

Problemi emergenti nell'assistenza al neonato di madre diabetica



Augusto Biasini

Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale
Cesena

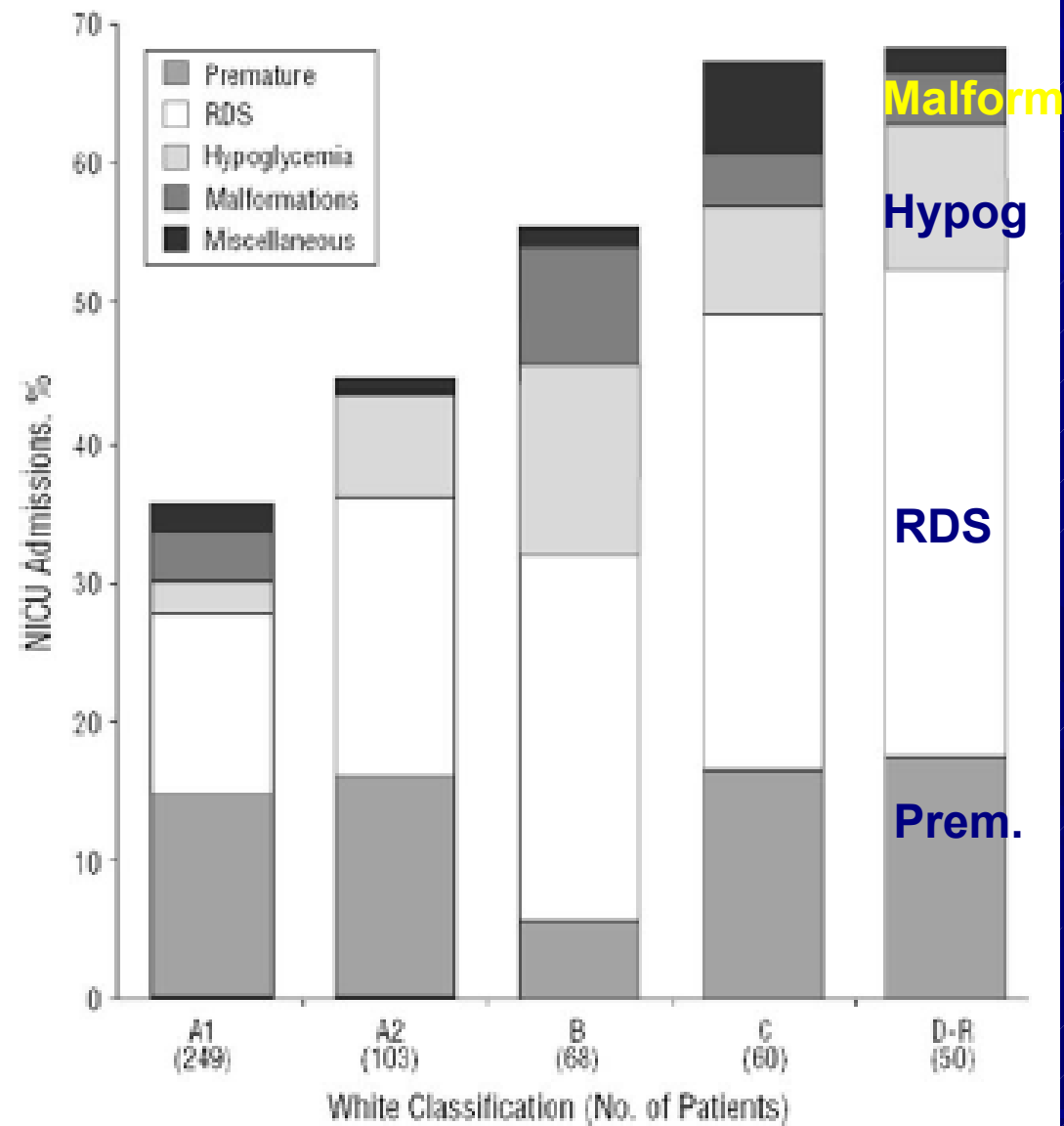
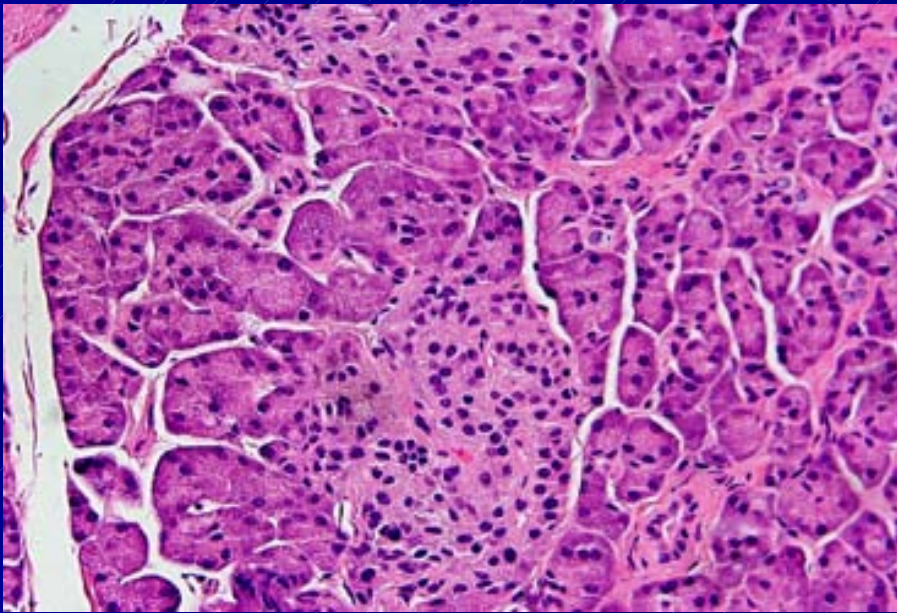


Fig. 1. Neonatal morbidities of mothers with diabetes mellitus (76 infants <34 weeks' gestation, and 454 infants >33 weeks' gestation). White classification:¹³ A1 – gestational diabetes, insulin not required; A2 – gestational diabetes, insulin required; B – pre-existing diabetes, aged >20 years; C – pre-existing diabetes, aged 10–19 years; D-R – vasculopathy, nephropathy, retinopathy, multiple organ failure. (From Cordero et al¹²).

(Cordero 1998)

D.M **n.DM**

Prem.	36%	7%
C.S.	67%	22%
Parto indotto	39%	21%
>4000	21%	11%
Mortal.perin.	> 4 volte	
Dis.Spalla	8%	3%
Erb's par.	10 volte più freq.	
Malform.congen.	4-10 volte	
NICU admit.	>50%	6%



Pederson 1952
Iperglicemia materna
Iperglicemia fetale
Iperinsulinismo
Ipoglicemia neonatale



**Gravi complicazioni e patologie
nel neonato**

Mortalità e Morbilità nei neonati di madre diabetica

Confidential Enquiry into Maternal and Child health (**C.E.M.A.C.H.**) 2002/2007

Mortalità perinatale : RR 3,8 95% CI 3-4,7

Nessuna differenza outcome DM tipo 1 o tipo 2

Parto spontaneo solo nel 18% versus i controlli 70%

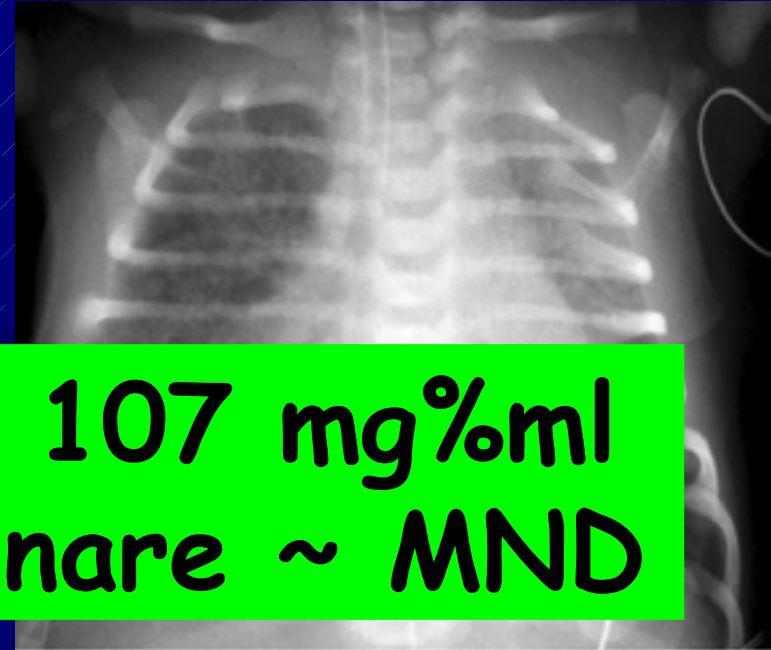


Sindrome da Distress Respiratorio

Prematurità: a rischio del RDS da deficit di surfactant:

- 30 % parto pretermine
- 32 % " 26 - 32 età gest.

MD con glicemia < 107 mg%ml
Maturazione polmonare ~ MND



Produzione alterata di surfactant:

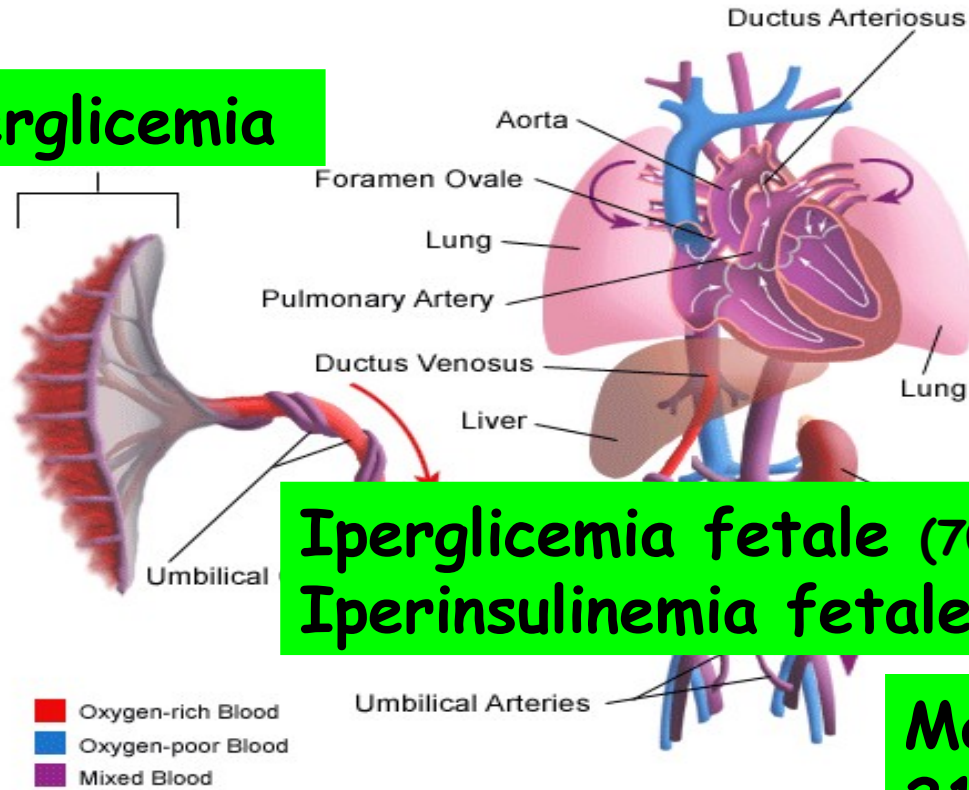
Meno sintesi e secrezione nei pneumociti.t.II

Effetto più marcato nella gestaz. avanzata

glucosio: blocca il traffico di lipidi da fibroblasti a cell.t.II

Iperglicemia

Fetal Circulation



Iperglicemia fetale (70% glic.materna)
Iperinsulinemia fetale

Macrosomia neonatale
21% NMD peso >4000gr.

Non differenza nel peso fra DM tipo 1 o 2

Continuum di rischio con l'aumento dell'intolleranza al glucosio in grav.

Severa immaturità dei villi placentali con aumento " " "



Ipossia ischemia
Distocia di spalla



Paralisi di Erb: *0,42 per mille nati popolazione generale*

4,5 per mille nati studio C.E.M.A.C.H.

Fratture omero o clavicola : 8/1124 nati



Vulnerabilità fetale da alterato flusso placentale (sclerosi arterie uter/ov.)

Vasculopatia diabetica :

Nefropatia

Alterazioni placentari

Asfissia Perinatale 27% NDM (Mimouni 1988)

Distress durante il parto, APGAR < 6 a 1m., Morte fetale intrauterina

Ipossia Fetale = Iperinsulinismo ed alti valori eritropoietina suo plasma

GDM prevalenza **7,5%** (classe A1 e A2) riflette % T2DM
PGDM prevalenza in aumento da 0,81 1999 a **1,82% 2005**
(Laurence 2008)

2007). Kousseff (1999) reported that of 152 mothers with GDM (subclass A1 and A2), 87 (57%) had major anomalies compatible with diabetic embryopathy. The observed defects ranged from multiple congenital anomalies to solitary open neural tube defects, craniosynostosis and polydactyly or syndactyly (Kousseff, 1999). The general



Cardiac, Skeletal, CNS malformation

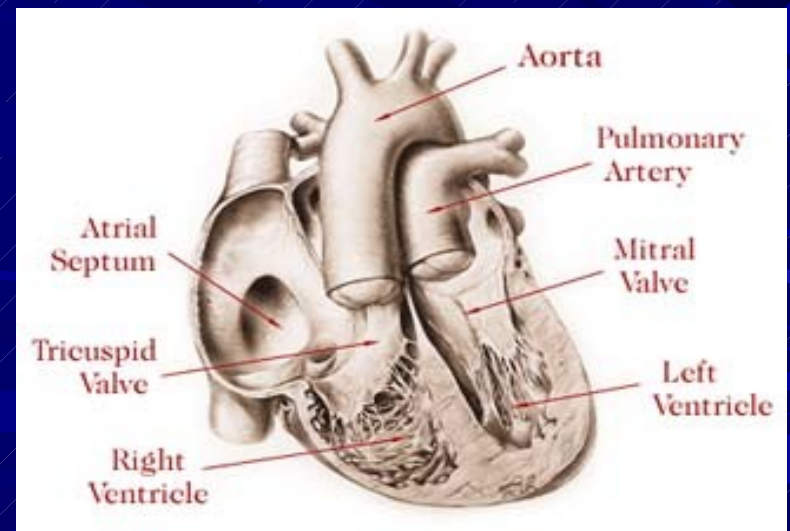
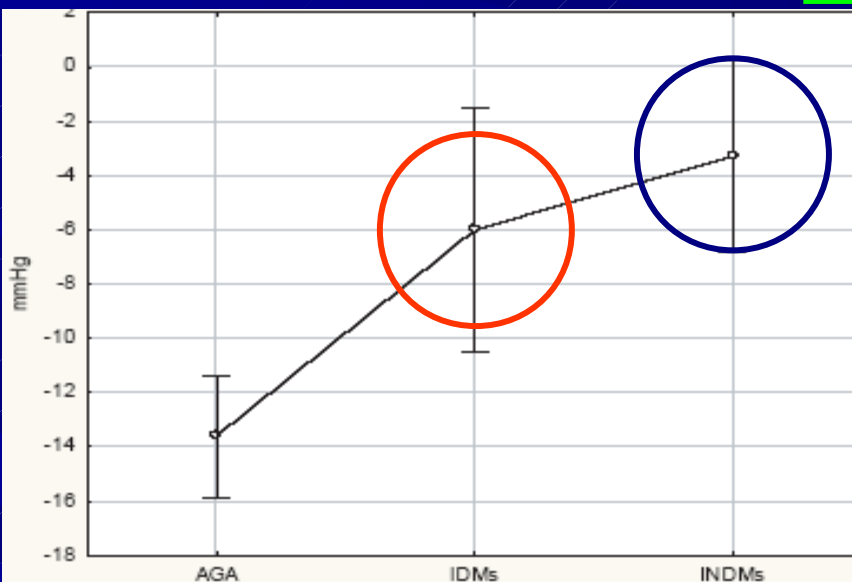
Iperglicemia, ROS , alteraz. Geni PGP 9,5 e NCAM migrazione cresta neurale, malformazione conotrunko, **difetti cardiaci congeniti**

Adattamento Cardiopolmonare in LGA DM e nDM

Table 2 Cardiac haemodynamic and anthropometric characteristics in AGA, INDMs and IDMs Infants

Variable	IDMs (n = 22)	INDMs (n = 21)	AGA (n = 70)	p	(Niamh 2008)
PAP (mmHg), day 1	38.5 ± 6.3	32.5 ± 7.5	35.2 ± 9.0	IDM vs. INDM, p = 0.02 IDM vs. AGA, p = 0.05	
PAP (mmHg), day 2	32.5 ± 10.6	29.2 ± 7.0	21.6 ± 5.0	AGA vs. IDM and INDM, p < 0.0001	
Ejection fraction (%), day 1	71.5 ± 7.8	71.8 ± 9.5	78.5 ± 7.6	AGA vs. INDM, p = 0.001 AGA vs. IDM, p = 0.0005	
Ejection fraction, day 2 (%)	70.7 ± 6.9	71.3 ± 9.0	77.3 ± 7.6	AGA vs. INDM, p = 0.002 AGA vs. IDM, p = 0.0008	
Shortening fraction, day 1 (%)	36.6 ± 7.9				
Shortening fraction, day 2 (%)	37.5 ± 5.7				
Septum thickness (mm)	6.9 ± 2.8				
Septal hypertrophy, n (%)	13 (59.0%)				

**Insulina, c-peptide,
Leptina** sangue cordone



Decorso postnatale del NMD (tipo 1 e 2)

- del 50% di tutti i NMD (tipo 2 > 1) Ricovero in TIN (nNMD ~ 6%) C.E.M.A.C.H. 2002/7
- ~1/3 problemi inevitabili :
(ipoglicemia, D.R., Cianosi, Sepsi sospetta, Diff. alimentari)
- 2/3 problemi evitabili
(minori, freddo, ittero o NMD)
- Separati dalla madre senza motivo

Dex. troppo presto , mancanza di un politica scritta

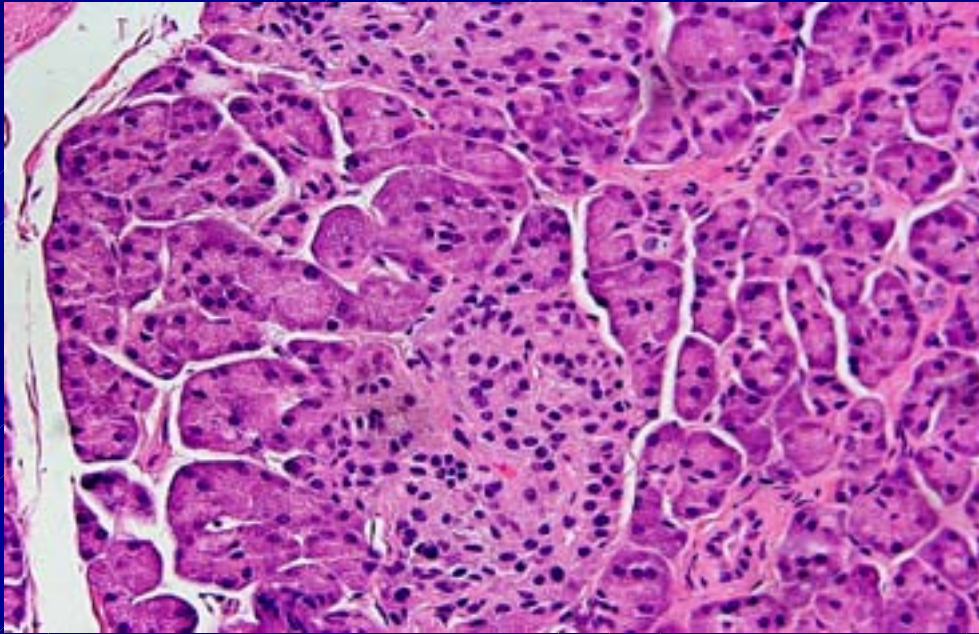
Gli effetti della cura preconcezionale

I controlli glicemici preconcezionali (HbA1c < 7%)
Evitare l'ipoglicemia!
l'acido folico!

Comparison of complications for babies delivered after strict peri-conceptual glycaemic control and normal glycaemic control in women with pre-gestational diabetes mellitus (adapted from Merlob and HOD⁵²).

Complication	Prevalence when strict pre-conceptual glycaemic control (%) ⁵²	Prevalence in other studies of infants of mothers with pre-gestational diabetes
Macrosomia	13.7%	21% ^{1,54}
Hypoglycaemia	26.3%	27-47% ^{12,55,56}
Hypocalcaemia	7.5%	4-50% ^{5,12,57,58}
Polycythaemia	7.5%	5-29% ^{12,59,60}
Hyperbilirubinaemia	19.4%	20-25% ^{12,52}
Respiratory distress syndrome	3.7%	17-92% ²⁵
Ventricular septal hypertrophy	7.5% overall (8.3% in macrosomic infants, 1.8% in normally grown infants)	75% ³⁸

(Merlob 2008)



Pederson 1952

Iperglicemia fetale
Iperinsulinismo
Ipoglicemia neonatale

Controversie

Metodi usati per la definizione di ipoglicemia

Definizione di ipoglicemia ; presenza o no dei sintomi clinici

Conseguenze a lungo termine dell'ipoglicemia neonatale

Metodi

Campioni capillari sono ~ 10% > di quelli venosi
Campioni plasmatici sono ~ 15% > di quelli venosi

Velocità di glicolisi è più alta nei campioni con alto Hct
(raffreddare, in Sodio fluoruro 16 mg/ml)

HemoCue (glucosio deidrogenasi) meglio su plasma o s.
Stat Strip x-press (glucosio ossidasi corretto per Hct)

Definizione di Ipoglicemia

mmol/L : 0,055 = mg/dl

Triade Whipple

Cianosi, apnea, instabilità termica, ipotonia, letargia,
Scarsa suzione e alimentazione, pianto strillato,
Tachipnea, tremori, irritabilità, Convulsioni, coma

+

Glicemia < 21 - 30 mg/dl

Intervenire quando la glicemia è < o = 30/36 mg/dl < 24 ore di vita N.S.T.
< o = 40/50 mg/dl > 24 ore di vita

Conseguenze a lungo termine dell'ipoglicemia

Studi piccoli e criticati

<18 mg/dl profonda, iperinsulinemica, duratura :
Disfunzione cerebrale, ritardo mentale, epilessia (Menni 2001)

IDDM e IGDM < 27 mg/dl asintomatici // gruppo > 27 mg/dl
Deficit cerebrali minimi frequenza maggiore vs. controlli
(Steninger 1998)

NS glicemia e Insulina calano, **Glucagone, Catecol.TSH** crescono.
A 3 ore produce glucosio a 4-6 mg/Kg/m. **Lipolisi, Glicerolo , FFA**



Astroцити : **glicogeno** degradato a **lattato**

NMD nadir a 60 m. 21 mg/dl vs 50 mg/dl NS

120 m. 30 mg/dl vs 60 mg/dl NS **Lipolisi !**

Glicerolo e FFA alti **50 mg/dl**

Glicerolo alto, FFA bassi 32 mg/dl no sintomi

Glicerolo basso FFA bassi 20 mg/dl no sintomi



887 LGA ,nNMD / nNMDg (Schafer 2002)

9,2% ipoglicemia < 30 mg a 60 minuti

2,4% ipoglicemia < 30 mg a 6 ore

**Associazione forte fra glicemia madre e
/peso n./iperinsulinismo/<30 mg <24 ore (HAPO 2008)**

DMT1 e ruolo del latte vaccino

- Gradiente globale Nord-Sud incidenza **DMT1** correla col consumo **LV**
- Pazienti con **DMT1** ci sono anticorpi verso **PLV**
- Rischio **DMT1** correla positivamente con dieta **LV** primi mesi
- Linfociti pazienti **DMT1** proliferano al contatto con **β -caseina**
- Dieta con **idrolisato proteine** ratto NOD ritarda la comparsa di **DMT1**



Allattamento al seno primi mesi di vita è protettivo verso il **DMT1** (Knip 2005)

Punti pratici NMD

- @ Migliorare le cure preconcezionali :
counselling, controlli glicemici (< 100 mg/dl) ,ac.folico
- @ Evitare il ricovero routinario in neonatologia dei NMD
Politica scritta trattamento del neonato
- @ Allattamento al seno e contatto precoce skin to skin
Piena alimentazione enterale in 3-4 giorni
- @ Evitare valutazioni glicemiche troppo precoci (se
clinica neg. prima del pasto a 2,4,6,12,24 e 48 ore
dalla nascita)

genitori più

Acido folico

No Fumo

Allattamento seno



Vaccinazioni

Dormire a pancia in su

Seggiolino auto

Leggere ai bambini