



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ**

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΜΠΙΤΣΙΚΑ ΙΟΥΛΙΑΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΠΑΠΟΥΤΣΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

2023

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

-Ευχαριστίες.....	3
-Δήλωση λογοκλοπής.....	4
-Περίληψη.....	5
-Abstract.....	6
-Εισαγωγή.....	7
-Κεφάλαιο 1^ο: <u>Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)</u>	
1.1 Ιστορικά στοιχεία για τον ΣΔΚ.....	8
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	9
1.3 Παθοφυσιολογία του ΣΔΚ.....	10
1.4 Προδιαθεσικοί παράγοντες του ΣΔΚ.....	12
1.5 Έκβαση της εγκυμοσύνης- Επιπλοκές μητέρας.....	14
1.6 Επιπλοκές στη νεογνική, παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή.....	16
1.7 Διάγνωση του ΣΔΚ.....	18
1.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔΚ.....	20
1.9 Τοκετός παρουσία ΣΔΚ.....	27
1.10 Παρακολούθηση γυναικών μετά τον τοκετό.....	28
1.11 Πρόληψη.....	31
1.12 Νεότερα δεδομένα - Covid 19 και ΣΔΚ.....	32
-Κεφάλαιο 2^ο: <u>Επιγενετική</u>	
2.1 Κλινικές εφαρμογές επιγενετικής.....	34
2.2 Μεθυλίωση DNA.....	39
2.3 Τροποποίηση ιστονών	40
2.4 Μη κωδικοποιούντα RNAs.....	41
-Κεφάλαιο 3^ο: <u>Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης και Επιγενετική</u>	
3.1 Εμβρυικός προγραμματισμός.....	44
3.2 Επιγενετικές τροποποιήσεις στον ΣΔΚ και μελλοντικά προβλήματα υγείας.....	46
3.3 Στρατηγικές προφύλαξης των επιγενετικών επιβαρύνσεων στους απογόνους.....	55
Παράρτημα εικόνων.....	57
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	58

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος σπουδών του Τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, κατά το έτος ακαδημαϊκό έτος 2022 – 2023.

Η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης θα ήταν δύσκολη, δίχως την πολύτιμη υποστήριξη του καθηγητή μου, Επ. Καθηγητή Δημητρίου Παπουτσή. Οφείλω να εκφράσω στον επιβλέποντά μου ένα βαθύ ευχαριστώ, για την άριστη συνεργασία που είχαμε. Δεν δίστασε να σταθεί διαρκώς αρωγός στην προσπάθειά μου, με προθυμία και δοτικότητα. Του χρωστάω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ για τις αστείρευτες γνώσεις και εμπειρίες τις οποίες μετέδωσε σε μένα και στο σύνολο των φοιτητών μας.

Είμαι από καρδιάς ευγνώμων στις πολύ καλές μου φίλες και συναδέλφους Ελίζα Νικολάου, Άννα Βιολατζή & Μαρία Κωτσάκη, και τις ευχαριστώ για τη συνεχή συμπαράσταση και τις όμορφες στιγμές που μοιραστήκαμε κατά την φοίτηση μας στον υπέροχο κόσμο της μαιευτικής.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω πολύ τους γονείς μου, Ιωάννη Μπίτσικα & Μαριάνθη Κυριακουλοπούλου, οι οποίοι είναι ένα ανεκτίμητο στήριγμα για μένα και τους οφείλω τα μέγιστα.

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

"Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάση επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Πτυχιακή μου Εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης του Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Πτυχιακή Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δε μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας."

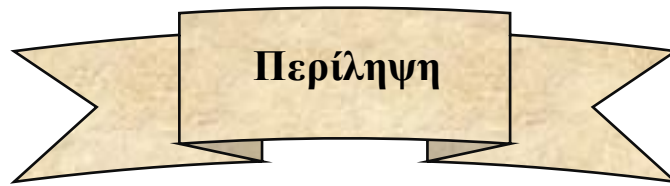
Όνομα και Επώνυμο Συγγραφέα : ΙΟΥΛΙΑΝΗ ΜΠΙΤΣΙΚΑ

A.M.: MA01465

Υπογραφή



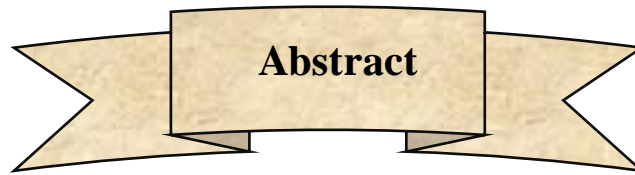
Ημερομηνία: 15.02.2023



Περίληψη

Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας στη σημερινή εποχή φαίνεται ότι δημιουργεί αρνητικό αντίκτυπο κατά την διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ολοένα και περισσότερες έγκυες να εμφανίζουν επιπλοκές όπως Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης. Η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο των εμβρύων σε μελλοντική ανάπτυξη μεταβολικών επιβαρύνσεων και παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων και νευρο-αναπτυξιακών διαταραχών. Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η ενδομήτριος υπεργλυκαιμία μειώνει την γονιμότητα κατά την ενήλικη ζωή και η αρρυθμιστή διαβητική κύηση ενοχοποιείται για αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών συνδρόμων στις πρώτες δεκαετίες της ζωής του νεογνού. Όλες αυτές οι μελλοντικές διαταραχές οφείλονται σε επιγενετικές επιβαρύνσεις που αναπτύσσονται στην διάρκεια της κύησης και που εκφράζονται κλινικά στην παιδική, εφηβική ηλικία και ενήλικη ζωή.

Η επιγενετική δεν αφορά μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό αλλά μεθυλιώσεις του DNA, επιβαρύνσεις της λειτουργίας των ιστονών και της απελευθέρωσης microRNAs. Εκτός της παθολογικής υπεργλυκαιμίας, της παρουσίας παχυσαρκίας στη μητέρα επιγενετικές επιβαρύνσεις προκαλούν η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η παράλειψη του μητρικού θηλασμού, το κάπνισμα αλλά και η μειωμένη ημερήσια πρόσληψη θερμίδων. Συνεπώς οι επιγενετικές αλλαγές που οφείλονται στον ΣΔΚ αποτελούν το συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην επιβαρυνόμενη από την υπεργλυκαιμία ενδομήτριο ζωή και την εμφάνιση παθολογικών συνδρόμων του μεταβολισμού αργότερα στην ζωή του νεογνού. Η τροποποίηση των υγεινοδιαιτητικών συνθηκών της μητέρας, η άριστη ρύθμιση του διαβήτη της και ο θηλασμός αποτελούν αποτρεπτικές στρατηγικές προφύλαξης από τις επιγενετικές επιβαρύνσεις διασφαλίζοντας έτσι την μελλοντική υγεία του νεογνού.



Abstract

The increasing prevalence of obesity nowadays creates a negative impact during pregnancy, leading more and more pregnant women to develop complications such as Gestational Diabetes Mellitus. Intrauterine hyperglycemia is associated with an increased risk of fetuses in future development of metabolic disorders and obesity, cardiovascular disease and neuro-developmental disorders. There are also reports that intrauterine hyperglycemia reduces fertility during adulthood, and unregulated diabetic pregnancy is implicated in an increased risk of psychiatric syndromes in the first decades of the newborn's life. All these future disorders are due to epigenetic modifications that develop during pregnancy and that are clinically expressed in childhood-adolescence and adulthood.

Epigenetics does not involve mutations in the genetic material but DNA methylations, alteration of histone function and the release of microRNAs. In addition to pathological hyperglycemia, the presence of obesity in the mother, epigenetic modifications are caused by reduced physical activity and skipping breastfeeding, smoking and reduced daily calorie intake. Therefore, epigenetic changes due to GDM are the link between the life burdened by hyperglycemia and the appearance of pathological metabolic syndromes later in the life of the newborn. The modification of the mother's health conditions, the excellent regulation of her diabetes and breastfeeding are deterrent strategies for the prevention of epigenetic burdens, thus ensuring the future health of the newborn.



Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ), η μητρική παχυσαρκία, και άλλες χρόνιες ασθένειες, καθώς και η σωματική - ψυχική κατάσταση και διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η ρύπανση, το κάπνισμα ή τα φάρμακα, έχουν την δυνατότητα μέσω επιγενετικών μηχανισμών να επηρεάζουν τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του αναπτυσσόμενου εμβρύου.

Η εμβρυϊκή περίοδος αποτελεί αδιαμφισβήτητα μια από τις σημαντικότερες περιόδους στη ζωή του ανθρώπου. Είναι η περίοδος των ραγδαίων μεταβολών, καθώς σε αυτήν καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό η μετέπειτα πορεία του ατόμου σε επίπεδο μεταβολισμού. Αποτελεί το σημείο «κλειδί» για την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή, τόσο σε σωματικό, όσο και σε ψυχολογικό και πνευματικό επίπεδο.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση χωρίζεται σε τρία κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρατίθενται δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία και την παθογένεση του ΣΔΚ. Αναφέρονται επίσης οι επιπλοκές που επιφέρει τόσο στην μητέρα όσο και στην μετέπειτα πορεία ζωής του νεογνού της ενώ καταγράφονται τα διαγνωστικά κριτήρια και η θεραπευτική αντιμετώπιση. Προτείνονται στρατηγικές πρόληψης του ΣΔΚ και γίνεται σύντομη αναφορά στην επίδραση της πανδημίας SARS COV-19. Όσον αφορά το δεύτερο κεφάλαιο γίνεται ανάλυση των επιγενετικών μηχανισμών και αναφέρεται η επίδραση τους σε κλινικό επίπεδο. Τέλος στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στον εμβρυϊκό προγραμματισμό, στην σχέση μεταξύ Σακχαρώδη Διαβήτη της κύησης και επιγενετικής καθώς επίσης παρατίθενται προτάσεις για την διασφάλιση της υγείας των απογόνων .

Κεφάλαιο 1

1.1 Ιστορικά Στοιχεία.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι γνωστός από την αρχαιότητα, περιγραφές έχουν βρεθεί στους αιγυπτιακούς παπύρους, στην αρχαία ινδική και κινεζική ιατρική βιβλιογραφία, καθώς και στο έργο αρχαίων Ελλήνων και Αράβων γιατρών. Τον 2ο αιώνα μ.Χ. ο Αρεταίος από την Καππαδοκία έδωσε την πρώτη ακριβή περιγραφή του διαβήτη ενώ τον 17ο αιώνα ο Thomas Willis πρόσθεσε τον όρο σακχαρώδης, σε μια προσπάθεια να περιγράψει την εξαιρετικά γλυκιά γεύση των ούρων (1). Αν και ενδείξεις για τον διαβήτη χρονολογούνται από το 1500 π.Χ. δεν υπήρχαν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την ύπαρξη του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης μέχρι τις αρχές του 1800.

Το 1824, ο Heinrich Bennewitz, γιατρός που εργάστηκε στο Βερολίνο της Γερμανίας, ήταν ένας από τους πρώτους γιατρούς που κατέγραψε και δημοσίευσε μια περίπτωση διαβητικής κύησης. Ο Bennewitz παρακολουθούσε μία πεμπτοτόκο η οποία είχε θολά ούρα και ανέφερε πολυδιψία ενώ κατά την διάρκεια του τοκετού της ο Bennewitz χρησιμοποίησε τον όρο «Ηρακλής» για να περιγράψει το νεογνό της που ζύγιζε δώδεκα κιλά ενώ στην συνέχεια κατέληξε σε θνησιγένεια. Η αναφορά περίπτωσης του Bennewitz και η περιγραφή των συμπτωμάτων της γυναίκας συσχετίστηκαν με τις σύγχρονες αντιλήψεις του διαβήτη κύησης (2).

Το 1882 ο James Matthews Duncan παρακολούθησε δεκαέξι έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες μπορεί να αναπτύξουν Σακχαρώδη Διαβήτη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και ότι μπορεί να υποχωρήσει μετά τον τοκετό (3).

Έως τα τέλη του 1900 η εξέταση για την εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης γινόταν μόνο με το ιατρικό ιστορικό της εγκύου, το 1964 όμως οι John O' Sullivan και Claire Mahan επινόησαν τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης η οποία εξακολουθεί να εφαρμόζεται έως και σήμερα για την διάγνωση εγκύων με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.(4)

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης είναι η πιο συχνή επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που παρουσιάζεται σήμερα (5). Την τελευταία δεκαετία στις αναπτυγμένες χώρες έχει παρατηρηθεί να διπλασιάζεται η συχνότητα εμφάνισης του. Το φαινόμενο αυτό ίσως να οφείλεται στο αυξημένο ποσοστό των υποψήφιων μητέρων με παχυσαρκία, στην αστηροποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων και επειδή αυξάνονται οι κήσεις με μητέρες μεγαλύτερων ηλικιών. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός του ΣΔΚ είναι 14,7% σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ένωσης Ομάδων Μελέτης Διαβήτη και Εγκυμοσύνης (IADPSG) ωστόσο ο επιπολασμός του ποικίλει από 1-14% ανάλογα το είδος του πληθυσμού (φυλή και εθνικότητα, πχ. Ινδοί 15%, Μεξικάνοι 6%, Κινέζοι 14,8 %, Αυστραλοί 4.3%, Εβραίοι 5.7%).

Η Παγκόσμια Συνομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation) εκτιμά ότι το 2019, 20 εκατομμύρια κήσεις (επομένως το 16% των γεννήσεων) παρουσίασαν κάποιας μορφής υπεργλυκαιμία που το 84% αυτής οφείλεται στην παρουσία σακχαρώδη διαβήτη της κύησης ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί με την κλιμακούμενη επιδημία της παχυσαρκίας. Επομένως, θεωρείται ότι 1 κάθε 6 γεννήσεις πιθανά να αντιμετωπίσει προβλήματα λόγω σακχαρώδη διαβήτη της κύησης. Η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας κατά την εγκυμοσύνη ήταν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπου η πρόσβαση στη μητρική φροντίδα είναι συχνά περιορισμένη (6).

1.3 Παθοφυσιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης είναι μια συχνή επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης η οποία χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στην εγκυμοσύνη (7).

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης το σώμα της μητέρας υφίστανται μια σειρά από φυσιολογικές μεταβολές προκειμένου να υποστηρίξει τις απαιτήσεις του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Αυτές περιλαμβάνουν προσαρμογές στο καρδιαγγειακό, νεφρικό, αιματολογικό, αναπνευστικό σύστημα και αλλαγές στον ενδιάμεσο μεταβολισμό (8). Η κύηση χαρακτηρίζεται από δύο διακριτές περιόδους την πρώιμη περίοδο όπου σημειώνονται έντονες αναβολικές μεταβολές στην μητέρα και την όψιμη περίοδο η οποία στον αντίποδα παρουσιάζει καταβολικές μεταβολές.

Κατά την διάρκεια της πρώιμης περιόδου αυξάνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης στα αποθέματα λίπους για να χρησιμοποιηθούν στην όψιμη περίοδο ώστε να ολοκληρωθεί ταχεία ανάπτυξη του εμβρύου (9). Ωστόσο, καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται και η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα αναπτύσσεται ταχέως μια σημαντική στροφή παρατηρείται στα μεταβολικά μονοπάτια με σκοπό την αλλαγή σε καταβολική μεταβολική φάση. Ένα κύμα πλακουντιακών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, της λεπτίνης, της κορτιζόλης, του πλακουντιακού γαλακτογόνου και της αυξητικής ορμόνης του πλακούντα προάγουν μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνης εξασφαλίζοντας έτσι επαρκή γλυκόζη για την ανάπτυξη του εμβρύου (10). Τα επίπεδα σακχάρου του αίματος της μητέρας όμως είναι ελαφρώς αυξημένα και προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόσταση της γλυκόζης, οι έγκυες αντισταθμίζουν αυτές τις αλλαγές μέσω υπερτροφίας και υπερπλασίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, καθώς και αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης (11).

Όμως οι φυσιολογικές αυτές μεταβολικές προσαρμογές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συμβαίνουν σε όλες τις έγκυες οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση του ΣΔΚ. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη του ΣΔΚ δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως αλλά είναι πιθανόν να σχετίζονται με την επιδείνωση μιας ήδη προ υπάρχουσας δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος σε ένα υπόβαθρο χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα με γενετική προδιάθεση (12).

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατός προηγείται της εγκυμοσύνης και μπορεί να είναι προοδευτική αντιπροσωπεύοντας αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 μετά την εγκυμοσύνη (13).

1.4 Προδιαθεσικοί Παράγοντες του Σακχαρώδη Διαβήτη της Κύησης.

Ποικίλοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που επιβαρύνουν τις έγκυες οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Το ιστορικό ΣΔΚ σε προηγούμενη εγκυμοσύνη είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για επανεμφάνιση, με αναφερόμενα ποσοστά υποτροπής έως και 84% (14) ενώ ακολουθεί το οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή ο διαβήτη της κύησης σε συγγενή πρώτου βαθμού (15).

Ο κίνδυνος υποτροπής ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την εθνικότητα (16). Εθνότητες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, όπως οι Ασιάτες, οι Ισπανόφωνοι, οι Μαύροι και οι Ιθαγενείς Αμερικανοί, κάτοικοι της Μέσης Ανατολής συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ΣΔΚ (17).

Συχνοί παράγοντες κινδύνου για ΣΔΚ είναι το υπερβολικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη ($\Delta\text{ΜΣ } 25\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$) ή η παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (17). Πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος ΣΔΚ αυξάνεται σχεδόν 3 φορές (95% CI 2,1-3,4) σε έγκυες με παχυσαρκία τύπου I ($\Delta\text{ΜΣ } 30\text{-}34,99 \text{ kg/m}^2$) και 4 φορές (95% CI 3,1-5,2) σε έγκυες με παχυσαρκία τύπου II ($\Delta\text{ΜΣ } 35\text{-}39,99 \text{ kg/m}^2$), σε σύγκριση με εκείνες που ο $\Delta\text{ΜΣ} < 30 \text{ kg/m}^2$ (18). Επιπρόσθετα η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνει την πιθανότητα κατά 43% για την ανάπτυξη ΣΔΚ (19) ενώ παράλληλα φαίνεται πως ο υποσιτισμός της μητέρας και η μη ενεργειακή της κάλυψη μπορεί να οδηγήσει αντίστοιχα σε διαταραχές των επιπέδων της γλυκόζης (20).

Η αυξημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί επίσης προδιάθεση για ΣΔΚ. Σύμφωνα με τον Cleary-Goldman οι έγκυες ηλικίας ≥ 40 ετών διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ σε σύγκριση με εκείνες που είναι 35 έως 39 ετών (OR) 2,4 (95% CI 1,9-3,1), και 1,8 αντίστοιχα (95% CI 1,5-2,1) (21).

Η προ υπάρχουσα υπέρταση επιβαρύνει τις έγκυες διπλασιάζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ σε σύγκριση με εκείνες που έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση (22). Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) επιδημιολογικά, έχει παρατηρηθεί να βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ, καθώς η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται και στις δυο περιπτώσεις είναι κύριος

αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός. Εκτιμάται πως η συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ σε έγκυες με ΣΠΩ αγγίζει το 32,1% (23).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΚ περιλαμβάνουν την πολυτοκία, την δίδυμη κύηση, γενετικούς πολυμορφισμούς, το ιστορικό μακροσωμίας ή νεογνό μικρό για την ηλικία κύησης (SGA), ιστορικό περιγεννητικού θανάτου ή γέννησης εμβρύου με συγγενείς ανωμαλίες, λήψη φαρμάκων όπως τα γλυκοκορτικοειδή, και οι αντιψυχωτικοί παράγοντες (12) (24).

1.5 Έκβαση της εγκυμοσύνης - Επιπλοκές μητέρας.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης αποτελεί ένα σημαντικό κίνδυνο αρνητικών εξελίξεων για την υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Η σημασία της κατανόησης, της αποτελεσματικής θεραπείας και πρόληψης του ΣΔΚ αποδεικνύεται μέσα από τις επιπλοκές που επιφέρει τόσο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και μεταγεννητικά στην μητέρα και το νεογνό.

Όταν η διαβητική κύηση δεν αντιμετωπίζεται εγκαίρως, αυξάνεται ο κίνδυνος για δυσμενή περιγεννητική έκβαση, όπως η Υπερτασική Νόσος της Κύησης και η Προεκλαμψία, μια πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπέρταση, πρωτεϊνουρία και δυσλειτουργία σε όργανα στόχους (25) (26). Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας, με αρκετά στοιχεία να αποδεικνύουν την φλεγμονή ως κύριο χαρακτηριστικό (27).

Η χρονική στιγμή διάγνωσης του ΣΔΚ σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού. Πιο συγκεκριμένα μελέτες δείχνουν ότι η διάγνωση του ΣΔΚ πριν της 24 εβδομάδες αυξάνει κατά δέκα φορές την πιθανότητα πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τις έγκυες που διαγιγνώσκονται με ΣΔΚ μετά τις 24 εβδομάδες (28).

Επιπρόσθετα η υπεργλυκαιμία αποτελεί πρόσφορο έδαφος για ανάπτυξη παθολογικών μικροοργανισμών και την εμφάνιση λοιμώξεων του κατώτερου γεννητικού συστήματος της εγκύου, ενώ φαίνεται πως μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν εκείνες με ανεπαρκώς ελεγχόμενα επίπεδα σακχάρου (29).

Οι έγκυες με ΣΔΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών παρεμβάσεων συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής, επεμβατικού κολπικού τοκετού με εμβρυουλκίες και των επιπλοκών που αυτά επιφέρουν όπως ρήξη της μήτρας, αιμορραγίας μετά τον τοκετό και ρήξεις περινέου, λόγω μακροσωμίας του εμβρύου και πολυυδραμνίου (30).

Επίσης ο ΣΔΚ φαίνεται πως επηρεάζει την ψυχική υγεία της μητέρας, με την μορφή αγχώδους διαταραχής και καταθλιπτικών συνδρομών κατά την προγεννητική περίοδο (31).

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές οι μητέρες που διαγνώστηκαν με ΣΔΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΣΔΚ σε επόμενη εγκυμοσύνη, με αναφερόμενα ποσοστά υποτροπής 30%-84% (32).

Η διάγνωση του ΣΔΚ σχετίζεται κατά 20 φορές με διαβίου κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, ενώ μια πρόσφατη μεγάλη μετά-ανάλυση έδειξε ότι οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ βρίσκονται κατά 10 φορές σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, εντός πέντε ετών μετά την διάγνωση του ΣΔΚ (33).

Ο ΣΔΚ συνδέεται με διαταραχές στο καρδιαγγειακό, πιο συγκεκριμένα μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ διατρέχουν 43% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου σε προηγούμενη εγκυμοσύνη (34) (35).

1.6 Επιπλοκές στη νεογνική, παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή.

Σύμφωνα με την υπόθεση του Pedersen η μητρική υπεργλυκαιμία θα οδηγήσει σε εμβρυική υπεργλυκαιμία, καθώς η γλυκόζη διέρχεται τον πλακούντα. Η εμβρυική υπεργλυκαιμία με την σειρά της οδηγεί σε εμβρυική υπερινσουλιναιμία, καθώς η μητρική ινσουλίνη δεν διαπερνά τον πλακούντα σε σημαντικές ποσότητες και συνεπώς η εμβρυική ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για την ομοίωση της γλυκόζης του εμβρύου (36).

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη με αναβολική δράση (37), έτσι η εμβρυική ινσουλίνη διεγείρει τους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς και δημιουργεί υπερτροφία του λιπώδους και του μυϊκού ιστού με επακόλουθο την μακροσωμία η οποία με τη σειρά της αυξάνει την πιθανότητα δυστοκίας ώμων κατά τον τοκετό, η αντιμετώπιση της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα βραχιονίου πλέγματος, υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια ακόμη και θνησιγένεια (38).

Επιπρόσθετα η μακροσωμία σχετίζεται με την εμβρυική υποξία πυροδοτώντας μια σειρά μεταβολικών ανωμαλιών οδηγώντας σε πολυκυτταραιμία, υπερχολερυθριναιμία και υποκαλαιμία. Ο συνδυασμός της υποκαλαιμίας της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας λόγω μακροσωμίας και της πλακουντιακής δυσλειτουργίας έχει ενοχοποιηθεί για τον ενδομήτριο θάνατο (38).

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας που παρατηρείται σε νεογνά μητέρων με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης οφείλεται στον πρόωρο τοκετό, παρόλα αυτά σύμφωνα με μία θεωρία που έχει προταθεί ίσως ευθύνεται η εμβρυική υπερινσουλιναιμία, καθώς πιστεύεται ότι μπορεί να καθυστερήσει την ωρίμανση των πνευμόνων (39).

Η υπερβολική έκκριση εμβρυϊκής ινσουλίνης για την διατήρηση της γλυκαιμικής ομοιότητας του εμβρύου φαίνεται ότι προκαλεί υπογλυκαιμικά επεισόδια που συνοδεύονται με σπασμούς αμέσως μετά τον τοκετό (38).

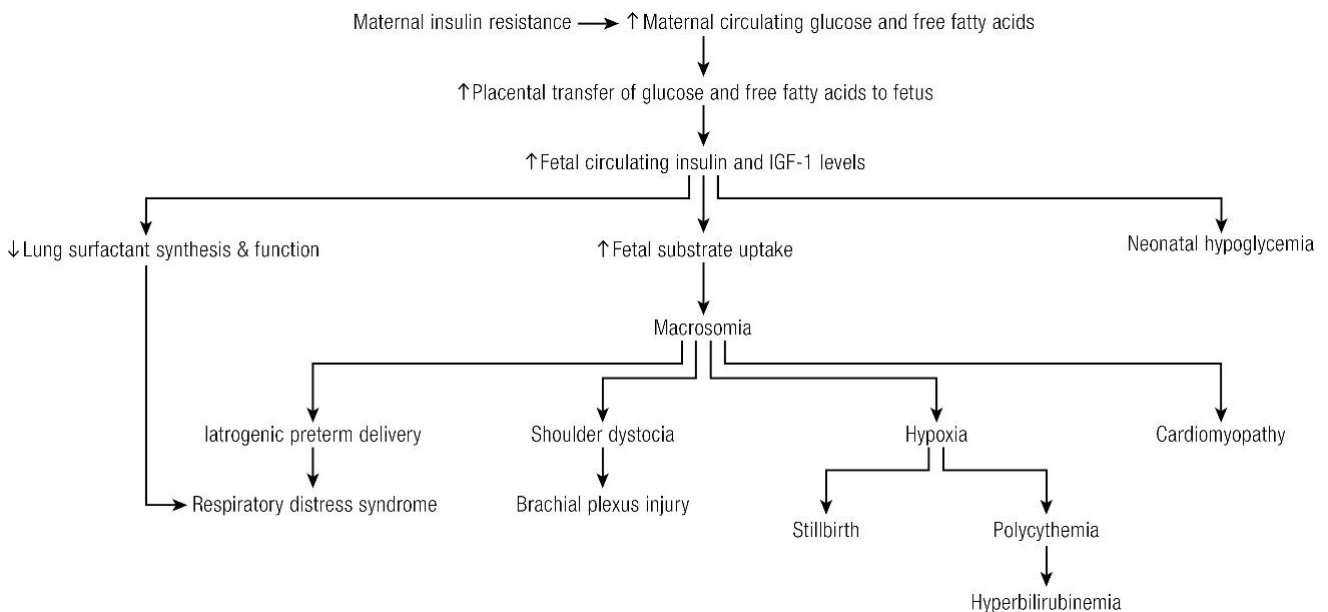
Μακροπρόθεσμα τα νεογνά μητέρων με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών διαταραχών στην παιδιοεφηβική και ενήλικη ζωή. Πιο συγκριμένα διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου, υπερινσουλιναιμίας, παχυσαρκίας ενώ φαίνεται πως τα νεογνά που εκτέθηκαν στον μητρικό διαβήτη έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στο μέλλον (40).

Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό της Δανίας έδειξε συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ και ενός αυξημένου ποσοστού πρώιμης έναρξης καρδιαγγειακής νόσου (ηλικίας ≤ 40 ετών) στους απογόνους. Ειδικότερα ο ΣΔΚ σχετίστηκε με 19% αυξημένο κίνδυνο πρώιμης έναρξης καρδιαγγειακών νοσημάτων (95% CI) (41).

Υπάρχουν επίσης κάποια αναδυόμενα δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι ο ΣΔΚ σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές στα παιδιά. Αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ και την εμφάνιση ειδικών μαθησιακών διαταραχών, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα και διαταραχή αυτιστικού φάσματος (42).

Εικόνα 1: Περιγεννητικές επιπλοκές του ΣΔΚ

Πηγή: <https://academic.oup.com/edrv/article/43/5/763/6511028>



1.7 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης ορίζεται ως οποιαδήποτε δυσανεξία στην γλυκόζη με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στην εγκυμοσύνη. Η υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με δυσμενή μητρική και περιγεννητική έκβαση, συνεπώς η διάγνωση και η θεραπεία είναι απαραίτητες ώστε να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες επιπλοκές.

Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη όπως η δίψα και η πολουρία δεν είναι απαραίτητο να εμφανιστούν κατά την κύηση για να εγείρουν την υποψία της παρουσίας διαβήτη. Οι συστάσεις της Παγκόσμιας Επιστημονικής Κοινότητας συστήνουν οι μητέρες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ να ελέγχονται πριν από μια προγραμματισμένη κύηση και όταν το κρίνει σκόπιμο ο θεράπωντας ιατρός κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κατά την αρχική επίσκεψη της εγκύου γίνεται μέτρηση της γλυκόζης νηστείας.

- Αν τα επίπεδα γλυκόζης είναι > 126 mg/dl τότε αντιμετωπίζεται ως προϋπάρχον Σακχαρώδης Διαβήτης.
- Αν τα επίπεδα γλυκόζης είναι ≥ 92 mg/dl αλλά < 126 mg/dl τότε αντιμετωπίζεται ως Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης.
- Αν τα επίπεδα γλυκόζης είναι < 92 mg/dl τότε προγραμματίζεται διενέργεια δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη μεταξύ της 24ης και 28ης εβδομάδα της κύησης σε όλες τις έγκυες.

Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη στις έγκυες πρέπει να γίνεται πρωί μετά από τουλάχιστον 8ωρη ολονύχτια νηστεία και περιλαμβάνει την λήψη 75g γλυκόζης από το στόμα και τις μετρήσεις Γλυκόζης Πλάσματος Νηστείας (ΓΠΝ), 60 και 120 λεπτά μετά τη λήψη της γλυκόζης.

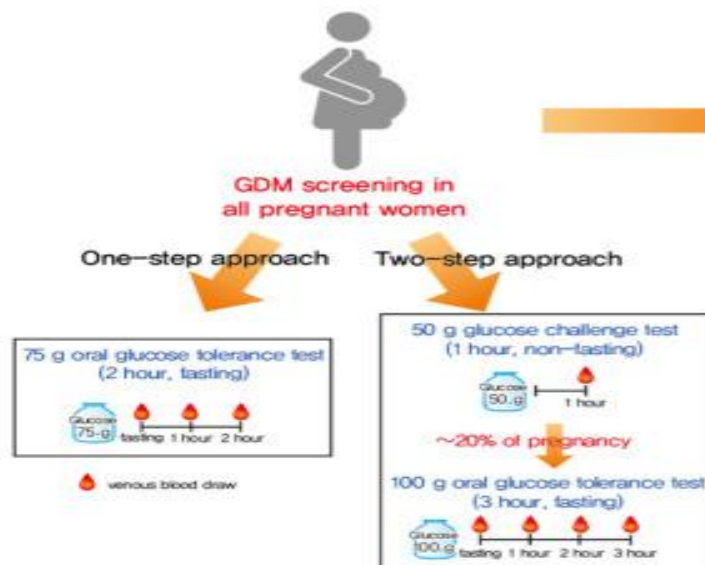
Όταν έστω μία μέτρηση είναι υψηλότερη ή ίση των ορισθέντων ως φυσιολογικών επιπέδων τότε τίθεται η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη της Κύησης (43)(44).

<u>Χρόνος λήψης</u>	<u>Όριο συγκέντρωσης γλυκόζης</u> mg/dl
ΓΠΝ	92
60 λεπτά	180
120 λεπτά	153

Η πρόσφατη μεγάλη μελέτη Hyper-Glycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (Μελέτη HAPO) ουσιαστικά οριοθέτησε τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη της κύησης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 23.316 εγκυμονούσες και μελετήθηκαν οι μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης τους μετά τη λήψη 75 gr πόσιμου διαλύματος γλυκόζης. Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια συσχέτισης των επιπέδων γλυκόζης κατά την καμπύλη με την εμφάνιση προβλημάτων στην κύηση όπως μακροσωμία του παιδιού, τα τυχόν υπογλυκαιμικά επεισόδια του νεογνού μετά τη γέννηση και η αναγκαιότητα διενέργειας καισαρικής τομής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές των επιπέδων γλυκόζης στην καμπύλη, ανάλογα αυξανόταν και ο κίνδυνος εμφάνισης των επιπλοκών (43).

Για το λόγο αυτό, τα διαγνωστικά κριτήρια που έθεσε η μελέτη αυτή έχουν υιοθετηθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τη Διεθνή Συνομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), τη Διεθνή Συνομοσπονδία Διαβήτη (IDF) αλλά και σχεδόν από όλες τις επιστημονικές επιτροπές όλων των χωρών παγκοσμίως.

Σε πολλές όμως χώρες και κυρίως τις ΗΠΑ, αντί της καμπύλης με τα 75gr, συστήνεται να γίνεται πρώτα μια διαγνωστική δοκιμασία με 50 gr γλυκόζης και αν υπάρξουν παθολογικές ή οριακές τιμές να ακολουθήσει, στη συνέχεια, μια καμπύλη με 100 gr γλυκόζης (43).



Εικόνα 2:
Διαγνωστικές

τεχνικές του ΣΔΚ

Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135076/#&gid=article-figures&pid=fig-2-uid-1>

1.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι υπόλογος για την επιβάρυνση της υγείας της μητέρας και του εμβρύου σε σημαντικό βαθμό όταν δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς η υπεργλυκαιμία, συνεπώς οι έγκυες με ΣΔΚ πέραν της παρακολούθησης ρουτίνας απαιτούν εντατική και εξειδικευμένη παρακολούθηση σε όλη την διάρκεια της κύησης καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών. Συνιστάται η παρακολούθηση της εγκύου ανά 2 εβδομάδες ή ανάλογα με τις ανάγκες ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, για όλους τους τύπους του διαβήτη κατά την κύηση, τα προγευματικά επίπεδα σακχάρων (νηστείας) θα πρέπει να είναι χαμηλότερα του 95 mg/dL, εκείνα της 1 ώρας μετά την έναρξη του κάθε γεύματος θα πρέπει να είναι χαμηλότερα των 140 mg/dL και των 2 ωρών μετά το γεύμα χαμηλότερα των 120 mg/dL(45). Η Αμερικανική, όμως, Γυναικολογική Εταιρεία είναι πιο αυστηρή και συνιστά το προγευματικό σάκχαρο νηστείας να είναι μικρότερο του 92 mg/dL και της πρώτης ώρας, μετά την λήψη του κάθε γεύματος, να είναι χαμηλότερο του 130 mg/dL.

Η αυτομέτρηση των επιπέδων σακχάρου θα πρέπει να είναι τακτική, γιατί μόνο με τον τρόπο αυτό είναι δυνατός ο έλεγχος του κατά πόσο τα επίπεδα σακχάρου ευρίσκονται σε επιθυμητά επίπεδα. Συνιστάται αυτοέλεγχος της γλυκόζης 6 φορές ημερησίως(πριν και μια ώρα μετά τα γεύματα) (44)(45).

Σε διαβήτη κύησης, η επιτυχής ρύθμιση του συνδρόμου επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό ορθής διατροφής και άσκησης και αν κριθεί απαραίτητο, χορηγείται συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Το 70-85% των μητέρων με διαβήτη της κύησης με την υιοθέτηση της σωστής διατροφής και άσκησης επιτυγχάνει τους στόχους χωρίς την ανάγκη συγχορήγησης ινσουλίνης.

Η αντιμετώπιση του διαβήτη της κύησης ξεκινά, λοιπόν, με την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών. Πιο συγκεκριμένα η έγκυος θα πρέπει να καταναλώνει κατ' ελάχιστο 175 g υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη ημερησίως ενώ τα γεύματα πρέπει να είναι μικρά και συχνά προς αποφυγής παραγωγής των κετονών. Η διατροφή επικεντρώνεται στην επίτευξη ευγλυκαιμίας παρόλα αυτά οι συχνές τροποποιήσεις στο διαιτολόγιο οδηγούν τελικά στην έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (46).

Θεραπευτικό εργαλείο αποτελεί επίσης η σωματική δραστηριότητα. Για τις μητέρες με διαβήτη της κύησης είναι πολύ σημαντικό να συμμετέχουν σε οργανωμένα προγράμματα αυξημένης φυσικής δραστηριότητας καθόλη τη διάρκεια της κύησης εφόσον δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη. Με την άσκηση τα επίπεδα σακχάρου αίματος μειώνονται γιατί αυξάνονται οι απαιτήσεις σε γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας από τον μυϊκό ιστό. Παράλληλα, η άσκηση με διάφορους μηχανισμούς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ινσουλινοαντίσταση των ιστών που αποτελεί τη κυριότερη αιτία εμφάνισης του διαβήτη κύησης. Οι συστάσεις προτείνουν 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση καθημερινά (47). Εάν αυτή η δραστηριότητα δεν είναι δυνατόν να ενσωματωθεί στο καθημερινό πρόγραμμα σε τακτική βάση τότε πρέπει να αυξηθεί γενικότερα η φυσική δραστηριότητα όπως, για παράδειγμα, περισσότερο περπάτημα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη έδειξε ότι η μέτριας έντασης άσκηση με αντιστάσεις δρα ευεργετικά μειώνοντας την γλυκόζη νηστείας, την μεταγευματική γλυκόζη, τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης ενώ εμποδίζει την υπερβολική πρόσληψη βάρους (48).

Όταν η μητέρα ευρίσκεται σε ινσουλινοθεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα σακχάρου αίματος πριν, κατά και μετά την άσκηση και συνιστάται να λαμβάνεται ένα μικρό γεύμα πριν την έναρξη. Παράλληλα, θα πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμο σακχαρούχο μικρό γεύμα για την πρόληψη και ανάταξη υπογλυκαιμίας αν απαιτηθεί.



Εικόνα 3: Αυτομέτρηση επιπέδων σακχάρου

Πηγή: <https://www.cloudnincare.com/blog/gestational-diabetes-mellitus-gdm-and-exercise>

Όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι με την τροποποίηση του διαιτολογίου και της φυσικής δραστηριότητας, τότε στο θεραπευτικό σχήμα προστίθενται και η ινσουλίνη. Εκτιμάται μάλιστα ότι 15-30% των εγκύων με ΣΔΚ, θα απαιτήσει ως θεραπεία ινσουλίνη (49).

Τα κριτήρια που συνεκτιμώνται για την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας είναι (50):

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 95 mg/dl
- Γλυκόζη πλάσματος 1 ώρα μεταγευματικά ≥ 130 mg/dl
- Υπερηχογραφικά ευρήματα μακροσωμίας του εμβρύου (σχέση FAC:HC)

Η ινσουλίνη είναι το αντιπεργλυκαιμικό φάρμακο πρώτης γραμμής που συνιστάται την θεραπεία του ΣΔΚ (51). Κανένα επι του παρόντος διαθέσιμα παρασκευάσματα ινσουλίνης δεν έχει αποδεχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα (52). Εάν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν επιτευχθεί μετά από 1-2 εβδομάδες παρέμβασης στον τρόπο ζωής τότε θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ινσουλίνη (51).

Στο παρελθόν η θεραπεία του ΣΔΚ περιλάμβανε τις ινσουλίνες βραχείας δράσης (Actrapid, Humulin Regular). Σήμερα αυτές αντικαθίστανται με τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης επειδή υπάρχει μικρότερος κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων και επειδή παρέχουν καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος μετά το γεύμα (53) (54).

Εκ των ταχείας δράσεως αναλόγων ινσουλίνης οι Lispro και Aspart με εμπορικές ονομασίες Humalog και Novolog αντίστοιχα αποτελούν ασφαλή και ευέλικτη θεραπευτική επιλογή. Σύμφωνα με τον FDA ανήκουν στην κατηγορία Β και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εγκυμοσύνη πριν τα κυρία γεύματα για την ρύθμιση το μεταγευματικών σακχάρων. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές δεν υποδεικνύουν καμία δυσμενή επίδραση στην εγκυμοσύνη ή στην εμβρυϊκή-νεογνική υγεία (55). Το Aspart πρέπει να λαμβάνεται 5-10 λεπτά πριν το γεύμα, ο χρόνος για την μέγιστη συγκέντρωση είναι 40-50 λεπτά και η διάρκεια δράσης 3-5 ώρες. Η έναρξη της δράσης του Lispro είναι 10-15 λεπτά, η αιχμή του είναι σε 30-90 λεπτά και η διάρκεια δράσης του είναι 3-4 ώρες. Στην ίδια κατηγορία των ταχείας δράσεως αναλόγων ινσουλίνης ανήκει και η Glulisine με εμπορική ονομασία Apidra. Υπάρχουν περιορισμένα από την χρήση σε έγκυες ενώ κατά τον FDA ανήκει στην κατηγορία C. Η συνταγογράφηση του πρέπει να γίνεται μόνο εάν το πιθανό όφελος της μητέρας δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (55).

Η ισοφανική ινσουλίνη είναι μια ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης με εμπορική ονομασία Humulin NPH . Η έναρξη της δράσης της είναι 1–2 ώρες, με μέση αιχμή τις 4 ώρες και διάρκεια δράσης 10-20 ώρες. Ανήκει στην κατηγορία Β σύμφωνα με τον FDA χωρίς να υπάρχει κάποιος περιορισμός για την χρήση της κατά την εγκυμοσύνη. (55).

Τα βραδείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης είναι τα Detemir, Glargine και Degludec με εμπορικές ονομασίες Levemir, Lantus, Tresiba αντίστοιχα. Σύμφωνα με τον FDA το Detemir ανήκει στην κατηγορία Β και ενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ενώ στον αντίποδα δεν υπάρχει ένδειξη για το Glargine το οποίο ανήκει στην κατηγορία C. Η ινσουλίνη Detemir στερείται καθορισμένης αιχμής και διαρκεί έως και 24 ώρες, ενώ ο χρόνος έναρξης της δράσης μπορεί να είναι 1-2 ώρες. Συγκριτικά με την ενδιάμεση ισοφανική ινσουλίνη φαίνεται ότι έχει μικρότερη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε έγκυες. Η ινσουλίνη Degludec δεν έχει αιχμή και η έναρξη της δράσης της είναι περίπου 1 ώρα ωστόσο δεν υπάρχει επαρκή κλινική εμπειρία σε έγκυες (55).

Εικόνα 4: Διαθέσιμες μορφές ινσουλίνης και εγκυμοσύνη

**Πηγή: American Diabetes Association Diabetes Spectr. 2016 May; 29(2): 92–97
doi: 10.2337/diaspect.29.2.92**

Summary Table of Available Insulin and Associated Pregnancy Category ([14-27](#))

Insulin	Time to Onset	Peak Time	Duration	Pregnancy Category
Regular U-100	30 min	3 hours	8 hours	B
Regular U-500	30 min	3 hours	Up to 24 hours	B
Aspart	10–15 min	40–50 min	3–5 hours	B
Lispro U-100 and U-200	10–15 min	30–90 min	3–5 hours	B
Glulisine	10–15 min	55 min	3–5 hours	C
NPH	1–2 hours	4–8 hours	10–20 hours	B
Detemir	1–2 hours	None	24 hours	B
Glargine U-100	1–2 hours	None	24 hours	No human pregnancy data (previously C)
Glargine U-300	>6 hours	None	24 hours	No human pregnancy data
Degludec U-100 and U-200	1 hour	None	42 hours (at steady state)	C

Όλες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι σε παρουσία διαβήτη, για να προλάβουμε ανεπιθύμητες εξελίξεις κατά την κύηση, θα πρέπει να αντιμετωπίσουμε δραστικά την υπεργλυκαιμία. Δεν χωρά αμφιβολία ότι το πρώτο βήμα για την επιτυχία σε αυτήν την προσπάθεια αποτελούν οι συχνές καθημερινές αυτομετρήσεις των επιπέδων σακχάρου αίματος. Αυτές θα περιγράφουν με κάθε ακρίβεια την κατάσταση κάθε στιγμή που θα οδηγούν στην επιλογή των καταλληλότερων θεραπευτικών χειρισμών για να επιτύχουμε μια ασφαλή κύηση με θετική εξέλιξη για τη μητέρα και το έμβρυο. Αν και υπάρχουν πολλές μέθοδοι έναρξης ινσουλίνης, οι εθνικές οδηγίες δεν διαθέτουν αλγόριθμο για την προσαρμογή των δόσεων κατά την εγκυμοσύνη (56). Η δοσολογία καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος τη εγκύου, συνεκτιμώντας την ηλικία κύησης και το σωματικό βάρος της εγκύου, ενώ ακόμη υπάρχει και ένας τύπος δοσολογίας στάνταρ δόσης για όλες.

Εικόνα 5 : Κριτήρια δοσολογίας ινσουλίνης στην εγκυμοσύνη

**Πηγή: American Diabetes Association Diabetes Spectr. 2016 May; 29(2): 92–97
doi: 10.2337/diaspect.29.2.92**

Regimen	Dose
Weight-based dosing (10)	0.7–1 units/kg daily in divided doses (no additional recommendations are provided)
Trimester + weight-based dosing	1st trimester TDD: 0.7 units/kg 2nd trimester TDD: 0.8 units/kg 3rd trimester TDD: 0.9–1 units/kg 2/3 of TDD given in the morning: <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 insulin aspart or lispro with breakfast • 2/3 NPH 1/3 of TDD given in the evening: <ul style="list-style-type: none"> • 1/2 insulin aspart or lispro with dinner • 1/2 NPH before bed
One-dose-for-all regimen	NPH: 20 units in the morning and 20 units at bedtime Insulin aspart or lispro: 10 units at breakfast and 10 units at dinner

TDD, total daily dose.

Όπως προαναφέρθηκε ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης αυξάνει την πιθανότητα ιατρογενούς πρόωρου τοκετού λόγω δυσμενών κλινικών εκβάσεων τόσο στην έγκυο όσο και στο έμβρυο. Σε περίπτωση πρόωρου τοκετού σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων συστήνεται μεταξύ της 24⁺⁰ έως 33⁺⁶ εβδομάδες κύησης χορήγηση κορτικοστεροειδών στην έγκυο (βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη) με στόχο την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου (57). Παρόλα αυτά μια κοινή παρενέργεια αυτών των φαρμάκων είναι η τάση να προκαλούν υπεργλυκαιμία.. Η γλυκαιμική επίδραση των κορτικοστεροειδών ξεκινά περίπου 12 ώρες μετά την 1^η δόση και έχει διάρκεια πέντε μέρες (58) . Πριν από τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών πρέπει να υπολογίζεται η τιμή της γλυκόζης στο αίμα ενώ απαραίτητη αποτελεί η παρακολούθηση της εγκύου και του εμβρύου πέντε μέρες μετά την λήψη τους.

Στη μελέτη του Ramirez-Torres (59) , οι έγκυες με ΣΔΚ, που ρυθμίστηκαν επιτυχώς μόνο με διατροφή και έλαβαν κορτικοστεροειδή τελικά χρειάστηκαν ινσουλίνη *de novo* στο 40% των περιπτώσεων, ενώ όσες ήταν σε ινσουλινοθεραπεία χρειάστηκαν αύξηση της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης από 39% έως 112%.

Strategies for glycemic control after antenatal corticosteroid (ACS) therapy

Therapy	Suggested therapy after ACS	
Glycemic status Current Regimen of patient	Well controlled glycemia	Poorly controlled glycemia
Medical nutrition therapy (MNT)	Strict MNT	Rapid acting insulin
Basal Insulin	Dose optimization of basal insulin	Intensify basal insulin to either pre-mixed insulin or basal bolus regime
Pre-mixed insulin	Dose optimization of pre-mixed insulin Addition of rapid acting insulin to pre-mixed insulin: either a Mix – Rapid – Mix or a Rapid- Rapid-Mix regime can be followed with three meals.	Intensify pre-mixed insulin to basal bolus regime Addition of rapid acting insulin to pre-mixed insulin, either a Mix- Rapid – Mix or a Rapid- Rapid-Mix regime can be followed.
Basal bolus insulin	Dose optimization Addition of correction doses of rapid acting insulin	Intravenous insulin Addition of subcutaneous correction doses Intravenous Insulin

MNT = Medical nutrition therapy

Εικόνα 6: Στρατηγικές γλυκαιμικού ελέγχου μετά από προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968568/#!po=65.3846>

Η από του στόματος φαρμακοθεραπεία σχετίζεται με βελτιωμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, συμμόρφωσης και αποδοχής συγκριτικά με την ινσουλίνη (60). Ωστόσο υπάρχουν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια τους στο έμβρυο μακροπρόθεσμα. Οι επιλογές των αντιδιαβητικών δισκίων από το στόμα περιλαμβάνουν την γλιβενκλαμίδα και την μετφορμίνη.

Σύμφωνα με μία μετα ανάλυση στην οποία έγινε σύγκριση της γλιβενκλαμίδης έναντι της ινσουλίνης για την θεραπεία του ΣΔΚ υπήρξε διπλάσιος κίνδυνος μακροσωμίας $RR=2.62$ (1.35-5.08) και νεογνικής υπογλυκαιμίας $RR=2.04$ (1.30-3.20), πιθανή εξήγηση είναι η δίοδος της γλιβενκλαμίδης από τον πλακούντα. Συνεπώς δεν πρέπει να αποτελεί θεραπεία εκλογής για τον ΣΔΚ (60).

Όσον αφορά την μετφορμίνη η χρήση της είναι αμφιλεγόμενη. Η μετφορμίνη διαπερνά τον πλακούντα αλλά δεν έχει τερατογόνο δράση (κατηγορία C), είναι αποτελεσματική όμως φαίνεται ότι το 46,3 % των εγκύων που έλαβαν μετφορμίνη χρειάστηκαν τελικά συμπληρωματική ινσουλίνη. Επιπλέον σύμφωνα με μελέτες φαίνεται ότι η ομάδα των παιδιών που εκτέθηκε στην μετφορμίνη εμφάνισε σημαντικά υψηλότερους δείκτες υποδόριου λίπους (δερματικές πτυχές δικεφάλου και υποπλάτιου), έναντι της ομάδας που έλαβε μόνο ινσουλίνη (61).

Παρόλα αυτά σύμφωνα με τον οργανισμό NICE η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική λύση ή σε συνδυασμό με την ινσουλίνη, όταν τα πιθανά οφέλη από την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου υπερσχύουν την πιθανότητα βλαπτικής επίδρασης, αφού έχει προηγηθεί η ενημέρωση και η συγκατάθεση της ασθενούς (62).



Εικόνα 7

Πηγή: <https://indianexpress.com/article/lifestyle/health/higher-prevalence-of-gestational-diabetes-in-indian-punjabi-women-compared-to-swedish-women-study-5726315>

1.9 Τοκετός παρουσία Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης δεν αποτελεί ένδειξη για καισαρική τομή αυτή η τακτική συνήθως ακολουθείται όταν το εμβρυικό βάρος πιθανολογείται να υπερβαίνει τα 4,5 kg. Η προγραμματισμένη καισαρική τομή γίνεται με σκοπό τη μείωση της νεογνικής και μητρικής νοσηρότητας, κυρίως εξαιτίας πιθανής δυστοκίας των ώμων. Σε κάθε περίπτωση συστήνεται να προηγηθεί συμβουλευτική και ενημέρωση των γονέων σχετικά με την περιορισμένη ακρίβεια της εκτίμησης του εμβρυϊκού βάρους (63).

Ο βέλτιστος χρόνος τοκετού σε κύσεις που επιπλέκονται με ΣΔΚ είναι ασαφής.

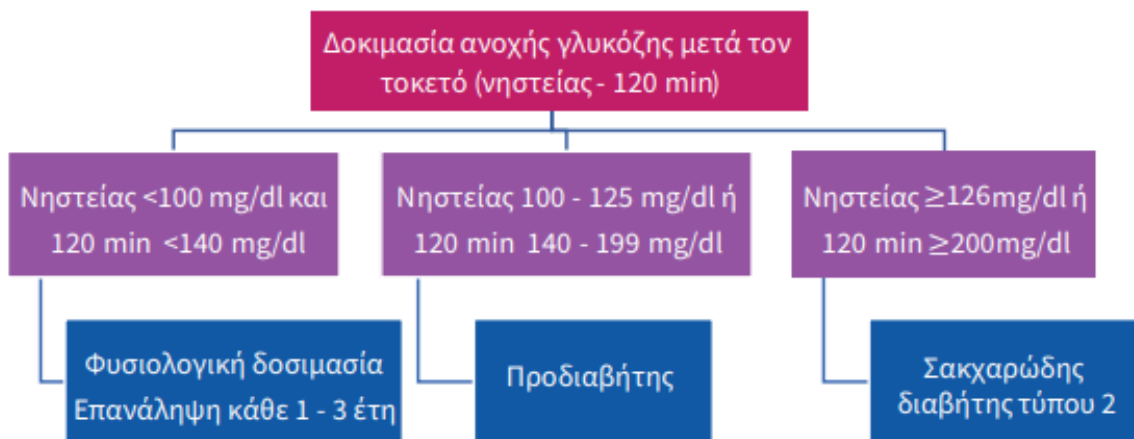
Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν :

- Οι κύσεις που ρυθμίζονται καλά με διατροφή τοκετός έως τις 40⁺⁶ εβδομάδες.
- Οι κύσεις καλά ρυθμισμένες με φαρμακευτική αγωγή συστήνεται τοκετός μεταξύ 39 έως 39⁺⁶ εβδομάδες.
- Σε κύσεις μη καλά ρυθμισμένες συστήνεται περάτωση τοκετού μετά τις 37 έως 38⁺⁶ εβδομάδες.
- Σε μη καλά ρυθμισμένες κύσεις με εμφάνιση επιπλοκών συστήνεται τοκετός πριν της 37 εβδομάδες (63).

Όσον αφορά τον τόπο τοκετού δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές εγκύων με ΣΔΚ και τοκετό στο σπίτι. Όμως σε ΣΔΚ υπό θεραπεία με ινσουλίνη συστήνεται ο τοκετός να πραγματοποιείται σε οργανωμένη Μαιευτική Κλινική, όπου θα υπάρχει 24ωρη νεογνολογική κάλυψη (64).

1.10 Παρακολούθηση μητέρας με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης μετά τον τοκετό.

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης σχεδόν πάντα "εξαφανίζεται" μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες υπό αγωγή ινσουλίνης κατά τον τοκετό σταματούν την χρήση της και συστήνονται μετρήσεις γλυκόζης νηστείας στο εργαστήριο κατά την 1^η και 2^η μέρα μετά τον τοκετό ενώ δεν συστήνονται μετρήσεις ρουτίνας για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος μετά τον τοκετό, σε γυναίκες με ΣΔΚ και καλή ρύθμιση με δίαιτα και άσκηση. Επιπλέον κάθε μητέρα με διαβήτη της κύησης πρέπει να υποβληθεί σε καμπύλη γλυκόζης 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της κύησης ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο παρουσίας παραμένοντα σακχαρώδη διαβήτη (65). Εάν η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης είναι φυσιολογική, επαναλαμβάνεται κάθε 1 - 3 έτη, συνυπολογίζοντας την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (64) (βλέπε Σχήμα 1)



ΣΧΗΜΑ 2. Μακροχρόνια παρακολούθηση κύσεων επιπλεγμένων με ΣΔΚ.



ΕΜΓΕ
Ελληνική Μεταβολική και
Ενδοκρινολογική Εταιρεία

<https://hsog.gr>

Εικόνα 8: Μακροχρόνια παρακολούθηση κύσεων επιπλεγμένων με ΣΔΚ

Πηγή: <https://hsog.gr>

Οι μητέρες με διαβήτη της κύησης, ακόμα και αν εξαφανιστεί η υπεργλυκαιμία μετά τον τοκετό, έχουν ισόβιο κίνδυνο ανάπτυξης τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό περίπου 40%, ενώ ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται περισσότερο στις υπέρβαρες μητέρες (65). Για το λόγο αυτό, συνιστάται να ακολουθούν πάντα ορθή διατροφή, να ασκούνται και να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο για την πρόωπη διάγνωση τύπου 2 διαβήτη. Εάν παραμένουν, όμως, υψηλά επίπεδα σακχάρου στη μητέρα μετά τον τοκετό και η σωστή διατροφή δεν αρκεί να τα αντιμετωπίσει, τότε θα πρέπει να επιλεγεί φαρμακευτική αγωγή, να χορηγηθεί στη μητέρα με σκευάσματα που δεν περνούν στο μητρικό γάλα ώστε να μην επηρεάσουν την ανάπτυξη του νεογνού (65).

Η παρουσία του διαβήτη κατά την κύηση αν και δεν έχει επίσημα ενοχοποιηθεί να οδηγεί σε καταθλιπτικό σύνδρομο, υπάρχουν ενδείξεις ότι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με επιλόχειο κατάθλιψη (66). Η επιλόχειος κατάθλιψη είναι μια από τις πιο κοινές περιγεννητικές νοσηρότητες που επηρεάζουν περίπου το 17% των γυναικών παγκοσμίως με δυσμενείς συνέπειες για την υγεία της μητέρας (67). Πολλές φορές κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό η μητέρα είναι φυσιολογικό να διακατέχεται από έντονα συναισθήματα λύπης ή θυμού. Αν τα συναισθήματα αυτά κρατήσουν αρκετά, οδηγούν σε αϋπνία, σε ανορεξία, σε αίσθημα κόπωσης, σε ανεξήγητο άγχος, αρνητικές εμμονικές σκέψεις για την ίδια και το νεογνό και θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια επειδή η επιλόχειος κατάθλιψη είναι θεραπεύσιμη (68).

Αναμφίβολα ποικίλα είναι τα οφέλη του θηλασμού τόσο στην μητέρα όσο και στο νεογνό της και για αυτό θα πρέπει να ενθαρρύνεται η έναρξη και εγκαθίδρυση του. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως ο αποκλειστικός θηλασμός για έξι μήνες μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά 20 % μετά από διαβήτη κύησης και την μελλοντική του ανάπτυξη εντός δεκαετίας, ωστόσο το μονοπάτι με το οποίο δρα δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί (69). Η γαλουχία απαιτεί κινητοποίηση των λιπιδίων για την σύνθεση γάλακτος και μπορεί να βελτιώσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης ενισχύεται η γλυκόλυση για να καλυφθούν οι απαιτήσεις παραγωγής γάλακτος και εκτρέπεται η γλυκόζη στο μαστικό αδέν. Ο θηλασμός είναι σημαντικά συνδεδεμένος με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά την περίοδο της λοχείας σε μητέρες με διαβήτη κύησης (70).

Παρόλα αυτά βέβαια φαίνεται πως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης μπορεί να επηρεάσει την γαλουχία. Η κατεξοχήν ορμόνη του θηλασμού είναι η προλακτίνη η οποία παράγεται από την πρόσθια υπόφυση και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος κατευθύνεται στον μαστό για την παραγωγή γάλακτος. Οι γυναίκες που εμφανίζουν ΣΔΚ ή είναι παχύσαρκες φέρουν χαμηλά επίπεδα προλακτίνης γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα να καθυστερήσει η εμφάνιση του πρωτογάλατος (πύαρ) έως και δύο μέρες μετά από τον τοκετό ενώ επιπρόσθετα η καθυστερημένη παραγωγή πρωτογάλατος μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα ποσοστά θηλασμού και με μικρή διάρκεια (71)(72). Εντούτοις εστιάζοντας στις ευεργετικές ιδιότητες που προσφέρει τόσο στο νεογνό όσο και στην μητέρα είναι απαραίτητη η ενθάρρυνση και η στήριξη της ώστε να συνεχίσει τις προσπάθειες.

Τέλος σε μητέρες με ιστορικό ΣΔΚ επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης σε μια επόμενη εγκυμοσύνη, για αυτό θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο στα αρχικά στάδια της νέας κύησης.

1.11 Παρεμβάσεις πρόληψης του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης.

Το 2019, σημειώθηκαν 129.5 εκατομμύρια γεννήσεις εκ των οποίων οι 20.4 εκατομμύρια αφορούσαν ζώντα νεογνά που εκτέθηκαν σε ενδομήτριο υπεργλυκαιμικό περιβάλλον κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης με το 83,6% να ευθύνεται η παρουσία του ΣΔΚ, γεγονός που δείχνει την αναγκαιότητα παρέμβασης και πρόληψης του μητρικού διαβήτη (73).

Αν και οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν τελικά στην εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης είναι μη τροποποιήσιμοι, οι Kim et al. υπολόγισαν ότι έως και οι μισές περιπτώσεις ΣΔΚ θα μπορούσαν να προληφθούν με τη μείωση της παχυσαρκίας πριν από την εγκυμοσύνη (74). Μελέτη παρατήρησης δείχνει ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν ακόμη και μια μέτρια απώλεια βάρους [> 10 κιλά] ή μικρότερη αύξηση βάρους [84-86 κιλά] πριν από την εγκυμοσύνη, μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΚ σε σύγκριση με γυναίκες που διατηρούν βάρος ή αυξάνουν > 10 κιλά (75). Παρόλα αυτά η απώλεια βάρους δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ακόμη και σε παχύσαρκες γυναίκες), γεγονός που υποδηλώνει τον επαρκή έλεγχο βάρους πριν από τη σύλληψη και μεταξύ των κυήσεων (76).

Σύμφωνα με μια μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΚ σε υψηλού κινδύνου έγκυες μετά από διατροφικές αλλαγές και ένταξη εντατικής άσκησης στην καθημερινότητα τους, φάνηκε πως ο συνδυασμός αυτός μείωσε το κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ κατά 39% (77).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συστηματοποιημένη στρατηγική για την πρόληψη του ΣΔΚ, ωστόσο η τροποποίηση των υγιεινοδιαιτητικών συνήθειων μέσω της σωστής διατροφής και σωματικής δραστηριότητας μπορεί να συμβάλει την μείωση συχνότητα εμφάνισης του.

1.12 Νεότερα δεδομένα - Covid 19 και Σακχαρώδης Διαβήτη Κύησης .

Επί του παρόντος, αντιμετωπίζουμε δύο πανδημίες ταυτόχρονα. Αφενός, υποφέρουμε από μια αυξανόμενη πανδημία σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και αφετέρου από την πανδημία του κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2) του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου.

Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη, συγκρίθηκαν δεδομένα 155 εγκύων από δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους: το πρώτο κύμα της πανδημίας COVID-19 (Μάρτιος 2020–Ιούνιος 2020) αφορούσε 72 έγκυες και τους προηγούμενους πέντε μήνες (Οκτώβριος 2019– Φεβρουάριος 2020) η ομάδα ελέγχου απαρτιζόταν από 83 έγκυες (78).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας COVID-19, 36 από τις 72 έγκυες (49,3%) είχαν τουλάχιστον μία τηλεϊατρική συμβουλή ενώ στην ομάδα ελέγχου, όλοι οι έγκυες έλαβαν αυτοπροσώπως επισκέψεις και δεν πραγματοποιήθηκαν συνεδρίες χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα τηλεϊατρικής. Επιπρόσθετα 39 έγκυες (53,4%) με ΣΔΚ κατά την διάρκεια της πανδημίας ανέφεραν ότι ο χρόνος εκπαίδευσης τους ήταν λιγότεροι από 2 ώρες, ενώ σημειώθηκαν μόνο 8 έγκυες (9,8%) από την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$). Ο συνδυασμός τηλεϊατρικής και καλύτερης εκπαίδευσης εγκύων με ΣΔΚ κατά την διάρκεια της πανδημίας οδήγησε σε μηδενικά ποσοστά εμφάνισης προεκλαμψίας ενώ αυτή η διαταραχή εμφανίστηκε σε 7 έγκυες με ΣΔΚ πριν την πανδημία. (8,5%) ($p = 0,01$).

Πράγματι υπάρχουν στοιχεία που συλλέχθηκαν την τελευταία δεκαετία πριν από την COVID-19 εποχή τα οποία αποδεικνύουν ότι οι υπηρεσίες της τηλεϊατρικής βελτιώνουν τα μητρικά και νεογνικά αποτελέσματα των κυήσεων που επιπλέκονται με διαβήτη (79). Μπορούμε να αναμένουμε ότι μετά το τέλος της πανδημίας, ορισμένα από αυτά τα εργαλεία θα χρησιμοποιούνται πιο συχνά από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης με στόχο την τη συχνότερη παρακολούθηση και καλύτερη εκπαίδευση των εγκύων με ΣΔΚ (80).

Τέλος υπάρχει μια αναφορά σε περίληψη η οποία καταδεικνύει μια αύξηση κατά 38,9% στον επιπολασμό του ΣΔΚ σε ένα μόνο ακαδημαϊκό ίδρυμα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, σε σύγκριση με την προ-COVID-19 εποχή. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται μελλοντική έρευνα για τον προσδιορισμό των υποκείμενων μηχανισμών που δυνητικά συμβάλλουν στην υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη (81)



Κεφάλαιο 2

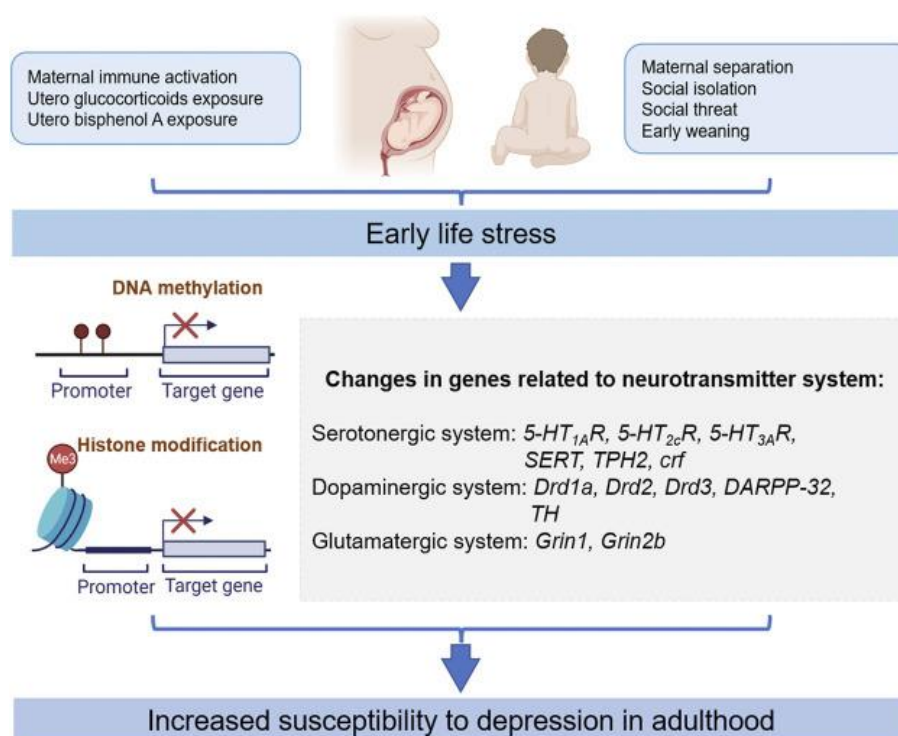
2.1 Κλινικές εφαρμογές επιγενετικής

Ο τομέας της επιγενετικής αναφέρεται στην ανάλυση κληρονομικών μεταβολών που είναι δυνατόν να συμβούν στη χρωματίνη και το DNA, και δεν επηρεάζουν την αλληλουχία του DNA. Μεγάλοι τομείς της επιγενετικής περιλαμβάνουν την μελέτη της μεθυλίωσης του DNA, των μεταβολών στις ιστόνες και τη γονιδιωματική αποτύπωση. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μεγάλη επέκταση της έρευνας στον τομέα της επιγενετικής και της εμβρυϊκής και μητρικής βιολογίας. Δεδομένου ενός σταθερού γονότυπου, η επιγενετική μπορεί να προσδώσει ένα βαθμό φαινοτυπικής πλαστικότητας λόγω στρες, θρέψης ή άλλων περιβαλλοντικών επιδράσεων, επιτρέποντας στο έμβρυο να ανταποκριθεί στο περιβάλλον και να μεταβάλλει τη γονιδιακή τους έκφραση αναλόγως.

Μελέτες αποκαλύπτουν ότι κατά την διάρκεια του ολλανδικού λιμού (1944-1945), ο υποσιτισμός των μητέρων συσχετίστηκε με την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στους απογόνους ενώ διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σχιζοφρένειας και κατάθλιψης. Παρόμοιες μελέτες του κινεζικού μεγάλου λιμού (1959-1961) έδειξαν ότι η πρόωμη έκθεση σε σοβαρό λιμό είχε υπερβολικό κίνδυνο εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας στην ενήλικη ζωή των απογόνων. Μια εξήγηση για αυτά τα ευρήματα είναι ότι ο υποσιτισμός προγεννητικά μπορεί να προκαλέσει διαβίου αλλαγές στο γενετικό υλικόν των απογόνων. Αυτά τα δεδομένα είναι τα πρώτα που συνηγορούν καταφατικά στην υπόθεση ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες στην πρόωμη εμβρυϊκή ζωή μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές αλλαγές στους απογόνους που εμμένουν σε όλη τη ζωή. (82)

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας είναι ένας από τους σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν τη διαδικασία του αναπτυξιακού προγραμματισμού. Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι μέσω επιγενετικών μηχανισμών προκαλεί μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία όπως γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, παθήσεις του αναπνευστικού και διάφορους τύπους καρκίνου στην μεταγενέστερη ζωή των απογόνων (83)

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις δεν συμβαίνουν μόνο στην ενδομήτριο ζωή αλλά σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής. Η πρώιμη παιδική ηλικία είναι μια κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη των νευραξόνων των παιδιών, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το στρες στην παιδική ηλικία λόγω κακοποίησης, εγκατάλειψης ή απουσίας της μητέρας προκαλεί επιγενετικές αλλαγές που στη συνέχεια επηρεάζουν τους μεταγραφικούς ρυθμούς των διαφορετικά εκφραζόμενων γονιδίων οδηγώντας σε ψυχιατρικές διαταραχές στην ενήλικη ζωή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους, της σχιζοφρένειας, του αυτισμού και της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας. (84)

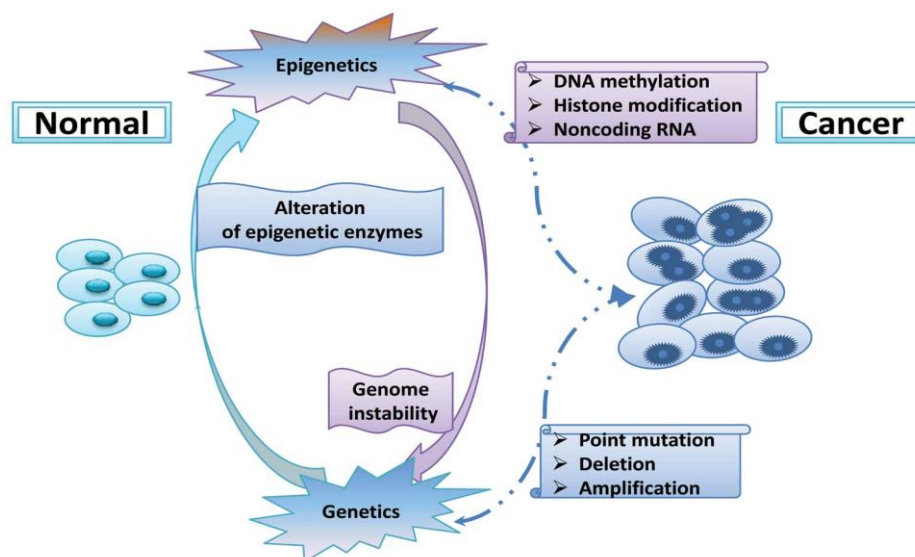


Εικόνα 9: Επιγενετικές τροποποιήσεις στην πρώιμη παιδική ηλικία

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9294154/#!po=46.0000>

Η πιο καλά μελετημένη κλινική εφαρμογή των επιγενετικών μηχανισμών είναι ο καρκίνος. Ο καρκίνος είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που αναπτύχθηκε ως αποτέλεσμα πολλών γενετικών αλλά και επιγενετικών αλλαγών. Για την έναρξη του καρκίνου, η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή/και η καταστολή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι τα βασικά συμβάντα που συνοδεύονται πάντα από επιγενετικές τροποποιήσεις συμπεριλαμβάνοντας την μεθυλίωση του DNA, τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης και την έκφραση του μικρό-RNA (85).

Μελέτες την δεκαετία του 1980 που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας πρωτεύοντες ιστούς ανθρώπινου όγκου, διαπίστωσαν ότι τα γονίδια των καρκινικών κυττάρων του ορθού ήταν ουσιαστικά υπομεθυλωμένα σε σύγκριση με αυτά των φυσιολογικών ιστών. Η υπομεθυλίωση του DNA μπορεί να ενεργοποιήσει τα ογκογονίδια και να ξεκινήσει την αστάθεια του χρωμοσώματος ενώ η υπερμεθυλίωση DNA αρχίζει τη σίγαση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Μια συσσώρευση γενετικών και επιγενετικών σφαλμάτων μπορεί να μετασχηματίσει ένα φυσιολογικό κύτταρο σε ένα επεμβατικό ή μεταστατικό κύτταρο όγκου. Επιπρόσθετα, τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα γενικά πρότυπα τροποποίησης ιστόνης επίσης συσχετίζονται με καρκίνους όπως ο καρκίνος του προστάτη, του μαστού και του παγκρέατος. (86)



Εικόνα 10: Γενετικές - επιγενετικές αλλαγές και καρκίνος

Πηγή: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2913>

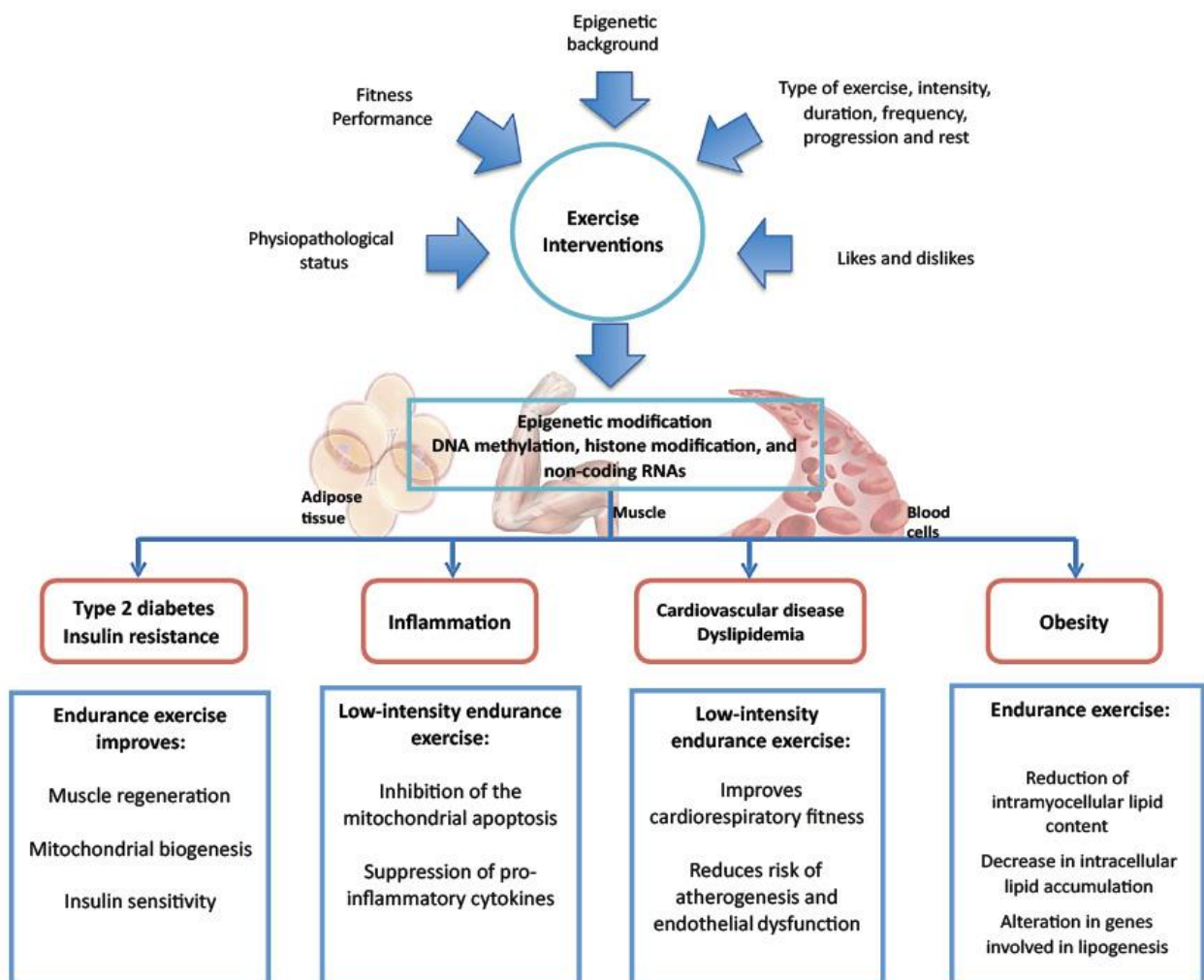
Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η επιγενετική απορρύθμιση επηρεάζει άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα ρυθμίζοντας τις λειτουργίες των ανοσοκυττάρων οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη μιας πληθώρας αυτοάνοσων νοσημάτων (87).

Μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ερυθηματώδη λύκο των οποίων τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα εμφανίζουν μειωμένη δραστικότητα μεθυλτρανσφεράσης DNA και υπομεθυλωμένο DNA. Η διαταραχή αυτής της οδού οδηγεί σε υπερέκφραση ευαίσθητων σε μεθυλίωση γονιδίων όπως ο παράγοντας που σχετίζεται με τη λευκοκυτταρική λειτουργία (LFA1), ο οποίος προκαλεί αυτοάνοσα νοσήματα τύπου λύκου. Είναι ενδιαφέρον ότι η έκφραση του LFA1 απαιτείται επίσης για την ανάπτυξη της αρθρίτιδας, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ότι αλλοιωμένα πρότυπα μεθυλίωσης DNA μπορεί να συνεισφέρουν σε άλλες ασθένειες που εμφανίζουν ιδιοπαθή αυτοανοσία. (88)

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι επιγενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται ακόμη και στην παθογένεση των αυτοάνοσων παθήσεων του θυροειδούς συμπεριλαμβάνοντας την θυροειδίτιδα Hashimoto και την νόσο Graves. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με διαταραχές του θυροειδούς παρατηρήθηκε υπομεθυλίωση του DNA, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση γονιδίων σημαντικά για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού ή για την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε αυτοάνοση επίθεση στους ιστούς του θυροειδούς (87).

Χωρίς καμία αμφιβολία η αναγνώριση της πολυπλοκότητας της αλληλεπίδρασης μεταξύ επιγενετικών συμβάντων και των διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγούν σε αυτοάνοσα νοσήματα είναι μια εξέχουσα πρόκληση για την ανακάλυψη νέων πιθανών θεραπευτικών στρατηγικών.

Παρόλο που τα ανθρώπινα επιγενετικά χαρακτηριστικά είναι πιο σταθερά κατά την ενηλικίωση, εξακολουθούν να θεωρούνται δυναμικά τροποποιήσιμα από τις επιλογές του τρόπου ζωής και την περιβαλλοντική επιρροή. Γίνεται όλο και πιο προφανές ότι οι επιγενετικές επιδράσεις δεν συμβαίνουν μόνο στη μήτρα, αλλά σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής, και ότι οι επιγενετικές αλλαγές θα μπορούσαν να αντιστραφούν. Η άσκηση αποτελεί ισχυρό επιγενετικό ρυθμιστή οδηγώντας τόσο παροδικές όσο και μόνιμες επιγενετικές αλλαγές (89).



Εικόνα 11: Επιγενετικές τροποποιήσεις που σχετίζονται με παρεμβάσεις άσκησης.

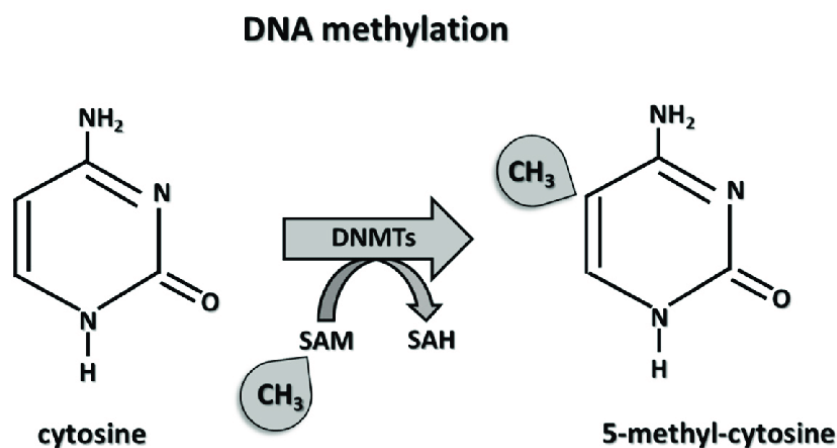
Πηγή: <https://www.karger.com/Article/FullText/503289>

2.2 Μεθυλίωση DNA

Η μεθυλίωση του DNA είναι ένας από τους επιγενετικούς μηχανισμούς με τη μεγαλύτερη επίδραση στη γονιδιακή δραστηριότητα. Το DNA μπορεί να τροποποιηθεί ομοιοπολικά με μεθυλίωση των κυτοσινών που υπάρχουν στη δινουκλεοτιδική αλληλουχία 5' CpG3'. Το CpG είναι η συντομογραφία που χρησιμοποιείται για να αναφέρεται στη σύνδεση των δύο αζωτούχων βάσεων, της κυτοσίνης και της γουανίνης, που χωρίζονται από ένα φωσφορικό άλας που τις δεσμεύει με τον κλώνο του DNA. Αυτή η διαδικασία καταλύεται από την μεθυλοτρανσφεράση (DNMT) ένα ένζυμο, που γράφει τον επιγενετικό κώδικα προσθέτοντας μια μεθυλομάδα σε μια βάση C ακολουθούμενη από μια G (90).

Οι μεθυλοτρανσφεράσες είναι ένζυμα που, αναγνωρίζουν και αφαιρούν τη μεθυλίωση του DNA. Στους ανθρώπους, η διαδικασία της μεθυλίωσης DNA πραγματοποιείται από τρία ένζυμα (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b), ανάλογα με τη λειτουργία τους. Πρόκειται για ένζυμα, τα οποία αναγνωρίζουν την ομάδα μεθυλίου και συνδέονται με αυτήν για να επηρεάσουν την γονιδιακή έκφραση ή ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την τροποποίηση και την αφαίρεση της μεθυλικής ομάδας για την αναστροφή της μεθυλίωσης του DNA (91) .

Συνήθως, η μεθυλίωση του DNA έχει ως αποτέλεσμα τη σταθερή σίγαση της γονιδιακής έκφρασης καταστέλλοντας τη μεταγραφή.

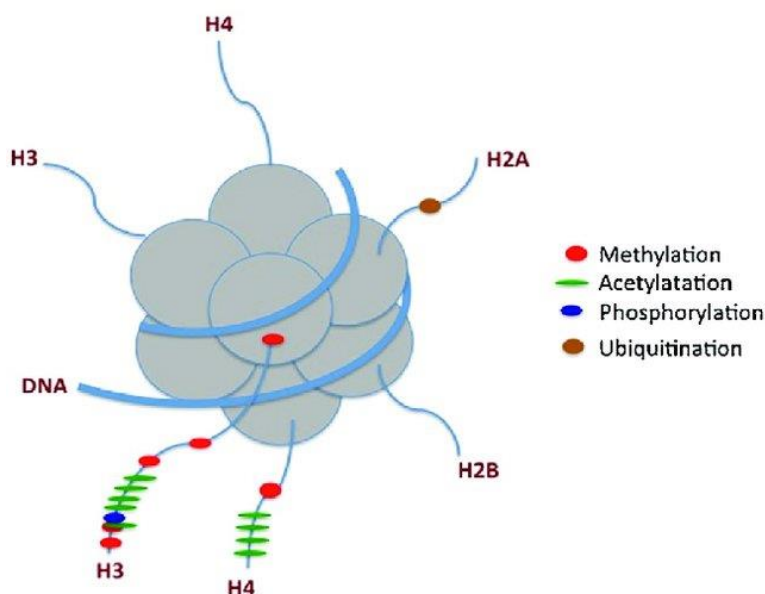


Εικόνα 12: Μηχανισμός μεθυλίωσης DNA

Πηγή: DOI 10.3390/cells8090953

2.3 Τροποποίηση ιστονών

Το νουκλεόσωμα είναι η βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης και αποτελείται από ένα οκταμερές πρωτεϊνών, των τεσσάρων πυρηνικών ιστονών (H3, H4, H2A, H2B), γύρω από το οποίο περιελίσσονται 147 ζεύγη βάσεων DNA. Οι ιστόνες έχουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της χρωματίνης. Ομοίως με τη μεθυλίωση του DNA, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης δεν επηρεάζουν την αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA, αλλά μπορούν να τροποποιήσουν τη γονιδιακή έκφραση. Κάθε τύπος ιστονών υποβάλλεται σε διαφορετικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβάνοντας κυρίως την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση και τη φωσφορυλίωση. Η ακετυλίωση και η μεθυλίωση συμβαίνουν στις αμινοτελικές ουρές των ιστονών με τη δράση των ενζύμων ακετυλομεταφοράσες - αποακετυλάσες και μεθυλομεταφοράσες αντίστοιχα. Έτσι, για παράδειγμα, η προσθήκη ακετυλικής ομάδας σε ιστόνες συσχετίζεται με μεταγραφική δραστηριότητα, ενώ η αποακετυλίωση οδηγεί σε μεταγραφική σιγή. Οι τροποποιήσεις των ιστονών ρυθμίζονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (92).



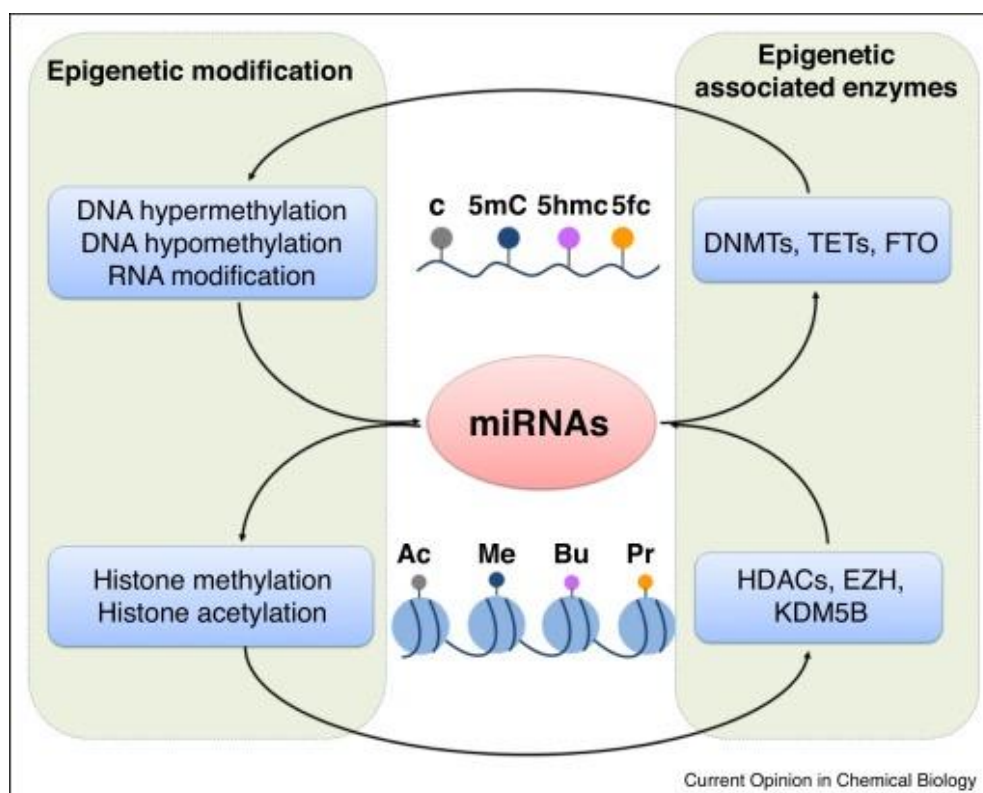
Εικόνα 13: Σχηματική αναπαράσταση τροποποιήσεων ιστόνης .

Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/283086163_Reproduction_and_nutrient-nurture_crosstalk_epigenetic_perspective

2.4 Μη κωδικοποιούντα RNAs

Τα μικροRNAs (miRNAs) είναι μικρά, μη κωδικοποιημένα RNAs μήκους περίπου 18-25 νουκλεοτιδίων, τα οποία τώρα αναγνωρίζονται ως μία από τις κύριες οικογένειες ρυθμιστικών γονιδίων σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς και μπορούν να ελέγξουν την έκφραση του γονιδίου στόχου τους μεταγραφικά.

Επί του παρόντος υπάρχουν περισσότερα από 460 ανθρώπινα miRNAs και ο συνολικός αριθμός προβλέπεται να είναι πολύ μεγαλύτερος. Έχουν γίνει πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των πολύπλοκων ρόλων των miRNAs στην επιγενετική ρύθμιση, δεδομένου ότι είναι επιγενετικοί διαμορφωτές, καθώς επηρεάζουν τα επίπεδα πρωτεΐνης των miRNAs, χωρίς τροποποίηση των γονιδιακών αλληλουχιών. Επιπλέον, μπορούν να ρυθμιστούν με επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση του RNA και οι τροποποιήσεις των ιστονών (93).



Εικόνα14: Σχηματική απεικόνιση του συστήματος ανατροφοδότησης miRNAs-επιγενετικής.

Πηγή: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.024>

Οι αμοιβαίες δράσεις των miRNAs και της επιγενετικής οδού, φαίνεται να σχηματίζουν έναν σύστημα ανατροφοδότησης miRNA-επιγενετικής και έχουν εκτεταμένη επίδραση στον πολλαπλασιασμό της γονιδιακής έκφρασης. Η δυσλειτουργία του συστήματος ανατροφοδότησης miRNA - επιγενετικής παρέμβασης παρεμποδίζει τις φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες και συμβάλλει στην ποικιλία των ασθενειών. Επιπρόσθετα, κάτω από ορισμένες συνθήκες τα miRNAs μπορεί να λειτουργήσουν είτε ως ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά οδηγώντας στην ανάπτυξη του καρκίνου ενώ η ανίχνευσή τους χρησιμοποιείται ήδη στην κλινική πρακτική για τον καθορισμό της διάγνωσης, της πρόγνωσης αλλά και της θεραπείας του καρκίνου (94).

Η περαιτέρω κατανόηση της απορρύθμισης του συστήματος ανατροφοδότησης miRNA-επιγενετικής και του μηχανισμού του κατά την ανάπτυξη διαφορετικών ασθενειών έχει μεγάλες δυνατότητες να οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για αυτές τις διαταραχές.



Κεφάλαιο 3

Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης και Επιγενετική

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ) χαρακτηρίζεται από την ποικίλου βαθμού διαταραχή ανοχή στην γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται στην εγκυμοσύνη. Τυπικά, η ασθένεια υποχωρεί μετά τον τοκετό, αν και ενέχει μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης με τη μορφή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μοναδική φύση αυτής της διαταραχής έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον για την αποκάλυψη της παθογένεσής της, με φυσικό επακόλουθου την εκτεταμένη έρευνα στο πεδίο τόσο της γενετικής όσο και της επιγενετικής.

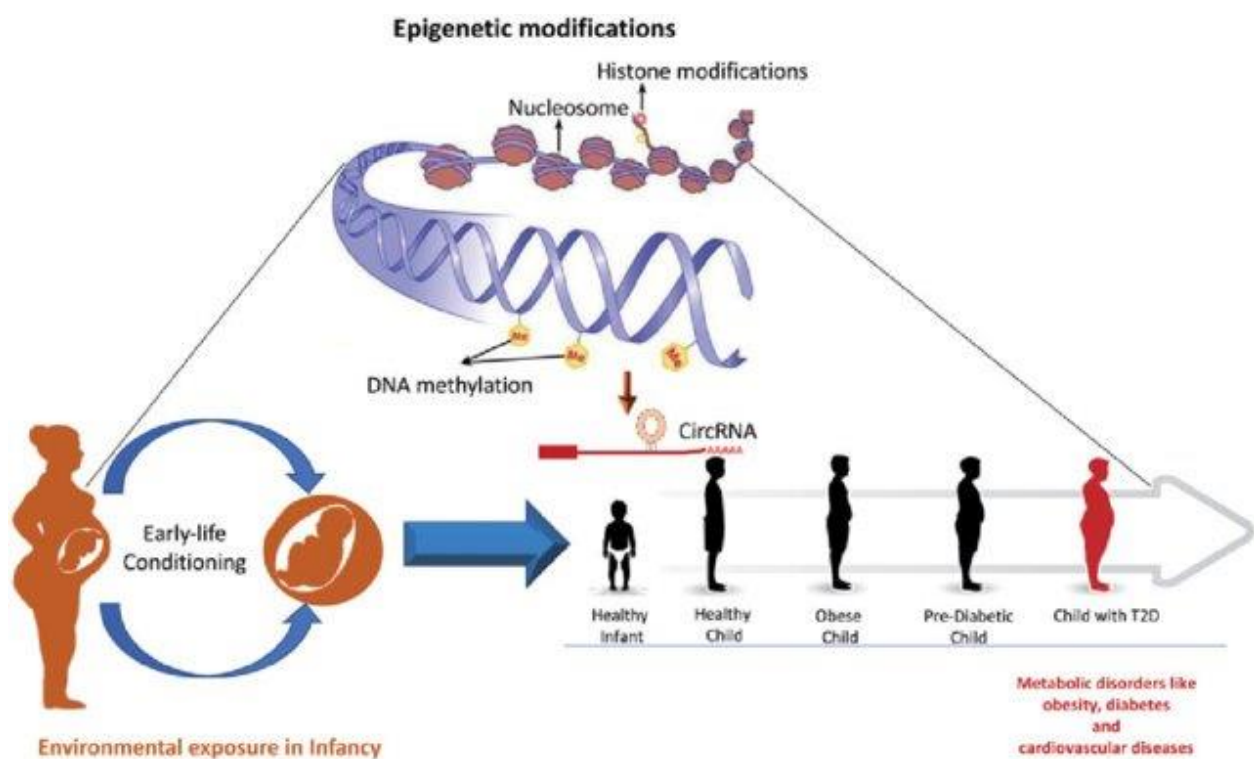
Σύμφωνα με μελέτες τόσο γενετικοί όσο και επιγενετικοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης. Οι γενετικοί παράγοντες αφορούν πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων ή γονιδιακές μεταλλάξεις, ενώ οι επιγενετικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν μεθυλίωση γονιδίων, την τροποποίηση ιστόνης καθώς και την απελευθέρωση των microRNAs (95).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την σχέση της επιγενετικής και της ανάπτυξης ΣΔΚ. Ορισμένοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει αλλαγές στη μεθυλίωση των γονιδίων που ρυθμίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Άλλοι έχουν βρει αλλαγές στα miRNA που εμπλέκονται στη φλεγμονή, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τον μεταβολισμό ενώ φαίνεται ότι επιγενετικοί μηχανισμοί, όπως η τροποποίηση ιστόνης, έχουν αναφερθεί ως προγνωστικοί βιοδείκτες για την ανάπτυξη ΣΔ2 μετά τον τοκετό. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις σχετίζονται με την εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης και με την εξέλιξή του σε ΣΔ2 (96).

3.1 Εμβρυϊκός προγραμματισμός

Ο Βρετανός επιδημιολόγος David Barker εισήγαγε για πρώτη φορά την φράση ότι «η μήτρα μπορεί να είναι πιο σημαντική από το σπίτι», τονίζοντας έτσι τον ρόλο του ενδομήτριου περιβάλλοντος ως ρυθμιστικό στοιχείο στην ανάπτυξη του εμβρύου, νεογνού και τελικά, του ενήλικα.

Μελέτες αποδεικνύουν ότι το ενδομήτριο περιβάλλον καθορίζει μια αξιοσημείωτη επίδραση σε επιγενετικό επίπεδο, με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς: ρυθμίζοντας άμεσα τα στάδια της εμφύτευσης και του πλακούντα και μέσω της ευρέως αναδιαμόρφωσης επιγενετικών προτύπων κατά την προγεννητική ανάπτυξη, καθορίζοντας έτσι τα μακροπρόθεσμα την υγεία των απογόνων (97).



Εικόνα 15: Εμβρυϊκός προγραμματισμός και επιγενετική

Πηγή: DOI [10.1080/10408363.2017.1422109](https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109)

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός περιγράφει τους μηχανισμούς με τους οποίους ένα ερέθισμα σε κρίσιμη περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου προκαλεί σημαντικές μεταβολές σε όργανα στόχους και μόνιμες αλλαγές στην φυσιολογία και τον μεταβολισμό του οργανισμού, οι οποίες καθορίζουν την εμφάνιση μελλοντικών νοσημάτων. Η παθογένεση δεν βασίζεται σε «ελαττωματικά γονίδια», αλλά σε τροποποιημένες γενετικές εκφράσεις ως συνέπεια μιας προσαρμογής σε περιβαλλοντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (98).

Πρώτος ο Barker εξέτασε τους θανάτους από καρδιαγγειακά νοσήματα 10.000 ανδρών και 6.000 γυναικών που γεννήθηκαν στο Hertfordshire μεταξύ 1911- 1930 και διαπίστωσε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στεφανιαίας νόσου υπέρτασης και χαμηλού σωματικού βάρους γέννησης. Ειδικότερα όσοι είχαν βάρος γέννησης (ΒΓ) κάτω από 2.500 gr είχαν διπλάσια θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα συγκριτικά με όσους είχαν ΒΓ 4.000 gr. Έτσι συμπέρανε ότι σε καταστάσεις ενδομήτριου στρες και υποθρεψίας το έμβρυο αναπτύσσει διάφορους μεταβολικούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς οι οποίοι παραμένουν μετά την γέννηση και προδιαθέτουν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στην ενήλικη ζωή.

Η υπόθεση Barker προσδιόρισε την περίοδο της ζωής στην μήτρα ως την βασική περίοδο για την αναπτυξιακή πλαστικότητα. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές ότι υπάρχουν επιπλέον παράθυρα ευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου πριν από τη σύλληψη και την πρώιμη μεταγεννητική ζωή (99).



Εικόνα 16: Εμβρυϊκός προγραμματισμός

Πηγή: <https://www.nyas.org/ebriefings/fetal-programming-and-environmental-exposures-implications-for-prenatal-care-and-preterm-birth/>

3.2 Επιγενετικές τροποποιήσεις στον ΣΔΚ και μελλοντικά προβλήματα υγείας .

Η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο των εμβρύων σε μελλοντική ανάπτυξη μεταβολικών επιβαρύνσεων και παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων και νευρο-αναπτυξιακών διαταραχών. Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η ενδομήτριος υπεργλυκαιμία μειώνει την γονιμότητα κατά την ενήλικη ζωή και η αρρυθμιστική διαβητική κύηση ενοχοποιείται για αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών συνδρόμων στις πρώτες δεκαετίες της ζωής του νεογνού (100). Όλες αυτές οι μελλοντικές διαταραχές οφείλονται σε επιγενετικές επιβαρύνσεις που αναπτύσσονται στην διάρκεια της κύησης και που εκφράζονται κλινικά στην παιδικο-εφηβική ηλικία και ενήλικη ζωή.

Οι Cardenas et al. (101) διεξήγαγαν μια μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο επιγονιδιώματος (που περιλάμβανε 850000 θέσεις CpG) σε δείγματα πλακούντα, συσχετίζοντάς τα με τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα 2 ώρες μετά την μετά το τεστ ανοχής της γλυκόζης σε 448 ζεύγη μητέρας και βρέφους στις 24-30 εβδομάδες κύησης.

Ειδικότερα όλες οι μητέρες ήταν Καυκάσιες, το 49,3% ήταν πρωτότοκες, με μέση ηλικία $28,2 \pm 4,3$ έτη και $\Delta\text{Μ}\Sigma$ $25,45 \pm 5,7$ kg/m^2 , το 90,2% ανέφερε ότι ήταν μη καπνίστριες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μέση ηλικία κύησης κατά τη γέννηση ήταν $39,5 \pm 1,0$ εβδομάδες, το μέσο βάρος γέννησης ήταν 3.448 ± 428 g και το 52,7% των γεννήσεων ήταν άνδρες. Κατά την εγγραφή και βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, καμία από τις έγκυες γυναίκες δεν είχε διαβήτη προ κύησης που αξιολογήθηκε με γλυκαιμικό έλεγχο πρώτου τριμήνου (GCT και HbA_{1c}). Στο δεύτερο τρίμηνο 75-g OGTT, το μέσο επίπεδο γλυκόζης νηστείας ήταν $4,20 \pm 0,37$ mmol/L, η γλυκόζη 1 ώρας ήταν $7,11 \pm 1,61$ mmol/L και η γλυκόζη 2 ωρών ήταν $5,80 \pm 1,33$ mmol/L.

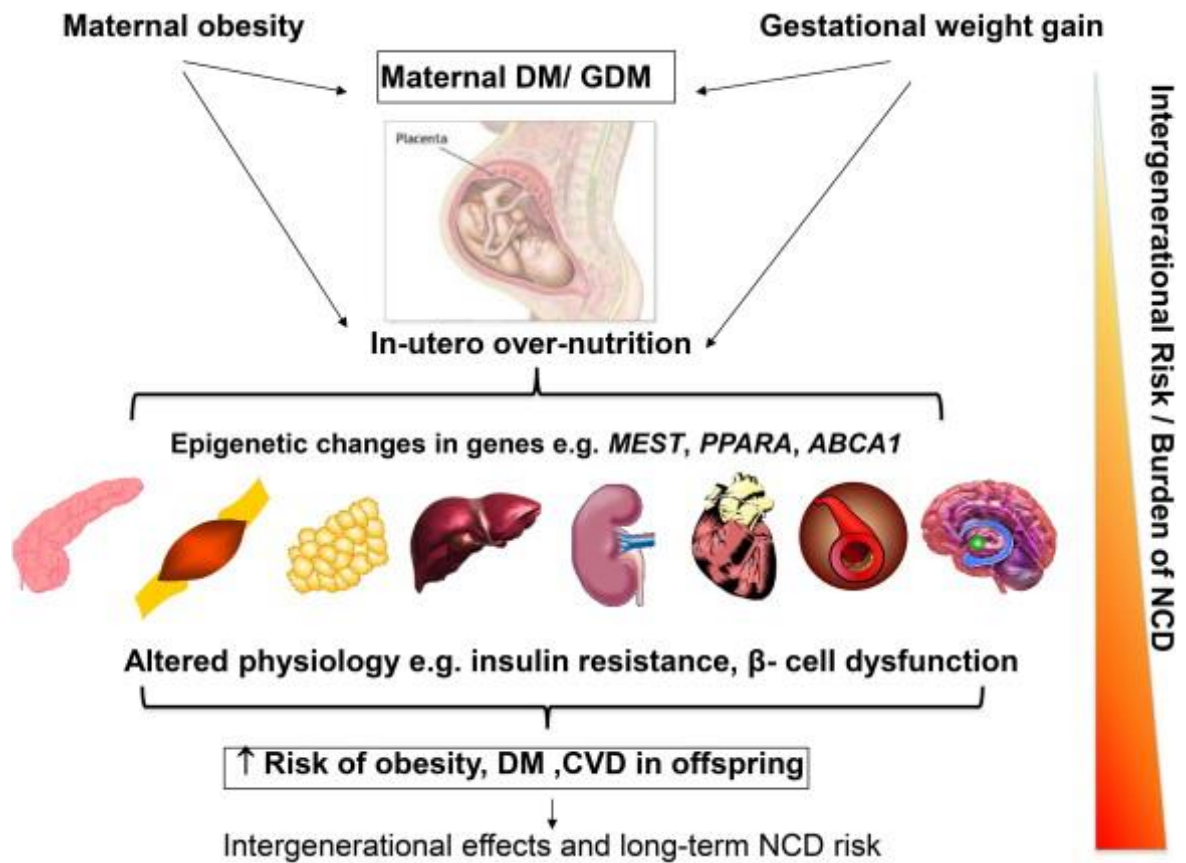
Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γλυκόζη του πλάσματος 2 ώρες μετά την δοκιμασία ανοχής σε γλυκόζη ήταν θετικά συνδεδεμένη με χαμηλότερη μεθυλίωση του DNA 4 θέσεων CpG εντός του γονιδίου της φωσφοδιεστεράσης 4b.

Τα χαμηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA στη μητρική πλευρά του πλακούντα συσχετίστηκαν με υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, σύμφωνα με τη Μέθοδο Αξιολόγησης Μοντέλου Ομοιόστασης (HOMA), κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. και υψηλότερα επίπεδα αδιπνεκτίνης στην κυκλοφορία του αίματος της εγκύου. Δεδομένων των ιδιοτήτων ευαισθητοποίησης της αδιπνεκτίνης στην ινσουλίνη, οι τελευταίες επιγενετικές τροποποιήσεις θα μπορούσαν να προκαλέσουν αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης στη μητέρα και στους απογόνους αργότερα στη ζωή.

Επιπλέον ανακάλυψαν ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά την φόρτιση με γλυκόζη σχετίζονται με μεγαλύτερη μεθυλίωση DNA του γονιδίου *TNFRSF1B*, το οποίο με τη σειρά του σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης, υποδηλώνοντας μια πιθανή κακή προσαρμογή του ρυθμιστικού συστήματος sTNFR2 επιτρέποντας έτσι μεγαλύτερη φλεγμονή στον πλακούντα.

Οι επιγονιδιωματικές τροποποιήσεις στα *TNFRSF1B* και *PDE4B* γονίδια που συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό στην έκφραση του πλακούντα και υποδηλώνουν ότι δρουν σε κοινές οδούς ως απόκριση στη μητρική γλυκόζη επηρεάζοντας τον ρόλο του TNF- α , μιας προφλεγμονώδους κυτοκίνης που σχετίζεται ευρέως με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη μεταβολική απορρύθμιση των απογόνων.

Αυτή μελέτη φέρει δυνατά σημεία και περιορισμούς. Τα δυνατά σημεία περιλαμβάνουν τον μελλοντικό σχεδιασμό, το σχετικά μεγάλο μέγεθος δείγματος, την προσεκτική συλλογή πλακούντα για μελέτες μεθυλίωσης και έκφρασης και τη χρήση της πιο πρόσφατης τεχνολογίας που καλύπτει >850.000 θέσεις CpG σε όλο το γονιδίωμα. Όσον αφορά τους περιορισμούς πρόκειται για ένα δείγμα πληθυσμού που αποτελείται από γυναίκες ευρωπαϊκής καταγωγής και δεν αφορά άλλες εθνότητες.



Εικόνα 17: Η έκθεση στο δυσμενές υπεργλυκαιμικό περιβάλλον της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε επιγενετικές αλλαγές σε γονίδια των απογόνων με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία μιας σειράς οργάνων και συστημάτων στους απογόνους.

Μια άλλη ομάδα ερευνητών εξέτασε την σύνδεση μεταξύ του ΣΔΚ και των επιγενετικών τροποποιήσεων στον μεταβολικό προγραμματισμό των απογόνων. Οι Hajj et al. ανέλυσαν δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου και χοριακών λαχνών (CVS) από νεογνά 88 μητέρων με διαιτητική αγωγή διαβήτη, 98 με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΚ και 65 χωρίς ΣΔΚ τα οποία συλλέχθηκαν από μαιευτήρες στις Δημοτικές Κλινικές, Moenchengladbach στη Γερμανία.

Παρατηρήθηκε ότι τα γονίδια *MEST* και *NR3C1* φέρουν χαμηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης και στους δύο ιστούς μεταξύ εγκύων με ΣΔΚ και χωρίς. Πιο συγκεκριμένα οι συγκρίσεις ανά ζεύγη αποκάλυψαν σημαντική διαφορά μεθυλίωσης του γονιδίου *MEST* μεταξύ της ομάδας με διαιτητική αγωγή διαβήτη και της ομάδας ελέγχου ($P = 3,71E-08$ για αίμα και $P = 3,60E-09$ για CVS)

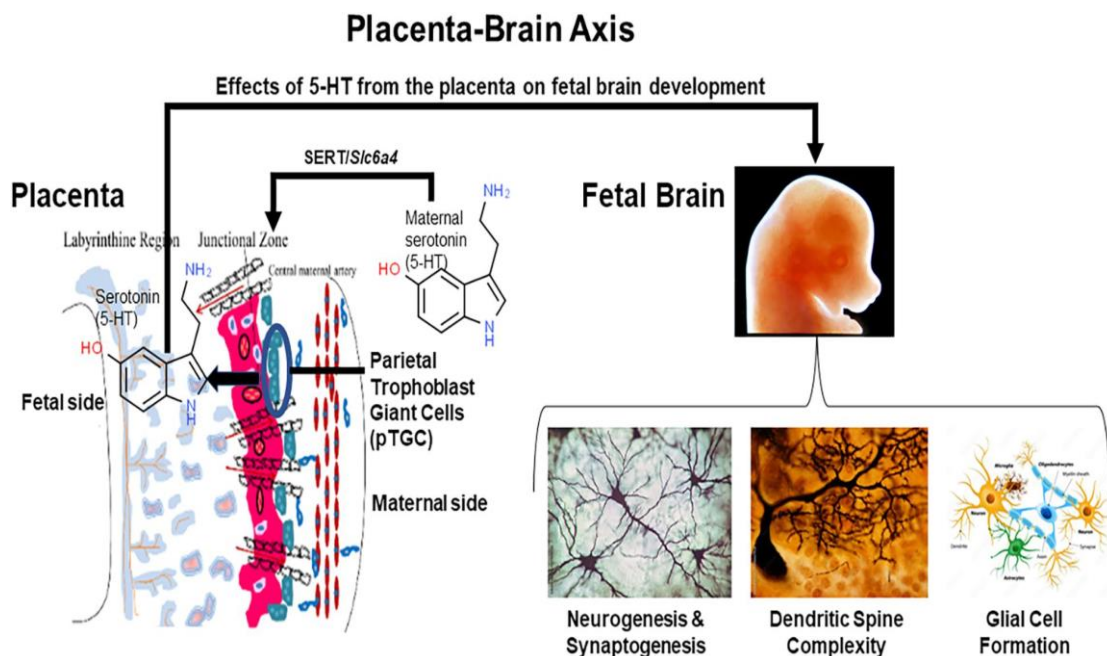
Επίσης ελήφθησαν δείγματα αίματος 37 παχύσαρκων ενηλίκων (10 άντρες και 27 γυναίκες) με ΔΜΣ $>35 \text{ kg/m}^2$ και 37 μάρτυρες αντιστοίχισης φύλου και ηλικίας με ΔΜΣ $<25 \text{ kg/m}^2$. Διαπιστώθηκε ότι η μεθυλίωση του γονιδίου *MEST* είναι σημαντικά χαμηλότερη στο αίμα των ενηλίκων με παχυσαρκία από ότι στους μάρτυρες κανονικού βάρους. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ενδομήτρια έκθεση στο ΣΔΚ έχει μόνιμες επιπτώσεις στο επιγονιδίωμα των απογόνων και ότι ο επιγενετικός προγραμματισμός του γονιδίου *MEST* μπορεί να συμβάλει στην προδιάθεση των ατόμων για παχυσαρκία αργότερα στη ζωή (102).

Η μεθυλίωση του DNA δεν είναι ο μοναδικός επιγενετικός μηχανισμός που εμπλέκεται στο ΣΔΚ, τα miRNAs έχουν επίσης διερευνηθεί ως πιθανοί μεσολαβητές επιγενετικών τροποποιήσεων. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μητρική υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα την μεταφορά γλυκόζης από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω της εμβρυϊκής πλακουντιακής κυκλοφορίας, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη μικρο- και μακροκυκλοφορία του εμβρύου, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης έχει προταθεί ότι προκαλεί επιγενετικές αλλαγές που επηρεάζουν αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Έχει αποδειχθεί σε δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα ενδοθηλιακών κυττάρων ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (HUVEC), που ελήφθησαν από εγκυμοσύνες με ΣΔΚ, ότι η υψηλή γλυκόζη προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενός μηχανισμού που προκαλείται από την αύξηση της έκφρασης του miRNA-101 και την μειωμένη έκφραση του ενισχυτή της μεθυλ τρανσφεράσης ιστόνης του zester homolog-2 (EZH2-β), που μειώνει την τριμεθυλίωση της λυσίνης 27 στην ιστόνη 3 . Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι η αναστολή του miRNA-101 αποκαθιστά τη λειτουργία των κυττάρων και αυξάνει την έκφραση του EZH2-β μαζί με την ευνοϊκή επιβίωση των κυττάρων. Επομένως, μια αλλαγμένη αναλογία miRNA-101/EZH2-β θα μπορούσε να οδηγήσει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στο ΣΔΚ αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων μακροπρόθεσμα (103).

Τα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα στοιχεία δείχνουν ότι η σεροτονίνη η οποία υπάρχει τόσο στον πλακούντα όσο και στον εγκέφαλο επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος. Σύμφωνα με την υπόθεση των Song et al. ο ΣΔΚ επηρεάζει την μεθυλίωση γονιδίου μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4) και του γονιδίου υποδοχέα σεροτονίνης (HTR2A). Στην έρευνα αυτή συμπεριελήφθησαν 90 έγκυες εκ των οποίων οι 30 είχαν ΣΔΚ και οι 60 ήταν η ομάδα ελέγχου. Αναλύθηκαν 10 θέσεις CpG εντός των περιοχών SLC6A4 και HTR2A. Η μέση μεθυλίωση DNA του SLC6A4 του πλακούντα ήταν υψηλότερη στην ομάδα με ΣΔΚ από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (2,29 έναντι 1,16%, $p < 0,001$).

Η μεθυλίωση του γονιδίου μεταφορέα σεροτονίνης έδειξε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα της μητέρας και του βάρους των νεογνών κατά τη γέννηση ενώ υπήρξε αρνητική συσχέτιση με την περίμετρο κεφαλής του νεογνού. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η επιγενετική τροποποίηση του συστήματος σεροτονίνης του πλακούντα μπορεί να συνδέεται με μελλοντική νευροαναπτυξιακή έκπτωση στους απογόνους (104).



Εικόνα 18: Ο άξονας πλακούντα-εγκεφάλου και οι επιδράσεις του 5-HT του πλακούντα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου

Πηγή: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.723656/full>

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών όπως σχιζοφρένεια, αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές στην συμπεριφορά και κατάθλιψη. Οι πιθανοί μηχανισμοί που διέπουν την παρατηρούμενη συσχέτιση περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες και την εμβρυϊκή υποξία (105).

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών σωμάτων (ROS). Σε υπερβολικές ποσότητες, τα ROS αντιδρούν με μόρια ιστού, οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες. Η δημιουργία ROS είναι γνωστό ότι προκαλεί επιγενετικές αλλαγές στο γενετικό υλικό. Συνεπώς στα έμβρυα, το οξειδωτικό στρες μπορεί να βλάψει το DNA όλων των τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή η βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές βλάβες, συμπεριλαμβανομένων ψυχιατρικών διαταραχών. Στη μελέτη του 2019, οι Wang et al απέδειξαν ότι η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε παραγωγή ROS, οξειδωτικό στρες και βλάβη στον νευρικό σωλήνα και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί τις οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στο θάνατο των μιτοχονδρίων, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή υποξία, να βλάψει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και να οδηγήσει αργότερα σε ψυχιατρικές διαταραχές στους απογόνους.

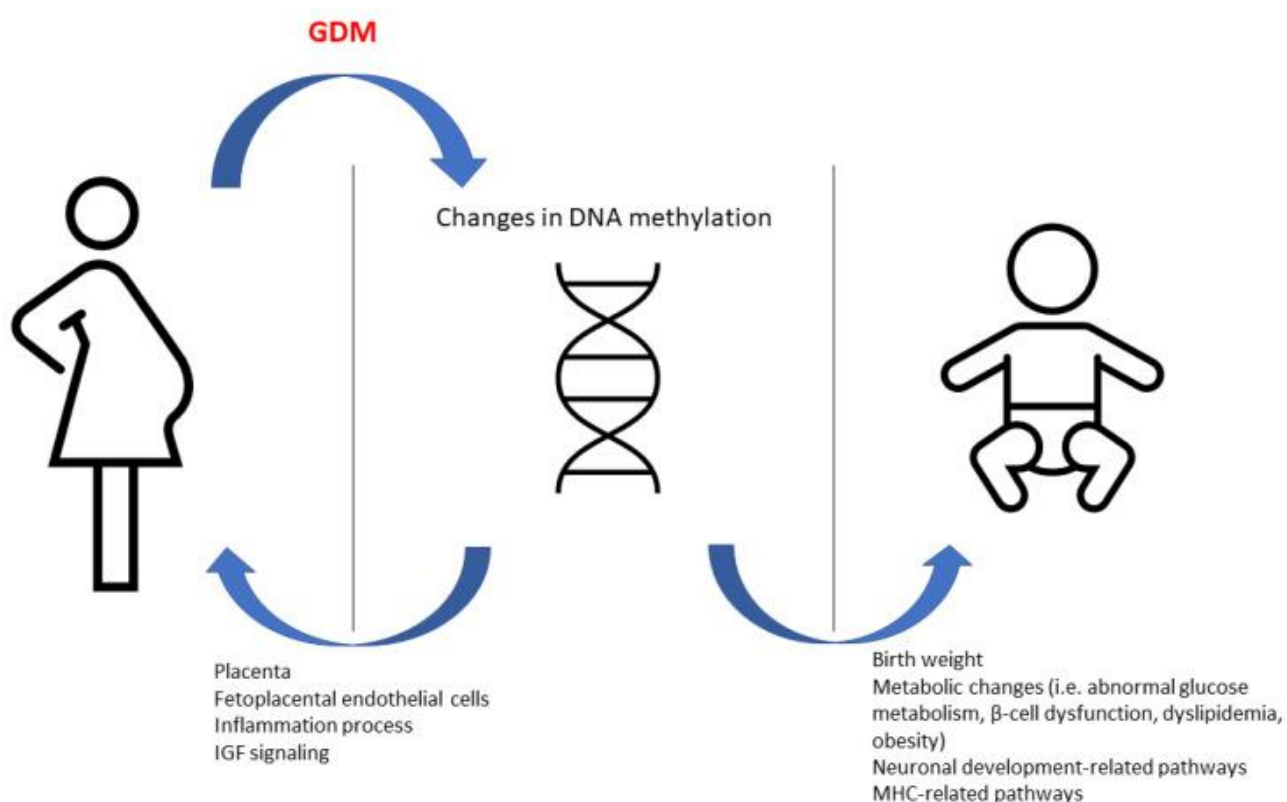
Επιπλέον ο αυξημένος ΔΜΣ της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί επίσης να σχετίζεται με ψυχιατρικές διαταραχές μέσω των φλεγμονωδών διεργασιών που συμβαίνουν στη μήτρα λόγω των λιποτοξικών επιδράσεων που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος.

Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης διερεύνησε την σχέση μεταξύ του μητρικού διαβήτη που διαγνώστηκε πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών στους απογόνους κατά τις πρώτες 4 δεκαετίες της ζωής. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από πολλά εθνικά ιατρικά και διοικητικά μητρώα της Δανίας καταγράφοντας 2.413.335 γεννήσεις ζώντων γεννήσεων από το 1978 έως το 2016. Συνολικά 56.206 νεογνά εκτέθηκαν σε ενδομήτριο δυσγλυκαιμικό περιβάλλον, πιο συγκεκριμένα 22.614 νεογνά μητέρων με ΣΔ τύπου 1, 6.713 νεογνά μητέρων με ΣΔ τύπου 2 και 26.879 νεογνά μητέρων με ΣΔΚ.

Οι απόγονοι που γεννήθηκαν από μητέρες με οποιαδήποτε μορφή διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οποιαδήποτε ψυχιατρική διαταραχή (HR, 1,15; 95% CI, 1,10-1,20), σχιζοφρένεια (HR, 1,55; 95% CI, 1,15-2,08), αγχώδεις διαταραχές (HR, 1,22; 95% CI, 1,09-1,36), διανοητικές αναπηρίες (HR, 1,29; 95% CI, 1,11-1,50), αναπτυξιακές διαταραχές (HR, 1,16; 95% CI, 1,03-1,30) και διαταραχές συμπεριφοράς (HR, 1,17; 95% CI, 1,08-1,27) σε σύγκριση με απογόνους που γεννήθηκαν από μητέρες χωρίς διάγνωση διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ωστόσο στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του μητρικού διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης συναισθηματικών διαταραχών, κατάχρησης ουσιών και ανάπτυξης διατροφικών διαταραχών. Είναι γεγονός ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στις διαταραχές της διάθεσης, όπως η σοβαρή κατάθλιψη σε όλη τη ζωή. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι το περιβάλλον μπορεί να παίζει μεγαλύτερο ρόλο από τον εμβρυϊκό προγραμματισμό για ορισμένες ψυχιατρικές διαταραχές. Επιπλέον ίσως η χρήση ουσιών, οι διαταραχές της διάθεσης και οι διατροφικές διαταραχές συνδέονται κυρίως με κοινωνικοπολιτιστικούς παράγοντες (π.χ. πίεση από συνομηλίκους και κοινωνικούς κανόνες)

Η πλήρης κατανόηση των επιγενετικών αλλαγών που συνοδεύουν τον διαβήτη κύησης, λόγω της αναστρέψιμης φύσης τους, μπορεί να μας επιτρέψει να αποφύγουμε τις ανεπιθύμητες συνέπειές τους (106).



Εικόνα 19: Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης- Μεθυλίωση- Μελλοντικά προβλήματα υγείας απογόνων.

Πηγή: doi:10.3390/ijms22147649

3.3 Στρατηγικές προφύλαξης των επιγενετικών επιβαρύνσεων στους απογόνους.

Οι επιγενετικές αλλαγές είναι τροποποιήσιμες, και το γεγονός αυτό αποτελεί μια ευκαιρία για μείωση της διαγενεακής κληρονομικότητας και της δυσμενούς τάσης ανάπτυξης μεταβολικών νοσημάτων στους απογόνους.

Η περί την σύλληψη περίοδος, η ενδομήτρια και μεταγεννητική ζωή αποτελούν κρίσιμες χρονικές περιόδους ενώ φαίνεται ότι είναι ευαίσθητες στον εμβρυικό προγραμματισμό. Συνεπώς είναι σημαντική η ενημέρωση και η εκπαίδευση, των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και ειδικότερα των εγκύων σχετικά με τις αλλαγές που πρέπει να εντάξουν στην καθημερινότητα τους με στόχο την διασφάλιση της μελλοντικής υγείας των νεογνών τους.

Σύμφωνα με μελέτες η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή αποτελούν ισχυρούς επιγενετικούς τροποποιητές υποδηλώνοντας ότι η εφαρμογή τους κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να βελτιώσει την μεταβολική υγεία των απογόνων επιδρώντας στο γενετικό τους υλικό (107).

Πιο συγκεκριμένα οι Brown et al. μελέτησαν το περιγεννητικό αποτέλεσμα μετά από τον συνδυασμό σωματικής δραστηριότητας και διατροφής εγκύων με ΣΔΚ. Παρατηρήθηκε στα νεογνά, πως οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο LGA (RR 0,60, 95% CI 0,50, 0,7), μείωση μακροσωμίας (RR 0,64, 95% CI 0,48, 0,87), χαμηλότερο βάρος γέννησης (-109,64g, 95% CI -149,77, -69,51) και μειωμένη νεογνική λιπώδη μάζα (-37,30 g, 95% CI -63,97, -10,63), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (108).

Επιπρόσθετα αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και η σωματική δραστηριότητα του πατέρα πριν από τη σύλληψη φάνηκε ότι βελτιώνει την ανοχή των υδατανθράκων στους απογόνους (109).

Όσον αφορά την μεταγεννητική ζωή, τα πρώτα δύο χρόνια είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη του νεογνού και καθορίζουν την μελλοντική του υγεία ως ενήλικά. Η διατροφή, ειδικά το μητρικό γάλα, παίζει καθοριστικό ρόλο στον μεταβολικό προγραμματισμό κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο. Το μητρικό γάλα, ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων χωρίς να αλλάζει τη νουκλεοτιδική αλληλουχία του DNA, τροποποιώντας τον φαινότυπο, ακόμη και αν υπάρχει γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη ασθενειών (110) (111).

Δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας ενώ όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα της γαλουχίας, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν από μελέτες κηρήσεων που επιπλέκοταν με ΣΔΚ. Τα παιδιά που εκτέθηκαν σε ενδομήτριο υπεργλυκαιμικό περιβάλλον, και τα οποία θήλασαν κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να είναι υπέρβαρα σε σύγκριση με εκείνα που τρέφονταν με φόρμουλα (112).

Τα οφέλη του θηλασμού για την υγεία οφείλονται στη μοναδική σύνθεση του μητρικού γάλακτος, το οποίο, εκτός από την περιεκτικότητα σε μακροθρεπτικά συστατικά (π.χ. ολιγοσακχαρίτες), ταιριάζει απόλυτα με τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου βρέφους, καθώς περιέχει αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης (111) (112).

Παράρτημα εικόνων

Εικόνα 1	Περιγεννητικές επιπλοκές του ΣΔΚ
Εικόνα 2	Διαγνωστικές τεχνικές του ΣΔΚ
Εικόνα 3	Αυτομέτρηση επιπέδων σακχάρου
Εικόνα 4	Διαθέσιμες μορφές ινσουλίνης και εγκυμοσύνη
Εικόνα 5	Κριτήρια δοσολογίας ινσουλίνης στην εγκυμοσύνη
Εικόνα 6	Στρατηγικές γλυκαιμικού ελέγχου μετά από προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.
Εικόνα 7	Αντιδιαβητικά από το στόμα και ινσουλίνη
Εικόνα 8	Μακροχρόνια παρακολούθηση κύσεων επιπλεγμένων με ΣΔΚ
Εικόνα 9	Επιγενετικές τροποποιήσεις στην πρώιμη παιδική ηλικία
Εικόνα 10	Γενετικές - επιγενετικές αλλαγές και καρκίνος
Εικόνα 11	Επιγενετικές τροποποιήσεις που σχετίζονται με παρεμβάσεις άσκησης
Εικόνα 12	Μηχανισμός μεθυλίωσης DNA
Εικόνα 13	Σχηματική αναπαράσταση τροποποιήσεων ιστόνης
Εικόνα 14	Σχηματική απεικόνιση του συστήματος ανατροφοδότησης miRNAs-επιγενετικής
Εικόνα 15	Εμβρυϊκός προγραμματισμός και επιγενετική
Εικόνα 16	Εμβρυϊκός προγραμματισμός
Εικόνα 17	Η έκθεση στο δυσμενές υπεργλυκαιμικό περιβάλλον της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε επιγενετικές αλλαγές σε γονίδια των απογόνων με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία μιας σειράς οργάνων και συστημάτων στους απογόνους.
Εικόνα 18	Ο άξονας πλακούντα-εγκεφάλου και οι επιδράσεις του 5-HT του πλακούντα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου
Εικόνα 19	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης- Μεθυλίωση- Μελλοντικά προβλήματα υγείας απογόνων

Βιβλιογραφικές αναφορές

- 1) World J Diabetes 2016 January 10;DOI: 10.4239/wjd.v7.i1.1 7(1): 1-7 ISSN 1948-9358 (online)
- 2) The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin) *Diabetologia* (1989) 32:625
- 3) Dunn, Peter M. “James Matthews Duncan (1826–90) and the Dynamics of Labor.” *Archives of Disease in Childhood* 76 (1997): 140–2
- 4) Mishra S, Rao CR, Shetty A. Trends in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Scientifics* (Cairo). 2016;2016:5489015. doi:10.1155/2016/5489015
- 5) David McIntyre, Patrick Catalano, Cuilin Zhang, Gernot Desoye, Elisabeth R Mathiesen, Damm. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* Jul 11;5(1):47doi: 10.1038/s41572-019-0098-8
- 6) International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
- 7) Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. Published 2018 Oct 26. doi:10.3390/ijms19113342
- 8) Pascual ZN, Langaker *Physiology, Pregnancy* May 19, 2022.
- 9) Parrettini S., Caroli A., Elisabetta T., 1 Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes REVIEW article *Front. Endocrinol.*, 30 November 2020 <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>
- 10) Rassie KL, Giri R, Melder A, Joham A, Mousa A, Teede HJ. Lactogenic hormones in relation to maternal metabolic health in pregnancy and postpartum: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(2):e055257. Published 2022 Feb 21. doi:10.1136/bmjopen-2021-055257
- 11) Sweeting A., Wong J., Murphy H., Ross G. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 5, October 2022, Pages 763–793, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- 12) Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, [...], and Mark H VickersV The pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus nt. *J. Mol. Sci*. 2018, 19, 3342 doi:10.3390/ijms19113342
- 13) Homko C., Sivan E., Chen X., Reece E.A., Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. MeTable*. 2001;86:568–573. doi: 10.1210/jc.86.2.568.
- 14) Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1314-1319
- 15) Arianne Sweeting, Jencia Wong, [...], and Glynis P Ross A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus 2020
- 16) Gardner A., Champion M., Battarbee A.: Exploring racial/ethnic groups at risk for gestational diabetes mellitus: genetic differences or effects of racism? DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1015> VOLUME 226, ISSUE 1, SUPPLEMENT, S616-S617, JANUARY 01, 2022
- 17) Chamberlain C, McNamara B, Williams ED, et al. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(4):241-256.
- 18) Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-1097.

- 19) C.A. Carreno, R.G. Clifton, J.C. Hauth, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women *Obstet Gynecol*, 119 (6) (2012), pp. 1227-1233
- 20) Burden, risk factors and outcomes associated with gestational diabetes in a population-based cohort of pregnant women from North India Burden, risk factors and outcomes associated with gestational diabetes in a population-based cohort of pregnant women from North India Bahl et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2022) 22:32 <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04389-5>
- 21) Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):983-990.
- 22) Young Mi Jung, Gyu Chul Oh, Eunjin Noh, Hae-Young Lee, Min-Jeong Oh, Joong Shin Park, Jong Kwan Jun, Seung Mi Lee & Geum Joon Cho Pre-pregnancy blood pressure and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study Published: 19 March 2022 *BMC Pregnancy and Childbirth* volume 22, Article number: 226 (2022)
- 23) Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): long-term metabolic consequences. *Metabolism* 2018;86:33–43.
- 24)) Anghebem-Oliveira M.I., Martins B.R., Alberton D., de Ramos E.A.S., Picheth G., de Rego F.G.M. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017;61:238–248. doi: 10.1590/2359-3997000000258.
- 25) The Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- 26) Edgardo Abalos, Cristina Cuesta, Ana L Grosso, Doris Chou, Lale Say Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2013 Sep;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
- 27) Makrina D Savvidou, Lut Geerts, Kypros H Nicolaides. 2002 Jan; Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus *Am J Obstet Gynecol* 186(1):84-8 doi: 10.1067/mob.2002.119111.28)
- 28) Jamie Habib Earlier Diagnosis of Gestational Diabetes Is Linked to Preterm Birth May 13, 2014
- 29) Marschalek J, Farr A, Kiss H, et al. Risk of Vaginal Infections at Early Gestation in Patients with Diabetic Conditions during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155182. Published 2016 May 11. doi:10.1371/journal.pone.0155182
- 30) Wenrui Ye, Cong Luo., Jing Huang., Chenglong Li., Zhixiong Liu., Fangkun Liu. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2022; 377 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946> (Published 25 May 2022)
- 31) Tasmin, S., Auny, F.M., Hassan, Y. et al. Antenatal depression among women with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Reprod Health* 19, 71 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01374-1>
- 32) Vounzoulaki E., Kamlesh K., C Abner S., K Tan B., Davies M., Clare L Gillies, Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1361 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1361>
- 33) Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369:m1361.
- 34) Tobias DK, Stuart JJ, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US Women. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1735-1742.

- 35) Arianne Sweeting, Jencia Wong, Helen R Murphy, Glynis P Ross A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 5, October 2022 Pages 767-793, <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- 36) Nahavandi S, Price S, Sumithran P, Ekinici EI. Exploration of the shared pathophysiological mechanisms of gestational diabetes and large for gestational age offspring. *World J Diabetes*. 2019;10(6):333-340. doi:10.4239/wjd.v10.i6.333
- 37) Elizabeth Vargas, Neena V. Joy, Maria Alicia Carrillo Sepulveda *Biochemistry, Insulin Metabolic Effects In: StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Sep 26.
- 38) Arianne Sweeting, Jencia Wong, Helen R Murphy, Glynis P Ross A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 5, October 2022, Pages 763–793, <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- 39) Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM. Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. *Children (Basel)*. 2021;8(4):281. Published 2021 Apr 6. doi:10.3390/children8040281
- 40) Lowell., Lowe LP, Kuang A, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019;62(4):598-610.
- 41) Yongfu Yu Onyebuchi A Arah, Zeyan Liew Sven Cantini's Jørn Olsen Henrik Toft Sørensen, Guoyou Qin, Jiong Li Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up *BMJ* 2019 Dec 4;367:l6398. doi: 10.1136/bmj.l6398
- 42) Jennifer Rowland & Claire A. Wilson The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis Published: 04 March 2021
- 43) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–200
- 44) Hellenic Diabetes Association Guidelines 2022
- 45) American Diabetes Association 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020 *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S183-SS92.
- 46) Rasmussen KM, Yaktine AL, eds.; Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. National Academies Press; 2009.
- 47) Dipla, K.; Zafeiridis, A.; Mintziori, G.; Boutou, A.K.; Goulis, D.G.; Hackney, A.C. Exercise as a Therapeutic Intervention in Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrines* 2021, 2, 65–78. <https://doi.org/10.3390/endocrines202000>
- 48) Zhao Huifen, Zhao Meijing, Huang Huibin, Liu Chunhong, Huang Fengfeng, Zhang Yaping effects of moderate-intensity resistance exercise on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial Volume 36, Issue 5, May 2022, 108186 <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108186>
- 49) Makarios Eleftheriades, Christos Chatzakis, Eftychia Papachatzopoulou, Vassilis Papadopoulos, Irene Lambrinou, Konstantinos Dinas, George Chrousos, Alexandros Sotiriadis Prediction of insulin treatment in women with gestational diabetes mellitus Published: 02 October 2021
- 50) Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents *Semin Perinatol*. 2014;38(8):508-51.
- 51) Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada: Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325

- 52) American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl.1):S137-S143. DOI: 10.2337/dc18-S013
- 53) Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: A randomized trial of insulin Aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007;30:771-776
- 54) Pooransari P, Ebrahimi A, Mirzamoradi M, Ketabdar M. A Comparison of the Efficacy of Insulin Aspart and Regular Insulin for Managing Gestational Diabetes and their Effects on Delivery Outcomes. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2021; 9(1): 2565-2572. DOI: 10.22038/jmrh.2020.49287.1613
- 55) European Medicines Agency. European Medicines Agency. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Accessed: November 2, 2018]
- 56) American Diabetes Association *Diabetes Spectr* .2016 May; 29(2): 92–97 doi: 10.2337/diaspect.29.2.92
- 57) American College of Obstetricians and Gynecologists Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation
- 58) Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Coordinators of World Association of Perinatal Medicine Prematurity Working Group. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med*. 2008;36:191–6
- 59) Ramírez-Torres MA, Pérez-Monter SE, Espino y Sosa S, Ibarguengoitia-Ochoa F. Effect of betamethasone in blood glucose levels in pregnant diabetic women at risk of preterm birth. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79:565–71.
- 60) Montserrat Balsells , Apolonia García-Patterson Ivan Solà Marta Roque Ignasi Gich , Rosa Corcoy Glipalarnides, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis PMID: 25609400 PMCID: PMC4301599 DOI: 10.1136/bmj.h102 *BMJ*. 2015 Jan 21;350:h102. doi: 10.1136/bmj.h102.
- 61) Janet A Rowan , William M Hague, Wanzhen Gao, Malcolm R Battin, M Peter Moore, MiG Trial Investigators Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes 2008 May 8;358(19):2003 DOI: 10.1056/NEJMoa0707193
- 62) Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis *BMJ* 2015; 350 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h102> (Published 21 January 2015)
- 63) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Practice bulletin on gestational diabetes mellitus, interim update (2018)
- 64) <https://hsog.gr/>
- 65) John L. Kitzmiller, MD; Leona Dang-Kilduff, RN, CDE; M. Mark Taslimi, MD Gestational Diabetes After Delivery: Short-term management and long-term risks JULY 01 2007 <https://doi.org/10.2337/dc07-s221>
- 66) Azami M, Badfar G, Soleymani A, Rahmati S. The association between gestational diabetes and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr*. 2019;149:147–55.
- 67) Wang Z, Liu J, Shuai H, Cai Z, Fu X, Liu Y, et al. Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Transl Psychiatry*.
-

- 68) Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster JY, Bruyere O. Consequences of maternal postpartum depression: a systematic review of maternal and infant outcomes. *Women's Health (Lond)*. 2019;15:1745506519844044
- 69) ERICA P. GUNDERSON, Breastfeeding After Gestational Diabetes Pregnancy *DIABETES CARE*, VOLUME 30, SUPPLEMENT 2, JULY 2007
- 70) Tarrant M., Chooniedass R., Heidi S., Katie Del Buono, Masina S. Breastfeeding and Postpartum Glucose Regulation Among Women With Prior Gestational Diabetes: A Systematic Review *2020 Nov*;36(4):723-738 doi: 10.1177/0890334420950259. Epub 2020 Sep 2.
- 71) Merja K. Laine, Hannu Kautiainen Mika Gissler, Pirjo Pennanen and Johan G. Eriksson Impact of gestational diabetes mellitus on the duration of breastfeeding in primiparous women: an observational cohort study Laine et al. *International Breastfeeding Journal* (2021) 16:19 <https://doi.org/10.1186/s13006-021-00369-1>
- 72) Donath SM, Amir LH: Does maternal obesity adversely affect breastfeeding initiation and duration? *Breastfeed Rev* 8:29–33, 200
- 73) Agarwal M.M., Boulvain M., Coetzee E., Colagiuri S., Falavigna M., Hod M., Meltzer S., Metzger B., Omori Y., Rasa I., et al. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014;103:341–363. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012
- 74) Kim SY, England L, Wilson HG, et al. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*. 2010;100:1047–1052. doi: 10.2105/AJPH.2009.172890.
- 75) Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1164–1170. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69473-7
- 76) Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Sotowski M, Szydełko-Gorzakowicz M. Nutrition as Prevention Factor of Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):3787. Published 2021 Oct 26. doi:10.3390/nu13113787
- 77) Koivusalo S.B., Rönö K., Klemetti M., Roine R.P., Lindström J., Erkkola M., Kaaja R.J., Pöyhönen-Alho M., Tiitinen A., Huvinen H., et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL) *Diabetes Care*. 2015;39:24–30. doi: 10.2337/dc15-0511.
- 78) Wilk M, Surowiec P, Matejko B, et al. Diabetes Management Delivery and Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus during the First Wave of the 2020 COVID-19 Pandemic: A Single-Reference Center Report. *J Diabetes Res*. 2021;2021:5515902. Published 2021 Jul 3. doi:10.1155/2021/5515902
- 79) Moradi F., Ghadiri-Anari A., Enjzab B. COVID-19 and self-care strategies for women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1535–1539. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.004.
- 80) Murphy H. R. Managing diabetes in pregnancy before, during, and after COVID-19. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020;22(6):454–461. doi: 10.1089/dia.2020.0223
- 81) Mirsky, Elizabeth, Mastronardi, Alicia MPH; Paudel, Alissa M., Young, Megan Lacy Zite, Nikki, Maples, Jill M. Comparison of the Prevalence of Gestational Diabetes Pre-COVID-19 Pandemic Versus During COVID-19 [A196] *Obstetrics & Gynecology*: May 2022 - Volume 139 - Issue - p 57S doi: 10.1097/01.AOG.0000826060.00417.e4
- 82) Shen, L., Li, C., Wang, Z. *et al.* Early-life exposure to severe famine is associated with higher methylation level in the *IGF2* gene and higher total cholesterol in late adulthood: the Genomic Research of the Chinese Famine (GRECF) study. *Clin Epigenet* **11**, 88 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0676-3>

- 83) Rauschert S, Melton PE, Burdge G, Craig JM, Godfrey KM, Holbrook JD, Lillycrop K, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Pennell C and Huang R-C (2019) Maternal Smoking During Pregnancy Induces Persistent Epigenetic Changes Into Adolescence, Independent of Postnatal Smoke Exposure and Is Associated With Cardiometabolic Risk. *Front. Genet.* 10:770. doi: 10.3389/fgene.2019.00770
- 84) Cheng Z, Su J, Zhang K, Jiang H, Li B. Epigenetic Mechanism of Early Life Stress-Induced Depression: Focus on the Neurotransmitter Systems. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:929732. Published 2022 Jul 5. doi:10.3389/fcell.2022.929732
- 85) Menon, A.; Abd-Aziz, N.; Khalid, K.; Poh, C.L.; Naidu, R. miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>
- 86) Esteller, M. (2011). Epigenetic changes in cancer. *F1000 Biology Reports*, 3, 9. <http://doi.org/10.3410/B3-9>
- 87) Jeffries, M. A., & Sawalha, A. H. (2015). Autoimmune disease in the epigenetic era: how has epigenetics changed our understanding of disease and how can we expect the field to evolve? *Expert Review of Clinical Immunology*, 11(1), 45–58. <http://doi.org/10.1586/1744666X.2015.994507>
- 88) Mazzone R., Zwergel C., Artico M., Taurone, Ralli M. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders Mazzone et al. *Clinical Epigenetics* (2019) 11:34 <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0632-2>
- 89) Barrón-Cabrera E, Ramos-Lopez O, González-Becerra K, et al. Epigenetic Modifications as Outcomes of Exercise Interventions Related to Specific Metabolic Alterations: A Systematic Review. *Lifestyle Genome.* 2019;12(1-6):25-44. doi:10.1159/000503289
- 90) Plaza-Diaz, J.; Izquierdo, D.; Torres-Martos, Á.; Baig, A.T.; Aguilera, C.M.; Ruiz-Ojeda, F.J. Impact of Physical Activity and Exercise on the Epigenome in Skeletal Muscle and Effects on Systemic Metabolism. *Biomedicines* 2022, 10, 126. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010126>
- 91) Moore, L.D.; Le, T.; Fan, G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013, 38, 23–3892)
- 92) Nora M. Al Aboud., Connor Tupper., Ishwarlal Jialal., Genetics, Epigenetic Mechanism August 8, 2022
- 93) Yao Q., Chen Y., Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation *Current Opinion in Chemical Biology* 2019, 51:11–17
- 94) Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016;1:15004. Published 2016 Jan 28. doi:10.1038/sigtrans.2015.4
- 95) Madhu, S., Raizada N :Genetics of Gestational Diabetes Mellitus –Indian Journal of Endocrinology and Metabolism: Mar–Apr 2022 - Volume 26 - Issue 2 - p 95-97doi: 10.4103/2230-8210.346624
- 96) Valencia-Ortega J, Saucedo R, Sánchez-Rodríguez MA, Cruz-Durán JG, Martínez EGR. Epigenetic Alterations Related to Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9462. Published 2021 Aug 31. doi:10.3390/ijms22179462
- 97) Daniela Zuccarello, Ugo Sorrentino, Valeria Brasson, Loris Marin, Chiara Piccolo, Antonio Capalbo, Alessandra Andrisani & Matteo Cassina Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code Published: 17 March 2022
- 98) Öztürk HNO, Türker PF. Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood ? . *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(6):473-483. doi:10.5468/ogs.21154
- 99) Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield CA. The relation of small head circumference and thinness at birth, to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ.* 1993;306: 422-426

- 100) Andrea G. Edlow, Maternal Metabolic Disease and Offspring Neurodevelopment—An Evolving Public Health Crisis *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2129674. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.2967
- 101) Cardenas A, Gagnè-Quellet V, Allard C, Brisson D, Perron P, Bouchard L, et al. Placental DNA methylation adaptation to maternal glycemic response in pregnancy. *Diabetes* (2018) 67:1673–83. doi: 10.2337/db18-0123 <https://doi.org/10.14814/phy2.14287>
- 102) El Hajj N, Plishka G, Schneider E, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2013;62(4):1320-1328. doi:10.2337/db12-0289
- 103) Ormazabal V., Soumyalekshmi N., Flavio C., H. David Mci and Carlos S., The link between gestational diabetes and cardiovascular diseases: potential role of extracellular vesicles Ormazabal et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:174 <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01597-3>
- 104) Song JY, Lee KE, Byeon EJ, Choi J, Kim SJ, Shin JE. Maternal Gestational Diabetes Influences DNA Methylation in the Serotonin System in the Human Placenta. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1869. Published 2022 Nov 13. doi:10.3390/life12111869
- 105) Raquel N., Avelar S., Liew Z., Vested A., Toft S., Li J. Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Psychiatric Disorders in Offspring During the First 4 Decades of Life in a Population-Based Danish Birth Cohort *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128005. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28005
- 106) Dłuski DF, Wolińska E, Skrzypczak M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7649. Published 2021 Jul 17. doi:10.3390/ijms22147649
- 107) Rasmussen L, Knorr S, Antoniussen CS, et al. The Impact of Lifestyle, Diet and Physical Activity on Epigenetic Changes in the Offspring—A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(8):2821. Published 2021 Aug 17. doi:10.3390/nu13082821
- 108) Mitanchez D, Ciangura C, Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020;12(2):353. Published 2020 Jan 29. doi:10.3390/nu12020353
- 109) Axsom| Jessie E., Libonati Joseph R. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: A systematic review 23 November 2019
- 110) Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014;6(4):1711-1724. Published 2014 Apr 24. doi:10.3390/nu6041711
- 111) Antonakou Angeliki The epigenetic effects of breast milk and the association of its nutritional content with maternal diet. Implications for midwifery practice *Eur J Midwifery* 2018;2(October):13 <https://doi.org/10.18332/ejm/97552>
- 112) Słupecka-Ziemilska M, Wychowański P, Puzianowska-Kuznicka M. Gestational Diabetes Mellitus Affects Offspring's Epigenome. Is There a Way to Reduce the Negative Consequences? *Nutrients*. 2020;12(9):2792. Published 2020 Sep 11. doi:10.3390/nu120927

