

ASSISTERE IL NEONATO DI MADRE CON DIABETE GESTAZIONALE

**Paola Barbieri
Pediatria
Ospedale San Giacomo
Novi Ligure**

Assistere il neonato: Organizzazione e qualità. Tortona, 6 Ottobre 2012

- Il Diabete Mellito è il principale disordine metabolico della gravidanza e si associa ad un aumentato rischio di morbidità materna e feto/neonatale (ADA 2004, Bito 2005)
- Il 10% delle gravidanze è complicato da anomalie del controllo glicemico (Miller 2011, Georgioff 2006):
 - » Diabete pregestazionale (DMT1, DMT2) 10% (0,5-1%)
 - » Diabete mellito gestazionale (GDM) 90%

- Il GDM viene definito come una intolleranza al glucosio, di entità variabile, che inizia o viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza (Reece 2009).
- Nella maggior parte dei casi il GDM si risolve non molto tempo dopo il parto
- In alcuni casi evolve in DMT2

Una recente revisione sistematica (Bellamy,2009) ha osservato tra le donne affette da GDM un aumentato rischio di DMT2 almeno 6 settimane dopo la fine della gravidanza (Rischio assoluto di DMT2 12,54%)

- Questa definizione comprende tutte le forme di diabete (> DMT2) preesistenti alla gravidanza, ma non diagnosticate prima (Cochrane Review 2011)
- L'incidenza del GDM è in continuo aumento in correlazione con l'aumentata incidenza del DMT2 e dei fattori di rischio ad esso correlati (obesità e sovrappeso)

Screening per la diagnosi di GDM

Al primo controllo in gravidanza:

- Glicemia plasmatica
 - A digiuno ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)
 - *Random* ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

- HbA1c
 - $\geq 6,5\%$ (entro le 12 settimane)

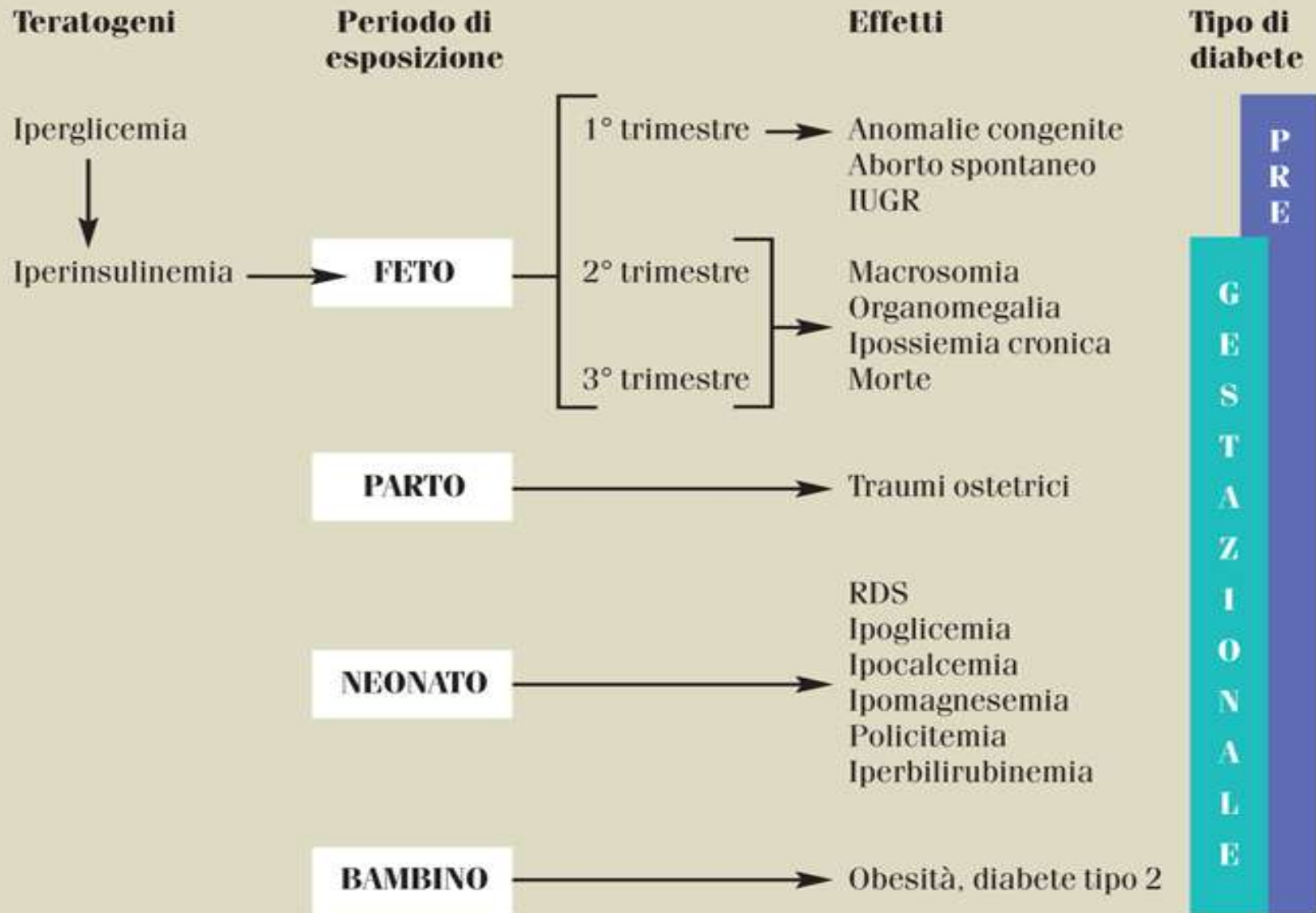
I risultati superiori alla norma devono essere sempre confermati da un secondo prelievo

16-18 settimane	24-28 settimane
GDM in una gravidanza precedente	Eta \geq 35 anni
BMI pregravidico \geq 30 kg/m ²	BMI \geq 25 kg/m ²
Glicemia plasmatica tra 100-125 mg/dl all'inizio o pre gravidanza	Macrosomia fetale in una gravidanza precedente
	GDM in una gravidanza precedente (se OGTT normale a 16-18 settimane)
	Anamnesi familiare positiva per DMT2
	Area d'origine ad alta prevalenza di diabete

Criteria per la diagnosi di GDM con OGTT 75 g

Glicemia plasmatica	mg/dl	Mmol/l
digiuno	\geq 92	\geq 5,1
dopo 1 ora	\geq 180	\geq 10,0
dopo 2 ore	\geq 153	\geq 8,5

Se il GDM è ben controllato durante la gravidanza il rischio di complicanze si riduce



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

Malformazioni congenite

FIGURA 2. MALFORMAZIONI DA ALTERATA ESPRESSIONE GENICA INDOTTA DALL'IPERGLICEMIA

Apparato	Malformazioni
SNC	difetti del tubo neurale, oloprosencefalia, assenza del Corpo calloso, Sindrome di Arnold-Chiari, schizencefalo, micro e macrocefalia, agenesia del tratto olfattorio, idrocefalo, ipo o ipersviluppo cerebrale
CARDIOVASCOLARE	trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto interatriale, difetto interventricolare, tetralogia di Fallot, coartazione aortica, arteria ombelicale unica, ipoplasia del cuore sinistro, cardiomegalia
GASTROINTESTINALE	stenosi del piloro, atresia duodenale, microcolon, atresia anorettale, cisti/fistola onfalo-enterica, ernia
UROGENTALE	agenesia renale, cisti renale, idronefrosi, doppio uretere, ureterocele, agenesia uterina, vagina ipoplastica, micropene, iposapadia, criptorchidismo, testicoli ipoplastici, genitali ambigui
MUSCOLOSCHIELETRICO	craniosinostosi, anomalie costovertebrali, palatoschisi, polisindattilia, sindrome della regressione caudale, club foot
ALTRI	microftalmia, coloboma dell'iride, ernia diaframmatici, atresia delle coane, aplasia cutis

Fonte: Reece EA, Homko CJ. Gestational diabetes and threshold-specific outcomes. *Curr Diab Rep.* 2007; 7(4): 279-80

Potential fetal complications of GDM and their incidence in U.S. births

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%

Potential fetal complications of GDM and their relative risk adjusted odds ratio in various populations of pregnant woman

Maternal complications	Increased risk
Gestational hypertension	3 fold
Cardiovascoular disease	1,7 fold
Metabolic Sindrome	2,5 fold
Preterm birth	2,1 fold
Cesarean delivery	2,2 fold

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

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita intrauterina (IUGR)
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermaturità
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Alla nascita

- Neonato normale
- **Macrosomia**/Ritardo di crescita intrauterina (IUGR)
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermaturità
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA FETALE

**Ritardo di crescita
intrauterina
(IUGR)**



**MACROSOMIA E
ORGANOMEGALIA**



IUGR

Peso alla nascita < 2500 gr o < 10° centile per l'età gestazionale



Macrosomia

- **Macrosomia**

Peso alla nascita > 4000- 4500 gr

- **LGA (Large for Gestational Age)**

Peso alla nascita \geq 90°Centile o > 2 DS per l'età gestazionale

La macrosomia nei nati da madri diabetiche è dovuta all'iperinsulinismo fetale secondario all'iperglicemia materna.

Nel II e III trimestre di gravidanza insulina e fattori insulino simili agiscono come ormoni anabolizzanti sul feto e determinano accumulo di tessuto adiposo, provocano organomegalia (cuore, fegato, rene) e accelerano la velocità di crescita dell'osso. L'encefalo è risparmiato da questo processo.

Macrosomia

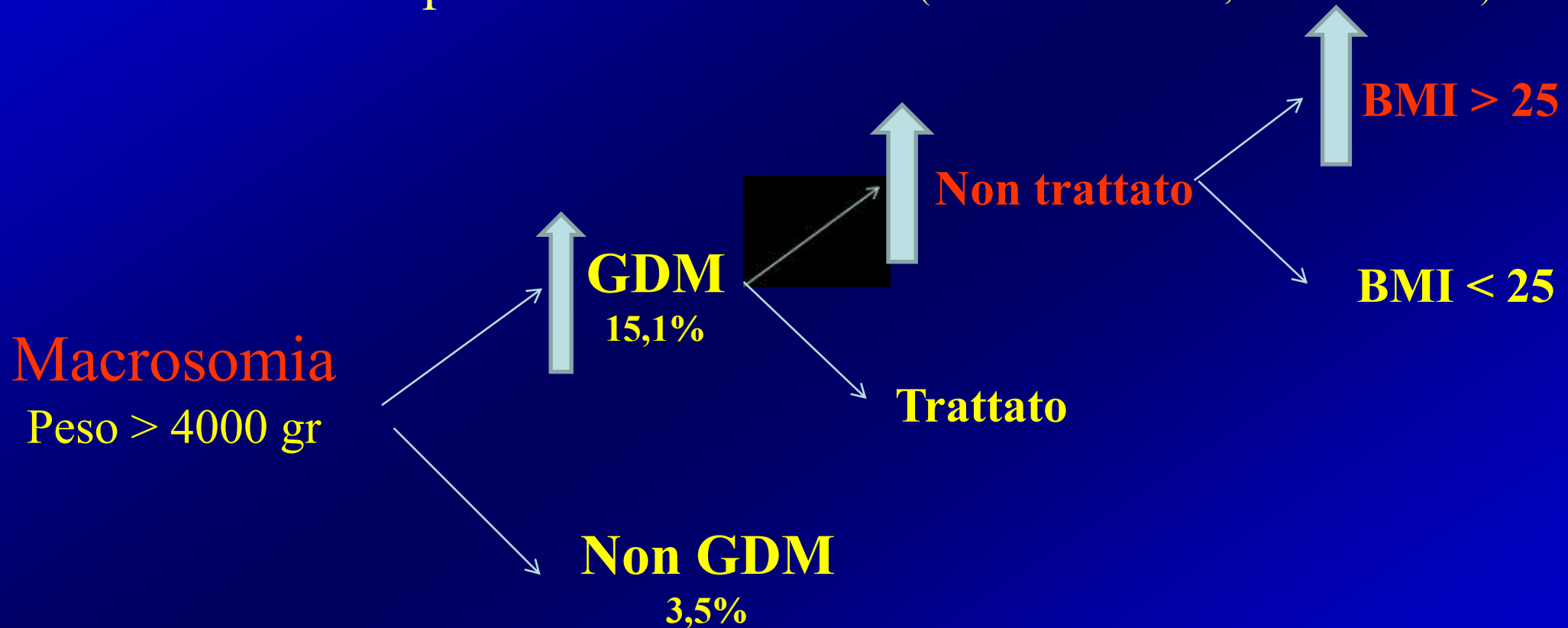
I dati forniti dalla letteratura (Sosenko 1979, HAPO 2009) continuano a dimostrare l'associazione lineare tra

- Elevata glicemia materna (a digiuno, OGTT 75 gr)
- Iperinsulinismo fetale (C peptide nel cordone ombelicale)
- Peso alla nascita > 90°Centile

Questo dimostra che valori glicemici materni sono correlati con l'eccessiva crescita fetale

Macrosomia

Studi RCT e retrospettivi caso controllo (Horvath et Al. 2010, Fadl et Al. 2010)



Organomegalia

Cardiomiopatia ipertrofica

E' caratterizzata da iperplasia ed ipertrofia delle cellule miocardiche a carico della parete del ventricolo, che coinvolge prevalentemente il setto

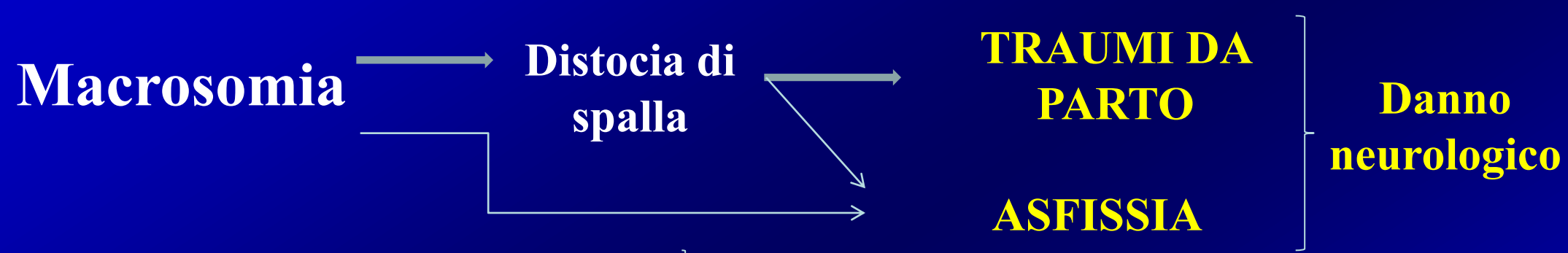
- In base ai dati forniti dalla letteratura non è possibile valutare:
 - l'incidenza e l'esatto rischio di cardiomiopatia nel nato da GDM
 - La correlazione con i livelli glicemici materni

Forme gravi di cardiomiopatia nei nati da GDM sono comunque rare

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- **Traumi da parto**
- **Asfissia perinatale**
- Prematurità
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Traumi da parto e asfissia perinatale



- Frattura di clavicola
- Frattura omero
- Lesione plesso brachiale (0,2% pn < 4kg vs 3% pn > 4 kg, Gherman et Al 2006)
- Lesione nervo facciale
- Traumi addominali
- Emorragie oculari

6% pn > 4 kg
Das et Al., 2009

TAGLIO CESAREO (35,23% GDM vs 26,89% non GDM, Sven et AL 2010)

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- **Prematurità**
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Prematurità

**Preeclampsia
Ipertensione materna**

**Sofferenza fetale
Alterazioni della crescita fetale
(IUGR, macrosomia)**

PROM

Parto indotto



**PARTO
PRETERMINE**

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermine
- **Distress respiratorio**
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Distress Respiratorio

Iperglicemia e
iperinsulinismo

MACROSOMIA

Deficit di
surfactante

Immaturità
polmonare

Prematurità

Taglio cesareo

Distress Respiratorio
spt

Tachipnea transitoria

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermine
- Distress respiratorio
- **Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)**
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Ipoglicemia

- Alla nascita viene repentinamente interrotto il flusso di glucosio dalla madre al neonato (clampaggio cordone) e gli elevati livelli di insulina provocano un rapido calo della glicemia
- L'iperinsulinismo:
 - Aumenta l'utilizzo di glucosio da parte delle cellule
 - Inibisce i meccanismi controregolatori (glicogenolisi, gluconeogenesi, lipolisi) che vengono solitamente messi in atto nel neonato sano per riportare la glicemia a valori normali
 - L'iperglicemia materna durante il travaglio stimola la persistente ed eccessiva secrezione di insulina fetale da 1 a 2 ore dopo la nascita

Ipoglicemia

- Un cattivo controllo glicemico nel terzo trimestre di gravidanza (HbA1 elevata) e durante il travaglio aumentano il rischio di ipoglicemia neonatale (NCCWCHD 2008, Mikkelsen 2011)
- La macrosomia si associa ad aumentato rischio di ipoglicemia neonatale (Mitanchez 2010)

Ipoglicemia

- L'incidenza di ipoglicemia nei nati da madre con GDM è difficile da valutare in relazione all'eterogeneità di definizione di ipoglicemia nei diversi studi (Mitanchez 2010)
- L'incidenza di ipoglicemia severa dei casi di GDM trattato e non è bassa (5%) (Landon 2009)
- Non esistono valori univoci, nei diversi studi, per definire l'ipoglicemia neonatale.
- E' difficile stabilire il livello di glicemia al di sotto del quale si possono manifestare esiti a breve e lungo termine nel neonato (spt neurologici) (Mitanchez 2010)

Ipoglicemia

- La soglia di glicemia “sicura” per eventi acuti come il coma e le convulsioni sono:
 - Neonato pretermine > 20 mg/dl
 - Neonato a termine > 30 mg/dl
- Alcuni studi hanno rilevato alterazioni RMN nella grave ipoglicemia protratta e nel prematuro l'esposizione a valori glicemici < 45 mg/dl per periodi prolungati si associano a ridotte prestazioni intellettive a sviluppo neurologico completato (Lucas 1999)

NON TOLLERARE GLICEMIE < 45 mg/dl

Ipoglicemia

Sintomatologia

- **Nessuna**
- **Tremori**
- **Irritabilità, iperreflessia**
- **Pianto acuto**
- **Difficoltà o rifiuto alla suzione**
- **Crisi di apnea, cianosi**
- **Ipotonia**
- **Sudorazione**
- **Convulsioni e coma**

- **Sequela neurologiche tardive**

Ipoglicemia Screening

Indicato:

- ✓ Neonati di madre con GDM trattato con insulina
- ✓ Macrosomia (peso alla nascita >4000 gr o $> 90^{\circ}$ Centile)
- ✓ IUGR (peso alla nascita < 2500 gr o $< 10^{\circ}$ Centile)

Non indicato

- ✓ Neonati di madri con GDM controllato con la dieta
- ✓ Neonato con peso alla nascita compreso tra il 10° e 90° Centile

Ipoglicemia

Monitoraggio

- NADIR 1-2 ora (anche nei neonati sani)
- In assenza di sintomi controllo glicemico entro 2 ore dalla nascita e quindi 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

Ipoglicemia

Trattamento

- **Promuovere allattamento al seno (entro 30' dalla nascita)**
- **Promuovere "skin to skin"**

Se glicemia 25-45 mg/dl e neonato asintomatico

- allattamento materno o Formula os/gavage e controllo glicemico dopo 60'
- Se glicemia ancora < 45mg/dl
 - soluzione glucosata al 10%: 4-6 mg/Kg/min (60-90 ml/kg/die)

Se glicemia <25 mg/dl e neonato asintomatico

- soluzione glucosata al 10%: 6-8 mg/Kg/min (90-120 ml/kg/die)

Il latte è preferibile alla SG in quanto dotato di maggiore effetto stabilizzante sull'ipoglicemia
Il latte materno ha un effetto chetogenico (le formule insulinogenico)

Ipoglicemia

Trattamento

Se glicemia <45 mg/dl e neonato sintomatico

- **In caso di convulsioni ipoglicemiche**
 - 200 mg/kg (2 ml/kg) e.v di soluzione glucosata al 10% seguiti da infusione di 6-8 mg/kg/min di glucosio (120 ml/kg/die di SG al 10%)
- **In tutti gli altri casi**
 - 6-8 mg/kg/min e.v
 - Se glicemia rimane < 45 mg/dl:
 - Salire a 10,12 mg/kg/min, controllo glicemico ogni 60 minuti
 - Se glicemia sale > 45 mg/dl
 - Ricontrollare dx ogni 4-6 ore (prima dei pasti) riducendo progressivamente l'infusione, fino a sospenderla completamente dopo 3 valori consecutivi normali

Non somministrare, se possibile, glucosio in bolo rapido per evitare l'effetto rebound provocato dall'iperinsulinismo

Ipocalcemia e ipomagnesemia

- L'ipomagnesemia materna e fetale, responsabili dell'ipoparatiroidismo funzionale, determinano ipocalcemia neonatale ipocalcemia neonatale
- Ipocalcemia
 - N. a termine < 8 mg/dl (< 2 mmol/l)
 - N pretermine < 7 mg/dl (< 1,75 mmol/l)
- Incidenza: < 1% nei casi di GDM
- Sintomatologia (24-72 h dalla nascita)
 - Asintomatica
 - Tremori, irritabilità, ipertonia, convulsioni
- Fattori di rischio ulteriori: Prematurità, asfissia perinatale
- Terapia:
 - Nessuna (favorire alimentazione precoce)
 - Se calcemia < 7 mg/dl e sintomatologia : Calcio gluconato 10% per os (ai pasti) o ev
 - 6 ml/kg/die (partendo da 1-2 ml/kg/die)

Ipossia cronica

Aumentata
eritropoiesi

Policitemia

(aumentata distruz GR e della
massa eritrocitaria)

Traumi da parto
(es cefaloematoma)

Immaturità epatica
(ridotta coniugazione bilirubina)

**Iperbilirubinemia
indiretta**

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermine
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- **Disturbi ematologici (policitemia)**
- Problemi cardiologici
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Ipossia cronica



Aumentata
eritropoiesi



Policitemia

Def: Hb > 20 gr/dl ed Ht > 65% su prelievo venoso

Asintomatica, se sintomi: iporeattività, letargia, tremori, irritabilità

Complicanze: Infarto cerebrale, NEC, trombosi vena renale

Terapia: se asintomatico e Htc 65-70%: idratazione ev

se sintomatico e Htc > 70% exsanguinotrasfusione parziale

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermine
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- **Problemi cardiologici**
- Problemi neurologici
- Malformazioni

Cardiomiopatia ipertrofica

Sintomatologia

- Asintomatica
- Distress cardiorespiratorio, scompenso cardiaco

Diagnosi

- Rx torace
- Ecocardiogramma

Prognosi

- Ottima:
 - Regressione della sintomatologia in 2 settimane
 - Regressione dell'ipertrofia in circa 4 mesi

Follow up

- Ecocardiogramma ogni 2-3 mesi fino a regressione dell'ipertrofia settale

Alla nascita

- Neonato normale
- Macrosomia/Ritardo di crescita
- Traumi da parto
- Asfissia perinatale
- Pretermine
- Distress respiratorio
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, iperbilirubinemia)
- Disturbi ematologici (policitemia)
- Problemi cardiologici
- **Problemi neurologici**
- Malformazioni

Danno neurologico

Il rischio di danno neurologico è aumentato nei nati da DMT1 con un cattivo controllo glicemico

Il GDM induce deficit neurologici minori che si evidenziano in età scolare e tendono a ridursi con l'età

Esame clinico, indagini di laboratorio e strumentali

- Misure antropometriche/ Griglia dei percentili
 - Peso
 - lunghezza
 - circonferenza cranica
- Esami di laboratorio
 - Es Emocromocitometrico (GR, Htc, PLT)
 - Glicemia, calcemia, magnesemia
 - Bilirubinemia
 - EGA
- Indagini strumentali:
 - Rx torace
 - Ecocardiogramma

Sequela a lungo termine nel GDM

- **Obesità**
 - **Sindrome metabolica**
- 2 volte più a rischio
- **DMT2**
- 8 volte più a rischio
- **Deficit neurologici Il GDM**
- GDM influisce negativamente sulle capacità di attenzione e sulle abilità motorie in età scolare(bassi punteggi test cognitivi QT e motori). Tali differenze tendono a scomparire con l'età

Conclusioni

- Anche se rispetto al passato la prognosi è migliorata, la gravidanza complicata da diabete rimane una condizione ad alto rischio per il feto, il neonato e per le età successive
- L'incidenza e la gravità delle complicanze nei nati da GDM è minore rispetto a quelli da diabete pregestazionale,
- Nella maggior parte dei casi il nato da GDM è un neonato sano
- Un cattivo controllo glicemico durante la gravidanza e una precoce insorgenza di GDM si associa ad aumentato rischio di complicanze sul feto, sul neonato e nelle età successive.
- Il successo nella gestione del diabete in gravidanza richiede una stretta collaborazione tra ginecologo e pediatra/neonatalogo durante la gravidanza e al momento del parto.

GRAZIE