



27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας
Σπάρτη και Μονεμβασιά 2015

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ



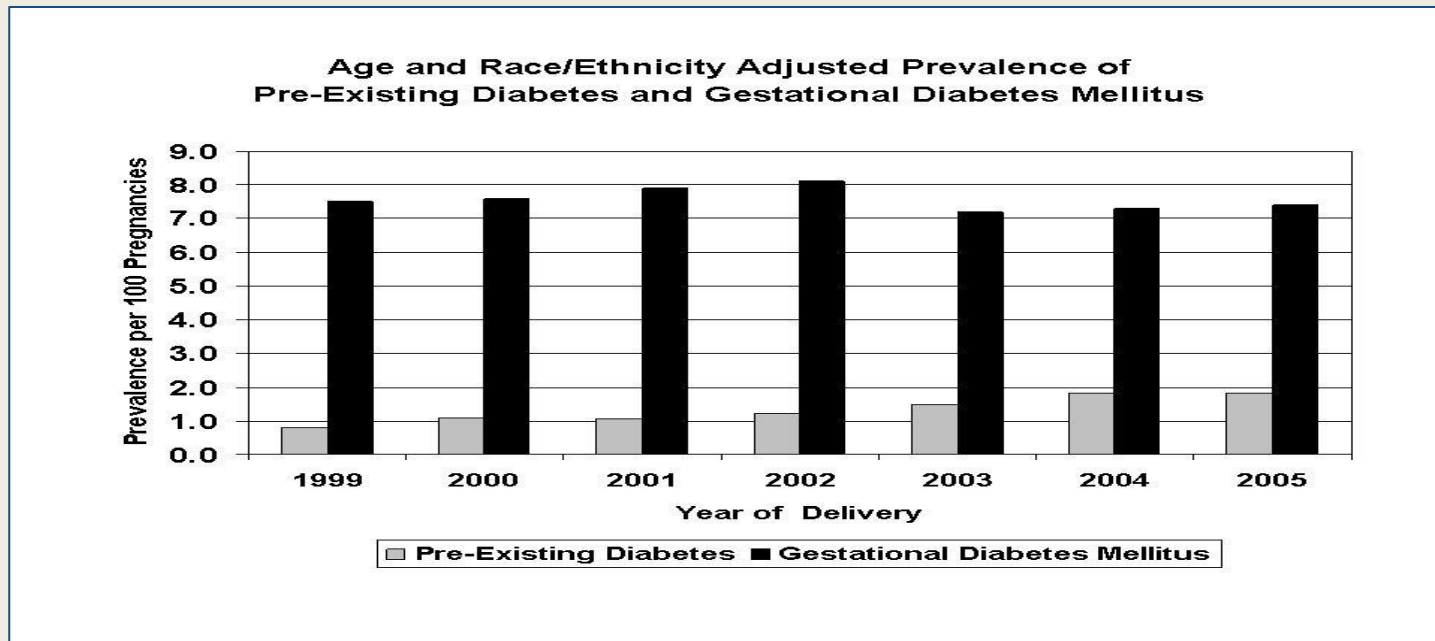
Καλογήρου Ε., Γεωργάκης Μ., Πετρίδου Ε.



Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σακχαρώδης διαβήτης και κύηση

- Ο ΣΔ επιπλέκει έως και 10% των κυήσεων



- Είδη ΣΔ στην κύηση:
 - ΣΔ της κύησης (~85%)
 - Προϋπάρχων ΣΔ τύπου I (10-15%)
 - Προϋπάρχων ΣΔ τύπου II (<5%)

Επιπλοκές ΣΔ στην κύηση

- Μεγάλο Βάρος Γέννησης
- Κίνδυνος αποβολής
- Περιγεννητική νοσηρότητα του νεογνού
- Κίνδυνος του νεογνού για μετέπειτα ανάπτυξη ΣΔ
- Επιδείνωση αγγειακών επιπλοκών προϋπάρχοντος ΣΔ στη μητέρα
- Συγγενείς ανωμαλίες στο νεογνό**



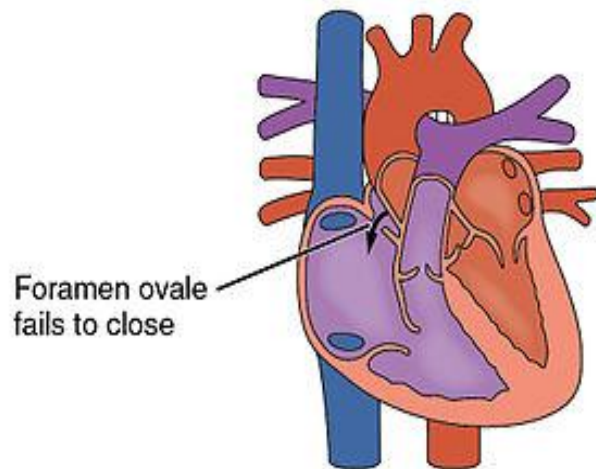
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb.

Συγγενείς καρδιοπάθειες

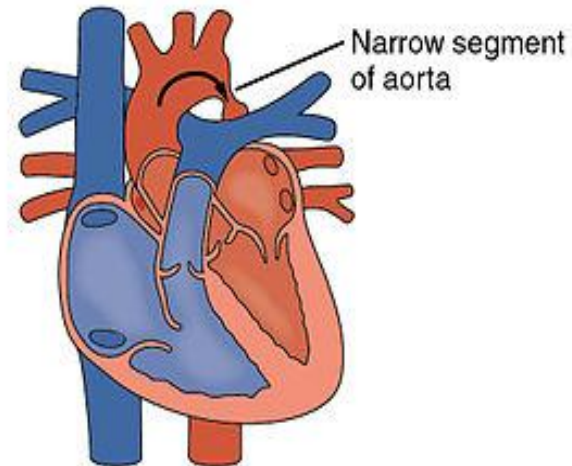
- Επίπτωση: 8-13 περιπτώσεις/1,000 ζώσες γεννήσεις
- Άγνωστη αιτιολογία
- Συχνότερες μορφές:
 - Μεσοκοιλιακή/ Μεσοκολπική επικοινωνία
 - Δίπτυχη αορτική βαλβίδα
- Σοβαρές μορφές:
 - Τετραλογία Fallot
 - Μετάθεση μεγάλων αγγείων
 - Στένωση ισθμού αορτής
- **Μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο**
- Χρρίζουν άμεσης διάγνωσης και αποκατάστασης



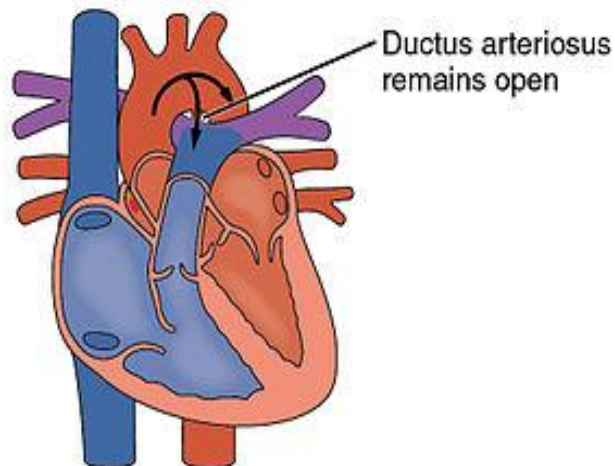
Συγγενείς καρδιοπάθειες



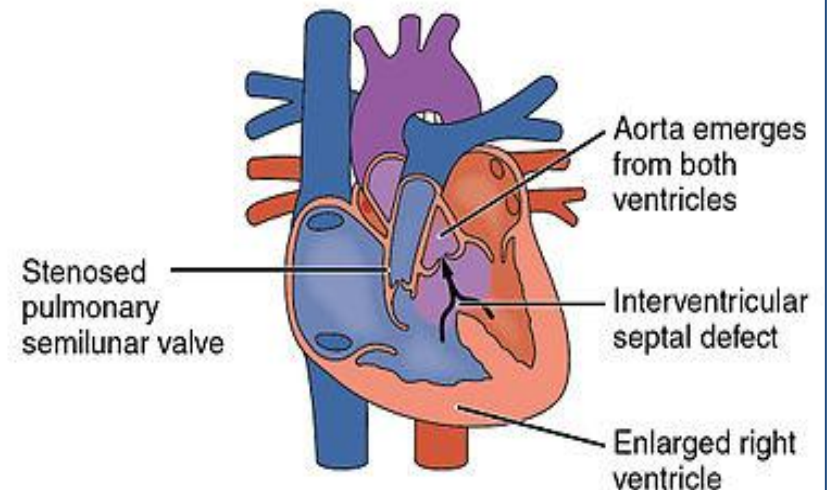
(a) Patent foramen ovale



(b) Coarctation of the aorta



(c) Patent ductus arteriosus



(d) Tetralogy of Fallot

Ερευνητική Υπόθεση

- Μεταβολικό προφίλ της μητέρας: σημαντικός παράγοντας ομαλής ολοκλήρωσης της εμβρυογένεσης
- Διαβήτης στην κύηση: διαταράσσει την μεταβολική ισορροπία της μητέρας και του εμβρύου

ΣΚΟΠΟΣ

1. Αναζήτηση σύγχρονων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικών με την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση στον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών καρδιοπαθειών στο έμβρυο
2. Αναζήτηση παραγόντων που επηρεάζουν τον κίνδυνο
3. Αναζήτηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών

Μεθοδολογία

Αναζήτηση στο PubMed

Αλγόριθμος:

"diabetes mellitus" AND (mother OR maternal OR gestational) AND (congenital OR birth) AND ("heart disease" OR "heart defects")



National
Library
of Medicine



168 άρθρα

24 επιλέξιμες μελέτες

Κριτήρια επιλογής μελετών: Μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή προοπτικές που ελέγχουν την πιθανότητα εμφάνισης συγγενών καρδιοπαθειών στα νεογνά των οποίων οι μητέρες πάσχουν από ΣΔ.
Κριτήρια αποκλεισμού: περιγραφές περιστατικών, σειρές περιστατικών, πειραματικές μελέτες, μελέτες σε ζώα, μελέτες σε μη αγγλική γλώσσα

Αποτελέσματα (I)

- Μελέτη με δεδομένα της EUROCAT (πανευρωπαϊκή πληθυσμιακή καταγραφή γεννήσεων)
 - 18 βάσεις καταγραφής και ~90,000 γεννήσεις (1990-2015)
 - Σχετικός κίνδυνος (OR) συγγενών καρδιοπαθειών σε νεογνά μητέρων με προϋπάρχων ΣΔ=

2.07 [1.76–2.43]

- Νορβηγική πληθυσμιακή εθνικού εύρους μελέτη
 - 1999-2004, >350,000 γεννήσεις
 - Σχετικός κίνδυνος (OR) συγγενών καρδιοπαθειών σε νεογνά μητέρων με προϋπάρχων ΣΔ τύπου I=

4.2 [2.5–6.9]

Αποτελέσματα (II)

Πολυκεντρική μελέτη **ασθενών-μαρτύρων** μητέρων με νεογνά με/χωρίς συγγενή ελλείμματα

- **13,030 ασθενείς και 4,895 μάρτυρες**
- ΕΥΡΗΜΑΤΑ:
 - 1) Προϋπάρχων ΣΔ μητέρας (τύπου I & II)
 - Σχετικός κίνδυνος μεμονωμένων καρδιακών ελλειμμάτων (Odds Ratio): **4.64 [2.87-7.51]**
 - Σχετικός κίνδυνος πολλαπλών καρδιακών ελλειμμάτων (Odds Ratio): **10.77 [6.23-18.62]**
 - 2) ΣΔ κύησης
 - Σχετικός κίνδυνος μεμονωμένων καρδιακών ελλειμμάτων (Odds Ratio): **1.59 [1.27-1.99]**
 - Σχετικός κίνδυνος πολλαπλών καρδιακών ελλειμμάτων (Odds Ratio): **1.65 [1.14-2.39]**

Αποτελέσματα (III)

TABLE 3

Adjusted ORs^a and 95% CIs for associations between diabetes mellitus and selected cardiac defects: NBDPS, 1997-2003

Cardiac defect	Pregestational (ie, type 1 or type 2) diabetes mellitus				GDM			
	Isolated defects		Multiple defects		Isolated defects		Multiple defects	
	Exposure odds ^b	OR (95% CI)	Exposure odds ^b	OR (95% CI)	Exposure odds ^b	OR (95% CI)	Exposure odds ^b	OR (95% CI)
Controls	24/4689		24/4689		182/4689		182/4689	
All cardiac defects	91/3519	4.64 (2.87-7.51)	44/689	10.77 (6.23-18.62)	233/3519	1.59 (1.27-1.99)	45/689	1.65 (1.14-2.39)
Heterotaxia ^c	1/31	7.48 (0.90-62.31)	3/33	19.51 (4.82-79.0)	1/31	1.13 (0.15-8.59)	3/33	1.64 (0.37-7.22)
Tetralogy of Fallot	10/351	4.89 (2.18-10.95)	5/90	6.00 (1.67-21.58)	28/351	1.80 (1.12-2.87)	5/90	1.58 (0.62-4.05)
Dextro-transposition of the great arteries	4/254	3.34 (1.11-10.07)	2/11	71.97 (7.43-696.81)	13/254	1.11 (0.55-2.22)	0/11	NE
Atrial VSD	4/66	12.36 (3.68-41.49)	2/11	25.28 (4.20-152.11)	2/66	0.99 (0.23-4.18)	0/11	NE
Total anomalous pulmonary venous return	3/102	7.12 (1.99-25.42)	0/7	NE	2/102	0.33 (0.04-2.38)	0/7	NE
Hypoplastic left heart syndrome	4/203	2.52 (0.73-8.75)	0/16	NE	15/203	1.81 (0.99-3.30)	2/16	4.01 (0.84-19.13)
Coarctation of the aorta	2/196	2.14 (0.48-9.45)	0/29	NE	15/196	1.31 (0.65-2.65)	3/29	3.15 (0.89-11.22)
Aortic stenosis	2/113	5.01 (1.09-22.90)	0/8	NE	2/113	0.58 (0.14-2.43)	0/8	NE
Left ventricular outflow tract associations ^d	3/148	4.58 (1.30-16.10)	0/30	NE	5/148	0.98 (0.39-2.47)	3/30	1.25 (0.28-5.65)
Pulmonary valve stenosis	4/368	1.44 (0.41-5.06)	0/18	NE	35/368	2.41 (1.59-3.64)	4/18	5.96 (1.86-19.11)
Pulmonary atresia	0/72	NE	1/3	0.50 (0.07-3.69)	1/72	NE	1/3	5.64 (0.44-72.97)
Right ventricular outflow tract associations ^d	6/118	9.61 (3.53-26.15)	2/16	9.83 (1.05-91.85)	4/118	0.87 (0.31-2.43)	2/16	3.14 (0.64-15.28)
VSD: perimembranous	12/571	2.89 (1.27-6.56)	5/75	7.70 (2.37-25.04)	33/571	1.45 (0.95-2.20)	3/75	1.14 (0.35-3.76)
ASD: secundum	22/419	8.47 (4.37-16.42)	7/127	13.46 (5.23-34.60)	40/419	2.16 (1.46-3.21)	11/127	2.40 (1.19-4.82)
ASD: not otherwise specified	3/120	5.32 (1.44-19.68)	1/39	4.17 (0.50-34.96)	7/120	1.39 (0.59-3.30)	2/39	1.40 (0.32-6.05)
VSD + ASD ^d	9/242	5.83 (2.48-13.70)	5/72	9.62 (2.95-31.35)	16/242	1.10 (0.58-2.10)	2/72	0.66 (0.16-2.78)

NE, not estimable from the logistic regression model.

^a Models adjusted for maternal age, race/ethnicity, entry into prenatal care, BMI, study center, and household income.

^b Ratio of number of cases (or control subjects) with diabetes mellitus to the number of cases (or control subjects) without diabetes mellitus of any type.

^c All heterotaxia cases with congenital heart defects are included in this analysis.

^d Heart defect associations: left ventricular outflow tract associations: aortic stenosis with coarctation of the aorta, coarctation of the aorta with VSD, and coarctation of the aorta with both VSD and ASD; right ventricular outflow tract associations: pulmonary valve stenosis with VSD and pulmonary valve stenosis with ASD.

Correa. Diabetes mellitus and birth defects. Am J Obstet Gynecol 2008.

Γλυκαιμικός έλεγχος

- Αυξημένα επίπεδα HbA1c σε όλα τα τρίμηνα της κύησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών καρδιοπαθειών.
- Ο καλός και διαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τον κίνδυνο γέννησης νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες στα επίπεδα των μητέρων χωρίς ΣΔ

Kitzmler, Diabetes Care, 1996; Inkster, BMC Pregnancy and Childbirth, 2006; Guerin, Diabetes Care, 2007; Lisowski, Herz, 2010

ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ (2015)

Στόχος επιπέδων HbA1c σε γυναίκες που στοχεύουν να κυοφορήσουν και σε εγκυμονούσες

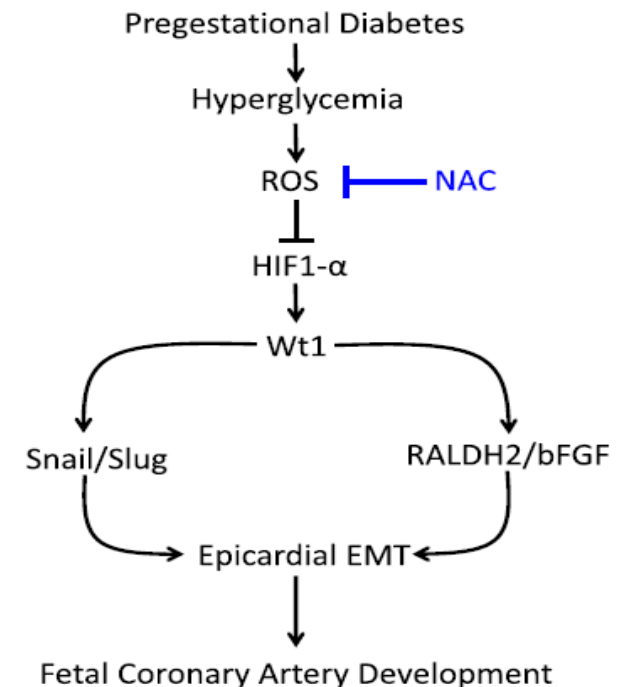
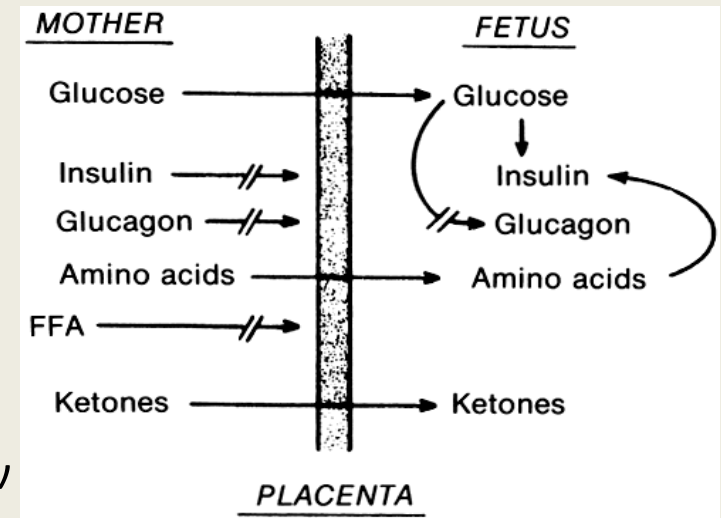
- **HbA1c < 7% πριν την εγκυμοσύνη**
- **HbA1c < 6% κατά την εγκυμοσύνη**

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός

Άγνωστος μέχρι σήμερα

Πιθανά σενάρια...

- Υπεργλυκαιμία →
 - Παρεμπόδιση έκφρασης μεταγραφικών παραγόντων που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των μυοκαρδιακών κυττάρων και τη φυσιολογική καρδιογένεση
 - Υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών
- Παραγωγή κετονικών σωμάτων (?)
- Υπερπαραγωγή IGF-1 (λόγω υπερινσουλιναιμίας του εμβρύου) (?)
- Έλλειψη διατροφικών στοιχείων (πχ, διαταραχή στην ισορροπία των αμινοξέων)



Συμπεράσματα



- Ο ΣΔ κατά την κύηση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όλων των συγγενών καρδιοπαθειών
- Η πιθανότητα συγγενών καρδιοπαθειών φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για τον προϋπάρχοντα ΣΔ σε σχέση με τον ΣΔ κύησης
- Ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια και πριν την εγκυμοσύνη είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που επηρεάζει την ανωτέρω συσχέτιση

Μελλοντικές προτάσεις

- Διεξαγωγή διπλά τυφλών κλινικών δοκιμών (RCTs) για την καθιέρωση του προληπτικού ρόλου του καλού γλυκαιμικού ελέγχου έναντι συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου
- Καθορισμός σαφών και εξατομικευμένων ανά περίπτωση κατευθυντήριων οδηγιών
- Διενέργεια πειραματικών μελετών για την αποσαφήνιση του υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού πιθανώς να οδηγήσει στην αναγνώριση μελλοντικών φαρμακευτικών στόχων



Ευχαριστούμε πολύ!!

