

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Α. Γκιομίση¹, Α. Αναστασιλάκης², Α. Αβραμίδης², Ι. Τζαφέττας¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔ κύησης) ορίζεται η παθολογική ανοχή γλυκόζης, η οποία ξεκινά ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά την κύηση, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που απαιτείται (ινσουλίνη ή μόνο δίαιτα) και ανεξάρτητα από το αν η κατάσταση αυτή εμμένει και μετά τον τοκετό. Έτσι, από τον ορισμό δεν εξαιρείται η προϋπάρχουσα δυσανοχή που πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά την κύηση ή η δυσανοχή που πρωτοεκδηλώνεται κατά τη διάρκειά της. Η συχνότητα της νόσου στις ΗΠΑ ποικίλει από 1,4-14% ανάλογα με τη μέθοδο και τα κριτήρια επιλογής. Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης αφορά σχεδόν το 90% των περιστατικών κύησης που επιπλέκονται από διαβήτη¹. Τόσο η διάγνωση, όσο και η θεραπεία του έχουν μεγάλη σημασία, γιατί μπορούν αποδεδειγμένα να προλάβουν ή να μειώσουν τη βαρύτητα των συνεπειών του².

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η φυσιολογία της κύησης επηρεάζεται κύρια από τις ορμόνες του πλακούντα. Οι ορμόνες αυτές, μεταξύ άλλων, τροποποιούν το μεταβολισμό της εγκύου, με στόχο να υπάρχουν πάντα διαθέσιμα θρεπτικά υλικά για το έμβρυο. Οι αλλαγές που προκύπτουν είναι πιο έντονες στο 3^ο τρίμηνο, που η ανάπτυξη του εμβρύου είναι ταχύτερη³. Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων τροποποιείται, έτσι ώστε να προσφέρει τη γλυκόζη και τα αμινοξέα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, ενώ ως πηγές ενέργειας για τη μητέρα χρησιμοποιούνται «β κατηγορίας» καύσιμα όπως ελεύθερα λιπαρά οξέα, κετόνες, γλυκερόλη (προϊόντα της αυξημένης λιπόλυσης).

Στη φυσιολογική κύηση τα β-κύτταρα του παγκρέατος υπερπλάσσονται και αυξάνει η παραγωγή ινσουλίνης. Παράλληλα όμως, αυξάνει η ινσουλινοαντίσταση, λόγω της παραγωγής πλακουντικών ορμονών με διαβητογόνο δράση (GH, CRH, προγεστερόνη, πλακουντικό γαλακτογόνο). Οι ορμόνες αυτές είτε έχουν άμεση υπεργλυκαιμική δράση, είτε επιδρούν στους υποδοχείς ινσουλίνης ελαττώνοντας τη δράση της⁴. Παρά τη σχετική ινσουλινοαντίσταση όμως, η γλυκόζη νηστείας είναι 10-20% χαμηλότερη, λόγω της αυξημένης αποθήκευσης ως γλυκογόνο, της ελαττωμένης παραγωγής της από το ήπαρ και της αυξημένης κατανάλωσής της από το έμβρυο³.

Συνεπώς, ο πλακούντας επηρεάζει το μεταβολισμό μητέρας-εμβρύου μέσω δύο οδών: αφενός με την παραγωγή διαβητογόνων ορμονών και αφετέρου ελέγχοντας τις ουσίες που περνούν στο έμβρυο. Ο μητροπλακουντικός φραγμός επιτρέπει τη δίοδο γλυκόζης, αμινοξέων και κετονών, είναι όμως αδιάβατος για τα μεγάλα λιπίδια.

Με όλα αυτά γίνεται κατανοητό ότι η κύηση αποτελεί μια «διαβητογόνο κατάσταση». Είναι χαρακτηριστικό ότι η έγκυος έχει υπεργλυκαιμία μεταγενεματικά λόγω της ινσουλινοαντίστασης, ενώ υπογλυκαιμία μεταξύ των γευμάτων και κατά τη νύχτα λόγω της συνεχούς μεταφοράς γλυκόζης προς το έμβρυο. Ο ΣΔ κύησης εμφανίζεται όταν το πάγκρεας της μητέρας δε μπορεί να υπερνικήσει αυτή την ινσουλινοαντίσταση και να καλύψει τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες μητέρας-εμβρύου.

Η ινσουλινοαντίσταση λόγω της εγκυμοσύνης αποκαθίσταται με τον τοκετό.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η επίπτωση του ΣΔ κύησης στη λευκή φυλή φαίνεται να είναι χαμηλότερη συγκριτικά με άλλες φυλές⁵. Φυσικά η επίπτωση ποικίλει ανάλογα με τις μεθόδους και τα διαγνωστικά κριτήρια.

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ κύησης είναι⁶:

1. Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, ιδίως α' βαθμού συγγενής.
2. Βάρος πριν από την κύηση μεγαλύτερο από το 110% του ιδανικού.
3. Ηλικία εγκύου μεγαλύτερη από 25 έτη.

4. Μεγάλο νεογνό σε προηγούμενη κύηση (πάνω από 4.000gr).
5. Ιστορικό δυσανοχής γλυκόζης.
6. Ιστορικό ενδομήτριου θανάτου ή γενετικών ανωμαλιών σε προηγούμενη κύηση.
7. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOs).
8. Λήψη γλυκοκορτικοειδών κατά την κύηση.
9. Ακραίο βάρος γέννησης της μητέρας (πάνω από 4.100gr ή κάτω από 2.700gr).

Η ύπαρξη ή όχι αυτών των παραγόντων προκύπτει κυρίως από το ιστορικό. Στο μέλλον ίσως να χρησιμοποιούνται βιολογικοί δείκτες ως παράγοντες κινδύνου. Ως τέτοιος δείκτης έχει προταθεί η πτώση της SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) στο 1^ο τρίμηνο της κύησης⁷.

Η εκτίμηση της ύπαρξης παραγόντων κινδύνου σε μια έγκυο έχει ιδιαίτερη σημασία. Η American Diabetes Association (ADA) μάλιστα, προτείνει ο έλεγχος για ΣΔ κύησης να γίνεται μόνο στις γυναίκες με παρουσία αυτών των παραγόντων. Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν προταθεί συστήματα «μοριοδότησης» των παραγόντων κινδύνου, χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία⁸. Μια τέτοια διαλογή των γυναικών που θα υποβληθούν σε έλεγχο οδηγεί στην απώλεια περίπου του 10% των διαβητικών. Σε αντίθεση πάντως με τις προτάσεις της ADA και του ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) πιθανώς να είναι προτιμότερος ο έλεγχος όλων των εγκύων, γιατί η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του ΣΔ κύησης αποδεδειγμένα μειώνει τις επιπλοκές του και γιατί καμιά μέθοδος επιλογής των εγκύων που θα υποβληθούν σε έλεγχο δεν είναι αρκετά ευαίσθητη.

Στη χώρα μας ήδη, σχεδόν όλες οι έγκυες γυναίκες ελέγχονται για ΣΔ κύησης αν και υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις όσον αφορά στο χρόνο και στη μέθοδο ελέγχου. Δεδομένου ότι ο μέσος όρος ηλικίας της μητέρας και η επίπτωση της παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα και το κόστος της μεθόδου είναι μικρό, ο έλεγχος όλων των εγκύων αποτελεί μάλλον την ασφαλέστερη επιλογή, ώστε να μην χάνεται το 10% που προαναφέρθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο ενδεδειγμένος χρόνος για τον έλεγχο για ΣΔ κύησης είναι μεταξύ 24 και 28 εβδομάδων, γιατί τότε έχουμε τη μέγιστη ινσουλινοαντίσταση. Φυσικά ο έλεγχος μπορεί να γίνει νωρίτερα αν υπάρχουν υποψίες για προϋπάρχοντα αδιάγνωστο διαβήτη (συνηθέστερα τύπου 2).

Όσον αφορά στον τρόπο με τον οποίο θα πρέπει να γίνεται η διερεύνηση, κυριαρχούν δύο πρωτόκολλα. Το πρώτο, που προτάθηκε από το Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes (4th ICGD) το 2000 και περιλαμβάνει ένα αρχικό screening όλων των γυναικών ακολουθούμενο από μια 3ωρη καμπύλη σακχάρου (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT) με 100gr γλυκόζης για όσες είναι θετικές. Πιο συγκεκριμένα το screening αφορά στην από του στόματος χορήγηση 50gr γλυκόζης και στη μέτρηση της γλυκόζης ορού μια ώρα μετά. Αν είναι $\geq 130\text{mg/dl}$ τότε θεωρείται θετικό και πρέπει να επακολουθήσει 3ωρη OGTT. Οι αιμοληψίες γίνονται ανά ώρα και οι φυσιολογικές τιμές φαίνονται στον πίνακα 1. Οι τιμές αυτές βασίζονται στην τροποποίηση των Carpenter and Coustan και είναι αυστηρότερες από τις παλαιότερα ισχύουσες⁹. Ακόμη σύμφωνα με το Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes θεωρείται διαγνωστική διαβήτη η εύρεση τυχαίας τιμής γλυκόζης πάνω από 200mg/dl ή γλυκόζης νηστείας πάνω από 126mg/dl σε δύο συνεχόμενες μετρήσεις.

Το δεύτερο πρωτόκολλο προτείνεται από την American Diabetes Association (ADA) και περιλαμβάνει απευθείας μια 2ωρη OGTT με 75gr γλυκόζης σε όλες τις γυναίκες χωρίς screening. Η WHO (World Health Organization) από την πλευρά της προτείνει επίσης χωρίς screening τη χορήγηση 75gr γλυκόζης και τη μέτρηση μιας μόνο τιμής γλυκόζης 2 ώρες μετά. Οι φυσιολογικές τιμές φαίνονται στον πίνακα 1¹⁰.

Όσον αφορά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, η καμπύλη σακχάρου θεωρείται παθολογική μόνο αν έχουμε δύο ή περισσότερες τιμές γλυκόζης αυξημένες. Αν μόνο μία τιμή είναι παθολογική τότε οι απόψεις στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενες. Κάποιοι θεωρούν την OGTT φυσιολογική, κάποιοι παθολογική και αντιμετωπίζουν τη γυναίκα σαν διαβητική και τέλος κάποιοι συστήνουν επανάληψη της σε ένα μήνα¹¹.

Είναι σημαντικό να τονιστούν ορισμένες λεπτομέρειες που αφορούν στη σωστή εκτέλεση της δοκιμασίας. Καταρχήν, πλέον δεν θεωρείται απαραίτητη η αυξημένη λήψη υδατανθράκων τις τρεις προηγούμενες ημέρες πριν την OGTT¹². Επίσης όλες οι προσδιοριζόμενες τιμές αναφέρονται σε ορό και όχι σε τριχοειδικό αίμα (συσκευές αυτομέτρησης). Εάν πρόκειται να χρησιμοποιήσουμε τιμές τριχοειδικού αίματος θα πρέπει να κάνουμε την αναγωγή σε τιμές ορού ανάλογα με τον τύπο της συσκευής που διαθέτουμε.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο ΣΔ στην κύηση μπορεί να προκαλέσει μια σειρά επιπλοκών τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβryo. Η βαρύτητα των επιπλοκών σχετίζεται με την έναρξη και τη διάρκεια της νόσου, καθώς και με τη σοβαρότητά της. Για την αξιο-

Πίνακας 1. Φυσιολογικές τιμές γλυκόζης

	screening	4 th ICGD	ADA	WHO
Χορηγούμενα gr	50gr	100gr	75gr	75gr
γλυκόζης νηστεία		95mg/dl	95mg/dl	125mg/dl
1 ^η ώρα	130mg/dl	180mg/dl	180mg/dl	
2 ^η ώρα		155mg/dl	155mg/dl	140mg/dl
3 ^η ώρα		140mg/dl		

νόσου και που απαντώνται συχνότερα επί ΣΔ κύησης. Έτσι, η προεκλαμψία είναι δύο φορές πιο συχνή στη διαβητική κύηση και μάλιστα η συχνότητά της αυξάνει ανάλογα με τη σοβαρότητα του διαβήτη. Προφανώς υπάρχει σχέση της προεκλαμψίας με την αγγειοπάθεια λόγω διαβήτη. Η προεκλαμψία με τη σειρά της σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό¹⁵.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το διαταραγμένο μεταβολικά περιβάλλον του αρρhythμιστου διαβήτη ευθύνεται στην αρχή της κύησης (1^ο τρίμηνο) για αυτόματες αποβολές και σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες, ενώ στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο προκαλεί μακροσωμία και υδράμνιο¹⁶.

Πιο συγκεκριμένα, ως αιτία των αυτόματων αποβολών και των ανωμαλιών οργανογένεσης θεωρείται η ανεπάρκεια του λεκιθικού ασκού, λόγω της υπεργλυκαιμίας¹⁷, ενώ σημαντικό παθογενετικό ρόλο παίζει και η μητροπλακουντική ανεπάρκεια λόγω αγγειοπάθειας και κάποιοι ανοσολογικοί παράγοντες. Το γεγονός αυτό δείχνει τη σημασία ελέγχου της γλυκόζης ήδη από την περίοδο της σύλληψης. Ο έλεγχος αυτής της περιόδου γίνεται με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως εάν η γλυκόζη είναι φυσιολογική την περίοδο πριν και αμέσως μετά την έναρξη της εγκυμοσύνης, τα ποσοστά αυτόματων αποβολών και συγγενών ανωμαλιών είναι περίπου ίδια με αυτά του γενικού πληθυσμού¹⁸. Οι πιο συχνές συγγενείς ανωμαλίες στο διαβήτη είναι η ανεγκεφαλία, η μικροκεφαλία, διαμαρτίες του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος, ενώ συχνές είναι και οι σκελετικές και οι καρδιακές ανωμαλίες, κύρια με τη μορφή μιας υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Το είδος των διαμαρτιών υποδηλώνει ότι συμβαίνουν πολύ νωρίς κατά την κύηση, μεταξύ 5^{ης}-8^{ης} εβδομάδας μετά την τελευταία έμμηνο ρύση, δηλαδή περίπου 3-6 εβδομάδες μετά τη σύλληψη, στη διάρκεια της βλαστογένεσης. Συνεπώς η επίτευξη κατά το δυνατόν «φυσιολογικών» τιμών γλυκόζης το διάστημα αυτό είναι ιδιαίτερης σημασίας.

Η μακροσωμία αναφέρεται σε έμβρυα με βάρος πάνω από 4.000gr ή έμβρυα που βρίσκονται πάνω από την 90^η εκατοστιαία θέση. Είναι συχνότερη στη διαβητική κύηση (21%) σε σχέση με τη μη διαβητική(8%). Εμφανίζεται κυρίως στο 3^ο τρίμηνο και επιτείνεται από την φτωχή ρύθμιση του διαβήτη στο διάστημα αυτό²⁰. Υπερηχογραφικά αρχίζει να φαίνεται σχεδόν από την 24^η εβδομάδα με δυσανάλογη αύξηση της περιμέτρου της κοιλίας, ενώ η περίμετρος κεφαλής παραμένει φυσιολογική^{21,22}. Τα μακροσωμικά έμβρυα εμφανίζουν συχνότερα παράταση του δευτέρου σταδίου τοκετού, δυστοκία ώμων, ανάγκη για επεμβατικό κολπικό τοκετό ή καισαρική και αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι στο ΣΔ κύησης σε αντίθεση με τη μακροσωμία είναι δυνατό να εμφανιστεί σπάνια και επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης(IUGR). Αυτό συμβαίνει λόγω μητροπλακουντικής ανεπάρκειας σε κύσεις με διαβητική αγγειοπάθεια ή προεκλαμψία.

Η παθογένεια της μακροσωμίας σύμφωνα με την θεωρία του Pedersen είναι η ακόλουθη: η μητρική υπεργλυκαιμία προκαλεί και εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία, η οποία οδηγεί σε πρόωρη ωρίμανση των εμβρυϊκών παγκρεατικών νησιδίων με υπερτροφία των β-κυττάρων και επομένως εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια (η ινσουλίνη αποτελεί την κατεξοχήν αναβολική ορμόνη του οργανισμού). Επιπλέον, υπερβολικά θρεπτικά συστατικά φτάνουν στο έμβρυο λόγω της φτωχής ρύθμισης του μητρικού διαβήτη και με τη δράση της αυξημένης ινσουλίνης προκαλούν υπερανάπτυξη των ιστών και ιδίως αυτών που είναι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη(ήπαρ, μύες, καρδιά, υποδόριο λίπος). Ακόμη, η εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια διεγείρει την αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ, αυξάνει τη δράση των ηπατικών ενζύμων που σχετίζονται με τη σύνθεση λιπιδίων και προάγει την εναπόθεση λίπους. Η αύξηση του μεταβολικού ρυθμού απαιτεί αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και οδηγεί το έμβρυο σε σχετική υποξία¹⁹. Η εμβρυϊκή υποξία με τη σειρά της προκαλεί πολυκυτταραιμία και διεγείρει και την έκκριση κατεχολαμινών που προκαλούν υπέρταση και καρδιακή υπερτροφία.

Μια άλλη αρκετά συχνή επιπλοκή του ΣΔ κύησης είναι το υδράμνιο. Η ακριβής αιτιολογία του είναι άγνωστη. Ως πιθανές αιτίες θεωρούνται η πολυουρία του εμβρύου και η αυξημένη ωσμωτικότητα του αμνιακού υγρού λόγω υπεργλυκαιμίας. Το υδράμνιο από μόνο του δεν αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα εφόσον βέβαια οφείλεται στο διαβήτη και όχι σε άλλες αιτίες(π.χ. συγγενείς ανωμαλίες)²³.

λόγηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών προτάθηκε η ταξινόμηση κατά White, η οποία βασίζεται στην ηλικία έναρξης και τη διάρκεια του μητρικού διαβήτη, καθώς και στην παρουσία αγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, στεφανιαία νόσο). Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή, οι επιπλοκές είναι σοβαρότερες στον προϋπάρχοντα ΣΔ συγκριτικά με τον ΣΔ κύησης¹⁴.

Η βαρύτητα των επιπλοκών επηρεάζεται και από τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να επιδεινώσουν τις εκδηλώσεις της

Στις πιθανές επιπλοκές του εμβρύου συγκαταλέγεται και ο αφηνίδιος ενδομήτριος θάνατος. Η αιτιολογία του είναι άγνωστη και δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια ή τη βαρύτητα του διαβήτη, δεδομένου ότι συναντάται και στο ΣΔ κύησης. Εμφανίζεται συχνότερα στην κετοξέωση, την προεκλαμψία και στην εκσεσημασμένη διαβητική αγγειοπάθεια. Συμβαίνει συνήθως μεταξύ 36¹⁵ και 38¹⁵ εβδομάδας.

Τέλος, ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος στο διαβήτη (ιδίως στον ΣΔ τύπου 1). Ο κίνδυνος για αυτόματο πρόωρο τοκετό είναι περίπου διπλάσιος λόγω υδράμιου, λοίμωξης ή εμβρυϊκής δυσπραγίας. Ο κίνδυνος για προκλητό (συνήθως λόγω προεκλαμψίας) πρόωρο τοκετό είναι σχεδόν πενταπλάσιος^{24,25}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του ΣΔ κύησης είναι απαραίτητη, γιατί αποδεδειγμένα πλέον μπορεί να ελαττώσει τη μητρική και την εμβρυϊκή νοσηρότητα (κύρια τη μακροσωμία και τα θνησιγενή έμβρυα). Μια αποτελεσματική θεραπεία οφείλει να περιλαμβάνει σωστή δίαιτα, αυτομέτρηση των τιμών γλυκόζης και προσθήκη ινσουλίνης, εφόσον απαιτείται. Αντιδιαβητικά δισκία δεν χορηγούνται στη διάρκεια της κύησης. Ο έλεγχος της γλυκόζης πρέπει να γίνεται με μια πρωινή μέτρηση νηστείας και τρεις μεταγευματικές²⁶. Η μεταγευματική τιμή γλυκόζης αντανακλά το ποσό των υδατανθράκων που προσλήφθηκαν και είναι ο καλύτερος δείκτης για την παρακολούθηση της μακροσωμίας, δηλαδή υψηλή μεταγευματική γλυκόζη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μακροσωμίας²⁷. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον έλεγχο της καλής ρύθμισης και πρέπει να προσδιορίζεται κάθε 4-6 εβδομάδες. Πρέπει να έχουμε υπόψη μας, ότι κατά την κύηση η μέση τιμή γλυκόζης είναι φυσιολογικά περίπου 20% χαμηλότερη και επομένως χαμηλότερη είναι και η φυσιολογική τιμή HbA1c.

Δίαιτα

Η σωστή διατροφή έχει σαν στόχο τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, τον περιορισμό της αύξησης βάρους της μητέρας και την καλή εμβρυϊκή υγεία. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, είναι απαραίτητος ο καθορισμός του συνόλου των θερμίδων που θα προσλαμβάνει η έγκυος, της ποιότητάς τους και της κατανομής τους στη διάρκεια της ημέρας. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που βρίσκονται κοντά στο ιδανικό τους βάρος πρέπει να παίρνουν καθημερινά 30kcal/kg βάρους σώματος (BΣ), οι υπέρβαρες 24kcal/kg BΣ, ενώ οι λιποβαρείς 40kcal/kg BΣ. Το συνολικό ποσό των θερμίδων πρέπει να αποτελείται κατά 40% από υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 40% λίπος. Οι θερμίδες αυτές πρέπει να κατανέμονται σε 3 γεύματα και 3 ενδιάμεσα (snacks)²⁸.

Συντά, η δίαιτα από μόνη της δε μπορεί να προλάβει τη μακροσωμία. Θεωρείται όμως απαραίτητη ακόμη και σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη νηστείας >90mg/dl), οι οποίες δε συνοδεύονται από παθολογική OGTT. Στόχος της διαίτας είναι γλυκόζη νηστείας ≤90mg/dl και μια ώρα μετά το γεύμα ≤120mg/dl.

Ινσουλίνη

Ινσουλίνη απαιτείται περίπου στο 15% των περιπτώσεων ΣΔ κύησης. Χορηγείται παράλληλα με τη δίαιτα, όταν παρά τον έλεγχο της διατροφής η γλυκόζη νηστείας είναι >95mg/dl ή μια ώρα μετά το γεύμα >130-140mg/dl ή δύο ώρες μετά το γεύμα >120mg/dl. Αν είναι υψηλές οι τιμές νηστείας χορηγείται ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης. Αν είναι υψηλές οι μεταγευματικές τιμές χορηγείται κρυσταλλική ινσουλίνη πριν από κάθε γεύμα, ενώ αν συμβαίνουν και τα δύο χρησιμοποιείται ένα σχήμα 4 ενέσεων με συνδυασμό ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσης δράσης. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι με την πρόοδο της εγκυμοσύνης αυξάνει η ινσουλινοαντίσταση και επομένως θα πρέπει να αυξάνονται και οι μονάδες ινσουλίνης²⁸.

Από του στόματος δισκία

Στις ΗΠΑ κανένα από τα από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΔ κύησης. Στον υπόλοιπο κόσμο απαγορευτική θεωρείται η χρήση των σουλφονουλουριών, γιατί διαπερνούν τον πλακούντα και προκαλούν εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία και άρα μακροσωμία²⁹. Αντίθετα, η γλιβουρίδη, μια σουλφονουλουρία που δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, θεωρείται αρκετά ασφαλής και υπάρχουν ήδη τέσσερις μελέτες που υποστηρίζουν τη χορήγησή της ακόμη και έναντι της ινσουλίνης, καθώς ρυθμίζει το ίδιο καλά το διαβήτη χωρίς να προκαλεί τόσα υπογλυκαιμικά επεισόδια³⁰. Ένα άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε γυναίκες με PCOs είναι η μετφορμίνη. Γυναίκες με PCOs που συνέχισαν το φάρμακο, κατά την κύηση δεν παρουσίασαν κανένα πρόβλημα³¹. Παρόλα αυτά η χρήση αντιδιαβητικών δισκίων για τον έλεγχο του ΣΔ κύησης προς το παρόν δεν επιτρέπεται και απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να διασφαλίζουν τη χρήση τους.

Άσκηση

Η άσκηση μειώνει την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και επομένως μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση

τόσο των τιμών γλυκόζης νηστείας, όσο και των μεταγευματικών. Στην κύηση όμως, αυξάνει ο όγκος αίματος, κατά συνέπεια και ο όγκος παλμού. Έτσι είναι δυνατό με την άσκηση να προκληθεί βραδυκαρδία του εμβρύου, καθώς και συσπάσεις της μήτρας. Γι' αυτό η άσκηση αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ΣΔ κύησης που επιπλέκονται από αρτηριακή υπέρταση, πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων, ανεπάρκεια τραχήλου, αιμόρροια, IUGR.

Χορήγηση τοκολυτικών - κορτικοστεροειδών

Οι ενδείξεις χορήγησης τοκολυτικών φαρμάκων ή κορτικοστεροειδών στο ΣΔ κύησης είναι ίδιες με αυτές που ισχύουν στη φυσιολογική κύηση. Παρόλα αυτά εάν η γλυκόζη δε ρυθμίζεται καλά δεν θα πρέπει να προτιμώνται οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές (προκαλούν υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμία), αλλά η νιφεδιπίνη ή το θειϊκό μαγνήσιο⁴⁴. Όσον αφορά στα κορτικοστεροειδή, η υπεργλυκαιμία που προκαλούν αρχίζει 12 ώρες μετά την πρώτη ένεση και κρατά έως και πέντε ημέρες (τροποποίηση δόσεων ινσουλίνης εφόσον απαιτείται).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Σχεδόν πάντα η γλυκόζη επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια μετά τον τοκετό. Παρόλα αυτά, για τις γυναίκες αυτές υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υποτροπή του ΣΔ σε επόμενη εγκυμοσύνη, δυσανοχή γλυκόζης και ΣΔ τύπου 1 ή 2. Πιο συγκεκριμένα, υποτροπή του ΣΔ κύησης θα εμφανίσει περίπου το 1/3-2/3 των γυναικών³². Επίσης, 20% θα συνεχίσει να έχει παθολογική ανοχή γλυκόζης και στη λοχεία³³. Ο κίνδυνος για εκδήλωση ΣΔ τύπου 2 επιρραζίζεται σημαντικά από το βάρος σώματος και είναι 50-75% στις παχύσαρκες, ενώ είναι μικρότερος από 25% στις γυναίκες που βρίσκονται κοντά στο ιδανικό τους βάρος μετά τον τοκετό³⁴. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο ΣΔ κύησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΣΔ τύπου 1. Συγκεκριμένες σειρές HLA, καθώς και η παρουσία αντιησιδιακών αυτοαντισωμάτων προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1³⁵.

Οι γυναίκες με ΣΔ κύησης αμέσως μετά τον τοκετό θα πρέπει να ελέγχουν τις τιμές γλυκόζης. Η γλυκόζη νηστείας θα πρέπει να είναι <110mg/dl, ενώ μια ώρα μεταγευματικά <140mg/dl. Εφόσον συμβαίνει αυτό, η μητέρα ακολουθεί για όλο το διάστημα της λοχείας κανονική διατροφή συνεχίζοντας όμως τις μετρήσεις. Μετά 6-8 εβδομάδες η γυναίκα θα πρέπει να υποβληθεί σε 2ωρη καμπύλη σακχάρου με 75gr γλυκόζης. Εάν η OGGT είναι παθολογική πρόκειται πλέον για ΣΔ τύπου 2 και η γυναίκα παραπέμπεται ανάλογα. Εάν η OGGT είναι φυσιολογική ενημερώνουμε για τους πιθανούς κινδύνους και συστήνουμε προσδιορισμό της γλυκόζης μια φορά το χρόνο.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ

Τα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω προωρότητας, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, μεταβολικών διαταραχών και συγγενών ανωμαλιών. Η καλή ρύθμιση του σακχάρου όμως φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά.

Αναλυτικότερα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και είναι σ' αυτά τα νεογνά έως και έξι φορές συχνότερο³⁶. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι και ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος. Η επικρατέστερη όμως άποψη θεωρεί ότι η υπερινσουλιναιμία του εμβρύου εμποδίζει την επαγωγή σύνθεσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα από την κορτιζόνη και συνεπώς την ωρίμανση των πνευμόνων³⁷. Επομένως κρίνεται απαραίτητη η επιβεβαίωση της πνευμονικής ωριμότητας σε περίπτωση προγραμματισμένου τοκετού.

Οι μεταβολικές διαταραχές του νεογνού περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμία που μπορεί και να έχει αρκετά θορυβώδη συμπτώματα, την υπασβεστιαμία και την υπερχοληρυθριναιμία. Αυτές αναπτύσσονται, γιατί το πάγκρεας υπερπλάσσεται και υπερλειτουργεί, ενώ οι παραθυροειδείς αδένες του εμβρύου υποπλάσσονται και υπολειτουργούν στην ενδομήτρια ζωή λόγω μεγάλης παροχής γλυκόζης και ασβεστίου από τη μητέρα αντίστοιχα. Έτσι μετά τον τοκετό, με τη διακοπή της μεταφοράς θρεπτικών ουσιών από τη μητέρα προκύπτει υπογλυκαιμία και υπασβεστιαμία λόγω εμβρυϊκής υπερινσουλιναιμίας και χαμηλών τιμών παραθορμόνης αντίστοιχα^{38,39}. Η προωρότητα του νεογνού και η συνοδός υπομαγνησιαμία συμβάλλουν στην εμφάνιση υπασβεστιαμίας. Η υπερχοληρυθριναιμία οφείλεται στον υψηλό όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων (το έμβryo έχει πολυκυτταραιμία όπως αναφέρθηκε), στην αυξημένη αιμόλυση και στην ανωριμότητα του ήπατος⁴⁰.

Επίσης, τα νεογνά αυτά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη υπερχοληρυθριναιμίας. Στη μορφή αυτή της καρδιομυοπάθειας η πιο σημαντική ανατομική αλλαγή είναι η πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος⁴¹.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα νεογνά των διαβητικών μητέρων έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν ως ενήλικες δυσανοχή γλυκόζης, διαβήτη, υπέρταση και παχυσαρκία⁴². Είναι γνωστό, ότι στα άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, εκτός από την ηλικία και το βάρος σώματος σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου παίζει και η γενετική προδιάθεση. Παρόλα αυτά έχει πλέον αποδειχτεί ότι το παθολογικό ενδομήτριο μεταβολικό περιβάλλον του ΣΔ κύησης, με την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναιμία, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη

των παγκρεατικών β-κυττάρων και του λιπώδους ιστού, οδηγώντας σε οριστική τροποποίηση του μεταβολισμού της γλυκόζης και μελλοντική παχυσαρκία⁴³.

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΣΔ-1 ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Πριν την εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας η κύηση γυναικών με ΣΔ-1 συνοδεύεται από υψηλή μητρική (20%) και νεογνική (60%) θνησιμότητα. Σήμερα τα αντίστοιχα ποσοστά για τη διαβητική έγκυο με καλό έλεγχο είναι συγκρίσιμα με αυτά της ανεπίπλεκτης κύησης⁴⁵. Παρόλα αυτά μια τέτοια κύηση δεν παύει να αποτελεί κύηση υψηλού κινδύνου, γι' αυτό ο εργασιολογικός έλεγχος πρέπει να είναι πιο συχνός. Ειδικότερα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχεται με τη διαπίστωση της κύησης και στη συνέχεια κάθε 4-6 εβδομάδες για επιβεβαίωση του καλού ελέγχου της νόσου (αυξημένη τιμή της στην πρώτη επίσκεψη αυξάνει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών). Επίσης, στην πρώτη επίσκεψη θα πρέπει να ελέγχεται η θυρεοειδική λειτουργία, να γίνεται μια καρδιολογική εκτίμηση και μια οφθαλμολογική εξέταση. Η προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια επιδεινώνεται κατά την κύηση και συνήθως υποτροφεί μετά τον τοκετό⁴⁶. Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης φαίνεται ότι επιδεινώνει την αμφιβληστροειδοπάθεια^{47,48}. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται κάθε μήνα (κρεατινίνη ορού), ενώ εξέταση ούρων πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες λόγω των συχνών ουρολοιμώξεων. Η εγκυμοσύνη, λόγω αυξημένης σπειραματικής διήθησης, προσωρινά επιδεινώνει την λευκοματουρία, αλλά η διαταραχή αποκαθίσταται μετά τον τοκετό. Δεν είναι ξεκάθαρο τι γίνεται σε εγκατεστημένη νεφροπάθεια. Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να ελέγχονται οι κετόνες των ούρων, ιδίως σε περιόδους ασθένειας ή αν η γλυκόζη του ορού είναι πάνω από 200mg/dl. Η κετονουρία έχει συνδεθεί με μειωμένη ευφυΐα των νεογνών⁴⁹.

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη χορήγηση ασπιρίνης κατά το 1^ο τρίμηνο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας⁵⁰. Διαγνωστικά είναι ενδιαφέρον ότι το τριπλό τεστ στο β' τρίμηνο δεν είναι αξιόπιστο, γιατί στο ΣΔ-1 η AFP είναι χαμηλότερη όπως και η οιστραδιόλη.

Τέλος, ακριβώς λόγω της ιδιαιτερότητας μιας κύησης με ΣΔ-1 είναι σημαντικό οι γυναίκες αυτές να έχουν ιδανικό γλυκαιμικό έλεγχο την περίοδο της σύλληψης. Έτσι η κύηση θα πρέπει να προκύπτει προγραμματισμένα (σωστή αντισύλληψη) και η έγκυος να είναι ενημερωμένη για όλους τους σχετικούς κινδύνους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl 1):S43-48.
2. Crowther C, Hiller EJ, Moss RJ, et al. *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-2486.
3. Boden G. *Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:1.
4. Puavilai G, Drobný EC, Domont LA, Baumann G. *Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action*. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:247.
5. Centers for Disease Control. *Prenatal care and pregnancies complicated by diabetes. US reporting areas, 1989*. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993; 42:119.
6. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. *JAMA* 1997; 278:1078.
7. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, et al. *First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:171.
8. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. *Selective screening for gestational diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1997; 337:1591.
9. Carpenter MW, Coustan DR. *Criteria for screening tests for gestational diabetes*. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768.
10. American Diabetes Association. *Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2001; 24:S77.
11. WHO Consultation: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. WHO/NCD/NCS/99.2, World Health Organization, Geneva 1999.
12. Gabbe SG, Graves CR. *Management of diabetes mellitus complicating pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2003; 102:857.
13. Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M. *Oral glucose tolerance test and the preparatory diet*. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1052.
14. Diamond MP, Salyer SL, Vaughn WK, et al. *Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent diabetic pregnancies*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:599.
15. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, et al. *Preeclampsia in diabetic pregnancies*. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:505.
16. Buchanan TA, Kitzmiller JL. *Metabolic interactions of diabetes and pregnancy*. *Annu Rev Med* 1994; 45:245.
17. McEhly SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. *A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels*. *J Matern Fetal med* 2000; 9:14.
18. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. *Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies*. *JAMA* 1991; 265:731.
19. Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. *Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb*. *Pediatr Res* 1982; 16:653.
20. Mimouni F, Tsang RC. *Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific*

- pregnancy periods. *Am J Perinatol* 1988; 5:334.
21. Reece EA, Winn HN, Smikle C, et al. Sonographic assessment of growth of the fetal head in diabetic pregnancies compared with normal gestations. *Am J Perinatol* 1990; 7:18.
 22. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:115.
 23. Biggio JR Jr, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1999; 94:773.
 24. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1520.
 25. Greene MF, Hare JW, Krache M, et al. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:106.
 26. Laird MD, J, McFarland MD, Face KF. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocr Pract* 1996; 2:330.
 27. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial blood glucose levels predict 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.
 28. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S88.
 29. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:807.
 30. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1134.
 31. Glueck CJ, Goldenberg N, Prankoff J, et al. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19:1323.
 32. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1324.
 33. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:93.
 34. O' Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40:131.
 35. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2342.
 36. Καραμήτσος Δ, Διαβητολογία. Ιατρικές εκδόσεις Σιάκις, Θεσσαλονίκη 2000.
 37. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19:253.
 38. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med* 1977; 296:375.
 39. Tsang RC, Chen I, Friedman MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975; 86:399.
 40. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980; 66:417.
 41. Mace S, Hirschfield SS, Riggs T, et al. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95:1013.
 42. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37:622.
 43. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, et al. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987; 10:76.
 44. Miodovnik M, Peros N, Holroyde JC, Siddiqi TA. Treatment of premature labor in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1985; 65:621.
 45. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:228.
 46. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004; in press.
 47. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631.
 48. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on later complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306.
 49. Rizzo T, Metzger BE, Nurns WJ. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325:911.
 50. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:62.

Α. Γκιομίση¹, Α. Αναστασιάκης², Α. Αβραμίδης², Ι. Τσαφέττας¹

¹Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης