ. γλυκόζης (OGTT) σε:

- Γυναίκες με παράγοντες κινδύνου (δείκτης μάζας σώματος $>30\text{kg}/\text{m}^2$, προηγούμενη κύηση με νεογνό βάρους γέννησης $>4,5$ kg, προηγούμενη κύηση με ΣΔΚ, α' βαθμού συγγενής με διαβήτη, εθνικότητα με υψηλό επιπολασμό ΣΔΚ) στις 24-28w.
- Γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ σε προηγούμενη κύηση συστήνεται η πραγματοποίηση OGTT από το 1ο τρίμηνο κύησης κι επανάληψη αυτής στις 24-28w, εφόσον η πρώτη δοκιμασία είναι φυσιολογική.

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης τίθεται αν πληρείται ένα ή/και δύο από τα παρακάτω κριτήρια μετά από δοκιμασία με OGTT:

- τιμή γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 5.6 mmol/l (100mg/dl)
- τιμή γλυκόζης πλάσματος μετά από 2 ώρες ≥ 7.8 mmol/l (140mg/dl).

Παρακάτω παρατίθενται συγκεντρωτικά τα κριτήρια διάγνωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης σύμφωνα με τις πιο κοινά χρησιμοποιούμενες οδηγίες:

Οργανισμός	Γλυκόζη νηστείας πλάσματος	Δοκιμασία Γλυκόζης	1-η γλυκόζη πλάσματος	2-η γλυκόζη πλάσματος	3-η γλυκόζη πλάσματος
<i>WHO 2013*</i>	92-126mg/dl	75g OGTT	≥ 180mg/dl	153-199mg/dl	-
<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists**</i>	≥96mg/dl	100g OGTT	≥180mg/dl	≥155mg/dl	≥140mg/dl
<i>NICE</i>	≥100 mg/dl	75g OGTT	-	≥140 mg/dl	-
<i>Canadian Diabetes Association***</i>	≥96 mg/dl	75g OGTT	≥191 mg/dl	≥160mg/dl	-
<i>IADPSG****</i>	≥92 mg/dl	75g OGTT	≥180 mg/dl	≥154 mg/dl	-

* απαιτείται μια τιμή για τη διάγνωση

**απαιτούνται 2 ή > τιμές για τη διάγνωση

*** απαιτούνται 2 ή > τιμές για τη διάγνωση

****απαιτείται μια τιμή για τη διάγνωση

Από τα παραπάνω μπορεί κάποιος να συμπεράνει ότι η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης δε βρίσκει ομόφωνη την ιατρική κοινότητα ως προς τις τιμές γλυκόζης πλάσματος μετά από τη δοκιμασία γλυκόζης. Ωστόσο, ως επί το πλείστον, χρησιμοποιείται πλέον ευρέως η δοκιμασία με 75γρ. γλυκόζης ως η πλέον ενδεδειγμένη για τη διάγνωση, ενώ παρ' όλες τις διαφορές στις ανώτατες τιμές, τα όρια αυτά τείνουν να συμπίπτουν.

Βέβαιο είναι ότι η μελέτη HAPO (2008) συντέλεσε καθοριστικά στην αναθεώρηση των προηγούμενων κριτηρίων διάγνωσης, ενώ απαραίτητη είναι η περαιτέρω διεξαγωγή πολυκεντρικών μελετών - ερευνών στον τομέα αυτό.

5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

5.1 Παρακολούθηση της κύησης με σακχαρώδη διαβήτη

Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφεται το χρονοδιάγραμμα για την παρακολούθηση της κύησης είτε με προϋπάρχων σακχαρώδη διαβήτη, είτε με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, με βάση την ηλικία κύησης και τις εκάστοτε απαιτούμενες ενέργειες.

Συνάντηση - Ραντεβού	Παρακολούθηση - Εξετάσεις κατά την κύηση
(κοινός διαβήτης και προγεννητική φροντίδα) - ιδανικά από 10 w	<p>-Πληροφόρηση, εκπαίδευση και συμβουλές για το πώς μπορεί να επηρεάσει ο διαβήτης την εγκυμοσύνη, τον τοκετό και την πρώτη επαφή με το νεογνό (όπως ο θηλασμός και η αρχική φροντίδα του μωρού).</p> <p>-Αν η γυναίκα έχει παρακολουθήσει πρόγραμμα συμβουλευτικής προ της κύησης, συνέχιση της παροχής πληροφοριών, εκπαίδευσης και συμβουλών αναφορικά με την επίτευξη του βέλτιστου ελέγχου γλυκόζης αίματος (συμπεριλαμβανομένων διατροφικών συμβουλών).</p> <p>-Αν η γυναίκα δεν έχει παρακολουθήσει προηγουμένως πρόγραμμα συμβουλευτικής, παροχή ενημέρωσης, εκπαίδευσης και συμβουλών για πρώτη φορά, λήψη ενός κλινικού ιστορικού προκειμένου να προσδιοριστεί η έκταση των επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη (συμπεριλαμβανομένων της νευροπάθειας και της αγγειακής νόσο) και επανεξέταση των φαρμάκων για τον διαβήτη και τις επιπλοκές του.</p> <p>-Αξιολόγηση του αμφιβληστροειδούς για γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη, εκτός αν έχει αξιολογηθεί τους τελευταίους 3 μήνες.</p> <p>-Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη αν αυτό έχει δεν πραγματοποιήθηκε τους τελευταίους 3 μήνες.</p> <p>-Επαφή με ενδοκρινολόγο κάθε 1-2 εβδομάδες κατά τη</p>

	<p>διάρκεια της εγκυμοσύνης για όλες τις γυναίκες με διαβήτη.</p> <p>-Μέτρηση των επιπέδων HbA1c για γυναίκες με προϋπάρχον διαβήτη για προσδιορισμό του επιπέδου κινδύνου για την κύηση.</p> <p>-Σύσταση για αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος ή της δοκιμασίας 75g OGTT όσο το δυνατόν νωρίτερα για γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ.</p> <p>-Επιβεβαίωση της βιωσιμότητας της εγκυμοσύνης και της ηλικίας κύησης στις 7-9 εβδομάδες.</p>
16w	<p>-Αξιολόγηση αμφιβληστροειδούς στις 16-20 εβδομάδες σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη, εάν υπήρχε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια στην πρώτη προγεννητική κλινική τους επίσκεψη.</p> <p>-Σύσταση για αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα ή δοκιμασία 75g OGTT όσο πιο σύντομα σε γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης, σε περίπτωση που αυτό δεν έλαβε χώρα στο πρώτο τρίμηνο.</p>
20w	<p>- Υπερηχογράφημα για ανίχνευση τυχόν εμβρυϊκών δομικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της εμβρυϊκής καρδιάς (4 κοιλότητες, εκβολές και 3 αγγεία).</p>
28w	<p>-Υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου και του όγκου του αμνιακού υγρού.</p> <p>-Αξιολόγηση αμφιβληστροειδούς σε όλες τις γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη.</p> <p>-Σε πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη κύησης ως αποτέλεσμα εξέτασης ρουτίνας, οι προγεννητικές εξετάσεις στις 24-28 εβδομάδες εισέρχονται στον "αλγόριθμο" φροντίδας.</p>
32w	<p>-Υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου και του όγκου του αμνιακού υγρού.</p> <p>-Ο υπόλοιπος προγεννητικός έλεγχος των 31 εβδομάδων δε διαφέρει από τις ανεπίπλεκτες κυήσεις.</p>
34w	<p>- Καμία διαφοροποίηση από την φυσιολογική κύηση.</p>
36w	<p>-Υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου και του όγκου του αμνιακού υγρού.</p> <p>-Παροχή πληροφοριών - συμβουλών σχετικά με:</p> <ul style="list-style-type: none"> • το χρονοδιάγραμμα και το είδος του τοκετού • την αναλγησία και την αναισθησία • τις μεταβολές στη θεραπεία της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό • τη φροντίδα του μωρού μετά τη γέννηση

	<ul style="list-style-type: none"> • την έναρξη του Θηλασμού και την επίδραση του Θηλασμού στον έλεγχο της γλυκόζης • την πιθανή αντισύλληψη και μετέπειτα παρακολούθηση.
37 - 38+6w	-Πρόκληση φυσιολογικού τοκετού ή καισαρική τομή, εάν αυτό ενδείκνυται (επιπλοκές από τον διαβήτη), σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2.
38w	-Δοκιμασία καλής εμβρυικής κατάστασης (NST).
39w	-Δοκιμασία καλής εμβρυικής κατάστασης (NST). -Σύσταση σε γυναίκες με ΣΔΚ χωρίς επιπλοκές να μην ξεπεράσουν τις 40+6 εβδομάδες κύησης.

6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.1 Παρεμβάσεις που προσβλέπουν στην αντιμετώπιση του ΣΔΚ

Οι τρέχουσες προσεγγίσεις στην πρόληψη του ΣΔΚ επικεντρώνονται σε παρεμβάσεις όπως η διατροφή, η σωματική άσκηση ή ακόμη και μια συνδυασμένη προσέγγιση της διαιτητικής τροποποίησης με τον τρόπο ζωής και τις αλλαγές συμπεριφοράς.

Επί του παρόντος, ο βασικός παράγοντας στη διαχείριση του ΣΔΚ είναι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης της συχνής αυτό-παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Τα επίπεδα "στόχοι" είναι: 1) 5.0-5.3mmol / L ή χαμηλότερα (90-95mg / dL) για γλυκόζη νηστείας, 2) 7.8 mmol / L ή χαμηλότερα (140 mg / dL) 1 ώρα μετά το γεύμα ή 3) 6.7 mmol / L ή χαμηλότερα (120 mg / dL) 2 ώρες μετά το γεύμα.

Ο διαιτολογικός έλεγχος είναι συνήθως η πρώτη γραμμή θεραπείας και γενικά περιλαμβάνει περιορισμό της πρόσληψης των υδατανθράκων μεταξύ 35% και 45% των συνολικών θερμίδων, οι οποίοι διανέμονται σε 3 μικρά έως

μέτρια κυρίως γεύματα και 2-4 σνακ. Εάν ο διατροφικός έλεγχος δεν είναι επιτυχής στο πρώτες 2 εβδομάδες, αρχίζει η φαρμακοθεραπεία.

Διάφορες διατροφικές παρεμβάσεις έχουν μελετηθεί σε σχέση με την κύηση και τα αποτελέσματα στο νεογνό, συμπεριλαμβανομένης της συμβουλευτικής διατροφής, της δίαιτας χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, του διαιτητικού περιορισμού της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων (33% μείωση της θερμιδικής πρόσληψης) και της διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (πρόσληψη υδατανθράκων μικρότερη από 45% της ενέργειας), χωρίς να κάποια από αυτές να υπερέχει στατιστικώς σημαντικά έναντι των υπολοίπων. Σε γενικές γραμμές, οι κανόνες πάνω στους οποίους βασίζονται οι ενδεικνυόμενες δίαιτες για ΣΔΚ είναι η ποιότητα του γεύματος, η συχνότητα, προκειμένου να αποφευχθεί η παρατεταμένη νηστεία και η εξατομίκευση του διαιτολογίου, ανάλογα με το δείκτη βάρους σώματος, το προσλαμβανόμενο βάρος κατά τη διάρκεια της κύησης και τις διατροφικές συνήθειες της γυναίκας, σε συνδυασμό με την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

Διαιτητική Θεραπεία για ΣΔΚ (The 3 Q's)

Ποιότητα (Quality)	Πρωτείνες 15-20%, Υδατάνθρακες 40-50%, Λιπίδια 25-40%
Ποσότητα (Quantity)	Εξατομίκευση, το μέγιστο 175γρ υδαταν./ημέρα
Συχνότητα (Frequency)	3 μεσαία γεύματα + 2-4 σνακ

Παράδειγμα κατανομής υδατανθράκων σε δίαιτα 1800kcal/day

	Υδατάνθρακες (γρ)	% Θερμίδων σε υδαταν.
Πρωινό	30	15
Δεκατιανό	20	10
Μεσημεριανό	50	25
Απογευματινό	35	15
Βραδυνό	50	25
Προ ύπνου	20	10

Σε πιο πρόσφατες μελέτες, παρεμβάσεις, στις οποίες χρησιμοποιούνται συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν βιοδραστικούς παράγοντες με θετικές επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η μυοϊνοσιτόλη και τα προβιοτικά, παρουσιάζουν κάποια ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Επιπλέον, μερικά μικροθρεπτικά συστατικά έχουν προταθεί ως δυνητικά τροποποιητικές ουσίες στην ανοχή στη γλυκόζη κατά την εγκυμοσύνη. Τα αποτελέσματα είναι από παρατηρησιακές μελέτες, που δείχνουν συσχετισμούς μεταξύ χαμηλών επίπεδων συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών (π.χ. βιταμίνη D, σίδηρος, σελήνιο) και της ανοχής της γλυκόζης.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα *πολυακόρεστα μακράς αλύσου n-3 λιπαρά οξέα (LCPUFA)* μπορεί να είναι επωφελή για την ενίσχυση την δράση της ινσουλίνης και τη βελτίωση της ανοχής της γλυκόζης τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης n-3 LCPUFA και του κινδύνου για ΣΔΚ ανέφεραν αντιφατικά αποτελέσματα, και πολύ λίγες τυχαίοποιημένες μελέτες ελέγχου έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης n-3 LCPUFA στην κύηση και τον κίνδυνο για ΣΔΚ.

Η μητρική ανεπάρκεια *βιταμίνης D* στην αρχή της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΚ. Ωστόσο, επιπρόσθετες, αυστηρά υψηλής ποιότητας και σε μεγαλύτερο βαθμό τυχαίοποιημένες, μελέτες απαιτούνται για την αξιολόγηση της επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στην ανοχή γλυκόζης και των σχετικών αποτελεσμάτων κατά την εγκυμοσύνη.

Αν και τα στοιχεία είναι ακόμη περιορισμένα και βασίζονται κυρίως σε 3 μικρές μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιείς γυναίκες με σε υψηλό επίπεδο κινδύνου ανάπτυξης ΣΔΚ, η ημερήσια δόση 2 γραμμαρίων *μυοϊνοσιτόλης* δύο φορές την ημέρα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο της ανάπτυξης του ΣΔΚ κατά περίπου 60% -70% και της έχουν θετική επίδραση της στο βάρος γέννησης.

Παρόλα αυτά, πρέπει να δημιουργηθούν πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία σε μεγαλύτερες δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των συμμετεχόντων

διαφορετικών εθνοτήτων και διαφόρων παραγόντων κινδύνου, για να επιβεβαιώσουν αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Όλες οι προαναφερθείσες διαιτητικές παρεμβάσεις είναι σκόπιμο να γίνουν σε συνδυασμό με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (λ.χ. 30 λεπτά βόλτα την ημέρα), καθώς και με αυτο-παρακολούθηση των τιμών γλυκόζης πλάσματος προγευματικά και μεταγευματικά.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του *NICE*, όλες οι γυναίκες με οποιασδήποτε μορφής διαβήτη κατά την κύηση πρέπει να έχουν ως στόχο τις ακόλουθες τιμές γλυκόζης πλάσματος, χωρίς την πρόκληση υπογλυκαιμίας:

- γλυκόζη νηστείας: 5.3mmol/l (96mg/dl)
- 1-ώρα μεταγευματικά: 7.8mmol/l (140mg/dl)
- 2-ώρες μεταγευματικά: 6.4mmol/l (116mg/dl)

6.2 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις - Θεραπείες για το ΣΔΚ

Σε περίπτωση που δεν επιτευχθούν οι προαναφερθέντες προγευματικοί και μεταγευματικοί "στόχοι" τιμών, παρά τον συνδυασμό διατολογίου και σωματικής δραστηριότητας εντός 1-2 εβδομάδων, συστήνεται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

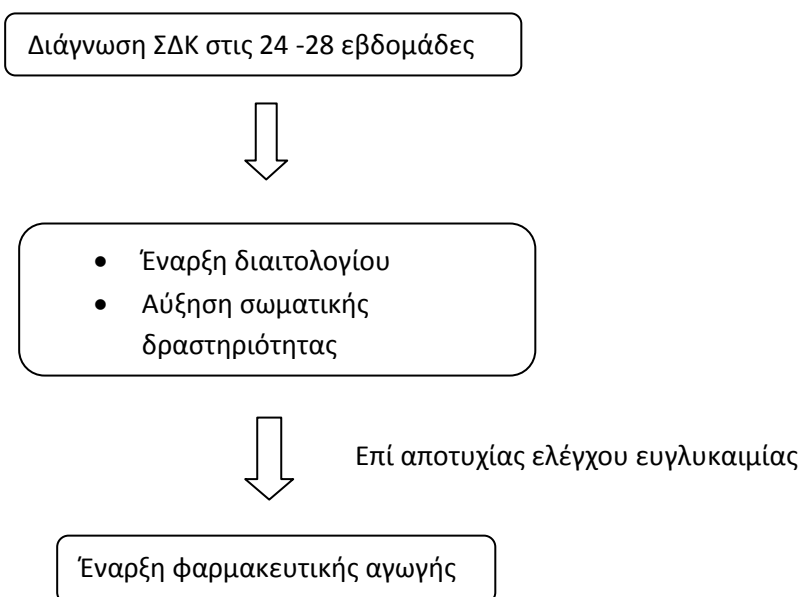
Υφίστανται πολλές κατευθυντήριες γραμμές για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και, ανάλογα με τη χώρα, χρησιμοποιούνται διαφορετικοί από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες, συγκεκριμένα μετφορμίνη ή γλυβουρίδη και / ή ινσουλίνη και ανάλογα ινσουλίνης.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του *NICE 2015*, το επόμενο βήμα στην αντιμετώπιση του ΣΔΚ είναι η έναρξη μετφορμίνης*, σε περίπτωση που ο συνδυασμός δίαιτας - άσκησης αποτύχει. Αν η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή είναι μη ανεκτή από τη γυναίκα, συστήνεται η έναρξη ινσουλίνης, ενώ στην περίπτωση

αποτυχίας ελέγχου της υπεργλυκαιμίας με ινσουλίνη, συστήνεται η παράλληλη χορήγηση μετφορμίνης. Εξαιρέση στον παραπάνω αλγόριθμο αποτελούν οι γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες κατά τη διάγνωση είχαν τιμή γλυκόζης νηστείας πλάσματος $>7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dl) και οι γυναίκες με τιμή γλυκόζης νηστείας μεταξύ $6.0 - 6.9\text{mmol/L}$ ($108-125\text{mg/dl}$) σε συνδυασμό με την παρουσία επιπλοκών όπως μακροσωμία εμβρύου και πολυδράμνιου, όπου γίνεται άμεση έναρξη ινσουλινοθεραπείας με/ή χωρίς μετφορμίνη και παράλληλη εφαρμογή διαιτολογικής παρέμβασης - άσκησης.

* Παρόλο που η μετφορμίνη χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πρακτική του Ηνωμένου Βασιλείου για τη διαχείριση του διαβήτη στην κύηση και τη γαλουχία και υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της και την ασφάλειά της, κατά τη δημοσίευση των οδηγιών (Φεβρουάριος 2015) η μετφορμίνη δεν είχε άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο για την ένδειξη αυτή. Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος αναφέρει ότι, όταν μια ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο διαβήτης δεν πρέπει να θεραπεύεται με μετφορμίνη, αλλά η ινσουλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Ο συνταγογράφος θα πρέπει να ακολουθεί σχετική επαγγελματική καθοδήγηση, αναλαμβάνοντας την πλήρη ευθύνη για την απόφαση. Η συγκατάθεση της ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης ΣΔΚ



7. ΤΟΚΕΤΟΣ ΚΑΙ ΣΔΚ

7.1 Προετοιμασία - αναισθησία για τον τοκετό

Ο διαβήτης κατά την κύηση δεν θα πρέπει να θεωρείται αντένδειξη για την εφαρμογή του πρωτοκόλλου των στεροειδών για την ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων ή την τοκόλυση. Σε περιπτώσεις, όμως, ινσουλινοθεραπείας, καλό είναι να αναπροσαρμόζεται η δόση αυτής με συνεχή στενή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης. (NICE 2015)

Όσο αφορά τη χορήγηση αναισθησίας, εάν χορηγηθεί γενική - ολική αναισθησία, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα γλυκόζης κάθε 30 λεπτά μετά τη χορήγησή της και μέχρι να γεννηθεί το νεογνό και η γυναίκα να ανακτήσει επίπεδο συνείδησης. (NICE 2015)

7.2 Ηλικία κύησης - Είδος τοκετού

Γυναίκες με ΣΔ τύπου I ή II και χωρίς επιπλοκές κατά την κύηση, καλό είναι να ολοκληρώνεται αυτή μεταξύ 37ης και 38+6 εβδομάδων, είτε με φυσιολογικό τοκετό είτε με καισαρική τομή, εφόσον υπάρχουν ενδείξεις. Τοκετός προ των 37 εβδομάδων ενδείκνυται σε περιπτώσεις με μητρικές ή εμβρυικές επιπλοκές. (NICE 2015)

Σε γυναίκες με ΣΔΚ, ο τοκετός (φυσιολογικός ή με καισαρική τομή) δύναται να ολοκληρωθεί έως τις 40+6 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, σε περίπτωση που υφίστανται επιπλοκές από τη μητέρα ή το έμβρυο, θα πρέπει να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο πρόωρης ολοκλήρωσής του. (NICE 2015)

Καθόλη τη διάρκεια του τοκετού, η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης θα πρέπει να γίνεται κάθε μια ώρα, προκειμένου να διατηρηθούν μεταξύ 4 -7

mmol/L (72-126 mg/dl). Σε αντίθετη περίπτωση δύναται να χορηγηθεί ενδοφλέβια δεξτρόζη και ινσουλίνη. (NICE 2015)

7.3 Φροντίδα νεογνού

Αμέσως μετά τον τοκετό, θα πρέπει να εκτιμηθούν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος του νεογνού στις 2-4 ώρες, ενώ το νεογνό θα πρέπει να σιτιστεί όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τον τοκετό, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν υπογλυκαιμία.

Επί κλινικής συμπτωματολογίας να διεξαχθεί έλεγχος για πολυκυτταραιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαίμια ακόμα και υπερχοκαρδιογράφημα.

Το νεογνό θα πρέπει να μεταβεί σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας, σε περίπτωση που εμφανίσει:

- σοβαρή υπογλυκαιμία
- αναπνευστική δυσχέρεια
- σημεία καρδιακής ανεπάρκειας από πιθανή συγγενή καρδιοπάθεια ή καρδιομυοπάθεια
- σημεία νεογνικής εγκεφαλοπάθειας
- σημεία πολυκυτταραιμίας με πιθανή ανάγκη πλασμαφαίρεσης
- ανάγκη χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών
- υπερχοληρυθριναιμία, η οποία απαιτεί φωτοθεραπεία
- γεννηθεί πριν τις 34 εβδομάδες

8. ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

8.1 Θηλασμός, φάρμακα και έλεγχος επιπέδων γλυκόζης

Οι γυναίκες με ιστορικό προϋπάρχοντα σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να ελαττώσουν άμεσα τη δόση της ινσουλίνης αμέσως μετά τον τοκετό, ενώ θα πρέπει να είναι ενημερωμένες για την πιθανότητα υπογλυκαιμίας κατά το διάστημα του θηλασμού. Σε περίπτωση που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και όχι ινσουλίνη, θα πρέπει να συνεχίσουν με τα ίδια σκευάσματα όπως και κατά την κύηση. Οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με ΣΔΚ θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία μετά τον τοκετό, χωρίς να υφίσταται κάποιος περιορισμός κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

8.2 Πρόγνωση - Μελλοντική κύηση

Σε περίπτωση διάγνωσης ΣΔΚ η γυναίκα θα πρέπει να ενημερωθεί για τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτού και σε επόμενη εγκυμοσύνη-ες. Εφόσον τα επίπεδα γλυκόζης επανέλθουν στα φυσιολογικά όρια μετά τον τοκετό, σημαντικό είναι να επισημανθεί η σημασία του ελέγχου του σωματικού βάρους, της υγιεινής διατροφής και της σωματικής άσκησης, προκειμένου να αποφευχθεί η μελλοντική ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ.

Καλό είναι να διενεργηθεί έλεγχος γλυκόζης νηστείας πλάσματος στις 6-13 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ενώ μια εξέταση με δοκιμασία 75g-OGTT, ως έλεγχος ρουτίνας, είναι υπό συζήτηση (NICE 2015). Εάν παρατηρηθεί αυξημένη τιμή γλυκόζης νηστείας (>108mg/dl) κατά τον έλεγχο στις 6-13 εβδομάδες μετά τον τοκετό ή σε περίπτωση που διενεργηθεί έλεγχος με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετά τις 13 εβδομάδες με τιμή αυτής >5,7-6.4%, τότε θα πρέπει η γυναίκα να απευθυνθεί σε ενδοκρινολογικό τμήμα, καθώς ο κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ είναι πολύ αυξημένος.

9. ΣΥΝΟΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την εκπόνηση της ως άνω διπλωματικής εργασίας, που αφορά το σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση, συμπεραίνουμε ότι τις τελευταίες δεκαετίες ο επιπολασμός του φαινομένου αυτού αυξάνεται παγκοσμίως με άμεση συσχέτισή του με το αυξανόμενο ποσοστό παχυσαρκίας του γενικού πληθυσμού και την αύξηση της ηλικίας των γυναικών κατά την έναρξη της κύησης - τεκνοποίησης. Οι μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό της εγκύου με διαβήτη - υπεργλυκαιμία, με πρωεξάρχων όργανο τον πλακούντα, οδηγούν σε δυσμενή αποτελέσματα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο (προεκλαμψία, δυστοκία, μακροσωμία, ΣΔ τύπου ΙΙ), κάτι που καθιστά αναγκαία την έγκαιρη διάγνωση ακόμα και της ήπιας διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, προκειμένου να αποφευχθούν οι αρνητικές αυτές συνέπειες. Γεγονός είναι ότι η πρόοδος στη διάγνωση και τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη κύησης έχει αποφέρει θετικά αποτελέσματα στη μείωση των μητρικών και νεογνικών επιπλοκών, παραμένει, όμως, η ανάγκη για τη διενέργεια περισσότερων και μεγαλύτερων πολυκεντρικών μελετών για την πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του διαβήτη στην κύηση, την πιθανή ομοφωνία ως προς τη θέσπιση των παθολογικών ορίων για τη διάγνωσή του και τις περαιτέρω δυνατότητες που πιθανά να υφίστανται όσο αφορά τη φαρμακευτική αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marisol Castillo-Castrejon¹ and Theresa L. Powell, "Placental nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies", *Frontiers in Endocrinology*, November 2017
2. Barbour LA, Mccurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* (2007)
3. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* (2011)
4. Gallo LA, Barrett HL, Dekker Nitert M. Review: placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Placenta* (2017)
5. Jansson T, Ekstrand Y, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* (2001)
6. Natassia Rodrigo and Sarah J. Glastras, The emerging role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, *J. Clin. Med.* 2018, 7, 120
7. Fuchs, F.; Monet, B.; Ducruet, T.; Chaillet, N.; Audibert, F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE* 2018
8. Shirazian, N.; Emdadi, R.; Mahboubi, M.; Motevallian, A.; Fazel-Sarjuei, Z.; Sedighpour, N.; Fadaki, S.-F.; Shahmoradi, N. Screening for gestational diabetes: Usefulness of clinical risk factors. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009
9. 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
10. Lihn, A.S.; Pedersen, S.B.; Richelsen, B. Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes. Rev.* 2005
11. Chen, J.; Tan, B.; Karteris, E.; Zervou, S.; Digby, J.; Hillhouse, E.W.; Vatish, M.; Randevara, H.S. Secretion of adiponectin by human placenta: Differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 2006
12. Worda, C.; Leipold, H.; Gruber, C.; Kautzky-Willer, A.; Knöfler, M.; Bancher-Todesca, D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004
13. Newbern, D.; Freemark, M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011
14. Lombardo, M.F.; De Angelis, F.; Bova, L.; Bartolini, B.; Bertuzzi, F.; Nano, R.; Capuani, B.; Lauro, R.; Federici, M.; Lauro, D.; et al. Human placental lactogen (hPL-A) activates signaling pathways linked to cell survival and improves insulin secretion in human pancreatic islets. *Islets* 2011
15. Ozgu-Erdinc, A.S.; Yilmaz, S.; Yeral, M.I.; Seckin, K.D.; Erkaya, S.; Danisman, A.N. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: Comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2015
16. Corcoran, S.M.; Achamallah, N.; O'Loughlin, J.; Stafford, P.; Dicker, P.; Malone, F.D.; Breathnach, F. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018
17. Herrera, E.; Ortega-Senovilla, H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy—Are these the cause of the problem? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010
18. Perichart-Perera, O.; Muñoz-Manrique, C.; Reyes-López, A.; Tolentino-Dolores, M.; Espino Y Sosa, S.; Ramírez-González, M.C. Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS ONE* 2017
19. Blüher, M.; Fasshauer, M.; Tönjes, A.; Kratzsch, J.; Schön, M.R.; Paschke, R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2005
20. Castillo-Castrejon, M.; Powell, T.L. Placental Nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies. *Front. Endocrinol.* 2017
21. Cho, Y.M.; Kim, T.H.; Lim, S.; Choi, S.H.; Shin, H.D.; Lee, H.K.; Park, K.S.; Jang, H.C. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia* 2009
22. COSTIN BERCEANU, ADRIAN VICTOR TETILEANU, ANCA-MARIA OFIȚERU et al, Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy, *Rom J Morphol Embryol* 2018
23. WHO Health organisation. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical guideline NG3 (2015)
25. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964
26. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1966;27:683-9. *Obstetrics & Gynecology* 2003
27. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal

- mortality rate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1973
28. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008
 29. International Association Of Diabetes And Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010
 30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. *Obstetrics & Gynecology* 2011
 31. Diabetes Association Canadian 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008
 32. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008
 33. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine* 2009
 34. Per Glud Ovesen, Jens Fuglsang et al, Temporal trends in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment and Outcomes at Aarhus University Hospital, Skejby, between 2004 and 2016, *Journal of Diabetes Research*, 2018
 35. Irma Silva-Zolezzi, Tinu Mary Samuel, and Jörg Spieldenner, Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes, *Nutrition Reviews*, 2016
 36. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015
 37. Rogozinska E, Chamillard M, Hitman GA, et al. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS One*. 2015