



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων - Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση»

ΗΛΙΑΝΑ ΔΑΟΥΛΑ

ΜΑΙΑ

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

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2019

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1^{ος} Εξεταστή** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
 Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Χριστίνα Μεσσήνη**
 Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
 Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Αντώνιος Γκαράς**
 Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
 Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, «Βιολογία της Αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική»

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε ορισμένους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην υλοποίηση της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Καθηγητή κ. Αλέξανδρο Δαπόντε, για την καθοριστική του συμβολή. Στάθηκε σημαντικός αρωγός στην προσπάθειά μου και με υποστήριξε θερμά σε κάθε φάση της πορείας μου. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ηρωδιάδα Γκορέζη για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε, παρέχοντας μου χρήσιμα στοιχεία και πληροφορίες για την εκπόνηση της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γέωργιο Βαλασούλη για τη σημαντική του συνεισφορά στη διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Χριστίνα Μεσσήνη και τον κ. Αντώνιο Γκαραά για την εποπτεία και την παρακολούθηση της παρούσας εργασίας.

Ηλιάνα Δαούλα

**«ΙΑΤΡΕΙΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ - ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ
ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

ΗΛΙΑΝΑ ΔΑΟΥΛΑ

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: **Χριστίνα Μεσσήνη**
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Μέλος : **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Περίληψη

Η σημασία του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης (GDM) στην κλινική πράξη και στη δημόσια υγεία μελετάται ευρέως λόγω των αυξανόμενων επιπτώσεων του, του προκαλούμενου αρνητικού οικονομικού αντίκτυπου και της πιθανότητας σοβαρών επιπλοκών στην εγκυμοσύνη. Επίσης, εξακολουθούν να απουσιάζουν αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης, ενώ διατυπώνονται διαφωνίες σχετικά με τη διάγνωση αλλά και τη διαχείριση της συγκεκριμένης μορφής διαβήτη. Επί του παρόντος, υιοθετούνται παγκοσμίως διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, ενώ οι συστάσεις για δίαιτα, σωματική δραστηριότητα, υγιές βάρος και χρήση υπογλυκαιμικών φαρμάκων από του στόματος δε συμπίπτουν πάντοτε. Στην παρούσα ανασκόπηση, που πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια των ετών 2017-2019 στο Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας, συμμετείχαν 305 έγκυες γυναίκες, για τις οποίες ελήφθησαν συνολικά δημογραφικά και άλλα εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά. Στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζονται τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με τις κλινικές πτυχές του ΣΔΚ, καθώς η διαχείριση των γυναικών με ΣΔΚ αποτελεί μείζονα αναδυόμενη πρόκληση για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, λόγω της έλλειψης γενικά κοινών κατευθυντήριων γραμμών και της ανάγκης εντοπισμού αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης που θα διευκόλυναν την κλινική διαχείριση του ΣΔΚ και θα βελτιώναν πιθανώς την υγεία και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης κύησης, Παθοφυσιολογία, Κύηση, Διάγνωση, Θεραπεία

Summary

The clinical and public health relevance of gestational diabetes mellitus (GDM) is widely debated due to its increasing incidence, the resulting negative economic impact, and the potential for severe GDM-related pregnancy complications. Also, effective prevention strategies in this area are still lacking, and controversies exist regarding diagnosis and management of this form of diabetes. Different diagnostic criteria are currently adopted worldwide, while recommendations for diet, physical activity, healthy weight, and use of oral hypoglycemic drugs are not always uniform. In the present study, we provide an update of current insights on clinical aspects of GDM, as the management of women with GDM is a major emerging challenge for the health care system, due to the lack of globally shared guidelines for GDM and the need of effective prevention strategies that would facilitate clinical management of GDM and would likely improve health and cost-effectiveness.

Key words: Gestational diabetes mellitus, Pathophysiology, Pregnancy, Diagnosis, Treatment

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1: Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) κατά την Κύηση	1
<u>1.1. Ιστορικά στοιχεία</u>	1
<u>1.2. Ταξινόμηση και ορισμοί</u>	2
1.2.1. Ταξινόμηση	2
1.2.2. Ορισμοί	6
<u>1.3. Διαγνωστική προσέγγιση διαταραχών γλυκαιμίας</u>	9
1.3.1. Κλινικά στάδια ΣΔ	9
1.3.2. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ	10
<u>1.4. Προγεννητική παρακολούθηση και διάγνωση</u>	13
1.4.1. ΣΔ 1 και ΣΔ 2	13
1.4.2. Παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια για την ανίχνευση του ΣΔ κύησης	15
1.4.3. Νεότερα διαγνωστικά κριτήρια για την ανίχνευση του ΣΔ κύησης	15
<u>1.5. Μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές</u>	20
1.5.1. Επιπλοκές στο έμβρυο - νεογνό	20
1.5.2. Επιπλοκές στη μητέρα	22
<u>1.6. Ο τοκετός στην επιπλεγμένη με ΣΔ κύηση</u>	24
1.6.1. Είδος και χρόνος τοκετού	24
1.6.2. Πρόωρος τοκετός σε κυήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ	24
1.6.3. Η σπουδαιότητα της ευγλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του τοκετού	25
1.6.4. Πρωτόκολλα παρακολούθησης των συγκεντρώσεων γλυκόζης κατά τον τοκετό	25
1.6.5. Πρόσθετη φροντίδα σε επίτοκες με ΣΔ	26
1.6.6. Αναισθησιολογική προσέγγιση	27

<u>1.7. Λοχεία</u>	29
1.7.1. Θηλασμός	29
1.7.2. Πρόγραμμα παρακολούθησης κατά τη λοχεία	29
<u>1.8. Θεραπευτικές προσεγγίσεις του ΣΔ κήσης</u>	32
Σκοπός	33
Κεφάλαιο 2: Υλικά και Μέθοδοι	34
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	35
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	55
Βιβλιογραφία	60

Κεφάλαιο 1: Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) κατά την Κύηση

1.1. Ιστορικά στοιχεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αναφέρεται, για πρώτη φορά, κατά την αρχαιότητα, σε Αιγυπτιακό πάπυρο (πάπυρος Ebers, 1500 π.Χ.), καθώς και σε κείμενα του Ιπποκράτη, του Αριστοτέλη, του Άραβα Avicenna και άλλων Κινέζων, Ιαπώνων και Ινδών μελετητών. Η πρώτη σύγχρονη περιγραφή συνύπαρξης ΣΔ και κύησης αποδίδεται στον Bennewitz, μόλις το 1824. Στις θεραπευτικές επιλογές της εποχής ανήκαν η φλεβοτομία, ο περιορισμός των δραστηριοτήτων και κάποιες διατροφικές συμβουλές (Bennewitz, 1824). Το 1882, ο Duncan υπογραμμίζει τις πτωχές προοπτικές των επιλεγμένων με διαβήτη κυήσεων, τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο - νεογνό (Duncan, 1882).

Στις ΗΠΑ, το 1909, ο Williams JW προσφέρει μια οριακά πιο αισιόδοξη, οπτική δηλώνοντας ότι η πρόγνωση δεν είναι πάντα τόσο άσχημη, όσο συχνά αναμένεται. Θέτοντας τα θεμέλια για την πρώτη διαγνωστική εξέταση αυτού που αργότερα θα χαρακτηριζόταν ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ), μελέτησε τους διάφορους τύπους γλυκοζουρίας που απαντώνται στην κύηση (Williams JW, 1909).

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best το 1922 (Banting, 1922), οδήγησε στην απονομή του βραβείου Nobel το 1923 στους Banting και Macleod. Η άμεση αξιοποίηση της ινσουλίνης στην κλινική πράξη αποτέλεσε πραγματική επανάσταση. Οι πρώτες δημοσιεύσεις σχετικά με την αξιοποίηση της ινσουλίνης σε κυήσεις επιλεγμένες με ΣΔ, έδιναν έμφαση στην εντατική παρακολούθηση της κύησης και τη διατήρηση του καλού μεταβολικού ελέγχου (Graham, 1923; Reveno, 1923; Harley 1965).

Σήμερα, η αναγνώριση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων κινδύνων για τη μητέρα και το έμβρυο - νεογνό, καθώς και οι γνώσεις σε επίπεδο παθοφυσιολογίας και θεραπευτικών επιλογών, έχουν επιφέρει θεαματική βελτίωση στην πρόγνωση των εγκύων με ΣΔ. Ωστόσο, παρά την αρχική αισιόδοξία, ο στόχος της διακήρυξης του Saint Vincent, όπως διατυπώθηκε το 1989: «Να επιτύχουμε έκβαση της κύησης στην γυναίκα με ΣΔ, παρόμοια με αυτή της γυναίκας χωρίς ΣΔ» (Diabetes care and research in Europe, 1990), δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

1.2. Ταξινόμηση και ορισμοί

1.2.1. Ταξινόμηση

Ο όρος ΣΔ χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ετερογενή μεταβολική διαταραχή πολλαπλών αιτιολογιών, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, με διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η υπεργλυκαιμία οφείλεται σε λειτουργική ανεπάρκεια της ινσουλίνης. Η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β - κύτταρα του παγκρέατος, σε μειωμένη ανταπόκριση των ιστών - στόχων στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) ή σε αύξηση των καταβολικών ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Η σχετική συμμετοχή των τριών παραπάνω παραγόντων, όχι μόνο αποτελεί τη βάση για την ταξινόμηση του ΣΔ σε υποομάδες, αλλά βοηθά και στην ερμηνεία των χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων της κάθε μίας από αυτές.

Οι πρώτες ευρέως αποδεκτές ταξινομήσεις που αφορούσαν το ΣΔ δημοσιεύθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και στηριζόταν σε κλινικά κριτήρια (WHO, 1980; WHO 1985).

Η πρώτη ταξινόμηση (1980)

1. Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM: Insulin Depended Diabetes Mellitus) ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1)
2. Μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (NIDDM: Non Insulin Depended Diabetes Mellitus) ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2)
3. Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT: Impaired Glucose Toleranse)
4. Άλλοι τύποι διαβήτη
5. ΣΔΚ

Η δεύτερη ταξινόμηση (1985)

Στην ταξινόμηση του 1985 από την ομάδα μελέτης του ΠΟΥ εγκαταλείφθηκαν οι όροι ΣΔ 1 και ΣΔ 2 και εισήχθη μια νέα κατηγορία: ο σχετιζόμενος με κακή διατροφή διαβήτης (MRDM: malnutrition - related diabetes mellitus).

1. Ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM)
2. Μη ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM)
 - Χωρίς παχυσαρκία
 - Με παχυσαρκία
3. Σχετιζόμενος με κακή διατροφή (MRDM)
 - Ινολιθισιακός
 - Πρωτεϊνοπενικός
4. Άλλοι τύποι ΣΔ
 - Παγκρεατικοί νόσοι
 - Ενδοκρινικές νόσοι
 - Φάρμακα και χημικοί παράγοντες
 - Διαταραχές του μορίου της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της
 - Γενετικά σύνδρομα
5. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT)
6. ΣΔΚ

Η τρίτη ταξινόμηση (1997)

Οι πρώτες ταξινομήσεις που αφορούσαν την ινσουλινοεξάρτηση σύντομα εγκαταλείφθηκαν, δεδομένου ότι κατηγοριοποιούσαν τους ασθενείς με βάση τη θεραπεία και όχι την αιτιολογία της νόσου. Το 1997 η συμβουλευτική επιτροπή του ΠΟΥ και η επιτροπή ειδικών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA: American Diabetes Association) πρότειναν ορισμένες αλλαγές στην ταξινόμηση και διάγνωση του ΣΔ. Σε αυτήν τη νέα ταξινόμηση, επανήλθαν οι όροι ΣΔ 1 και ΣΔ 2 και απαλείφθηκαν ως ξεχωριστές κατηγορίες οι MRDM και IGT. Η νέα αυτή ταξινόμηση βασίστηκε στην αιτιολογία του διαβήτη, όπως αρχικά προτάθηκε από τους Kuzuya και Matsuda (Kuzuya, 1997) και ισχύει μέχρι σήμερα (ADA, 2012).

Αιτιολογική Ταξινόμηση ΣΔ

1. **ΣΔ 1** (καταστροφή των β - κυττάρων, που, συνήθως, οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης)
 - Αυτοάνοσος ή τύπου 1α
 - Ιδιοπαθής ή τύπου 1β
 - LADA (Late Autoimmune Diabetes Adult) ή τύπου 1,5
2. **ΣΔ 2** (κυμαινόμενος από κυρίαρχη ινσουλινοαντίσταση με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης έως κυρίαρχη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης με συνοδό ινσουλινοαντίσταση)

- Με υπεροχή της αντίστασης στην ινσουλίνη
- Με υπεροχή της ανεπάρκειας στην έκκριση ινσουλίνης
- 3. **Ειδικοί τύποι ΣΔ** (στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται διάφοροι τύποι ΣΔ όπου οι αιτίες είναι γνωστές και που δε μπορούν να καταταχθούν στις υπόλοιπες τρεις κατηγορίες)
 - Γενετικές διαταραχές λειτουργίας β - κυττάρου
 1. Χρωμόσωμα 12, HNF - 1α (MODY 3: Maturity Onset Diabetes of the Young)
 2. Χρωμόσωμα 7, ανεπάρκεια γλυκοκινάσης (MODY 2)
 3. Χρωμόσωμα 20, HNF - 4α (MODY 1)
 4. Χρωμόσωμα 13, προαγωγέας ινσουλίνης (IPF - 1, MODY 4)
 5. Χρωμόσωμα 17, HNF - 1 β (MODY 5)
 6. Χρωμόσωμα 2, HNF - 1β, NeuroD1 (MODY 6)
 7. Μιτοχονδριακό DNA
 8. Άλλες διαταραχές
 - Γενετικές διαταραχές δράσης της ινσουλίνης
 1. Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A: ελάττωση υποδοχέων της ινσουλίνης {γυναίκες με υπερτρίχωση και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS: Polycystic Ovary Syndrome)}
 2. Λέπρα
 3. Σύνδρομο Rabson - Mendenhall
 4. Λιποατροφικός διαβήτης
 5. Άλλες διαταραχές
 - Παθήσεις εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος
 1. Παγκρεατίτιδα
 2. Τραύμα/παγκρεατεκτομή
 3. Νεοπλασία
 4. Κυστική ίνωση
 5. Αιμοχρωμάτωση
 6. Ινοσβεστοποιός παγκρεατοπάθεια
 7. Άλλες παθήσεις
 - Ενδοκρινικές νόσοι
 1. Ακρομεγαλία
 2. Σύνδρομο Cushing
 3. Γλουκαγόνομα
 4. Φαιοχρωμοκύτωμα
 5. Υπερθυρεοειδισμός

6. Σωματοστατίνωμα
7. Αλδοστερόνωμα
8. Άλλες παθήσεις
- Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ
 1. Vacor
 2. Πενταμιδίνη
 3. Νικοτινικό οξύ
 4. Γλυκοκορτικοειδή
 5. Θυρεοειδικές ορμόνες
 6. Διαζοξίδη
 7. β - αδρενεργικοί αγωνιστές
 8. Θειαζίνες
 9. Dilantin
 10. α - ιντερφερόνη
 11. Άλλοι παράγοντες
- Λοιμώξεις
 1. Συγγενής ερυθρά
 2. Κυτταρομεγαλοϊός
 3. Άλλες
- Σπάνιες μορφές αυτοάνοσου ΣΔ
 1. Σύνδρομο “stiff-man”
 2. Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης
 3. Άλλες μορφές
- Άλλα γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με ΣΔ
 1. Σύνδρομο Down
 2. Σύνδρομο Klinefelter
 3. Σύνδρομο Turner
 4. Σύνδρομο Wolfram
 5. Αταξία Friedreich
 6. Χορεία Huntington
 7. Σύνδρομο Laurence - Monn - Biedl
 8. Μυοτονική δυστροφία
 9. Πορφυρία
 10. Σύνδρομο Prader - Willi

11. Άλλα σύνδρομα

4. ΣΓΚ

1.2.2. Ορισμοί

Ο ΣΔ 1 αφορά το 5 - 10% των ασθενών με ΣΔ και διακρίνεται στον αυτοάνοσο και τον ιδιοπαθή τύπο. Παλαιότερα, για την περιγραφή του χρησιμοποιούνταν οι όροι ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ ή νεανικός διαβήτης.

Στον αυτοάνοσο του τύπο, ο ΣΔ 1 προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β - κυττάρων του παγκρέατος με την ταχύτητα καταστροφής να ποικίλλει από ταχεία, κυρίως σε νηπιακή ηλικία, έως βραδεία, κυρίως στους ενήλικες. Συνήθως, η πρώτη κλινική εκδήλωση του ΣΔ 1 είναι η κετοξέωση, παρατηρούμενη κυρίως σε παιδιά και εφήβους. Σε άλλους ασθενείς, η μέτριας βαρύτητας υπεργλυκαιμία νηστείας μπορεί να εξελιχθεί ταχέως σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή, ακόμη, και κετοξέωση, στο πλαίσιο συνυπάρχουσας λοίμωξης ή κάποιου άλλου στρεσογόνου για τον οργανισμό παράγοντα. Ιδιαίτερα οι ενήλικες ασθενείς μπορεί να διατηρούν κάποια υπολειμματική λειτουργία των β - κυττάρων, αντιμετωπίζοντας όμως ένα διαρκή κίνδυνο κετοξέωσης, έως ότου τελικά τεθεί η διάγνωση και συνταγογραφηθεί η απαραίτητη για την επιβίωσή τους ινσουλίνη (Todd, 2010; van Belle, 2011; Nokoff, 2012).

Πολλαπλοί γενετικοί παράγοντες, σε συνδυασμό με αδιευκρίνιστους μέχρι σήμερα περιβαλλοντικούς παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση του ΣΔ 1. Κατά κανόνα, ο αυτοάνοσος ΣΔ εμφανίζεται στην παιδική και εφηβική ηλικία, χωρίς να αποκλείεται η εκδήλωσή του σε οποιαδήποτε άλλη περίοδο της ζωής (van Belle, 2011). Περίπου στο 40% των ασθενών που θα εμφανίσουν ΣΔ 1, η διάγνωση θα τεθεί πριν την ηλικία των 20 ετών. Η ετήσια παγκόσμια επίπτωση του ΣΔ 1 αυξάνεται κατά 3 - 5% κάθε έτος (Diamond Project Group, 2006).

Στον ιδιοπαθή του τύπο, που αφορά τη μειοψηφία των ασθενών με ΣΔ 1, δεν υπάρχει αυτοάνοσο υπόβαθρο και δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης ΣΔ. Υπάρχει μεγάλος βαθμός κληρονομικότητας, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί αυτοάνοση καταστροφή των β - κυττάρων και χωρίς HLA - συσχέτιση. Οι ασθενείς είναι κυρίως αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής, παρουσιάζουν μόνιμη ινσουλινοπενία και τάση για κετοξέωση, με τις ανάγκες σε ινσουλινοθεραπεία να ποικίλλουν (Gale 2001; Pinero - Piloni, 2001).

Ο ΣΔ 2 αφορά περίπου το 90 - 95% των ασθενών με ΣΔ. Παλαιότερα, για την περιγραφή του

χρησιμοποιούνταν οι όροι μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ ή ΣΔ των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται κυρίως από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, με συνοδό σχετική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Τα ακριβή αίτια του ΣΔ 2 δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, σίγουρα όμως δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β - κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ. Η παχυσαρκία ή ακόμη και η αυξημένη κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα ενοχοποιούνται για πρόκληση κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης (ADA, 2007).

Η διάγνωση του ΣΔ 2, συχνά, καθυστερεί για πολλά έτη, λόγω του ότι η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται βαθμιαία και στα αρχικά στάδια δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει την κλασική κλινική εικόνα της νόσου (πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, πολυφαγία και θάμβος όρασης) (Engelgau, 2000).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 αυξάνει με την ηλικία, την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Πιο συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ και σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία (Tuomilehto, 2001). Παράλληλα, χαρακτηρίζεται από υψηλή γενετική προδιάθεση, η οποία δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Αρχικά τουλάχιστον, αλλά και πολύ συχνά εφ' όρου ζωής, οι ασθενείς με ΣΔ 2 δε χρήζουν ινσουλινοθεραπείας για την επιβίωσή τους (ADA, 2007).

Ο ΣΔΚ αποτελεί ειδική κατηγορία ΣΔ και ορίζεται ως η διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης (glucose intolerance), με υπεργλυκαιμία διαφόρου βαθμού, η οποία έχει έναρξη ή αναγνωρίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης (Metzer, 1998; ADA, 2009). Ο ορισμός αυτός, δεν περιλαμβάνει έγκυες γυναίκες με γνωστό προϋπάρχοντα ΣΔ 1 ή ΣΔ 2. Επίσης, όπως φαίνεται και από τον ορισμό, δε λαμβάνεται υπ' όψη ο τρόπος θεραπείας, δηλαδή η χρήση ή μη ινσουλίνης, καθώς και το εάν η κατάσταση αυτή επιμένει μετά την κύηση. Σε καμία περίπτωση δε μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μη διάγνωσης της διαταραχής γλυκόζης που προϋπήρχε της κύησης ή ξεκίνησε ταυτόχρονα με αυτή, καθώς επιδείνωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης παρατηρείται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο.

Ο ΣΔΚ αφορά περίπου το 4% έως 7% των κυήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες (ACOG, 1994; ADA, 2000). Κεντρικό ρόλο στην παθολογική φυσιολογία του ΣΔΚ διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι γυναίκες στις οποίες

τίθεται η διάγνωση αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών και επανεμφάνισης ΣΔΚ σε μελλοντικές κυήσεις (Moses, 1996; Harris, 1998; Scholl, 2001). Επιπρόσθετα, σε

επιδημιολογικές μελέτες, έχει αναγνωρισθεί ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην επίπτωση του ΣΔΚ και στη μεταγενέστερη ανάπτυξη ΣΔ 2 (Suhonen, 1993).

Ο όρος ΣΔ κατά την κύηση, περιλαμβάνει δύο βασικές κατηγορίες γυναικών: Αυτές με προϋπάρχοντα της κύησης ΣΔ 1 ή ΣΔ 2 και αυτές στις οποίες ο ΣΔ διαπιστώνεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της παρούσας κύησης και χαρακτηρίζεται ως ΣΔΚ.

Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ το 2 - 5% των κυήσεων είναι επιπλεγμένες με ΣΔ 1 ή ΣΔ 2, ενώ ο ΣΔΚ αφορά, περίπου, το 7% των κυήσεων. Στην Ευρώπη, η επίπτωση του ΣΔ στην κύηση κυμαίνεται από 3 - 5%, ποσοστό που σημαίνει ότι στα πέντε εκατομμύρια κυήσεων κάθε χρόνο, οι 150.000 - 250.000 είναι επιπλεγμένες με ΣΔ.

1.3. Διαγνωστική προσέγγιση διαταραχών γλυκαιμίας

1.3.1. Κλινικά στάδια ΣΔ

Όπως προαναφέρθηκε, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων με ΣΔ ανήκει στις δύο μεγάλες αιτιοπαθογενετικές κατηγορίες ΣΔ 1 και ΣΔ 2.

Στο ΣΔ 1 παρατηρείται πλήρης έλλειψη ινσουλίνης και η διάγνωσή του τίθεται με τη διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων, που δείχνουν την παρουσία αυτοάνοσης παθολογικής διεργασίας, καθώς και με την αξιοποίηση γενετικών δεικτών.

Στον ΣΔ 2, ως κύριο αίτιο θεωρείται ο συνδυασμός αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και ανεπαρκούς έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Κάποιου βαθμού υπεργλυκαιμία μπορεί να προϋπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση του ΣΔ 2, ικανή να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές βλάβες σε διάφορους ιστούς ή όργανα. Υπάρχει δυνατότητα ανίχνευσης της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια αυτής της ασυμπτωματικής περιόδου, μέσω της μέτρησης της γλυκόζης πλάσματος νηστείας ή με την διενέργεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.

Βάσει των παραπάνω, το 1997, η συμβουλευτική επιτροπή του ΠΟΥ και η επιτροπή ειδικών της ADA καθόρισαν τρία κλινικά στάδια του ΣΔ (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Τα στάδια αυτά είναι:

1. Φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη
2. Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG: Impaired Fasting Glucose) ή / και διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT)
3. ΣΔ
 - χωρίς ανάγκη ινσουλίνης
 - ανάγκη ινσουλίνης για ρύθμιση
 - ανάγκη ινσουλίνης για επιβίωση

Η σταδιοποίηση αυτή περιγράφει πώς ο βαθμός υπεργλυκαιμίας (εάν αυτή υπάρχει) μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου, ανάλογα με την έκταση της εκάστοτε υποκείμενης παθολογικής

διεργασίας, η οποία μπορεί να μην έχει εξελιχθεί τόσο ώστε να προκαλέσει υπεργλυκαιμία, αλλά μόνο διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) ή/και διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT), χωρίς να πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Επιπρόσθετα, απεικονίζεται η δυνατότητα επίτευξης ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου σε ορισμένους ασθενείς με ΣΔ, μέσω της απώλειας βάρους, άσκησης ή / και χρήσης από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων, χωρίς τη χρήση ινσουλίνης. Από την άλλη μεριά, η ινσουλινοθεραπεία κρίνεται απαραίτητη για την επιβίωση των ασθενών με εκτεταμένη καταστροφή των β - κυττάρων (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Γενικά, η βαρύτητα της μεταβολικής διαταραχής μπορεί να αυξηθεί, να μετριασθεί ή να παραμείνει σταθερή.

1.3.2. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ

Η διάγνωση του ΣΔ μπορεί να τεθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους (Πίνακας 1.1). Το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη ημέρα, εκτός από την περίπτωση που συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας (ADA, 2009).

Πίνακας 1.1. Δοκιμασίες και κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ

1. Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος >200 mg/dl

Στη συμπτωματολογία αξιολογούνται η πολυδιψία, η πολυουρία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Ως τυχαία χαρακτηρίζεται η τιμή γλυκόζης, που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο τυχόν προηγηθέντος γεύματος.

ή

2. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας > 126 mg/dl

Ως νηστεία ορίζεται η αποχή από γεύμα τουλάχιστον για 8 ώρες. ή

3. Θετική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη

Δηλαδή γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 g γλυκόζης > 200 mg/dl.

Η από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) είναι πιο ευαίσθητη και πιο ειδική δοκιμασία από την απλή μέτρηση στο αίμα της γλυκόζης νηστείας. Επίσης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για διαγνωστική διευκρίνιση σε άτομα στα οποία, ενώ υπάρχει ισχυρή υποψία ΣΔ, έχουν φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ή σε άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, αλλά αυξημένα μεταγευματικά (> 140 mg/dl) (ADA, 2009). Παρ'όλα αυτά, είναι πιο δύσκολο να γίνει στην καθημερινή κλινική πράξη. Από την άλλη, η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας στο αίμα είναι εύκολη, περισσότερο αποδεκτή από τους ασθενείς και έχει χαμηλό κόστος (Malkani, 2012).

Σήμερα, η χρήση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) δε συνιστάται για τη διάγνωση του ΣΔ, παρ'όλο που η συσσωρευμένη εμπειρία στην προγνωστική αξία της έχει οδηγήσει στην πρόταση για τη χρήση της ως προγνωστικού εργαλείου (International Expert Committee, 2009; Herman, 2010).

Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη

Η OGTT πρέπει να γίνεται πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία, αφού προηγηθούν τρεις ημέρες ελεύθερης διατροφής, που πρέπει όμως να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 g υδατανθράκων την ημέρα. Η φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του τριημέρου πρέπει να είναι η συνήθης του υπό εξέταση ατόμου. Κατά το διάστημα της νηστείας, η λήψη νερού επιτρέπεται.

Στον ασθενή χορηγούνται 75 g άνυδρης γλυκόζης (στα παιδιά χορηγείται γλυκόζη 1,75 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους, χωρίς όμως το μέγιστο ποσό της να υπερβαίνει τα 75 g), διαλυμένα σε 250 - 350 ml νερού, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3 - 5 λεπτών. Φλεβικό αίμα λαμβάνεται πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης και ακριβώς δύο ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, η φυσική δραστηριότητα (περπάτημα) και το κάπνισμα απαγορεύονται.

Ο προσδιορισμός της γλυκόζης γίνεται με ενζυμική μέθοδο στο πλάσμα ή στον ορό. Τα δείγματα πρέπει να φυγοκεντρούνται μέσα σε 60 λεπτά, αλλιώς τα σωληνάκια πρέπει να τοποθετούνται σε πάγο. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.).

Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

Μεταξύ των τιμών της γλυκόζης που οριοθετούν τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (Normal Glucose Tolerance - NGT) και το ΣΔ, παραμένει μια περιοχή τιμών γλυκόζης που χαρακτηρίζει ενδιάμεσες καταστάσεις, οι οποίες δε θεωρούνται μεν «νόσος», σχετίζονται όμως με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης προς ΣΔ, πιθανόν δε και εμφάνισης καρδιοαγγειακών βλαβών (Πίνακας 1.2).

Πίνακας 1.2. Κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ και των άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων

	Γλυκόζη νηστείας		
1. ΣΔ	> 126 mg/dl	ή / και	Οι κατηγορίες IFG και IGT χαρακτηρίζονται ως προδιαβήτη ή ως διαταραγμένη ομοιοστασία της γλυκόζης και σχετίζονται και με το μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει παχυσαρκία (ιδίως κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία), δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία ή / και χαμηλή HDL - χοληστερόλη) και υπέρταση.
2. IFG	100 - 125 mg/dl	και	
3. IGT	< 126 mg/dl	και	

1.4. Προγεννητική παρακολούθηση και διάγνωση

1.4.1. ΣΔ 1 και ΣΔ 2

Οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔ 1 ή ΣΔ 2 θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της αποφυγής μιας μη προγραμματισμένης κύησης. Είναι πολύ σημαντικό η σύλληψη να πραγματοποιηθεί ενώ έχει επιτευχθεί καλός έλεγχος της γλυκόζης, ο οποίος, εάν διατηρηθεί, θα ελαττώσει τον κίνδυνο αποβολής, συγγενούς ανωμαλίας και εμβρυϊκού θανάτου (BMJ Group, 2008).

Στο πρωτόκολλο παρακολούθησης κάθε γυναίκας με ΣΔ πρέπει να καταγράφονται οι προθέσεις της σχετικά με τη σύλληψη και τη χρήση αντισύλληψης και να παρέχεται σχετική συμβουλευτική. Η τελευταία πρέπει να περιλαμβάνει τους κινδύνους που σχετίζονται με το ΣΔ κατά την κύηση, τη διαίτα, τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, την άσκηση και την εκτίμηση της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου, του αμφιβληστροειδούς και των νεφρών (Kinsley, 2007; Mathiesen, 2011; Persson, 2012).

Μόλις επιτευχθεί η σύλληψη, αξιολογείται, και τροποποιείται, εάν κριθεί σκόπιμο, η αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή (αντιδιαβητικά δισκία ή / και ινσουλίνη), θέτονται οι γλυκαιμικοί στόχοι και παρέχονται πληροφορίες για την αυτοπαρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης με τη χρήση σακχαρόμετρου (Kinsley, 2007).

Η μέτρηση της HbA_{1c} πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαία. Ως στόχος τίθεται τιμή της κάτω από 6%.

Η προγεννητική παρακολούθηση των εγκύων με προϋπάρχοντα της κύησης ΣΔ πρέπει να πραγματοποιείται από ομάδα διαβητικής φροντίδας, στην οποία ανήκουν ο μαιευτήρας, ο ενδοκρινολόγος, η εξειδικευμένη στον διαβήτη μαία και ο διαιτολόγος.

Στον Πίνακα 1.3, περιγράφεται η ιδιαίτερη προγεννητική φροντίδα που πρέπει να παρέχεται σε κύησεις με προϋπάρχοντα ΣΔ (Kinsley, 2007; Mathiesen, 2011).

Οι έγκυες, συμβουλεύονται να ελέγχουν τη γλυκόζη το πρωί, νηστικές, καθώς και μία ώρα μετά το κάθε γεύμα,. Ως στόχος τίθεται η διατήρηση της γλυκόζης νηστείας μεταξύ 65 και 95 mg/dl και της γλυκόζης μία ώρα μετά το γεύμα κάτω από 140 mg/dl (Manderson, 2003). Στις γυναίκες που λαμβάνουν ινσουλίνη δίνονται οδηγίες για την ορθή χρήση συμπυκνωμένων διαλυμάτων γλυκόζης

και ενέσεων γλουκαγόνου (μόνο σε γυναίκες με ΣΔ 1), για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας (Bernasko, 2004). Κρίσιμο σημείο στη φροντίδα εγκύων με ΣΔ αποτελεί ο εντοπισμός και η διαχείριση της διαβητικής κετοξέωσης. Σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας, η έγκυος συμβουλεύεται να χρησιμοποιήσει ταινίες ελέγχου κετόνης, ενώ σε υποψία διαβητικής κετοξέωσης εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο (Bernasko, 2004).

Πίνακας 1.3. Προγεννητική φροντίδα σε κυήσεις με προϋπάρχοντα ΣΔ

1" επίσκεψη	Πληροφορίες, συμβουλές και υποστήριξη για το
(ομάδα	γλυκαιμικό έλεγχο
διαβητικής	Λήψη ιστορικού
φροντίδας)	Αναθεώρηση φαρμακευτικής αγωγής
7 - 9 wg	Επιβεβαίωση της κύησης και της εβδομάδας κύησης
12 wg	Υπερηχογραφική εξέταση: επιβεβαίωση ηλικίας κύησης, έλεγχος συγγενών ανωμαλιών (αυχενική διαφάνεια) Εκπαίδευση και ενημέρωση για το πώς ο
16 wg	Εκτίμηση του αμφιβληστροειδή, στις γυναίκες με
20 - 22 wg	Υπερηχογραφική εξέταση της καρδιάς του εμβρύου και για τον έλεγχο συγγενών ανωμαλιών
28 wg	Υπερηχογραφική παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού Εκτίμηση του αμφιβληστροειδή, στις
32 wg	Υπερηχογραφική παρακολούθηση εμβρυϊκής ανάπτυξης και όγκου αμνιακού υγρού
36 wg	Υπερηχογραφική παρακολούθηση εμβρυϊκής ανάπτυξης και όγκου του αμνιακού υγρού

- το χρόνο και τον τρόπο του τοκετού
- την αναλγησία και την αναισθησία στον τοκετό (συμπεριλαμβανομένης της αναισθησιολογικής εκτίμησης στις γυναίκες με συνοδές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία ή η αυτόνομη νευροπάθεια)
- τις μεταβολές της αντιδιαβητικής θεραπείας κατά τη διάρκεια του τοκετού και τη λοχεία

- την αρχική φροντίδα του νεογνού
- την έναρξη του μητρικού θηλασμού και την επίδρασή του στο γλυκαιμικό έλεγχο
- την αντισύλληψη και το πρόγραμμα επανελέγχων

38 wg Πρόκληση τοκετού ή ΚΤ, εάν ενδείκνυται

Έλεγχος για την καλή κατάσταση του εμβρύου, στις γυναίκες που περιμένουν αυτόματη έναρξη τοκετού

39 wg Έλεγχος για την καλή κατάσταση του εμβρύου, στις γυναίκες που περιμένουν αυτόματη έναρξη τοκετού

40 - 41 wg Έλεγχος για την καλή κατάσταση του εμβρύου, στις γυναίκες που περιμένουν αυτόματη έναρξη τοκετού

1.4.2. Παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια για την ανίχνευση του ΣΔ κύησης

Μετά την επιβεβαίωση της κύησης και κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης, όλες τις γυναίκες έπρεπε να μπαίνουν στην διαδικασία ανίχνευσης για ΣΔΚ (Πίνακας 1.4). Με αυτόν τον τρόπο και βάση του ατομικού ιστορικού αξιολογούνταν ο πιθανός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ και προσδιοριζόταν η ανάγκη και ο χρόνος διενέργειας της δοκιμασίας ανίχνευσης (OGTT).

1.4.3. Νεότερα διαγνωστικά κριτήρια για την ανίχνευση του ΣΔ κύησης

Όπως αναφέρθηκε, ο ΣΔΚ είναι μια συχνή ιατρική επιπλοκή της κύησης, οριζόμενη ως «η οποιουδήποτε βαθμού δυσανεξία στη γλυκόζη με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση αυτής κατά τη διάρκεια της κύησης».

Τα αρχικά κριτήρια για τη διάγνωση αυτής της κατάστασης διαμορφώθηκαν πριν από περισσότερα από 40 χρόνια και με τις τροποποιήσεις τους παραμένουν ακόμη και σήμερα σε χρήση. Τα κριτήρια αυτά επιλέχθηκαν για να προσδιορίσουν τις γυναίκες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ μετά από την κύηση ή προήλθαν από κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνται σε μη έγκυες και όχι απαραίτητως για να προσδιορίσουν τις κυήσεις υψηλού κινδύνου για αρνητική έκβαση (Hadar, 2009).

Πίνακας 1.4. Διαδικασία ανίχνευσης (screening) ΣΔΚ, με βάση τις αρχικές οδηγίες της ADA

Κίνδυνος	Κλινικά χαρακτηριστικά	Δοκιμασία
Υψηλός (απαιτείται ένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά)	<ul style="list-style-type: none"> • Παχυσαρκία • ΣΔ σε συγγενή 1^{ου} βαθμού • Ιστορικό διαταραχής • Επιμένουσα γλυκοζουρία • Προηγούμενο μακροσωμικό διαγνωσθεί ΣΔΚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Αμέσως • Επανάληψη 24 - 28 wg, αν δεν έχει ήδη
Μεσαίος	<ul style="list-style-type: none"> • Μη υπαγωγή στις ομάδες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 - 28 wg
Χαμηλός (απαιτούνται όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά)	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία < 25 ετών • Εθνότητα χαμηλού κινδύνου • Απουσία ΣΔ σε συγγενή 1^{ου} βαθμού • Φυσιολογικό βάρος πριν 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται

Ο σκοπός της μελέτης HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) ήταν να διαλευκάνει τις συσχετίσεις των συγκεντρώσεων γλυκόζης στη μητέρα, που είναι χαμηλότερα από τα διαγνωστικά όρια του ΣΔ, με την περιγεννητική έκβαση. Το παραπάνω επιτεύχθηκε πραγματοποιώντας μία OGTT με φόρτιση 75 g, σε έναν ετερογενή, πολυεθνικό, πολυπολιτισμικό και φυλετικά ανομοιογενή πληθυσμό 25.000 περίπου γυναικών, κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Στον Πίνακα 1.5, φαίνονται τα όρια των τιμών γλυκόζης βάση των νέων διαγνωστικών κριτηρίων για το ΣΔ και άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την κύηση και το ποσοστό του πληθυσμού της HAPO που έφτανε ή ξεπερνούσε αυτά τα όρια (HAPO, 2010).

Πίνακας 1.5 Τα νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ και άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την κύηση

Μέτρηση γλυκόζης	Όριο συγκέντρωσης		Ποσοστό πληθυσμού
	mmol/l	mg/dl	άνω του ορίου
Νηστείας	5,1	92	8,3
Μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος	1 h 10 2 h 8.5	180 153	14 16.1

* Για τη διάγνωση ΣΔΚ μία ή περισσότερες από τις τιμές αυτές που προέρχονται από μία OGTT των 75 g θα πρέπει να είναι μεγαλύτερες από τα όρια που δίδονται. Θα πρέπει μία από αυτές τις συνθήκες να ικανοποιείται ώστε να προσδιοριστούν οι ασθενείς που έχουν ΣΔ κατά την κύηση. Εάν η αρχική μέτρηση είναι μία τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος, η διάγνωση ΣΔ κατά την κύηση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από μία μέτρηση γλυκόζης νηστείας ή την HbA_{1c}, χρησιμοποιώντας ένα προτυποποιημένο αντιδραστήριο της DCCT / UKPDS

Το 1998, σχηματίστηκε η «διεθνής εταιρία ομάδων μελέτης του ΣΔ και της κύησης» (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups: IADPSG), ως ένας οργανισμός - ομπρέλα, που φροντίζει για την ανάπτυξη της συνεργασίας μεταξύ των διαφορών τοπικών και εθνικών ερευνητικών ομάδων που επικεντρώνονται αποκλειστικά, ή σε σημαντικό βαθμό, στην επιπλεγμένη με διαβήτη κύηση. Ο κύριος σκοπός της IADPSG είναι η υιοθέτηση μιας διεθνούς προσέγγισης που θα ενισχύσει την ποιότητα περίθαλψης, διευκολύνοντας την έρευνα και προωθώντας την εκπαίδευση στο συγκεκριμένο τομέα (IADPSG, 2010; Homko, 2011).

Κατά το διήμερο 11 - 12 Ιουνίου του 2008, η IADPSG χρηματοδότησε ένα διεθνές εργαστήριο - διάσκεψη για τη διάγνωση και ταξινόμηση του διαβήτη της κύησης, στην Pasadena της Καλιφόρνια. Περισσότεροι από 255 σύνεδροι, από 40 χώρες, ανασκόπησαν τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της μελέτης HAPO, τα πρόσθετα αδημοσίευτα ευρήματα της μελέτης HAPO, καθώς και τα αποτελέσματα άλλων εργασιών που εξέταζαν τις συσχετίσεις της γλυκόζης αίματος της μητέρας με τις περιγεννητικές και μακροχρόνιες εκβάσεις στους απογόνους της.

Σε δεύτερο χρόνο, οι σύνεδροι, θα πραγματοποιούσαν σε τοπικό επίπεδο ανάλογες διασκέψεις. Στις

13 Ιουνίου του 2008, έλαβε χώρα η συνάντηση της Consensus Panel (ομάδας συναίνεσης) της IADPSG (με αντιπροσωπίες από 10 οργανισμούς - μέλη της IADPSG και άλλους που έχουν ενδιαφέρον στο διαβήτη και την κύηση). Στη συνέχεια, η IADPSG Consensus Panel ανασκόπησε περαιτέρω τα αποτελέσματα της μελέτης HAPO. Μέσω αυτής της διαδικασίας, επετεύχθησαν τα συναινετικά συμπεράσματα που συνοψίζονται παρακάτω (IADPSG, 2010).

Η συνολική στρατηγική που συστήνεται από την IADPSG για τον προσδιορισμό και τη διάγνωση των υπεργλυκαιμικών διαταραχών στην κύηση συνοψίζεται στον Πίνακα 1.6, και περιλαμβάνει 2 ξεχωριστές φάσεις.

Η πρώτη αφορά τις γυναίκες με έκδηλο ΣΔ ο οποίος δεν είχε προγενέστερα διαγνωστεί ή για τον οποίο είχε χορηγηθεί θεραπεία εκτός της κύησης.

Ο καθολικός πρώιμος έλεγχος σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό ΣΔ 2 συστήνεται επίσης, ειδικά εάν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα του πληθυσμού δεν αποτελεί συνήθη πρακτική ο μεταβολικός έλεγχος εκτός του πλαισίου της κύησης. Θα πρέπει να διενεργηθούν καλά σχεδιασμένες μελέτες, ώστε να προσδιοριστεί το κατά πόσο είναι ωφέλιμο και αποτελεσματικό ως προς το κόστος του το να διενεργείται μία OGTT σε γυναίκες που δεν παρουσιάζουν έκδηλο ΣΔ κατά τον πρώιμο έλεγχο, αλλά στις οποίες τα αποτελέσματα είναι με απροσδιόριστο τρόπο μη ικανά να θέσουν διάγνωση.

Η δεύτερη φάση αφορά την πραγματοποίηση OGTT με φόρτιση 75 g κατά τις 24 - 28 εβδομάδες κύησης, σε όλες τις γυναίκες στις οποίες δεν είχε προγενέστερα ανιχνευθεί έκδηλος ΣΔ ή ΣΔΚ (IADPSG, 2010).

Στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔΚ περιλαμβάνονται ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος, η παρακολούθηση του εμβρύου μέσω υπερηχογραφήματος, η διαιτητική θεραπεία και η χορήγηση ινσουλίνης, όταν αυτό καταστεί αναγκαίο (Metzger, 1991; ACOG, 2004). Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί έμφαση και ερευνηθήκε η άσκηση τόσο ως θεραπευτικό μέσο (Jovanovic, 1989; Jovanovic, 1991; Smutok, 1994; Eriksson, 1998), όσο και ως μέσο πρόληψης του ΣΔΚ (Dempsey, 2004 [1]; Dempsey, 2004 [2], Harizopoulou, 2010).

Πίνακας 1.6. Στρατηγική για τον προσδιορισμό και τη διάγνωση των υπεργλυκαιμικών διαταραχών κατά την κύηση

1" επίσκεψη προγεννητικού ελέγχου

Μέτρηση της FPG, της HbA1c ή τυχαία μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος, σε όλες τις γυναίκες ή μόνο στις γυναίκες υψηλού κινδύνου f

- εάν τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έκδηλο ΣΔ, σύμφωνα με τον Πίνακα 1.5 ο θεραπεία και παρακολούθηση όπως για τον προϋπάρχοντα ΣΔ
- εάν τα αποτελέσματα δεν είναι διαγνωστικά για έκδηλο ΣΔ ο και η γλυκόζη πλάσματος νηστείας είναι άνω των 5,1 mmol/l (92 mg/dl) αλλά κάτω των 7 mmol/l (126 mg/dl), τίθεται η διάγνωση ΣΔΚ ο και η γλυκόζη πλάσματος νηστείας είναι < 5,1 mmol/l (92 mg/dl), να γίνει έλεγχος για ΣΔΚ στις 24 - 28 εβδομάδες κύησης, μέσω OGTT με φόρτιση 75 g

24 - 28 wg: διάγνωση του ΣΔΚ

Μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών μετά από φόρτιση 75 g: πραγματοποίηση μετά από ολονύχτια νηστεία σε όλες τις γυναίκες στις οποίες δεν είχε προγενέστερα διαπιστωθεί έκδηλος ΣΔ ή ΣΔΚ νωρίτερα στην ίδια κύηση

- Έκδηλος ΣΔ εάν γλυκόζη πλάσματος νηστείας >7 mmol/l (126 mg/dl)
- ΣΔΚ εάν μία ή περισσότερες τιμές φτάνουν και ξεπερνούν τους ουδούς που υποδεικνύει ο Πίνακας 1.5
- Φυσιολογική κατάσταση εάν όλες οι τιμές στην OGTT βρίσκονται κάτω των ουδών που υποδεικνύει ο Πίνακας 1.5

*Να εφαρμοστεί σε γυναίκες χωρίς γνωστό ΣΔ που προηγείται της κύησης. Ο έλεγχος γλυκόζης μετά την κύηση θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί για όλες τις γυναίκες στις οποίες τίθεται διάγνωση έκδηλου ΣΔ ή ΣΔΚ

Η απόφαση να πραγματοποιηθεί έλεγχος αίματος για την αξιολόγηση της γλυκόζης αίματος σε όλες τις έγκυες ή μόνο σε αυτές με χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο για ΣΔ θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την υποκείμενη συχνότητα παθολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης στο συγκεκριμένο πληθυσμό

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ώστε να γνωρίζουμε κατά πόσο υπάρχει όφελος από τη γενίκευση του ελέγχου για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΔΚ πριν από το συνηθισμένο όριο ηλικίας κύησης των 24 - 28 εβδομάδων

1.5. Μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές

1.5.1. Επιπλοκές στο έμβρυο - νεογνό

Ο ΣΔ που προϋπάρχει της κύησης συνδέεται με επιπλοκές νωρίς κατά τη σύλληψη και αργά κατά την κύηση, με την αιτιολογία τους να είναι πολυπαραγοντική. Φαίνεται ότι το νεογνό της μητέρας με ΣΔ εκτίθεται σε πολλαπλούς κινδύνους κατά τη διάρκεια της σύλληψης, την εμβρυϊκή και τη νεογνική περίοδο, αλλά και μακροπρόθεσμα (Barnes - Powell, 2007).

Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, το ποσοστό των αυτόματων αποβολών πρώτου τριμήνου σε κύσεις επιπλεγμένες με ΣΔ ήταν 60 - 70%, ενώ, σήμερα, η περιγεννητική θνησιμότητα έχει μειωθεί στο 2 - 4% (Reece, 1994).

Σε επιδημιολογικές μελέτες, τιμές HbA_{1c} μεγαλύτερες κατά 1% από τις κανονικές κατά τη διάρκεια της σύλληψης και του πρώτου τριμήνου της κύησης, συνδέονται με αυξημένη συχνότητα συγγενών δυσπλασιών και αυτόματων αποβολών (ADA, 2003). Πιο συγκεκριμένα, η μητρική υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στις αρχόμενες μη προγραμματισμένες κύσεις, με την τερατογόνο δράση της στην οργανογένεση, συνδέεται με την αυξημένη εμφάνιση συγγενών δυσπλασιών στη συγκεκριμένη ομάδα εγκύων (Forsbach - Sanchez, 2005; Barnes - Powell, 2007).

Οι συγγενείς δυσπλασίες, σε ποσοστό > 50%, αφορούν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) (μηνογομομελοκήλη, εγκεφαλοκήλη, ανεγκεφαλία) και το καρδιαγγειακό σύστημα (μετάθεση μεγάλων αγγείων, μεσοκοιλιακά και μεσοκολπικά διαστήματα, στένωση αορτής), ενώ συχνές είναι και αυτές από τους νεφρούς (υδρονέφρωση, πολυκυστικοί νεφροί) και το πεπτικό σύστημα (ατρησία δωδεκαδακτύλου ή / και ορθού) (Reece, 1994; Nold, 2004). Επιπρόσθετα, τα νεογνά μητέρων με ΣΔ εμφανίζουν σε αυξημένη συχνότητα διαταραχές της ανάπτυξης και μεταβολικές διαταραχές.

Το 20 - 35% των νεογνών μητέρων με ΣΔ είναι μακροσωμικά. Ως μακροσωμικά ή μεγάλα για την ηλικία κύησης (Large for Gestational Age - LGA) χαρακτηρίζονται τα νεογνά των οποίων το βάρος γέννησης (ΒΓ) είναι μεγαλύτερο από την 90^η εκατοστιαία θέση (Jovanovic, 2001).

Σύμφωνα με την υπόθεση του Pedersen, η υπεργλυκαιμία της μητέρας οδηγεί σε επακόλουθη υπεργλυκαιμία του εμβρύου, που, σε συνδυασμό με την αυξημένη δίοδο λιπιδίων και αμινοξέων από τον πλακούντα, προκαλεί υπερτροφία και υπερπλασία των νησιδίων του εμβρυϊκού παγκρέατος. Ο υπερινσουλινισμός προάγει την εναπόθεση γλυκογόνου, τη σύνθεση λίπους και πρωτεϊνών και

διεγείρει την κυτταρική αύξηση, με τελικό αποτέλεσμα τη μακροσωμία και την οργανομεγαλία (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, καρδιομεγαλία) (Schwartz, 1994; Nold, 2004; Hay LC, 2012).

Η μακροσωμία προκαλείται από τη μητρική υπεργλυκαιμία μετά την 32^η εβδομάδα της κύησης. Η συχνότητα εμφάνισής της βρέθηκε ελαττωμένη όταν οι μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης είναι < 130 mg/dl, (Reece, 1994) χωρίς όμως αυτό να αποτελεί κανόνα. Επομένως, η υπεργλυκαιμία δεν αποτελεί το μοναδικό αίτιο της μακροσωμίας (Rosenn, 1996; Persson, 1998; Higgins, 2010).

Η εμβρυϊκή μακροσωμία μπορεί να οδηγήσει σε παρατεινόμενο τοκετό, κεφαλοπυελική δυσαναλογία, δυστοκία ώμων, κατάγματα κλείδας και βραχιονίου, παράλυση φρενικού νεύρου, κακώσεις του ΚΝΣ καθώς και σε αυξημένη συχνότητα καισαρικών τομών (KT) (Nold, 2004; Barnes - Powell, 2007).

Επίσης, τα νεογνά μητέρων με ΣΔ και μακροσωμία αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών διαταραχών, εξαιτίας περιγεννητικής ασφυξίας (Barnes - Powell, 2007).

Αντίθετα, η ανάπτυξη διαβητικής αγγειοπάθειας στη μητέρα, που παρατηρείται σε μακροχρόνιο και μη καλά ρυθμιζόμενο ΣΔ, επηρεάζει τη μητρο - πλακουντιακή κυκλοφορία, με πιθανό αποτέλεσμα τη γέννηση νεογνού με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction - IUGR) (Reece, 1994; Hay LC, 2012).

Οι συνηθέστερα παρατηρούμενες μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζουν τα νεογνά μητέρων με ΣΔ είναι η υπογλυκαιμία, η πολυερυθραιμία, η υπασβεστιαμία, η υπομαγνησαιμία, η υπερχολερυθριναιμία και οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου (Reece, 1994; Rosenn, 1996; Nold, 2004; Forsbach - Sanchez, 2005; Barnes - Powell, 2007; Hay LC, 2012). Κάποιες από αυτές συνδέονται αποκλειστικά με βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα, όπως π.χ. η υπογλυκαιμία, ενώ άλλες, όπως οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου, μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση νευροαναπτυξιακών διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς (Nold, 2004). Σε κάθε περίπτωση, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών εγγυάται καλύτερα περιγεννητικά αποτελέσματα (Kinsley, 2007; Hay LC, 2012).

Τα νεογνά μητέρων με ΣΔ είναι δυνατόν να εκδηλώσουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) ακόμη και αν είναι τελειόμηνα. Αυτό οφείλεται στην ανταγωνιστική δράση της ινσουλίνης έναντι της κορτιζόλης, ως προς την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα. Μελέτες έδειξαν ότι η υπερινσουλιναμία εμποδίζει την ανάπτυξη των ενζύμων που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση φωσφολιπιδίων, που αποτελούν συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Reece, 1994; Nold,

2004).

Στις μακροπρόθεσμες, τέλος, επιπλοκές του ενδομήτριου υπεργλυκαιμικού περιβάλλοντος στο έμβρυο - νεογνό ανήκουν η εμφάνιση παχυσαρκίας, η ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου ή / και ΣΔ 2 (Rosenn, 1996; Catalano, 2003; Gillman, 2003; Boney, 2005).

Από την άλλη, ο ΣΔΚ συνδέεται με επιπλοκές ζην δεύτερο μισό της κύησης, οι οποίες, με τη σειρά τους, συνδέονται με βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα για το έμβρυο - νεογνό. Στη νεογνική νοσηρότητα περιλαμβάνονται η μακροσωμία, η υπογλυκαιμία, η πολυερυθραιμία, η υποκαλιαίμια και ο ίκτερος (ADA, 2000).

Ιδιαίτερη σημασία δίδεται στις παρατηρήσεις που αφορούν τη μελλοντική εξέλιξη των παιδιών των μητέρων με ΣΔ. Αυτά τα παιδιά, σε σύγκριση με παιδιά μητέρων που δεν εμφάνισαν ΣΔΚ, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας, διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ κατά την εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή (Moses, 1996; Silverman, 1995; Dornier, 2000).

1.5.2. Επιπλοκές στη μητέρα

Οι έγκυες με ΣΔ κατά την κύηση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών, σε σχέση με υγιείς εγκύους.

Η χρήση ινσουλίνης για τη διατήρηση του μεταβολικού ελέγχου καθιστά τις έγκυες με ΣΔ επιρρεπείς σε υπογλυκαιμικά επεισόδια, με τη συχνότητα και τη βαρύτητά τους να ποικίλουν κατά περίπτωση. Ιδιαίτερα σε γυναίκες με ΣΔ 1, σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίζεται 3 - 5 φορές συχνότερα στην αρχή της κύησης, απ ό τι εμφανιζόταν κατά την προ της κύησης χρονική περίοδο. Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση υπογλυκαιμίας ανήκουν το ιστορικό σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας ένα έτος πριν την σύλληψη, ο μακροχρόνιος διαβήτης, η χαμηλή τιμή HbA_{1c} στην αρχή της κύησης και η μεγάλη διακύμανση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος.

Η ναυτία και οι έμετοι που μπορεί να συνυπάρχουν στην αρχή της κύησης, φαίνεται να μη συνδέονται με τα υπογλυκαιμικά επεισόδια (de Valk, 2011; Ringholm, 2012). Από την άλλη, η μητρική υπεργλυκαιμία, εκτός από τις επιπτώσεις που αναφέρθηκαν για το έμβρυο, δυνητικά οδηγεί σε διαβητική κετοξέωση, ικανή να απειλήσει ακόμη και τη ζωή της εγκύου (Mathiesen, 2011).

Η προϋπάρχουσα της κύησης διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ενώ η προϋπάρχουσα διαβητική νεφροπάθεια σχετίζεται με αρνητικά

περιγεννητικά αποτελέσματα, όπως η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός (Muggleston, 2008; Mathiesen, 2011).

Η υπέρταση, είτε πρόκειται για ιδιοπαθή είτε για υπέρταση κύησης και προεκλαμψία, φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Lorentzen, 1998; Wolf, 2002; Seely, 2003; Emery, 2005). Η μητρική υπέρταση εμφανίζεται σε ποσοστό 5 - 10% των κύσεων που επιπλέκονται με ΣΔ και αποτελεί μια από τις βασικότερες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας. Η συχνά εμφανιζόμενη προεκλαμψία αποτελεί κλινική εκδήλωση της αντίστασης της ινσουλίνης και, συχνά, οδηγεί σε πρόωρο τοκετό (HAPO, 2010).

Από την άλλη, και στις γυναίκες με ΣΔΚ, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης άλλων επιπλοκών, όπως η προεκλαμψία, η χοριοαμνιονίτιδα, ο πρόωρος τοκετός (Scholl, 2001) και η αιμορραγία της λοχείας.

Επιπρόσθετα, αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ 2 μετά τον τοκετό (Suhonen, 1993; Tsakalis, 2012). Από έρευνες των O' Sullivan et al. υπολογίζεται ότι οι γυναίκες με ΣΔΚ και κανονικό σωματικό βάρος θα εμφανίσουν ΣΔ 2 στα επόμενα 15 χρόνια σε ποσοστό 25% ενώ οι παχύσαρκες σε ποσοστό 50% (O' Sullivan, 1982), δεδομένα που επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερες μελέτες (Kim, 2001). Σε άλλες μελέτες (Ferrara, 2004), καταγράφεται η σημαντική αύξηση της εμφάνισης ΣΔΚ, η οποία συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση εμφάνισης ΣΔ 2 (Harris, 1998; Mokdad, 2000). Τέλος, το ιστορικό ΣΔΚ προδιαθέτει στην επανεμφάνιση ΣΔΚ σε μελλοντική κύηση, σε ποσοστό 35 - 50%. (Moses, 1996; Ferrara, 2004).

1.6. Ο τοκετός στην επιπλεγμένη με ΣΔ κύηση

1.6.1. Είδος και χρόνος τοκετού

Το έμβρυο - νεογνό της μητέρας με ΣΔ εκτίθεται σε πολλαπλούς κινδύνους, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και κατά τον τοκετό και την πρώιμη νεογνική περίοδο. Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι, ενώ ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα τις επιπλεγμένες με ΣΔ κυήσεις, ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο και η νεογνική θνητότητα και θνησιμότητα εξακολουθούν να εμφανίζονται αυξημένα, συγκρινόμενα με τις κυήσεις που δεν έχουν επιπλακεί με ΣΔ (Hawthorne, 1997; Casson, 1997; Scholl, 2001; Nold, 2004). Γι αυτόν το λόγο, η επιπλεγμένη με ΣΔ κύηση πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου, με τον τοκετό να λαμβάνει χώρα σε οργανωμένο μαιευτήριο, ικανό να παράσχει εξατομικευμένη μαιευτική φροντίδα στην έγκυο, συνεχή εμβρυϊκή παρακολούθηση σε μονάδα κυήσεων υψηλού κινδύνου και μονάδα εντατικής παρακολούθησης και νοσηλείας νεογνών.

Παρ' όλο που βιβλιογραφικά τονίζεται η σπουδαιότητα ενός καλά οργανωμένου τοκετού, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το χρόνο και τον τρόπο διεξαγωγής του (Boulvain, 2002). Γενικά, ο ΣΔ δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη διενέργειας ΚΤ. Σε γυναίκες με καλό μεταβολικό έλεγχο, είναι επιθυμητός ο κοιλιακός τοκετός. Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης δυστοκίας ώμων και παράλυσης βραχιονίου πλέγματος, φαίνεται λογική η διενέργεια ΚΤ όταν το υπολογιζόμενο βάσει υπερηχογραφήματος βάρος του εμβρύου υπερβαίνει τα 4250 g (Garabedian, 2010).

1.6.2. Πρόωρος τοκετός σε κυήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν αντενδείκνυται σε κυήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ. Ωστόσο, πρέπει να συνοδεύεται από επισταμένη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης της εγκύου. Σε διαβητικές κυήσεις υπό ινσουλίνη αυξάνεται η δόση της ινσουλίνης για μία έως τέσσερις ημέρες (Mathiesen, 2002; Schumacher, 2006; Thiebaugeorges, 2010).

Η τοκόλυση για την αναστολή του πρόωρου τοκετού δεν αντενδείκνυται, αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση β - συμπαθητικομιμητικών παραγόντων, λόγω του ότι έχει αποδειχθεί πως αυξάνουν τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα (Rebarber, 2007; Waters, 2009; Thiebaugeorges, 2010).

1.6.3. Η σπουδαιότητα της ευγλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του τοκετού

Παρόλο που η ανάγκη για νορμογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της κύησης έχει τεκμηριωθεί επαρκώς (Adashi, 1979; Skyler, 1980; Yang, 2002; Walkinshaw, 2005), η σπουδαιότητα και η ανάγκη για νορμογλυκαιμία κατά τη διάρκεια του τοκετού προκύπτει μόνον από επιδημιολογικές μελέτες (Obershain, 1985; Andersen, 1985; Carron Brown, 1999; Jovanovic, 2004).

Ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του τοκετού έχει συσχετισθεί με αρνητικές εκβάσεις για τη μητέρα (υπογλυκαιμία, κετοξέωση) και το νεογνό (υπογλυκαιμία, κετοξέωση, ΣΑΔ) (Stenninger, 1998). Ιδιαίτερα η νεογνική υπογλυκαιμία, εκτός από την άμεση νοσηρότητα, έχει μακροπρόθεσμο αντίκτυπο στη νευρολογική ανάπτυξη του νεογνού (Stenninger, 1998).

Πιο συγκεκριμένα, σε αρκετές μελέτες καταδεικνύεται ότι η μητρική υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια του τοκετού προδιαθέτει σε νεογνική υπογλυκαιμία. (Coetzee, 2000; Karlsson 1972; Landon, 1987; Damm, 1989; Langer, 1995). Στις ίδιες μελέτες, βρέθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας στο νεογνό όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις γλυκόζης βρισκόταν μεταξύ 70 και 130 mg/dl (Karlsson 1972; Landon, 1987; Damm, 1989; Langer, 1995).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο βασικός στόχος της διαχείρισης των κυήσεων που έχουν επιπλακεί με ΣΔ κατά τον τοκετό είναι η επίτευξη του βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου. Ωστόσο, ο ορισμός του «βέλτιστου» παραμένει αμφιλεγόμενος. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη ποικιλία στους συνιστώμενους στόχους για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων γλυκόζης κατά τον τοκετό, που κυμαίνονται από 4,0 - 6,5 (Kline, 2007) έως 4,0 - 8,0 (Taylor, 2002) και 3,9 - 6,5 mmol/l (Muggleston, 2008) (72 - 117 έως 72 - 144 και 70 - 117 mg/dl, αντίστοιχα).

1.6.4. Πρωτόκολλα παρακολούθησης των συγκεντρώσεων γλυκόζης κατά τον τοκετό

Αρκετά πρωτόκολλα έχουν αναπτυχθεί για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τον τοκετό. Η διάσταση απόψεων που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με τη διαχείριση των επιτόκων με ΣΔ οδήγησε στην υιοθέτηση διαφορετικών τοπικών πολιτικών (West, 1977; Nattrass, 1978; Haigh, 1982; Lean, 1990; Lepercq, 2008).

Ανάλογα με το είδος του ΣΔ και το βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν το καθεστώς νηστείας της επιτόκου, τη συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων

γλυκόζης με τη χρήση σακχαρόμετρου (τριχοειδικό αίμα), την ενδοφλέβια χορήγηση διαλυμάτων δεξτρόζης και την υποδόρια ή ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης.

Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα πρωτόκολλα βασίζονται στην ενδοφλέβια χορήγηση δεξτρόζης και ινσουλίνης, όταν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος δε διατηρούνται στα επιθυμητά επίπεδα. Ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση γλυκόζης που μετράται στο τριχοειδικό αίμα, η οποία παρακολουθείται κατά τον τοκετό, σε ωριαία βάση (Mugglestone, 2008).

Έχουν δημοσιευθεί ειδικοί αλγόριθμοι, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη προσαρμογή και των δύο ρυθμών έγχυσης (δεξτρόζης και ινσουλίνης) κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους στην ελάττωση της μητρικής υπογλυκαιμίας και κετοξέωσης έχουν δοκιμασθεί σε αρκετές μελέτες (West, 1977; Yeast, 1978; Caplan, 1982; Hadden, 1999).

Ερευνητικά δεδομένα που αφορούν στην παθοφυσιολογία και τη διαχείριση των κήσεων με ΣΔ, που απαιτούν τη χρήση ινσουλίνης, προτείνουν ότι η ποσότητα ινσουλίνης που απαιτείται κατά το πρώτο στάδιο του τοκετού είναι, συχνά, μηδενική. Επομένως η πιθανότητα κετοξέωσης εξαιτίας της παρατεταμένης νηστείας αποτελεί πραγματικό πρόβλημα (Yeast, 1978; Caplan, 1982; Jovanovic, 1983; Lepercq, 2008).

1.6.5. Πρόσθετη φροντίδα σε επίτοκες με ΣΔ

Στον τοκετό κήσεων επιπλεγμένων με ΣΔ εμφανίζονται, με αυξημένη συχνότητα, τόσο η εμβρυϊκή δυσχέρεια, όσο και ο εμβρυϊκός περιγεννητικός θάνατος (Karlsson 1972; Coetzee, 2000). Σε μελέτες, μέσω παρακέντησης του ομφάλιου λώρου, πραγματοποιήθηκε λήψη εμβρυϊκού αίματος, στο οποίο παρατηρήθηκε σημαντικός βαθμός οξέωσης και περίσσεια γαλακτικού οξέος, χωρίς όμως να παρατηρείται υποξαιμία (Salvesen, 1993). Αυτό, ίσως, να είναι σε θέση να ερμηνεύσει τους ενδομήτριους θανάτους εμβρύων στην προχωρημένη κύηση.

Πρόσφατες μελέτες σε πρόβατα που κυοφορούσαν υποδεικνύουν ότι η εμβρυϊκή οξέωση, πιθανότατα, οφείλεται στον αυξημένο εμβρυϊκό μεταβολισμό της γλυκόζης και στη συσσώρευση του γαλακτικού οξέος (Robillard, 1978). Άλλες μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι, ο μικρός βαθμός υπεργλυκαιμίας συνδέεται με οξέωση, χωρίς όμως υποξαιμία, και ότι η μετρίου βαθμού εμβρυϊκή υποξαιμία, που συνοδεύεται από μετρίου βαθμού υπεργλυκαιμία, οδηγούν, δυνητικά, σε σοβαρή οξέωση και θάνατο του κήματος (Shelley, 1975).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αποτελεί ζήτημα ζωτικής σημασίας όχι μόνον η διατήρηση της μητρικής ευγλυκαιμίας κατά τον τοκετό, αλλά και η συστηματική και λεπτομερής παρακολούθηση της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας και των συστολών της μήτρας, με Το συνεχή καρδιοτοκογραφικό έλεγχο στην αίθουσα τοκετών (Rosenn, 2002; Buscicchio, 2010). Η συχνότητα των συστολών, η πρόοδος της διαστολής του τραχήλου και η εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται, να καταγράφονται και να αξιολογούνται.

1.6.6. Αναισθησιολογική προσέγγιση

Η επαρκής αναλγησία κατά τη διάρκεια του τοκετού σε κήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική παράμετρο. Ο πόνος ενεργοποιεί την έκλυση κατεχολαμινών, οι οποίες, με τη σειρά τους, οδηγούν σε υπεργλυκαιμία (Cascio, 1997). Έτσι, ο καλός έλεγχος του πόνου βελτιώνει τον έλεγχο των συγκεντρώσεων γλυκόζης, με την επισκληρίδιο αναισθησία να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (Rees, 1982; Scherer, 1995; Boulvain, 2002; Cyna, 2007).

Πιο συγκεκριμένα, πριν από τη χορήγηση αναισθησίας σε διαβητική επίτοκο πρέπει να προηγηθεί έλεγχος και εκτίμηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης, του κυκλοφορικού συστήματος μετά από ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο, των τυχόν νευρολογικών διαταραχών και της νεφρικής λειτουργίας (Pani, 2010).

Σε φυσιολογικό τοκετό, είναι δυνατό να χορηγηθούν μικρές δόσεις ναρκωτικών (π.χ. ενδομυϊκή χορήγηση πεθιδίνης), επισκληρίδιος ή ακόμη και ραχιαία αναισθησία. Η τελευταία απαιτεί την συνεχή επαγρύπνηση καθώς επέρχεται πολύ γρήγορα και προκαλεί μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης (Boulvain, 2002).

Όπως προαναφέρθηκε, η επισκληρίδιος αναλγησία θεωρείται μέθοδος επιλογής καθώς παρέχει καλύτερης ποιότητας αναλγησία, καλή οξυγόνωση και καλύτερη οξεοβασική εικόνα του νεογνού (Ramanathan, 1991; Scherer, 1995; Hawkins, 2007; Wong, 2009; Pani, 2010).

Για τη διενέργεια ΚΤ επιδρούν πρόσθετοι επιβαρυντικοί παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αναισθησιολογική προσέγγιση.

Η οριζόντια θέση της επιτόκου προδιαθέτει στην εμφάνιση «συνδρόμου κάτω κοίλης φλέβας», λόγω της πίεσης της κάτω κοίλης φλέβας και της αορτής από την διογκωμένη εγκυμονούσα μήτρα, με αποτέλεσμα τη μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να φέρει η δράση των αναισθητικών φαρμάκων (Scherer, 1995). Για την αποφυγή του συνδρόμου, η επίτοκος τοποθετείται σε αριστερή πλάγια θέση, - εάν είναι δυνατό - μέχρι την έξοδο του εμβρύου και ενυδατώνεται με μη σακχαρούχους ορούς. Προτιμάται το διάλυμα NaCl 0,9%, ενώ αποφεύγεται η χρήση γαλακτικών διαλυμάτων (Ringer's Lactate), τα οποία όταν μεταβολιστούν αυξάνουν τα γαλακτικά οξέα, επιβαρύνοντας την οξέωση (Cyna, 2007; Wong, 2009; Pani, 2010). Γενικά, η μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης απαιτεί άμεση ανάταξη με χορήγηση μικρών επαναλαμβανόμενων δόσεων εφεδρίνης 5 - 10mg ενδοφλεβίως.

Η επισκληρίδιος αναισθησία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής και για την ΚΤ διαβητικής επιτόκου, καθώς με αυτή τη μέθοδο καλύπτεται και η ανάγκη για μετεγχειρητική αναλγησία της λεχωίδος (Cascio, 1997). Την τελευταία δεκαετία εφαρμόζεται ο συνδυασμός της επισκληριδίου με την ραχιαία αναισθησία, με τη δεύτερη να προσφέρει το πλεονέκτημα της ταχείας έναρξης δράσης (Wong, 2009).

Η δοσολογία των αναισθητικών φαρμάκων δε διαφέρει από εκείνη που χορηγείται σε μη διαβητικές επίτοκες. Εάν κριθεί σκόπιμη η χορήγηση γενικής αναισθησίας με ενδοτραχειακή διασωλήνωση, επίσης δεν υπάρχει διαφορά ως προς την επιλογή, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων σε διαβητικές απ' ότι σε μη διαβητικές επίτοκες (Hawkins, 2007; Wong, 2009; Pani, 2010).

1.7. Λοχεία

Σε αρκετές περιπτώσεις, η παρακολούθηση των γυναικών με ΣΔΚ διακόπτεται μετά τον τοκετό, και έτσι χάνεται μια σημαντική ευκαιρία για την πρόληψη εμφάνισης νοσημάτων, όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔ 2 και η στεφανιαία νόσος (Harris, 1988; Kjos, 2000; Bottalico, 2007).

Οι περισσότερες από τις γυναίκες με ΣΔΚ δε θα παρουσιάσουν σοβαρή υπεργλυκαιμία μετά τον τοκετό. Ωστόσο, θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, ώστε να επιβεβαιώνεται η ευγλυκαιμία. Μερικές γυναίκες με ΣΔΚ θα έχουν επιμένουσα υπεργλυκαιμία μετά τον τοκετό και θα πρέπει να τεθούν σε συστηματικότερη παρακολούθηση (Creager, 2003).

1.7.1. Θηλασμός

Η διευκόλυνση και η ενθάρρυνση του αποκλειστικού θηλασμού είναι πολύ σημαντική, εξαιτίας των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων πλεονεκτημάτων τόσο για τη γενικότερη υγεία του νεογνού, όσο και για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας και δυσανεξίας στη γλυκόζη

μεταγενέστερα στο νεογνό. Η ελάττωση αυτού του κινδύνου έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες (Boney, 2005; Taylor, 2005; Walker, 2006; Michels, 2007; Gunderson, 2007; Hummel, 2008).

Πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να διευκρινίσουν την επίδραση της παραγωγής γάλακτος στη μητρική ανοχή της γλυκόζης. Σε μια μικρή μελέτη αξιολογήθηκαν 23 γυναίκες χωρίς ιστορικό ΣΔΚ που υποβλήθηκαν σε OGTT οκτώ εβδομάδες μετά τον τοκετό, από τις οποίες οι 13 θήλαζαν και οι 10 όχι. Οι γυναίκες που θήλαζαν είχαν όλες σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις προλακτίνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης, σε σχέση με αυτές που δε θήλαζαν. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης που παρατηρούνται κατά τη γαλουχία δρουν ευεργετικά στη μητρική ανοχή στη γλυκόζη (Lenz, 1981).

1.7.2. Πρόγραμμα παρακολούθησης κατά τη λοχεία

Μετά τον τοκετό, οι γυναίκες που εμφάνισαν ΣΔΚ, πρέπει να επαναχαρακτηρίζονται (φυσιολογικές, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας / διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, ΣΔ 2).

Στον πρώτο έλεγχο, που πραγματοποιείται έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό, η γυναίκα πρέπει να υποβληθεί σε FPG ή OGTT με 75 g γλυκόζης, διάρκειας δύο ωρών. Στην περίπτωση της FPG, τιμές κάτω των 100 mg/dl χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικές, μεταξύ 100 και 125 mg/dl ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και άνω των 126 mg/dl ως ΣΔ 2. Στην περίπτωση της OGTT, τιμές γλυκόζης στις δύο ώρες κάτω των 140 mg/dl χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικές, μεταξύ 141 και 199 mg/dl ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και άνω των 200 mg/dl ως ΣΔ 2 (WHO, 2005). Ο έλεγχος μετά τον τοκετό πρέπει να περιλαμβάνει και την εκτίμηση του δείκτη μάζα σώματος (ΔΜΣ) (Body Mass Index - BMI). (Tuomilehto, 2001). Στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, καθώς και σε αυτές που παρουσιάζουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, πρέπει να προσδιοριστούν πιθανές παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου (ADA, 2005).

Από τη στιγμή που ο κίνδυνος εγκατάστασης μεταβολικού συνδρόμου είναι υπαρκτός, η αξιολόγηση της συμπεριφοράς μπορεί να βοηθήσει τη γυναίκα και τον υπεύθυνο παρακολούθησης να αναγνωρίσουν και να εντοπίσουν τις συμπεριφορές που συμβάλλουν στην αύξηση αυτού του κίνδυνου. Ένα πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής μπορεί να διαμορφωθεί από κοινού (Tuomilehto, 2001)

1.8. Θεραπευτικές προσεγγίσεις του ΣΔ κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (GDM) αποτελεί τη συνηθέστερη μεταβολική νόσο της εγκυμοσύνης, ενώ συνδέεται συχνά με αρκετές περιγεννητικές επιπλοκές. Ωστόσο, ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος έχει αποδειχθεί πως μειώνει τον κίνδυνο των GDM σχετιζόμενων επιπλοκών.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση της άσκησης και της διατροφής, τόσο στο γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στον έλεγχο του βάρους των γυναικών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη της κύησης. Επιπλέον, οι φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως η ινσουλίνη καθώς και οι ειδικοί αντιδιαβητικοί παράγοντες, μπορούν να συνταγογραφηθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μειώνοντας τη γλυκόζη του αίματος της μητέρας και συνεπώς τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες περιγεννητικές εκβάσεις.

Οι διεπιστημονικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν τόσο τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής (ιατρική διατροφική θεραπεία και καθημερινή φυσική άσκηση) όσο και τη φαρμακολογική θεραπεία, συνιστούν την αποτελεσματικότερη προσέγγιση. Η ινσουλίνη αποτελεί το σπουδαιότερο φαρμακολογικό παράγοντα στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης. Η metformin και η glyburide αποτελούν δύο αντιδιαβητικούς παράγοντες (από του στόματος χορηγούμενους), οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης, χωρίς ωστόσο να χαρακτηρίζονται από ίση αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Σε ό, τι αφορά τη metformin, οι μελέτες σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη ασφάλειά της είναι καθησυχαστικές και σε ορισμένες χώρες θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής στη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεών της στους απογόνους. Σε ό, τι αφορά τη glyburide, έχουν ανακύψει θέματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επομένως πρέπει να χρησιμοποιείται μονάχα όταν τα οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (Poulakos et al.2015).

Με βάση τις πρόσφατες ενημερώσεις, οι οποίες έχουν αξιολογηθεί σχετικά με τα πρακτικά ζητήματα στον τομέα του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης, μπορούν να εξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

- Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης συνδέεται στενά με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς μοιράζονται βασικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, κυρίως όσον αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και στις επόμενες κύσεις, καθώς και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στη μετέπειτα ζωή.

- Ο "εμβρυϊκός προγραμματισμός" του παγκρέατος για χαμηλή έκκριση ινσουλίνης, αν και κατάλληλος για το έμβρυο, αποτρέπει την προσαρμογή σε άλλο τύπο διαίτας και μπορεί να οδηγήσει σε δυσανεξία στη γλυκόζη στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, της εφηβείας ή της ενηλικίωσης. Με έναν ανάλογο αλλά αντίθετο τρόπο, ο «εμβρυϊκός προγραμματισμός» για υψηλή έκκριση ινσουλίνης μπορεί να εξαντλήσει το πάγκρεας και να οδηγήσει σε δυσανεξία στη γλυκόζη στη μετέπειτα ζωή.
- Σύμφωνα με τα κριτήρια IADPSG, η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης ορίζεται εάν η γλυκόζη του πλάσματος στη νηστεία είναι μεγαλύτερη από 92 mg/dl ή μεγαλύτερη από 180 και 153 mg/dl στη μία και στις δύο ώρες, αντίστοιχα, μετά από 2-ωρών 75-g OGTT.
- Η παρακολούθηση μιας γυναίκας με σακχαρώδη διαβήτη της κύησης θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο μεταβολικές (HBGM, CGM, HbA1c, φρουκτοζαμίνη, σωματικό βάρος) όσο και υπερηχογραφικές παραμέτρους (EFW, HC, AC, FL, πολυδράμνιο).
- Οι βασικές αρχές της διατροφής των γυναικών, των οποίων οι κύσεις είναι επιπλεγμένες με σακχαρώδη διαβήτη, διέπονται από τη συμμετοχή μιας διεπιστημονικής ομάδας και τη δημιουργία ενός διατροφικού προγράμματος που θα επαναφέρει την ευγλυκαιμία, θα αποτρέπει την κέτωση και θα οδηγεί στη βέλτιστη πρόσληψη βάρους, σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM.
- Ορισμένοι από του στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες, ιδίως η glipuride, η glibenclamide και η metformin, έχουν προταθεί για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης. Η μετφορμίνη φαίνεται να αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική θεραπεία, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις.
- Η θεραπεία με ινσουλίνη παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης. Τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης lispro και aspart, καθώς και το ενδιάμεσης δράσης ανάλογο ινσουλίνης detemir, αποτελούν αποτελεσματικές και ασφαλείς εναλλακτικές λύσεις αναφορικά με την ανθρώπινη ινσουλίνη (Kintiraki et al. 2018).

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη με τίτλο «Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων - Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση» πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ - ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ - ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ». Σκοπό της αποτέλεσε τόσο η εννοιολογική παρουσίαση, όσο και η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του σακχαρώδους διαβήτη στη διάρκεια της κύησης, καθώς και η καταγραφή των γυναικών του ιατρείου ενδοκρινολογικών νοσημάτων, των δημογραφικών, εργαστηριακών και κλινικών τους χαρακτηριστικών. Ο απώτερος στόχος της μελέτης τοποθετείται αφενός στην ενημέρωση των ιατρών και των λοιπών επιστημόνων σχετικά με τα πρόσφατα στοιχεία και τις νέες εξελίξεις ως προς το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, αφετέρου στην υπερτόνιση της επιτακτικής ανάγκης συνεργασίας των ιατρικών ειδικοτήτων (ενδοκρινολόγου, μαιευτήρα-γυναικολόγου) και διαιτολόγου-διατροφολόγου, αναφορικά με τη διαχείριση των περιστατικών σακχαροδιαβητικών εγκύων γυναικών.

Υλικά και Μέθοδοι

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια των ετών 2017-2019 στο Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας.

Στην έρευνα συμμετείχαν 305 έγκυες γυναίκες, για τις οποίες ελήφθησαν συνολικά δημογραφικά και άλλα εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα, σημειώθηκαν το ύψος και το βάρος των γυναικών, η ηλικία τους, ο αριθμός των τόκων της κάθε γυναίκας, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό τους αναφορικά με την περίπτωση διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη στους γονείς.

Ακόμη, καταγράφηκε η εβδομάδα της κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη, η περίπτωση ή μη σακχαρώδους διαβήτη υπό δίαιτα, η εβδομάδα της κύησης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχάρου) καθώς και οι τιμές κατά την 1η, 2η και 3η ώρα της εξέτασης. Υπολογίσθηκαν επίσης οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c. Εξετάσθηκε επιπλέον η περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη υπό ινσουλίνη ή θυρεοειδοπάθειας.

Επιπροσθέτως, καταχωρήθηκαν οι τιμές της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ή θυρεοτροπίνης TSH, τα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης anti-TPO και κατά της θυρεοσφαιρίνης anti-TG, τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης Ft4, καθώς και οι τιμές του φωσφόρου P, του ασβεστίου Ca και του μαγνησίου Mg.

Τέλος, σημειώθηκαν στοιχεία σχετικά με την περίπτωση καισαρικής τομής (επείγουσας ή προγραμματισμένης) ή φυσιολογικού τοκετού, τοκετού έπειτα από πρόκληση ή αυτόματου τοκετού. Σημειώθηκε και η ηλικία της κύησης κατά τον τοκετό.

Σε ό, τι αφορά τα νεογνά, χρησιμοποιήθηκαν πληροφορίες αναφορικά με το βάρος της γέννησης και το φύλο του νεογνού, καθώς και στοιχεία σχετικά με την ενδεχόμενη νοσηλεία των πρόωρων νεογνών στη μονάδα εντατικής νοσηλείας.

Το σύνολο των δεδομένων, αφού ταξινομήθηκαν και ομαδοποιήθηκαν σε πίνακες, επεξεργάστηκαν με τα κατάλληλα στατιστικά πακέτα.

Αποτελέσματα

Πίνακας 1: Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι **μεταβλητές** της μελέτης και συγκεκριμένα το **όνομα** της κάθε **μεταβλητής** (ύψος, βάρος, ηλικία, αριθμός τόκων κάθε γυναίκας, οικογενειακό ιστορικό, εβδομάδα κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη, σακχαρώδης διαβήτης υπό δίαιτα, εβδομάδα κύησης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχάρου), τιμές κατά την 1η, 2η και 3η ώρα της εξέτασης, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c, σακχαρώδης διαβήτης υπό ινσουλίνη, θυρεοειδοπάθεια, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη TSH, αντιθυρεοειδικά αντισώματα κατά της υπεροξειδάσης anti-TPO και κατά της θυρεοσφαιρίνης anti-TG, ελεύθερη θυροξίνη Ft4, φωσφόρος P, ασβέστιο Ca και μαγνήσιο Mg), ο **τύπος** της (αριθμητική ή κατηγορική), μία σύντομη **περιγραφή** της κάθε **μεταβλητής** καθώς και το αν έχει εξαιρεθεί ή όχι από τη μελέτη.

A/A	variable_name	Type	Label	Χρήση στη μελέτη
1	PID	Αριθμητική	A/A γυναίκας	NAI
2	Height	Αριθμητική	Ύψος γυναίκας (m)	NAI
3	Weight	Αριθμητική	Βάρος γυναίκας (Kgr)	NAI
4	Age	Αριθμητική	Ηλικία γυναίκας	NAI
5	Parity	Κατηγορική	Τόκος (τρέχον)	ΌΧΙ
6	ParityNumeric	Αριθμητική	Τόκος (τρέχον)	NAI
7	FatherDiabetes	Κατηγορική	Πατέρας με ΣΔ	NAI
8	MotherDiabetes	Κατηγορική	Μητέρα με ΣΔ	NAI
9	PregnancyWeekOnlyOn1stVisit	Αριθμητική	1η-ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΗΛ. (WEEK ONLY)	ΌΧΙ
10	PregnancyWeekDayOn1stVisit	Αριθμητική	1η-ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΗΛ. (WEEK DAY)	ΌΧΙ
11	PregnancyWeekOn1stVisit	Αριθμητική	Εβδομάδα κύησης στην πρώτη επίσκεψη	NAI
12	DiabetesUnderDiet	Κατηγορική	ΣΔ υπό δίαιτα	NAI
13	OGTTWeekOnly	Αριθμητική	OGTT ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (WEEK ONLY)	ΌΧΙ

14	OGTTWeekDay	Αριθμητική	OGTT ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (WEEK DAY)	ΌΧΙ
15	OGTTWeek	Αριθμητική	Ηλικία κύησης OGTT (εβδομάδα)	ΝΑΙ
16	OGTTResultHour1	Αριθμητική	OGTT τιμή 1ης ώρας	ΝΑΙ
17	OGTTResultHour2	Αριθμητική	OGTT τιμή 2ης ώρας	ΝΑΙ
18	OGTTResultHour3	Αριθμητική	OGTT τιμή 3ης ώρας	ΝΑΙ
19	HbA1c	Αριθμητική	HbA1c	ΝΑΙ
20	PregnancyDiabetesUnderInsulin	Κατηγορική	ΣΔ κύησης υπό ινσουλίνη	ΝΑΙ
21	ThyroidDisease	Κατηγορική	Θυρεοειδοπάθεια	ΝΑΙ
22	TSH	Αριθμητική	TSH	ΝΑΙ
23	anti_TPO	Αριθμητική	anti-TPO	ΝΑΙ
24	anti_TG	Αριθμητική	anti-TG	ΝΑΙ
25	Ft4	Αριθμητική	Ft4	ΝΑΙ
26	P	Αριθμητική	P	ΝΑΙ
27	Ca	Αριθμητική	Ca	ΝΑΙ
28	Mg	Αριθμητική	Mg	ΝΑΙ
29	EmergencyCS	Κατηγορική	ΚΤ (επείγουσα)	ΝΑΙ
30	ProgrammedCS	Κατηγορική	ΚΤ (προγραμματισμένη)	ΝΑΙ
31	ChildbirthNormal	Κατηγορική	ΦΤ (πρόκληση)	ΝΑΙ
32	ChildbirthChallenging	Κατηγορική	ΦΤ	ΝΑΙ
33	ChildbirthAutomatic	Κατηγορική	ΦΤ (αυτόματος)	ΝΑΙ
34	CaesarianSection	Κατηγορική	Καισαρική τομή	ΝΑΙ
35	ViginalBirth	Κατηγορική	ΦΤ	ΝΑΙ
36	BirthMethod	Κατηγορική	Τρόπος γέννησης	ΝΑΙ
37	BirthMethodDetailed	Κατηγορική	Τρόπος γέννησης (λεπτομερής)	ΝΑΙ
38	BabyWeight	Αριθμητική	Βάρος γέννησης νεογνού (gr)	ΝΑΙ
39	BabyWeightTween	Αριθμητική	Βάρος γέννησης διδύμου (gr)	ΝΑΙ
40	BirthWeekOnly	Αριθμητική	ΗΚ ΤΟΚΕΤΟΣ (WEEK ONLY)	ΌΧΙ
41	BirthWeekDay	Αριθμητική	ΗΚ ΤΟΚΕΤΟΣ (WEEK DAY)	ΌΧΙ
42	BirthWeek	Αριθμητική	ΗΚ τοκετός (εβδομάδα)	ΝΑΙ
43	BabyGender	Κατηγορική	Φύλο	ΝΑΙ

44	BabyGenderTween	Κατηγορική	Φύλο διδύμου	NAI
45	NICU	Κατηγορική	Χρήση MENN	NAI
46	UseIt	Αριθμητική	Χρήση της γραμμής	NAI

Πίνακας 2: Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία των αριθμητικών μεταβλητών (ύψος, βάρος, ηλικία, τόκος, εβδομάδα κύησης στην πρώτη επίσκεψη, ηλικία κύησης OGTT, OGTT τιμή 1ης ώρας, OGTT τιμή 2ης ώρας, OGTT τιμή 3ης ώρας, HbA1c, TSH, anti-TPO, anti-TG, Ft4, P, Ca, Mg, βάρος γέννησης νεογνού, βάρος γέννησης διδύμου, ΗΚ ΤΟΚΕΤΟΣ), ο αριθμός, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή καθώς και ο διάμεσός τους.

Variable	Label	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Διάμεσος	25th Pctl	75th Pctl	IQR
Height	Ύψος γυναίκας (m)	134	1.6	0.1	1.5	1.7	1.6	1.6	1.7	0.1
Weight	Βάρος γυναίκας (Kgr)	66	73.4	13.6	45.5	101.0	73.5	63.0	83.0	20.0
Age	Ηλικία γυναίκας	160	29.6	8.0	15.0	50.0	30.5	24.0	36.0	12.0
ParityNumeric	Τόκος (τρέχον)	276	1.9	1.2	1	9	2	1	2	1
PregnancyWeekOn1stVisit	Εβδομάδα κύησης στην πρώτη επίσκεψη	141	24.1	8.7	5.9	37.1	25.6	16.3	31.9	15.6
OGTTWeek	Ηλικία κύησης OGTT (εβδομάδα)	35	22.3	6.6	6.0	30.6	24.0	18.7	27.0	8.3
OGTTResultHour1	OGTT τιμή 1ης ώρας	40	89.6	15.4	63.0	135.0	91.0	78.0	98.5	20.5
OGTTResultHour2	OGTT τιμή 2ης ώρας	40	160.9	42.6	79.0	289.0	156.5	129.5	185.0	55.5
OGTTResultHour3	OGTT	36	129.0	36.2	40.0	194.0	123.5	109.0	155.5	46.5

	τιμή 3ης ώρας									
HbA1c	HbA1c	32	5.3	0.5	4.5	6.6	5.2	5.1	5.5	0.5
TSH	TSH	102	3.0	2.1	0.0	9.8	2.9	1.4	4.2	2.8
anti_TPO	anti-TPO	22	56.7	93.4	5.0	377.4	15.5	13.0	33.6	20.6
anti_TG	anti-TG	11	25.9	12.7	10.0	47.0	24.4	10.9	36.2	25.3
Ft4	Ft4	69	3.3	5.5	0.4	30.8	1.1	0.9	1.7	0.8
P	P	17	3.5	0.5	2.5	4.7	3.4	3.3	3.8	0.5
Ca	Ca	12	9.2	0.4	8.5	9.7	9.2	9.1	9.4	0.4
Mg	Mg	19	1.8	0.2	1.5	2.1	1.8	1.7	1.9	0.2
BabyWeight	Βάρος γέννησης νεογνού (gr)	220	3103.1	600.2	1250	4620	3180	2745	3495	750
BabyWeightTwee	Βάρος γέννησης διδύμου (gr)	17	2105.0	430.9	1090	2630	2130	1800	2500	700
BirthWeek	HK τοκετός (εβδομάδα)	205	37.9	1.9	28.9	40.7	38.3	37.6	39.0	1.4

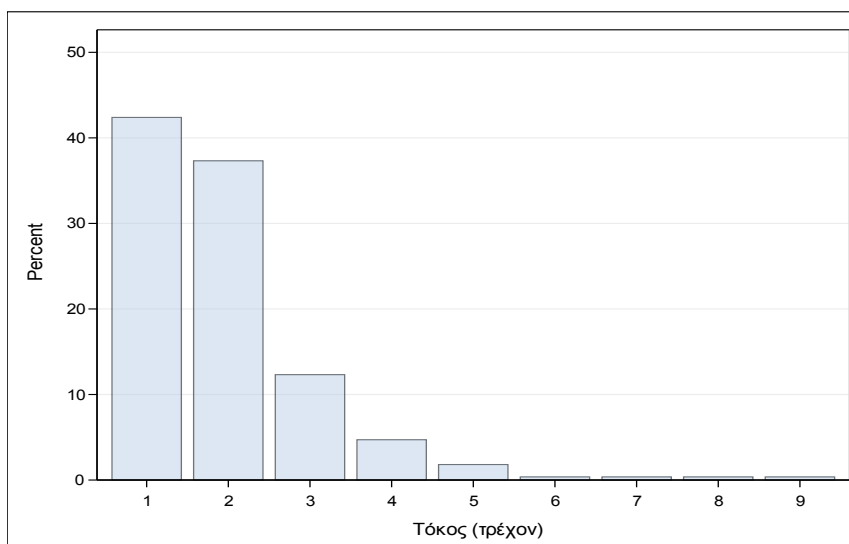
Συνολικά συλλέχθηκαν στοιχεία για 305 γυναίκες.

N= αριθμός δεδομένων που είχαν τιμή στην κάθε μεταβλητή.

Παρακάτω απεικονίζονται οι **πίνακες συχνοτήτων** και ποσοστών για κάθε μία **κατηγορική μεταβλητή** της μελέτης, καθώς και τα αντίστοιχα **ραβδογράμματα**.

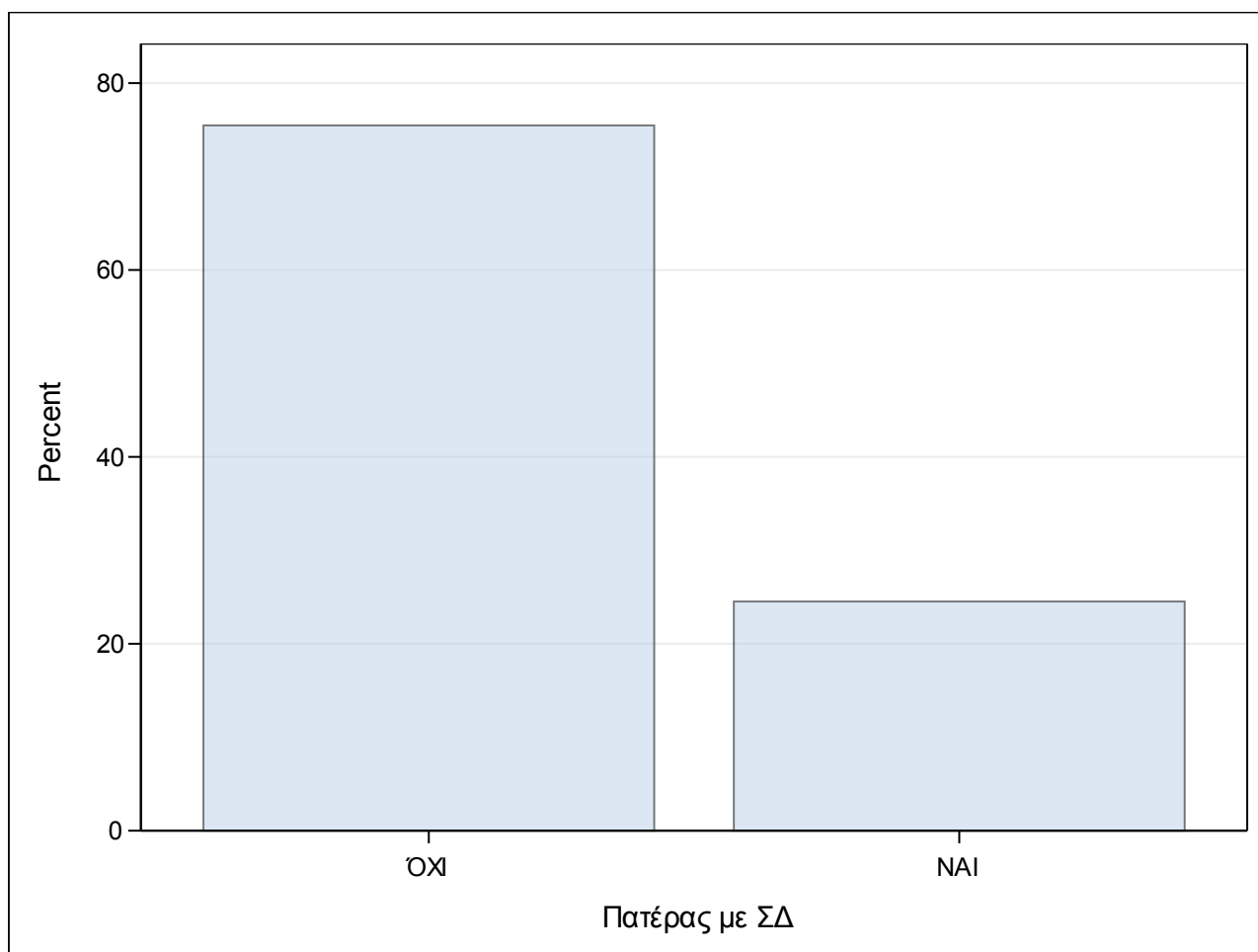
Πίνακας 3: Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται ο αριθμός των **τόκων**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 117 γυναίκες γέννησαν 1 φορά, 103 γυναίκες γέννησαν δύο φορές, 34 γυναίκες γέννησαν 3 φορές και 13 γυναίκες γέννησαν 4 φορές.

Τόκος (τρέχον)				
ParityNumeric	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	117	42.39	117	42.39
2	103	37.32	220	79.71
3	34	12.32	254	92.03
4	13	4.71	267	96.74
5	5	1.81	272	98.55
6	1	0.36	273	98.91
7	1	0.36	274	99.28
8	1	0.36	275	99.64
9	1	0.36	276	100.00
Frequency Missing = 29				



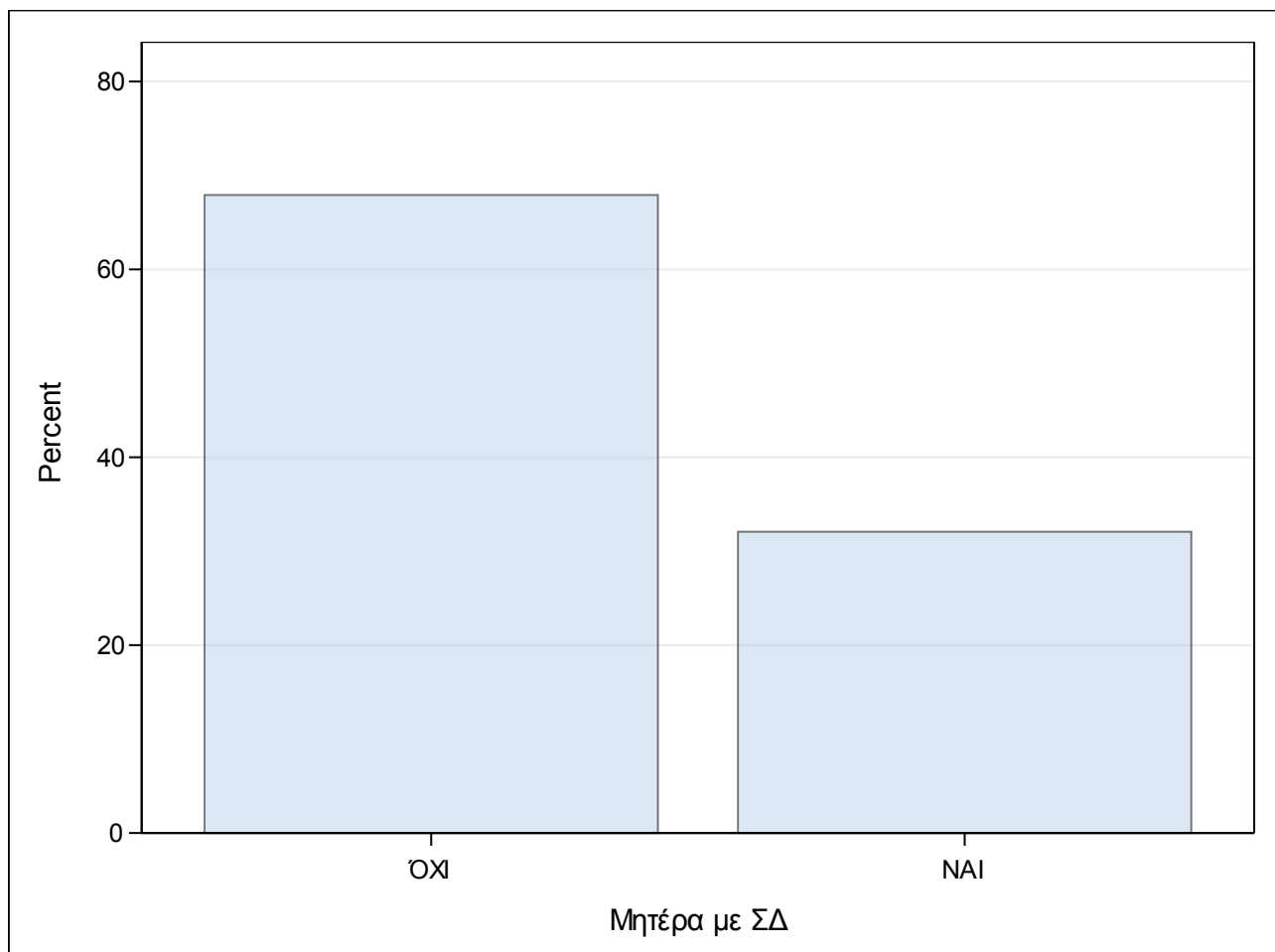
Πίνακας 4: Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η περίπτωση ύπαρξης πατέρα με σακχαρώδη διαβήτη, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές.

Πατέρας με ΣΔ				
FatherDiabetes	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	40	75.47	40	75.47
ΝΑΙ	13	24.53	53	100.00
Frequency Missing = 252				



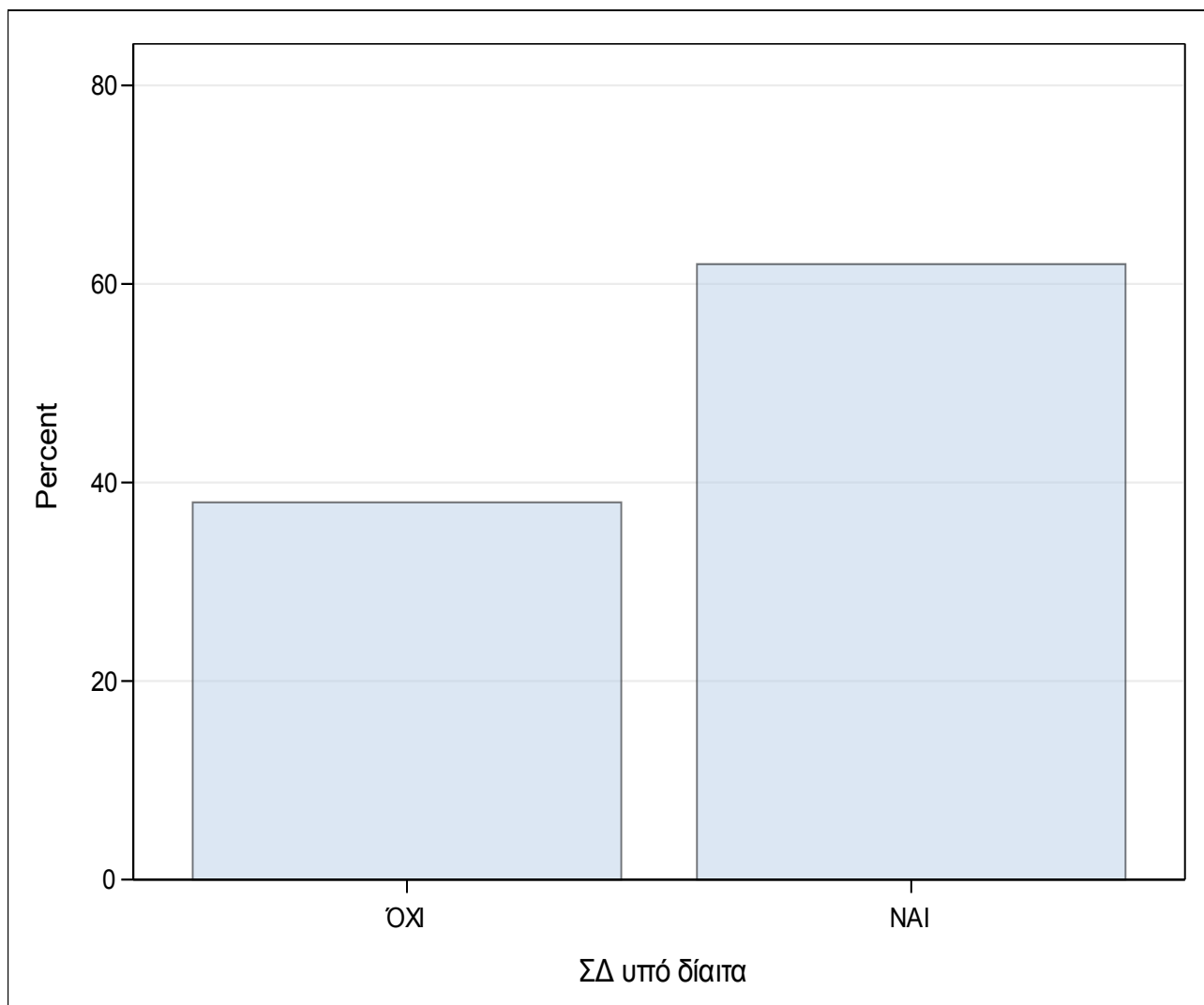
Πίνακας 5: Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται η περίπτωση ύπαρξης μητέρας με σακχαρώδη διαβήτη, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές.

Μητέρα με ΣΔ				
MotherDiabetes	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	36	67.92	36	67.92
ΝΑΙ	17	32.08	53	100.00
Frequency Missing = 252				



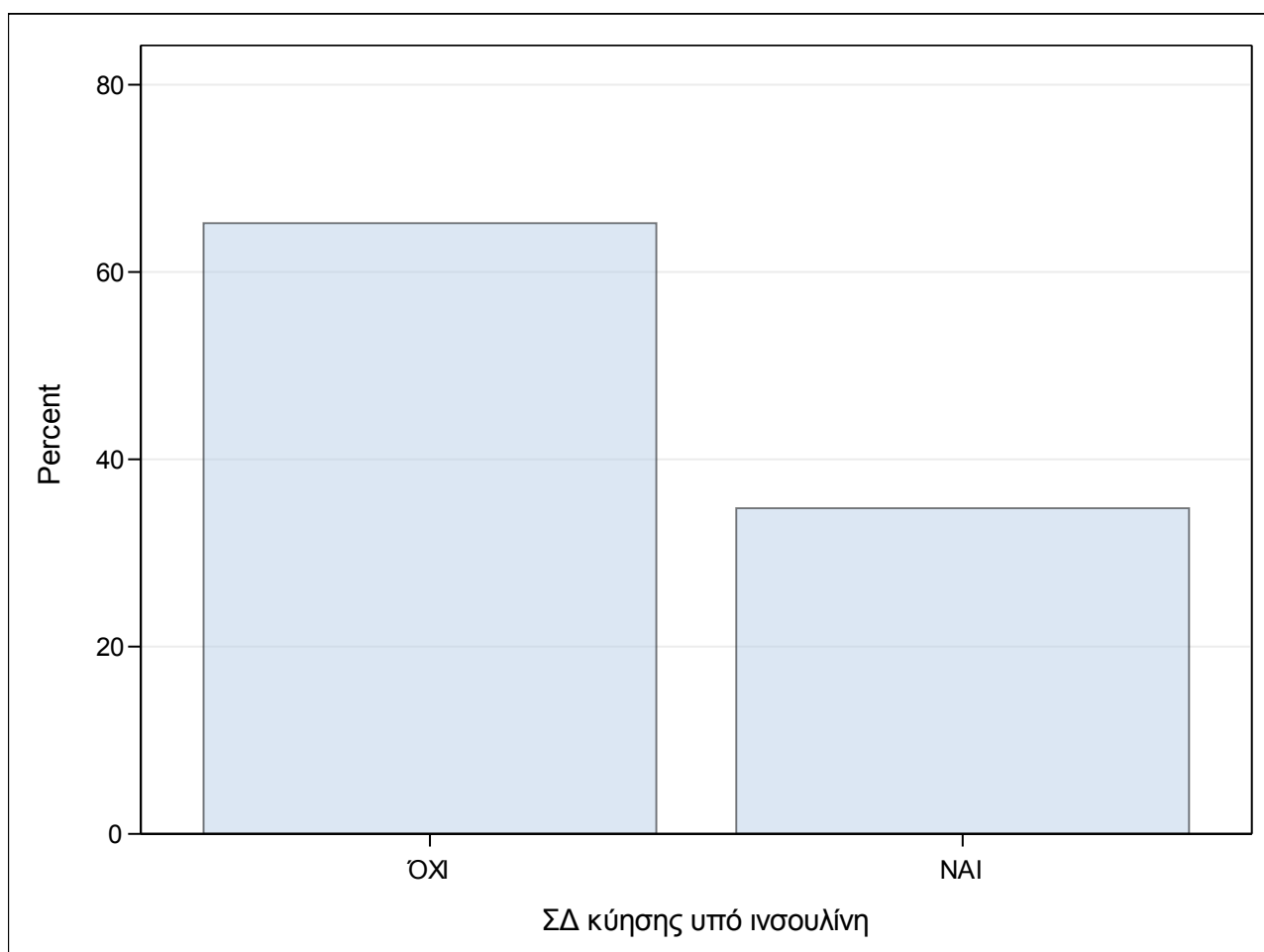
Πίνακας 6: Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται η περίπτωση **σακχαρώδους διαβήτη υπό διαίτα**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 19 γυναίκες δεν εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη υπό διαίτα, ενώ 31 γυναίκες εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη υπο διαίτα.

ΣΔ υπό διαίτα				
DiabetesUnderDiet	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	19	38.00	19	38.00
ΝΑΙ	31	62.00	50	100.00
Frequency Missing = 255				



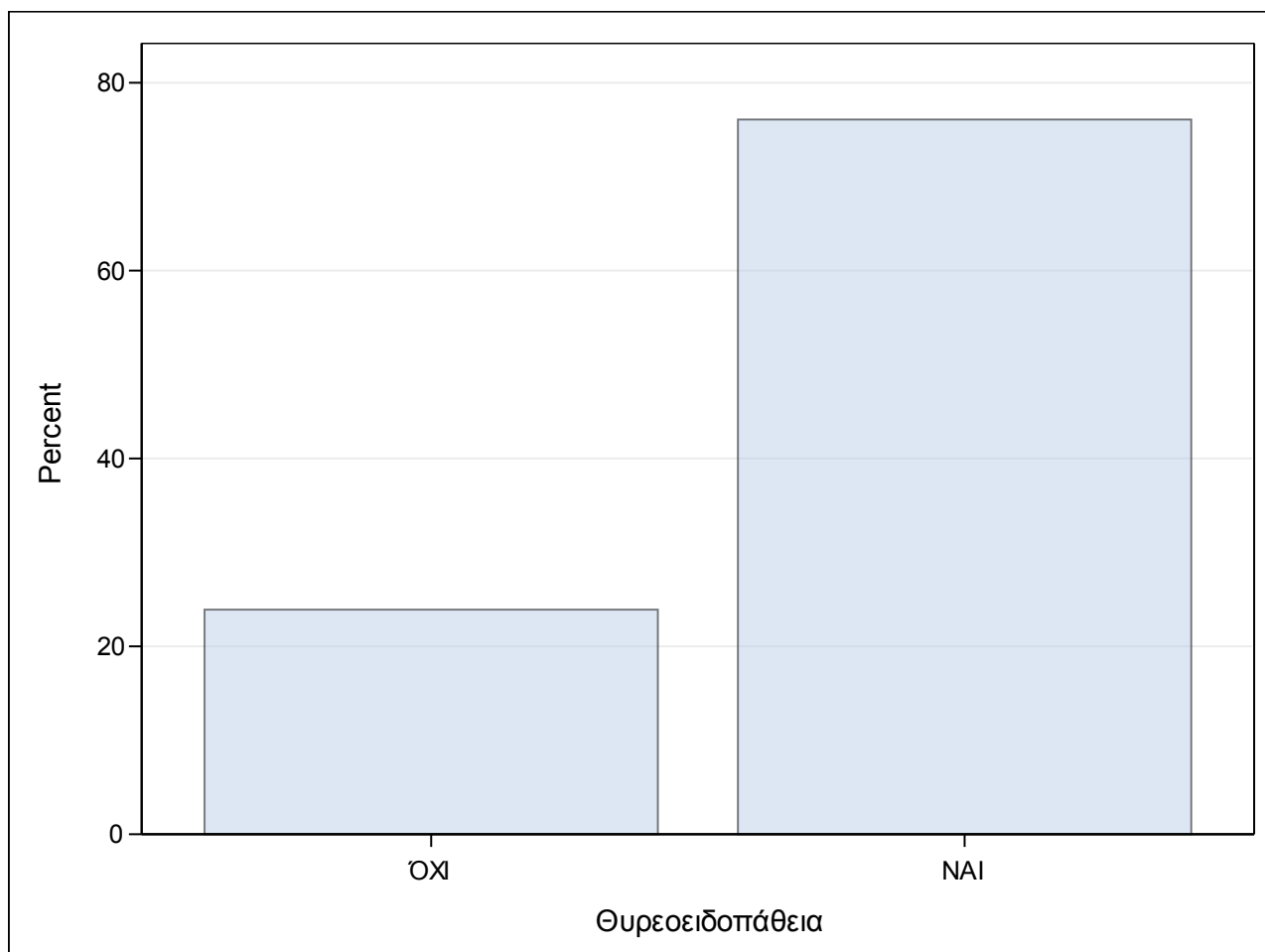
Πίνακας 7: Στον πίνακα 7 παρουσιάζεται η περίπτωση **σακχαρώδους διαβήτη υπό ινσουλίνη**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 30 γυναίκες δεν εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη υπό ινσουλίνη, ενώ 16 γυναίκες εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη υπο ινσουλίνη.

ΣΔ κύησης υπό ινσουλίνη				
PregnancyDiabetesUnderInsulin	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	30	65.22	30	65.22
ΝΑΙ	16	34.78	46	100.00
Frequency Missing = 259				



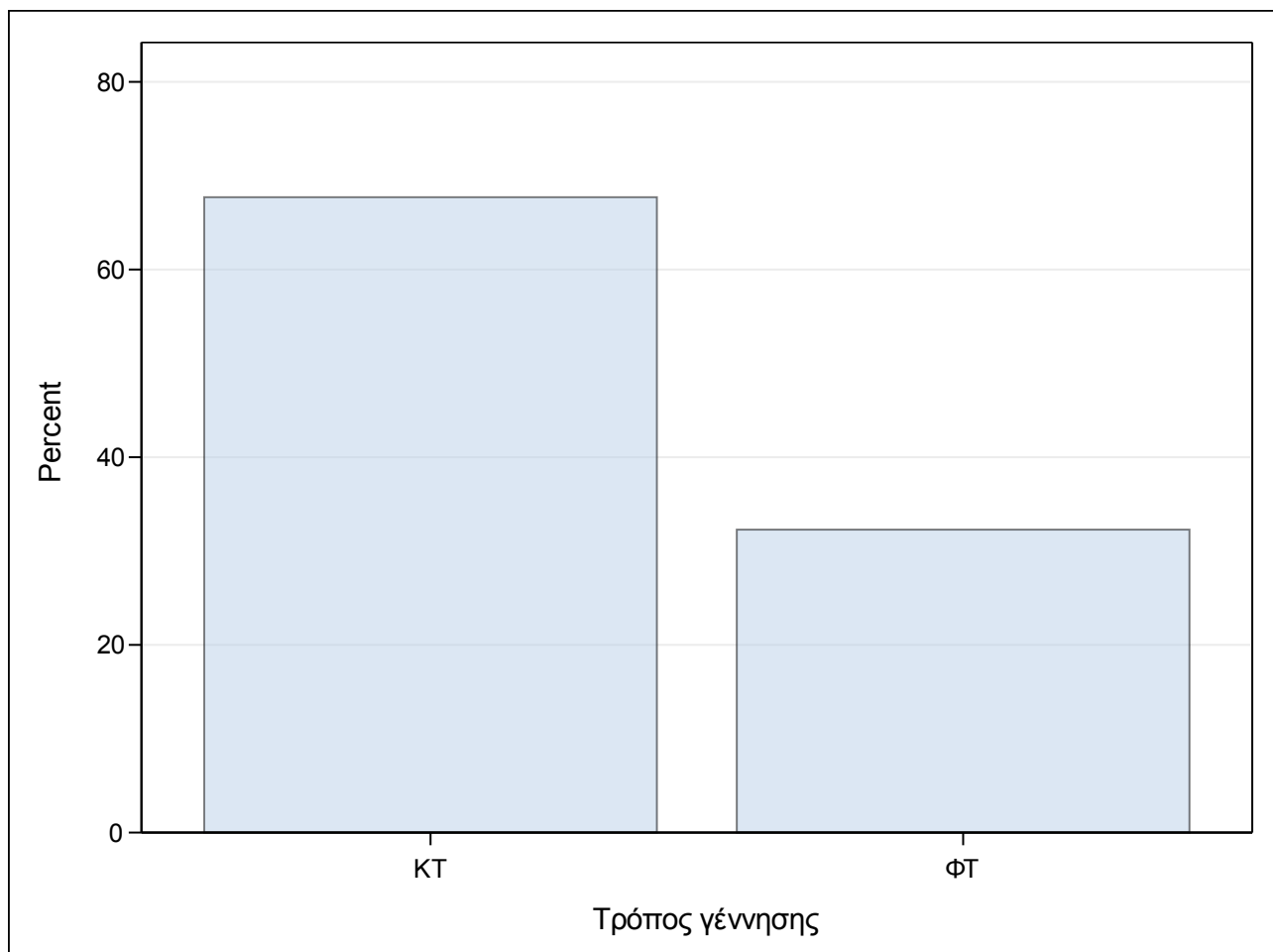
Πίνακας 8: Στον πίνακα 8 παρουσιάζεται η περίπτωση εμφάνισης **θυρεοειδοπάθειας**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 11 γυναίκες δεν εμφάνισαν θυρεοειδοπάθεια, ενώ 35 γυναίκες εμφάνισαν θυρεοειδοπάθεια.

Θυρεοειδοπάθεια				
ThyroidDisease	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	11	23.91	11	23.91
ΝΑΙ	35	76.09	46	100.00
Frequency Missing = 259				



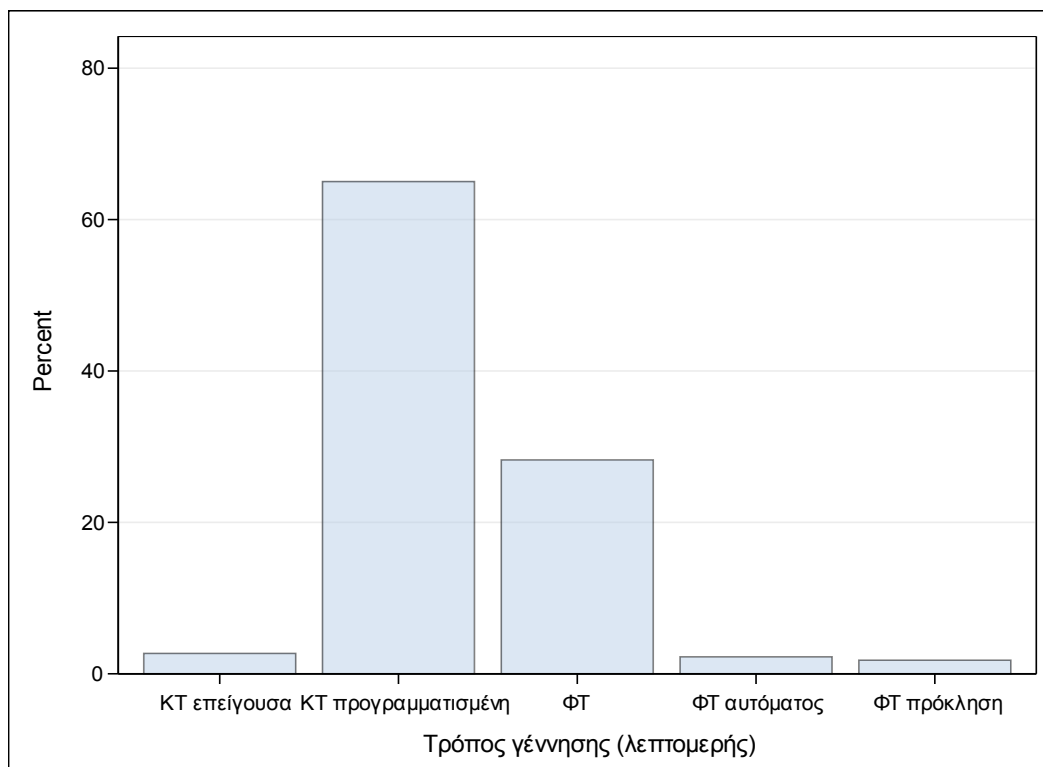
Πίνακας 9: Στον πίνακα 9 παρουσιάζεται ο **τρόπος γέννησης (καισαρική τομή, φυσιολογικός τοκετός)**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 151 γυναίκες γέννησαν με καισαρική τομή, ενώ 72 γυναίκες γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό.

Τρόπος γέννησης				
BirthMethod	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΚΤ	151	67.71	151	67.71
ΦΤ	72	32.29	223	100.00
Frequency Missing = 82				



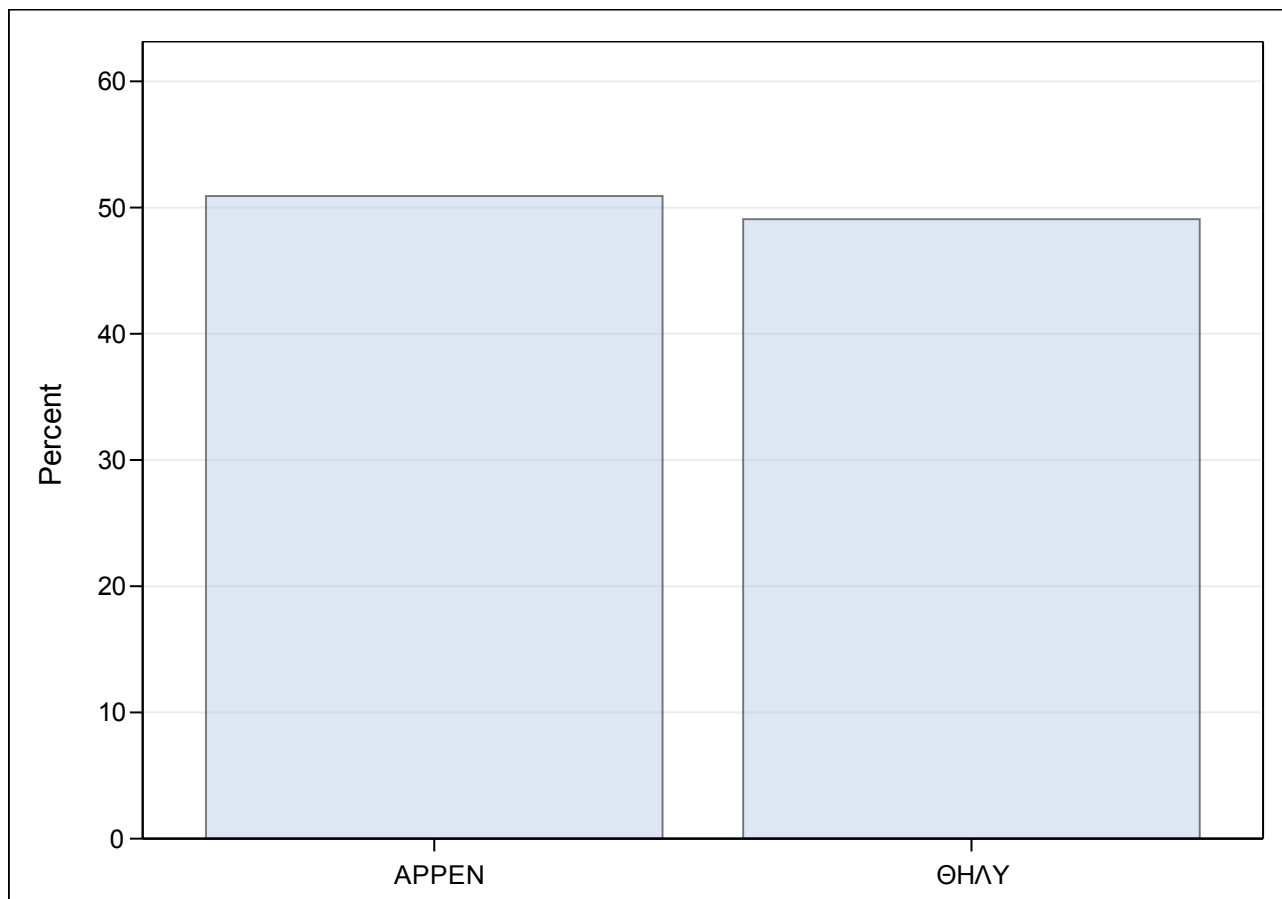
Πίνακας 10: Στον πίνακα 10 παρουσιάζεται ο **τρόπος γέννησης (καισαρική τομή επείγουσα ή προγραμματισμένη, φυσιολογικός τοκετός αυτόματος ή πρόκληση)**, η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, από τις 151 γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή, 6 γέννησαν με επείγουσα καισαρική τομή και 145 με προγραμματισμένη καισαρική τομή, ενώ από τις 72 γυναίκες που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό, 63 γέννησαν φυσιολογικά, 5 με αυτόματο φυσιολογικό τοκετό και 4 με φυσιολογικό τοκετό με πρόκληση.

Τρόπος γέννησης (λεπτομερής)				
BirthMethodDetailed	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΚΤ επείγουσα	6	2.69	6	2.69
ΚΤ προγραμματισμένη	145	65.02	151	67.71
ΦΤ	63	28.25	214	95.96
ΦΤ αυτόματος	5	2.24	219	98.21
ΦΤ πρόκληση	4	1.79	223	100.00
Frequency Missing = 82				



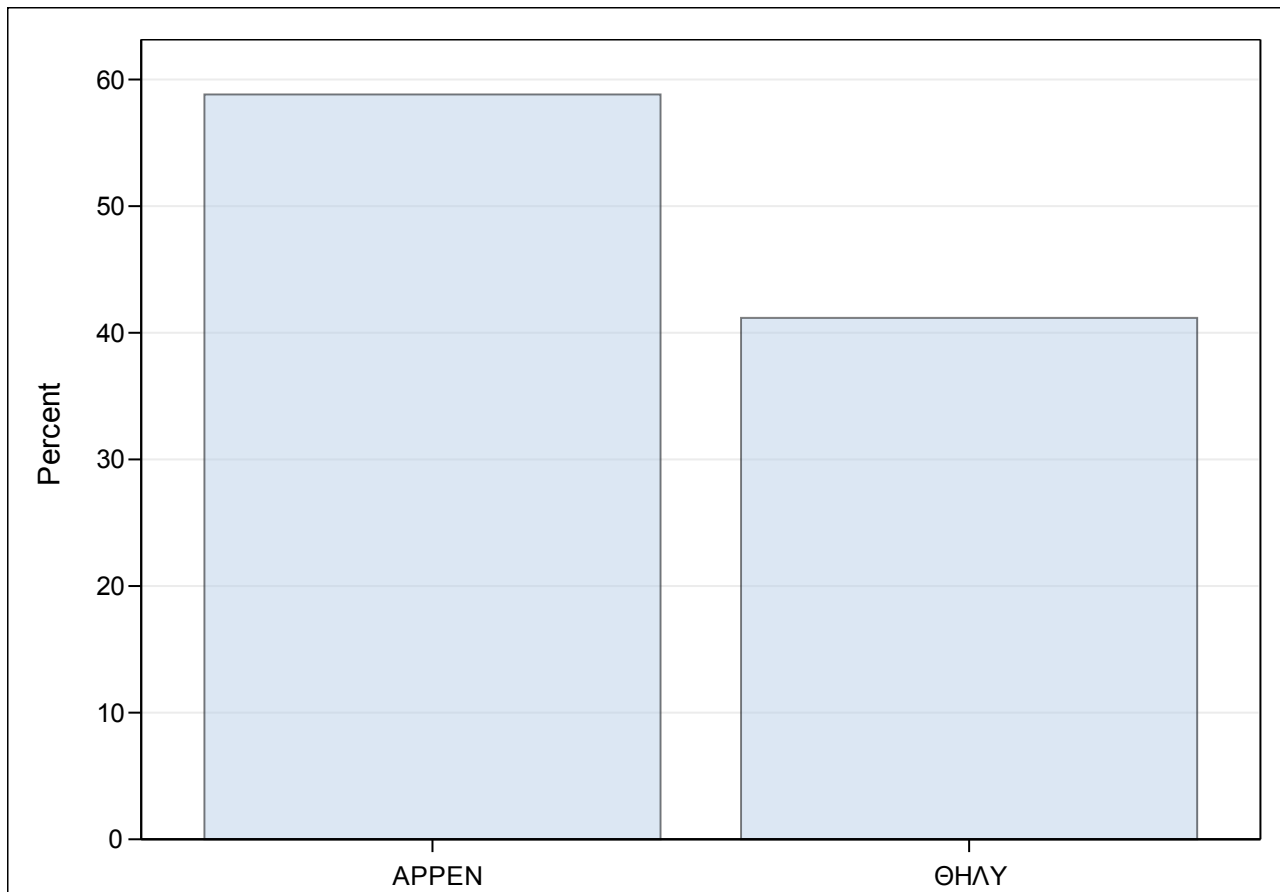
Πίνακας 11: Στον πίνακα 11 παρουσιάζεται το φύλο του νεογνού (άρρεν ή θήλυ), η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 111 από τα νεογνά ήταν αγόρια και 107 ήταν κορίτσια.

Φύλο				
BabyGender	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΑΡΡΕΝ	111	50.92	111	50.92
ΘΗΛΥ	107	49.08	218	100.00
Frequency Missing = 87				



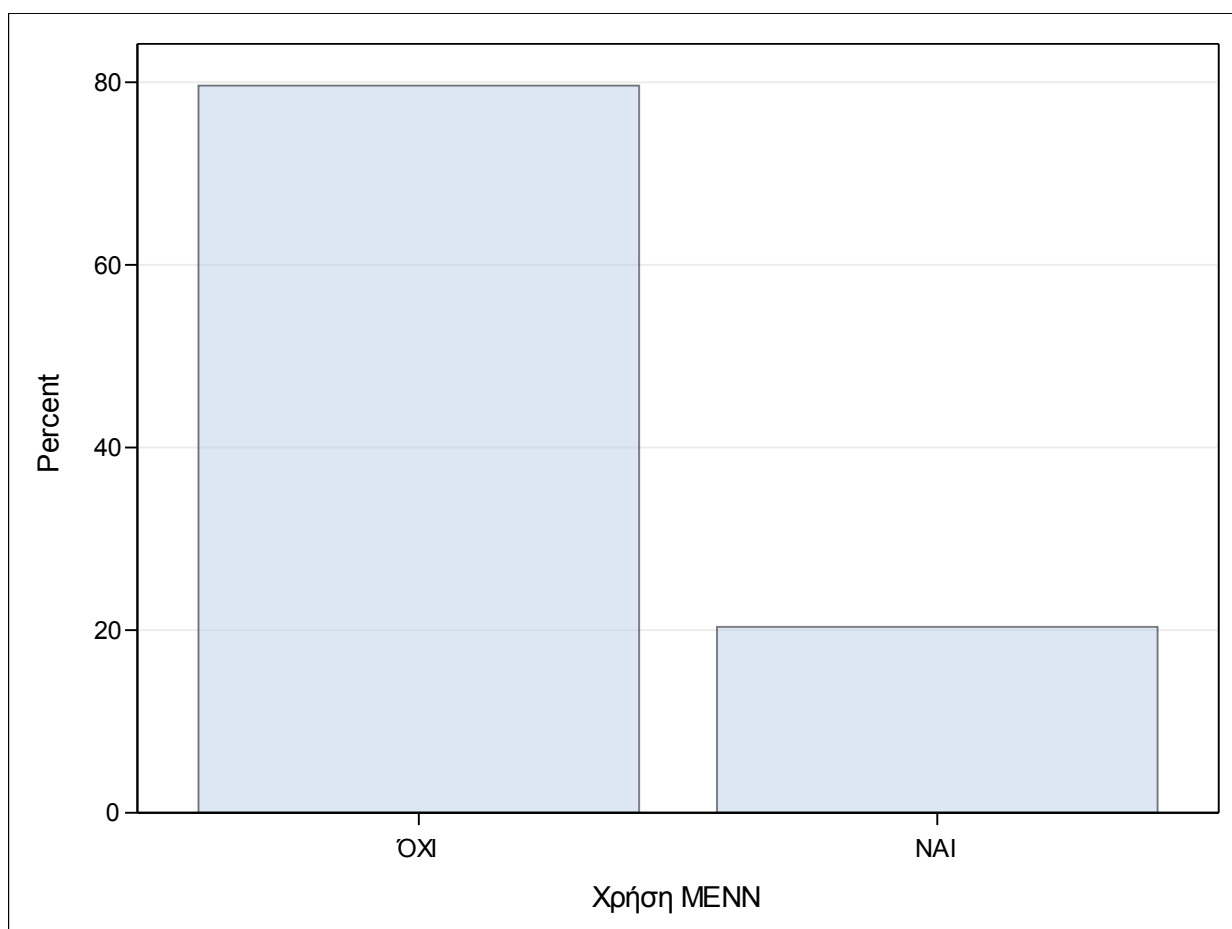
Πίνακας 12: Στον πίνακα 12 παρουσιάζεται το φύλο του διδύμου νεογνού (άρρεν ή θήλυ), η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 10 από τα δίδυμα νεογνά ήταν αγόρια και 7 ήταν κορίτσια.

Φύλο διδύμου				
BabyGenderTween	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
APPEN	10	58.82	10	58.82
ΘΗΛΥ	7	41.18	17	100.00
Frequency Missing = 288				



Πίνακας 13: Στον πίνακα 13 παρουσιάζεται η περίπτωση χρήσης της μονάδας εντατικής νοσηλείας νεογνών η συχνότητα και το ποσοστό τοις εκατό καθώς και οι σωρευτικές τους τιμές. Συγκεκριμένα, 176 νεογνά δεν νοσηλεύθηκαν στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών, ενώ 45 νεογνά νοσηλεύθηκαν στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Χρήση MENN				
NICU	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
ΌΧΙ	176	79.64	176	79.64
ΝΑΙ	45	20.36	221	100.00
Frequency Missing = 84				



Σύγκριση περιστατικών ανάλογα με τη νοσηλεία σε MENN

Στον **Πίνακα 14** αναλύονται οι αριθμητικές παράμετροι για τα νεογνά που νοσηλεύθηκαν στις **μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών MENN** σε σχέση με όσα δεν νοσηλεύθηκαν.

Το μικρό βάρος και η μικρή ηλικία κύησης ήταν οι καθοριστικοί παράγοντες για τη νοσηλεία των νεογνών στις MENN.

Βάρος: 2697.1±861.1 gr και 3207.6±464.2 gr για νοσηλεία και μη-νοσηλεία στη MENN αντίστοιχα.

Ηλικία κύησης: 35.8±2.7 εβδομάδες και 38.4±1.1 εβδομάδες για νοσηλεία και μη-νοσηλεία στη MENN αντίστοιχα.

Variable	Label	Νοσηλεία νεογνού στη ΜΕΝΝ (Ναι) N=45									Νοσηλεία νεογνού στη ΜΕΝΝ (Όχι) N=176									p (ANOVA)	P (Kruskal Wallis)
		N	Mean	SD	Min	Max	Median	Q25	Q75	IQR	N	Mean	SD	Min	Max	Median	Q25	Q75	IQR		
Age	Ηλικία γυναίκας	13	32.3	7.3	20.0	50.0	32.0	29.0	33.0	4.0	72	30.8	7.6	15.0	46.0	32.0	26.0	36.5	10.5	0.5033	0.8306
Baby Weight	Βάρος γέννησης νεογνού (gr)	45	2697.1	861.1	1250.0	4410.0	2620.0	2050.0	3300.0	1250.0	172	3207.6	464.2	1920.0	4620.0	3235.0	2920.0	3505.0	585	<.0001	0.0001
Baby Weight Twin	Βάρος γέννησης διδύμου (gr)	13	2035.8	434.7	1090.0	2620.0	2100.0	1740.0	2340.0	600.0	4	2330.0	382.7	1800.0	2630.0	2445.0	2050.0	2610.0	560	0.2445	0.1742
BirthWeek	ΗΚ τοκετός (εβδομάδα)	44	35.8	2.7	28.9	40.3	36.0	34.1	38.0	3.9	159	38.4	1.1	35.0	40.7	38.4	38.0	39.1	1.142857	<.0001	<.0001
Ca	Ca	0	7	9.1	0.3	8.5	9.6	9.1	9.0	9.2	0.2	NA	NA
Ft4	Ft4	4	8.2	8.7	0.8	18.0	7.0	0.8	15.6	14.7	25	3.8	4.7	0.8	13.2	1.1	1.0	3.2	2.13	0.1319	0.8494
HbA1c	HbA1c	2	5.3	0.1	5.2	5.3	5.3	5.2	5.3	0.1	23	5.3	0.5	4.8	6.6	5.2	5.1	5.5	0.4	0.8160	0.8400
Height	Ύψος γυναίκας (m)	7	1.6	0.1	1.5	1.7	1.6	1.6	1.7	0.1	52	1.6	0.1	1.5	1.7	1.6	1.6	1.7	0.085	0.9545	0.9438
Mg	Mg	1	2.1	.	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	0.0	10	1.8	0.1	1.5	1.9	1.8	1.7	1.9	0.2	0.0417	0.1089
OGTT Result Hour 1	OGTT τιμή 1ης ώρας	3	94.7	7.6	88.0	103.0	93.0	88.0	103.0	15.0	27	89.6	17.3	63.0	135.0	85.0	78.0	99.0	21	0.6239	0.4260
OGTT Result Hour 2	OGTT τιμή 2ης ώρας	3	161.7	35.5	130.0	200.0	155.0	130.0	200.0	70.0	27	166.1	44.0	79.0	289.0	166.0	134.0	185.0	51	0.8676	0.9724
OGTT Result Hour 3	OGTT τιμή 3ης ώρας	3	148.7	30.9	123.0	183.0	140.0	123.0	183.0	60.0	23	132.0	40.6	40.0	194.0	127.0	107.0	172.0	65	0.5018	0.3990
OGTT Week	Ηλικία κύησης OGTT (εβδομάδα)	3	25.2	1.9	24.0	27.4	24.3	24.0	27.4	3.4	23	21.4	7.3	6.0	30.0	24.0	14.7	27.0	12.285714	0.3844	0.5469
P	P	1	4.0	.	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	0.0	10	3.4	0.3	2.8	3.9	3.4	3.2	3.6	0.4	0.1039	0.1097
Parity Numeric	Τόκος (τρέχον)	45	1.9	1.3	1.0	8.0	2.0	1.0	2.0	1.0	165	1.8	1.0	1.0	7.0	2.0	1.0	2.0	1	0.6916	0.7517
Pregnancy Week On 1 st Visit	Εβδομάδα κύησης στην πρώτη επίσκεψη	8	28.5	8.9	9.0	37.1	30.9	25.5	34.4	8.9	54	25.8	7.8	7.0	36.6	28.0	19.0	32.3	13.285714	0.3719	0.2748
TSH	TSH	4	1.3	0.3	0.9	1.6	1.4	1.2	1.5	0.3	40	2.8	2.0	0.0	9.8	2.2	1.4	4.2	2.78	0.1438	0.0792
Weight	Βάρος γυναίκας (Kgr)	4	82.1	10.8	69.0	91.5	84.0	73.3	91.0	17.8	36	75.0	13.6	45.5	101.0	75.5	65.3	83.8	18.5	0.3201	0.2233
anti_TG	anti-TG	0	6	30.8	13.8	10.9	47.0	30.1	23.0	43.5	20.48	NA	NA
anti_TPO	anti-TPO	0	11	32.8	51.2	5.0	184.0	16.0	10.0	32.1	22.1	NA	NA

Τα κελιά με κόκκινο χρώμα αφορούν τις παραμέτρους για τις οποίες στηρίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά.

Μεταβλητή	Περιγραφή	Συγκριτικά στοιχεία (πάνω γραμμή: δεν έγινε νοσηλεία σε MENN και στην κάτω γραμμή τα νεογνά για τα οποία έγινε νοσηλεία σε MENN)	ChiSquare	pValue	difference	OR	OR LowerCL	OR Upper CL
Baby Gender	Φύλο	No vs. APPEN(84/48.276%),No vs. ΘΗΛΥ(90/51.724%), Yes vs. APPEN(27/61.364%),Yes vs. ΘΗΛΥ(17/38.636%)	2.407	0.1208	not at all	0.5877	0.299	1.1551
Baby Gender Twin	Φύλο διδύμου	No vs. APPEN(3/75%),No vs. ΘΗΛΥ(1/25%), Yes vs. APPEN(7/53.846%),Yes vs. ΘΗΛΥ(6/46.154%)	0.5651	0.4522	not at all	2.5714	0.2085	31.7098
Birth Method	Τρόπος γέννησης	No vs. ΚΤ(107/62.941%),No vs. ΦΤ(63/37.059%), Yes vs. ΚΤ(41/93.182%),Yes vs. ΦΤ(3/6.818%)	14.9862	0.0001	somewhat	0.1243	0.037	0.4179
Birth Method Detailed	Τρόπος γέννησης (λεπτομερής)	No vs. ΚΤ επείγουσα(6/3.529%),No vs. ΚΤ προγραμματισμένη(101/59.412%),No vs. ΦΤ(54/31.765%),No vs. ΦΤ αυτόματος(5/2.941%),No vs. ΦΤ πρόκληση(4/2.353%), Yes vs. ΚΤ επείγουσα(0/0%),Yes vs. ΚΤ προγραμματισμένη(41/93.182%),Yes vs. ΦΤ(3/6.818%),Yes vs. ΦΤ αυτόματος(0/0%),Yes vs. ΦΤ πρόκληση(0/0%)	18.0563	0.0012	somewhat	.	.	.
Diabetes Under Diet	ΣΔ υπό διαίτα	No vs. ΟΧΙ(8/27.586%),No vs. ΝΑΙ(21/72.414%), Yes vs. ΟΧΙ(0/0%),Yes vs. ΝΑΙ(3/100%)	1.1034	0.2935	not at all	.	.	.
Father Diabetes	Πατέρας με ΣΔ	No vs. ΟΧΙ(23/79.31%),No vs. ΝΑΙ(6/20.69%), Yes vs. ΟΧΙ(2/66.667%),Yes vs. ΝΑΙ(1/33.333%)	0.2543	0.6141	not at all	1.9167	0.1477	24.8705
Mother Diabetes	Μητέρα με ΣΔ	No vs. ΟΧΙ(19/65.517%),No vs. ΝΑΙ(10/34.483%), Yes vs. ΟΧΙ(3/100%),Yes vs. ΝΑΙ(0/0%)	1.5047	0.2199	not at all	.	.	.
Pregnancy Diabetes Under Insulin	ΣΔ κύησης υπό ινσουλίνη	No vs. ΟΧΙ(17/62.963%),No vs. ΝΑΙ(10/37.037%), Yes vs. ΟΧΙ(2/66.667%),Yes vs. ΝΑΙ(1/33.333%)	0.0159	0.8995	not at all	0.85	0.0681	10.6103
Thyroid Disease	Θυρεοειδοπάθεια	No vs. ΟΧΙ(9/36%),No vs. ΝΑΙ(16/64%), Yes vs. ΟΧΙ(2/66.667%),Yes vs. ΝΑΙ(1/33.333%)	1.0561	0.3041	not at all	0.2813	0.0223	3.5504

Τα κελιά με κόκκινο χρώμα αφορούν τις παραμέτρους για τις οποίες στηρίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η δοκιμασία χ^2 εφαρμόστηκε για τις κατηγορικές παραμέτρους ώστε να διασαφηνιστεί σε ποιες περιπτώσεις τα νεογνά νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής νοσηλείας MENN.

Στον **Πίνακα 15**, η χρήση καισαρικής τομής σχετίζεται σημαντικά ($p=0.0001$) με τη νοσηλεία στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (OR: 0.1243, 95%CI: 0.037-0.4179), δηλαδή **περίπου 10 φορές μικρότερος λόγος πιθανοτήτων** νοσηλείας στη MENN για τα νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό.

Συγκεκριμένα, από τα 148 νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, τα 41 (27.70%) νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, ενώ από τα 66 νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό τα 3 μόνο (4.55%) νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Παρομοίως, από τα νεογνά που νοσηλεύθηκαν σε MENN (44) τα 41 (93,18%) είχαν γεννηθεί με καισαρική τομή.

Χρήση MENN	Τρόπος γέννησης		Total
	ΚΤ	ΦΤ	
No	107	63	
	50.00	29.44	170
	62.94	37.06	79.44
	72.30	95.45	
Yes	41	3	
	19.16	1.40	44
	93.18	6.82	20.56
	27.70	4.55	
Total	148	66	214
	69.16	30.84	100.00

Frequency Missing = 91

Συζήτηση

Ως διαβήτης της κύησης (gestational diabetes) ορίζεται οποιαδήποτε διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης (των υδατανθράκων) που διαγιγνώσκεται ή εμφανίζεται για πρώτη φορά στην κύηση, συνήθως στο τέλος του δευτέρου τριμήνου, μετά την 24η εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ο πλακούντας παράγει ορμόνες που βοηθούν το έμβρυο να αναπτυχθεί. Οι ορμόνες αυτές κάνουν πιο δύσκολη τη δράση της ινσουλίνης στο σώμα (προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη). Στις γυναίκες με διαβήτη κύησης το πάγκρεας δεν μπορεί να ανταπεξέλθει σ' αυτές τις αυξημένες ανάγκες, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα.

Στην κύηση που επιπλέκεται με σακχαρώδη διαβήτη, η διατήρηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια του τοκετού, αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στόχο, με απώτερο σκοπό την ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση, οι έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη τυχαίνουν ειδικής μεταχείρισης, με επίταση της μαιευτικής παρακολούθησης, αναπροσαρμογή της διατροφής τους, και συστηματική καταγραφή και αξιολόγηση των παραμέτρων παρακολούθησης. Ακόμη όμως και με τον πιο αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, δεν είναι δυνατό να προσφερθούν εγγυήσεις για την πλήρη εξάλειψη των περιγεννητικών επιπλοκών, καθώς οι τελευταίες αποτελούν τη συνισταμένη πολλών διαφορετικών παραγόντων.

Ωστόσο, ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος έχει αποδειχθεί πως μειώνει τον κίνδυνο των GDM σχετιζόμενων επιπλοκών.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση της άσκησης και της διατροφής, τόσο στο γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στον έλεγχο του βάρους των γυναικών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη της κύησης. Επιπλέον, οι φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως η ινσουλίνη καθώς και οι ειδικοί αντιδιαβητικοί παράγοντες, μπορούν να συνταγογραφηθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μειώνοντας τη γλυκόζη του αίματος της μητέρας και συνεπώς τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες περιγεννητικές εκβάσεις.

Ο σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης με τίτλο «Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων - Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση» ήταν τόσο η εννοιολογική παρουσίαση, όσο και η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του σακχαρώδους διαβήτη στη διάρκεια της κύησης, καθώς και η καταγραφή των γυναικών του ιατρείου ενδοκρινολογικών νοσημάτων, των δημογραφικών, εργαστηριακών και κλινικών τους χαρακτηριστικών.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια των ετών 2017-2019 στο Ιατρείο Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας.

Στην έρευνα συμμετείχαν 305 έγκυες γυναίκες, για τις οποίες ελήφθησαν συνολικά δημογραφικά και άλλα εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα, σημειώθηκαν το ύψος και το βάρος των γυναικών, η ηλικία τους, ο αριθμός των τόκων της κάθε γυναίκας, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό τους αναφορικά με την περίπτωση διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη στους γονείς.

Ακόμη, καταγράφηκε η εβδομάδα της κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη, η περίπτωση ή μη σακχαρώδους διαβήτη υπό δίαιτα, η εβδομάδα της κύησης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχάρου) καθώς και οι τιμές κατά την 1η, 2η και 3η ώρα της εξέτασης. Υπολογίσθηκαν επίσης οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c. Εξετάσθηκε επιπλέον η περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη υπό ινσουλίνη ή θυρεοειδοπάθειας.

Επιπροσθέτως, καταχωρήθηκαν οι τιμές της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ή θυρεοτροπίνης TSH, τα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης anti-TPO και κατά της θυρεοσφαιρίνης anti-TG, τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης Ft4, καθώς και οι τιμές του φωσφόρου P, του ασβεστίου Ca και του μαγνησίου Mg.

Τέλος, σημειώθηκαν στοιχεία σχετικά με την περίπτωση καισαρικής τομής (επείγουσας ή προγραμματισμένης) ή φυσιολογικού τοκετού, τοκετού έπειτα από πρόκληση ή αυτόματου τοκετού. Σημειώθηκε και η ηλικία της κύησης κατά τον τοκετό.

Σε ό, τι αφορά τα νεογνά, χρησιμοποιήθηκαν πληροφορίες αναφορικά με το βάρος της γέννησης και το φύλο του νεογνού, καθώς και στοιχεία σχετικά με την ενδεχόμενη νοσηλεία των πρόωρων νεογνών στη μονάδα εντατικής νοσηλείας.

Το σύνολο των δεδομένων, αφού ταξινομήθηκαν και ομαδοποιήθηκαν σε πίνακες, επεξεργάστηκαν με τα κατάλληλα στατιστικά πακέτα.

Κατόπιν, αναλύθηκαν οι αριθμητικές παράμετροι για τα νεογνά που νοσηλεύθηκαν στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών MENN σε σχέση με όσα δεν νοσηλεύθηκαν, ενώ αναλύθηκαν και οι

κατηγορικές παράμετροι. Το μικρό βάρος και η μικρή ηλικία κύησης αποτέλεσαν τους καθοριστικούς παράγοντες νοσηλείας.

Ακόμη, παρατηρήθηκε πως η χρήση καισαρικής τομής σχετίζεται σημαντικά ($p=0.0001$) με τη νοσηλεία στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (OR: 0.1243, 95%CI: 0.037-0.4179), δηλαδή περίπου 10 φορές μικρότερος λόγος πιθανοτήτων νοσηλείας στη MENN για τα νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό. Συγκεκριμένα, από τα 148 νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, τα 41 (27.70%) νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, ενώ από τα 66 νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό τα 3 μόνο (4.55%) νοσηλεύθηκαν σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Παρομοίως, από τα νεογνά που νοσηλεύθηκαν σε MENN (44) τα 41 (93,18%) είχαν γεννηθεί με καισαρική τομή.

Ο απώτερος στόχος της μελέτης τοποθετήθηκε αφενός στην ενημέρωση των ιατρών και των λοιπών επιστημόνων σχετικά με τα πρόσφατα στοιχεία και τις νέες εξελίξεις ως προς το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, αφετέρου στην υπερτόνιση της επιτακτικής ανάγκης συνεργασίας των ιατρικών ειδικοτήτων (ενδοκρινολόγου, μαιευτήρα-γυναικολόγου) και διαιτολόγου-διατροφολόγου, αναφορικά με τη διαχείριση των περιστατικών σακχαροδιαβητικών εγκύων γυναικών.

Ο διαβήτης της κύησης αντιπροσωπεύει μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης, γιατί τότε συνήθως μελετάται για πρώτη φορά η ανοχή στη γλυκόζη μιας υγιούς γυναίκας. Αποτελεί επομένως ένα σήμα 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. Η περίοδος της εγκυμοσύνης αποτελεί μια μοναδική ευκαιρία για να επέμβουμε συμβουλευτικά και θεραπευτικά και να προλάβουμε χρόνιες νόσους που έχουν σοβαρό σωματικό και ψυχικό αντίκτυπο στη ζωή μιας γυναίκας αλλά και τεράστιες επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Βιβλιογραφία

1. Adashi EY, Pinto H, Tyson JE. Impact of maternal euglycemia on fetal outcome in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:268 - 74.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675 - 85.
3. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011;87:417 - 27.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Diabetes Mellitus and Pregnancy. ACOG technical bulletin no. 200 Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Gestational diabetes. Washington (DC): The College; 2001. Practice Bulletin No:30.
6. American Diabetes Association (ADA). Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5 - 6 November 1997. *Diabetes Care* 1998;21(2):310 - 4.
7. American Diabetes Association (ADA). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S77 - S9.
8. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations, *Diabetes Care* 1999;22(suppl 1):S1-S114.

9. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations. *J Clin Applied Res Educ* 2001;24:3.
10. American Diabetes Association (ADA). Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S76 - S8.
11. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S4 - S41.
12. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2009;32(suppl. 1):S62–S7.
13. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S64 - 1.
14. American Diabetes Association (ADA). *Diabetes Care* 2009;32(suppl 1):S13 - S61.
15. Andersen O, Hestel J, Scholonker L, Kühl C. Influence of the maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycaemia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:268 - 73.
16. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:256 - 71.
17. Barnes - Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw* 2007;26:283 - 90.
18. Bennewitz HG. *De Diabete Mellito, Gravidatatis Symptomate*. MD Thesis, University of Berlin, 1824.
19. Bernasko J. Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:628 - 36.
20. BMJ Group. Preconception care for women with diabetes. *Drug Ther Bull* 2008;46:36 - 40.

21. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290 - e6.
22. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol* 2007;31:176 - 84.
23. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001997.
24. Buscicchio G, Gentilucci L, Tranquilli AL. Computerized analysis of fetal heart rate in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, intrauterine growth restriction and premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:335 - 7.
25. Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, Smiley CA, Bina - Frymark M, Goettl KA, Hartigan JM, Tankersley JC, Peck TM. Constant intravenous insulin infusion during labor and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:6 - 10.
26. Carron Brown S, Kyne - Grzebalski D, Mwangi B, Taylor R. Effect of management policy upon 120 Type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. *Diabet Med* 1999;16:573 - 8.
27. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanisstreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: Results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275 - 8.
28. Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, Smiley CA, Bina - Frymark M, Goettl KA, Hartigan JM, Tankersley JC, Peck TM. Constant intravenous insulin infusion during labor and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:6 - 10.

29. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel - de Mouzon S, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in short - and long - term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:S1674 - S83.
30. Cascio M, Pygon B, Bernette C, Ramanathan S. Labor analgesia with intrathecal fentanyl decreases maternal stress. *Can J Anaesth* 1997;44:6059.
31. Coetzee EJ, Levitt NS. Maternal diabetes and neonatal outcome. *Semin Neonatol* 2000;5:221 - 9.
32. Creager MA, Luescher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation* 2003;108:1527 - 32.
33. Cyna AM, Dodd J. Clinical update: obstetric anaesthesia. *Lancet* 2007;370(9588):640 - 2.
34. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017 Sep;40(9):899-909.
35. Damm P, Molsted - Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1163 - 7.
36. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65 - 76.
37. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA. Prospective study of gestational diabetes mellitus in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004 [1];159:663 - 70.
38. Dempsey JC, Sorensen TK, Lee IM, Thompson ML, Miller RS, Frederick IO, Williams MA. A case - control study of maternal

- recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 [2];66:203 - 15.
39. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabetic Med* 1990;7:360.
 40. Dorner G, Plagemann A, Neu A, Rosenbauer J. Gestational diabetes as possible risk factor for type 1 childhood - onset diabetes in the offspring. *Neuroendocrinol Lett* 2000;21:355 - 359.
 41. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc London* 1882;24:256 - 85.
 42. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1563 - 80.
 43. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijärvi A, Lindholm H, Tuomilehto J, Koivisto V. Aerobic endurance exercise or circuit - type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998;30:37 - 41.
 44. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991 - 2000. *Obstet Gynecol* 2004;103:526 - 33.
 45. Forsbach - Sanchez G, Tamez - Perez HE, Vazquez - Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med Res* 2005;36:291 - 9.
 46. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:217 - 26.
 47. Garabedian C, Deruelle P. Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 2):515 - 21.
 48. Gillman MW, Rifas - Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003;111:e221 - 6.

49. Graham G. A case of diabetes mellitus complicated by pregnancy, treated with insulin. *Proc R Soc Med* 1923 - 4;17:102 - 4.
50. Hadar E, Oats J, Hod M. Towards new diagnostic criteria for diagnosing GDM: the HAPO study. *J Perinat Med* 2009;37:447 - 9.
51. Haigh SE, Tevaarwerk GJ, Harding PE, Hurst C. A method for maintaining normoglycemia during labour and delivery in insulin - dependent diabetic women. *Can Med Assoc J* 1982;126:487 - 90.
52. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255.e1 - 7.
53. Harizopoulou VC, Kritikos A, Papanikolaou Z, Saranti E, Vavilis D, Klonos E, Papadimas I, Goulis DG. Maternal physical activity before and during pregnancy as a risk factor for gestational diabetes. *Acta Diabetologica*, 2010;47(Suppl 1):83-9.
54. Harley JMG, Montgomery DAD. Management of pregnancy complicated by diabetes. *BR Med J* 1965;i:14 - 6.
55. Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988;11:402 - 11.
56. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997;315:279 - 81.
57. Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12:4 - 15.
58. Herman WH, Cohen RM. Racial and Ethnic Differences in the Relationship between HbA1c and Blood Glucose: Implications for the Diagnosis of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1067 - 72.

59. Higgins M, Mc Auliffe F. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:116 - 25.
60. Homko CJ. New recommendations for the diagnosis of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2011;11:1 - 3.
61. IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676 - 82.
62. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327 - 34.
63. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 2004;10(suppl 2):40 - 5.
64. Jovanovic - Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415 - 9.
65. Jovanovic - Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development - Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103 - 11.
66. Jovanovic - Peterson L, Peterson CM. Is exercise safe or useful for gestational diabetic women? *Diabetes* 1991;40(suppl 2):179 - 81.

67. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(20):2516 - 8.
68. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000;(suppl 1):S67 - 71.
69. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001;1:82 - 85.
70. Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin - dependent diabetic women. *Am J Med* 1983;75:607 - 12.
71. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J ObstetGynecol* 1972;112:213 - 20.
72. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862 - 8.
73. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29(suppl D):S153 - S60.
74. Kjos SL. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:75 - 86.
75. Kline GA, Edwards A. Antepartum and intrapartum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: Impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:223 - 30.
76. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997;20:219 - 20.

77. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: Multi disciplinary treatment approaches. *Metabolism*. 2018 Sep;86:91-101.
78. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1089 - 95.
79. Langer O. Is normoglycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patient? *Diabetes Rev* 1995;4:2 - 10.
80. Lean ME, Pearson DW, Sutherland HW. Insulin management during labour and delivery in mothers with diabetes. *Diabet Med* 1990;7:162 - 4.
81. Lepercq J, Abbou H, Agostini C, Toubas F, Francoual C, Velho G, Dubois - Laforgue D, Timsit J. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:33 - 7.
82. Lorentzen B, Birkeland KI, Endresen MJ, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:22 - 7.
83. Malkani S, Desilva T. Controversies on how diabetes is diagnosed. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:97 - 103.
84. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR. Traub A I, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obst Gynecol* 2003, 189:507 - 12.
85. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung

- maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analgorithm]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:835 - 9.
86. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:727 - 38.
87. Metzger B. Summary and recommendations of the Third International Workshop - Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):197–201.
88. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop - Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the organizing committee. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 2):B161 - B7.
89. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the US: 1990 - 1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278 - 83.
90. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19:1349 - 50.
91. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus: At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:457 - 60.
92. Muggleston MA, for The Guideline Development Group: Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:714 - 7.
93. Nattrass M, Alberti KG, Dennis KJ, Gillibrand PN, Letchworth AT, Buckle AL. A glucose - controlled insulin infusion system for diabetic women during labour. *Br Med J* 1978;2(6137):599 - 601.
94. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am* 2004;51: 619 - 37.

95. Nokoff NJ, Rewers M, Cree Green M. The interplay of autoimmunity and insulin resistance in type 1 diabetes. *Discov Med* 2012;13:115 - 22.
96. Obershain SS, Adam PAJ, King KC, Teramo K, Raivio KO, Riih  N, Schwartz R. Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. *N Engl J Med* 1970;283:566 - 70.
97. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:B79 - B84.
98. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M. Pre - pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population - based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000601.
99. Pi ero - Pilo a A, Raskin P. Idiopathic Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2001;15:328 - 35.
100. Poulakos P, Mintziori G, Tsirou E, Taousani E, Savvaki D, Harizopoulou V, Goulis DG. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2015 Jul-Sep;14(3):335-44.
101. Ramanathan S, Khoo P, Arismendy J. Perioperative maternal and neonatal acid - base status and glucose metabolism in patients with insulin - dependent diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1991;73:105 - 11.
102. Rebarber A, Istwan NB, Russo - Stieglitz K, Cleary - Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, Saltzman DH. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha - hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007;30:2277 - 80.

103. Reece EA, Homko CJ. Infant of diabetic mother. *Sem Perinatol* 1994;18:459 - 69.
104. Rees GA, Hayes TM, Pearson JF. Diabetes, pregnancy and anaesthesia. *Clin Obstet Gynecol* 1982;9:311 - 32.
105. Reveno WS. Insulin in diabetic coma complicating pregnancy. *JAMA* 1923;81:2101 - 2.
106. Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:558 - 66.
107. Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL, Smith FG Jr. Metabolic effect of constant hypertonic glucose infusion in well oxygenated fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:199 - 203.
108. Rosenn BM. Antenatal fetal testing in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 2002;26:210 - 4.
109. Rosenn BM, Miodovnik M, Holcberg G, Khoury JC, Siddiqi TA. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin - dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995;85:417 - 22.
110. Rosenn B, Miodovnic M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: Implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996;25:215 - 22.
111. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):88 - 94.
112. Scherer R, Holzgreve W. Influence of epidural analgesia on fetal and neonatal well - being. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59(suppl):S17 - S29.

113. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal Glucose Concentration Influences Fetal Growth, Gestation, and Pregnancy Complications. *Am J Epidemiol* 2001;154:514 - 20.
114. Schumacher A, Sidor J, Bühling KJ. [Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210:184 - 90.
115. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640 - 8.
116. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2393 - 8.
117. Shelley HJ, Bassett JM, Milner RDG. Control of carbohydrate metabolism in the fetus and newborn. *Br Med Bull* 1975;31:37 - 43.
118. Skyler JS, O' Sullivan MJ, Robertson EG, Skyler DL, Holsinger KK, Lasky IA, McLeod AG, Burkett G, Mintz DH. Blood glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1980;3:69 - 76.
119. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, Farmer CM, Dawson PK, DeVane J, Patterson J, Goldberg AP, Hurley BF. Effects of exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. *Int J Sports Med* 1994;15:283 - 9.
120. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlèn C. Long term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 1998;79:F174 - F9.

121. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79 - 82.
122. Suhonen L, Teramo K. Hypertensive and preeclamptic women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Scand* 1993;72:269 - 72.
123. Taylor R, Lee C, Kyne - Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537 - 41.
124. Thiebaugeorges O, Guyard - Boileau B. Obstetrical care in gestational diabetes and management of preterm labour. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 2):672 - 81.
125. 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.
126. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457 - 67.
127. Tsakalis AV, Harizopoulou VC, Goulis DG, Savopoulos C, Limenopoulos V, Hatzitolios AI. Development of type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus (letter to the editor). *HIPPOKRATIA* 2012;16(4):385.
128. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne - Parikka P, Keinanen - Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343 - 50.

129. Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011;91:79 - 118.
130. Walkinshaw SA. Pregnancy in women with pre - existing diabetes: management issues. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:307 - 15.
131. Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17alpha - hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:45 - 9.
132. West TE, Lowy C. Control of blood glucose during labour in diabetic women with combined glucose and low - dose insulin infusion. *Br Med J* 1977;1(6071):1252 - 54.
133. WHO. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1985. Technical Report Series 727.
134. WHO. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Geneva: WHO, 1980. Technical Report Series 646.
135. Williams JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med Sci* 1909;137:1 - 26.
136. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent pre - eclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1563 - 8.
137. Wong CA. Advances in labor analgesia. *Int J Womens Health* 2009;1:139 - 54.
138. Yang X, Hsu - Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2002;25:1619 - 24.

139. Yeast JD, Porreco RP, Ginsberg HN. The use of continuous insulin infusion for the peripartum management of pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:861 - 864.