

## Ο ρόλος της ρυθμίσεως της γλυκαιμίας στην πρόληψη συγγενών ανωμαλιών

Δημ. Θ. Καραμήτσος

### Περίληψη

Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση εξετάζεται ο ρόλος της ρυθμίσεως του διαβήτη στην πρόληψη συγγενών ανωμαλιών. Καίτοι δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία, η πλειονότητα των ερευνητών αναφέρει έως και τριπλάσια αύξηση των συγγενών ανωμαλιών σε βρέφη που γεννήθηκαν από διαβητικές γυναίκες συγκριτικά με βρέφη από μη διαβητικές γυναίκες. Αν και έχουν εκφραστεί αμφιβολίες για τη βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας –πλην της μεγαλοσωμίας– στη διάπλαση του εμβρύου, από τις περισσότερες μελέτες προκύπτει ότι η υπεργλυκαιμία της εγκύου στο στάδιο της οργανογένεσης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών. Ο πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου ασκείται αυτή η δράση της υπεργλυκαιμίας είναι το εξ αυτής προκαλούμενο οξειδωτικό στρες το οποίο προκαλεί μείωση της μυοϊνσοσιτόλης.

Παρά τη βελτίωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, τα νεογνά των διαβητικών μητέρων εξακολουθούν να εμφανίζουν ακόμη περισσότερους θανάτους, οι οποίοι οφείλονται κυρίως σε συγγενείς ανωμαλίες σε σύγκριση με νεογνά από μη διαβητικές γυναίκες. Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση θα εξεταστεί ο ρόλος της ρυθμίσεως του διαβήτη στην πρόληψη συγγενών ανωμαλιών. Στο σημείο αυτό, όμως, είναι αναγκαίο να παρουσιαστεί μια ακριβής ταξινόμηση και ονοματολογία για το υπό εξέταση θέμα.

Διακρίνονται οι εξής δυο κατηγορίες ΣΔ σε σχέση με την εγκυμοσύνη:

α. ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2 ή MODY με διάγνωση πριν από τη σύλληψη.

β. Διαβήτη της εγκυμοσύνης.

Ο καθιερωμένος ορισμός του διαβήτη εγκυμοσύνης που ακολουθείται γενικώς είναι ότι «διάγνωση διαβήτη της εγκυμοσύνης τίθεται όταν η διαταραχή της ανοχής γλυκόζης ή η υπεργλυκαιμία διαπιστώνονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης».

Από τη μελέτη του παραπάνω ορισμού γίνεται κατανοητό ότι η διάγνωση του διαβήτη εγκυμοσύνης δεν περιλαμβάνει ένα ομοιογενές σύνολο, όσον αφορά στον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, δεδομένου ότι κάτω από τη γενική ομπρέλα του διαβήτη εγκυμοσύνης μπορεί να περιλαμβάνονται:

α. ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2 που εμφανίζεται πρώτη φορά στη διάρκεια εγκυμοσύνης.

β. ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2 που υπήρχε πριν από τη σύλληψη αδιάγνωστος. Βεβαίως, η πιθανότητα να ήταν αδιάγνωστος ΣΔ τύπου 1 είναι πολύ μικρή, παραμένει όμως ως πιθανότητα για περιπτώσεις κυρίως ΣΔ τύπου LADA (όψιμης εμφάνισης αυτοανοσοποιητικού διαβήτη που έχει βραδεία εισβολή).

γ. Παροδικός διαβήτης εγκυμοσύνης που εμφανίζεται στη διάρκειά της και θα παρέλθει με το τέλος της εγκυμοσύνης (Δεν υπάρχει διαταραχή γλυκαιμίας πριν από τη σύλληψη, πιθανόν να είναι ΣΔ τύπου 2 σε φάση προδιαβήτη πριν από τη σύλληψη).

δ. Διαβήτης τύπου MODY ο οποίος δεν είχε διαγνωστεί πριν από την εγκυμοσύνη, αλλά ήταν παρών αλλά αδιάγνωστος.

### Κύηση σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1

Από παλαιότερα έχει τεκμηριωθεί η δυσμενής έκβαση σε κήσεις με προϋπάρχοντα ΣΔ τύπου 1 και συγκεκριμένα έχουν παρατηρηθεί:

- συγγενείς διαμαρτίες
- θνησιγενή τέκνα
- μαιευτικές επιπλοκές.

Όσον αφορά στις συγγενείς διαμαρτίες σε κήσεις με προϋπάρχοντα ΣΔ τύπου 1, η συχνότητά τους είναι σημαντική. Έτσι από έξι δημοσιεύσεις συγκεντρώθηκαν τα παρακάτω στοιχεία για συγγενείς διαμαρτίες.

Συχνότητα διαμαρτιών:  $148/2050 = 7.1\%$  (εύρος 5.6-9.7)<sup>1</sup>.

### Συνολικά η έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1:

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της έκβασης των κήσεων που παρακολούθηθηκαν επί πέντε έτη σε ομάδα διαβητικών γυναικών<sup>2</sup> (Πίν. 1).

### Μείζονες διαμαρτίες σχετιζόμενες με αρρυθμιστο ΣΔ

Έχουν περιγραφεί οι παρακάτω μείζονες διαμαρτίες σε κήσεις από διαβητικές γυναίκες:

- Ανεγκεφαλία
- Δισχιδής ράχη
- Ανωμαλίες μεγάλων αγγείων

**Πίνακας 1.** Δυσμενής έκβαση της κύησης - συγκριτικά στοιχεία γενικού πληθυσμού και διαβητικών γυναικών

462 κήσεις από 355 γυναίκες.

1. Θνησιγενή τέκνα 25/1000 vs 5/1000 στον γενικό πληθυσμό, odds ratio = 5
2. Θνησιμότητα νεογνών 19.9/1000 vs 6.8/1000 odds ratio = 3
3. Συγγενείς διαμαρτίες 94/1000 vs 9.7/1000 odds ratio = 10

**Πίνακας 2.** Σχέση συχνότητας εμφάνισης διαμαρτιών με συχνότητά τους σε μη διαβητικές κήσεις

|  |       |
|--|-------|
| Δυσπλασία ιερής χώρας                    | X 212 |
| Αναστροφή σπλάχνων                       | X 42  |
| Αρθρογούπωση                             | X 28  |
| Ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης             | X 23  |
| Διπλός ουρητήρας                         | X 23  |
| Ψευδοεμφροδιτισμός                       | X 11  |
| Ανωμαλίες σκελετού                       | X 10  |
| Υδρονέφρωση                              | X 7   |
| Σοβαρές σκελετικές και συνοδές ανωμαλίες | X 6   |
| Ανεγκεφαλία                              | X 6   |

- Ατρησία τριγλώχινος
- Στένωση ισθμού της αορτής
- Μικροκόλον του αριστερού μισού
- Ουρογεννητικές διαμαρτίες
- Δυσπλασία κάτω άκρων - αμελία
- Δυσπλασία οπτικής θηλής (Topless optic disc)
- Δυσπλασία ιερής χώρας (Caudal regression).

Η πληρέστερη μελέτη είναι αυτή του Kucera (1971) και έδειξε ότι ο ΣΔ είναι αιτία για αυξημένη εμφάνιση ορισμένων συγγενών διαμαρτιών<sup>3</sup> (Πίν. 2).

Η δυσπλασία της ιερής χώρας είναι γενικώς εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή, αλλά εμφανίζεται πολύ συχνότερα συγκριτικά με την εμφάνισή της μετά από κήσεις σε μη διαβητικές γυναίκες.

Πιο συχνή από ό,τι είχε θεωρηθεί παλαιότερα είναι η υποπλασία της οπτικής θηλής, η οποία προκαλεί μειωμένη οπτική οξύτητα. Η διάγνωσή της είναι δυνατή οφθαλμοσκοπικώς. Σε ομάδα τέκνων που μελετήθηκαν βρέθηκε συχνότητα υποπλασίας της οπτικής θηλής σε 8.8%, μάλιστα ήταν συχνή σε μη ρυθμιζόμενο ΣΔ στην κήση<sup>4</sup>.

### Ποιος παράγον είναι υπεύθυνος για τις συγγενείς διαμαρτίες στις κήσεις με διαβήτη;

Κατά μια παλαιά παραδοχή, υπεύθυνη για τις διαμαρτίες είναι η μητρική υπεργλυκαιμία και πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Εξαιρεση αποτελεί ο Mills και συν.<sup>5</sup> οι οποίοι δημοσίευσαν παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της αυξημένης συχνότητας συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά διαβητικών μητέρων με τον έλεγχο της γλυκαιμίας στη διάρκεια της οργανογένεσης. Έτσι, οι μέσες τιμές γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη διάρκεια της οργανογένεσης δεν ήταν σημαντικά υψηλότερες σε γυναίκες των οποίων τα νεογνά εμφάνισαν

φάνισαν δυσπλασίες και η υπογλυκαιμία δεν ήταν σημαντικά συχνότερη σε κυήσεις στις οποίες τα νεογνά είχαν δυσπλασίες. Ωστόσο και αυτοί οι συγγραφείς συνιστούν προσπάθεια για καλύτερο μεταβολικό έλεγχο στην εγκυμοσύνη.

Πειράματα *in vitro* για την αιτιολογία της τερατογένεσης του διαβητικού περιβάλλοντος συνηγορούν για μικρή συμμετοχή της γλυκόζης *per se*. Ένα *in vitro* πείραμα σε ποντίκια συνηγορεί για το ότι παράγοντες άλλοι, εκτός από τη γλυκόζη και το 3-OH-Βουτυρικό οξύ, έχουν μεγαλύτερη συμμετοχή στην τερατογένεση του διαβητικού ορού<sup>6</sup>.

Επίσης ο καθηγητής Kalter θεωρεί τη μητρική υπεργλυκαιμία μη σχετιζόμενη με τις διαμαρτίες, μάλιστα η άποψή του αυτή αναφέρεται και σε βιβλίο του με τίτλο "Of Diabetic mothers and their babies" αλλά και σε επιστολή σε περιοδικό<sup>7,8</sup>.

Στα επιχειρήματα του καθηγητή Kalter περιλαμβάνονται:

1. Στατιστική αδυναμία (μικρός αριθμός συγγενών ανωμαλιών).
2. Ανάμειξη μειζόνων και ελασσόνων δυσπλασιών στις μελέτες.
3. Ανάμειξη στο υλικό και διαβήτη εγκυμοσύνης (?).
4. Επιλεγμένες περιπτώσεις από νοσοκομειακές ασθενείς.
5. Σύγκριση μεταξύ των όρων άριστη ρύθμιση ΣΔ και της προγενετικής ρύθμισης.
6. Η δημοσίευση του Mills et al 1988.

Όμως, παρά τα εκτεθέντα για τις απόψεις του Mills και του Kalter σε πολλές δημοσιεύσεις υποστηρίζεται ότι η υπεργλυκαιμία έχει τερατογόνο δράση. Το γεγονός είναι ότι πράγματι υπάρχει κάποια σχέση της υψηλής μέσης τιμής γλυκόζης αίματος ή της αυξημένης HbA<sub>1c</sub> με τις συγγενείς ανωμαλίες, αλλά κάθε στατιστική συσχέτιση δεν σημαίνει οπωσδήποτε και βιολογική σχέση, γι' αυτό και το ζήτημα της παθογενετικής δράσης της υπεργλυκαιμίας στις συγγενείς διαμαρτίες μελετήθηκε

όχι μόνο σε επιδημιολογικό, αλλά και σε βιολογικό και πειραματικό επίπεδο.

### Συσχέτιση μεταξύ συγγενών ανωμαλιών και ελέγχου γλυκαιμίας με κριτήριο τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>= 0.75 × HbA<sub>1</sub>)<sup>1</sup>

Σε μία δημοσίευση με 303 γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 μελετήθηκαν οι κυήσεις σε σχέση με την HbA<sub>1c</sub> που προσδιορίστηκε στο 1ο τρίμηνο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

Κίνδυνος αυτόματων αποβολών:

12.4% με HbA<sub>1c</sub> <9.3% και 37.5% με HbA<sub>1c</sub> >14.4%.

Κίνδυνος μειζόνων ανωμαλιών:

3.0% με HbA<sub>1c</sub> <9.3% και 40% με HbA<sub>1c</sub> >14.4%.

Στην DCCT μελέτη έγινε και συσχέτιση μεταξύ συγγενών διαμαρτιών και ελέγχου γλυκαιμίας. Συνολικά γεννήθηκαν 191 ζωντανά νεογνά.

Κατά τη σύλληψη η ομάδα εντατικής θεραπείας είχε HbA<sub>1c</sub> 7.4 ± 1.3 ενώ η συνηθισμένης θεραπείας εμφάνιζε HbA<sub>1c</sub> 8.1 ± 1.7 (p < 0.0001).

Στην κύηση καταγράφηκαν HbA<sub>1c</sub> 6.6 ± 0.8 και 6.6 ± 1.3 αντίστοιχα (p = ns.). Οι συγγενείς διαμαρτίες ήταν γενικά λίγες.

Στην ομάδα εντατικού ελέγχου παρατηρήθηκε μία περίπτωση.

Στην ομάδα συνηθισμένου ελέγχου παρατηρήθηκαν 8 περιπτώσεις (4.2%)<sup>9</sup>.

Ενδιαφέρον έχει η συσχέτιση της έκβασης της κύησης με τον έλεγχο της γλυκαιμίας στην αρχή της κύησης. Από 158 κυήσεις που διακρίθηκαν σε δυο ομάδες (ομάδα πτωχής ρύθμισης vs. ομάδας άριστης ρύθμισης), βρέθηκε με κριτήριο την HbA<sub>1c</sub> <7.5% vs. HbA<sub>1c</sub> >7.5% ότι οι απώλειες κύματος και οι μειζονες διαμαρτίες ήταν περισσότερες στην ομάδα με υψηλή HbA<sub>1c</sub>. Παρακάτω αναφέρεται ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR)<sup>10</sup>.

**Πίνακας 3.** Συσχέτιση μεταξύ συγγενών ανωμαλιών και ελέγχου γλυκαιμίας με κριτήριο τη γλυκόζη του αίματος

|                       | Σύλληψη                          |           | Μετά τη σύλληψη                  |           |
|-----------------------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
|                       | Γλυκόζη*                         | Ανωμαλίες | Γλυκόζη*                         | Ανωμαλίες |
| Furman 1983 n=128     | M=95                             | 0,8%      | >110                             | 7,5%      |
| Kitzmler 1991<br>n=84 | M=120<br>MΦ=132                  | 1,2%      | 133                              | 10,9%     |
| Cousin 1991<br>n=454  | M=110<br>N=105-120<br>MΦ=136-143 | 1,0%      | M=163<br>N=115-134<br>MΦ=142-163 | 7%        |

\*=τριχοειδικό αίμα mg/dl, M=Μέση τιμή γλυκόζης αίματος, N=Τιμή νηστείας, MΦ=μεταγευματική τιμή

**Πίνακας 4.** Μελέτη του κινδύνου συγγενών διαμαρτιών (709 νεογνά) σε σχέση με την HBA1c στην αρχική φάση κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1<sup>11</sup>

| HBA1c <14 weeks |           | Συγγενείς διαμαρτίες | Σχετικός κίνδυνος | %   | ΣΔ  |
|-----------------|-----------|----------------------|-------------------|-----|-----|
| Άγνωστο         | Άγνωστη   | 4/49                 |                   |     | 6.0 |
| >9.4            | >14       |                      | 4/61              |     | 4.8 |
| 8.1-9.3         | 10.0-13.9 |                      | 6/133             |     | 3.3 |
| 6.9-8.0         | 6.0-9.9   | 8/252                |                   | 2.3 |     |
| 5.6-6.8         | 2.0-5.9   | 7/170                |                   | 3.0 |     |
| <5.5            | <2.0      |                      | 1/47              |     | 1.6 |
| Όλα τα τέκνα    |           |                      | 30/709            |     | 3.1 |
| Ομάδα ελέγχου   |           |                      | 10/735            |     | 1.0 |

Αυτόματες αποβολές RR 4 p<0.019  
 Μειζονες διαμαρτίες RR 9 p<0.03  
 Συνολικές απώλειες κυήματος RR 2.8 p=ns

Επίσης σε άλλη μελέτη της HBA1c σε αρχική φάση κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 σε σχέση με τον κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών (709 νεογνά) βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν τριπλάσιος γενικώς, αλλά είχε κλιμάκωση από 1,6 έως 6,0 ανάλογα με τις τιμές της HBA1c (Πίν. 4)<sup>11</sup>.

Φαίνεται ότι ακόμη και μικρή αύξηση της HBA1c στη διάρκεια της αρχής της κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 ενέχει αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς διαμαρτίες.

### Κύηση σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2

Μελετήθηκαν από τον Dunne και συνεργάτες του 182 γυναίκες από δεδομένα 1992-2002, και έγινε σύγκριση με εθνικά στοιχεία της Βρετανίας (Πίν. 5)<sup>12</sup>.

Όπως φαίνεται από την παραπάνω μελέτη η κύηση σε γυναίκες που ήδη έχουν ΣΔ τύπου 2 ενέχει σημαντικούς κινδύνους θανάτων και συγγενών διαμαρτιών.

### Συμβαίνουν συγγενείς διαμαρτίες σε διαβήτη εγκυμοσύνης;

Από στοιχεία του Beilinson Medical Center, Ισραήλ (1980-1989) προκύπτει ότι δεν υπάρχουν

**Πίνακας 5.** Συγκριτικά στοιχεία έκβασης κυήσεων με ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με κυήσεις χωρίς διαβήτη στις μητέρες<sup>12</sup>

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Θνησιγενή νεογνά          | × 2        |
| Περιγεννητική θνησιμότητα | × 2.5      |
| Θάνατοι στον 1ο μήνα      | × 3        |
| Θάνατοι στον 1ο χρόνο     | × 6        |
| Συγγενείς διαμαρτίες      | ×11 (9.9%) |

περισσότερες συγγενείς διαμαρτίες στις περιπτώσεις διαβήτη εγκυμοσύνης (Πίν. 6)<sup>13</sup>.

Από μελέτη που έγινε στο Λος Άντζελες και περιλήφθηκαν 3.743 κυήσεις με διαβήτη κύησης και 3.770 νεογνά, έγινε δυνατό να μελετηθούν 3.747 νεογνά και βρέθηκαν τα εμφανιζόμενα στοιχεία στον πίνακα 7.

Οι μειζονες δυσπλασίες είχαν θετική συσχέτιση με την υψηλή διαγνωστική τιμή γλυκόζης, τους πολλούς προηγηθέντες τοκετούς και το ιστορικό διαβήτη εγκυμοσύνης σε προηγούμενες κυήσεις. Όσον αφορά τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με τη διαγνωστική τιμή γλυκόζης νηστείας βρέθηκε ότι η συχνότητα μειζόνων ανωμαλιών για τιμές γλυκόζης <120 mg/dl ήταν 2,1%, για τιμές από 121 έως 260 mg/dl ήταν 5,2% και για τιμές >260 mg/dl ήταν 30,4%.

**Πίνακας 6.** Έκβαση κυήσεων. Beilinson Medical Center, Ισραήλ (1980-1989)<sup>13</sup>

| Αριθμός κυήσεων   | n=878           | n=380                | p     |
|-------------------|-----------------|----------------------|-------|
| Επιπλοκές         | Διαβήτη κυήσεως | Φυσιολογικές κυήσεις |       |
| Μεγαλοσωμία       | 17.9            | 5.6                  | <0.05 |
| Μικρές ανωμαλίες  | 19.9            | 21.0                 | ns    |
| Μεγάλες ανωμαλίες | 2.2             | 1.8                  | ns    |

**Πίνακας 7.** Έκβαση διαβήτη κυήσεως 3.743 κυήσεις με διαβήτη κύησης και 3.770 νεογνά, μελέτη σε 3.747 νεογνά

|  |               |       |
|--|---------------|-------|
| Μία ή περισσότερες μειζονες συγγενείς διαμαρτίες |               | 2.90% |
| Ελάσσονες συγγενείς διαμαρτίες                   |               | 2.44% |
| Με γλυκόζη αίματος νηστείας στη διάγνωση         | <120 mg/dl    | 2.1%  |
|  | 121-260 mg/dl | 5.2%  |
|  | >260 mg/dl    | 30.4% |

**Πίνακας 8.** Συγγενείς διαμαρτίες από κάθε τύπο ΣΔ σε κύηση<sup>15</sup>

| Μειζονες συγγενείς διαμαρτίες |        |      |
|-------------------------------|--------|------|
| ΣΔ τύπου 1                    | n=221  | 5.9% |
| ΣΔ τύπου                      | n=317  | 4.4% |
| Διαβήτη κήσεως                | n=1822 | 1.4% |

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμη και μικρού βαθμού υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει διαμαρτίες διαπλάσεως (*Fasting hyperglycemia below the level required for the diagnosis of overt diabetes outside of pregnancy was associated with an increased risk of major congenital abnormalities*)<sup>14</sup>. Είναι προφανές ότι οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με τιμές >120 mg/dl είχαν πιθανότερα διαβήτη τύπου 2 πριν να μείνουν έγκυες.

Το ότι ο διαβήτης κήσεως δεν προκαλεί συνήθως συγγενείς διαμαρτίες διαπλάσεως φαίνεται και στη μελέτη του Farrell και συν, τα ευρήματα της οποίας υπάρχουν στον πίνακα 8<sup>15</sup>.

Από τις 1.822 γυναίκες με διαβήτη κήσεως οι 237 διαγνώστηκαν με πρώιμη ΔΑΓ – μετά τον τοκετό (την 6η εβδομάδα από τον τοκετό) – και σε αυτές υπήρξαν συγγενείς ανωμαλίες 4.6%.

Η προφανής εξήγηση είναι ότι υπήρχε μη διαγνωσθείς ΣΔ τύπου 2 πριν από τη σύλληψη<sup>15</sup>.

### Είναι η μητρική υπογλυκαιμία υπεύθυνη για διαμαρτίες;

Αρνητική απάντηση στο ερώτημα δίνουν παλιές παρατηρήσεις την εποχή που για ψυχιατρική θεραπεία εφαρμόζονταν ινσουλινικά shock (βαριές υπογλυκαιμίες) ακόμη και σε ψυχοπαθείς γυναίκες με κύηση<sup>16</sup>.

Ωστόσο, πειράματα σε ζώα συνηγορούν για το αντίθετο. Έτσι βραχεία έκθεση εμβρύων ποντικών σε υπογλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει την εμβρυογένεση στην κριτική περίοδο ανάπτυξης ειδικώς σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον<sup>17-19</sup>.

Γενικώς δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που να συσχετίζουν την υπογλυκαιμία με συγγενείς ανωμαλίες. Στην DCCT που υπήρχε τριπλάσια συχνότητα υπογλυκαιμιών με την εντατική ινσουλινοθεραπεία δεν παρατηρήθηκε αύξηση συγγενών διαμαρτιών<sup>9</sup>.

### Συμβουλευτική πριν από σύλληψη

Ένα πρόγραμμα στο Οχάιο με στόχο τη ρύθμιση της γλυκαιμίας πριν από τη σύλληψη, καθώς

και στην αρχική φάση της κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1, ελάττωσε την περιγεννητική νοσηρότητα και τη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών εξισώνοντάς τες με αυτές του γενικού πληθυσμού. Η διαφορά στις συγγενείς διαμαρτίες όταν δεν υπήρχε ειδική φροντίδα ελέγχου της γλυκαιμίας ήταν εντυπωσιακή. Παρατηρήθηκαν συγγενείς διαμαρτίες σε 14,0% χωρίς φροντίδα πριν από τη σύλληψη (n=111) και μόνο 2,2% με φροντίδα πριν από σύλληψη (n=92)<sup>20</sup>.

Σε άλλη μελέτη που έγινε στην Ολλανδία διαπιστώθηκαν λιγότερες συγγενείς διαμαρτίες σε προγραμματισμένες κύσεις που είχαν χαμηλότερη HbA1c. Μελετήθηκαν 323 γυναίκες με 324 νεογνά.

Παρατηρήθηκαν συγγενείς ανωμαλίες 8,8% (μειζονες 5.5%).

Η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν 2,8%.

Η HbA1c 1ου τριμήνου ήταν χαμηλότερη σε σχεδιασμένες κύσεις ήτοι: 6,4% vs. 7,0%.

Οι συγγενείς διαμαρτίες ήταν χαμηλότερες σε σχεδιασμένες κύσεις ήτοι: 4.2% vs. 12.2%.

Συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι:

1. Φροντίδα πριν από τη σύλληψη συμβάλλει σημαντικά σε καλή έκβαση της κύησης με διαβήτη.
2. Σχεδόν φυσιολογική HbA1c (<7%) προφανώς δεν είναι αρκετή<sup>21</sup>.

Ενδιαφέροντα στοιχεία προέκυψαν από μετα-ανάλυση δεκατεσσάρων δημοσιεύσεων από ομάδα εργασίας (οι 8 εξ αυτών προοπτικές παρατηρήσεις). Συνολικά μελετήθηκαν 1.192 τέκνα μητέρων με φροντίδα πριν από σύλληψη και 1.459 τέκνα μητέρων χωρίς φροντίδα πριν από σύλληψη. Οι μειζονες συγγενείς διαμαρτίες διέφεραν σημαντικά και ήταν με φροντίδα πριν από σύλληψη 2.1% και χωρίς φροντίδα 6.5%<sup>22</sup>.

Η καλύτερη επιλογή στη ρύθμιση του ΣΔ τύπου 1 ή 2 στην κύηση είναι η εφαρμογή εντατικής ινσουλινοθεραπείας. Οι αντλίες συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις πολλαπλές ενέσεις<sup>23</sup>.

### Παράγοντες πιθανώς υπεύθυνοι για συγγενείς διαμαρτίες όπως έδειξαν μελέτες σε πειραματόζωα

Διάφοροι παράγοντες έχουν μελετηθεί σε πειραματόζωα, οι οποίοι θεωρούνται πιθανώς υπεύθυνοι για συγγενείς διαμαρτίες σε κύσεις που εξελίσσονται σε διαβητικό μεταβολικό περιβάλλον και παρατίθενται παρακάτω:

B-υδροξυ-βουτυρικό οξύ

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου  
Μείωση μυοϊνσιτόλης  
Διάσπαση αραχιδονικού οξέος  
Μεταβολικοί δρόμοι γλυκόλυσης  
Έλλειψη μαγνησίου  
Μειωμένη εμβρυϊκή πρόσληψη ψευδαργύρου  
Αυξημένη εμβρυϊκή πρόσληψη μαγνησίου  
Αναστολείς των σωματομεδινών  
Υπερωσμωτικότητα  
Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση

Ωστόσο κανένας παράγοντας σχετικός με τη μεταβολική διαταραχή του ΣΔ δεν μπορεί να εξετάζεται μεμονωμένα στην προσπάθεια να συσχετιστεί η εμβρυοπάθεια με τη γλυκαιμική ρύθμιση της μητέρας, γιατί συνήθως υπάρχουν ταυτοχρόνως πολλές μεταβολικές διαταραχές συχνά αλληλοεξαρτώμενες.

Το πλέον θετικό που έχει βρεθεί είναι ότι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης προκαλούν δυσμορφόγνεση στα έμβρυα μέσω μιας αλληλεπίδρασης του οξειδωτικού στρες και της μείωσης της μυοϊνσιτόλης. Κατά συνέπεια η υπεργλυκαιμία ευθύνεται εμμέσως<sup>24,25</sup>.

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μελετήθηκε την τελευταία δεκαετία και θεωρείται πιθανότατα ότι είναι η υπεύθυνη αιτία για την παθολογική εμβρυογένεση<sup>26,27</sup>.

Μεγάλες δόσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών E και C μειώνουν πολύ σημαντικά τη συχνότητα συγγενών διαμαρτιών σε διαβητικά πειραματόζωα. Παρόμοιες ευνοϊκές επιδράσεις σε πειραματόζωα παρατηρήθηκαν και μετά από τη χορήγηση καροτινοειδών, φυλλικού οξέος, αλλά και συνθετικών αντιοξειδωτικών<sup>28</sup>.

Δεν υπάρχουν ανάλογες αξιόλογες πειστικές κλινικές μελέτες με χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών σε διαβητικές γυναίκες! Επιπλέον παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος εμβρύων στην ομάδα εγκύων που έλαβε σχετικά μεγάλη δόση βιταμίνης E (>400 mg). Το συμπέρασμα είναι ότι απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μεγάλες μελέτες, ώστε να έχουμε οριστικά και πειστικά συμπεράσματα για το αν πρέπει να χορηγούνται αντιοξειδωτικές βιταμίνες σε διαβητικές εγκύους<sup>29,30</sup>.

### Γενικά συμπεράσματα

- Ο διαβήτης που προηγείται της εγκυμοσύνης είναι υπεύθυνος συγγενών ανωμαλιών (× 3 φορές).
- Πτωχή ρύθμιση της γλυκαιμίας σχετίζεται με

συγγενείς διαμαρτίες.

- Ακόμη και μικρή αύξηση της γλυκόζης αίματος τις πρώτες εβδομάδες της κύησης μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτίες.
- Η γλυκόζη είναι πιθανώς ένας δείκτης και όχι ο απ' ευθείας τοξικός παράγων.
- Η φροντίδα πριν από την κύηση προσφέρει τον μεγαλύτερο βαθμό προστασίας από συγγενείς διαμαρτίες. Οι κύσεις επί γυναικών που έχουν ΣΔ οποιουδήποτε τύπου πρέπει να είναι καλά προγραμματισμένες.
- Η συχνότητα των συγγενών διαμαρτιών είναι μικρότερη σε προγραμματισμένες κύσεις.
- Η HbA1c δεν αντανάκλα πάντοτε επακριβώς την πρόσφατη μεταβλητότητα της γλυκαιμίας.
- Μια ασφαλής HbA1c δεν προστατεύει πάντοτε από συγγενείς διαμαρτίες διαπλάσεως.
- Η εκπαίδευση των υποψήφιων για εγκυμοσύνη διαβητικών γυναικών είναι απαραίτητη, ώστε η ρύθμιση του ΣΔ να είναι η καλύτερη δυνατή πριν από τη σύλληψη και στη διάρκεια της κύησης.
- Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την πιθανή προστασία που προσφέρουν αντιοξειδωτικές βιταμίνες και φάρμακα.

Τέλος, είναι επιβεβλημένο οι διαβητολόγοι, οι μαιευτήρες, οι νοσηλεύτριες, οι μαίες και οι διαβητικές γυναίκες να συνεργάζονται αρμονικά για να προληφθούν στον μέγιστο δυνατό βαθμό οι συγγενείς διαμαρτίες.

### Abstract

**Karamitsos DT. The role of diabetes' control in the prevention of congenital dysplasias. *Hellenic Diabetol Chron* 2010; 2: 121-127.**

In this brief review the role of hyperglycemia's control in the prevention of birth defects is examined. Although there is not universal agreement, the great majority of investigators find threefold increase in malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. This increase is not seen in infants of mothers with gestational diabetics. Although doubts are expressed about the harmful effects of hyperglycemia in organogenesis, most investigators seem to consider that hyperglycaemia in the stage of organogenesis increases the likelihood of birth defects. Oxidative stress and diminished myo-inositol as a consequence of hyperglycemia may be responsible for congenital dysplasias.

### Βιβλιογραφία

1. Greene F, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner J.S. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major

- malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 225-31.
2. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275-8.
  3. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971; 7: 73-82.
  4. Landau K, Bajka JD, Kirchscläger BM. Topless optic disks in children of mothers with type I diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 605-11.
  5. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988; 318: 671-6.
  6. Buchanan TA, Denno KM, Sipos GF, Sadler TW. Diabetic teratogenesis. In vitro evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose per se. *Diabetes* 1994; 43: 656-60.
  7. Kalter H. Of Diabetic mothers and their babies. Amsterdam: Harwood Academic 2000.
  8. Kalter H. Hyperglycemia and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus: a brief summary and evaluation. *Teratology* 2002; 65: 97-101.
  9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; 174: 1343-53.
  10. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-6.
  11. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 79-82.
  12. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003; 20: 734-8.
  13. Hod M, Rabinerson D, Peled Y. Gestational Diabetes. Is it a clinical entity? *Diabetes Reviews* 1995; 3: 602-12.
  14. Schaefer U.M., Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy *Am Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-71.
  15. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 322-6.
  16. Impastato DJ, Gabriel AR, Lardaro HH. Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst.* 1964; 25: 542-6.
  17. Smoak IW, Sadler TW. Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 619-24.
  18. Ellington SK. Development of rat embryos cultured in glucose-deficient media. *Diabetes* 1987; 36: 1372-8.
  19. Akazawa M, Akazawa S, Hashimoto M, et al. Effects of brief exposure to insulin-induced hypoglycemic serum during organogenesis in rat embryo culture. *Diabetes.* 1989; 38: 1573-8.
  20. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 14-20.
  21. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 915-9.
  22. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435-44.
  23. Dicker D, Feldberg D, Karp M, Yeshaya A, Samuel N, Goldman JA. Preconceptional diabetes control in insulin-dependent diabetes mellitus patients with continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *J Perinat Med* 1987; 15: 161-7.
  24. Wentzel P, Wentzel CR, Gäreskog MB, Eriksson UJ. Induction of embryonic dysmorphogenesis by high glucose concentration, disturbed inositol metabolism, and inhibited protein kinase C activity. *Teratology.* 2001; 63: 193-201.
  25. Wender-Ozegowska E, Koźlik J, Biczysko R, Ozegowski S. Changes of oxidative stress parameters in diabetic pregnancy. *Free Radic Res* 2004; 38: 795-803.
  26. Simon M. Congenital malformations in experimental diabetic pregnancy: aetiology and antioxidative treatment. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1997; 102: 61-98.
  27. Akazawa S. Diabetic embryopathy: studies using a rat embryo culture system and an animal model. *Congen Anom (Kyoto)* 2005; 45: 73-9.
  28. Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 31-41.
  29. Cederberg J, Eriksson UJ. Antioxidative treatment of pregnant diabetic rats diminishes embryonic dysmorphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 498-505.
  30. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004072.

#### Λέξεις-κλειδιά:

Ρύθμιση γλυκαιμίας  
Οξειδωτικό στρες  
Μυοϊνσιτόλη  
Συγγενείς δυσπλασίες

#### Key-words:

Glycemic control  
Oxidative stress  
Myoinositol  
Congenital dysplasias