

# Starostlivosť o dieťa diabetickej matky

Zuzana Uhríková, Mirko Zibolen

Neonatologická klinika, Jesseniova LF UK a UN, Martin, prednosta prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

## Abstrakt

V súčasnosti existuje viacero kontroverzií v súvislosti manažmentom komplikácií postihujúcich deti diabetickej matky, ako je novorodenecká hypoglykémia, hypokalcémia, polycytémia a respiračný distress. V prehľadovom článku sa venujeme patofyziologickým zmenám u novorodencov diabetickej matky, so zameraním na aktuálnu terapiu jednotlivých komplikácií na podklade medicíny založenej na dôkazoch.

**Kľúčové slová:** diabetes – dieťa diabetickej matky – hypoglykémia

## Care of infant of diabetic mother

### Abstract

Currently, there are several controversies regarding to management of diabetic complications as neonatal hypoglycaemia, hypocalcaemia, polycythaemia, and respiratory distress in infants of diabetic mothers. The review is dedicated to pathophysiological changes in newborns of diabetic mothers focusing on current therapy of diabetic complications on the basis of evidence-based medicine.

**Key words:** child of diabetic mother – diabetes - hypoglycaemia

### Úvod

Diabetes mellitus môže byť diagnostikovaný pred tehotenstvom (pregestačný) prípadne počas neho (gestačný) ako tranzitný alebo permanentný stav. Za posledné desaťročia došlo k zlepšeniu starostlivosti o ženy s diabetom počas gravidity, čím sa významne znížila perinatálna mortalita ich detí. Patofyziologické procesy u detí diabetickej matky vysvetľuje Pedersenova hypotéza, podľa ktorej plod do 20. gestačného týždňa nie je schopný produkovať inzulín, čím je priamo ohrozený hyperglykémiou. V druhej polovici tehotenstva dochádza ku kompenzačnej hypertrofii B-buniek pankreasu s rozvojom následnej hyperinzulinémie [16]. Hyperglykémia a hyperinzulinémia plodu spolu s úrovňou kompenzácie diabetu u matky sú základnými faktormi zodpovednými za vznik vrodených vývinových chýb a ďalších komplikácií detí diabetickej matky. Viacero epidemiologických štúdií poukázalo na vzťah medzi hodnotami glykozylovaného hemoglobínu v 14. gestačnom týždni a výskytom vrodených vývinových chýb u plodu. Riziko závažných vrodených vývinových chýb stúpa z 5 % pri hodnote HbA<sub>1c</sub> 7,5–8 % na 22 % pri hodnote HbA<sub>1c</sub> > 10 % [10,14]. Pri prítomnosti mnohopočetných vrodených vývinových chýb sa jedná o diabeticú embryopatiu. Medzi najčastejšie vrodené chyby detí diabetickej matky patria anomálie centrálného nervového systému (encefalokély, meningomyelokély), kardiovaskulárneho systému (hypoplastický ľavokomo-

rový syndróm, sténoza a koarktácia aorty, defekty predsieňového a komorového septa, transpozícia veľkých ciev, dvojvýtoková pravá komora, Fallotova tetralógia), anomálie skeletu (kaudálny regresný syndróm, syrinalgomyélia), obličiek (renálna dysgenéza) a gastrointestinálneho traktu (atrézia duodena a rekta) [6].

Medzi ďalšie komplikácie patria poruchy metabolizmu glukózy, železa, kalcia, magnézia, fetálna a neonatálna hypoxia, makrosómia, rastová reštrikcia, hyperbilirubinémia, prematurita, respiračný distress, poruchy kardiovaskulárneho systému [11].

### Poruchy metabolizmu glukózy

Diabetes počas tehotenstva je charakterizovaný intoleranciou glukózy, nedostatočnou produkciou inzulínu alebo inzulínovou rezistenciou. Plod je počas intrauterinného života ohrozený chronickou hyperglykémiou a epizódami náhle vzniknutej hypoglykémie. V priebehu prvej polovice gravidity ovplyvňuje hyperglykémia svojou toxicitou rast buniek, čo má za následok oneskorený vývin plodu a vznik vrodených vývinových chýb. Po 20. gestačnom týždni hyperglykémia stimuluje u plodu zvýšenú produkciu inzulínu, jedného z hlavných anabolických hormónov. V skorom postnatálnom období náhle prerušenie prísunu glukózy spolu s hyperinzulinémiou spôsobuje novorodeneckú hypoglykémiu. Do rizikovej skupiny patria deti diabetickej matky s makrosómiou alebo intrauterinnou

rastovou reštrikciou [14,16]. Počas samotného pôrodu dochádza k uvoľneniu katecholamínov a glukokortikoidov, ktorých pôsobením môže vzniknúť sekundárna hypoglykémia. U makrosomických novorodencov vzniká hypoglykémia na podklade zníženého prísunu glukózy po prechode z intrauterinného do extrauterinného prostredia. Hypoglykémia u novorodencov s rastovou reštrikciou je spôsobená nízkymi zásobami glykogénu v pečeni [3,7,9].

### Rast

Nedostatočná kompenzácia diabetu počas tehotenstva je prediktívny faktor novorodeneckej makrosómie, ktorá zvyšuje riziko cefalopelvickeho nepomeru, fetálnej dystokie a pôrodného traumatizmu. V skupine diabetických matiek je oveľa vyššia incidencia cisárskeho rezu. Po narodení majú deti diabetických matiek väčšiu hmotnosť vzhľadom na dĺžku tela, obvod hlavy a gestačný vek. Prediktívnym faktorom na vznik metabolických porúch u týchto detí je hodnota ponderálneho indexu (pomer obvodu ramena k obvodu hlavy) [3,7,14].

Rastová reštrikcia sa vyskytuje u menej ako 5 % detí diabetických matiek. Príčinou je najčastejšie placená vaskulárna insuficiencia na podklade diabetickej mikroangiopatie pri pokročilom diabete. V niektorých prípadoch býva sprevádzaná hypertenziou matky, proteínovou malnutríciou plodu a obmedzením dodávky kyslíka. Spomínané patologické stavy sú nezávislé od hodnoty glykémie matky a sú rizikovými faktormi predčasného pôrodu [11,14].

### Oxygenácia plodu a tkanivová hypoxia

Fetálna hyperglykémia a hyperinzulinémia spôsobuje zvýšenie bazálneho metabolizmu, čo vedie k zvýšenej spotrebe kyslíka tkanivami. Napriek stúpajúcej potrebe plodu má placenta obmedzenú kapacitu na zvýšenie dodávky kyslíka, komplikovanú diabeticou vaskulopatiou placentárneho riečiska a jeho väzbou na glykozylovaný hemoglobín matky [11].

### Metabolizmus železa

Vystupňovaná produkcia erytrocytov na podklade fetálnej hypoxie spôsobuje zvýšenú spotrebu železa (na každý gram hemoglobínu je potrebných 3,46 mg železa). Placenta diabetickej matky nie je schopná zabezpečiť prísun dostatočného množstva pre zníženú transferínovú kapacitu hyperglykozylovaných receptorov. Výsledkom je uvoľnenie zásob z pečene. Redistribúcia železa v organizme na podporu erytropoézy spôsobuje redukciu jeho množstva v mozgu a srdci. U 65 % detí diabetických matiek bola potvrdená znížená koncentrácia feritínu v pupečníčkovej krvi, ktorá koreluje so zníženými zásobami železa v pečeni. Tkanivový deficit železa po narodení má vplyv na ďalší psychomotorický a kognitívny vývoj detí diabetických matiek. Animálnymi štúdiami bolo potvrdené, že deficit železa ovplyvňuje myelinizáciu, energetický metabolizmus mozgových buniek a monoamínnych neurotransmiterov, zvyšuje

šuje vulnerabilitu hypokampu na hypoxicko ischemický inzult a je rizikovým faktorom vzniku myopatie [9,14].

### Kardiovaskulárne a respiračné komplikácie

Anomálie kardiovaskulárneho systému sa vyskytujú u viac ako 30 % detí diabetických matiek. Najčastejšie je prítomná kardiomyopatia a hypertrofia intraventrikulárneho septa, 10 % detí má príznaky kardiálneho zlyhávania. Hypertrofia intraventrikulárneho septa je spôsobená ukladaním glykogénu v samotnom septe. Veľmi často býva asociovaná s kardiomyopatiou na podklade subaortálnej stenozy a s poruchami kontraktility. Klinické príznaky vznikajú v dôsledku obštrukcie výtoky z ľavej komory. Dehydratácia a polycytémia zhoršujú klinickú symptomatológiu. Hypertrofia septa je tranzitná, uprávuje sa v priebehu prvých mesiacov života [7,14].

Respiračný distress je častou komplikáciou detí diabetických matiek. Vzniká na podklade nedostatočnej produkcie surfaktantu v dôsledku nezrelosti pneumocytov 2. typu. Predpokladá sa, že zvýšená koncentrácia inzulínu inhibuje tvorbu kortizolu, čím sa znižuje sekrécia dipalmitoyl-lecitínu. Prevenciou je pôrod v termíne pokiaľ to dovoľuje klinický stav matky a plodu, alebo pri pomere lecítin/sfingomyelín viac ako 2 : 1 a viac ako 3 % fosfatidylglycerolu v plodovej vode. U detí diabetických matiek je zvýšená incidencia spontánnych pneumotoraxov, tranzitného tachypnoe a kongenitálnej pneumónie, na ktoré je potrebné myslieť pri diferenciálnej diagnostike respiračného distressu [2,11,14].

### Hematologické komplikácie a hyperbilirubinémia

Chronicky vystupňovaná erytropoéza je príčinou vzniku polycytémie u detí diabetických matiek. Trombocytopénia je sekundárna v dôsledku zvýšenej syntézy prekursorov červeného radu [8]. Klinické prejavy polycytémie vznikajú pri hyperviskóznom syndróme, najčastejšie je prítomná pletora, letargia alebo iritabilita a tras. Spomalenie prietoku hyperviskózneho krvi v mikrocirkulácii je rizikovým faktorom vzniku mikrotrombózy nielen v periférnej cirkulácii, ale aj v mozgu, obličkách, pľúcach a gastrointestinálnom trakte, čím sa zvyšuje riziko vzniku renálnej trombózy, pľúcnej hypertenzie a nekrotizujúcej enterokolitídy [3,7,11].

Deti diabetických matiek majú zvýšenú incidenciu hyperbilirubinémie pre polycytémiu, neefektívnu erytropoézu a nezrelý konjugáčny systém v pečeni. Bolo dokázané, že erytrocyty detí diabetických matiek sú väčšie v porovnaní s fyziologickými novorodencami, čím sa o 30 % zvyšuje produkcia bilirubínu, ktorý má byť konjugovaný a vylučovaný pečeno. Prekursori erytrocytov sú vylučované v slezine a následne degradované, čím predstavujú ďalší zdroj bilirubínu. Neefektívne spracovanie bilirubínu u detí diabetických matiek spôsobuje rýchly vzostup sérovej koncentrácie bilirubínu s pomalým poklesom aj napriek intenzívnej fototerapii. Výskyt hyperbilirubinémie je takmer vždy závislý od kompenzácie diabetu u matky, makrosomické dieťa má takmer

vždy nefyziologické hodnoty bilirubínu v sére s nutnosťou liečby intenzívnou fototerapiou [14,15].

### Hypokalcémia a hypomagneziémia

Hypokalcémia a hypomagneziémia sa vyskytujú v priebehu prvých 72 hodín života u viac ako 50 % detí diabetických matiek. Poruchy metabolizmu kalcia sú pravdepodobne spôsobené nedostatočnou paratyroideálnou kontrolou v skorom postnatálnom období. Nízka hodnota parathormónu, zvýšená koncentrácia kalcitonínu a poruchy metabolizmu vitamínu D sú faktormi, ktoré komplikujú homeostázu kalcia po narodení. Hypomagneziémia u detí diabetických matiek súvisí so zníženou koncentráciou magnézia v cirkulácii matky. Príčinou je renálna insuficiencia prípadne osmotická diuréza pri dekompenzovanom diabete. Nadmerné straty magnézia močom spôsobujú zníženú koncentráciu v krvi, čím je obmedzený jeho transplacentárny prenos. Hypomagneziémia po narodení komplikuje terapiu hypokalcémie [14].

### Gastrointestinálne komplikácie

Skupina novorodencov diabetických matiek je často ohrozená intoleranciou enterálneho príjmu na podklade intestinálnej hypomotility. Diferenciálno-diagnosticky je potrebné vylúčiť tzv. small left colon – syndróm, ktorý vzniká pri fetálnej intestinálnej hypomotilite (obmedzenie rastu čreva) na podklade hyperglukagonémie plodu [14].

### Terapia

Po narodení dieťaťa diabetической matky je potrebné podrobné fyzikálne vyšetrenie s cieľom vylúčenia zjavných vrodených vývinových chýb a jeho dôsledné sledovanie s kontrolou vitálnych funkcií v priebehu prvých 6 hodín života [3]. U všetkých novorodencov, u ktorých sú prítomné klinické známky respiračného distressu, sa odporúča RTG-snímkom hrudníka na vylúčenie pneumotoraxu, kongenitálnej pneumónie, tranzientného tachypnoe a echokardiografické vyšetrenie na stanovenie prípadnej vrodenej srdcovej chyby. Liečba je symptomatická s ventilačnou podporou (inhalačne kyslík, neinvazívna ventilačná podpora, umelá pľúcna ventilácia) podľa klinického stavu dieťaťa. Antibiotická terapia je indikovaná pri pozitívnych zápalových ukazovateľoch, pozitívnej perinatálnej anamnéze (predčasný odtok plodovej vody) alebo pri röntgenologických známkach pneumónie. Pri diagnóze septálnej hypertrofie s klinickými prejavmi srdcového zlyhávania niektorí autori odporúčajú terapiu betablokátormi, najčastejšie propranolom v perorálnej dávke 0,25 mg/kg/každých 6 hodín za stáleho monitoringu vitálnych funkcií a krvného tlaku počas liečby [14].

Všetky deti diabetických matiek, pokiaľ to dovoľuje ich klinický stav, by podľa svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) mali byť nakrmené v priebehu prvej hodiny života. Glykémia by mala byť odobraná nalačno a 30 minút po nakrmení. Sondovanie je preferované

u novorodencov, ktorí nie sú schopní adekvátne piť. Podľa odporúčaní Americkej pediatickej asociácie (AAP) z roku 2011 je hypoglykémia definovaná ako glykémia  $\leq 2,2$  mmol/l v prvých 4 hodinách života a  $\leq 2,5$  mmol/l v nasledujúcich hodinách. U novorodencov s rekurentnou alebo prezistujúcou hypoglykémiou spôsobenou hyperinzulinizmom je vhodné udržiavať glykémiu nad 3,3 mmol/l. V prípade symptomatickej hypoglykémie alebo glykémie  $< 1,4$  mmol/l je indikovaný intravenóznym bolus 10% glukózy 2 ml/kg s následným kontinuálnym intravenóznym podávaním 10% glukózy rýchlosťou 6–8 mg/kg/min glukózy s cieľovou glykémiou nad 2,5 mmol/l. V prípade asymptomatických novorodencov je manažment hypoglykémie podľa AAP závislý od postnatálneho veku. V priebehu prvých 3 hodín, pokiaľ glykémia nestúpa nad 1,4 mmol/l napriek opakovanému kŕmeniu, je indikovaná vyššie uvedená intravenózna liečba. Ak je počas prvých 4 hodín prítomná glykémia v rozmedzí 1,4–2,2 mmol/l u asymptomatického dieťaťa, je možné pokračovať enterálnom príjme. V 4.-12. hodine života je cieľová hodnota glykémie pred každým kŕmením viac ako 2,5 mmol/l. Pri poklese glykémie pod 1,9 mmol/l je indikované opakované nakrmenie s kontrolou glykémie po 1 hodine. Ak aj napriek tomu pretrváva glykémia pod 1,9 mmol/l, je indikovaná intravenózna terapia. Ukončovanie intravenózneho liečby je vhodné pri stabilizácii glykémie po dobu 2–3 dní [4].

**Polycytémia** je definovaná ako hodnota hematokritu vo venóznej krvi viac ako 65 %. Klinické príznaky polycytémie sa objavujú až pri vyšších hodnotách hematokritu. V súčasnosti nie je doporučovaná parciálna výmenná transfúzia (PET) u asymptomatických novorodencov. Rovnako nebola dokázaná jej efektívnosť, pokiaľ bola vykonaná po 6. hodine veku dieťaťa. Niektorí autori doporučujú vykonať PET u asymptomatických novorodencov pri hodnotách hematokritu nad 75 %, u symptomatických pri hodnotách nad 65 %. Novorodenci so symptomatickou polycytémiou majú zvýšené riziko psychomotorického deficitu v zmysle porúch jemnej a hrubej motoriky a oneskorenie reči. Štúdie dokázali, že PET neznižuje frekvenciu výskytu týchto porúch a pri jej vykonávaní cestou umblikálneho venózneho katétra hrozí zvýšené riziko vzniku nekrotizujúcej enterokolitídy. U asymptomatických novorodencov s polycytémiou je vhodné zvýšiť prísun tekutín o 20 ml/kg/deň [12,15].

Koncentrácia celkového i ionizovaného kalcia a magnézia by mala byť kontrolovaná u všetkých novorodencov diabetických matiek v priebehu prvých 24 hodín života. V prípade symptomatickej hypokalcémie (príznaky sa môžu prekrývať s príznakmi hypoglykémie!) by mala byť začatá substitučná liečba 10% calcium gluconicum v dávke 1–2 ml/kg/d počas 30 minút v pomalej infúzii (možno zriediť do väčšieho objemu s aquou). Kontinuálna infúzia je preferovaná pred podaním bolusom pre riziko vzniku arytmií a srdcovej zástavy. V prípade refraktérnej hypokalcémie nereagujúcej na

substitučnú liečbu je doporučená korekcia hypomagneziémie (< 0,66 mmol/l). Doporučená denná dávka je 0,2–0,4 mmol/kg/deň. Symptomatická hypomagneziémia môže byť korigovaná intravenózne podaním 0,5–2,5 ml 5% MgSO<sub>4</sub> počas jednej hodiny. Počas parenterálnej korekcie koncentrácie magnézia a kalcia je potrebný monitoring novorodenca vrátane kontinuálneho záznamu EKG [3,7,14].

Terapia hyperbilirubinémie fototerapiou je indikovaná podľa odporúčaní AAP z roku 2004, podľa ktorých patria deti diabetických matiek do rizikovej skupiny [1].

## Prognóza

Morbidity detí diabetických matiek súvisí s výskytom už opísaných patologických stavov vo fetálnom a novorodeneckom období. V literatúre nebola dokázaná zvýšená incidencia obezity v tejto skupine detí, vo väčšine prípadov sa vrátili k svojmu geneticky naprogramovanému rastu. U detí diabetických matiek je vyššia incidencia rozvoja diabetu, pravdepodobne na genetickom podklade [13].

Psychomotorický vývin závisí od prítomnosti patologických stavov v perinatálnom a skorom postnatálnom období (perinatálna asfyxia, hypoglykémia, hypokalcémia, polycytémia, pôrodná trauma). Rovnako intrauterínna hypoxémia, hypoglykémia, hyperglykémia, acidóza a deficit železa majú vplyv na vývin a maturáciu buniek centrálného nervového systému. Pri prítomnosti klinických kŕčov na metabolickom podklade je 10–50% riziko vzniku psychomotorického deficitu a poruchy kognitívnych funkcií [14]. Rizzo et al sledovali psychomotorický vývin a inteligenčný kvocient u detí diabetických matiek vo veku 11 rokov. Štúdiou potvrdili, že hodnota inteligenčného kvocientu bola závislá od kompenzácie diabetu a koncentrácie lipidov u matky v 2. a 3. trimestri gravidity [17]. deRegnier et al potvrdili porušenie kognitívnych funkcií na úrovni hipokampu u detí diabetických matiek vo veku 6–8 mesiacov [5].

## Záver

Zlepšenie starostlivosti o matky s gestačným a pregestačným diabetom za posledných 10 rokov zlepšilo novorodeneckú morbiditu a mortalitu. Skrining žien s potenciálnym rizikom vzniku gestačného diabetu, následná agresívna kontrola glykémie s cieľom udržať hodnoty glykozylovaného hemoglobínu pod 8,5 % je dôležitá z hľadiska prevencie fetálnej hyperglykémie a hyperinzulinémie, ktoré sú zodpovedné za vznik komplikácií. Cielené zisťovanie zrelosti plodu pri indikovaní cisárskeho rezu je kľúčové z hľadiska určenia zrelosti pľúcneho parenchýmu. Následná starostlivosť o novorodenca je dôležitá v prevencii vzniku symptomatickej hypoglykémie, ktorá by mohla ovplyvniť ďalší psychomotorický vývin dieťaťa.

## Literatúra

1. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 1994; 94(4 Pt 1): 558–565.
2. Bental Y, Reichman B, Shiff Y et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants. Pediatrics 2011; 128(4): e848–e855. Dostupné z DOI: <doi: 10.1542/peds.2010–3443>.
3. Cloherty JP. Manual of Neonatal care. 7th ed. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2011: 88–89. ISBN 978–1608317776.
4. Committee on fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011; 127(3): 575–579.
5. Deregnier RA, Nelson CA, Thomas KM et al. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. J Pediatr 2000; 137(6): 777–784.
6. Garne E, Loane M, Dolk H et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94(3): 134–140.
7. Gomella T, Cunningham M. Neonatology. 7th ed. McGraw-Hill-Lange 2013: 427–436. ISBN 978–0071768016.
8. Green DW, Mimouni F, Khoury J. Decreased platelet counts in infants of diabetic mothers. Am J Perinatol 1995; 12(2): 102–115.
9. Hawdon J. Neonatal complications following diabetes in pregnancy. In: Rennie JM. Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone: London 2012: 389–392. ISBN 978–0-7020–3479–4.
10. Kicklighter S. Infant of diabetic mother. Emedicine Octobre 26, 2001. Dostupné z WWW: <http://www.emedicine.com/ped/topic485.htm>.
11. Mimouni FB, Mimouni G, Bental YA. Neonatal management of the Infant of Diabetic Mother. Pediatr Therapeut 2013; 4(1): 186. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.4172/2161–0665.1000186>.
12. Mimouni FB, Merlob P, Dollberg et al. Neonatal polycythaemia: critical review and a consensus statement of the Israeli Neonatology Association. Acta Paediatr 2011; 100(10): 1290–1296.
13. Nolan J. Normal Long-Term Health for Infants of Diabetic Mothers: Can We Achieve It? J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(9): 3592–3594.
14. Nold J, Georgieff K. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin North Am 2004; 51(3): 619–637.
15. Ozek E, Soll R, Schimmel MS et al. Partial Exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. Cochrane Database Sys Rev 2010; 20(11): CD 0005089. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/14651858.CD005089.pub2>.
16. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn 2nd ed. Williams and Wilkins: Baltimore, MD, 1997. ISBN 8716023633.
17. Rizzo T, Metzger BE, Dooley SL et al. Early malnutrition and child neurobehavioral development: insights from study of children of diabetic mothers. Child Dev 1997; 68(1): 26–38.

**MUDr. Zuzana Uhríková, PhD.**

✉ [bukovinska.zuzana@gmail.com](mailto:bukovinska.zuzana@gmail.com)

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

Neonatologická klinika JLF UK a UN, Martin

[www.unm.sk](http://www.unm.sk)

Doručené do redakcie 12. 5. 2014

Prijaté do tlače po recenzii 27. 5. 2014