



# **DIABETE e gravidanza**

**Terapia Intensiva Neonatale  
Ferrara**

# DIABETE E NEONATO

## IERI

Negli anni 60 la mortalità fetale e neonatale nei figli di madre diabetica era pari circa al 65%.

### Cause:

- Malformazioni fetali
- Acidosi/ipossia fetale
  - IUGR
- Infezioni fetali e/o materne sistemiche
  - Emorragie materno-fetali

# DIABETE E NEONATO

OGGI

Attualmente i neonati delle gravide diabetiche che hanno ricevuto cure prenatali appropriate hanno ottima prognosi



# DIABETE E NEONATO

I figli di madri con diabete **non adeguatamente trattato**,  
rispetto alla popolazione normale

presentano un rischio

- triplo per mortalità
- doppio per trauma da parto
- quadruplo per ricovero in TIN



Kicklighter, 2001

# DIABETE E GRAVIDANZA

**Incidenza dell' 1-5%**

- **Diabete pregestazionale (5-10%):  
DM tipo 1 e 2**
- **Diabete gestazionale (90%)**



**DIABETE Tipo 1**

**DIABETE Tipo 2**

**DIABETE GESTAZIONALE**

**IPERGLICEMIA**

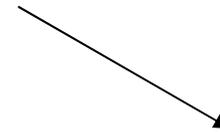
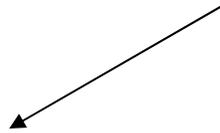
**Ambiente intrauterino sfavorevole**



Iperglicemia materna



placenta permeabile al glucosio e non all'insulina



**prima della 20 settimana**

il feto non produce insulina



azione teratogena  
dell'iperglicemia



**MALFORMAZIONI**

**dopo la 20° settimana**

il feto produce insulina e recettori



effetti di iperinsulinismo



**MACROSOMIA**  
**ORGANOMEGALIA**

Maternal hyperglycemia

Pedersen, 1977



Fetal hyperglycemia

Fetal hyperinsulinemia

Fetal hyperglycemia and hyperinsulinemia

1. Congenital anomalies (peri-conceptual)

2. Decreased early growth (0-20 weeks gestation)

3. Hyperinsulinemia (>20 weeks gestation)

1. Neonatal hypoglycemia (0-7 days postnatal)

2. Surfactant deficiency (neonatal)

3. Immature liver metabolism (neonatal)

1. Fetal macrosomia (>20 weeks gestation)

a. Birth asphyxia  
b. Cardiomyopathy  
c. TTN

2. Fetal hypoxia (>30 weeks gestation)

a. Jaundice

b. Stroke, RVT

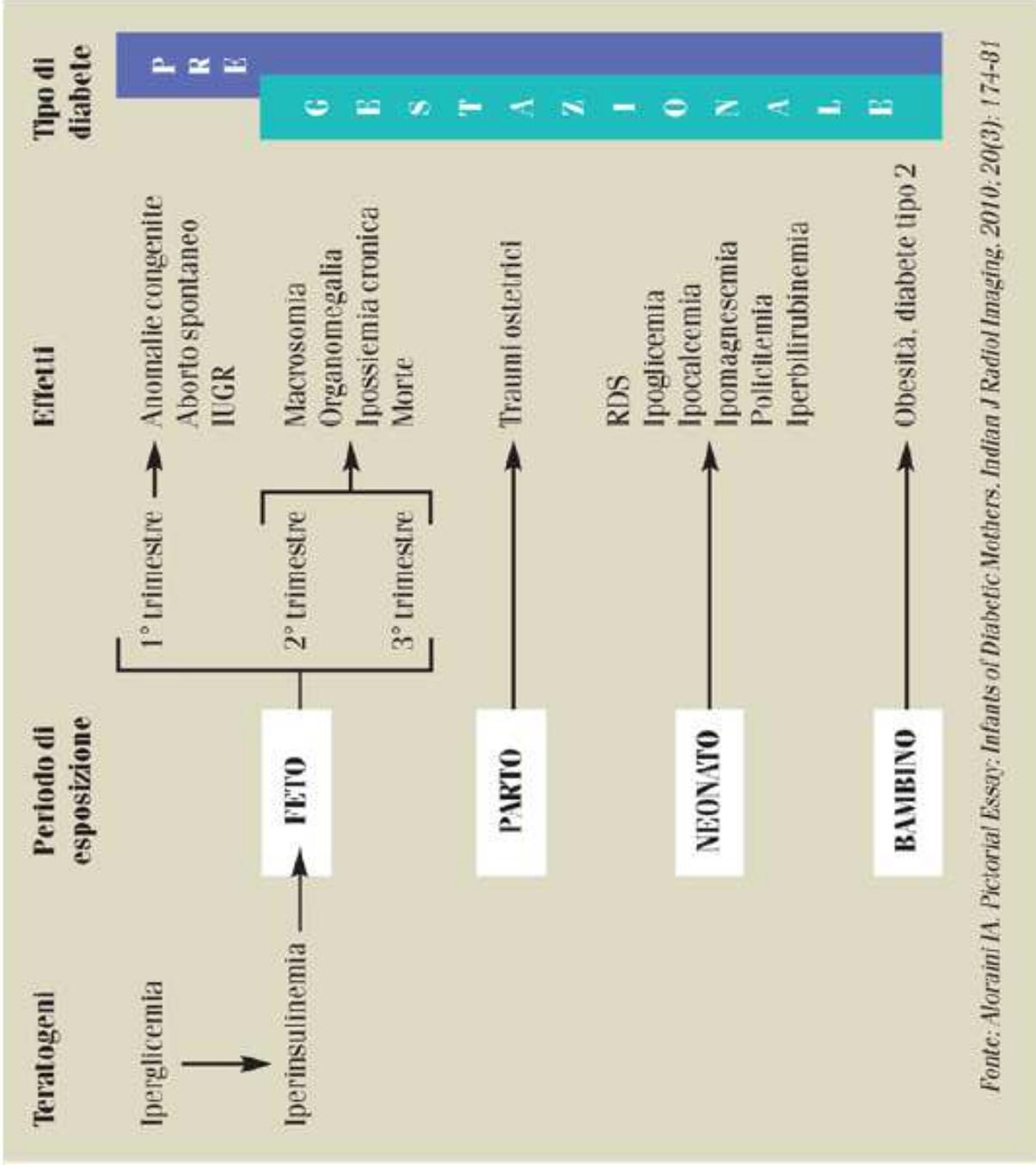
a. Polycythemia

c. Iron abnormalities

Poor neurodevelopmental outcome

- 0-20w
- > 20w
- neonato

The fetal and neonatal events attributable to fetal hyperglycemia (column 1), fetal hyperinsulinemia (column 2), or both in synergy (column 3). Time of risk is denoted in parentheses.



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

**DIABETE  
PREGESTAZIONALE**

**DIABETE  
GESTAZIONALE**

**Iperglicemia**



**FETO**

# Morte fetale/aborto e ritardo di crescita endouterino

## Eziopatogenesi

### Vasculopatia diabetica

Ispessimento della  
membrana basale dei  
villi coriali

alterata diffusione  
dell'ossigeno

Sclerosi di vasi pelvici e di  
art. uterine ed ovariche

ipoafflusso di  
sangue al feto

**ipossiemia cronica fetale**

**Ritardo di crescita endouterina  
e morte intrauterina**



## Malformazioni congenite

sono correlate al controllo glicemico durante la gestazione

### INCIDENZA:

**diabete gestazionale**, valori euglicemici a digiuno:

**1.2%**

**diabete gestazionale**, alterato controllo a digiuno

**4.8%**

**diabete pregestazionale**, indipendentemente dai valori

**6.1%**

L'incidenza di anomalie congenite maggiori è proporzionale ai valori di **emoglobina glicosilata materna a 14 settimane di gestazione** (media dei valori glicemici da inizio gravidanza)

# Eziopatogenesi

- L'**iperglicemia** è in grado di alterare l'espressione di geni coinvolti nello sviluppo dell'embrione, in particolare di attivare **geni proapoptotici** che intervengono nella regolazione delle **caspasi**.
- In condizioni di **iperglicemia** è ridotta l'espressione di un particolare **fattore trascrizionale (Pax 3)** necessario per il regolare sviluppo del tubo neurale, delle creste neurali e dei derivati dei somiti e responsabile di una vasta gamma di malformazioni.

## 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, coarctazione aortica, arteria ombelicale unica, ipoplasia del cuore sinistro, cardiomegalia
GASTROINTESTINALE	➔	stenosi del piloro, atresia duodenale, microcolon, atresia anorettale, cisti/fistola onfalo-enterica, ernia
UROGENITALE	➔	agenesia renale, cisti renale, idronefrosi, doppio uretere, ureterocele, agenesia uterina, vagina ipoplastica, micropene, iposapadia, criptorchidismo, testicoli ipoplastici, genitali ambigui
MUSCOLOSCELETRICO	➔	craniosinossi, 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*

# MALFORMAZIONI CONGENITE IN FETI DI MADRE DIABETICA

## Cardiovascolari

- difetti del setto atriale
- difetti del setto ventricolare
- ipoplasia del cuore sinistro
- trasposizione dei grossi vasi
- tetralogia di Fallot
- truncus

## SNC

- anencefalia
- encefalocele
- mielomeningocele
- oloprosencefalia

## Scheletriche

- agenesia del sacro

## Genitourinarie

- agenesia renale
- cisti renali

## Gastrointestinale

- atresia duodenale
- atresia anorettale
- cisti/fistola onfaloenterica

## Diabete gestazionale e complicanze neonatali

Tutte le complicanze dipendono dalla severità, dalla durata dell'intolleranza glucidica, dallo scarso controllo diabetico e dalla concomitante presenza dell'obesità

# DIABETE GESTAZIONALE

Dopo la 20° settimana

Iperglicemia materna



Iperglicemia fetale



Iperinsulinismo fetale



Aumentata sintesi glicogeno - aumentata lipogenesi  
- aumentata sintesi proteica



- Iperplasia ed ipertrofia delle cellule beta pancreatiche
- Aumento di peso di placenta e di tutti gli organi del feto eccetto il cervello
  - Iperplasia ed ipertrofia del miocardio
  - Ematopoiesi extramidollare

## Quadro clinico neonatale del figlio di madre con **diabete gestazionale**

➤ ***morbilità perinatale se misconosciuto e/o non trattato***

- **Prematurità**
- **Macrosomia → traumi da parto e asfissia**
- **Ritardo di crescita endouterina**
- **Ipoglicemia neonatale**
- **Policitemia**
- **Iperbilirubinemia**
- **Turbe elettrolitiche (ipocalcemia, ipomagnesemia)**
- **Anomalie della funzione cardiaca**
- **Distress respiratorio**
- **Rischio futuro di obesità, diabete, deficit intellettivo e motorio**

***(O' Sullivan 1973 -Wood 2000)***

## Ricovero in patologia neonatale.

Il ricovero in patologia neonatale è più frequente per il neonato di madre diabetica rispetto alla popolazione di controllo (50% vs 6%)

### CAUSE

prematùrità	}	50%
complicanze respiratorie		
complicanze metaboliche		
osservazione per possibile patologia		50%

# Prematurità

il parto pretermine

popolazione generale	5-7%
gravide con ottimale controllo glicemico	5%
gravide con scarso controllo	14,2%

*(Temple R.C., 2006)*

## Cause

- preeclampsia
- ipertensione materna
- polidramnios
- ritardo di crescita intrauterino
- sofferenza fetale



una spontanea rottura prematura delle membrane  
una induzione farmacologica del parto

## Distress respiratorio.



### CAUSE:

Prematurità  
Alterata produzione di surfattante  
Macrosomia  
Iperviscosità

### Eziopatogenesi

Iperglicemia → pneumociti di II tipo

Inibizione di sintesi e secrezione di surfattante



**Somministrazione materna di steroidi risulta poco efficace**



## Distress respiratorio

- maturità polmonare è ritardata di circa 1 settimana e mezzo
- non esistono significative differenze del rapporto lecitina/sfingomieline (L/S)
- c'è una produzione ritardata di fosfatidilglicerolo

*(Moore TR, 2002, Am J Obstet Gynecol)*

***Nelle pazienti con ottimale controllo glicemico la maturità polmonare non è ritardata***

# MACROSOMIA

Neonato con biometria superiore al 90° percentile per l'epoca gestazionale o peso superiore ai 4500g (ACOG 2000)

## Incidenza di macrosomia

- **1 - 12%** popolazione generale
- **20%** diabete gestazionale
- **33%** diabete preconcezionale.

*(Siddiqui F., 2003)*



## Macrosomia e organomegalia.

Nel secondo e nel terzo trimestre iperglicemia materna (e quindi fetale) determina iperinsulinemia fetale

**Insulina e fattori insulino-simili** agiscono come ormoni anabolizzanti



modificano la deposizione dei grassi



provocano visceromegalia  
(soprattutto cuore, fegato, polmone e timo, **non encefalo**)



accelerano la velocità di crescita dell'osso

Aumento di lipidi, corpi chetonici e aminoacidi circolanti stimola ulteriormente la secrezione di insulina determinando in questo modo un circolo vizioso che si autoalimenta.

## L'effetto anabolico dell'insulina

- accrescimento disarmonico della circonferenza addominale rispetto a quella cranica
- aumento del tessuto adiposo a livello viscerale



- i neonati hanno prevalenza dei diametri addominale, toracico e scapolare

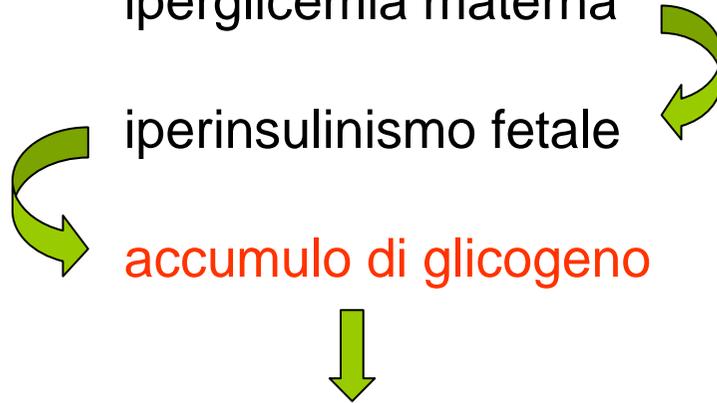
# Cardiomiopatia ipertrofica

- **Frequenza:** 30% dei figli di madre diabetica
- **Eziopatogenesi:**

iperglicemia materna

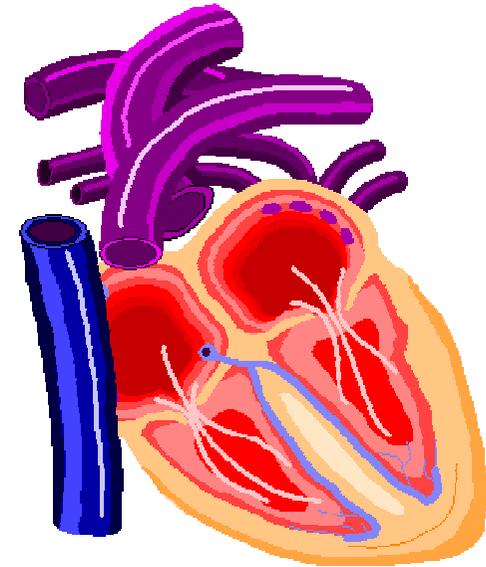
iperinsulinismo fetale

accumulo di glicogeno



**ipertrofia del setto interventricolare e delle pareti  
possibile stenosi subaortica**

- **Clinica:** maggior parte dei casi asintomatica. Può compromettere la funzione contrattile (cardiomiopatia congestizia)
- **Reversibile** in 2-12 mesi dalla nascita



## Traumi da parto

- Lesione del plesso brachiale
- Fattura di clavicola
- Paralisi del diaframma
- Paralisi del facciale
- Lesione di visceri addominali
- Cefaloematoma
- Emorragie oculari
- Emorragia subdurale
- Ematoma dei genitali esterni



Rischio di asfissia intrapartum e conseguente danno cerebrale

# Traumi da parto

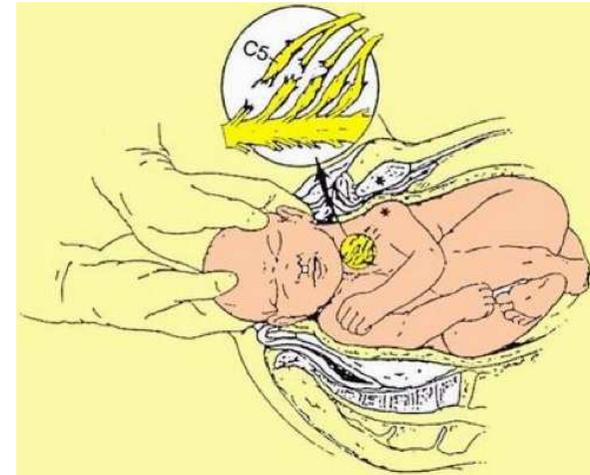
## Eziopatogenesi

La distribuzione del grasso in sede toraco-addominale con la prevalenza dei diametri addominale, toracico e scapolare predispongono il nascituro a rischio di distocia di spalla

distocia di spalle nella popolazione generale = **0,6-1%**

- distocia di spalle neonati con peso > 4500
  - **9,2-24%** in donne non diabetiche
  - **19,9-50%** in donne diabetiche
- paralisi del plesso brachiale
  - **0.42‰** popolazione generale
  - **4.5‰** donne diabetiche

*Chatfield, ACOG Practice Guidelines 2001*



# Anomalie metaboliche

## Ipoglicemia

### Eziopatogenesi

- Alla nascita viene repentinamente **interrotto il flusso di glucosio** dalla madre al neonato mediante il clampaggio del funicolo
- Gli **elevati livelli di insulina** nel neonato provocano un rapido calo della glicemia
- È inadeguata la risposta agli **ormoni controregolatori**

# IPOGLICEMIA

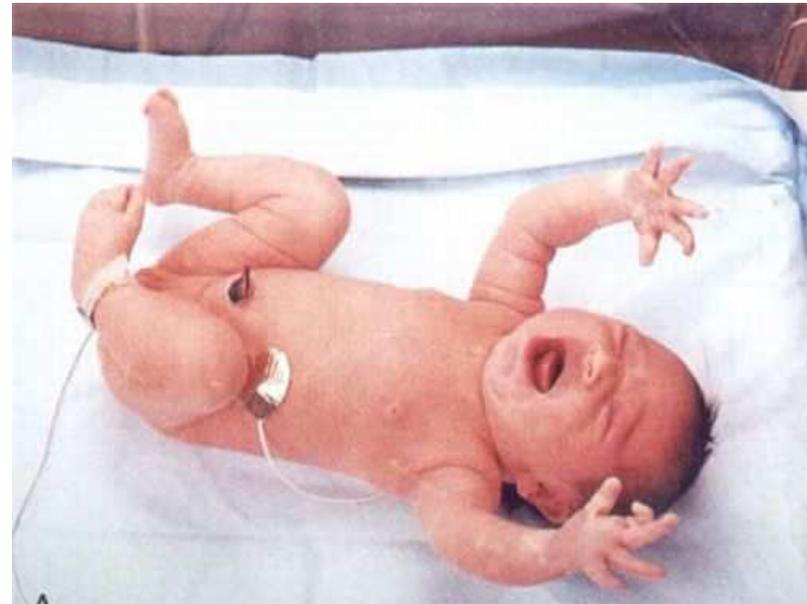
## Caratteristiche

- Definizione : Glucosio < 40 mg% (?)
- Si verifica nel 60% dei neonati di madre diabetica con scarso controllo metabolico
- E' più frequente nei soggetti macrosomi o con ritardo di crescita
- Nadir: 1-3° ora di vita
- Durata: 3-7 giorni
- Lo stress perinatale possono avere un effetto di potenziamento dell' ipoglicemia

# Ipoglicemia

## SINTOMI

1. Irritabilità
2. Tremori
3. Riflesso Moro iperevocabile
4. Pianto acuto
5. Letargia
6. Ipotono
7. Cianosi
8. Apnea
9. Difficoltà alimentazione
10. Crisi convulsive



# Ipoglicemia

## Conseguenze

- l'ipoglicemia protratta non trattata può determinare un **danno neurologico permanente** sia per quanto concerne le funzioni cognitive che motorie
- determina **necrosi neuronale** in specifiche regioni cerebrali tra cui la superficie corticale, il giro dentato, l'ippocampo, il nucleo caudato e il putamen
- in caso di prematurità, l'ipoglicemia può predisporre ad **emorragia intraventricolare**

# Ipoglicemia

## Terapia

- in base ai valori riscontrati verrà praticata una adeguata correzione che consisterà in **alimentazione precoce** con latte materno o latte in formula
- somministrazione endovenosa in bolo o in infusione continua di **soluzione glucosata**

## **Ipoglicemia SINTOMATICA → glucosata ev (endovena) \***

### **Ipoglicemia ASINTOMATICA**

#### *0-4 ore di vita*

allattamento entro la prima ora di vita  
glicemia a 30 minuti dal primo pasto:

< 25 mg/dL

allattamento, glicemia dopo un'ora

< 25mg/dL

25-40 mg/dL

glucosata ev\*  
allattamento/  
glucosata ev\*  
se necessario

#### *4-24 ore di vita*

allattamento ogni 2-3 ore

glicemia prima di ogni pasto:

< 35 mg/dL

allattamento, glicemia dopo un'ora

< 35 mg/dL

35-45 mg/dL

glucosata ev\*  
allattamento/  
glucosata ev\*  
se necessario

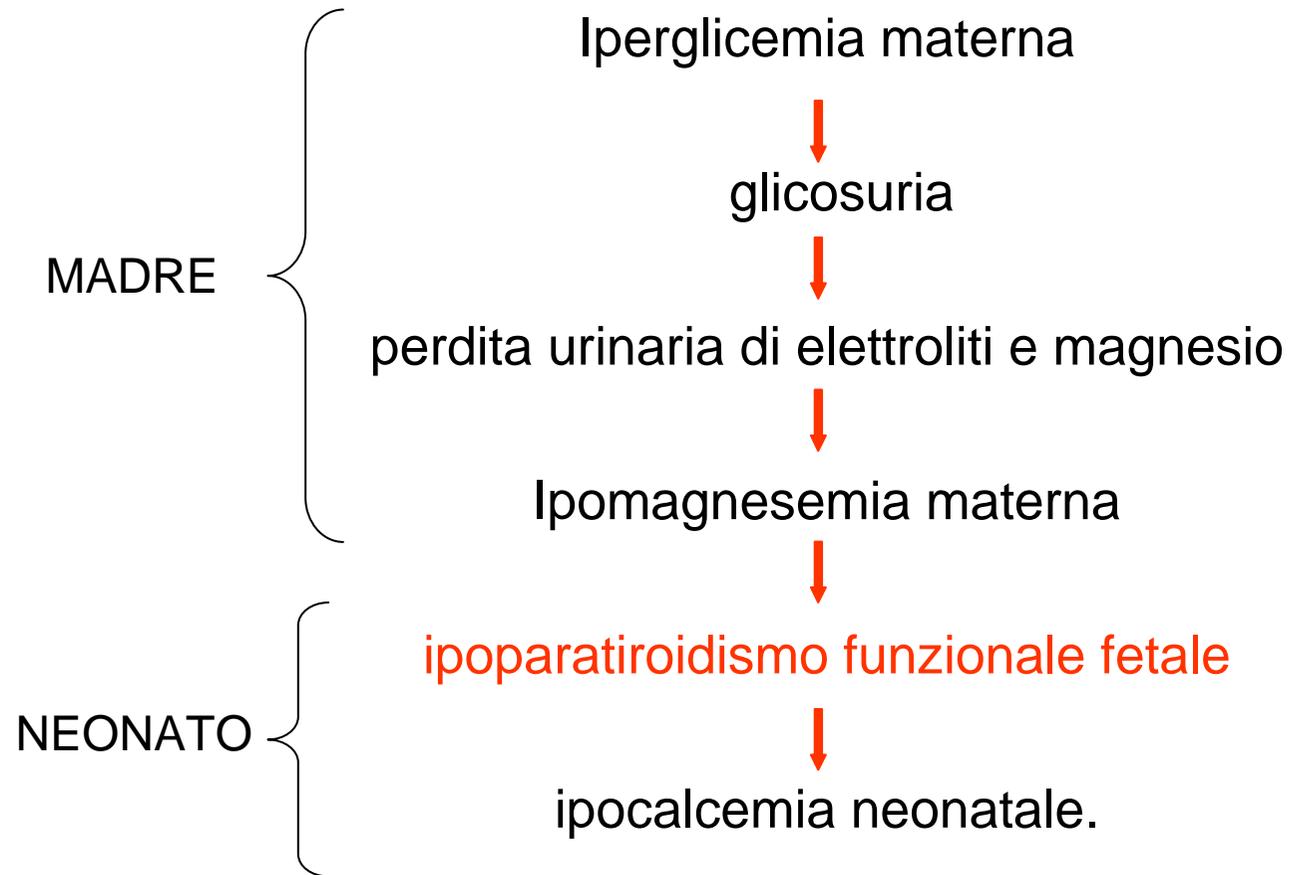
**Sintomi di ipoglicemia:** irritabilità, tremori, riflesso di Moro iperevocabile, pianto acuto, letargia, ipotono, cianosi, apnea, difficoltà all'alimentazione

\*Dosaggio glucosata 10%: bolo alla dose di 200 mg/Kg, pari a 2 mL/Kg e/o infusione a 5-8 mg/Kg/min (80-100 mL/Kg/die)

*Fonte: Committee on Fetus and Newborn. Clinical Report-Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics. 2011;127(3):575-9*

# Anomalie metaboliche

## Ipomagnesemia ed ipocalcemia eziopatogenesi



# Ipocalcemia-Ipomagnesemia

## Clinica

- **Frequenza:** 15-30% dei casi nelle prima 48-72 ore di vita
- **Sintomi:** possono risultare asintomatiche o presentarsi con **segni clinici di ipereccitabilità** simili a quelli da ipoglicemia

Tremori

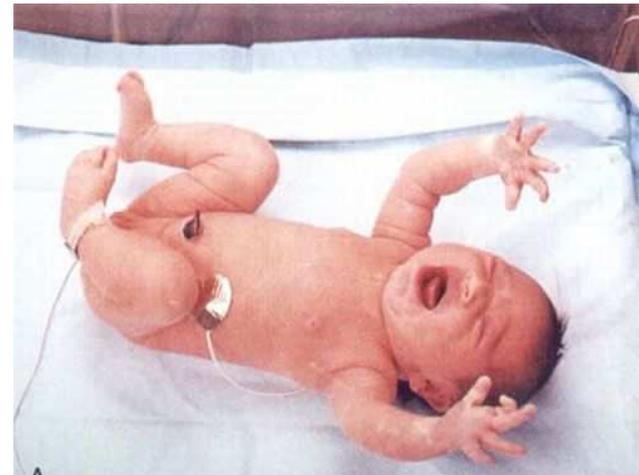
Tachipnea

Irritabilità

Sudorazione

Convulsioni

- **Terapia:** ipocalcemia sintomatica  
gluconato di calcio al 10%



# Policitemia

**Definizione:** Hb > 20g/dl ed Htc centrale > 65%

**Frequenza:** 20-30%

**Eziopatogenesi:** ipossemia fetale → eritropoiesi accelerata

**La sintomatologia** è conseguente all' iperviscosità del sangue

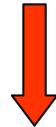
## Il neonato

- è iporeattivo
- è letargico
- è pletorico
- è irritabile
- ha tremori
- ha pianto stridulo



# Complicanze di Policitemia

Policitemia → iperviscosità → accidenti vascolari



Ischemia cerebrale  
Enterocolite necrotizzante  
Trombosi della vena renale  
Trombosi del seno venoso  
Ipertensione polmonare

Policitemia → **Ipoglicemia!!!**

Policitemia → **Ittero** (20-30%) → Fototerapia

# Rischi del figlio di madre diabetica a distanza

- obesità
- diabete di tipo 2
- ipertensione
- dislipidemia
- ridotte capacità cognitive e motorie



# Accrescimento post-neonatale

Figlio di madre diabetica  
con peso alla nascita > 90° percentile:

- a 12 mesi peso e lunghezza normali
- a 7 anni peso e lunghezza lievemente superiori alla media
- a 8 anni nel 50% dei casi il peso è > 90° percentile

Silverman, 1991

# Accrescimento post-neonatale

Esiste correlazione tra concentrazione di **insulina nel liquido amniotico** ed **indice di massa corporea aumentato**.

Ciò indicherebbe un'associazione tra l'attivazione in utero delle cellule pancreatiche e l'obesità in epoca infantile.

Silverman, 1998

# Figlio di madre diabetica e diabete a distanza

Figlio di madre con DG

X 8

Figlio di madre con D1

X 4



X 4

assenza di diabete gestazionale ma fattori di rischio materni per diabete mellito (familiarità, obesità in gravidanza, precedente diabete mellito gestazionale o macrosomia fetale)

Clausen et al 2008

# Eziopatogenesi

Esiste una eziologia multifattoriale (genetica e ambientale)  
per il Diabete di tipo 2

## Fetal programming hypothesis

- stimoli o danni che intervengono in momenti critici dello sviluppo fetale alterano in modo permanente la fisiologia e il metabolismo dell'organismo
- il diabete pregestazionale e gestazionale si associano ad un aumentato rischio in età adulta di sviluppare alterata omeostasi glucidica non attribuibile a fattori genetici



# Sviluppo psicocognitivo



Numerosi studi hanno documentato che l'ambiente metabolico a cui è esposto il feto influisce sul suo sviluppo neurologico a lungo termine.

I figli di madri diabetiche con **cattivo controllo glicemico** durante la gravidanza sono a maggior rischio di deficit neurologici.

(Kicklighter, 2001)

# Sviluppo psicocognitivo

## Danno neurologico

Può essere determinato da:

- un evento perinatale acuto (es. asfissia neonatale)
- ambiente intrauterino sfavorevole (iposseemia, iperiperglicemia, acidosi, ecc.)
- presenza di malformazioni congenite

# Sviluppo psicocognitivo

- capacità di attenzione ridotta
- abilità motorie in età scolare ridotte
- punteggi più bassi nei test cognitivi (QI, linguaggio, Bender)

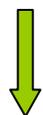
correlati all'equilibrio glicemico materno nel secondo e terzo trimestre di gravidanza  
(Rizzo, 1991)

Le differenze nei punteggi raggiunti nei vari test di valutazione tendono tuttavia a scomparire col progredire dell'età

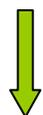


# Sviluppo psicocognitivo

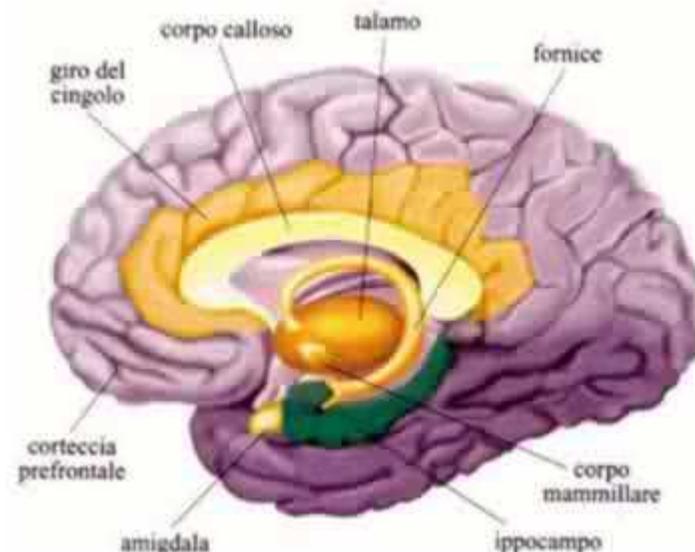
Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza la neurogenesi fetale a livello dell'**ippocampo** è condizionata dall'equilibrio glicemico materno e dal valore dell'emoglobina glicosilata



L'**ippocampo** viene danneggiato nella encefalopatia diabetica, ben nota nel bambino e nell'adulto, ed è stato ipotizzato un suo coinvolgimento anche nel feto nato da mamma con diabete pregestazionale e gestazionale



Ridotta capacità di **familiarizzare** con gli stimoli esterni. È indice di una non corretta organizzazione delle funzioni integrate del sistema nervoso centrale (SNC) e dipende dall'**ippocampo**



# Conclusioni

# Conclusioni

Ostetrico



Diabetologo →

**Buon controllo  
glicemico**



Terapia  
medica e/o  
dieta



Il Neonatologo?

No, grazie!

# DIABETE MELLITO TIPO 1 e 2

## *Diabete pregestazionale*

Iperglicemia agisce sull'**embrione** e successivamente sul **feto**

Se misconosciuto e/o non trattato comporta alto rischio di morbi-mortalità perinatale:

