

**Κλινικοεργαστηριακή  
μελέτη**

## Σακχαρώδης διαβήτης και εγκυμοσύνη

**Α. Ταφτανίδου - Παντώτη<sup>1</sup>  
Δ.Γ. Γουλή<sup>2</sup>  
Ν. Νικολαΐδης<sup>1</sup>**

### Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογνό και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: στον προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου Ι ή ΙΙ και στο σακχαρώδη διαβήτη της κύησης (ΣΔΚ), ο οποίος αποτελεί διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, με έναρξη ή αναγνώριση για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διαγνωστική προσέγγιση του ΣΔΚ γίνεται σε δύο βήματα και περιλαμβάνει τη δοκιμασία αντίχνευσης (screening test: χορήγηση 50g γλυκόζης από του στόματος και προσδιορισμός της γλυκόζης σε 1 ώρα) και τη δοκιμασία διάγνωσης (diagnostic test: χορήγηση 100g γλυκόζης από του στόματος και προσδιορισμός της γλυκόζης σε 1, 2 και 3 ώρες). Η δοκιμασία διάγνωσης εφαρμόζεται στις γυναίκες που ξεπέρασαν το καθορισμένο όριο της γλυκόζης κατά τη δοκιμασία αντίχνευσης.

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

*Όροι ευρετηρίου: Σακχαρώδης διαβήτης, εγκυμοσύνη, νεογνό, επιπλοκές.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

«They gave birth astride of a grave, with a grave awaiting both the mother and the fetus» ήταν η περιγραφή για το σακχαρώδη διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη που δόθηκε από τον Drury, χωρίς αυτόν τον αιώνα<sup>(1)</sup>. Σήμερα, η εξέλιξη των κύσεων που επιπλέκονται με διαβήτη έχει βελτιωθεί σημαντικά. Η αναγνώριση των βασικών κινδύνων για τη μητέρα και το νεογνό, η ανακάλυψη της ινσουλίνης, η εντατική παρακολούθηση και η διατήρηση καλού μεταβολικού ελέγχου επέφεραν θεαματική βελτίωση στην πρόγνωση. Βασικός στόχος παραμένει η επίτευξη της διακήρυξης του Saint Vincent, όπως διατυπώθηκε το 1989: «Να επιτύχουμε έκβαση της εγκυμοσύνης στη γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη, παρόμοια με αυτή της γυναίκας χωρίς διαβήτη»<sup>(2)</sup>. Ωστόσο, παρά την αρχική αισιοδοξία, ο στόχος αυτός δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

<sup>1</sup>Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Α.Π.Θ., ΓΠΝ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., ΓΠΝ «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη  
Αλληλογραφία:  
Νικόλαος Νικολαΐδης  
Β' Νεογνολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
ΓΝΘ Παπαγεωργίου  
Περιφερειακή οδός, Ν. Ευκαρπία  
Τηλ: 2310-693350, 2310-693360  
Fax: 2310-991539  
E-mail: nikolaid@med.auth.gr  
Κατατέθηκε: 30/4/2006  
Εγκρίθηκε: 24/5/2006

**ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει δύο βασικές κατηγορίες γυναικών:

- Αυτές με προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου Ι ή ΙΙ, και
- Αυτές στις οποίες ο διαβήτης διαπιστώνεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και χαρακτηρίζεται ως σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ)<sup>(3)</sup>.

Το 3-10% των κύσεων επιπλέκονται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Από αυτές, το 80% οφείλονται σε ΣΔΚ<sup>(4)</sup>. Στην Αμερική, το ποσοστό των κύσεων που επιπλέκονται με ΣΔΚ είναι 4%, αναφερόμενο σε όλες τις εθνότητες. Γενικά, η συχνότητα του ΣΔΚ ποικίλλει και αντανακλά στη συχνότητα του διαβήτη τύπου ΙΙ στο συγκεκρωμένο πληθυσμό<sup>(5)</sup>.

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Ο ΣΔΚ αποτελεί ειδική κατηγορία 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 εγκυμοσύνης. Ο ορισμός αυτός, δεν περιλαμβάνει έγκυες γυναίκες με γνωστό προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου Ι ή ΙΙ. Επίσης, δε λαμβάνεται υπ' όψη ο τρόπος θεραπείας, δηλαδή η χρήση ή μη ινσουλίνης, καθώς και το αν η κατάσταση αυτή επιμένει μετά την εγκυμοσύνη<sup>(6)</sup>.

Ο ΣΔΚ χαρακτηρίζεται τόσο από σχετικά ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης όσο και από ελαττωμένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της (αντίσταση στην ινσουλίνη). Εκδηλώνεται συνήθως στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης, όταν δηλαδή εμφανισθεί η φυσιολογική αντίσταση στην ινσουλίνη και είναι το αποτέλεσμα της εκκριτικής απο-

τυχίας του β-κυττάρου να ανταποκριθεί στο μεταβολικό stress που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη<sup>(7,8)</sup>.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων των πλακουντιακών ορμονών, αλλά και στην αύξηση των επιπέδων των ορμονών της μητέρας (προλακτίνη και κορτιζόλη). Οι ακριβείς μηχανισμοί, μέσω των οποίων το ορμονικό περιβάλλον προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι γνωστοί, πιστεύεται όμως ότι ένας από τους πιο πιθανούς είναι η αυξημένη λιπόλυση που παρατηρείται σε αυτό το διάστημα, σε συνδυασμό με την αύξηση της πρόσληψης της τροφής, την αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και τη μειωμένη δραστηριότητα της εγκύου<sup>(9,10)</sup>.

**ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΔΚ**

Εάν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαπιστωθεί γλυκόζη πλάσματος νηστείας >126mg/dl ή σε τυχαία μέτρηση >200mg/dl και αυτό επιβεβαιώνεται και την επόμενη ημέρα, τότε τίθεται η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και δε χρειάζεται περαιτέρω δοκιμασία.

Στην περίπτωση αυτή ανήκουν μάλλον γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου ΙΙ, που πρώτη φορά αναγνωρίστηκε κατά την κύηση (πίνακας 1)<sup>(6)</sup>.

**Πίνακας 1.** Πιθανός προϋπάρχων διαβήτης τύπου Ι ή ΙΙ

Είδος δείγματος	Γλυκόζη πλάσματος
νηστείας	>126mg/dl
τυχαίο	>200mg/dl

(Με βάση τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Διαβήτη)

**Πίνακας 2.** Διαδικασία ανίχνευσης (screening) ΣΔΚ.

Κίνδυνος	Κλινικά χαρακτηριστικά	Δοκιμασία ανίχνευσης
Υψηλός (απαιτείται ΕΝΑ από τα κλινικά χαρακτηριστικά)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• παχυσαρκία</li> <li>• διαβήτη σε συγγενή Ιου βαθμού</li> <li>• ιστορικό διαταραχής γλυκόζης</li> <li>• επιμένουσα γλυκοζουρία</li> <li>• προηγούμενο μακροσωμικό νεογνό</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• άμεσα</li> <li>• επανάληψη στις 24 – 28 εβδομάδες κύησης, αν δεν έχει ήδη διαγνωστεί ΣΔΚ</li> </ul>
Μεσαίος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• μη υπαγωγή στις ομάδες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-28 εβδομάδα κύησης</li> </ul>
Χαμηλός (απαιτούνται ΟΛΑ τα κλινικά χαρακτηριστικά)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ηλικία &lt; 25 ετών</li> <li>• εθνότητα χαμηλού κινδύνου</li> <li>• απουσία διαβήτη σε συγγενή Ιου βαθμού</li> <li>• φυσιολογικό βάρος πριν την κύηση</li> <li>• απουσία ιστορικού διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη</li> <li>• ελεύθερο μαιευτικό ιστορικό</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• δεν απαιτείται</li> </ul>

(Με βάση τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Διαβήτη)

Εάν δεν υπάρχει αυτού του βαθμού η υπεργλυκαιμία, τότε η ανίχνευση και η διάγνωση του ΣΔΚ, όπως προτείνεται από την Αμερικάνικη Εταιρεία Διαβήτη και τις εργασίες του 4ου Διεθνούς Συνεδρίου για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, περιλαμβάνει προσέγγιση σε δύο βήματα<sup>(6,9)</sup>.

### Ανίχνευση του ΣΔΚ

Κατά την πρώτη επίσκεψη στο μαιευτήρα, πρέπει να αξιολογούνται οι κλινικές παράμετροι κινδύνου για ΣΔΚ. Με βάση αυτές τις παραμέτρους (πίνακας 2), οι γυναίκες κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, υψηλού, μεσαίου και χαμηλού κινδύνου.

Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου εμφανίζουν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Παχυσαρκία με δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) >30kg/m<sup>2</sup>.
- Ατομικό ιστορικό διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης.
- Επιμένουσα γλυκοζουρία.
- Προηγούμενο τοκετό μακροσωμικού νεογνού.
- Διαβήτη σε συγγενή πρώτου βαθμού.

Στην περίπτωση υψηλού κινδύνου προχωράμε άμεσα στην ανιχνευτική δοκιμασία του ΣΔΚ (screening test) και την επαναλαμβάνουμε στις 24-28 εβδομάδες της κύησης, αν δεν έχει ήδη διαγνωσθεί ΣΔΚ.

Σε γυναίκες μεσαίου κινδύνου, με χαρακτηριστικά που δεν ταιριάζουν ούτε στη μία ούτε στην άλλη κατηγορία, προχωράμε στο δεύτερο βήμα του screening στις 24-28 εβδομάδες.

Τέλος, σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου δεν απαιτείται να γίνει περαιτέρω έλεγχος. Η κατηγορία αυτή όμως περιορίζεται στις γυναίκες που διαθέτουν όλα τα παρακάτω χαρακτηριστικά<sup>(6,9)</sup>:

- Ηλικία <25 ετών.
- Φυσιολογικό σωματικό βάρος πριν την κύηση.
- Εθνότητα χαμηλού κινδύνου.
- Απουσία ιστορικού διαταραχής της γλυκόζης.
- Απουσία συγγενών πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη.
- Ελεύθερο μαιευτικό ιστορικό.

Η ανιχνευτική δοκιμασία για το ΣΔΚ (screening test) εκτελείται σε γυναίκες υψηλού και μεσαίου κινδύνου. Κατά τη δοκιμασία αυτή, μετράμε τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα 1 ώρα μετά από τη χορήγηση 50g γλυκόζης από του στόματος (Glucose challenge test - GCT). Για την εκτέλεση αυτής της δοκιμασίας δε χρειάζεται καμία προετοιμασία, ούτε νηστεία. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 80% όταν ορίζεται ως ουδός γλυκόζης πλάσματος τα 140mg/dl και αυξάνει σε 90% όταν ορίζεται ως ουδός τα 130mg/dl (πίνακας 3).

### Διάγνωση του ΣΔΚ

Γυναίκες που αποτυγχάνουν κατά την GCT, δηλαδή εμφανίζουν τιμές γλυκόζης πλάσματος μεγαλύτερες

### Πίνακας 3. Δοκιμασία ανίχνευσης για ΣΔΚ.

#### Εκτέλεση

Χορήγηση 50g γλυκόζης από του στόματος

Προσδιορισμός γλυκόζης στη 1 ώρα

Εκτελείται σε γυναίκες υψηλού ή μεσαίου κινδύνου

Δεν απαιτείται προετοιμασία

#### Ερμηνεία

Γλυκόζη	Ευαισθησία διάγνωσης ΣΔΚ
> 140mg/dl	80%
> 130mg/dl	90%

(Με βάση τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Διαβήτη)

### Πίνακας 4. Δοκιμασίες διάγνωσης για ΣΔΚ.

Δοκιμασία	Δείγμα	Γλυκόζη πλάσματος
100 g γλυκόζης, 3 ώρες	νηστείας	95 mg/dl
	1	180mg/dl
	2	155mg/dl
75 g γλυκόζης, 2 ώρες	3	140mg/dl
	νηστείας	95 mg/dl
	1	180mg/dl
	2	155mg/dl

(Με βάση τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Διαβήτη)

Σε κάθε δοκιμασία απαιτούνται:

- η ανεύρεση τουλάχιστον δύο παθολογικών τιμών για τη διάγνωση του ΣΔΚ
- νηστεία 8-14 ώρες
- τουλάχιστον 3 ημέρες χωρίς ασοτηρή δίαιτα

από 130-140mg/dl, προχωρούν στην επόμενη διαγνωστική δοκιμασία (diagnostic test).

Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) που προτείνεται είναι διάρκειας τριών ωρών και γίνεται με τη χορήγηση 100g γλυκόζης (Πίνακας 4). Τα κριτήρια για την οριστική διάγνωση του ΣΔΚ, προέρχονται από την αρχική εργασία των O' Sullivan και Mahan και παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Εναλλακτικά, προτείνεται η OGTT διάρκειας δύο ωρών, με τη χορήγηση 75g γλυκόζης, η οποία όμως εμφανίζει μικρότερη διαγνωστική αξία<sup>(6,9)</sup>.

### ΜΑΙΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο ΣΔΚ επιπλέκεται με πολλά συμβάματα τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Όσον αφορά στη μη-

τέρρα, υπέρταση αναπτύσσεται σε ποσοστό 5-10% των κυήσεων που συνοδεύονται με σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί τη βασική αιτία της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας. Η προεκλαμψία εκδηλώνεται συχνότερα σε διαβητικές έγκυες σε σχέση με μη διαβητικές, αποτελεί μάλλον την κλινική εκδήλωση της αντίστασης της ινσουλίνης και συχνά οδηγεί σε πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, πολυυδράμιο συχνά συνδέεται με διαβήτη κατά την κύηση, συνήθως σε συνδυασμό με συγγενείς δυσπλασίες<sup>(10)</sup>.

Από την άλλη μεριά, το νεογνό της διαβητικής μητέρας εκτίθεται σε πολλαπλούς κινδύνους κατά τη διάρκεια της σύλληψης, την εμβρυϊκή, τη νεογνική περίοδο, αλλά και μακροπρόθεσμα. Η αιτιολογία των παραπάνω συμβαμάτων είναι πολυπαραγοντική. Βέβαια, οι περισσότερες περιγεννητικές επιπλοκές οφείλονται στην επίδραση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης της μητέρας και μπορούν να αποφευχθούν με κατάλληλη φροντίδα κατά τη σύλληψη και την κύηση. Αυτό που πρέπει να διευκρινισθεί είναι ότι ο προϋπάρχων διαβήτης τύπου I και II συνδέεται με επιπλοκές νωρίς κατά τη σύλληψη και αργά κατά την κύηση, συμπεριλαμβανομένων και των μεταβολικών διαταραχών του νεογνού, ενώ ο ΣΔΚ συνδέεται με επιπλοκές στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και μεταβολικές διαταραχές του νεογνού<sup>(11)</sup>.

### ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921, το ποσοστό των αυτόματων αποβολών σε εγκυμοσύνες επιπλεγμένες με σακχαρώδη διαβήτη ήταν περίπου 60 έως 70%<sup>(12)</sup>. Η χρήση της ινσουλίνης και η εφαρμογή καλού μεταβολικού ελέγχου κατά τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε σε θεαματική ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας στο 2-4%. Παραμένει, όμως, το πρόβλημα της εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμίας στην αρχή μη προγραμματισμένων κυήσεων<sup>(11,12)</sup>. Επιπλέον, ο διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με υψηλά ποσοστά αφνιδίου ενδομήτριου θανάτου. Ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχει ενοχοποιηθεί η παρουσία χρόνιας ενδομήτριας υποξίας και οξέωσης, ο κακός μεταβολικός έλεγχος, η συνεχής εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία, ενώ παρατηρείται συχνότερα στην κετοξέωση και στην προεκλαμψία, καθώς και στην εκσεσημασμένη αγγειοπάθεια<sup>(10)</sup>.

### ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Οι συγγενείς δυσπλασίες παραμένουν η βασική αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στα νεογνά από μητέρες με προϋπάρχοντα διαβήτη τύπου I και II. Τόσο σε in vivo όσο και σε in vitro μελέτες, φάνηκε ότι η υπεργλυκαιμία έχει τερατογόνο δράση στην οργανογένεση<sup>(12)</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών είναι τρεις με τέσσερις φορές πιο μεγάλη σε νεογνά διαβητικών, σε σχέση με αυτά μη διαβητικών μητέρων και αναφέρεται στο 4-11% των κυήσεων σε ινσουλινο-εξαρτώμενες γυναίκες<sup>(13)</sup>. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) κατά την περίοδο της σύλληψης και νωρίς κατά την εγκυμοσύνη οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών και αυτόματων αποβολών<sup>(14)</sup>.

Οι συγγενείς δυσπλασίες συμβαίνουν ανάμεσα στην περίοδο της σύλληψης και τους δύο πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης και κυρίως τις πρώτες επτά εβδομάδες. Συνεπώς, το κριτικό διάστημα για την εμφάνιση συγγενών δυσπλασιών έχει συνήθως τελειώσει κατά τη στιγμή που η εγκυμοσύνη έχει διαπιστωθεί και η μητέρα αναζητά φροντίδα<sup>(13)</sup>. Για το λόγο αυτό, προκειμένου να ελαττώσουμε την εμφάνιση αυτών των δυσπλασιών, η φροντίδα για όλες τις γυναίκες με διαβήτη που θέλουν να αποκτήσουν παιδί πρέπει να ξεκινάει πριν τη σύλληψη και να περιλαμβάνει: 1) Ενημέρωση και συμβουλές για τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών σε μη προγραμματισμένες εγκυμοσύνες με κακό μεταβολικό έλεγχο. 2) Αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός αν η ασθενής έχει καλό μεταβολικό έλεγχο και επιθυμεί να συλλάβει<sup>(14)</sup>.

Επιπλέον, βασικός στόχος της φροντίδας είναι η επίτευξη χαμηλών επιπέδων HbA1C. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τιμές HbA1C μεγαλύτερες κατά 1% από τις κανονικές κατά τη διάρκεια της σύλληψης και στο πρώτο τρίμηνο, συνδέονται με αυξημένη συχνότητα συγγενών δυσπλασιών και αυτόματων αποβολών<sup>(14)</sup>. Εξάλλου έχει βρεθεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών μπορεί να προβλεφθεί από τα επίπεδα της HbA1C της μητέρας, κατά τη 14η εβδομάδα της κύησης. Έτσι, μητέρες με τιμές μικρότερες από 7% δε διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννήσουν νεογνό με συγγενή δυσπλασία, από μητέρες που δεν έχουν διαβήτη. Σε μητέρες με τιμές από 7-8,5% ο κίνδυνος είναι 5%, ενώ σε τιμές μεγαλύτερες από 10% ο κίνδυνος αυξάνει σε 22%<sup>(4)</sup>.

Οι δυσπλασίες, σε ποσοστό περισσότερο από 50% αφορούν στο ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα. Η πιο συχνή νευρολογική ανατομική ανωμαλία συνδέεται με αδυναμία σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα και περιλαμβάνει τη μηνιγγομυελοκήλη, την εγκεφαλοκήλη και την ανεγκεφαλία. Ανωμαλίες από το καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνουν τη μετάθεση των μεγάλων αγγείων, τη διπλέξοδη δεξιά κοιλία, τα μεσοκοιλιακά και μεσοκολπικά ελλείμματα, καθώς και την απόφραξη των αριστερών κοιλοτήτων, όπως το σύνδρομο της υποπλαστικής αριστερής καρδιάς και η στένωση της αορτής. Επίσης, συχνές είναι οι σκελετικές ανωμαλίες,

όπως οι διαταραχές από τη σπονδυλική στήλη και η συριγγομυελία, ενώ το σύνδρομο της ουραίας οπισθοδρομής (caudal regression syndrome) είναι σχεδόν συνώνυμο με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Διαταραχές από τους νεφρούς περιλαμβάνουν την υδρονέφρωση, την αγενεσία και τους πολυκυστικούς νεφρούς. Τέλος, η πιο συχνή δυσπλασία από το έντερο είναι η ατροφία του δωδεκαδακτύλου και του ορθού<sup>(4)</sup>.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της α-φετοπρωτεΐνης στη 16η εβδομάδα της κύησης αναδεικνύει τη μεγαλύτερη πλειονότητα των εμβρύων με ανοιχτό νευρικό σωλήνα. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα σε όχι καλά ρυθμισμένες διαβητικές γυναίκες μπορεί να είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με μη διαβητικές<sup>(13)</sup>. Οι περισσότερες συγγενείς δυσπλασίες αναγνωρίζονται περιγεννητικά από τον υπερηχογραφικό έλεγχο και στη συνέχεια από την πρώτη φυσική εξέταση. Γι' αυτό πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία σε νεογνά διαβητικής μητέρας.

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Το 20-35% των παιδιών από μητέρες με διαβήτη κύησης είναι μακροσωμικά. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το αυξημένο βάρος της μητέρας, προηγούμενος τοκετός μακροσωμικού νεογνού και οι ανάγκες σε ινσουλίνη πάνω από 80 μονάδες/ημέρα<sup>(12)</sup>. Κλασικά, το βάρος του νεογνού είναι πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση (ΕΘ).

Φαίνεται ότι η αύξηση του βάρους του εμβρύου συμβαίνει κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της κύησης. Σύμφωνα με την υπόθεση του Petersen, η υπεργλυκαιμία της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία στο έμβryo, διότι η γλυκόζη περνάει από τον πλακούντα. Πριν την 20η εβδομάδα, τα νησίδια του εμβρυϊκού παγκρέατος δεν είναι ικανά να απαντήσουν με παραγωγή ινσουλίνης, οπότε η υπεργλυκαιμία της μητέρας οδηγεί το έμβryo σε υπεργλυκαιμία.

Μετά την 20η εβδομάδα το έμβryo αποκτά λειτουργικό πάγκρεας, παράγει ινσουλίνη και είναι το ίδιο υπεύθυνο για την ομοιοστάση της γλυκόζης, καθώς η ινσουλίνη της μητέρας δεν περνά τον πλακούντα σε ικανοποιητικά ποσά. Ωστόσο, μη ελεγχόμενη υπεργλυκαιμία της μητέρας, οδηγεί τελικά το έμβryo σε υποτροφία των νησιδίων του παγκρέατος και υπερινσουλιναιμία<sup>(4)</sup>.

Αυτός ο συνδυασμός της υπερινσουλιναιμίας -μίας ισχυρής αναβολικής ορμόνης- και της υπεργλυκαιμίας -ενός ισχυρού αναβολικού καυσίμου- οδηγεί σε μια χιονοστιβάδα γεγονότων, με αποτέλεσμα τη σύνθεση γλυκογόνου, τη λιπογένεση, την αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών, την εναπόθεση λίπους και τελικά τη μακροσωμία και την οργανομεγαλία (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και καρδιομεγαλία)<sup>(4,15)</sup>.

Σε μελέτες που έγιναν για να διευκρινίσουν την ηλι-

κία κύησης κατά την οποία η υπεργλυκαιμία της μητέρας οδηγεί σε μακροσωμία, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που απέκτησαν μακροσωμικά νεογνά είχαν υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης μετά την 32η εβδομάδα κύησης και ότι η συχνότητα της μακροσωμίας μπορεί να μειωθεί με διατήρηση μεταγευματικών επιπέδων <130mg/dl και να ελαχιστοποιηθεί με γλυκόζη <120mg/dl<sup>(12)</sup>. Ωστόσο, νεότερες μελέτες έδειξαν ότι ακόμη και εάν διατηρείται εξαιρετικός έλεγχος της γλυκόζης κατά την εγκυμοσύνη περίπου 20-30% των νεογνών από διαβητική μητέρα γεννιούνται μακροσωμικά, αναδεικνύοντας ότι η υπεργλυκαιμία δεν αποτελεί το μοναδικό αίτιο της μακροσωμίας<sup>(13,16)</sup>.

Η μακροσωμία θέτει το νεογνό σε κίνδυνο τραυματισμού κατά τον τοκετό, λόγω κεφαλοπελικής δυσαναλογίας και δυστοκίας των ώμων, με αποτέλεσμα συχνά να παρατηρείται παράλυση βραχιονίου πλέγματος και πάρεση προσωπικού νεύρου, ενώ ασφυξία και σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου μπορεί να εμφανιστούν λόγω παρατεταμένου τοκετού. Η μακροσωμία επίσης έχει αυξήσει και τη συχνότητα διενέργειας καισαρικών τομών σε αυτά τα νεογνά.

Εξάλλου, ένα μικρό ποσοστό, περίπου 5%, των εμβρύων από μητέρες με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη επιπλεγμένο με αγγειίτιδα, αμφιβληστροειδοπάθεια, ή νεφροπάθεια, σχετίζεται με πλακουντιακή ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και βάρους γέννησης κάτω από την 5η ΕΘ<sup>(3,12)</sup>.

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

#### Υπογλυκαιμία

Το 50% των νεογνών διαβητικής μητέρας παρουσιάζουν υπογλυκαιμία μετά τον τοκετό, ιδιαίτερα τα μακροσωμικά και αυτά με καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. Η υπογλυκαιμία συμβαίνει συνήθως τις δύο πρώτες ώρες, επιμένει για 72 ώρες και μπορεί να κρατήσει έως και μία εβδομάδα<sup>(4)</sup>. Η υπογλυκαιμία στο μακροσωμικό νεογνό διαβητικής μητέρας, οφείλεται στο συνδυασμό της υπερινσουλιναιμίας, που αναπτύσσεται δευτερογενώς λόγω της υπερωπλασίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και της διακοπής της εξωγενούς χορήγησης γλυκόζης δια του πλακούντα μετά τον τοκετό<sup>(11)</sup>. Εξάλλου, στα νεογνά με καθυστέρηση της ανάπτυξης από μητέρες με διαβήτη σε συνδυασμό με αγγειακή νόσο, η υπογλυκαιμία οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα ηπατικού γλυκογόνου που διαθέτουν<sup>(4)</sup>.

#### Πολυερυθραιμία

Πολυερυθραιμία με αύξηση του αιματοκρίτη πάνω από 65% παρατηρείται σε ποσοστό 20 με 30% και μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο υπεργλυκόζης με εγκεφαλικά έμφρακτα, σπασμούς, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και θρόμβωση των νεφρικών φλεβών<sup>(13)</sup>. Η επιπλοκή

αυτή αναπτύσσεται δευτερογενώς. Η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία αυξάνουν την κατανάλωση του οξυγόνου στο έμβρυο, που αναπτύσσεται σε ένα κατά τα άλλα υποξαιμικό περιβάλλον. Ο πλακούντας αδυνατεί να αυξήσει τη μεταφορά του οξυγόνου για να αντιμετωπίσει τις αυξημένες ανάγκες με αποτέλεσμα υποξαιμία που οδηγεί σε αύξηση της ερυθροποιητίνης και πολυερυθραιμία<sup>(4,11)</sup>.

### Υπασβεστιαμία και υπομαγνησαιμία

Η υπασβεστιαμία συμβαίνει μέσα στις πρώτες 72 ώρες από τη γέννηση, σε νεογνά από μητέρα με διαβήτη κατά την κύηση. Η υπασβεστιαμία με ασβέστιο <7mg/dl οφείλεται στην καθυστέρηση της απάντησης της παραθορμόνης μετά τον τοκετό, χωρίς να είναι απολύτως γνωστή η παθολογική φυσιολογία<sup>(4)</sup>. Ως υπομαγνησαιμία ορίζονται τα επίπεδα μαγνησίου <1,5mg/dl και οφείλεται σε απώλεια μαγνησίου από τους νεφρούς λόγω της γλυκοζουρίας από τη μητέρα, οδηγεί σε υποπαραθυρεοειδισμό και τελικά σε υπασβεστιαμία, όταν το νεογνό πάψει να τροφοδοτείται από ασβέστιο δια του πλακούντα<sup>(13)</sup>.

### Διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου

Μελέτες έδειξαν ότι 65% των νεογνών διαβητικής μητέρας και πάνω από 95% των μεγάλων για την ηλικία κύησης παρουσιάζουν διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου με αποτέλεσμα συχνά την εκδήλωση διαταραχών νευροαναπτυξιακών και συμπεριφορής<sup>(4)</sup>. Η αύξηση των ερυθροκυττάρων στο έμβρυο, οδηγεί σε αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο. Το έμβρυο, για να αποκτήσει τον απαιτούμενο σίδηρο, αφαιρεί αρχικά από το ήπαρ και στη συνέχεια από την καρδιά και τον εγκέφαλο. Παθολογοανατομικές μελέτες νεογνών διαβητικών μητέρων έδειξαν μείωση των συγκεντρώσεων σιδήρου στην καρδιά κατά 55% και του εγκεφάλου κατά 40%. Επιπλέον, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η έλλειψη σιδήρου επηρεάζει τη μυελινοποίηση και τον ενεργειακό μεταβολισμό του εγκεφάλου<sup>(4)</sup>.

### Υπερχοληρυθριναιμία

Υπερχοληρυθριναιμία εμφανίζεται σε ποσοστό 20-25%. Ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Μελέτες έδειξαν αυξημένη σύνθεση χοληρυθρίνης (>30%) σε νεογνά διαβητικών μητέρων σε σχέση με νεογνά μη διαβητικών μητέρων, ανεξάρτητα από την τιμή της αιμοσφαιρίνης<sup>(4)</sup>.

## ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

### Μυοκαρδιοπάθεια

Χρόνια εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσουν σε εναπόθεση γλυκογόνου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, με αποτέλεσμα την

εμφάνιση, σε ποσοστό 10%, λειτουργικών διαταραχών όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια<sup>(12)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι, αυτές οι διαταραχές μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά υπερηχογραφικά και να αναστραφούν εάν αποκατασταθεί ο έλεγχος της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας είναι, επίσης, συχνή επιπλοκή σε νεογνά διαβητικής μητέρας. Φαίνεται ότι, η νεογνική υπερινσουλιναιμία είναι υπεύθυνη για την καθυστέρηση στην ωρίμανση πολλών οργάνων. Μελέτες έδειξαν ότι η υπερινσουλιναιμία εμποδίζει την ανάπτυξη ενζύμων που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση φωσφολιπιδίων που αποτελούν συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>(12)</sup>.

Ερευνητές, επίσης, υποθέτουν ότι η ινσουλίνη ανταγωνίζεται τη δράση της κορτιζόλης στη φυσιολογική ωρίμανση των πνευμόνων με αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας<sup>(4)</sup>. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν χαμηλά επίπεδα προλακτίνης σε νεογνά διαβητικών μητέρων, βασική ορμόνη για την ωρίμανση των πνευμόνων. Τα επίπεδα της προλακτίνης αυξάνουν στον ομφάλιο λώρο μεταξύ 24-42 εβδομάδες και οδηγούν σε απελευθέρωση κορτικοστεροειδών και ανδρογόνων, τα οποία μετατρέπονται σε οιστρογόνα στον πλακούντα. Τα κορτικοστεροειδή και τα οιστρογόνα στη συνέχεια ενεργοποιούν τη λιπιδιοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>(12)</sup>.

### Νευρολογικές διαταραχές

Οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να οφείλονται σε περιγεννητική ασφυξία λόγω της μακροσωμίας, σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης με αποτέλεσμα υπογλυκαιμία, σε διαταραχές ηλεκτρολυτών, σε πολυερυθραιμία ή σε τραυματισμό κατά τον τοκετό.

### ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές στο νεογνό μητέρας με σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση, περιλαμβάνουν την παιδική παχυσαρκία, την αυξημένη τάση για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου II και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Υπάρχουν αρκετές πληροφορίες ότι η έκθεση του εμβρύου στο ενδομήτριο υπεργλυκαιμικό περιβάλλον, έχει ως αποτέλεσμα τα νεογνά αυτά να είναι παχύσαρκα<sup>(13)</sup>.

Εξάλλου, η στενή συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ανάπτυξη διαβήτη τύπου II σε παιδιά που οι μητέρες είχαν διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες<sup>(17)</sup>. Ο Catalano, σε μια πρόσφατη εργασία, έδειξε ότι σε γυναίκες με διαβήτη κύησης η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει πριν

τη σύλληψη, συνδέεται με παχυσαρκία από τη μητέρα και ενέχει αυξημένο κίνδυνο μακροσωμίας στο νεογνό. Τα μακροσωμικά αυτά νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν παχυσαρκία και διαβήτη τύπου II στην εφηβεία<sup>(8)</sup>. Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι παιδιά που ήταν LGA κατά τη γέννηση και εκτέθηκαν ενδομητρίως σε περιβάλλον είτε διαβήτη, είτε μητρικής παχυσαρκίας, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο<sup>(18)</sup>. Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Rizzo et al που αφορούσε στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, φάνηκε ότι νεογνά διαβητικής μητέρας με κετονουρία έχουν χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης (IQ)<sup>(19)</sup>.

### ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

Οι γυναίκες με ΣΔΚ, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου II. Από τις αρχικές μελέτες του O' Sullivan βρέθηκε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔΚ ανέπτυξαν διαβήτη τύπου II σε ποσοστό 60% τα επόμενα 15 χρόνια, ενώ για τις αδύνατες γυναίκες με διαβήτη κατά την κύηση το ποσοστό ήταν 30%<sup>(20)</sup>.

Νεότερες μελέτες από την Kim et al, έδειξαν ότι οι περισσότερες γυναίκες με ΣΔΚ αναπτύσσουν διαβήτη αργότερα<sup>(21)</sup>. Περίπου 10% έχουν διαβήτη αμέσως μετά τον τοκετό<sup>(22)</sup>, σποραδικά εμφανίζεται στα επόμενα 10 χρόνια και τελικά ο κίνδυνος για διάστημα μεγαλύτερο από 10 χρόνια είναι 70%<sup>(21)</sup>.

Επιπλέον, πολλά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι οι γυναίκες με ΣΔΚ εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης. Σε μια πρόσφατη μελέτη της Linne et al διαπιστώθηκε ότι γυναίκες που αύξησαν σημαντικά το σωματικό τους βάρος κατά την κύηση απέκτησαν μεγαλύτερα μωρά, συνέχισαν να αυξάνουν το βάρος τους μετά την κύηση και σε μεγάλο ποσοστό ανέπτυξαν μεταβολικό σύνδρομο. Προκύπτει, λοιπόν, ότι το βάρος του νεογνού κατά τη γέννηση μπορεί να προβλέψει την υγεία αργότερα, όχι μόνο του νεογέννητου, αλλά και της μητέρας<sup>(23)</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αν και η πρόγνωση της εγκυμοσύνης που συνοδεύεται με σακχαρώδη διαβήτη έχει θεαματικά βελτιωθεί, ωστόσο εξακολουθεί να περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό επιπλοκών που σχετίζονται με το μεταβολικό έλεγχο της μητέρας. Καλός έλεγχος της γλυκόζης κατά την κύηση ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στο νεογνό. Συγκεκριμένα, καλός έλεγχος της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της σύλληψης ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, μετά την 28η εβδομάδα ελαττώνει τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας / υπερινσουλιαιμίας στο νεογνό και συνεπώς τον κίνδυνο εμβρυικής υποξαιμίας και μετά την 32η εβδομάδα

ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης μακροσωμίας. Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση του ΣΔΚ, η αυστηρή παρακολούθηση των ινσουλινοεξαρτώμενων γυναικών και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για τη μητέρα και το νεογνό, αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την επιτυχή έκβαση των κύσεων που επιπλέκονται με διαβήτη.

### Summary

*Taflanidou-Pantoti A, Goulis GD, Nikolaidis N  
Diabetes mellitus and pregnancy  
Hellen Obstet Gynecol 18(3):206-213, 2006*

Diabetes mellitus in pregnancy is associated with an increased risk for maternal and neonatal morbidities. Diabetes in pregnancy can be classified into pre-existing diabetes type I or II and gestational diabetes mellitus (GDM), defined as any glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. Diagnostic approach of GDM follows a two-step approach and includes a screening test (50g oral glucose load and estimation of plasma glucose in 1h) and a diagnostic test (100g oral glucose load and estimation of plasma glucose in 1, 2 and h). The diagnostic test is applied on that subgroup of women exceeding the glucose threshold value on the screening test.

The infant of diabetic mother is at risk for a number of complications such as congenital malformations, spontaneous abortion, intrauterine death, macrosomia, hypoglycaemia, polycythemia, hypocalcaemia, respiratory distress, cardiomyopathy and jaundice. Many perinatal complications can be attributed to the effect of maternal glycemic control and can be prevented by appropriate periconceptional and prenatal care. Early diagnosis, systematic follow-up, tight metabolic control and clinical awareness of the potential risk for the mother and the infant have brought a dramatic improvement at the outcome of GDM-complicated pregnancies.

**Keywords:** *Diabetes mellitus, pregnancy, neonate, complications.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drury MI. They gave birth asstride of a grave. *Diabetic Med* 1989; 6:291-298.
2. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabetic Med* 1990; 7:360.
3. 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* 2003; 26:S5-S20.
4. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers.

- Pediatr Clin N Am 2004; 51: 619-637.
5. Coetzee EJ, Levitt NS. Maternal diabetes and neonatal outcome. *Semin Neonatol* 2000; 5:221-229.
  6. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S103-S105.
  7. Smirnakis KV, Martinez A, Blatman KH, Wolf M, Ecker JL, Thadhani R. Early pregnancy insulin resistance and subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28:1207-1208.
  8. 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(2):S1674-S1683.
  9. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115:485-491.
  10. Αναστασίου Ε, Σταυριανός Χ. Ενδοκρινολογικά νοσήματα στην εγκυμοσύνη. Στο: Πανίδης Δ, Παπαδήμας Ι. *Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα, Θεσσαλονίκη: Εκδ. Γράμμα* 2004:143-153.
  11. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med Res* 2005; 36:291-299.
  12. Reece EA, Homko CJ. Infant of diabetic mother. *Sem Perinatol* 1994; 18: 459-469.
  13. Rosenn B, Miodovnic M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: Implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25:215-222.
  14. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): S91-S93.
  15. 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; 17:640-648.
  16. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2):B79-B84.
  17. Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000; 23:1249-1254.
  18. 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-e296.
  19. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ. Correlation between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916.
  20. O' Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949-952.
  21. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1862-1868.
  22. Kjos SL. Gestational diabetes: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:93-98.
  23. Linne Y, Arner P, Rossner S. The metabolic syndrome - can it be predicted during pregnancy, Abstract O104, 14th European Congress of Obesity, Athens 1-4 June 2005.