

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΙΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ
ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ»**

ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΟΝΤΟΓΕΩΡΓΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΙΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ
ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ»**

ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΟΝΤΟΓΕΩΡΓΟΥ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: 1)ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ,
2)ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ,
3)ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ**
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 27/10/2022

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο “ Ο Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης και η Προεκλαμψία ως παράγοντες Καρδιαγγειακού κινδύνου μακροπρόθεσμα στις γυναίκες ” ανασκοπεί την υφιστάμενη βιβλιογραφία διερευνώντας την επίδραση των επιπλοκών της κύησης (πιο συγκεκριμένα του Σακχαρώδους Διαβήτη κύησης και της Προεκλαμψίας) στην αύξηση του κινδύνου για την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως η οποία δεν είναι άλλη από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Νικόλαο Τεντολούρη, για τη συνεργασία μας, καθ’ όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών και κυρίως κατά την περίοδο συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στην Καθηγήτρια του ΕΚΠΑ Ειρήνη Λαμπρινουδάκη για την καθοδήγηση και την βοήθεια που μου παρείχε συνολικά. Η συνεργασία μας ήταν άψογη και έπαιξε σημαντικό ρόλο στην περάτωση της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ τον σύζυγό μου, τους γονείς μου και τις αδελφές μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους και την συνεχή υποστήριξή τους σε κάθε μου εγχείρημα. Είμαι ευγνώμων που τους έχω στη ζωή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	6
Περίληψη στην αγγλική (Summary).....	8
Κεφάλαιο 1ο: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	
1.1 Επιδημιολογία.....	10
1.2 Παθοφυσιολογία.....	11
1.3 Διάγνωση.....	14
1.4 Κλινική εικόνα.....	17
1.5 Επιπλοκές.....	17
1.5.1 Βραχυπρόθεσμες.....	17
1.5.2 Μακροχρόνιες.....	18
1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	19
1.7 Πρόληψη.....	20
Κεφάλαιο 2ο: ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	
2.1 Επιδημιολογία.....	22
2.2 Παθοφυσιολογία.....	23
2.3 Διάγνωση.....	25
2.4 Κλινική εικόνα.....	26
2.5 Επιπλοκές.....	27
2.5.1 Κατά την διάρκεια της κύησης.....	27
2.5.2 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές.....	27

2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....28

2.7 Πρόληψη.....28

Κεφάλαιο 3ο: ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

3.1 Επιδημιολογία.....30

3.2 Παθοφυσιολογία.....31

3.3 Διάγνωση.....32

3.4 Κλινική εικόνα.....36

3.5 Θεραπεία.....36

3.6 Πρόληψη.....37

Κεφάλαιο 4ο: Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

4.1 Σκοπός.....40

4.2 Μέθοδοι.....41

4.3 Αποτελέσματα.....43

4.4 Συμπεράσματα.....52

Βιβλιογραφία.....53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αναδεικνύεται όλο και περισσότερο η σημασία ορισμένων μη κλασικών παραγόντων όπως ορισμένων επιπλοκών της κύησης.

Σκοπός: Ο στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των επιπλοκών της κύησης (σακχαρώδη διαβήτη κύησης και προεκλαμψίας) στην εμφάνιση μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες.

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct και Google Scholar χρησιμοποιώντας τις λέξεις: (“gestational diabetes” OR “gestational diabetes mellitus”) AND (“preeclampsia” OR “pre-eclampsia”) AND (“later maternal cardiovascular disease” OR “later maternal cardiovascular risk”).

Η αναζήτηση αφορούσε άρθρα δημοσιευμένα από το 2017 έως τον Ιούνιο του 2022, σε αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ένα σύνολο 14 μελετών οι οποίες αφορούν τον Σακχαρώδη διαβήτη κύησης και την Προεκλαμψία όσον αφορά το μελλοντικό κίνδυνο για Καρδιαγγειακά συμβάματα στις γυναίκες.

Μεταξύ αυτών των μελετών συμπεριλαμβάνονταν τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις οι δύο εκ των οποίων και μετααναλύσεις, δύο αναδρομικές μελέτες, τρεις (αναδρομικές) ασθενών-μαρτύρων και έξι μελέτες κοόρτης. Αποτελεί κοινό σημείο των προαναφερθέντων μελετών η συσχέτιση των υπό μελέτη επιπλοκών της κύησης με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μελλοντικά στις γυναίκες.

Συμπεράσματα: Χωρίς καμία αμφιβολία ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης και η Προεκλαμψία είτε ξεχωριστά το καθένα είτε συνδυαστικά επηρεάζουν τη μελλοντική Καρδιαγγειακή υγεία των γυναικών. Για αυτόν το λόγο απαιτείται μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση για τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης και την προεκλαμψία ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Καθίσταται αναγκαία επίσης η δημιουργία νέων τρόπων υπολογισμού κινδύνου Καρδιαγγειακής νόσου οι οποίοι να συμπεριλαμβάνουν γυναίκες με επιπλοκές κύησης.

Λέξεις-κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης κύησης, προεκλαμψία, επιπλοκές κύησης, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες.

SUMMARY

Background: Cardiovascular disease is the most common cause of death worldwide among women and men. Despite traditional risk factors, it is important to highlight some non traditional factors such as the adverse pregnancy outcomes.

Objectives: The purpose of the presented bibliographic review is to investigate the impact of pregnancy outcomes, in particular gestational diabetes mellitus and preeclampsia in presentation of later cardiovascular risk in women.

Methods: The literature research performed in a number of scientific databases as PubMed, Science Direct and Google Scholar using the following words: (“gestational diabetes” OR “gestational diabetes mellitus”) AND (“preeclampsia” OR “pre-eclampsia”) AND (“later maternal cardiovascular disease” OR “later maternal cardiovascular risk”). The review encompassed articles published in English language, from 2017 until June of 2022.

Results: The data collected from 14 studies which related to gestational diabetes mellitus and/or preeclampsia as regards the future risk for cardiovascular events in women. Among them, three were systematic reviews (and two of them were also metaanalyses), two were retrospective studies, three were case-control studies and six were cohort studies.

The studies above have in common the association of these pregnancy outcomes with future maternal cardiovascular risk.

Conclusions: There is no doubt that gestational diabetes mellitus and preeclampsia either separately or combined influence the future cardiovascular health of women. That is why it is necessary to have the awareness regarding gestational diabetes mellitus and preeclampsia as cardiovascular risk factors. It also becomes necessary to create new Cardiovascular disease risk calculators in which women with adverse pregnancy outcomes could be included.

Keywords: gestational diabetes mellitus, preeclampsia, adverse pregnancy outcomes, cardiovascular risk factors in women

1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Πρόκειται για διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων η οποία διαγιγνώσκεται κατά την διάρκεια της κύησης , μεταξύ 2ου και 3ου τριμήνου , έχοντας αποκλειστεί προϋπάρχων Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 ή 2 κατά την πρώτη επίσκεψη στον Γυναικολόγο.

1.1 Επιδημιολογία

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης είναι η πιο κοινή μεταβολική διαταραχή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με στοιχεία του 2017 από τον Παγκόσμια Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF) αφορά κατά προσέγγιση το 14% των εγκύων παγκοσμίως και το ποσοστό αυτό τείνει να αυξάνεται συνεχώς. Περίπου 18 εκ γεννήσεις ετησίως (σε παγκόσμιο επίπεδο) έχουν επιπλακεί από Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης[1]. Όσον αφορά στην Ευρώπη το ποσοστό κυμαίνεται από 3.8 έως 7.8 % (μέσος όρος 5,4%). Σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς το αντίστοιχο ποσοστό φτάνει έως και 15%. Φαίνεται δηλαδή ότι διαφέρει το ποσοστό εμφάνισης αναλόγως του πληθυσμού που μελετάται. Η επίπτωση μεγαλώνει με την αύξηση της επίπτωσης της Παχυσαρκίας, του Μεταβολικού συνδρόμου και του Συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Ειδικότερα, η Παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης το καθένα ξεχωριστά από το άλλο σχετίζονται με εμφάνιση επιπλοκών κύησης. Ενώ αν συνδυάζονται η επίδραση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη[51].

1.2 Παθοφυσιολογία

Η εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης είναι αποτέλεσμα της αποτυχίας των β κυττάρων του παγκρέατος να ανταποκριθούν στην ινσουλινοαντίσταση που παρουσιάζεται με την πρόοδο της κύησης[2], κάτι το οποίο οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης , με αποτέλεσμα τη μειωμένη κάλυψη των αναγκών σε αυτή (την ινσουλίνη).

Στην αρχή της κύησης, προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόσταση της γλυκόζης, τα β κύτταρα υπερπλάσσονται και ως συνέπεια αυξάνεται η έκκριση ινσουλίνης[1]. Έτσι, υπάρχει μεγάλη ινσουλινοευαισθησία και αυτό συνεπάγεται την αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης στις αποθήκες λίπους για προετοιμασία λόγω των αυξημένων ενεργειακών αναγκών μετέπειτα.

Κατά την πορεία της φυσιολογικής κύησης , ιδιαίτερα μεταξύ 2ου έως 3ου τριμήνου , παρατηρούνται αλλαγές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων της μητέρας με σκοπό αφενός την αποτελεσματική μεταφορά/προσφορά γλυκόζης και αμινοξέων προς το έμβρυο , αφετέρου την παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων , κετονών και γλυκερόλης ως “ καύσιμο “ στη μητέρα. Κατά την διάρκεια του 2ου τριμήνου αναπτύσσεται ινσουλινοαντίσταση λόγω της αυξημένης παραγωγής πλακουντιακών ορμονών (CRH, PGH, hCS ή hPL), προγεστερόνης, οιστρογόνων, λεπτίνης, κορτιζόλης[1]. Φαίνεται , επιπλέον , να συμμετέχει (στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης) ο TNF-α[2].

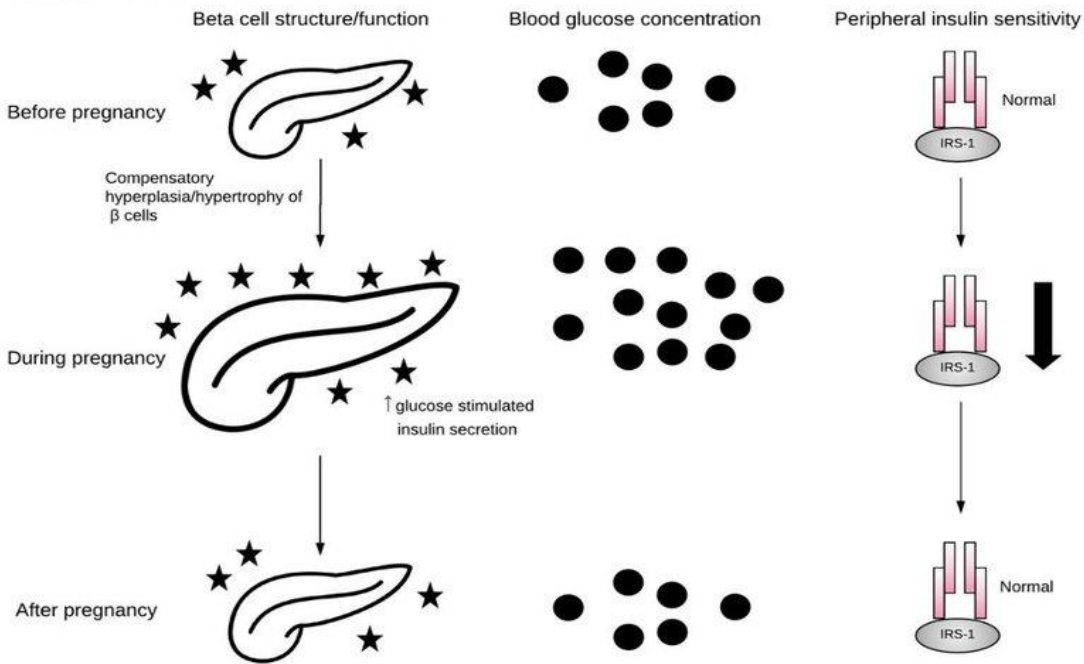
Η συμβολή των πλακουντιακών ορμονών επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η ινσουλινοευαισθησία της μητέρας επιστρέφει στα επίπεδα προ κυήσεως εντός ολίγων ημερών μετά τον τοκετό.

Όσον αφορά τα επακόλουθα της ινσουλινοαντίστασης, αυτά είναι πολλαπλά.

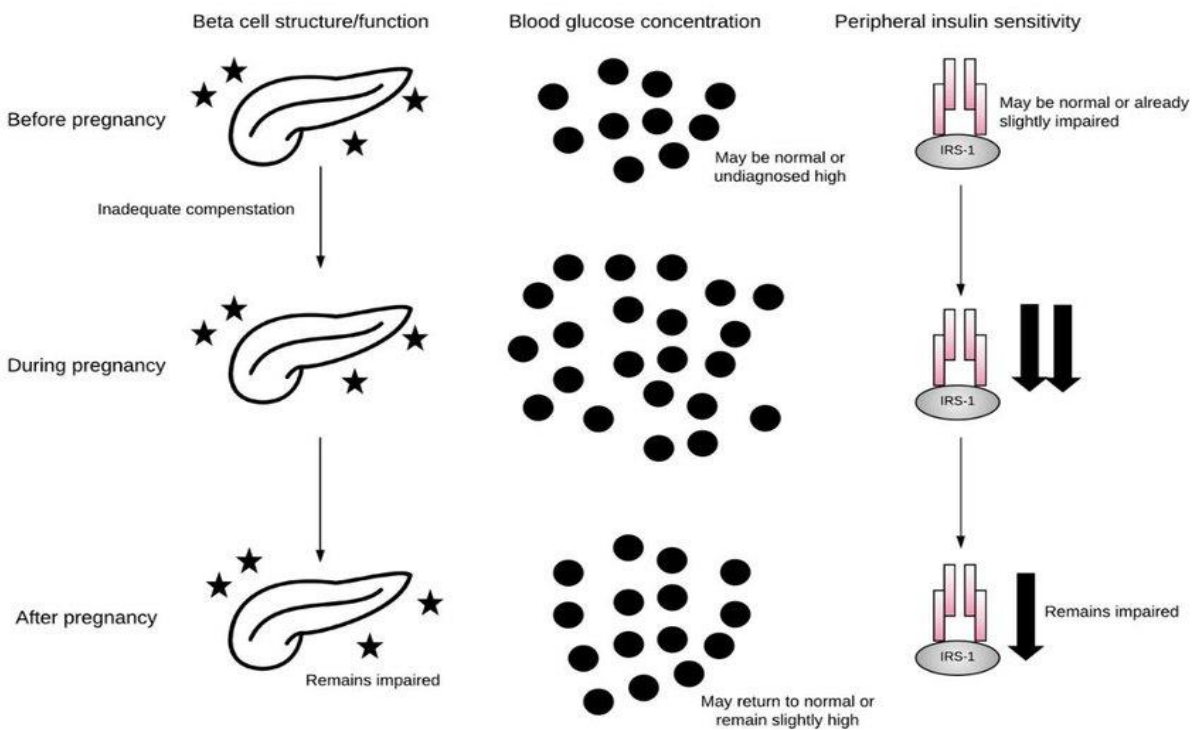
Η αύξηση της περιφερικής ινσουλινοαντίστασης οδηγεί σε μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό κατά περίπου 50% ενώ η ηπατική ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε αυξημένη ηπατική νεογλυκογένεση,

Τα προαναφερθέντα έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη διαθέσιμη γλυκόζη για μεταφορά προς το έμβρυο με συνέπειες που θα αναλυθούν παρακάτω.

NORMAL PREGNANCY



GESTATIONAL DIABETES



Εικόνα 1. Jasmine F Plows *et al.* The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov; 19(11): 3342 [1].

1.3 Διάγνωση

Ο έλεγχος για Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης πρέπει να πραγματοποιείται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία (BMI >30 kg/m²) , η υιοθέτηση Δυτικού τύπου διατροφής, η μεγάλη πρόσληψη βάρους κατά την κύηση ανεξαρτήτως του ΔΜΣ, η ηλικία > 35 ετών, το ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη σε προηγούμενη κύηση , το οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σε 1ου βαθμού συγγενείς , η καταγωγή από συγκεκριμένες εθνότητες (για παράδειγμα οι Αφροαμερικανοί), προηγούμενος τοκετός με νεογνό μεγάλο για την ηλικία κύησης ή η ανεξήγητη αποβολή σε προηγούμενη κύηση , το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μερικοί από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη στην κύηση[3,4,5].

Αρχικά, κατά την πρώτη επίσκεψη των εγκύων στον Γυναικολόγο πρέπει να μετράται η γλυκόζη νηστείας. Αν αποκλειστεί προϋπάρχων Σακχαρώδης Διαβήτης (δηλαδή ,αν η γλυκόζη νηστείας δεν είναι > 126 mg/dl ή σε τυχαία μέτρηση η γλυκόζη δεν είναι >200 mg/dl) τότε ο έλεγχος για Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης σε γυναίκες μεσαίου έως αυξημένου κινδύνου περιλαμβάνει, μεταξύ 24ης-28ης εβδομάδας κύησης, την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) με λήψη από του στόματος 75 γρ γλυκόζης (μετά από τριήμερη φόρτιση με 180 γρ υδατανθράκων ημερησίως) και μετρώντας την τιμή της γλυκόζης στο αίμα προ της λήψης , 60 λεπτά και 120 λεπτά μετά. Αρκεί έστω μια τιμή να είναι ίση ή μεγαλύτερη από τα κατωτέρω όρια για να τεθεί η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης.

Γλυκόζη νηστείας ≥ 92 mg/dl

Γλυκόζη 60' ≥ 180 mg/dl

Γλυκόζη 120' ≥ 153 mg/dl

Εναλλακτικά , μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία 2 βημάτων[6].

Στο πρώτο βήμα χορηγείται γλυκόζη 50 γρ και μετράται η γλυκόζη πλάσματος στην 1 ώρα. Αν η τιμή είναι > 130 mg/dl ακολουθεί σε επόμενη ημέρα φόρτιση με 100 γρ γλυκόζης και λήψη 4 δειγμάτων (στη νηστεία και ανά ώρα για 3 ώρες). Αν δύο τιμές είναι μεγαλύτερες από τα κατωτέρω όρια τότε τίθεται η διάγνωση.

Γλυκόζη νηστείας ≥ 95 mg/dl

Γλυκόζη 60' ≥ 180 mg/dl

Γλυκόζη 120' ≥ 155 mg/dl

Γλυκόζη 180' ≥ 140 mg/dl

Από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η δοκιμασία ενός βήματος υπερέρχει αυτής των δύο βημάτων, καθώς σχετίζεται με καλύτερη έκβαση τόσο κατά την περιγεννητική περίοδο όσο και μελλοντικά[50].

Όσον αφορά τον έλεγχο όλων των γυναικών, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι παραγόντων κινδύνου, με καμπύλη σακχάρου κατά την 24η-28η εβδομάδα κυήσεως, ενώ αρχικά κοστίζει αρκετά, μακροπρόθεσμα μοιάζει να είναι 'cost-effective' αν σκεφτεί κανείς ότι παρατηρούνται λιγότερες επιπλοκές του Σακχαρώδους διαβήτη κύησης[51].

Σχετικά με το αν υπάρχει περαιτέρω όφελος από την διενέργεια της διαγνωστικής αυτής δοκιμασίας σε περίπτωση κύησης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (ή σε άλλες καταστάσεις αυξημένου κινδύνου) πριν από τις 24 εβδομάδες κύησης[54], απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Τέλος, κατά την περίοδο της πανδημίας Covid-19 υιοθετήθηκαν σε διάφορες χώρες τροποποιημένες μέθοδοι για την διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη κύησης(Εικόνα 2). Φαίνεται ωστόσο ότι ‘χάθηκαν’ αρκετές διαγνώσεις με ό,τι συνέπειες συνεπάγονται για αυτές τις μητέρες και τα παιδιά τους και επιπλέον καθυστέρησαν οι παρακολουθήσεις των γυναικών μετά τον τοκετό και για αυτό δεν προτείνονται για γενική χρήση[52].

Table 4. Proposed new strategies of screening and postpartum follow-up during the COVID-19 pandemic.

	RCOG	Canada	Australian
Early pregnancy screening	High risk women HbA1c or RPG	High risk women of overt diabetes HbA1c or FPG	High risk women HbA1c and random blood glucose
24–28 weeks screening	HbA1c and FPG or RPG	HbA1c and RPG	FBG OGTT if FBG > 4.7–5 mmol/L
Postpartum follow-up	HbA1c screening at 3–6 months	OGTT delayed until safe	OGTT delayed 6 months postpartum or HbA1c 3–6 months

Εικόνα 2. Anca Maria Panaitescu *et al.* Screening for Gestational Diabetes during the COVID-19 Pandemic—Current Recommendations and Their Consequences. *Medicina* (Kaunas). 2021 Apr; 57(4): 381 [51].

1.4 Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα και σημεία που μπορούν να εμφανιστούν σε γυναίκες με Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης είναι μεταξύ άλλων η πολυουρία, η πολυδιψία, η κόπωση, η ναυτία, η απώλεια βάρους παρά την αυξημένη όρεξη, το θάμβος όρασης, οι μυκητιασικές λοιμώξεις και η γλυκοζουρία.

Ωστόσο, δεν είναι πολλές οι γυναίκες οι οποίες θα παρουσιάσουν τα προαναφερθέντα συμπτώματα.

Ακόμα και αν εμφανιστούν, ορισμένα από αυτά μπορεί να εκληφθούν και ως συμπτώματα της κύησης.

1.5 Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης

1.5.1 Βραχυπρόθεσμες

Οι κύριες επιπτώσεις αφορούν το έμβρυο. Λόγω της αυξημένης παραγωγής ινσουλίνης και IGF-1 (το οποίο είναι επακόλουθο της αυξημένης μεταφοράς μέσω του πλακούντα γλυκόζης, αμινοξέων και λιπαρών οξέων) μπορεί να εκδηλωθεί μακροσωμία (βάρος σώματος > 4kg). Και αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια την περιγεννητική κάκωση (π χ κατάγμα κλειδός ή παράλυση του βραχιονίου πλέγματος ως αποτέλεσμα της δυστοκίας των ώμων) ή την ασφυξία. Για τους προαναφερθέντες κινδύνους, πραγματοποιείται συνήθως καισαρική τομή[1,4].

Μπορεί επιπλέον να υπάρξει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πολυδράμιο, πρόωρος τοκετός ή ακόμη και ενδομήτριος θάνατος (πιο σπάνια πλέον το τελευταίο). Μετά την γέννηση, τα νεογνά παρουσιάζουν κίνδυνο για υπογλυκαιμία λόγω της υπερινσουλιαιμίας και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Έτσι καθίσταται πιο συχνά αναγκαία η εισαγωγή τους στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων χωρίς επιπλοκές κύησης.

Επιπλέον, μπορούν να διαπιστωθούν πολυκυτταραιμία, ίκτερος και υπασβεστιαιμία[4]. Οι συγγενείς ανωμαλίες (οι οποίες αφορούν κυρίως το καρδιαγγειακό, το ουρογεννητικό ή ελλείμματα του νευρικού σωλήνα) παρατηρούνται πιο σπάνια και σχετίζονται είτε με προϋπάρχων Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 είτε με έναρξη Σακχαρώδους Διαβήτη κύησης πολύ πρώιμα[55,56] ή με παχυσαρκία της μητέρας.

Τέλος, υπάρχει ο κίνδυνος προεκλαμψίας (2 έως 4 φορές μεγαλύτερος) στη μητέρα.

1.5.2 Μακροχρόνιες επιπλοκές σε μητέρα και παιδί

Όσον αφορά τη μητέρα, αυξάνει ο κίνδυνος επανεμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη σε επόμενη κύηση καθώς και εξέλιξης σε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 τα επόμενα έτη (ετήσιος κίνδυνος περίπου 2-3% και ισόβιος κίνδυνος περίπου 40%). Επιπλέον, σημαντικός είναι ο κίνδυνος μακροπρόθεσμα για καρδιαγγειακά συμβάματα. Παράλληλα, φαίνεται αυξημένη η πιθανότητα για παχυσαρκία ή/και μεταβολικό σύνδρομο[7].

Το παιδί, έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας (σχεδόν διπλάσιος κίνδυνος) και διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη κατά την εφηβεία σε σχέση με τα παιδιά μητέρων χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης. Αυξάνει επιπλέον και ο κίνδυνος μακροπρόθεσμα για Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, Μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο[6]. Τέλος, τα κορίτσια εμφανίζουν πιο συχνά Σακχαρώδη Διαβήτη στις κυήσεις τους [1].

1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης στο Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης είναι οι κατωτέρω[8]:

Γλυκόζη νηστείας και προγευματική	70-95 mg/dl
Γλυκόζη 1 ώρα μετά το γεύμα	90-130 mg/dl
Γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα	80-120 mg/dl

Αρχικά, προτείνονται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.

Το διαιτολόγιο κατανέμεται σε μικρά και συχνά γεύματα για την αποφυγή της κέτωσης με την εξής αναλογία στη σύνθεσή του: υδατάνθρακες 35-45% , πρωτεΐνες 20-25% , λίπος 30-40% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης σε θερμίδες[6].

Αν δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη , ενθαρρύνεται η σωματική δραστηριότητα. Αυτή κυρίως να είναι αερόβια όπως για παράδειγμα το ολιγόλεπτο περπάτημα μετά τα κύρια γεύματα το οποίο συμβάλλει στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου[11].

Στην πλειονότητα (70-85%) των γυναικών με Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης οι ανωτέρω οδηγίες φαίνεται να επαρκούν για την επίτευξη ευγλυκαιμίας[6].

Στην περίπτωση που δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι ή εμφανίζονται σημεία μακροσωμίας του εμβρύου στο υπέρηχο , τότε γίνεται έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα ανθρώπινου τύπου σκευάσματα ινσουλίνης[8]. Η χρήση οποιουδήποτε άλλου αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου απαγορεύεται παρά το γεγονός ότι για μερικά από αυτά (όπως η μετφορμίνη και η γλυβουρίδη) είναι ενθαρρυντικά τα στοιχεία από μελέτες, ωστόσο υπάρχουν ανησυχίες για τη μακροχρόνια ασφάλειά τους τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί[9].

Τέλος , για την αποφυγή υπογλυκαιμίας του νεογνού συνιστάται η άμεση έναρξη θηλασμού εντός της 1ης ώρας από τον τοκετό[10]. Ειδικά όταν συνυπάρχει παχυσαρκία στη μητέρα να ενθαρρύνεται[11]. Ο θηλασμός διάρκειας άνω των 3 μηνών φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο για όψιμη εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί. Παράλληλα ελαττώνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας στο παιδί.

1.7 Πρόληψη

Πρωταρχικό ρόλο στην πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης παίζει η διατροφή.

Αλλαγές όπως η αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής αλέσεως και η αποφυγή τροφίμων πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και ζάχαρη βοηθούν σημαντικά.

Επίσης, 30 λεπτά άσκησης μέτριας έντασης 4 έως 5 ημέρες εβδομαδιαίως μπορούν να μειώσουν το κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη στην κύηση.

Ειδικότερα σε γυναίκες υπέρβαρες ή παχύσαρκες συστήνεται η μείωση σωματικού βάρους πριν τον προγραμματισμό κύησης , κάτι το οποίο δεν ενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης. Απαιτείται βέβαια η στενή παρακολούθηση του προσλαμβανόμενου βάρους προκειμένου να μην υπερβαίνει τα αναμενόμενα, για το σωματικό βάρος της εκάστοτε γυναίκας, όρια[12].

2. ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Ανήκει στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα της μητέρας και του εμβρύου. Εμφανίζεται μετά την 20η εβδομάδα της κύησης. Η προεκλαμψία επηρεάζει πολλαπλά συστήματα και χαρακτηρίζεται από de novo αύξηση τιμών της αρτηριακής πίεσης > 140/90 mmHg και συχνά συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία (> 0.3 gr / 24ωρο)[13]. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή, νεφρική, πνευμονική ή/και ηπατική δυσλειτουργία, αιματολογικές διαταραχές, περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου, αποβολή και σε μητρικό θάνατο.

2.1 Επιδημιολογία

Η Προεκλαμψία επηρεάζει περίπου 2 έως 8 % των κυήσεων παγκοσμίως. Μαζί με την πιο σοβαρή μορφή της, την εκλαμψία, συνιστούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας της μητέρας. Μάλιστα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ευθύνονται για περίπου 14% των θανάτων (> 70.000) των εγκύων ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο[14]. Ο αριθμός θανάτων σε έμβρυα και νεογνά λόγω προεκλαμψίας στη μητέρα ξεπερνά τους 500.000 κάθε χρόνο[13]. Σιγά σιγά, ωστόσο, παρατηρείται μείωση των περιστατικών αυτών στις περισσότερες περιοχές του κόσμου λόγω της αυξημένης ιατρικής εκπαίδευσης και παροχών που λαμβάνουν οι έγκυες και του προγεννητικού ελέγχου[15].

2.2 Παθοφυσιολογία

Παρότι τα κλινικά σημεία της προεκλαμψίας εμφανίζονται κυρίως κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης, οι παθογενετικοί μηχανισμοί παρουσιάζονται πολύ νωρίτερα.

Κατά την διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης, οι τροφοβλάστες οδηγούν σε αγγειακή αναδιαμόρφωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριών και επιτρέπουν την αυξημένη αιματική ροή στον πλακούντα. Το αντίθετο συμβαίνει στην προεκλαμψία με αποτέλεσμα την πλακουντιακή ισχαιμία. Κατά συνέπεια, απελευθερώνονται

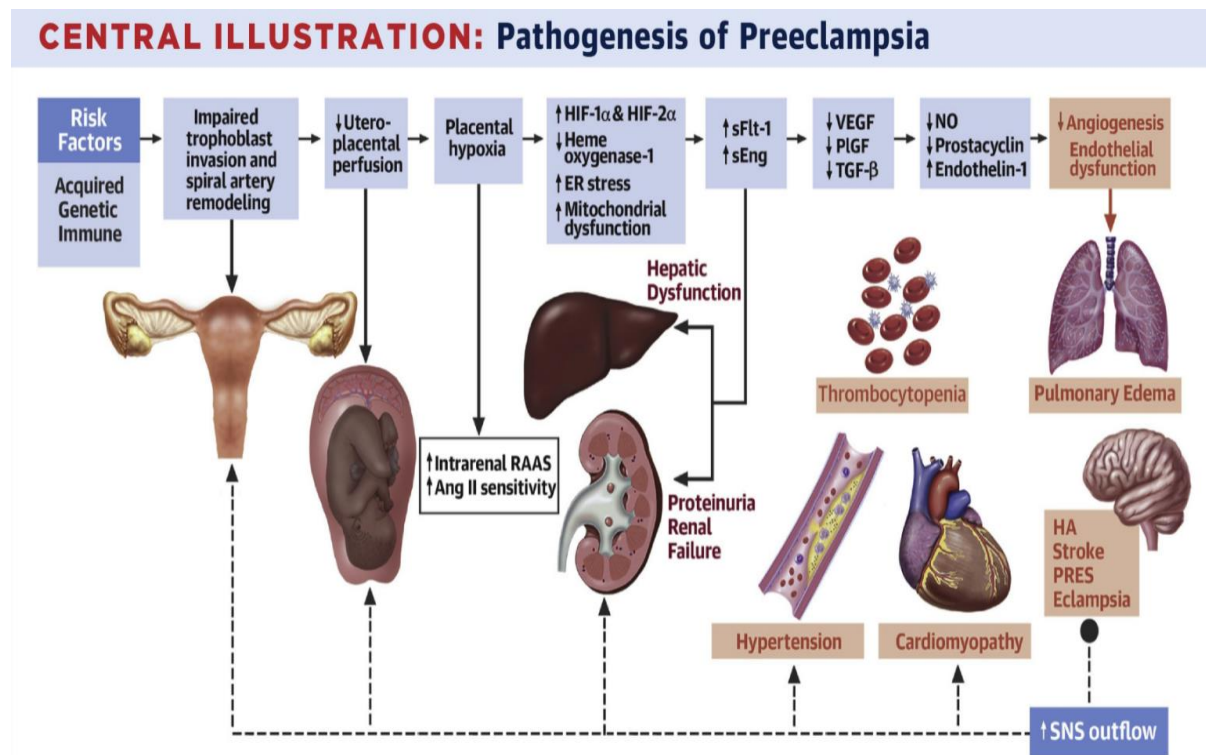
αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες όπως η διαλυτή τυροσινική κινάση-1 τύπου fms (sFlt-1) και η διαλυτή ενδογλίνη (sEng). Όσον αφορά την sFlt-1, αυτή ανταγωνίζεται

τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PIGF) οι οποίοι είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές της λειτουργίας του ενδοθηλιακού κυττάρου και επιπλέον αναπτύσσεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα μητρικά αγγεία. Από την άλλη πλευρά η sEng ανταγωνίζεται τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού (TGF) β , ο οποίος φυσιολογικά προκαλεί τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Συνολικά, οι προαναφερθέντες παράγοντες (sFlt-1, sEng) διαμεσολαβούν γεγονότα τα οποία δημιουργούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσύσπασση, οξειδωτικό στρες και μικροέμβολα που αφορούν πολλαπλά όργανα και συμβάλλουν στην κλινική εικόνα της προεκλαμψίας[16].

Πέρα από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ανοσολογικά σφάλματα συνεισφέρουν επίσης στην εμφάνιση προεκλαμψίας και οδηγούν στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνη(IL) 12, IL-18 και μείωση IL-10 τα οποία οδηγούν σε απόπτωση και ελαττωμένη τροφοβλαστική εισβολή.

Επιπλέον (λόγω ανοσολογικών σφαλμάτων) παράγονται αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες. Κάποιο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και τα μειωμένα επίπεδα LIN28B. Τέλος, εκτός από επίκτητους και ανοσολογικούς συμμετέχουν γενετικοί παράγοντες στην παθογένεια της προεκλαμψίας. Ένα παράδειγμα αποτελεί η ανεπάρκεια μακράς αλύσου L-3 υδροξυακυλ-συνενζύμου Α δεϋδρογενάσης [16].



Ives, C.W. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(14):1690-702.

2.3 Διάγνωση

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της προεκλαμψίας, απαιτούνται τιμές αρτηριακής πίεσης $\geq 140/90$ mmHg σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις με διαφορά 4 ωρών ή $\geq 160/110$ mmHg σε μία μέτρηση, μετά την 20η εβδομάδα κύησης σε γυναίκα χωρίς προϋπάρχον ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης συνοδεία πρωτεϊνουρίας (≥ 300 mg λεύκωμα σε συλλογή ούρων 24ωρου ή uACR > 30 mg/dl σε τυχαίο δείγμα). Επί απουσίας πρωτεϊνουρίας, απαιτείται η παρουσία ενός από τα εξής: θρομβοπενία (PLTs $< 100000/\mu\text{L}$), νεφρική ανεπάρκεια, επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, πνευμονικό οίδημα, νευρολογική σημειολογία (για παράδειγμα διαταραχές όρασης), περιορισμός ανάπτυξης εμβρύου[16].

Γυναίκες αυξημένου κινδύνου θεωρούνται εκείνες που εμφανίζουν τουλάχιστον ένα από τα εξής: υπέρτασική νόσο σε προηγούμενη κύηση, χρόνια νεφρική νόσο, αυτοάνοσο νόσημα για παράδειγμα ΣΕΛ (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος), ρευματοειδή αρθρίτιδα ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2 και χρόνια υπέρταση.

Μετρίου κινδύνου θεωρούνται αυτές που συνδυάζουν κάποια από τα κατωτέρω στοιχεία. Αυτά είναι η ηλικία >40 ετών, το BMI > 35 kg/m², το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας, ο προδιαβήτης, η αποφρακτική υπνική άπνοια καθώς και η πολύδυμη κύηση[16,17].

Πιο συγκεκριμένα το BMI >30 kg/m² σχεδόν τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας[18].

Να σημειωθεί επιπλέον, ότι γυναίκες με Σακχαρώδη διαβήτη κύησης κινδυνεύουν περισσότερο από προεκλαμψία σε σχέση με εκείνες στις οποίες απουσιάζει η προαναφερθείσα παθολογική οντότητα[49]

Είναι επιβεβλημένη η ανάγκη στις γυναίκες με τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν ανωτέρω για στενή παρακολούθηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης.

2.4 Κλινική εικόνα

Αρχικά, η προεκλαμψία διακρίνεται σε πρώιμης (εμφάνιση πριν τις 34 εβδομάδες κύησης) και όψιμης έναρξης (μετά τις 34 εβδομάδες κύησης). Μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή αναλόγως της τιμής της αρτηριακής πίεσης και της βαρύτητας των λοιπών συμπτωμάτων. Σε αρκετές περιπτώσεις δεν υπάρχουν προειδοποιητικά σημεία ή συμπτώματα στην έγκυο. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί τα συμπτώματα της προεκλαμψίας να προσομοιάζουν με εκείνα της κύησης.

Η Αρτηριακή πίεση αυξάνει προοδευτικά ή κάνει απότομη άνοδο.

Λοιπά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να εμφανιστούν είναι η πρωτεϊνουρία, οίδημα στην περιοχή του προσώπου και των χεριών, κεφαλαλγία (τύπου ημικρανίας), ναυτία-έμετοι που εμφανίζονται μετά τα μέσα της κύησης, πρόσληψη βάρους μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, διαταραχές όρασης (για παράδειγμα θάμβος), δύσπνοια, θρομβοπενία, διαταραγμένη ηπατική λειτουργία/βιοχημεία [19].

2.5 Επιπλοκές προεκλαμψίας

2.5.1 Κατά την διάρκεια της κύησης

Αρχικά, όσον αφορά το έμβρυο δύναται να περιοριστεί η ανάπτυξή του, να εμφανιστεί ολιγουδράμνιο ή να αποκολληθεί ο πλακούντας[20]. Συνέπεια των ανωτέρω μπορεί να είναι ο πρόωρος τοκετός ή ο ενδομήτριος θάνατος[20,21].

Μετά την γέννηση, κινδυνεύει από σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, βρογχοπνευμονική δυσπλασία και σήψη.

Στην μητέρα η προεκλαμψία μπορεί να εξελιχθεί σε εκλαμψία.Υπάρχει επίσης η πιθανότητα να αναπτύξει πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλική αιμορραγία ,νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, ρήξη ήπατος, σύνδρομο HELLP ή οπτικές διαταραχές όπως οίδημα αμφιβληστροειδούς[21,22]

2.5.2 Μακροπρόθεσμες

Το παιδί μητέρας η οποία είχε παρουσιάσει προεκλαμψία στην κύηση μπορεί να παρουσιάσει νευροαναπτυξιακές δυσκολίες ενώ αργότερα στη ζωή του έχει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με άτομα της ίδιας ηλικίας των οποίων η μητέρα δεν είχε προεκλαμψία στην κύηση[21].

Όσον αφορά τη μητέρα, σε επόμενη κύηση ενέχει τον κίνδυνο επανεμφάνισης προεκλαμψίας. Μακροπρόθεσμα αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου ιδιαίτερα αν η προεκλαμψία εμφανίστηκε πρώιμα στην κύηση[21,23].

Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η μακροχρόνια παρακολούθηση και ο έλεγχος των καρδιομεταβολικών παραγόντων (αρτηριακή πίεση, γλυκόζη, λιπίδια, σωματικό βάρος) οι οποίοι είναι δυνατόν να επηρεάσουν την υγεία της γυναίκας.

2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η επίτευξη τοκετού είναι η τελική και η μόνη σαφής θεραπευτική προσέγγιση για την προεκλαμψία[24] ιδίως αν πρόκειται για ήπια προεκλαμψία και η γυναίκα βρίσκεται στην 37η εβδομάδα κύησης και έπειτα.

Αν εμφανιστεί νωρίτερα απαιτείται στενή παρακολούθηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης με στόχο επίπεδα < 150/100 mmHg (ιδανικά 110-140/85 mmHg) και παράλληλα χρήση κορτικοστεροειδών για μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας και πιθανά χορήγηση θειικού μαγνησίου.

Αντιυπερτασικά φάρμακα τα οποία χορηγούνται κυρίως είναι η μεθυλντόπα, η λαβεταλόλη και η νιφεδιπίνη[17,24]. Αντιθέτως, αντενδείκνυται σε όλη την διάρκεια της κύησης η χρήση των α-MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή των αναστολέων ρενίνης[17,24].

Σε εμμένουσες τιμές ΑΠ $\geq 170/110$ mmHg απαιτείται η εισαγωγή σε Νοσοκομείο[17].

Τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό πρέπει επίσης να παρακολουθείται η ΑΠ της μητέρας και να ενθαρρύνεται ο θηλασμός ο οποίος δρα προστατευτικά τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό.

2.7 Πρόληψη

Παρά το γεγονός ότι έχει κατανοηθεί περισσότερο η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας τα τελευταία χρόνια, δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι βιοδείκτες που να διαπιστώνουν την προεκλαμψία στην αρχή της κύησης[24].

Γενικά, σε γυναίκες μεσαίου ή αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας (όπως αναφέρθηκαν στη παράγραφο της διάγνωσης) είναι ωφέλιμο και γι αυτό

προτείνεται να λαμβάνουν καθημερινά ασπιρίνη 100-150 mg από την 12η έως και την 36η ή 37η εβδομάδα κύσεως[13,25]. Αντιθέτως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της ασπιρίνης. Τα συμπληρώματα

ασβεστίου (1,5-2,5 gr / ημέρα) φαίνεται να βοηθούν τις γυναίκες των οποίων η καθημερινή πρόσληψη ασβεστίου δεν ξεπερνά τα 600 mg[13].

Τέλος, αν δεν υπάρχει αντένδειξη ενθαρρύνεται η αερόβια άσκηση[17]. Ενώ η πρόσληψη βάρους να είναι σταδιακή και να μην ξεπερνά το ιδανικό για το BMI της εγκύου.

Διατροφικές παρεμβάσεις όπως η μειωμένη πρόσληψη αλατιού, η κατανάλωση σκόρδου ή ιχθυελαίου δεν έχουν αποδείξει κάποια κλινικά οφέλη[16].

3. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Με τον όρο Καρδιαγγειακή νόσο εννοούμε ένα σύνολο καταστάσεων μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η Στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι καρδιακές αρρυθμίες, οι βαλβιδοπάθειες, η περιφερική αρτηριακή νόσος, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, τα ανευρύσματα, η μυοκαρδιοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια.

3.1 Επιδημιολογία

Η Καρδιαγγειακή νόσος, παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, παραμένει η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες παγκοσμίως.

Στην Ευρώπη, σχετίζεται με περίπου 2,2 εκατομμύρια θανάτους γυναικών ετησίως[26].

Ή αλλιώς, 47% των γυναικών στην Ευρώπη πεθαίνουν από Καρδιαγγειακή νόσο (συχνότερα ισχαιμική καρδιακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Φαίνεται ότι συγκριτικά με τους άνδρες οι γυναίκες εμφανίζουν καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε μεγαλύτερη ηλικία (μετά την εμμηνόπαυση όπου παύει η καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων και ο κίνδυνος πλέον εξισώνεται ανάμεσα στα δύο φύλα)[27].

Συγκεκριμένα, παρατηρείται έναρξη νόσου περίπου μια δεκαετία αργότερα σε σχέση με τους άνδρες[28].

Η Καρδιαγγειακή θνησιμότητα αποτελεί το 40% της συνολικής θνησιμότητας στις γυναίκες την στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό για τον καρκίνο του μαστού είναι 5%[27].

3.2 Παθοφυσιολογία

Φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου ανάμεσα στα δύο φύλα.

Αρχικά, οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν μικροαγγειακή νόσο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε αντίθεση με τους άνδρες που είναι πιθανότερο να έχουν μακροαγγειοπάθεια[29].

Επιπλέον, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, ενώ τείνουν να έχουν μικρότερα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία με περισσότερο διάχυτη αθηρωμάτωση, κάτι το οποίο επιφέρει δυσκολίες στην επεμβατική διαχείριση αυτών[29].

Πέρα από τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, υπάρχουν και διαφοροποιήσεις μεταξύ προ- και μετα- εμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λόγω αγγειοδιαστολής από την επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων διατηρούν φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης, κάτι το οποίο διαταράσσεται μετά την εμμηνόπαυση[28,29]. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι αυξάνεται η ρενίνη του πλάσματος, ενισχύεται η δράση των υποδοχέων αγγειοτασίνης I ενώ μειώνεται αυτή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II και αυξάνεται και η αρτηριακή σκληρία[27].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών (SCAD) ο οποίος παρατηρείται πιο συχνά στις γυναίκες και ευθύνεται για καρδιακή προσβολή.

3.3 Διάγνωση

Η Καρδιαγγειακή νόσος στις γυναίκες φαίνεται να υποεκτιμάται, αφενός από τις ίδιες λόγω πτωχής γνώσης των παραγόντων κινδύνου και των κλινικών συμπτωμάτων, αφετέρου από τους θεράποντες ιατρούς λόγω των άτυπων συμπτωμάτων που παρουσιάζουν συχνά οι γυναίκες[30].

Υπάρχουν καταστάσεις/νοσήματα που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης Καρδιαγγειακής νόσου και στα δύο φύλα. Μερικά από αυτά είναι η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης(περίπου οι μισοί θάνατοι στους διαβητικούς είναι λόγω καρδιαγγειακής νόσου), η παχυσαρκία [26,27,28].

Συγκεκριμένα, για την αρτηριακή πίεση, φαίνεται ότι προεμμηνοπαυσιακά τα ενδογενή οιστρογόνα διατηρούν αγγειοδιαστολή και συνεισφέρουν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, κάτι το οποίο αλλάζει μετά την εμμηνόπαυση[28].

Όσον αφορά τον Σακχαρώδη διαβήτη, οι γυναίκες που νοσούν αντιμετωπίζουν τριπλάσιο κίνδυνο θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τις μη διαβητικές. Ενώ συγκριτικά με τους άνδρες, στις γυναίκες ο ΣΔ είναι ισχυρότερος παράγων κινδύνου για ΑΕΕ, διαλείπουσα χλωτότητα, θάνατο από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή χαμηλότερα ποσοστά επαναγγείωσης[31].

Η επίδραση της παχυσαρκίας(γενικά) και του καπνίσματος(σε μεγαλύτερες ηλικίες) στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες[29,31].

Τέλος, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί τον παράγοντα με τον υψηλότερο κίνδυνο για ASCVD (47,1%) σε σχέση με τους υπόλοιπους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στις γυναίκες[31].

Το τόσο υψηλό ποσοστό, ωστόσο, παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση.

Ένας δείκτης ο οποίος συμπεριλαμβάνεται στον έλεγχο ρουτίνας ατόμων ηλικίας >40 ετών και προβλέπει τον δεκαετή κίνδυνο για αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή νόσο είναι ο ASCVD Risk Estimator plus[32].

Υπάρχουν ωστόσο κάποιοι παράγοντες/νόσοι που δεν συμπεριλαμβάνονται σε αυτό.

Και αυτοί είναι οι υπερτασικές και μεταβολικές διαταραχές της κύησης όπως η προεκλαμψία και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης[29,32], είναι ο πρόωρος τοκετός, ρευματολογικά νοσήματα όπως ο ΣΕΛ και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η εμμηνόπαυση, η κατάθλιψη και τέλος η ακτινοβολήση σε κακοήθεια του μαστού[28,29,32].

Η προεκλαμψία ειδικότερα, συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα Καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες και έχει αυξημένο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Μοιράζονται με την καρδιαγγειακή νόσο κοινούς παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, νεφρική νόσο) καθώς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονώδης απάντηση και η αυξημένη έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων[28].

Ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης, διπλασιάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ και τετραπλασιάζει τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου[31]. Φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη η σχέση μεταξύ βαθμού διαταραχής της γλυκόζης κατά την κύηση και κινδύνου για μεταγενέστερη καρδιαγγειακή νόσο[33].

Ο πρόωρος τοκετός, πριν τις 37 εβδομάδες, φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για μεταγενέστερη μακροχρόνια καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Αυξάνεται περαιτέρω ο κίνδυνος αυτός αν ο τοκετός ήταν πριν τις 34 εβδομάδες κύησης[31].

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο ΣΕΛ, τα οποία αφορούν πιο συχνά γυναίκες, φαίνεται να επηρεάζουν την μικροαγγείωση και οδηγούν σε ασταθή αθηρωματική πλάκα. Κατά συνέπεια, αυξάνουν τον κίνδυνο για οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα[28].

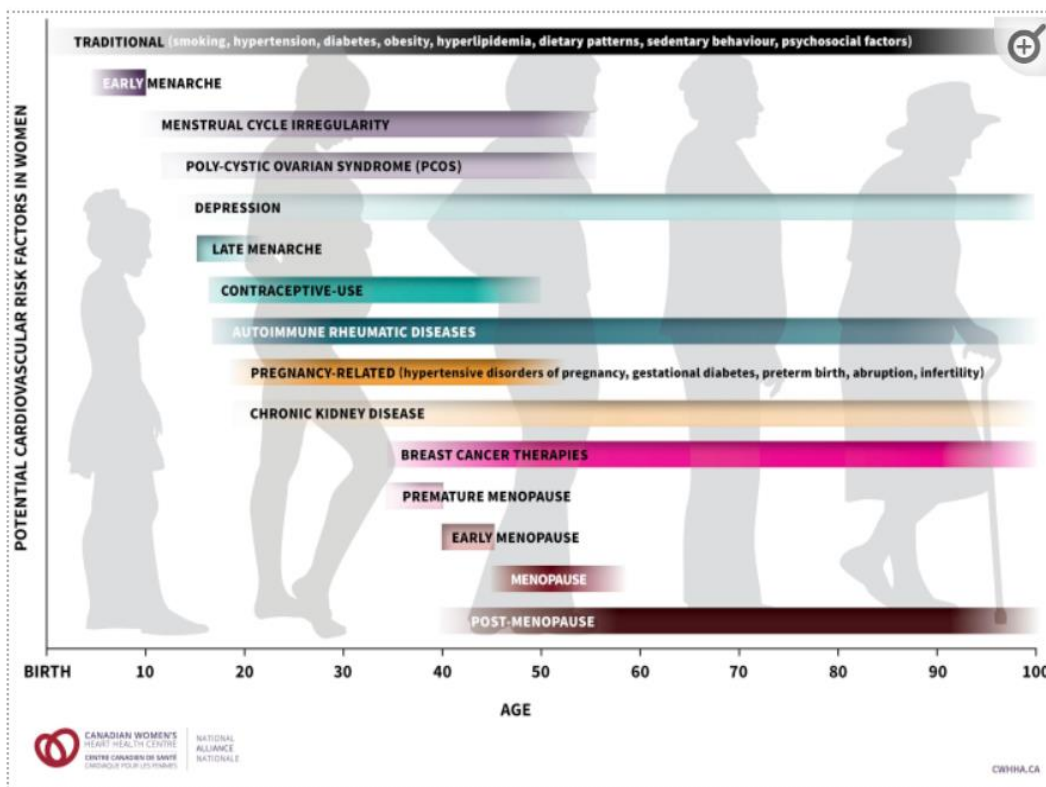
Η σχέση μεταξύ πρώιμης εμμηνόπαυσης (σε ηλικία 40-45 ετών) και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αμφίδρομη[33].

Όσον αφορά τον Καρδιαγγειακό κίνδυνο μετά από ακτινοβολήση ή χημειοθεραπεία (για παράδειγμα με παράγωγα ανθρακυκλίνης ή τραστουζουμάμπης) σε καρκίνο του μαστού ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος [28].

Τέλος, έχουν μελετηθεί και άλλοι παράγοντες όπως η πρώιμη εμμηναρχή, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι αποβολές ή οι πολλαπλές κυήσεις (οι τελευταίες εκθέτουν τη μητέρα σε μεταβολικές αλλαγές της κύησης) χρειάζονται ωστόσο περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί οι οποίοι συνδέουν τα ανωτέρω με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο[33].

Οι εξετάσεις που βοηθούν στη διάγνωση καρδιαγγειακού νοσήματος δε διαφέρουν ανάμεσα στα δύο φύλα και αφορούν από ένα απλό ΗΚΓ ή υπέρηχο έως πιο επεμβατικές όπως η στεφανιογραφία.

Στην εικόνα συνοψίζεται η μέση ηλικία έναρξης και η μέση διάρκεια έκθεσης σε παράγοντες που αυξάνουν τον Καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την διάρκεια ζωής της γυναίκας.



Πηγή: Sharon L Mulvagh, Kerri-Anne Mullen *et al.* The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women - Chapter 4: Sex- and Gender-Unique Disparities: CVD Across the Lifespan of a Woman. CJC Open. 2021 Sep 25;4(2):115-132[57].

3.4 Κλινική εικόνα

Στις γυναίκες εμφανίζονται συχνά άτυπα συμπτώματα προειδοποιητικά Καρδιαγγειακής νόσου τα οποία είναι κοινά σε πολλά νοσήματα/ καταστάσεις.

Κατά συνέπεια αυτά μπορεί να υποεκτιμηθούν και να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση και παρέμβαση με όχι τόσο επιθυμητά αποτελέσματα[29].

Τέτοια συμπτώματα μπορεί να είναι η κόπωση, οι διαταραχές ύπνου, το άλγος ράχης, η δυσπεψία, η ναυτία, ο έμετος[27].

Κάτι ακόμα σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες φαίνεται να ρυθμίζονται λιγότερο καλά από τους άνδρες σε νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση[31] και η δυσλιπιδαιμία. Ένας από τους λόγους είναι πιθανά η όχι τόσο “επιθετική” θεραπεία λόγω υποεκτίμησης.

3.5 Θεραπεία

Παρά τις διαφορές που έχουν αναφερθεί έως τώρα μεταξύ ανδρών και γυναικών η θεραπεία είναι κοινή[34]. Το εύρος είναι μεγάλο και περιλαμβάνει από per os αγωγή μέχρι επεμβατικές μεθόδους όπως αυτή της επαναγγείωσης. Καίριο κομμάτι της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου.

3.6 Πρόληψη

Υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους μπορούν να προληφθούν τα καρδιαγγειακά συμβάματα στις γυναίκες.

Αρχικά, λαμβάνονται υγιεινοδισαιτητικά μέτρα. Συνιστάται, η αυξημένη ημερήσια πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, ψαριών και ξηρών καρπών σε συνδυασμό με φυσική δραστηριότητα, πιο συγκεκριμένα 150` ήπιας ή 75` έντονης αερόβιας άσκησης εβδομαδιαίως[28,32].

Με τις προαναφερθείσες παρεμβάσεις, μεταξύ άλλων μπορεί να μειωθεί το BMI σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα. Αυτό είναι σημαντικό γιατί φαίνεται ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαίο σύμβαμα στις γυναίκες κατά 64%[32].

Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων[27,28]. Αυτό διαφαίνεται καθαρά από τα κατωτέρω στοιχεία.

Οι καπνίστριες αντιμετωπίζουν 25% μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τις μη καπνίστριες ίδιας ηλικίας. Επίσης, είναι ένας παράγοντας(το κάπνισμα δλδ) που τριπλασιάζει τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στις γυναίκες[32].

Με τα μέτρα που έχουν αναφερθεί έως τώρα, δηλαδή την διακοπή του καπνίσματος, την διατήρηση φυσιολογικού BMI και υγιεινής διατροφής συν την μειωμένη κατανάλωση αλκοόλης, οι γυναίκες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για στεφανιαία συμβάματα σε ποσοστό > 80%[31].

Με τον έλεγχο νοσημάτων όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία μειώνεται αισθητά ο κίνδυνος.

Πιο αναλυτικά, η αρτηριακή πίεση καλό είναι να διατηρείται σε επίπεδα χαμηλότερα του 140/90 mmHg (το όριο αυτό μπορεί να είναι λίγο πιο ελαστικό στους >60 ετών χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνιας νεφρικής νόσου[28]).

Επί ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη, η HbA1c να βρίσκεται σε επίπεδο < 7% , χωρίς ωστόσο να υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Όσον αφορά τις γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης συστήνεται ετήσιος έλεγχος (με έλεγχο σακχάρου νηστείας).

Σε δυσλιπιδαιμία, χορηγείται στατίνη σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι για την LDL από τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.

Σε γυναίκες με προεκλαμψία σε περισσότερες από μία κυήσεις ή προεκλαμψία με πρόωρο τοκετό συνιστάται ετήσιος έλεγχος λιπιδίων, σακχάρου νηστείας, BMI καθώς και μέτρησης της αρτηριακής πίεσης[28].

Αναφορικά με τις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση, δεν συνιστάται η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων[28].

Γυναίκες με ιστορικό ακτινοβολήσης ή χημειοθεραπείας για καρκίνο μαστού, είναι απαραίτητο να αξιολογούνται και μετά τον τερματισμό της θεραπείας για την καρδιαγγειακή τους λειτουργία[31].

Να σημειωθεί, επιπλέον, η αξία του θηλασμού καθώς φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη η διάρκειά του τόσο ελαττώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (συγκεκριμένα αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) μελλοντικά[33].

Φαίνεται από μελέτες ότι στις θηλάζουσες μητέρες μειώνεται ο κίνδυνος πρώιμης αθηροσκλήρωσης και μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων[53].

Σε ασθενείς με 10 year ASCVD risk score μεγαλύτερο ή ίσο του 10%, χωρίς κίνδυνο αιμορραγίας και με προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 10 έτη, προτείνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων[28,32].

Να μην χρησιμοποιείται ωστόσο ως ρουτίνα (για πρωτογενή πρόληψη) στους >70 ετών[27,32].

Συμπερασματικά, καθίσταται αναγκαία η ένταξη του heart risk score στον έλεγχο ρουτίνας των γυναικών[30]. Επιπρόσθετα, διαφαίνεται το πόσο σημαντικό είναι κατά τη λήψη του ιστορικού να ερωτάται η γυναίκα για επιπλοκές κατά την κύηση όπως είναι η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, ο πρόωρος τοκετός, οι αποβολές και η γέννηση μικρών για την ηλικία κύησης μωρών. Τέλος, να μην παραβλέπεται η ύπαρξη συστηματικών νοσημάτων όπως είναι ο ΣΕΛ και η ρευματοειδής αρθρίτιδα[32].

4. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η Καρδιαγγειακή νόσος συνιστά την κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες παγκοσμίως.

Φαίνεται ότι πέρα από τους “κλασικούς” παράγοντες κινδύνου, εμπλέκονται και προηγηθείσες επιπλοκές της κύησης όπως για παράδειγμα η προεκλαμψία και ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης.

4.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν να προσδιοριστεί ο αυξημένος κίνδυνος για Καρδιαγγειακή νόσο σε γυναίκες όσον αφορά κάποιους μη κλασικούς παράγοντες οι οποίοι συχνά παραβλέπονται/ υποτιμώνται και αφορούν επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης.

Γι αυτόν το σκοπό πραγματοποιήθηκε με αυτή τη μελέτη μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπου εντοπίστηκε πλήθος διαθέσιμων πληροφοριών από σχετικές με το θέμα μελέτες.

4.2 Μέθοδοι

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας βασίστηκε σε δεδομένα από Pubmed, ScienceDirect και Google Scholar χρησιμοποιώντας τις λέξεις: (“gestational diabetes” OR “gestational diabetes mellitus”) AND (“preeclampsia” OR “pre-eclampsia”) AND (“later maternal cardiovascular disease” OR “later maternal cardiovascular risk”).

Η αναζήτηση αφορούσε άρθρα δημοσιευμένα από το 2017 έως το 2022, σε αγγλική γλώσσα.

Το διάγραμμα ροής της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζεται στο Γράφημα 4.1.

Γραφημα 4.1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Εγγραφές μετά από την αναζήτηση στο Google Scholar, το PubMed και το ScienceDirect (n= 15.886)

Έλεγχος του τίτλου και της περίληψης των εγγραφών

Εγγραφές που απομακρύνθηκαν (n=15.550)

Έλεγχος του πλήρους κειμένου των εγγραφών (n=346)

Εγγραφές που απομακρύνθηκαν (n=332)

Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση (n=14)

4.3 Αποτελέσματα

Φαίνεται από αρκετές μελέτες ότι οι επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης, όπως η προεκλαμψία και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στη μητέρα σε μεγαλύτερη ηλικία.

Αρχικά, όσον αφορά τον Σακχαρώδη διαβήτη κύησης, σε αναδρομική μελέτη κοόρτης των Sampson *et al*[35] από τον Καναδά που δημοσιεύθηκε το 2018 και σκοπός της ήταν να μελετηθεί η μακροχρόνια επίδραση του Σακχαρώδη διαβήτη κύησης τουλάχιστον δύο δεκαετίες μετά την κύηση. Συμπεριλήφθηκαν 1 070 667 γυναίκες οι οποίες γέννησαν μεταξύ 1989 και 2013. Οι 67 356 είχαν ιστορικό Σακχαρώδη διαβήτη κύησης ενώ οι υπόλοιπες 1 003 311 όχι και παρακολουθήθηκαν για 25.2 έτη μετά τον τοκετό ως προς τις εξής εκβάσεις: νοσηλεία για ισχαιμική καρδιακή νόσο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειοπλαστική στα στεφανιαία αγγεία, μόσχευμα αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (coronary artery bypass graft) και άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές. Φάνηκε ότι οι γυναίκες με ιστορικό Σακχαρώδη διαβήτη κύησης είχαν υψηλότερη αθροιστική συχνότητα νοσηλείας για καρδιαγγειακή νόσο 25 χρόνια μετά τον τοκετό (190.8 ανά 1000 γυναίκες) συγκριτικά με εκείνες χωρίς ιστορικό Σακχαρώδους διαβήτη κύησης (117.8 ανά 1000 γυναίκες).

Ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης είναι γνωστό ότι δημιουργεί μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Και όπως φαίνεται από πολλές μελέτες, οι γυναίκες με Σακχαρώδη διαβήτη κύησης έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μελλοντικά.

Σε μια μελέτη (συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση) του 2019 από τους Kramer *et al* [36] με δεδομένα από 5 390 591 γυναίκες από ΗΠΑ, Καναδά, Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Σουηδία και Ισραήλ (σύνολο 9 μελέτες-χρονολογιών 1950-2018), αξιολογήθηκε η επίδραση του Σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και αν αυτός ο κίνδυνος είναι εξαρτώμενος από την εμφάνιση Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες αυτές. Φάνηκε ότι οι γυναίκες με ιστορικό Σακχαρώδους διαβήτη κύησης παρουσίαζαν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για Καρδιαγγειακά συμβάματα (ιδιαίτερα ισχαιμική καρδιακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια-cerebrovascular events) στην 1η δεκαετία μετά την κύηση/τοκετό και αυτός ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος της εμφάνισης Σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες αυτές. Συγκεκριμένα, σε γυναίκες οι οποίες δεν ανέπτυξαν Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης παραμένει σχετιζόμενος με 56% αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα μελλοντικά.

Η θετική αυτή συσχέτιση μεταξύ Σακχαρώδους διαβήτη κύησης και μετέπειτα κινδύνου για Καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες είχε φανεί νωρίτερα, το 2017, στην μελέτη κοόρτης των Tobias *et al* [37]. Συμμετείχαν γυναίκες μέσης ηλικίας 34.9 ετών. Η τελική έκβαση ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Φάνηκε ότι οι γυναίκες με προηγηθέν Σακχαρώδη διαβήτη κύησης παρουσίαζαν 60% μεγαλύτερο κίνδυνο για Καρδιαγγειακή νόσο κατά την διάρκεια του follow-up.

Η παρακολούθηση είχε διάρκεια απ την στιγμή της πρώτης γέννησης μέχρι την εμφάνιση μείζονος συμβάντος (έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θανάτου ή έως τις 31/05/2015 που διήρκεσε η μελέτη.

Όσον αφορά την προεκλαμψία, ειδικά η πρώιμης έναρξης(early onset) σχετίζεται με πρόωρη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με γυναίκες χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας. Επιπλέον, οι ίδιες εμφανίζουν χειρότερη έκβαση μετά από επαναγγείωση (στεφανιαίων).

Σε μια μελέτη κοόρτης των Langlois *et al* [38] η οποία πραγματοποιήθηκε στον Καναδά μεταξύ 1993 και 2017 συμμετείχαν 55 186 γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία, 110 372 τυχαία επιλεγμένοι ως προς την ηλικία και την περιοχή(region) και 110 372 παρόμοια επιλεγμένες γυναίκες με προηγούμενη κύηση χωρίς προεκλαμψία και αξιολογήθηκε για πρώτη φορά έως εκείνη την χρονική στιγμή το κατά πόσο το ιστορικό προεκλαμψίας οδηγεί τις γυναίκες σε κίνδυνο πρόωρης εμφάνισης Καρδιαγγειακής νόσου παρόμοιο με αυτό των ανδρών (παρόμοιας ηλικίας). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν περίπου τα 16 έτη. Το συμπέρασμα ήταν ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας παρουσιάζουν μέτριο κίνδυνο πρώιμης Καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος είναι υψηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς προεκλαμψία και χαμηλότερος από τους άνδρες. Σε περίπτωση, ωστόσο, ιστορικού πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας όπου κρίθηκε σκόπιμος ο πρόωρος τοκετός, τα ποσοστά Καρδιαγγειακής νόσου είναι παρόμοια με αυτά των ανδρών ιδιαίτερα όσον αφορά την ανάπτυξη αγγειακής εγκεφαλικής νόσου.

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία (σε μια μικρή περιοχή της) από τους Shantanu Sharma *et al* [39], συμπεριλήφθηκαν 2434 γυναίκες ανάμεσα στις οποίες οι 115 (4.7%) ανέπτυξαν προεκλαμψία. Υπήρξε παρακολούθηση περίπου 50 ετών (1967-2017). Τα συμπεράσματα τα οποία αφορούσαν την προεκλαμψία ήταν τα κατωτέρω.

Οι γυναίκες με προεκλαμψία φάνηκε ότι παρουσίαζαν 50% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με εκείνες χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας. Από τις γυναίκες με μετέπειτα καρδιαγγειακή νόσο, οι 35(6.6%) είχαν ιστορικό προεκλαμψίας. Τέλος, επιβεβαιώνεται από την συγκεκριμένη μελέτη ότι η επίδραση της προεκλαμψίας στον κίνδυνο για Καρδιαγγειακή νόσο δεν ποικίλλει σημαντικά καθώς αυξάνονται τα χρόνια της παρακολούθησης/follow-up.

Οι Sia *et al* [40] πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης στην οποία συμπεριλαμβάνονταν 244 γυναίκες με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο και 246 υγιείς/controls (χωρίς στεφανιαία νόσο). Αναλύθηκε το γυναικολογικό-μαιευτικό ιστορικό καθώς και οι εκβάσεις αλλά και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Φάνηκε ότι οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά προηγηθέντων επιπλοκών κατά την κύηση καθώς και αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Στην συγκεκριμένη μελέτη η κλινική οντότητα η οποία φάνηκε να συνιστά τον σημαντικότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου από αυτούς που αφορούσαν την κύηση ήταν η προεκλαμψία.

Εν συνεχεία, μια μεγάλη μελέτη κοόρτης των Cederlof *et al* [41] στην Σουηδία, συμπεριέλαβε 2 134 239 γυναίκες μέσης ηλικίας της 1ης κύησης τα 27 έτη, με singleton births μεταξύ 1973 και 2014, οι οποίες παρακολουθήθηκαν από την ημέρα του πρώτου τοκετού μέχρι τον θάνατό τους ή το τέλος του follow-up. Ανάμεσα στις επιπλοκές που μελετήθηκαν ήταν η προεκλαμψία και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Το 4.9% των γυναικών (δλδ 104 322) είχε προεκλαμψία ή εκλαμψία ενώ το 1.1% (22 991) είχε σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε κάποια από τις κυήσεις τους.

Οι επιπλοκές αυτές συσχετίστηκαν με πιο πρώιμη έναρξη Καρδιαγγειακής νόσου καθώς και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα - τουλάχιστον διπλάσιος ο κίνδυνος- συγκριτικά με εκείνες που δεν είχαν παρουσιάσει επιπλοκές κύησης. Επιπλέον, ήταν μεγαλύτερο το ποσοστό μετέπειτα νοσηλειών για περιφερική αρτηριακή (PAD) και ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Μια άλλη μελέτη των *Aslam et al* [42] από την Αυστραλία αφορούσε 102 γυναίκες μέσης ηλικίας 59.8 +/- 7.7 ετών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση(PCI) από τον Ιούλιο του 2016 έως τον Ιούλιο του 2017. Η κύρια ένδειξη ήταν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο το οποίο αφορούσε το 80.4% αυτών των γυναικών και ακολούθως η σταθερή στηθάγχη με αντίστοιχο ποσοστό 19.6%. Το διάστημα του follow-up ήταν 12 μήνες από την ημέρα που πραγματοποιήθηκε η PCI.

Από τις 102 γυναίκες οι 75 είχαν τουλάχιστον 1 κύηση στο ιστορικό τους. Ανάμεσα στις 75 αυτές γυναίκες, το 25.3% (δλδ 19/75) ανέφερε επιπλοκή κύησης. Οι 6 είχαν ιστορικό προεκλαμψίας ενώ οι 7 σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Παρατηρήθηκε ότι σε καμία από τις γυναίκες με ιστορικό επιπλοκών στην κύηση δεν υπήρξε καταγραφή αυτών των μη κλασικών παραγόντων κινδύνου κατά την εισαγωγή τους με καρδιακά συμπτώματα.

Στη μετα-ανάλυση των *Grandi et al* [43] του 2019 επίσης αναδεικνύεται ο αυξημένος κίνδυνος για μεταγενέστερη Καρδιαγγειακή νόσο σε γυναίκες με επιπλοκές κύησης συμπεριλαμβανομένων της προεκλαμψίας καθώς και του σακχαρώδη διαβήτη κύησης.

Η πολύ πρόσφατη μελέτη κοόρτης των Cho *et al* [44] από την Κορέα αξιολόγησε την επίδραση των δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης (APOs) συμπεριλαμβανομένων της προεκλαμψίας και του σακχαρώδη διαβήτη κύησης στην συχνότητα εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων.

Τα δεδομένα ελήφθησαν από 30 174 γυναίκες μέσης ηλικίας 53.02 ετών. Από αυτές, στο 17.4% (δλδ 5264) είχε προκύψει κάποια επιπλοκή στην κύηση. Οι γυναίκες αυτές ήταν μικρότερης ηλικίας (51.70 +/- 7.68 vs 53.42 +/- 8.08 ετών), αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερη ηλικία πρώτου (25.81 +/- 3.00 vs 25.32 +/- 3.01 ετών) και τελευταίου τοκετού (30.22 +/- 3.84 vs 29.75 +/- 3.67 ετών) συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς επιπλοκές.

Συμπερασματικά, φάνηκε στην συγκεκριμένη μελέτη ότι οι επιπλοκές κύησης (μέτρια) επηρεάζουν τη μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στη μητέρα, ανεξαρτήτως του οικογενειακού ιστορικού και των κοινωνικών συμπεριφορών. Επιπλέον, ήταν η μόνη μελέτη έως σήμερα η οποία εξέτασε το μακροχρόνιο αποτέλεσμα της προεκλαμψίας συνδυαστικά με τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε χρόνια νοσήματα σε μεγάλο δείγμα ατόμων και μας έδειξε ότι ο συνδυασμός τους δεν φαίνεται να έχει πρόσθετο αποτέλεσμα στον κίνδυνο.

Μια ακόμη μελέτη η οποία επιβεβαιώνει όσα έχουν ειπωθεί παραπάνω σχετικά με την επίδραση των επιπλοκών κύησης στον μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο για τη μητέρα και παράλληλα τονίζει την αξία της λήψης μαιευτικού ιστορικού στην αξιολόγηση του κινδύνου για Καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες είναι το review των

Hauspurg *et al* [45] στο οποίο συμπεριλήφθηκαν αρκετές μεταanalύσεις και μελέτες κοόρτης.

Είναι γνωστό ότι η δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αρτηριών (CMD) ή μικροαγγειακή δυσλειτουργία σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μελλοντικά. Ένας δείκτης αυτής της δυσλειτουργίας είναι ο CFR (coronary flow reserve) δηλαδή ο λόγος της υπεραϊμικής προς τη βασική στεφανιαία ροή.

Οι Seref *et al* [46] παρουσίασαν το 2021 τα αποτελέσματα της μελέτης τους, η οποία είχε ως σκοπό την επίδραση του συνδυασμού προεκλαμψίας και Σακχαρώδους διαβήτη κύησης στον επιπολασμό της δυσλειτουργίας της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αρτηριών με μέτρηση του CFR (με παθολογικές τιμές από 2.5 και κάτω). Συμμετείχαν 24 ασθενείς με προηγηθείσα προεκλαμψία και σακχαρώδη διαβήτη κύησης, 19 με ιστορικό προεκλαμψίας, 63 με προηγηθέν σακχαρώδη διαβήτη κύησης και ομάδα controls 36 υγιείς γυναίκες χωρίς επιπλοκές κύησης. Αν και μικρό το δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης το αποτέλεσμα ήταν σημαντικό. Οι ασθενείς με τον ανωτέρω συνδυασμό επιπλοκών παρουσίαζαν αυξημένο επιπολασμό μικροαγγειακής δυσλειτουργίας (91%), σε σχέση με την ομάδα control (5.6%) ή συγκριτικά με τις γυναίκες με ιστορικό μόνο σακχαρώδους διαβήτη κύησης (55%).

Συμπερασματικά, τόσο η προεκλαμψία όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα μετέπειτα στη ζωή είτε μέσω αύξησης του κινδύνου για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη αντιστοίχως είτε απευθείας επηρεάζοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Κάποιοι ακόμα προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων (carotid IMT) καθώς και η σφυροβραχιόνιος ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (baPWV) η οποία συνιστά δείκτη αρτηριακής δυσκαμψίας(stiffness). Υψηλά επίπεδα carotid IMT θεωρούνται >0.87 mm, αντίστοιχα για την baPWV >1376.4 cm/s.

Οι Cortes *et al* [47] πραγματοποίησαν μια πολυεθνική μελέτη κοόρτης στην οποία συμπεριλήφθηκαν τελικά 964 γυναίκες μέσης ηλικίας 60.2 ετών (+/- 2.7) εκ των οποίων το 11% είχε ιστορικό προεκλαμψίας ή υπερτασικής νόσου στην κύηση ενώ 5% σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Μελετήθηκε ο κίνδυνος για Καρδιαγγειακή νόσο χρησιμοποιώντας ως δείκτες τον carotid IMT και την baPWV. Φάνηκε ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία ή υπερτασική νόσο κύησης σχετίζονται με υψηλότερο carotid IMT ενώ εκείνες με Σακχαρώδη διαβήτη κύησης με υψηλότερη baPWV (μη σχετιζόμενη βέβαια με τον κοινό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου).

Η ανωτέρω μελέτη ήταν σημαντική γιατί όσες είχαν προηγηθεί αυτής (πριν το 2019 δηλαδή) αφορούσαν τον Καρδιαγγειακό κίνδυνο για προ-εμμηνοπαυσιακές, Καυκάσιες/Ευρωπαϊές γυναίκες.

Τέλος, είναι γνωστό ότι υπάρχουν αρκετά scores για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μελετήθηκε από τους Kjartan *et al* [48] η εφαρμοσιμότητα ορισμένων scores, συγκεκριμένα των Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) score, Joint British Societies for the Prevention of Cardiovascular Disease (JBS3) score και Framingham 30 year Risk Score-Cardiovascular Disease (FRS-CVD) για πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με επιπλοκές κύησης, συμπεριλαμβανομένων της προεκλαμψίας και του σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ένα χρόνο μετά τον τοκετό. Συμμετείχαν 235 γυναίκες μεταξύ των οποίων οι 81 είχαν προεκλαμψία, οι 25 σακχαρώδη διαβήτη κύησης, οι 35 υπέρταση κύησης και οι υπόλοιπες 94 δεν είχαν παρουσιάσει κάποια επιπλοκή κατά την κύηση. Οι περισσότερες (87.7%) ήταν κάτω των 40 ετών. Παρότι κάποιοι μετρητές(calculators) έδειξαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε γυναίκες με επιπλοκές κύησης συγκριτικά με τις υγιείς, αυτός ο κίνδυνος ήταν μικρότερος από τον αναμενόμενο με βάση επιδημιολογικές μελέτες. Αποδείχθηκε λοιπόν ότι οι ανωτέρω μετρητές είναι μη επαρκείς στην αξιολόγηση κινδύνου για Καρδιαγγειακή νόσο ένα χρόνο μετά τον τοκετό. Και προτείνεται οι επιπλοκές κύησης να εξετάζονται ξεχωριστά όταν αξιολογείται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος της μητέρας.

4.4 Συμπεράσματα

Είναι φανερό ότι ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης και η Προεκλαμψία συνιστούν επιπλοκές κύησης που σχετίζονται με αυξημένο Καρδιαγγειακό κίνδυνο μελλοντικά για τη γυναίκα.

Ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικός τόσο αν εντοπίζονται συνδυαστικά οι δύο αυτές παθολογικές οντότητες όσο και αν υπάρχει η κάθε μία ξεχωριστά μόνη της.

Κάτι το οποίο είναι απαραίτητο να γίνει, είναι να υπάρξει ευαισθητοποίηση του Ιατρικού προσωπικού για την αξία της λήψης του γυναικολογικού/μαιευτικού ιστορικού καθώς και η δημιουργία Καρδιαγγειακών μετρητών κινδύνου (risk calculators) οι οποίοι να περιλαμβάνουν γυναίκες με επιπλοκή κύησης.

Επιπλέον, χρειάζεται να ενημερώνονται οι γυναίκες σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει για τις ίδιες (πέρα από τα παιδιά τους) η ύπαρξη ορισμένων επιπλοκών κατά την διάρκεια της κύησης όπως είναι ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης αλλά και η προεκλαμψία.

Τέλος, κατά την προώθηση μέτρων πρόληψης Καρδιαγγειακής νόσου να μην λησμονείται η αξία του θηλασμού. Όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα, ο θηλασμός αφενός μειώνει την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη κύησης, αφετέρου ελαττώνει τον κίνδυνο πρώιμης αθηροσκλήρωσης.

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται όσον αφορά την χρήση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η μεθορμίνη και οι στατίνες για πρωτογενή πρόληψη σε γυναίκες με προεκλαμψία ή άλλες επιπλοκές κύησης καθώς και για τις μακροχρόνιες επιδράσεις αυτών στο παιδί σε νευροαναπτυξιακό και μεταβολικό επίπεδο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1]. Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds, and Mark H Vickers. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov; 19(11): 3342.

[2]. Σύγχρονη Διαβητολογία, Κεφάλαιο 55 “ Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης ”, ΕΔΕ 2019.

[3]. Yu Zhang, Cheng-Ming Xiao, Yan Zhang *et al.* Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 6692695.

[4]. Uma Jain, Kusumlata Singhal, Shikha Jain, Deepali Jain. Risk factor for gestational diabetes mellitus and impact of gestational diabetes mellitus on maternal and fetal health during the antenatal period. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021 Sep;10(9):3455-3461

[5]. Azam Kouhkan, Laily Najafi, Mojtaba Malek *et al.* Gestational diabetes mellitus: Major risk factors and pregnancy-related outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed.* 2021 Sep; 19(9): 827–836.

[6]. Emma C Johns, Fiona C Denison, Jane E Norman, Rebecca M Reynolds. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends Endocrinol Metab. 2018 Nov;29(11):743-754.

[7]. Christophe Kosinski, Jean-Benoît Rossel, Justine Gross *et al.* Adverse metabolic outcomes in the early and late postpartum after gestational diabetes are broader than glucose control. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Nov;9(2):e002382.

[8]. Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του ατόμου με Σακχαρώδη Διαβήτη. Κεφάλαιο 27 Σακχαρώδης διαβήτης και κύηση. ΕΔΕ 2021

[9]. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical care in Diabetes - 2021. American Diabetes Association

[10]. Breastfeeding and Gestational Diabetes (Link: <https://www.intechopen.com/chapters/64264>)

[11]. Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης. Κατευθυντήρια οδηγία no 36 , ΕΜΓΕ 2020

[12]. Denice S Feig, Howard Berger, Lois Donovan *et al.* Diabetes and Pregnancy. Can J Diabetes. 2018 Apr;42 Suppl 1:S255-S282.

[13]. Mark A Brown, Laura A Magee, Louise C Kenny *et al.* Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43.

[14]. Kee-Hak Lim, Guy Steinberg, Ronald M Ramus. Preeclampsia. Retrieved November 14, 2018.

[15]. Wei Wang, Xin Xie, Ting Yuan *et al.* Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 May 8;21(1):364.

[16]. Christopher W Ives, Rachel Sinkey, Indranee Rajapreyar, Alan T N Tita, Suzanne Oparil. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702.

[17]. Vera Regitz-Zagrosek, Jolien W Roos-Hesselink, Johann Bauersachs *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 34, 07 September 2018, Pages 3165–3241.

[18]. Patricio Lopez-Jaramillo, Juan Barajas, Sandra M Rueda-Quijano, Cristina Lopez-Lopez, Camilo Felix. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.* 2018 Dec 19;9:1838.

[19]. Preeclampsia: Symptoms and causes , Mayo Clinic 2022

[20]. Eran Weiner , Letizia Schreiber , Ehud Grinstein *et al.* The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta.* 2016 Nov;47:99-104.

[21]. Anouk Bokslag, Mirjam van Weissenbruch, Ben Willem Mol, Christianne J M de Groot. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016 Nov;102:47-50.

[22]. Gibran Khalil, Afshan Hameed. Preeclampsia: Pathophysiology and the Maternal-Fetal Risk. *J Hypertens Manag* 2017, 3:024.

[23]. Vanesa Alonso-Ventura, Faustino R Pérez-López. Preeclampsia negatively affects future maternal metabolic and endocrine outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Sep;37(9):773-774.

[24]. R.Nirupama, S.Divyashree, P.Janhavi, S.P.Muthukumar, P.V.Ravindra. Preeclampsia: Pathophysiology and management. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. Volume 50, Issue 2, February 2021, 101975

[25]. Daniel L Rolnik, David Wright, Liona C Poon *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):613-622.

[26]. Adam Timmis, Nick Townsend, Chris P Gale *et al.* European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):12-85.

[27]. Christina Chrysohoou, Constantina Aggeli, Catherine Avgeropoulou *et al.* Cardiovascular disease in women: Executive summary of the expert panel statement of women in cardiology of the hellenic cardiological society. Hellenic J Cardiol. Nov-Dec 2020;61(6):362-377.

[28]. Anum Saeed, June Kampangkaew, Vijay Nambi. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017 Oct-Dec; 13(4): 185–192.

[29]. Lucy Geraghty, Gemma A Figtree, Aletta E Schutte *et al.* Cardiovascular Disease in Women: From Pathophysiology to Novel and Emerging Risk Factors. *Heart Lung Circ.* 2021 Jan;30(1):9-17.

[30]. C Noel Bairey Merz, Holly Andersen, Emily Sprague *et al.* Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 11;70(2):123-132.

[31]. Mariana Garcia, Sharon L Mulvagh, C Noel Bairey Merz, Julie E Buring, JoAnn E Manson. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016 Apr 15;118(8):1273-93.

[32]. Nanette K. Wenger. Female-friendly focus: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Cardiol.* 2019 Aug; 42(8): 706–709.

[33]. Anna C O'Kelly, Erin D Michos, Chrisandra L Shufelt *et al.* Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022 Feb 18;130(4):652-672.

[34]. Emily Perdoncin, Claire Duvernoy. Treatment of Coronary Artery Disease in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017 Oct-Dec; 13(4): 201–208.

[35]. Safyer McKenzie-Sampson, Gilles Paradis, Jessica Healy-Profitos, Frederique St-Pierre, Nathalie Auger. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol.* 2018 Apr;55(4):315-322.

[36]. Caroline K. Kramer, Sara Campbell, Ravi Retnakaran. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* (2019) 62:905–914.

[37]. Deirdre K Tobias, Jennifer J Stuart, Shanshan Li *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 Dec 1;177(12):1735-1742.

[38]. Alec W R Langlois, Alison L Park, Eric J M Lentz, Joel G Ray. Preeclampsia Brings the Risk of Premature Cardiovascular Disease in Women Closer to That of Men. *Can J Cardiol.* 2020 Jan;36(1):60-68.

[39]. Shantanu Sharma, Julia Skog, Simon Timpka, Claes Ignell. Preeclampsia and high blood pressure in early pregnancy as risk factors of severe maternal cardiovascular disease during 50-years of follow-up. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Dec;26:79-85.

[40]. Winnie W Sia, Shea M Pertman, Raymond M Yan, Ross T Tsuyuki. Are Preeclampsia and Adverse Obstetrical Outcomes Predictors of Cardiovascular Disease? A Case-Control Study of Women With Heart Disease. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Dec;41(12):1760-1767.

[41]. Elin Täufer Cederlöf, Maria Lundgren, Bertil Lindahl , Christina Christersson. Pregnancy Complications and Risk of Cardiovascular Disease Later in Life: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jan 18;11(2):e023079.

[42]. Anum Aslam, Sheneli Perera, Monique Watts *et al.* Previous Pre-Eclampsia, Gestational Diabetes and Hypertension Place Women at High Cardiovascular Risk: But Do We Ask? *Heart Lung Circ.* 2021 Jan;30(1):154-157.

[43]. Sonia M Grandi, Kristian B Filion, Sarah Yoon *et al.* Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation.* 2019 Feb 19;139(8):1069-1079.

[44]. Geum Joon Cho, Jiae Kim, Ji Young Kim *et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Maternal Chronic Diseases in the Future: A Cross-Sectional Study Using KoGES-HEXA Data. *J Clin Med.* 2022 Mar; 11(5): 1457.

[45]. Alisse Hauspurg, Wendy Ying, Carl A Hubel , Erin D Michos , Pamela Ouyang. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):239-246.

[46]. Şeref Kul , Tolga Sinan Güvenç , Ömer Faruk Baycan *et al.* Combined past preeclampsia and gestational diabetes is associated with a very high frequency of coronary microvascular dysfunction. *Microvasc Res.* 2021 Mar;134:104104.

[47]. Yamnia I Cortés, Janet M Catov, Maria Brooks *et al.* Pregnancy-related events associated with subclinical cardiovascular disease burden in late midlife: SWAN. *Atherosclerosis.* 2019 Oct;289:27-35.

[48]. Kjartan Moe, Meryam Sugulle, Ralf Dechend, Anne Cathrine Staff. Risk prediction of maternal cardiovascular disease one year after hypertensive pregnancy complications or gestational diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Aug;27(12):1273-1283.

[49]. Agnesa Preda, Vlad Pădureanu, Maria Moța *et al.* Analysis of Maternal and Neonatal Complications in a Group of Patients with Gestational Diabetes Mellitus.

Medicina (Kaunas). 2021 Oct 28;57(11):1170.

[50]. Claudia Caissutti, Adeeb Khalifeh, Gabriele Saccone, Vincenzo Berghella. Are women positive for the One Step but negative for the Two Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes?.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Feb;97(2):122-134.

[51]. Anca Maria Panaitescu, Anca Marina Ciobanu, Maria Popa *et al.* Screening for Gestational Diabetes during the COVID-19 Pandemic—Current Recommendations and Their Consequences. Medicina (Kaunas). 2021 Apr; 57(4): 381.

[52]. Y van-de-l'Isle, P J Steer, I Watt Coote, M Cauldwell. Impact of changes to national UK Guidance on testing for gestational diabetes screening during a pandemic: a single-centre observational study. BJOG. 2021 Apr;128(5):917-920.

[53]. Nisha I Parikh, Juan M Gonzalez, Cheryl A M Anderson *et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021 May 4;143(18):e902-e916.

[54]. Petros Thomakos, Olga Kepaptsoglou, Asteris Korantzis *et al.* The diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus and its impact on In Vitro Fertilization pregnancies. A pilot study. *J Diabetes Complications*. 2021 Jun;35(6):107914.

[55]. Yuxiao Wu, Buyun Liu, Yangbo Sun *et al.* Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):2983-2990.

[56]. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th Edition. 2018. p. 673

[57]. Sharon L Mulvagh, Kerri-Anne Mullen *et al.* The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women - Chapter 4: Sex- and Gender-Unique Disparities: CVD Across the Lifespan of a Woman. *CJC Open*. 2021 Sep 25;4(2):115-132.

