



23<sup>ο</sup> Συνέδριο ΔΕΒΕ  
Θεσσαλονίκη, 12-14 Νοεμβρίου 2009



# Υπογονιμότητα και Αντισύλληψη στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Δημήτριος Γ. Γουλής  
Επίκουρος Καθηγητής  
Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής  
Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

# Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση

- IM Drury, Banting lecture: “They give birth astride of a grave”
- *“They gave birth astride of a grave, with a grave awaiting both the mother and the fetus”*

# Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση

- The Saint Vincent Declaration, 1989
- *“Να επιτύχουμε έκβαση της εγκυμοσύνης στη γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη, παρόμοια με αυτή της γυναίκας χωρίς διαβήτη”*

# Ερωτήματα ανασκόπησης

- Σχετίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) με την υπογονιμότητα;
- Μπορούν οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) να χρησιμοποιούν αντισύλληψη;

# Κλινική ταξινόμηση ΣΔ

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1)
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2)
- Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ
- Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ)

# Διάρθρωση της απάντησης

- Στοιχεία από την Επιδημιολογία
- Στοιχεία από την Παθολογική Φυσιολογία

# ΣΔ 1 και υπογονιμότητα

☐ **1:** [Am J Obstet Gynecol.](#) 1992 May;166(5):1412-8.

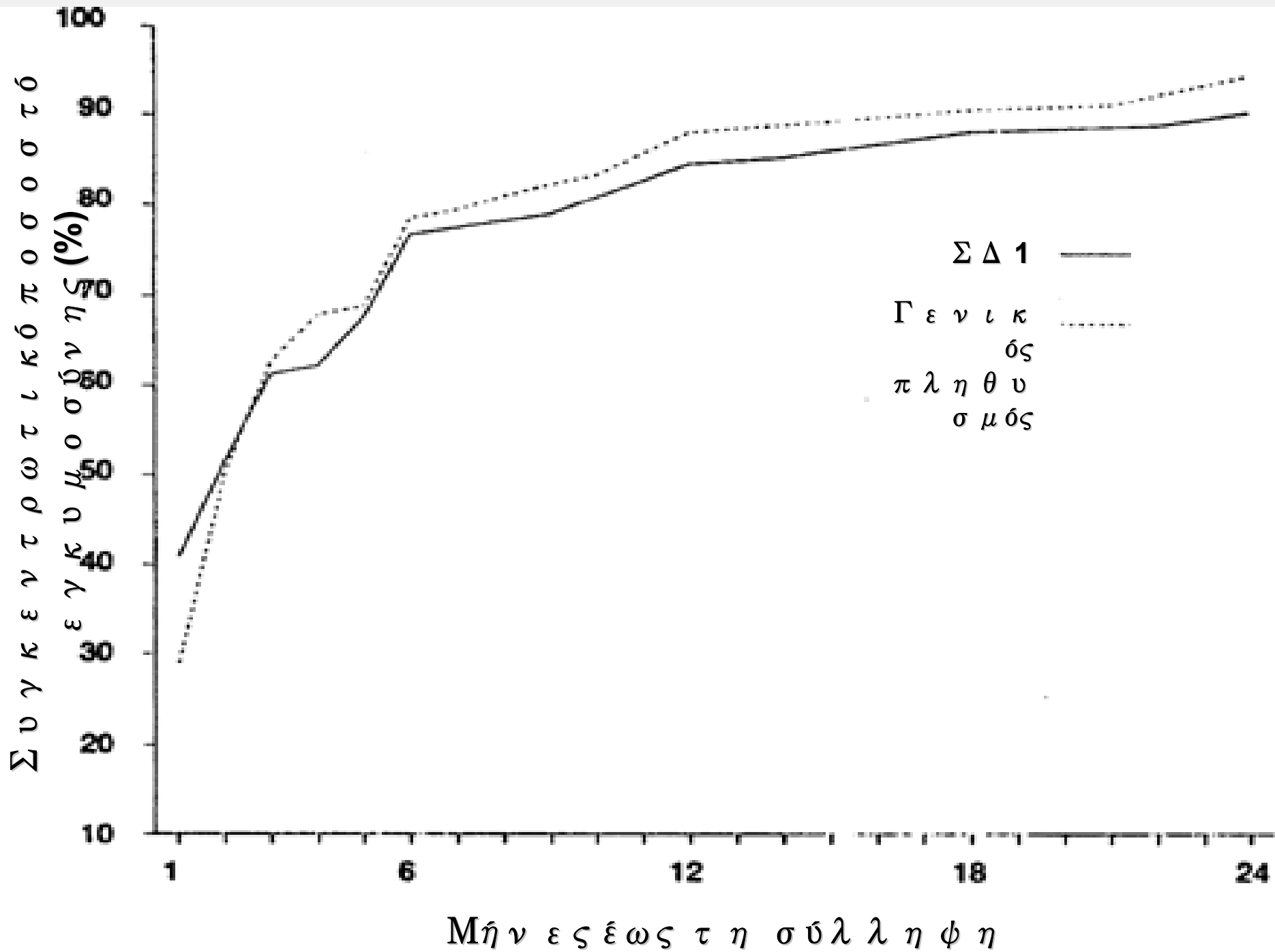
**Infertility and pregnancy outcome in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus.**

**Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O.**

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark.

**OBJECTIVES:** The null hypothesis of this study is that infertility and pregnancy outcomes in women with insulin-dependent diabetes are identical to those of nondiabetic control subjects. **STUDY DESIGN:** A questionnaire survey comprising an unselected population of 18- to 49-year-old diabetic women and a comparable control group was performed. Reply rates were 94% (n = 245) and 88% (n = 253), respectively. **RESULTS:** Cumulative rates of pregnancies and involuntary infertility (17%) did not differ between the two groups. Diabetic women had significantly fewer pregnancies (1.4 vs 1.7) and fewer births per pregnancy than controls, and more diabetic women were nulliparous (48% vs 38%). Half of all diabetic pregnancies were planned. Diabetic women reported that their diabetes had a negative influence on their attitude toward having children. **CONCLUSION:** In insulin-dependent diabetic women the ability to conceive is normal, but diabetic women have fewer pregnancies and fewer births per pregnancy than controls.

PMID: 1595796 [PubMed - indexed for MEDLINE]





# Fertility in Women With Type 1 Diabetes

A population-based cohort study in Sweden

JUNMEI MIAO JONASSON, MD, MSc<sup>1,2</sup>  
KERSTIN BRISMAR, MD, PHD<sup>2</sup>  
PÄR SPARÉN, PHD<sup>1</sup>  
MATS LAMBE, MD, PHD<sup>1</sup>

OLOF NYRÉN, MD, PHD<sup>1</sup>  
CLAES-GÖRAN ÖSTENSON, MD, PHD<sup>2</sup>  
WEIMIN YE, MD, PHD<sup>1</sup>

time among women with type 1 diabetes and the risk of congenital malformations in their offspring. In 1989, the St. Vincent Declaration set treatment goals for type 1 diabetes (6), one of which was to achieve

# Βάσεις δεδομένων

- National Registration Number (NRN)
- Register of Total Population
- Multi-Generation Register
- Medical Birth Register
- Migration Register
- Inpatient Register
- Causes of Death Register

# Χαρακτηριστικά μελέτης

- Έτη 1965 -2004
- 5.978 γυναίκες
  - εισαγωγή στο Νοσοκομείο εξαιτίας ΣΔ
  - ηλικία < 16 ετών
- Παρακολούθηση από 16 έως 48 ετών

Patient characteristics	Total	Calendar year at first hospitalization for type 1 diabetes before 1985	Calendar year at first hospitalization for type 1 diabetes during or after 1985
<i>n</i>	5,978	2,773	3,205
Calendar year at entry	1990	1983	1997
Follow-up duration (years)	13.3 ± 8.9	20.5 ± 6.6	7.1 ± 5.1
Person-years accumulated	79,774	56,888	22,886
Percentage of women ever experiencing (%)			
Retinopathy*	18.7	34.4	5.2
Diabetic nephropathy†	7.9	14.8	1.9
Neuropathy†	5.1	9.4	1.4
Cardiovascular complications§	4.0	7.5	0.9
No. of live births	4,013	31,24	889
Age at first delivery (years)	25.8	26.3	24.2

	Live births		SFR (95% CI)
	Expected	Observed	
Total	5,040	4,013	0.80 (0.77–0.82)
Age at first hospitalization for type 1 diabetes			
≥5 years	393	319	0.81 (0.72–0.91)
6–10 years	1,372	1,122	0.82 (0.77–0.87)
11–16 years	3,275	2,572	0.79 (0.76–0.82)
$P_{\text{trend}}$			0.30
Calendar period at first hospitalization for type 1 diabetes			
1965–1969	408	237	0.58 (0.51–0.66)
1970–1974	1,001	686	0.69 (0.63–0.74)
1975–1979	1,486	1,114	0.75 (0.71–0.80)
1980–1984	1,253	1,087	0.87 (0.82–0.92)
1985–1989	694	671	0.97 (0.89–1.04)
1990–1994	166	189	1.14 (0.98–1.31)
1995–2004	31	29	0.92 (0.62–1.32)
$P_{\text{trend}}$			<0.01

	Live births		
	Expected	Observed	SFR (95% CI)
<b>Calendar period at follow-up</b>			
1965–1979	212	158	0.75 (0.63–0.87)
1980–1989	1,014	688	0.68 (0.63–0.73)
1990–1999	2,368	1,916	0.81 (0.77–0.85)
2000–2004	1,446	1,251	0.87 (0.82–0.91)
$P_{\text{trend}}$			<0.01
<b>Attained age at follow-up</b>			
16–19 years	205	184	0.90 (0.77–1.04)
20–24 years	1,327	1,158	0.87 (0.82–0.92)
25–29 years	1,925	1,569	0.82 (0.78–0.86)
30–34 years	1,215	873	0.72 (0.67–0.77)
35–39 years	332	209	0.63 (0.55–0.72)
40–48 years	35	20	0.57 (0.35–0.88)
$P_{\text{trend}}$			<0.01

	Live births		SFR (95% CI)
	Expected	Observed	
<b>Diabetic retinopathy*</b>			
No	4,009	3,364	0.84 (0.81–0.87)
Yes	1,030	649	0.63 (0.58–0.68)
<b>Diabetic nephropathy*</b>			
No	4,660	3,807	0.82 (0.79–0.84)
Yes	380	206	0.54 (0.47–0.62)
<b>Diabetic neuropathy*</b>			
No	4,837	3,911	0.81 (0.78–0.83)
Yes	203	102	0.50 (0.41–0.61)
<b>Cardiovascular complications*</b>			
No	4,970	3,989	0.80 (0.78–0.83)
Yes	70	24	0.34 (0.22–0.51)

	Calendar year at first hospitalization before 1985			Calendar year at first hospitalization during or after 1985		
	Live births		SFR (95% CI)	Live births		SFR (95% CI)
	Expected	Observed		Expected	Observed	
Presence of diabetes complications*						
No	3,071	2,440	0.79 (0.76– 0.83)	805	822	1.02 (0.95– 1.09)
Yes	1,077	684	0.64 (0.59– 0.68)	87	67	0.77 (0.60– 0.98)



# Συγγενείς ανωμαλίες

Calendar years	Newborns with congenital malformations of mothers with type 1 diabetes		Newborns with congenital malformations of mothers in the general Swedish population	
	Number	Proportion (%) and 95% confidence intervals	Number	Proportion (%)
1973-1984	36	11.7 (8.1-15.3)	58610	5.0
1985-1994	99	7.3 (5.9-8.7)	43548	3.9
1995-2004	149	6.9 (5.9-8.0)	32403	3.5
Total	284	7.4 (6.6-8.3)	134561	4.2

# Συμπεράσματα

- Γυναίκες με ΣΔ 1 που εισήχθησαν για πρώτη φορά στο νοσοκομείο πριν το 1985, εμφανίζουν ελαττωμένη γονιμότητα, σε σύγκριση με το γενικό γυναικείο πληθυσμό, ιδιαίτερα αν έχουν αναπτύξει επιπλοκές.
- Γυναίκες με ΣΔ 1 που εισήχθησαν για πρώτη φορά στο νοσοκομείο μετά το 1985 εμφανίζουν ελαττωμένη γονιμότητα μόνο αν έχουν αναπτύξει επιπλοκές.
- Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά γυναικών με ΣΔ 1 είναι υψηλότερος σε σύγκριση με το γενικό γυναικείο πληθυσμό, αν και παρατηρείται σημαντική ελάττωση κατά τα τελευταία 30 έτη.

# ΣΔ 2 και υπογονιμότητα

- Μελέτες με σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα



Syndrome	Type of diabetes	Type of hypogonadism	Other clinical features	Etiology
Polyglandular autoimmune syndrome	Autoimmune	Primary	Primary hypothyroidism, Addison disease, celiac sprue, pernicious anemia	Destructive lymphocytic infiltration
Hemochromatosis	Insulin resistant or deficient	Primary or secondary	Bronze pigmentation, cirrhosis, dilated cardiomyopathy, loss of body hair	Autosomal dominant defects causing iron overload
Turner's syndrome	Insulin resistant or autoimmune	Primary	Short stature, webbed neck, hearing loss, shield-chest, low hairline, thyroiditis	45 XO karyotype
Down syndrome	Insulin resistant	Primary	Mongoloid facies, cardiac structural abnormalities, mental retardation, shortened phalanges	Trisomy 21
Pseudohypo-parathyroidism	Insulin resistant	Primary (resistance to LH, FSH)	Short stature, short metacarpals, round facies, parathyroid hormone resistance	G $\alpha$ s-inactivating mutations
Crow-Fukase (POEMS) syndrome	Insulin resistant	Primary	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathies, M-proteins, skin disorder	Plasma cell dyscrasia
Ataxia telangiectasia	Insulin resistant	Primary	Early ataxia, oculocutaneous telangectasia, immunodeficiencies, dysgenetic gonads	Autosomal recessive defect in DNA repair (in ATM helicase)
Fanconi anemia	Insulin resistant	Primary	Short stature, bone marrow hypoplasia, radius malformations, abnormal pigmentation	Autosomal recessive proximal renal tubule dysfunction due to DNA-repair defect
Werner syndrome	Insulin resistant	Primary	Premature aging, atrophic skin, cataracts, early osteopenia, atherosclerosis	Autosomal recessive defect in DNA repair (in Wrn helicase)
Myotonic dystrophy	Insulin resistant	Primary or secondary	Muscular dystrophy, mental retardation, premature balding, hypothyroidism	Autosomal dominant trinucleotide repeat in protein kinase DMPK
Prader-Willi syndrome	Insulin resistant	Secondary	Infantile hypotonia, mental retardation, short stature, morbid obesity	Chromosomal deletion in SNRP gene
Kearns-Sayre syndrome	Insulin deficient	Secondary	Ocular myopathy, pigmentary retinopathy, cardiac conduction defects, ataxia	Chromosomal deletions in mitochondrial DNA

# Δομή της εισήγησης

- Στοιχεία από την Επιδημιολογία
- Στοιχεία από την Παθολογική Φυσιολογία

# ΣΔ και υπογονιμότητα

- Συμβουλευτική
- Ψυχολογικά – κοινωνικά αίτια
- Διαταραχές του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες»
  - καθυστερημένη εμμηναρχή
  - πρόωμη εγκατάσταση εμμηνόπαυσης
  - διαταραχές εμμηνορρυσίας
- Αυξημένη επίπτωση αποβολών

# ΣΔ και εμμηναρχή

- Καμία γυναίκα με αυτόματη εμμηναρχή

Joslin EP et al. JAMA 1925; 85:420

- Καθυστέρηση εμμηναρχής κατά 15 μήνες

Bergqvist N et al. Acta Endocrinol 1954; 19:3

- Όχι καθυστερημένη εμμηναρχή

Salerno M et al. Diabetes Care 1997; 20:721

# ΣΔ και εμμηνόπαυση

- Όχι πρώιμη εγκατάσταση εμμηνόπαυσης σε γυναίκες με ΣΔ 1

Tuominen JT et al. Diabetes Care 1999; 22:1196

- Όχι πρώιμη εγκατάσταση εμμηνόπαυσης σε γυναίκες με ΣΔ 2

Lopez-Lopez R et al. Menopause 1999; 6:174



# ΣΔ και διαταραχές εμμηνορρυσίας

## ➤ Τύποι

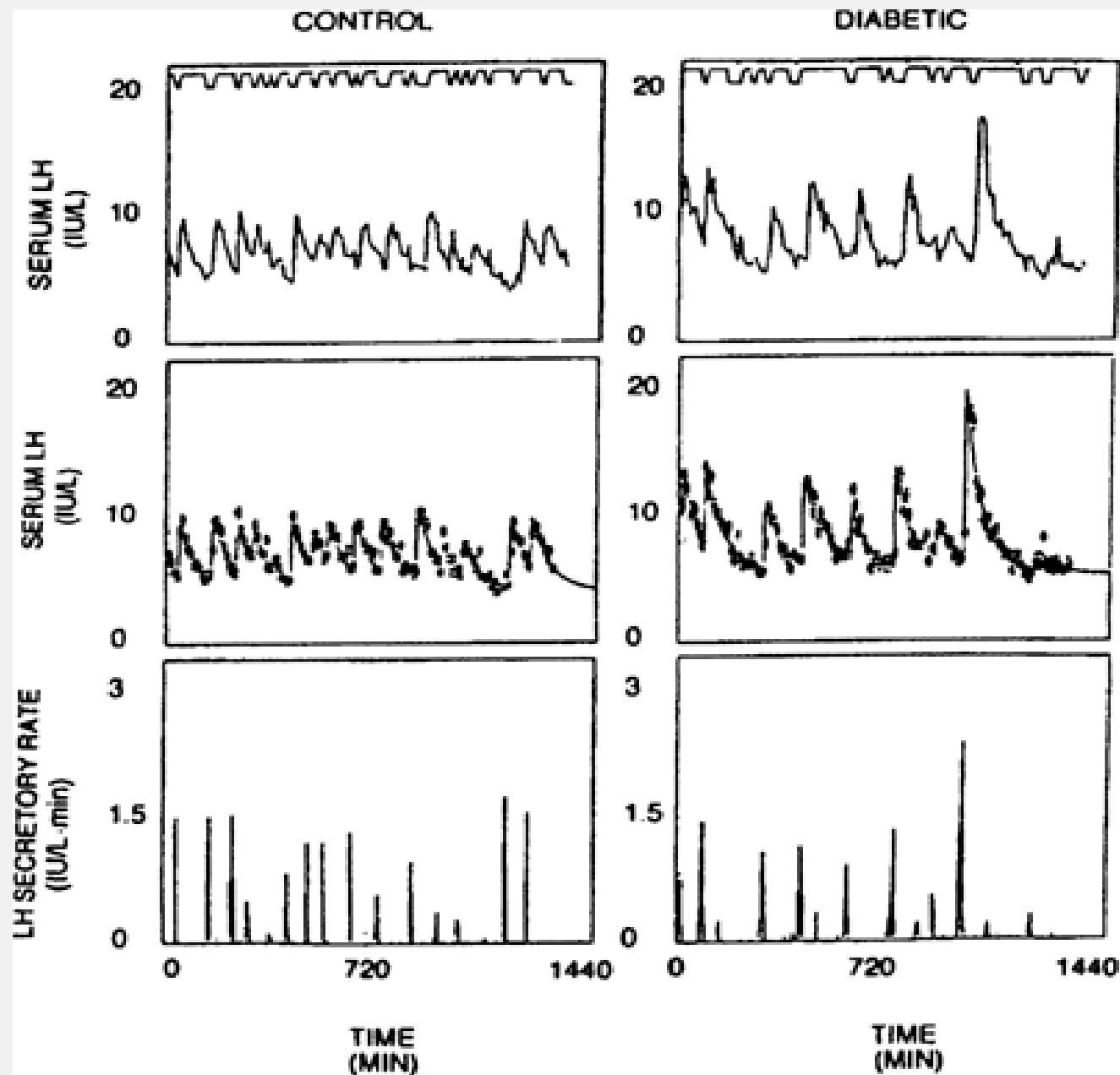
- αμηνόρροια
- αραιομηνόρροια
- δυσλειτουργικές αιμορραγίες μήτρας

## ➤ Συχνότητα

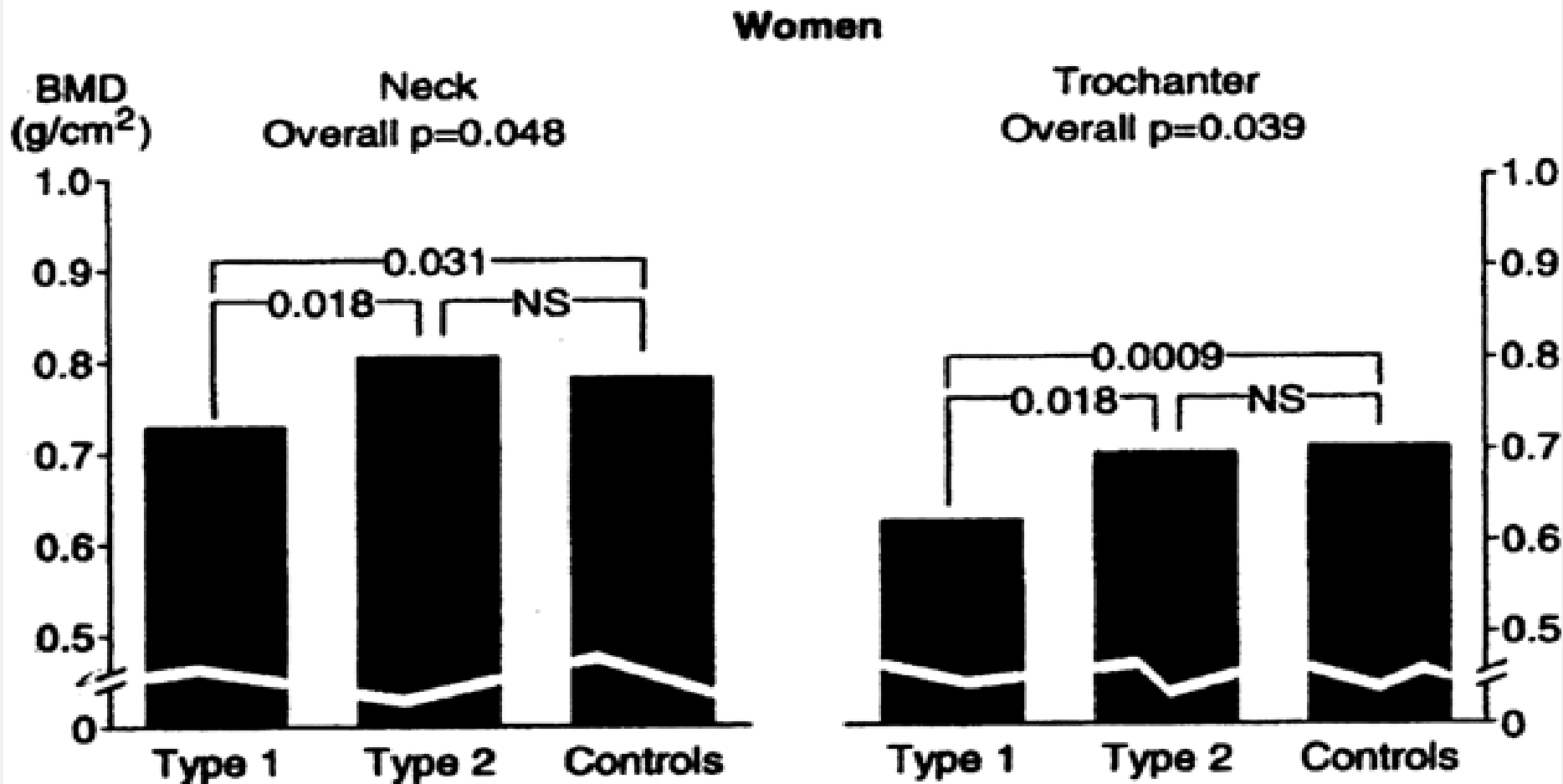
- 22%

## ➤ Εμφάνιση

- HBA1c > 10%



# ΣΔ και οστεοπόρωση



# ΣΔ και συγγενείς ανωμαλίες

- Ασαφείς μηχανισμοί
- Επίδραση κατά την οργανογένεση

## ➤ Κλινικό επίπεδο

- υπεργλυκαιμία
- κέτωση

Ramos-Arroyo MA et al. Eur J Epidemiol 1992; 8:503

## ➤ Κυτταρικό επίπεδο

- οξειδωτικό stress
- ελάττωση ινοσιτόλης

Wentzel P et al. Teratology 2001; 63:193

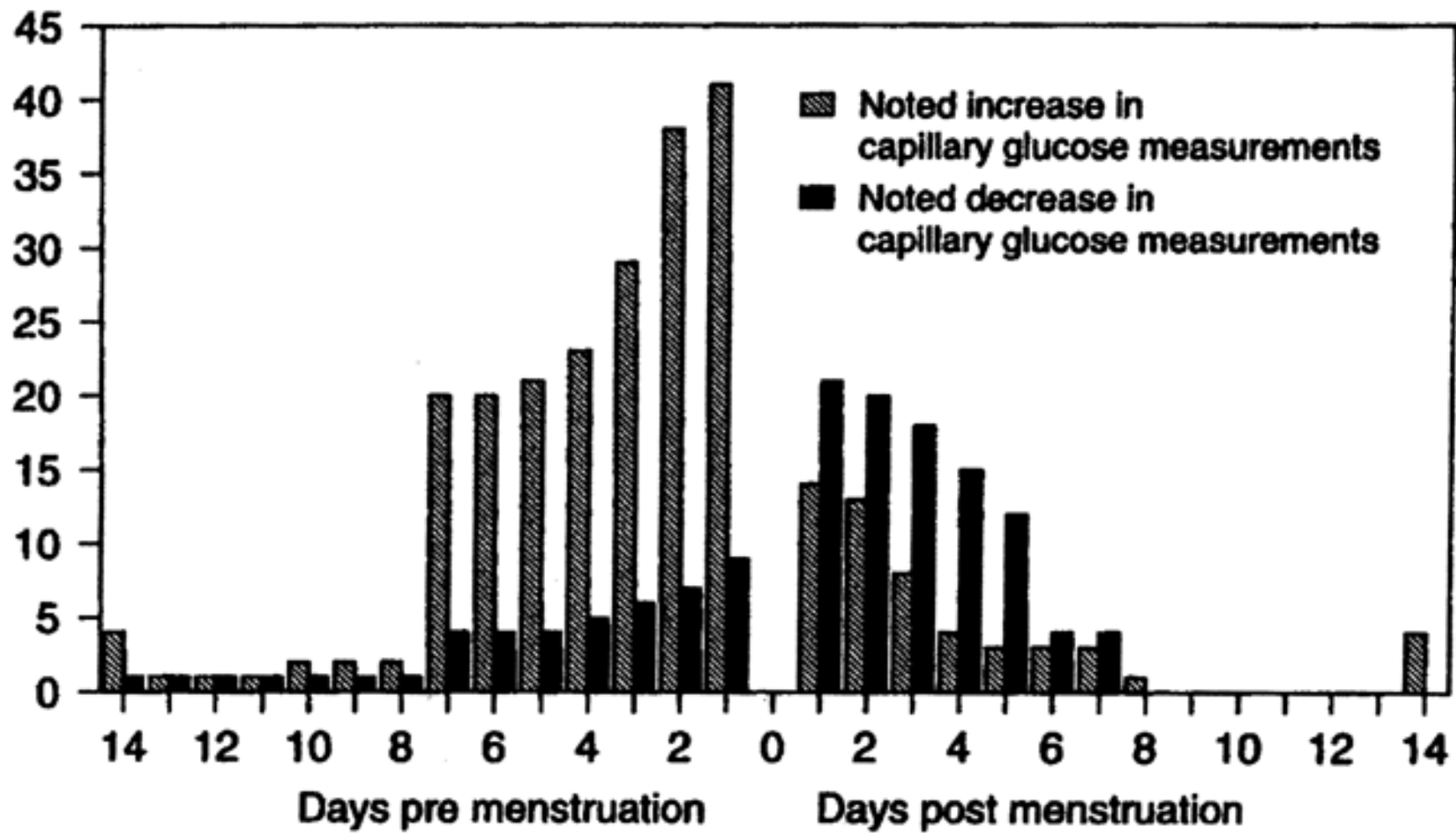
# ΣΔ και ειδικά θέματα στη γυναίκα

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου

# ΣΔ και σεξουαλική δυσλειτουργία

- Αυξημένη επίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας
- Πιθανά αίτια
  - ξηρότητα κόλπου
  - μυκητιάσεις
  - κατάθλιψη
  - φάρμακα
    - SSRIs
    - θειαζιδικά διουρητικά

Number of subjects noting an increase/decrease in capillary glucose measurements



# Ερωτήματα ανασκόπησης

- Σχετίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) με την υπογονιμότητα;
- Μπορούν οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) να χρησιμοποιούν αντισύλληψη;



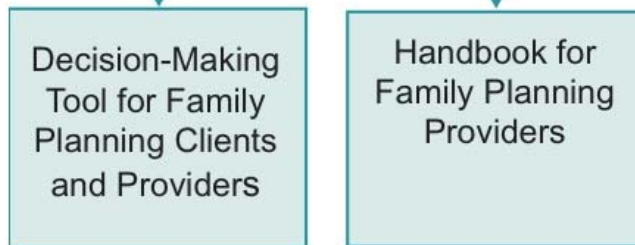
# Αντισύλληψη και Διαβήτης

- Η γυναίκα δεν θέλει να μείνει έγκυος
- Η γυναίκα δεν πρέπει να μείνει έγκυος

**Figure 1. The four cornerstones of family planning guidance**



These are evidence-based and consensus-driven guidelines. They provide recommendations made by expert Working Groups based on an appraisal of relevant evidence. They are reviewed and updated in a timely manner.



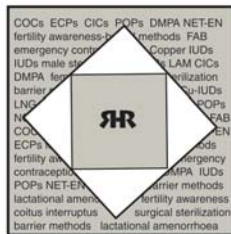
These are tools that are derived primarily from the *Medical eligibility criteria*, the *Selected practice recommendations* and evidence from social science research on how to meet the needs of the family planning client. They will be updated as the guidelines are updated or as other evidence warrants.

**Process for assuring that the guidelines remain current:**

- 1) Identify new, relevant evidence as soon as it becomes available through an ongoing comprehensive bibliographic search.
- 2) Critically appraise the new evidence.
- 3) Evaluate the new evidence in light of prior evidence through systematic review.
- 4) Determine whether the newly synthesized evidence is sufficient to warrant an update of existing recommendations.
- 5) Provide electronic updates on the Department's web site as appropriate and determine the need to convene an expert Working Group to reassess.

# Δημοσιεύσεις WHO

## MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE



Third edition, 2004



RR Reproductive Health and Research  
World Health Organization, Geneva

## SELECTED PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR CONTRACEPTIVE USE

Second edition, 2004



RR Department of Reproductive Health and Research  
Family and Community Health  
World Health Organization, Geneva, 2004

# Ερμηνεία ΤΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ

The contraceptive methods include: combined oral contraceptives (COC), patch (P), and the vaginal ring (R); combined injectable contraceptives (CIC); progestogen-only pills (POP); depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and norethisterone enantate (NET-EN) injectables; levonorgestrel (LNG) and etonogestrel (ETG) implants; copper-bearing intrauterine devices (Cu-IUD); and levonorgestrel-releasing intrauterine devices (LNG-IUD).

- 1 = a condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method;
- 2 = a condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks;
- 3 = a condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method;
- 4 = a condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.

# Οδηγίες WHO

Condition	COC	CIC	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ETG Implants	Cu-IUD	LNG-IUD
History of gestational disease	1	1	1	1	1	1	1	1
Non-vascular disease								
Non-insulin dependent	2	2	2	2	2	2	1	2
Insulin dependent	2	2	2	2	2	2	1	2
Nephropathy / retinopathy / neuropathy	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Other vascular disease or diabetes of > 20 years' duration	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2

# Συμπεράσματα

- Για να εκπληρωθούν οι στόχοι της διακήρυξης του St. Vincent, είναι σημαντικό να επιτευχθεί στις γυναίκες με ΣΔ 1 αυστηρός μεταβολικός έλεγχος, ώστε να προληφθούν ή να επιβραδυνθούν οι επιπλοκές του ΣΔ, συμπεριλαμβανομένης της υπογονιμότητας.





Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ  
Καθηγητής Β.Κ. Ταρλατζής



Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής  
Επίκουρος Καθηγητής Δ.Γ. Γουλής

Ειδικό ιατρείο μεταβολικών  
επιπλοκών της κύησης

Ε. Ασημακόπουλος

Α. Αθανασιάδης

Π. Πουλάκος

Χ. Ζούλη

Γ. Μηντζιώρη

Ε. Τσίρου

Β. Χαριζοπούλου

