Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Con il Patrocinio di
ASR ABRUZZO

IL DIABETE IN GRAVIDANZA
Chieti, 19-20 aprile 2018
DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA



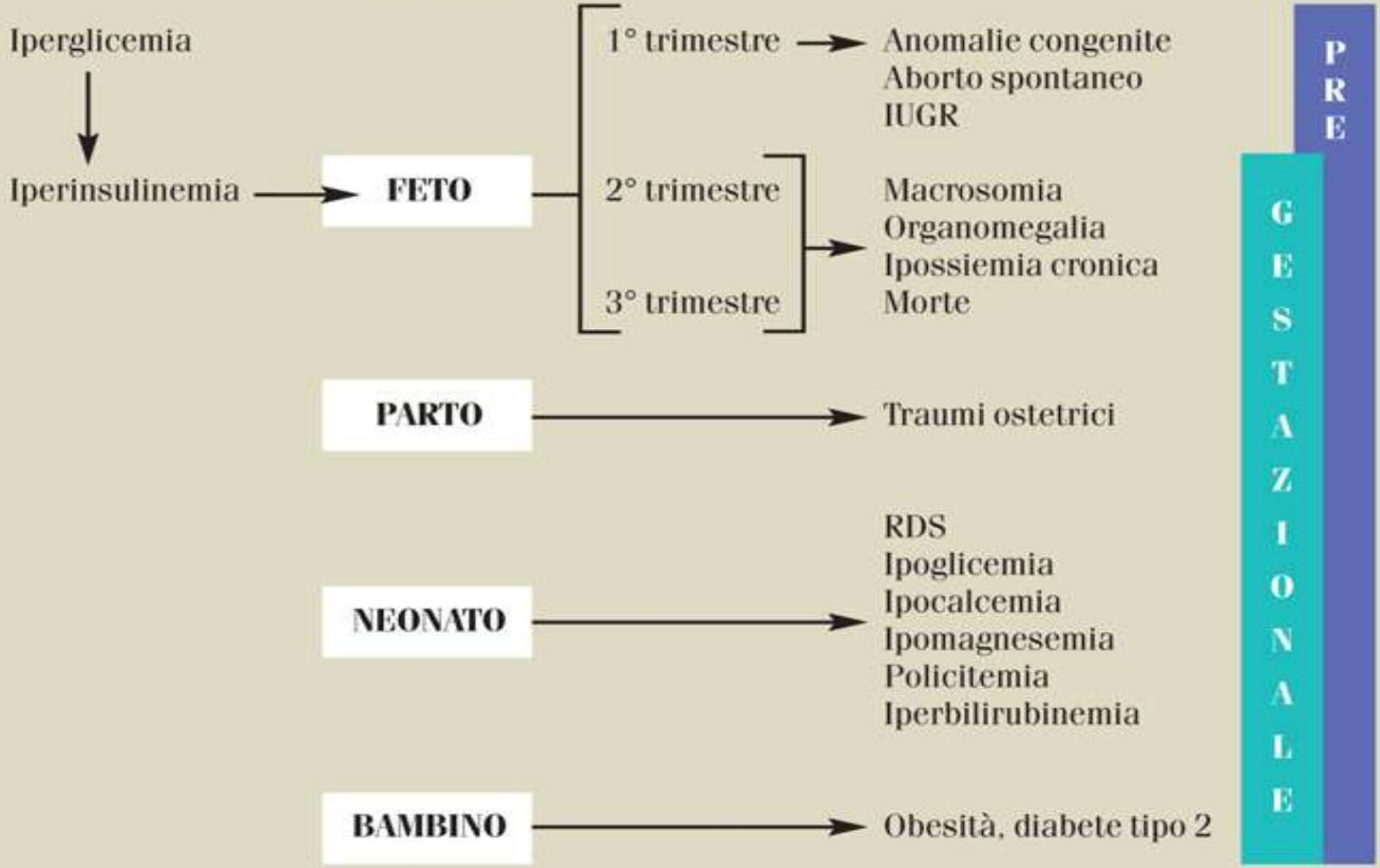
Il neonato di donna con diabete ed il follow up

Andrea Dotta

Terapia Intensiva Neonatale

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

andrea.dotta@opbg.net



Fonte: Aloraini IA. Pictorial Essay: Infants of Diabetic Mothers. Indian J Radiol Imaging. 2010; 20(3): 174-81

Fisiopatologia

- I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia interferisce con l'embriogenesi risultano controversi e verosimilmente multifattoriali

- Uno di questi agisce tramite le prostaglandine, che con la loro azione vasocostrittrice danneggiano la vascolarizzazione dei tessuti in formazione

- Per altra via, l'iperglicemia altera l'espressione dei geni regolatori, con una disregolazione della mitosi cellulare e dell'apoptosi

andrea.dotta@opbg.net

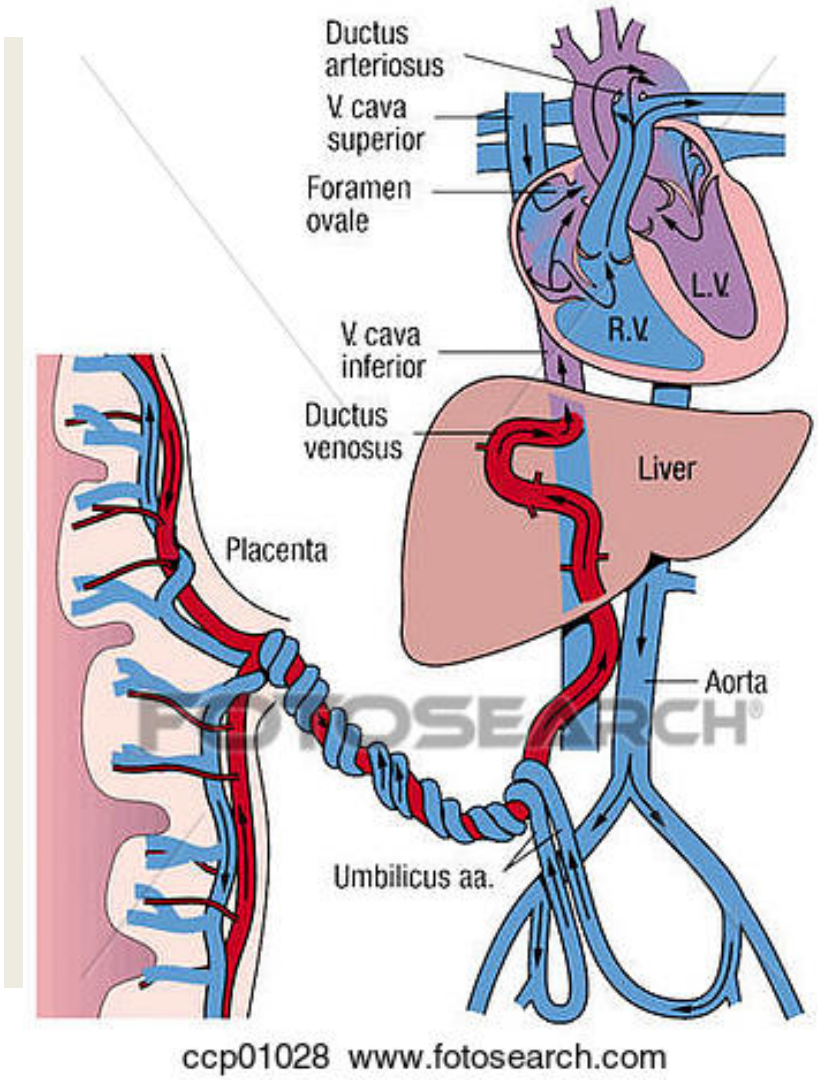
Memoria metabolica

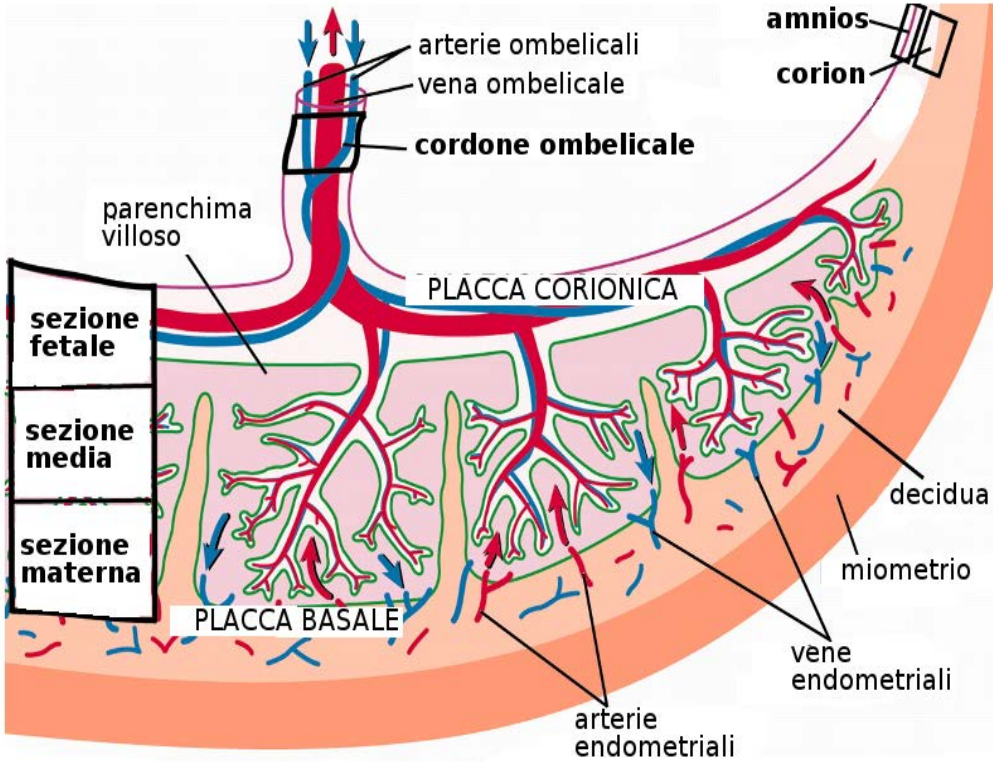
- La **«memoria metabolica»** può comportare macrosomia, iperinsulinismo, ipossia, policitemia, cardiomegalia, disturbi metabolici che possono influenzare anche gli esiti in età adulta
- **Figli** di madre diabetica sono **più esposti** a sviluppare in età pediatrica e adulta ipertensione, obesità, diabete, disturbi neurologici
- Un **rapporto elevato tra peso placentare e peso alla nascita** (PW/BW) correla con il rischio di **complicanze in età adulta**

F. Gloria-Bottini et al. 2015 & F. Shehata et al. 2016 Fetal medicine

andrea.dotta@opbg.net

La placenta



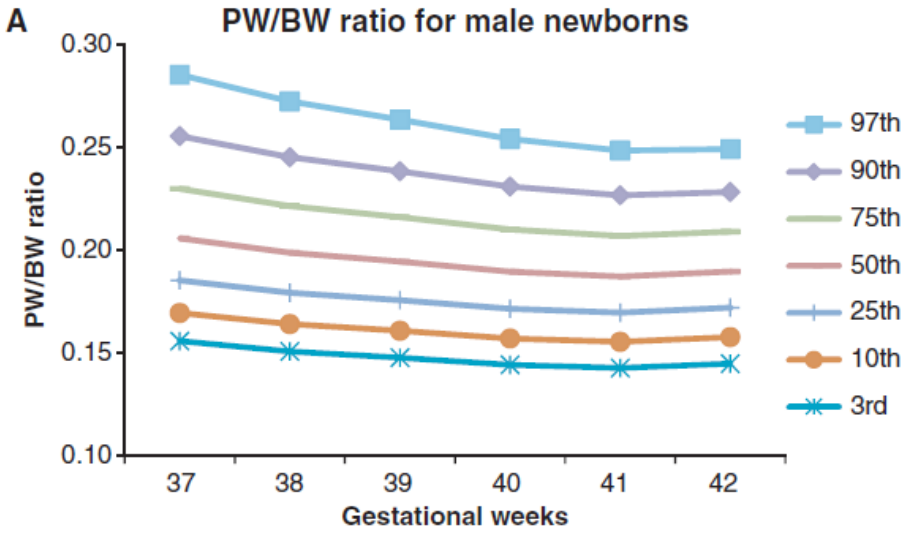


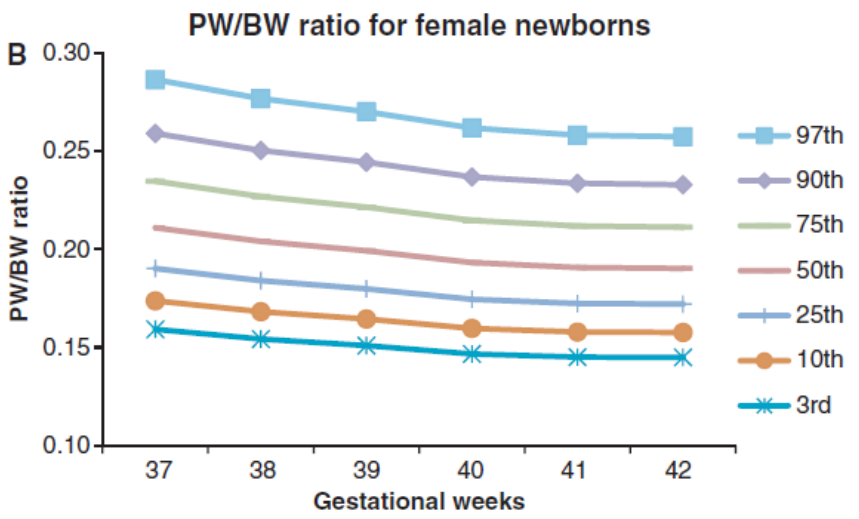
F. Gloria-Bottini et al. 2015

andrea.dotta@opbg.net

Placenta/birthweight ratio and perinatal outcome: a retrospective cohort analysis

F Shehata,[a] I Levin,[b] A Shrim,[a] B Ata,[a] B Weisz,[c] R Gamzu,[b] B Almog[a]

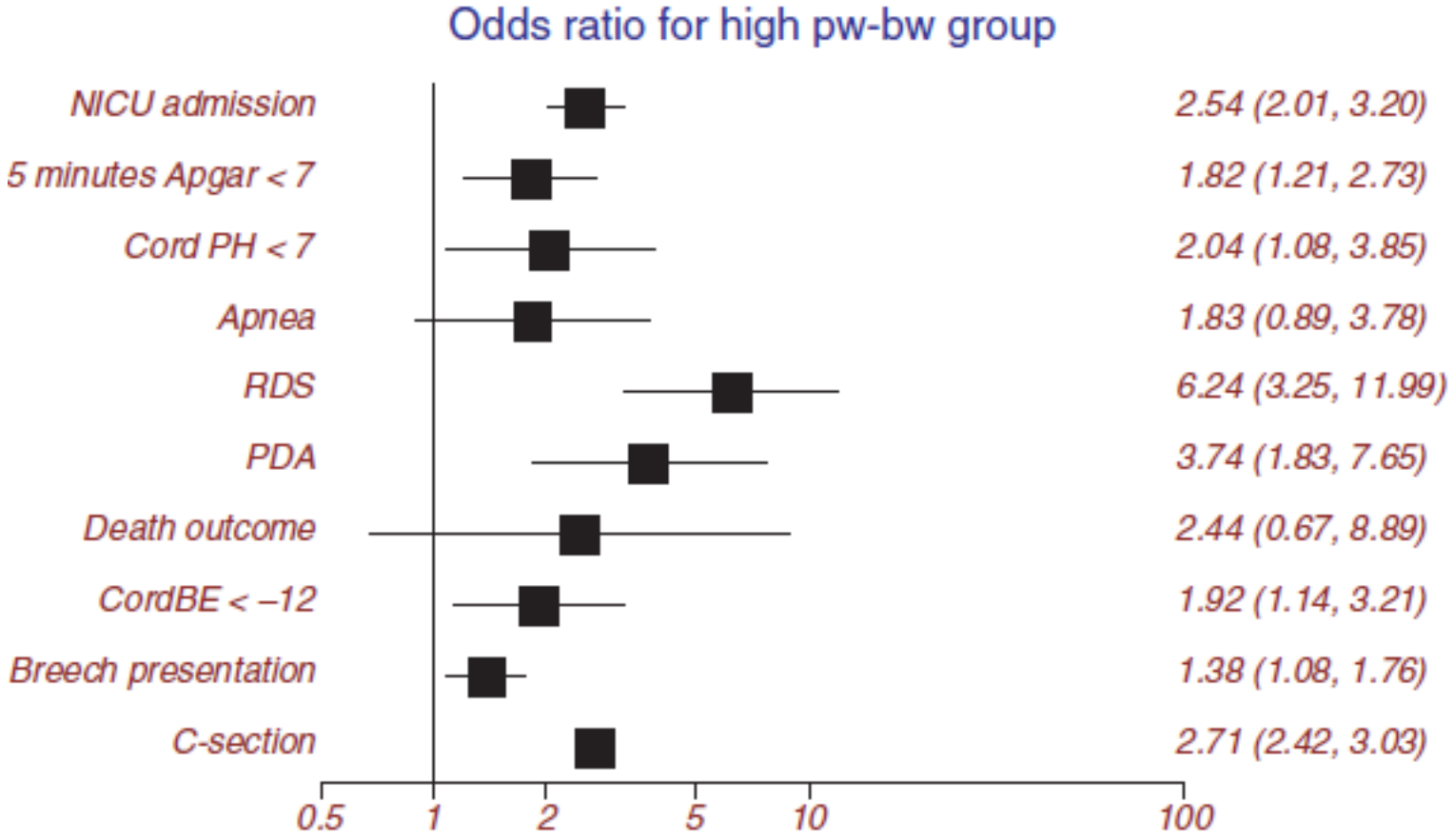




DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02892.x
www.bjog.org

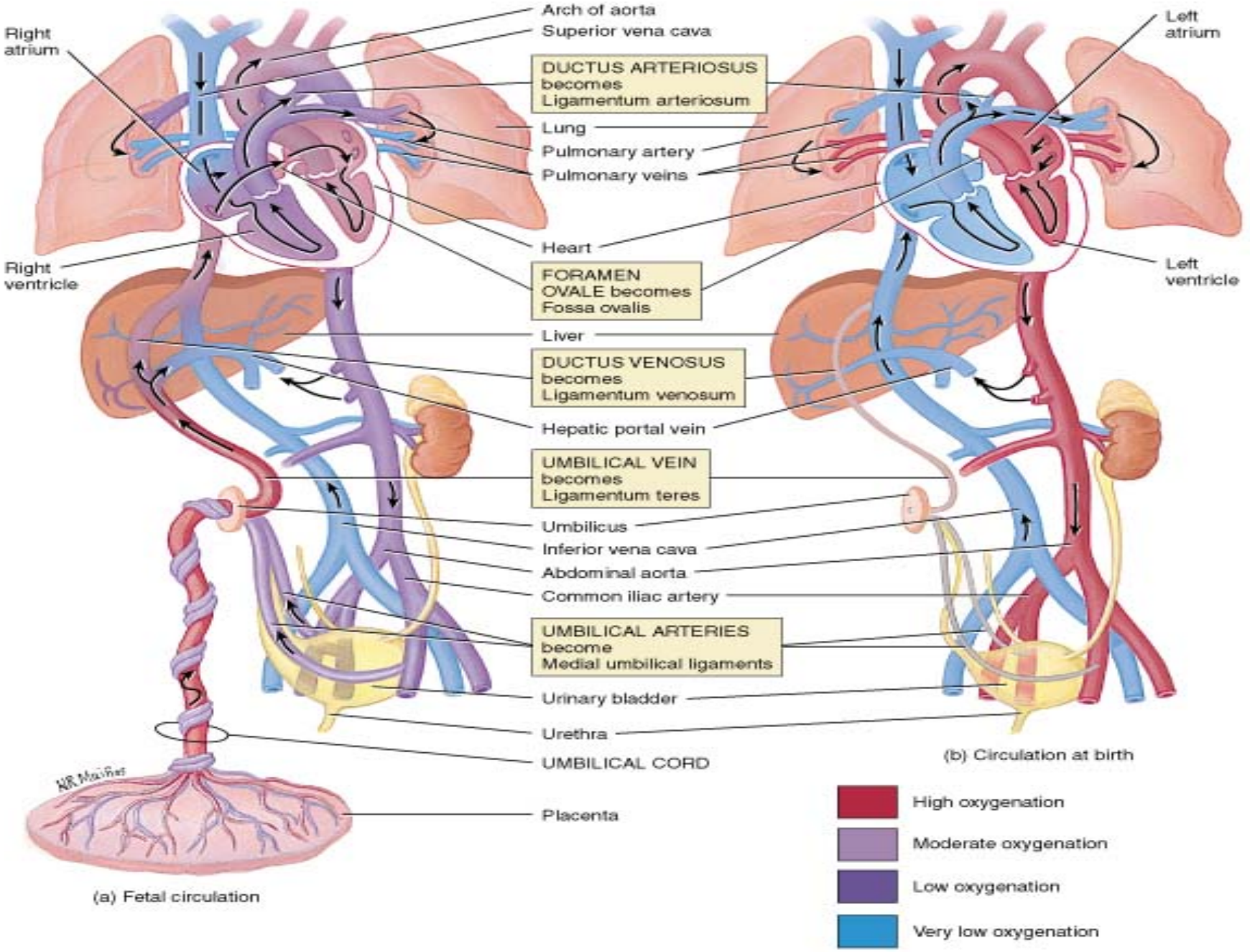
andrea.dotta@opbg.net

Placenta/birthweight ratio and perinatal outcome: a retrospective cohort analysis



DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02892.x
www.bjog.org

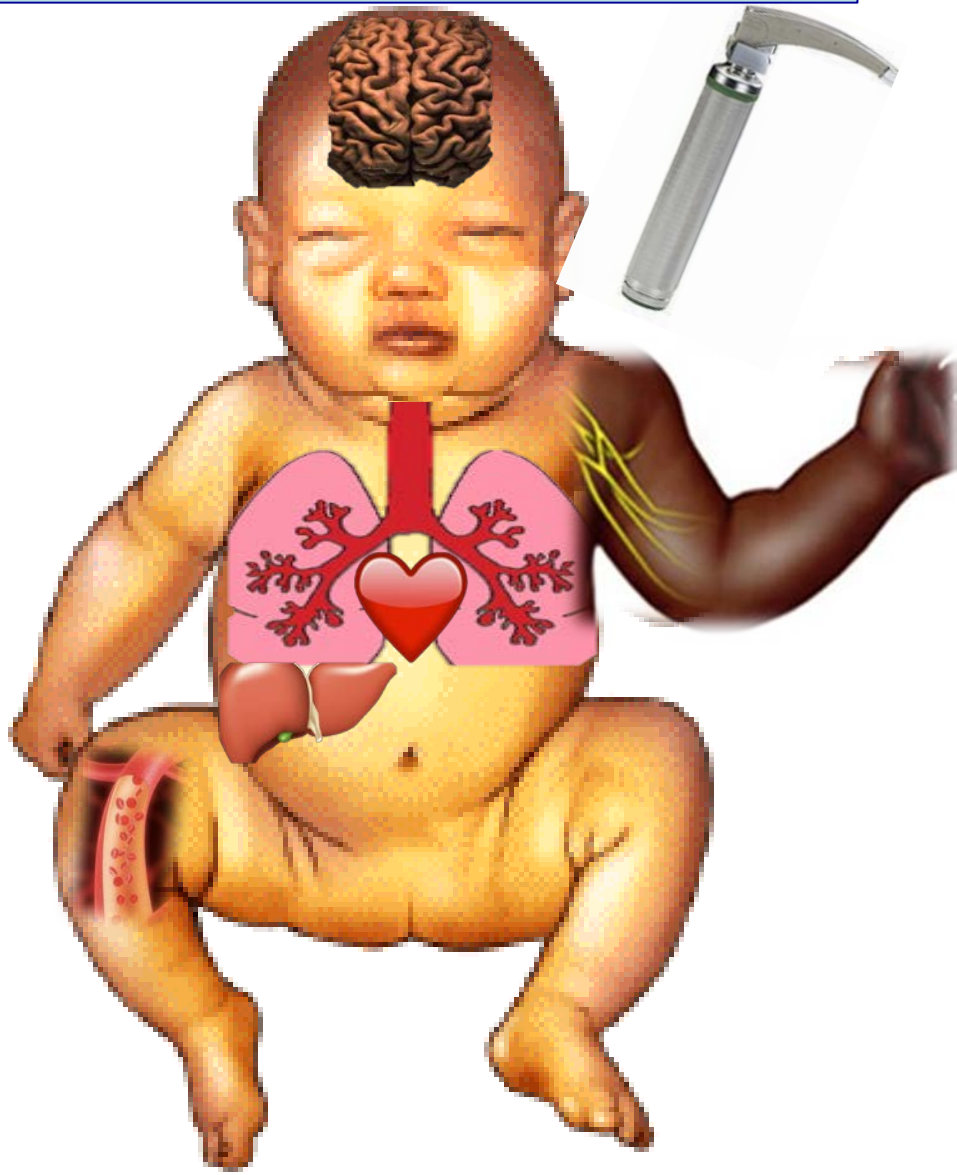
andrea.dotta@opbg.net



© John Wiley & Sons, Inc.

Complicanze nel figlio di madre con diabete

1. Malformazioni fetali
2. Macrosomia/IUGR
3. Traumi da parto
4. Asfissia neonatale
5. Distress respiratorio
6. Disturbi metabolici
7. Policitemia
8. Problemi cardiologici
9. Problemi neurologici
10. Morte perinatale



andrea.dotta@opbg.net

Malformazioni fetali

Apparato	Malformazioni
Sistema nervoso centrale	Difetti del tubo neurale, oloprosencefalia, agenesia del corpo calloso, sindrome di Arnold Chiari, schizencefalia, agenesia del tratto olfattorio, idrocefalo
cardio vascolare	Trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, arteria ombelicale unica, ipoplasia del cuore sinistro, DIV, DIA, cardiomegalia
gastrointestinale	Stenosi del piloro, atresia duodenale, atresia anorettale, cisti/fistola onfalo-enterica, microcolon
urogenitale	Agenesia renale, idronefrosi, doppio uretere, ureterocele, agenesia uterina, ipospadia, testicoli ipoplasici, criptorchidismo
Muscolo scheletrico	Craniosinostosi, anomalie costovertebrali, palatoschisi, sindrome della regressione caudale, polisindattilia, piede torto
Altri	Microftalmia, coloboma dell'iride, ernia diaframmatica, atresiea delle coane

Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28:252–257.

Incidenza delle complicanze negli U.S

Fetal complication	Incidence
Macrosomia	15-45%
Hyprbiliruinemia	10-13%
Hypoglicemia	3-5%
Respiratory Distress Syndrome	1,5-4%
Shoulder dystocia	1,6-10%
Brachial plexus injury	0,2-2,6%

Reece, The Journal of Maternal-fetal and neonatal Medicine, March 2010

andrea.dotta@opbg.net

DIABETE



SGA (IUGR) vs LGA babies

andrea.dotta@opbg.net

Diabete & IUGR



Vasculopatia
diabetica

↓

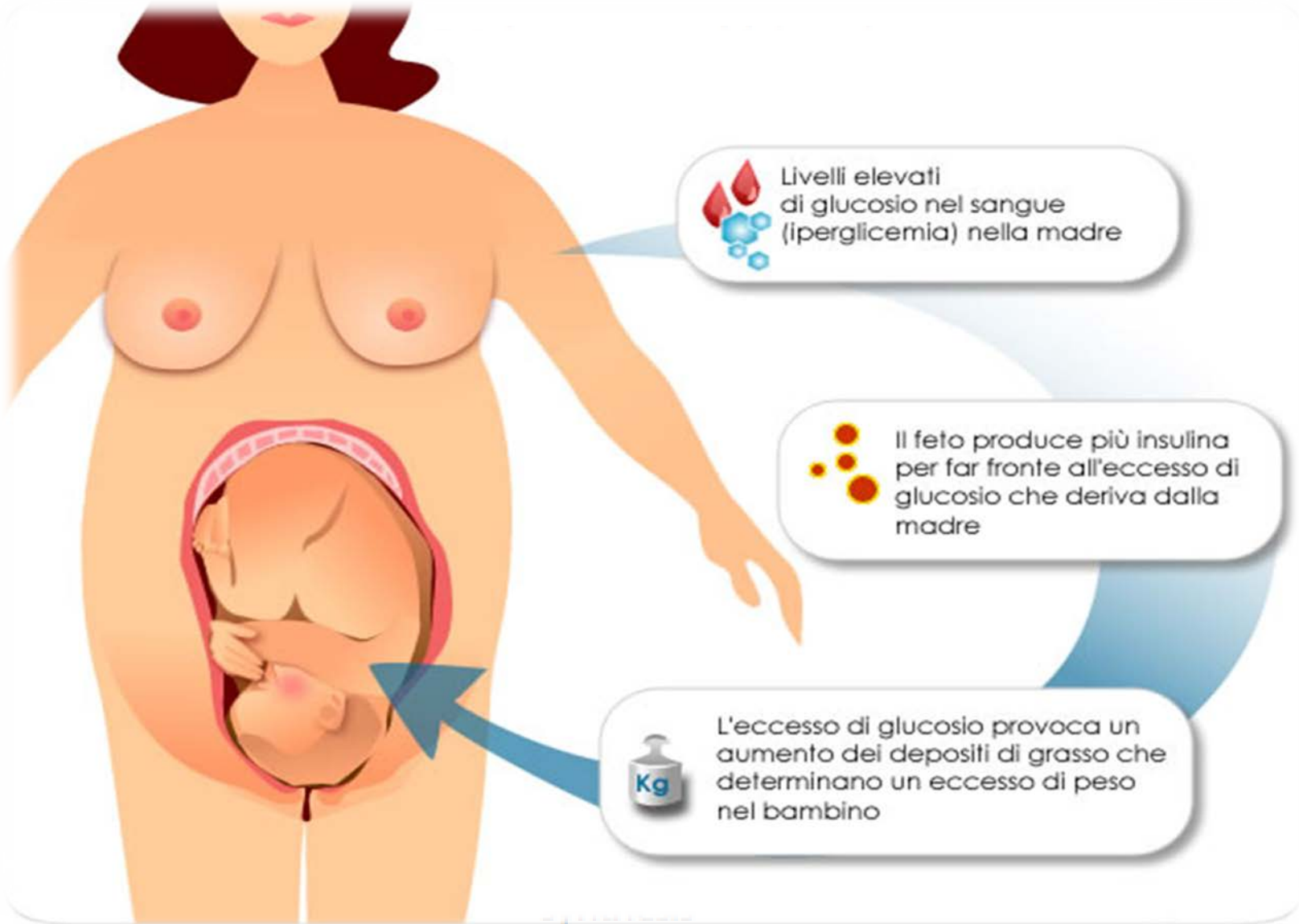
Ispessimento membrana villi coriali e
sclerosi vasi pelvici,
delle arterie uterine ed ovariche

↓

Ipoafflusso di sangue al feto
con IPOSSIA CRONICA

andrea.dotta@opbg.net

Diabete & macrosomia



Macrosomia & Correlazioni

- Elevata glicemia materna a digiuno
- Iperinsulinismo fetale (aumento peptide C su cordone)
- Peso elevato alla nascita >90°



Maggior rischio di TC, traumi da parto e asfissia perinatale

andrea.dotta@opbg.net

Sosenko 1979, HAPO 2009



Traumi da parto e asfissia perinatale

distocia di spalla → traumi da parto asfissia

macrosomia → traumi da parto asfissia

traumi da parto asfissia → DANNO NEUROLOGICO

- frattura di clavicola
- frattura di omero
- lesione del plesso brachiale *(0.2% pn<4 Kg vs 3% pn>4 Kg - Gherman et al 2006)*
- lesione del nervo faciale
- traumi addominali
- emorragie oculari

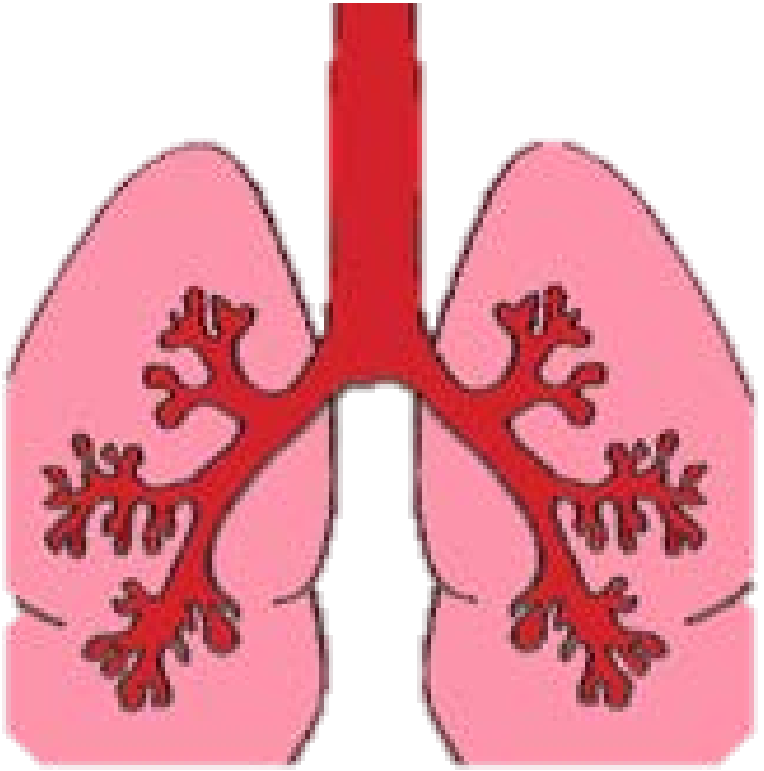
→ **taglio cesareo (35.23 % GDM vs 26.89% non GDM - *Sven et al 2010*)**

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

Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:672. e1–672. e4.

Diabete & distress respiratorio

- Macrosomia
- Taglio Cesareo
- Iperglicemia ed iperinsulinismo che determinano deficit surfattante ed immaturità polmonare



DISTRESS RESPIRATORIO
TACHIPNEA TRANSITORIA

andrea.dotta@opbg.net

Shoar Z. et al 2016 J Obes Weight Loss Ther

RACCOMANDAZIONI ITALIANE PER LA GESTIONE DEL CLAMPAGGIO ED IL MILKING DEL CORDONE OMBELICALE NEL NEONATO A TERMINE E PRETERMINE.

Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes (Review)

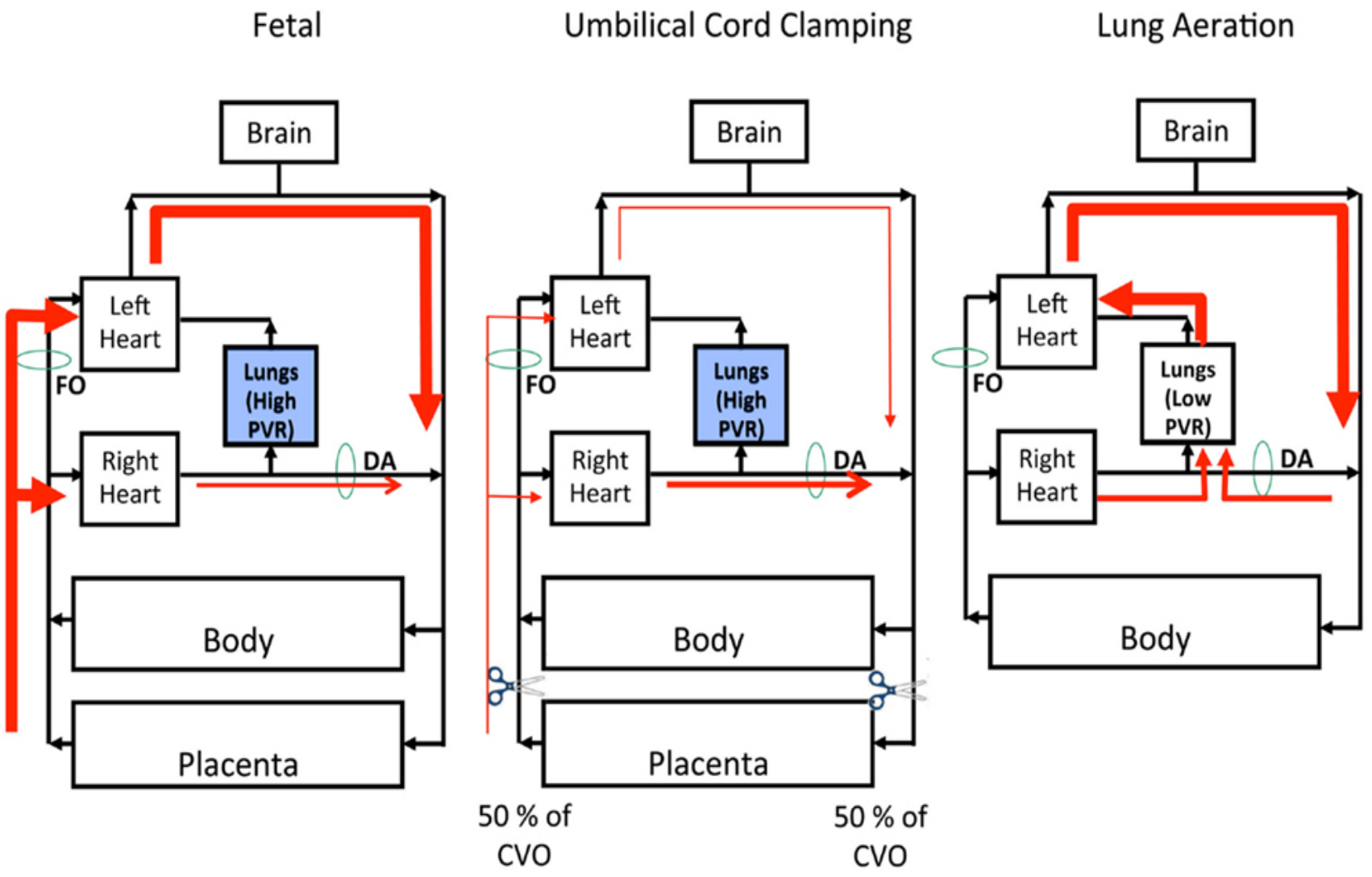
McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS.
Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004074.
DOI: 10.1002/14651858.CD004074.pub3.

Delayed cord clamping and cord gas analysis at birth

SERENA XODO[1], LUIGI XODO[2] & VINCENZO BERGHELLA[3]

AOGS
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica **97** (2018) 7–12


Fetal
Umbilical Cord Clamping
Lung Aeration
Brain
Left Heart
Right Heart
Lungs (High PVR)
Lungs (Low PVR)
FO
DA
Body
Placenta
50 % of CVO
50 % of CVO

RACCOMANDAZIONI ITALIANE PER LA GESTIONE DEL CLAMPAGGIO ED IL MILKING DEL CORDONE OMBELICALE NEL NEONATO A TERMINE E PRETERMINE.

- Clampaggio del cordone nel neonato a termine da parto vaginale
- Clampaggio del cordone nel neonato a termine da Taglio Cesareo
- Il Milking del cordone ombelicale nel neonato a termine da PV e TC

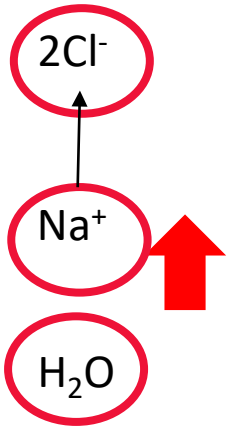
RACCOMANDAZIONI ITALIANE PER LA GESTIONE DEL CLAMPAGGIO ED IL MILKING DEL CORDONE OMBELICALE NEL NEONATO A TERMINE E PRETERMINE.

- "… a thing very injurious to the child, is the cutting of the navel string too soon; which should always be left till the child has not repeatedly breathed….. As otherwise the child is much weaker than it ought to be, a portion of blood being left in the placenta, which ought to have been in the child…."

Dr Erasmus Darwin 1731-1802

Fetal lung fluid balance

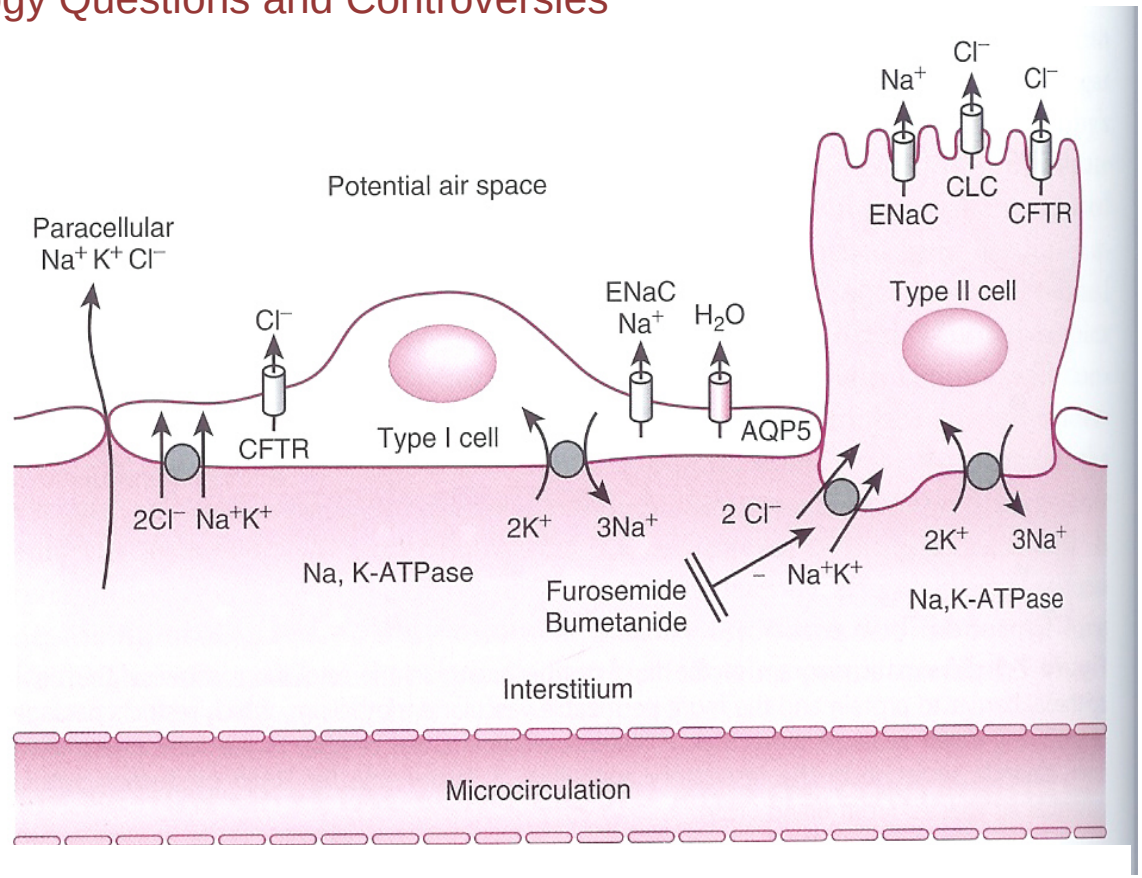
The Newborn Lung- Neonatology Questions and Controversies
Eduardo Bancalari, Ed 2008



Air space

Interstitium

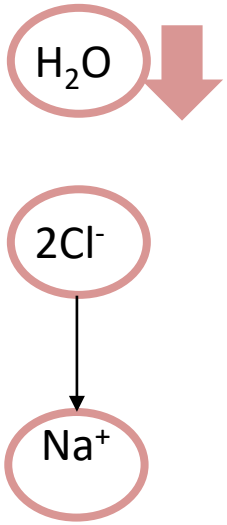
Microcirculation



andrea.dotta@opbg.net

Perinatal lung fluid balance

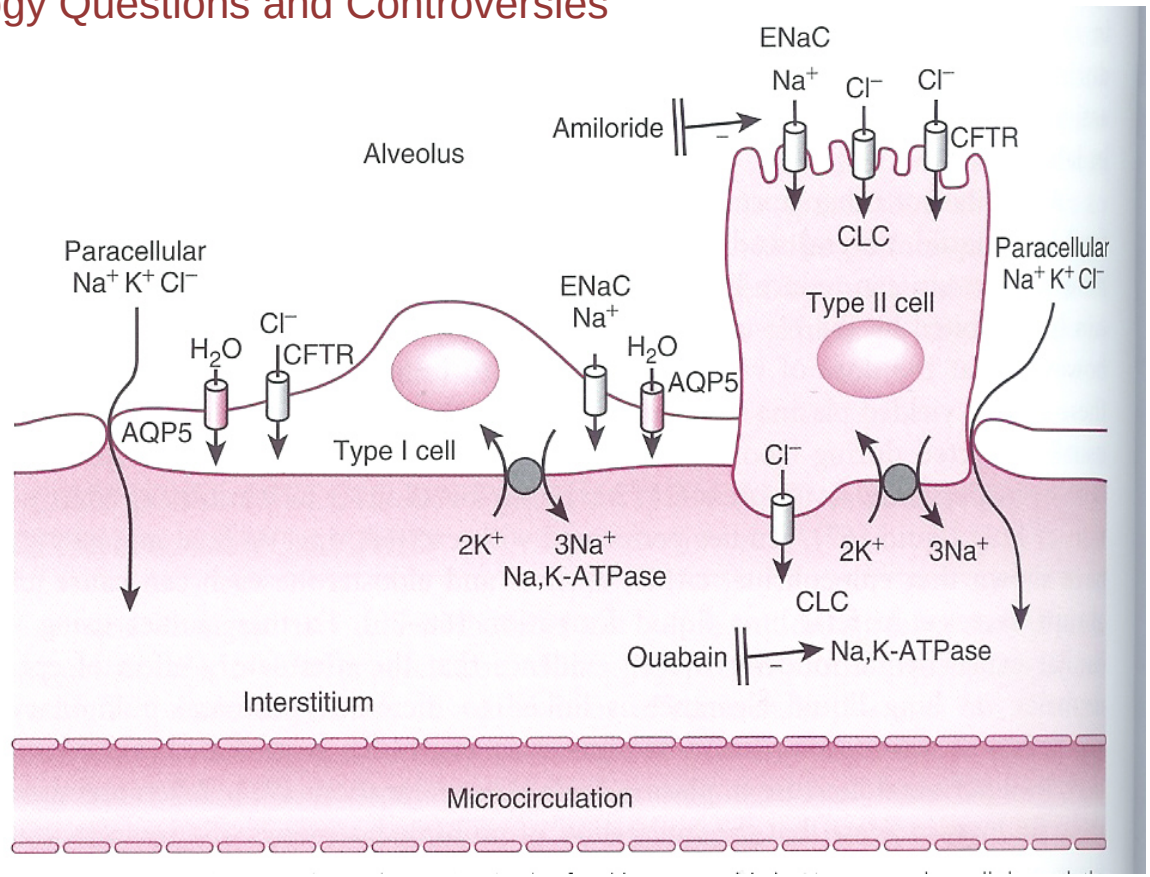
The Newborn Lung- Neonatology Questions and Controversies
Eduardo Bancalari, Ed 2008



Air space

Interstitium

Microcirculation



andrea.dotta@opbg.net

Perché EAB cordonale

- Il prelievo da cordone è considerato la rappresentazione migliore dell'assetto acido-base immediatamente prima della nascita
- L'assetto acido-base del neonato permette di stabilire la correlazione tra eventi perinatali e condizione neonatale.
- Andrebbe eseguito ad ogni cesareo non elettivo, a fini clinici e medico-legali





Umbilical Cord Blood Gases

Isaac Blickstein, MD[a,b,*], Tamar Green, MD[a]
[a]Department of Obstetrics and Gynecology, Kaplan Medical Center, 76100 Rehovot, Israel
[b]Hadassah-Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel

Clin Perinatol 34 (2007) 451–459

andrea.dotta@opbg.net

Umbilical Cord Arterial Lactate Compared With pH for Predicting Neonatal Morbidity at Term

Methodius G. Tuuli, MD, MPH, Molly J. Stout, MD, MSCI, Anthony Shanks, MD, Anthony O. Odibo, MD, MSCE, George A. Macones, MD, MSCE, and Alison G. Cahill, MD, MSCI

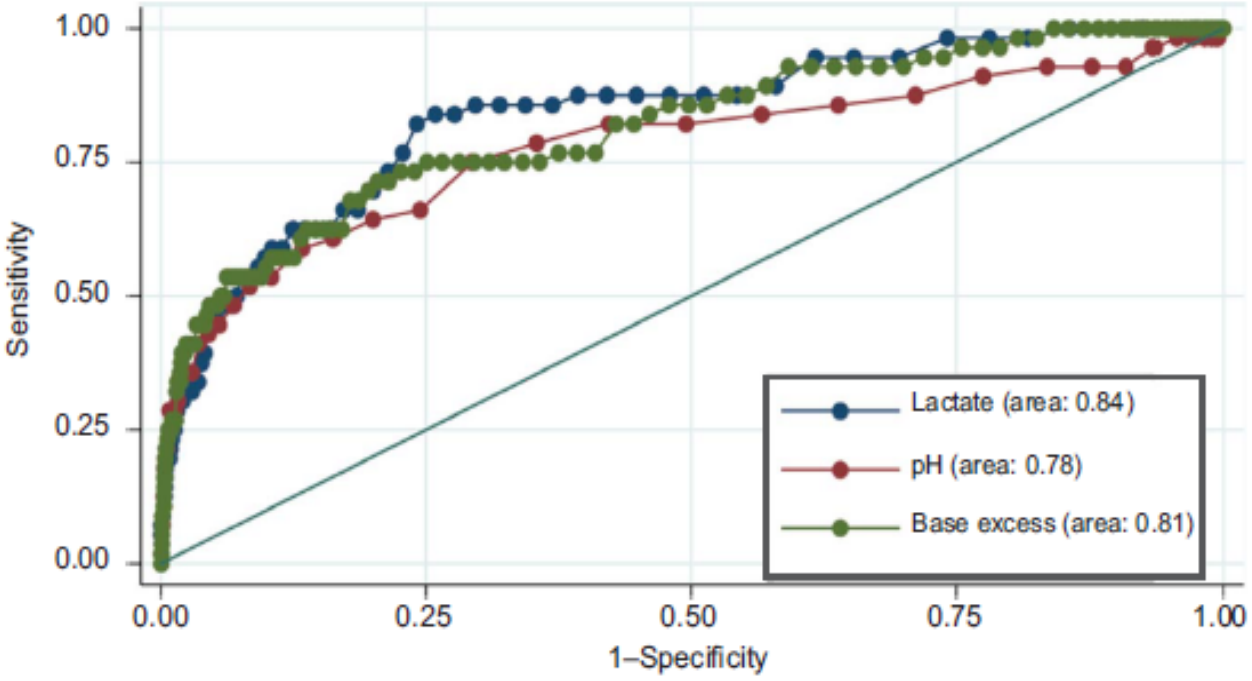


Fig. 2. Receiver operating characteristics curves of lactate, pH, and base excess for predicting composite neonatal morbidity (N=4,910).

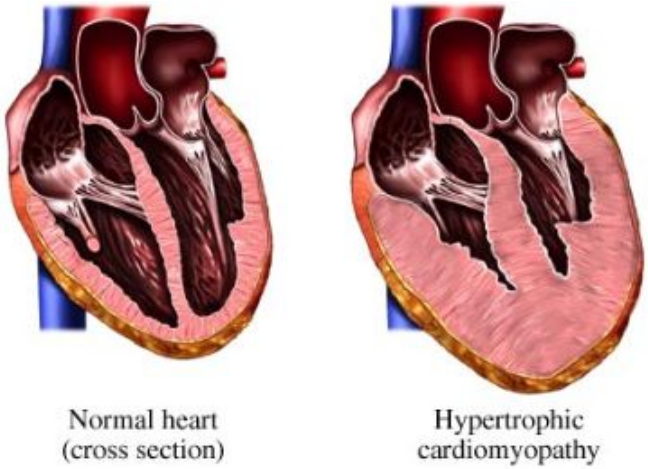
Tuuli. Umbilical Arterial Lactate Versus pH. Obstet Gynecol 2014.

Diabete & Cuore

- Livelli **elevati di glicemia non controllata** determinano l'aumento dell'insulina che determina **l'aumento dell'espressione fetale** dei **recettori cardiaci per l'insulina**
- L'insulina, ormone anabolizzante, determina **iperplasia ed ipertrofia del miocardio fetale**, in particolare del setto interventricolare che può condurre a una cardiomiopatia ipertrofica

Sherif F. Elmekkawi et al. 2015 Clinical Medicine Insights: Women's health

Diabete & Cuore



Normal heart (cross section)

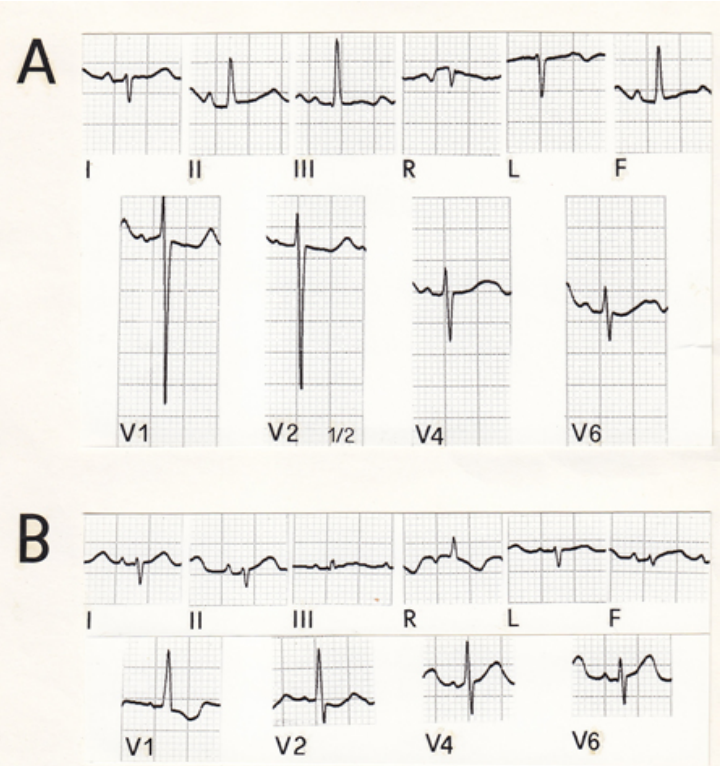
Hypertrophic cardiomyopathy

Incidenza di cardiopatie congenite > 5 volte rispetto alla popolazione generale
(6% vs 0,8%)

- 3-6% dei figli di madre diabetica sviluppano cardiopatie e il **40% di questi sviluppa una cardiomiopatia ipertrofica**

Sherif F. Elmekkawi et al. 2015 Clinical Medicine Insights: Women's health

Cardiomiopatia ipertrofica



- Spessore del setto IV correlato con i valori di Hb glicata in gravidanza
- Ipertrofia settale asimmetrica: figli di donne diabetiche con valori di Hb glicata > 6,5 gr/dl nell'ultimo trimestre di gravidanza
- Neonati asintomatici: figli di gestanti con livelli di Hb glicata < 6,5 gr/dl nell'ultimo trimestre di gravidanza

Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathological ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. Eur Heart J. 2007;28:1319–1325

L'importanza del controllo glicemico

Table 1. Comparison between good and poor glycemic control on prenatal and postnatal ultrasound measurements.

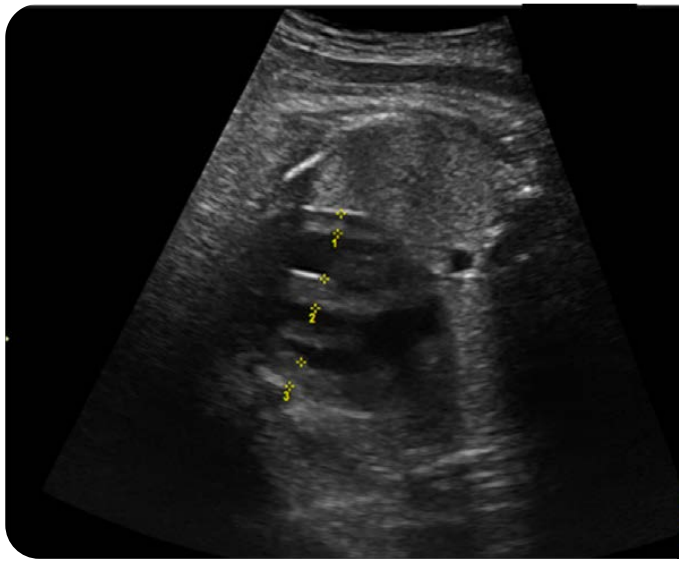
	GLYCEMIC CONTROL (110)		*P* VALUE
	GOOD (78)	POOR (32)	
Interventricular septum (mm)			
by prenatal ultrasound	3.78 ± 0.78	5.09 ± 0.96	<0.0001
by postnatal ultrasound	3.81 ± 0.78	5.20 ± 0.93	<0.0001
Right myocardial thickness (mm)			
by prenatal ultrasound	4.36 ± 0.58	5.25 ± 0.76	<0.0001
by postnatal ultrasound	4.38 ± 0.59	5.25 ± 0.76	<0.0001
Left myocardial thickness (mm)			
by prenatal ultrasound	4.97 ± 0.62	5.66 ± 0.75	<0.0001
by postnatal ultrasound	5.01 ± 0.63	5.78 ± 0.81	<0.0001
Ejection fraction (%)			
by postnatal echocardiography	61.79 ± 3.17	57.50 ± 4.02	<0.0001

Sherif Elmekkawi et al. 2015

Cardiomiopatia ipertrofica vs cuore normale

FIGURE

Fetal heart 4-chamber view



andrea.dotta@opbg.net

Ecocardiografia & diabete non controllato



Figure 3. Fetal interventricular septal thickness 6 mm in a case of uncontrolled pregestational diabetes mellitus with pregnancy by 2D ultrasound.

Sherif F. Elmekkawi et al. 2015

andrea.dotta@opbg.net

Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women

TABLE 2

Maternal and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic patients

Outcomes	Diabetic (n = 55)	Nondiabetic (n = 20)	*P* value
Estimated gestational age at delivery, wk	38.6 (37.5, 39.1)	39.3 (38.6, 40.2)	< .01
Route of delivery			
Normal vaginal	25 (45)	16 (84)	< .01
Operative	2 (4)	0	NS
Cesarean	28 (51)	3 (16)	< .01
Birthweight, g	3655 (3255, 3909)	3310 (3150, 3505)	< .05
5-min Apgar <7	3 (6)	2 (10)	NS
Hypoglycemia	11 (20)	0	—
Fetal demise	1 (1.8)	0	—

Data are presented as n (%) or median (quartile 1, quartile 3).

NS, not significant.

Gonzalez. Neonatal IGF-I and cardiac hypertrophy. Am J Obstet Gynecol 2014.



Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women

TABLE 4
Characteristics among diabetic women with and without fetal cardiac hypertrophy

Characteristics	Fetal HCM (n = 12)	No Fetal HCM (n = 43)	*P* value
Age, y	31.3 ± 6.2	33.7 ± 4.8	NS
Public aid	10 (83)	29 (67)	NS
Type 2 diabetes mellitus	9 (75)	33 (77)	NS
Estimated gestational age at first visit, wk	9.7 (8.1, 15.8)	9.6 (8.0, 11.6)	NS
Prepregnancy body mass index, kg/m^2	32.3 ± 7.5	32.2 ± 7.0	NS
Prepregnancy weight, kg	86 ± 21	81 ± 22	NS
Weight at 36 wk, kg	101 ± 25	92.9 ± 22	NS
A1C—first, %	7.4 ± 1.4	6.6 ± 1.1	NS
A1C—second, %	6.6 ± 1.2	5.7 ± 0.6	.064
A1C—third, %	7.0 ± 1.2	5.9 ± 0.7	< .05
Estimated gestational age at delivery, wk	38.1 (37.1, 39.1)	39.0 (38.3, 39.2)	NS
Birthweight, g	4033 (3696, 5150)	3542 (3127, 3798)	< .001
5-min Apgar <7	0 (0)	3 (7)	NS
Hypoglycemia	4 (33)	7 (16)	NS



Diabete e metabolismo

- Subito dopo la nascita si interrompe il passaggio di glucosio dalla madre al feto e ciò determina un **iperinsulinismo** nel neonato

- L'iperinsulisimo determina **un'inibizione della glicogenolisi, gluconeogenesi e lipolisi**

- L'iperisulinismo fetale può **persistere da 1 a 2 ore dopo la nascita** causando quindi ipoglicemia

andrea.dotta@opbg.net

Ipoglicemia neonatale

- Si definisce ipoglicemia **valori ≤ 40mg/dl**
- L'esposizione a valori bassi di glicemia per periodi prolungati si associa a **danni neurologici e alterazioni RMN**
- E' difficile stabilire il livello di glicemia al di sotto del quale si possono manifestare esiti neurologici a breve e lungo termine nel neonato (Mitanchez 2010)
- Un **cattivo controllo glicemico nel terzo trimestre** di gravidanza (HbA1 elevata) e durante il travaglio aumenta il **rischio di ipoglicemia neonatale** *(NCCWCHD 2008, Mikkelsen 2011*)

andrea.dotta@opbg.net

Controllo glicemico nei neonati

Screening

Indicato:

- ✓ neonati di madre con GDM trattato con insulina
- ✓ macrosomia (pn>4000 gr o > 90°c)
- ✓ IUGR (pn < 2500 gr o < 10°c)

Non indicato

- ✓ neonati di madri con GDM controllato con la dieta
- ✓ neonato con peso alla nascita compreso tra 10° e 90° c

NADIR 1-2 ora (anche nei neonati sani)

- **in assenza di sintomi controllo glicemico entro 2 ore dalla nascita e ogni 3-6 ore (prima del pasto)**
- **se sintomi clinici controllo glicemico precoce (ogni 30-60' fino a stabilizzazione)**
- **se 2 controlli consecutivi > 45 mg/dl, i successivi vanno fatti ogni 6 ore**
- **i controlli vanno interrotti dopo 24 ore se le glicemie si mantengono stabilmente > 45 mg/dl e l'alimentazione è ben avviata e tollerata**

Balsells M, Corcoy R, Adelantado J, Garcia-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. Diabetes Nutr Metab. 2000;13:257–262.

Sintomi di ipoglicemia

- Tremori
- Irritabilità, iperreflessia
- Pianto
- Difficoltà alla suzione
- Crisi di apnea, cianosi
- Ipotonia
- Sudorazioni
- Convulsioni, coma



andrea.dotta@opbg.net

Iperinsulinismo congenito: gestione terapeutica

Fase Acuta

- **Accesso venoso centrale**
- **Infusione continua di glucosio**

  (> 10 - 30 mg/kg/min nel neonato)
- **Infusione di Glucagone**

  (1 mg in 48 ml di SG10% @1-2 ml/h)

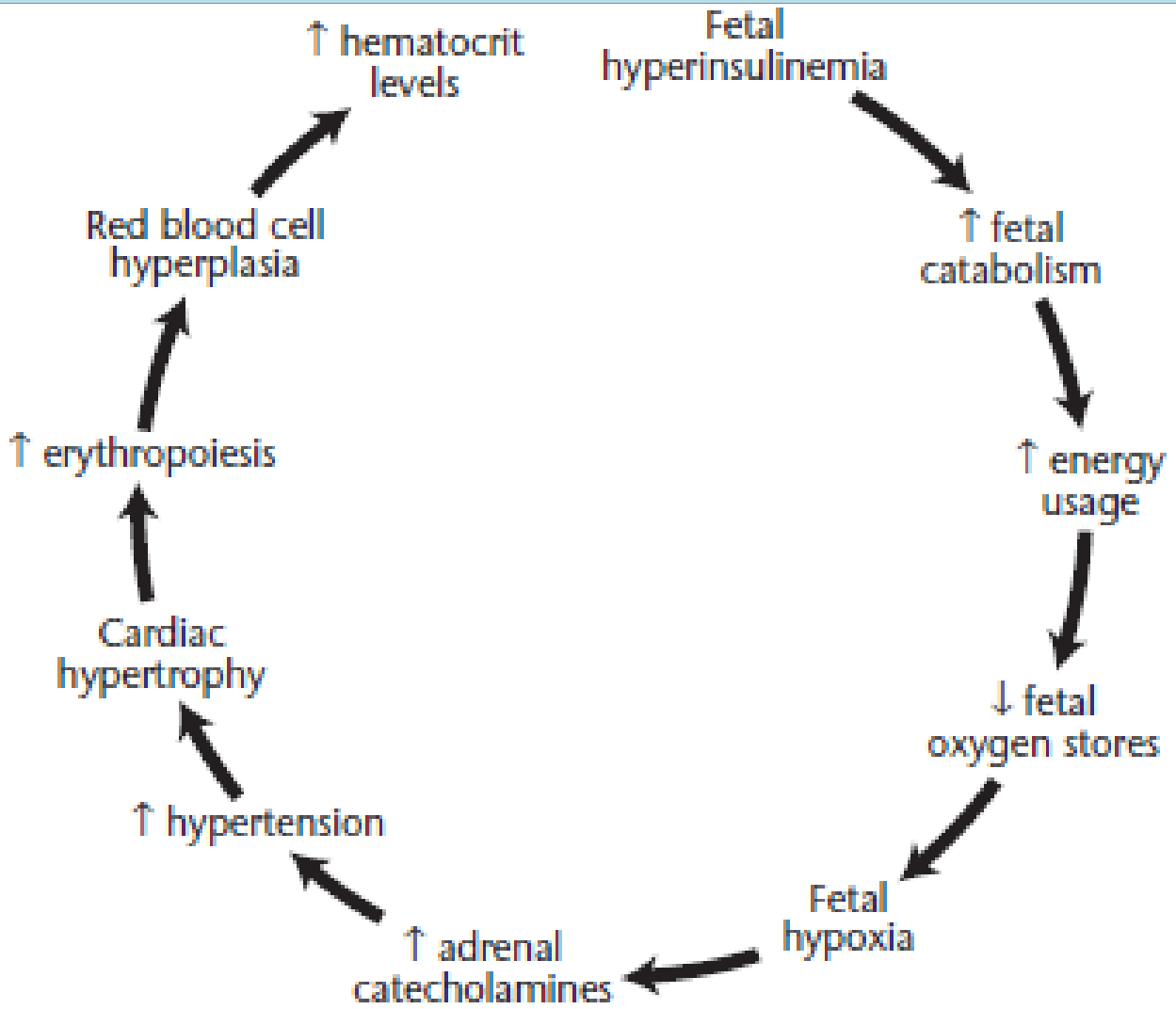
Lungo termine

- **Diazossido (5-15 mg/kg/d)**
- **Octreotide (5-20 µg/kg/d)**
- **Nutrizione**

andrea.dotta@opbg.net

Policitemia

Ipos si



andrea.dotta@opbg.net

Policitemia

- La policitemia determina **Hb>20g/dl e Ht >65%**
- E’ asintomatica ma può determinare **infarti cerebrali, NEC, trombosi vena renale**
- L’aumentata distruzione dei GR può comportare **iperbilirubinemia** (ittero)

andrea.dotta@opbg.net

Ipossia cronica



aumentata eritropoiesi

policitemia

traumi da parto

(es. cefaloematoma)

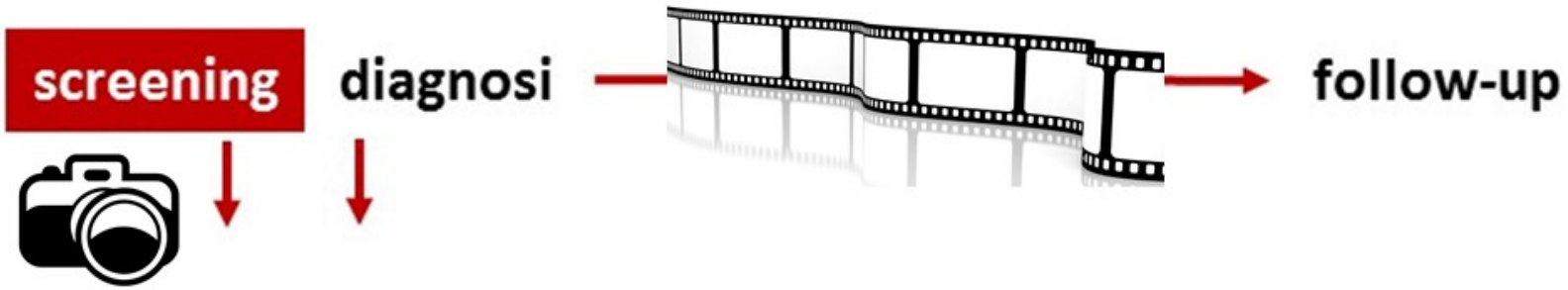
immaturità epatica

(ridotta coniugazione bilirubina)

iperbilirubinemia indiretta

Mitanchez D, Yzydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother – short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Epub August 20, 2014.

La positività allo screening rappresenta
il punto di partenza di un percorso MULTIDISCIPLINARE





MEDICINA TRANSIZIONALE

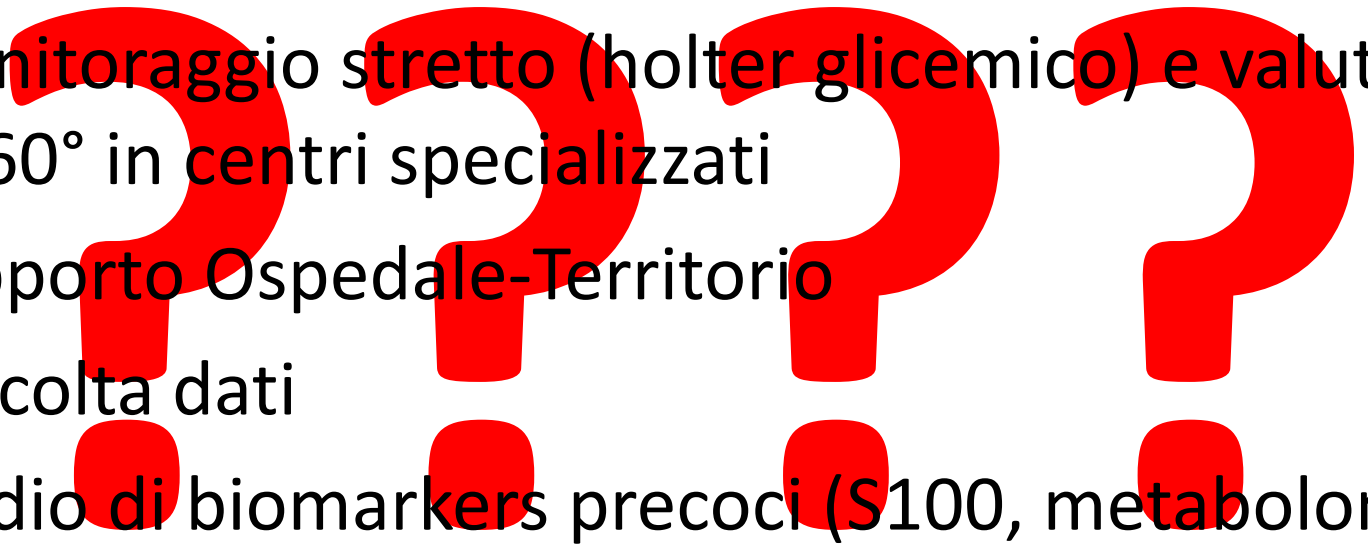
FOLLOW-UP PRETERMINE (EG≤32SETT e/o PN ≤ 1500G)

Calendario dei controlli

Età corretta (mesi)	1	3	6	9	12	18	24	30	36
Visita Pediatrica	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Visita Neurologica	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
FKT		+ / -	+ / -						
Visita Oculistica	+ / -	+ / -	+		+				
Ecoencefalo		+	+ / -						
Eco reni			+						
Prelievo ematico		+							
Esame audiometrico				+					
Visita pscicologica		+		+	+	+ / -	+	+ / -	+
Test di sviluppo					+		+		
Visita logopedista								+ / -	

FOLLOW-UP DEL NEONATO DI DONNA CON DIABETE

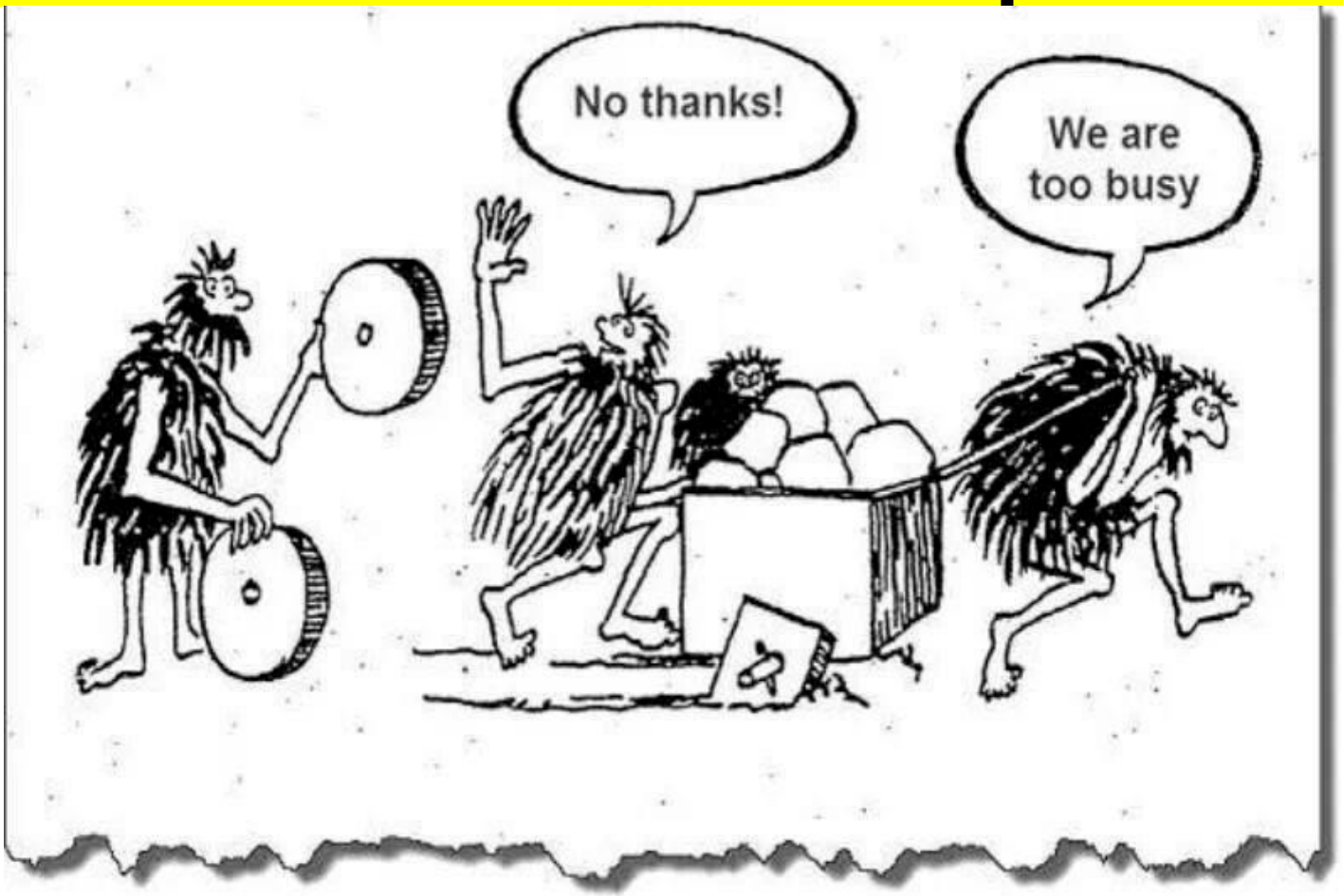
- Counselling multidisciplinare durante la gravidanza
- Monitoraggio stretto (holter glicemico) e valutazione a 360° in centri specializzati
- Rapporto Ospedale-Territorio
- Raccolta dati
- Studio di biomarkers precoci (S100, metabolomica)
- Transizione – Condivisione – Multidisciplinarità – Case Manager



ANDIAMO IN RETE



Alcuni concetti potevano essere innovativi molto tempo fa



andrea.dotta@opbg.net

L'innovazione è un modo nuovo di fare le cose capace di produrre un cambiamento positivo che rende la vita migliore……

Ciò che distingue un leader da un seguace è la capacità di innovare …..

Steve Jobs

TAKE HOME MESSAGES



- I primi 1000 giorni dal concepimento determinano gran parte della morbilità a breve e lungo termine
- Il programming metabolico è un elemento fondamentale nello sviluppo e la crescita del nascituro
- **Il counselling prenatale** multidisciplinare con al centro la triade madre-padre-figlio/a, **la prevenzione** e i programmi di **screening precoce** sono alla base della medicina moderna basata sulle evidenze, sulla ricerca, sull'etica e centrata sul paziente

andrea.dotta@opbg.net

Grazie!

