

Review

Neonate of Diabetic Mother, Pathogenesis and Complications

Daniel Zamanfar^{1,2*}, Roya Farhadi¹, Leila Shahbaznejad¹

1. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Diabetes Research center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: Danielzamanfar@ymail.com

(Received 6 July 2014; Accepted 2 August 2014)

Abstract

Diabetes during pregnancy has considerable adverse effects on the mother and her fetus or neonate. Mother's hyperglycemia may induce hyper insulinemia and pancreatic Beta cells hyperplasia in fetus. Excess Insulin secretion in fetus blood may cause macrosomia, increase basal metabolism rate, increase oxygen consumption and even fetus hypoxemia. Fetal hypoxia may follow by erythropoietin over production, red blood cell hyperplasia and increased hematocrit level. Polycythemia may enhance blood circulation and cause hyper bilirubinemia. On the other hand hyperglycemia may cause exaggerated production of oxygen radicals in mitochondrias and produce hydroperoxides which are prostacyclin inhibitors.

Erythropoietin excess and polycythemia induce catecholamine release, hypertension and myocardial hypertrophy respectively. The last may be one of the etiology of still birth in poor control diabetic pregnancies. Rigorous glycemic control before and during pregnancy may decrease the prevalence of these complications.

Keywords: Gestational Diabetes, Neonate, Hyperglycemia, Hypoglycemia.

J Clin Exc 2014; 2(2): 90-103 (Persian).

نوزاد مادر دیابتی. آسیب شناسی و عوارض

دانیل زمانفر^{۱*}، رؤیا فرهادی^۱، لیلا شهبازنژاد^۱

چکیده

دیابت در دوران بارداری اثرات متعددی بر روی مادر و به ویژه جنین و نوزاد دارد. هیپرگلیسمی مادر موجب تحریک ترشح انسولین و هیپرپلازی سلول های بتای جنین می شود. هیپرانسولینسم جنین موجب ماکروزومی، افزایش متابولیسم پایه، افزایش مصرف اکسیژن و حتی هیپوکسی جنین می شود که منجر به تحریک ترشح اریتروپویتین، هیپرپلازی گلبول های قرمز و افزایش هماتوکریت می شود. پلی سایتمی باعث اختلال در مسیر گردش خون و زردی ناشی از هیپر بیلیروینمی می شود. هیپرگلیسمی می تواند باعث تشدید تولید رادیکال های آزاد اکسیژن در میتوکندری بافت ها شده که در نهایت منجر به تشکیل هیدروپروکسیدهایی می شود که مهار کننده پروساستاسایکلین هستند. افزایش اریتروپویتین موجب پلی سایتمی و نیز تحریک ترشح کاتکول آمین ها شده که در نهایت موجب افزایش فشار خون و هیپرتروفی قلب می شود. عارضه اخیر ممکن است یکی از دلایل مرده زایی در موارد دیابت بارداری بد کنترل شده باشد. کنترل مناسب قند خون مادر پیش از بارداری و در تمام طول بارداری موجب کاهش قابل توجه این عوارض می شود.

واژه های کلیدی: دیابت بارداری، نوزاد، هیپرگلیسمی، هیپوگلیسمی

مقدمه

و میزان بروز عوارض و شدت آن به زمان شروع، مدت عدم تحمل گلوکز طی بارداری، شدت دیابت مادر و میزان کنترل آن بستگی دارد (۱). با این که اختلالات متابولیسم قند در مادر و عوارض آن روی جنین و نوزاد متعدد است اما ارگان های خاصی را بیشتر درگیر می کند.

دیابت (هایپر گلیسمی پایدار) در دوران بارداری با افزایش عوارض جنینی و نوزادی و نیز با عوارض درازمدت برای کودک همراه است. دیابت مادر ممکن است از قبل از بارداری باشد (دیابت نوع یک یا دو که شیوعی در حدود ۱/۸ درصد دارد) یا ممکن است طی بارداری رخ دهد (یعنی دیابتی که در دوران بارداری تشخیص داده شده و شیوعی حدود ۷/۵٪ دارد). نتیجه آن

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی ساری، بخش کودکان.

تاریخ دریافت: ۹۳/۴/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۳/۵/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱۱

E mail: Danielzamanfar@gmail.com

آسیب‌شناسی اثرات دیابت مادر بر روی جنین

کنترل نامناسب قند خون در زنان باردار دیابتی منجر به اثرات نامطلوب روی جنین در تمامی طول مدت بارداری می‌شود. در زمان تشکیل نطفه و طی سه ماهه اول بارداری، هیپرگلیسمی مادر می‌تواند باعث امبریوپاتی دیابتی شود که منجر به نقایص تولد جدی و حتی سقط خودبه‌خودی می‌گردد. این موضوع به ویژه در مادرانی که پیش از بارداری نیز دیابتی بوده اند، دیده می‌شود (۲). مکانیسم‌های اختصاصی که به‌وسیله آن‌ها هیپرگلیسمی باعث مختل شدن تکامل جنین می‌شود به‌طور کامل شناخته‌نشده‌اند اما سطوح کاهش‌یافته آراشیدونیک اسید و میواینوزیتول (Myo-Inositol) و تجمع سوربیتول و فلزات کمیاب در جنین در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است (۳).

وضعیت متابولیک مادر، عاملی حیاتی است که ماکروزومی جنین را تعیین می‌کند. در بارداری‌هایی که با دیابت همراه شده‌اند اگر قند خون مادر به‌طور قابل توجهی افزایش یافته‌باشد، هیپرگلیسمی که به‌طور همزمان در جنین اتفاق می‌افتد موجب تحریک و هیپرپلازی سلول‌های بتای پانکراس و درنهایت هیپرانسولینمی جبرانی می‌شود (۴). از آنجا که مقادیر بسیار ناچیزی از انسولین از سد خونی - جفتی عبور کرده و به بدن جنین می‌رسد (۵)، اکثر انسولین موجود در گردش خون نوزادی، منشاء جنینی دارد و لذا هم سطح انسولین و هم سطح سی - پپتید (C-peptide)، افزایش می‌یابد.

هیپرانسولینمی جنینی موجب تشدید کاتابولیسم و در نتیجه افزایش مصرف انرژی و اکسیژن در نوزاد می‌شود. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که هیپرانسولینمی مزمن جنین باعث افزایش متابولیسم پایه و لذا افزایش مصرف اکسیژن و حتی هیپوکسی جنین می‌شود، چراکه ممکن است جفت نتواند نیازهای متابولیک افزایش‌یافته را جبران نماید (۶). کاهش فشار اکسیژن در جنین باعث تحریک ترشح اریتروپویتین،

هیپرپلازی گلبول‌های قرمز و درنهایت افزایش هماتوکریت در جنین می‌شود (۷و۸). پلی‌سایتمی می‌تواند باعث اختلال در مسیر گردش خون و زردی ناشی از هیپر بیلیروبینمی شود (۹-۱۱). هیپرگلیسمی می‌تواند باعث تشدید تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری بافت‌های حساس شود که منجر به تشکیل هیدروپروکسیدهای مهارکننده پروستاگلندین می‌شود. تجمع و تولید بیش از حد ترومبوسان‌ها و سایر پروستاگلندین‌ها موجب اختلال در تشکیل عروق در بافت‌های در حال تکامل جنین می‌شود (۱۲و۱۳). لذا هیپوکسی ناشی از هیپرگلیسمی جنین موجب افزایش مرگ و میر، اسیدوز متابولیک، تغییر در توزیع آهن جنین و تحریک اریتروپوئز می‌شود (۱۴). افزایش اریتروپویتین موجب پلی‌سایتمی (۷و۸) و نیز تحریک ترشح کاتکول‌آمین‌ها شده که درنهایت موجب افزایش فشار خون و هیپرتروفی قلب می‌شود. عارضه اخیر ممکن است یکی از دلایل مرده زایی در موارد دیابت بارداری بدکنترل شده باشد (۱۵).

با افزایش توده گلبول قرمز جنین، توزیع مجدد آهن موجب کمبود آهن در ارگان‌های در حال تکامل می‌شود که می‌تواند موجب کاردیومیوپاتی و اختلال در تکامل عصبی جنین شود (۱۴). نشان داده شده است که هیپرانسولینمی باعث مهار ساخته شدن سورفاکتانت در ریه شده و لذا زمینه‌ساز وقوع سندرم زجر تنفسی پس از تولد است (۱۶-۱۸).

افزایش غلظت مواد غذایی مرکب در خون جنین موجب تحریک ترشح انسولین جنین می‌شود که محرک رشد به‌ویژه در بافت‌های حساس به انسولین (مانند کبد، عضلات اسکلتی، عضلات قلب و چربی زیرجلدی) است، لذا این هیپرانسولینمی موجب ماکروزومی در نوزاد می‌شود. هیپرانسولینمی جنین همچنین باعث تحریک ذخیره گلیکوژن در کبد، افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در سنتز لیپید و تجمع چربی در بافت‌های چربی می‌شود. این اثرات متابولیک

ممکن است در وقوع عوارض متابولیک درازمدت در کودک دخیل باشند (۱۴ و ۱۵، ۷۸).

مراقبت ویژه نوزادان بستری شوند (در مقابل ۶٪ نوزادان جمعیت عمومی) و نیز نوزادان مادران دیابتی سه برابر بیشتر احتمال دارد که طی سه ماهه اول پس از تولد فوت کنند (۲۳، ۲۱ و ۲۰).

اثرات دیابت مادر بر نوزاد

مشکلات همراه در یک نوزاد مادر دیابتی و شیوع آنها طبق منابع مختلف، متفاوت است. ولی به طور خلاصه می توان به شکل زیر آنها را بیان کرد و شرح تفصیلی هریک از آنها در بخش دیگر خواهد آمد.

مطالعات مختلف نشان داده اند که در نوزادان مادران مبتلا به دیابت نوع یک و دو، در مقایسه با مادران غیر دیابتی، شانس تولد نوزاد ماکروزوم دو برابر، دیستوشی شانه سه برابر، آسیب شبکه بازویی ۱۰ برابر، تولد نوزاد نارس ۵ برابر، مرگ و میر پرناتال ۳ تا ۴ برابر و احتمال وجود ناهنجاری های مادرزادی سه برابر بیشتر است. همچنین تا نیمی از این نوزادان ممکن است در بخش

(۱) **ناهنجاری های مادرزادی:** یک مسئله اصلی و مهم در مدیریت و درمان نوزادان مادران دیابتی، احتمال وقوع ناهنجاری های ساختمانی تهدیدکننده حیات است. نوزادان مادران دیابتی در معرض خطر قابل توجه ابتلا به ناهنجاری های مادرزادی جدی ناشی از هیپرگلیسمی مادر در زمان وقوع بارداری و اوایل بارداری قرار دارند (۱۴) و این خطر تا ۸ برابر بیشتر از نوزادان مادران بدون دیابت و سالم است (۲۴).

جدول شماره ۱: عوارض جنینی و نوزادی دیابت دوران بارداری (۲۲ - ۱۹)		
عوارض	شیوع	توضیحات
مورتالیتی و موربیدیتی	۰/۶ تا ۴/۸٪	کاهش با مراقبت خیلی خوب پرناتال و کنترل سخت گیرانه
زایمان سزارین	۳۲ تا ۴۵٪	میزان بالاتر آن با کمترین میزان مرگ و میر پرناتال همراه است.
نارسی	۲۴ تا ۳۶٪ از نوزادان با سن کمتر از ۳۷ هفته	۱۲ تا ۱۶٪ با سن کمتر از ۳۴ هفته متولد می شوند
ناهنجاری های مادرزادی	۱/۷ تا ۹/۴٪	شیوع کمتر این ناهنجاری ها با کنترل جدی قند خون قبل از لانه گزینی و اوایل بارداری همراه است
آسفیکسی پرناتال	۹ تا ۲۷٪	کمترین میزان با کنترل دقیق حین زایمان و مداخله مناسب دیده شده است
ماکروزومی	۹ تا ۴۷٪	کمترین میزان با کنترل سخت گیرانه قند خون طی بارداری دیده می شود و ارتباط قوی با هیپرگلیسمی دوره نوزادی دارد
محدودیت رشد داخل رحمی	۲ تا ۸٪	
سندرم زجر تنفسی	۲ تا ۶٪	
هیپرگلیسمی	۵ تا ۲۵٪	ارتباط قوی با ماکروزومی دارد. شیوع کمتر آن با کنترل جدی قند خون مادر حین بارداری دیده شده است.
هیپوکلسمی	۴ تا ۳۰٪	در اکثر موارد بدون علامت است.
هیپومیزیمی	تا ۴۰٪	در اکثر موارد بدون علامت است.
پلی سایتمی	۵٪	هماتوکریت بیشتر از ۶۵٪
هیپر بیلیروبینمی	۱۱ تا ۲۹٪	
کاردیومیوپاتی	موارد علامت دار: ۵ تا ۱۰٪	موارد بدون علامت آن در ۳۰ تا ۵۰٪

مطالعات نشان داده است که بدشکلی های مادرزادی در نوزادان مادران دیابتی قبل از هفته هفتم تکامل رخ می دهد (۲۵). افزایش در میزان وقوع نواقص زمان تولد در بین فرزندان پدران دیابتی یا زنانی که در آن ها دیابت بارداری پس از سه ماهه اول بارداری آغاز شده باشد گزارش نشده است. این یافته مطرح کننده این موضوع است که چگونگی کنترل وضعیت قند طی دوره امبریونر عاملی حیاتی در ایجاد نقایص هنگام تولد مرتبط با دیابت است (۲۶).

در حقیقت میزان تکرار وقوع ناهنجاری ها با مقادیر هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C}) مادر طی سه ماهه اول بارداری متناسب است و با افزایش میزان HbA_{1C} به شکل پیشرونده ای به صورت زیر افزایش می یابد: $3/4\%$ با HbA_{1C} کمتر از $8/5\%$ ، $9/1\%$ با HbA_{1C} $9/2\%$ ، 24% با HbA_{1C} $11/1\%$ و 25% با HbA_{1C} بیشتر از $11/2\%$. بنابراین در یک زن دارای HbA_{1C} کمتر از $7/1\%$ خطر تولد نوزاد دارای ناهنجاری معادل یا حتی کمی کمتر از میزانی است که در جمعیت با قند طبیعی دیده می شود (۲۷). از آنجایی که دوره بحرانی تراتوژنز، اولین ۳ تا ۶ هفته پس از شروع بارداری است لذا کنترل وضعیت قند خون باید قبل از بارداری آغاز شود تا از وقوع آن ها جلوگیری شود.

ناهنجاری های مادرزادی مسئول تقریباً ۵۰ درصد از مرگ های پریناتال در نوزادان مادران دیابتی هستند (۲۸). میزان وقوع نقایص زمان تولد در جمعیت عمومی حدود $1/5\%$ است در حالی که در نوزادان مادران دیابتی حدود ۵ تا 6% است که $4/8\%$ موارد در دیابت نوع یک و $4/2\%$ در دیابت نوع دو رخ می دهد. به طور کلی در مادرانی که نیاز به درمان با انسولین دارند، میزان بروز عوارض بیشتر و حدود ۱۰ تا 12% است (۲۴، ۱۹ و ۲۰). شایع ترین نقایص ساختمانی جنینی مرتبط با دیابت مادر شامل ناهنجاری های قلبی و نقایص لوله عصبی است که حدود دوسوم موارد را شامل می شوند و نیز آژنری کلیه و بدشکلی های اسکلتی می باشد (۲۹ و ۲۴).

دوسوم ناهنجاری ها در نوزادان مادران دیابتی درگیر کننده سیستم قلبی عروقی ($8/5\%$ در ۱۰۰ تولد زنده) یا سیستم عصبی مرکزی ($5/4\%$ در ۱۰۰ تولد زنده) است. ناهنجاری های قلبی - عروقی در ۳ تا 9% از بارداری های دیابتی رخ می دهد (۲۹ و ۲۴). انانسفالی و اسپینایفیدا ۱۳ تا ۲۰ بار بیشتر از نوزادان مادران غیر دیابتی دیده شده است (۲۴). اکثر موارد سندروم کولون چپ هیپوپلاستیک و نیز سندروم پسرفت دمی در نوزادان مادران دیابتی رخ می دهد که در مورد اخیر تقریباً ۲۰۰ برابر بیشتر از سایر نوزادان است (۳۱ و ۳۰).

(۲) ماکروزومی: ماکروزومی به صورت وزن تولد بالاتر از صدک 90% برای سن بارداری و یا وزن بالاتر از ۴۰۰۰ گرم تعریف می شود و در ۱۵ تا 45% از بارداری های دیابتی رخ می دهد. ماکروزومی می تواند در تمام بارداری های دیابتی رخ دهد اما شیوع آن در نوزادان متولد شده از مادرانی که پیش از بارداری به دیابت مبتلا بوده اند تا ۴ برابر بیشتر است (۳۴-۳۲). اندازه بزرگ جنین با وقوع بیشتر آسیب های حین زایمان (مثل دیستوشی شانه، فلج شبکه بازویی و خفگی) همراه است (۳۶ و ۳۵).

نوزادان مادران دیابتی مبتلا به ماکروزومی از الگوی رشد داخل رحمی یکسانی در مقایسه با جنین های بارداری های نرمال تبعیت می کنند. طی سه ماهه اول و دوم معمولاً تفاوت در اندازه بین جنین های مادران دیابتی و غیر دیابتی به وسیله سونوگرافی قابل تشخیص نیست. پس از هفته ۲۴ بارداری، سرعت رشد جنین های مادران باردار دیابتی از نظر اندازه قطر شکمی به طور تیبیک شروع به افزایش می کند و به بالاتر از مقادیر طبیعی می رسد ولی رشد دور سر طبیعی باقی می ماند (۳۷). رشد بیشتر دور شکم ناشی از رسوب چربی در نواحی شکمی و بین اسکا پولایی است. این رسوب چربی مرکزی یک ویژگی کلیدی ماکروزومی دیابتی بوده زمینه ساز پاتولوژی مرتبط با زایمان طبیعی در این بارداری ها است. ماکروزومی با رشد نامتناسب همراه

دیستوشی شانه در میان نوزادان با وزن بیشتر از ۴۰۰۰ گرم، ۱۰ برابر بیشتر است (۵ تا ۷٪) و در نوزادان مادران دیابتی تا ۳۱٪ افزایش می‌یابد (۴۴)؛ بنابراین، این عارضه در تقریباً یک‌سوم از موارد نوزادان مادران دیابتی مبتلا به ماکروزومی رخ می‌دهد و با خطر افزایش یافته آسیب شبکه بازویی، شکستگی‌های ترقوه یا بازو، خفگی حین تولد و به میزان کمتر سفال‌هماتوم، خونریزی ساب-دورال یا فلج صورت همراه است (۴۶ و ۴۵ و ۲۰ و ۱۹).

۴) مرگ و میر پرناتال (حول و حوش تولد):

کنترل سطح خونی قند مادر در محدوده طبیعی، منجر به زایمان دیرتر و کاهش شیوع سندروم زجر تنفسی ایاتروژنیک گردید. باین وجود میزان مرگ و میر پرناتال هنوز هم در بین زنان دیابتی تقریباً ۲ برابر مادران غیر دیابتی است. ناهنجاری‌های مادرزادی، سندرم زجر تنفسی و نارس بودن شدید مسئول اکثر موارد مرگ‌های پرناتال در بارداری‌های دیابتی هستند (۴۷).

۵) خفگی حین تولد: احتمال خفگی داخل

رحمی یا حوالی زایمان در نوزادان مادران دیابتی بیشتر است که می‌تواند به دلیل ماکروزومی (ناتوانی در پیشرفت زایمان و دیستوشی شانه) و کاردیومیوپاتی باشد که همراه با ناهنجاری‌های ضربان قلب جنین حین زایمان، نمره آپگار پایین و مرگ داخل رحمی می‌باشد. میزان وقوع خفگی حین زایمان در یک مطالعه حدود ۲۷٪ بود. خفگی حین تولد با هیپرگلیسمی طی زایمان، نارس و نفروپاتی مرتبط است (۴۸).

۶) پلی‌سایتمی و هیپرویسکوزیتی: پلی‌سایتمی

طبق تعریف به موارد غلظت هموگلوبین ورید مرکزی بیشتر از ۲۰ g/dl یا هماتوکریت بیشتر از ۶۵٪ گفته می‌شود (۴۷). احتمال وقوع این عارضه در نوزادان مادران دیابتی بیشتر از نوزادان متولدشده از مادران غیر دیابتی است. در یک مطالعه انجام شده ۱۷٪ از این نوزادان هماتوکریت بالاتر از ۶۰٪ داشتند که ۵ درصد از کل نوزادان مبتلا به پلی‌سایتمی را شامل می‌شود (۱۹). در ضمن ترانسفوزیون خون جفت به جنین همراه با زجر

است که باعث افزایش اندکس Ponderal می‌شود و لذا منجر به نسبت بالاتر قفسه سینه به سر و شانه به سر، چربی بیشتر بدن و چین پوستی ضخیم‌تر اندام‌های فوقانی در مقایسه با نوزادان متولد از مادران غیر دیابتی، با وزن و قد مشابه می‌شود. در نتیجه در زمان تولد این نوزادان به طور تیپیک بزرگ و پلتوریک به نظر می‌رسند و بزرگی احشاء (شامل شکم، کبد، طحال و قلب) دارند اما از آنجا که رشد مغز و احتمالاً کلیه وابسته به انسولین نیست لذا این دو عضو اندازه طبیعی دارند (۳۹ و ۳۸ و ۳۲). نوزادان مادران دیابتی که دچار ماکروزومی هستند بیشتر احتمال دارد که در مقایسه با آن‌هایی که ماکروزوم نیستند، هیپرلیپروبینمی، هیپوگلیسمی، اسیدوز، زجر تنفسی، دیستوشی شانه و آسیب شبکه بازویی داشته باشند (۴۰). کنترل دقیق متابولیسم مادر باعث کاهش ماکروزومی می‌شود اما از بروز آن جلوگیری نمی‌کند. بررسی‌ها نشان داد که فرزندان مادران دیابتی دچار نقص پایدار در کینتیک انسولین - گلوکز می‌شوند که منجر به شیوع بالاتر عدم تحمل گلوکز می‌شود (۴۱). متوسط اندکس توده بدنی در سنین نوجوانی در متولدین مادران دیابتی $2/6 \text{ kg/m}^2$ در مقایسه با فرزندان مادران با سابقه تحمل طبیعی گلوکز بالاتر است (۴۲).

۳) آسیب زمان تولد: آسیب زمان تولد شامل

دیستوشی شانه و آسیب شبکه بازویی در نوزادان مادران دیابتی شایع‌تر هستند و جنین‌های ماکروزومیک در معرض خطر بیشتری قرار دارند. دیستوشی شانه یک اورژانس مامایی است که نوزاد و مادر را در معرض خطر بالایی قرار می‌دهد (۳۶ و ۳۵). این عارضه در ۰/۳ تا ۰/۵ درصد از موارد زایمان‌های طبیعی در میان زنان باردار طبیعی رخ می‌دهد. میزان بروز آن در زنان دیابتی ۳ تا ۴ برابر بیشتر است که احتمالاً به این دلیل است که هیپرگلیسمی در یک بارداری دیابتی باعث تشدید پهن شدن شانه و قطر شکم جنین می‌شود (۴۳). با وجودی که نیمی از موارد دیستوشی شانه در نوزادان با وزن طبیعی زمان تولد (۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم) رخ می‌دهد، اما شیوع

مادری یا جنینی نیز ممکن است در ایجاد هماتوکریت بالا دخیل باشد (۴۹). پلی‌سایتمی ممکن است منجر به سندروم هیپرویسکوزیتی شامل انسداد عروقی، ایسکمی و انفارکتوس ارگان‌های حیاتی و یا ترومبوز ورید کلیوی شود (۹). برای تشخیص پلی‌سایتمی، هماتوکریت طی ۱۲ ساعت اول پس از تولد اندازه‌گیری می‌شود.

(۷) زجر تنفسی: سندروم زجر تنفسی در نوزادان مادران دیابتی می‌تواند ناشی از کمبود سورفاکتانت یا زایمان زودرس باشد (۱۹،۲۰،۲۴). مکانیسم زمینه‌ای، احتمالاً هیپرانسولینمی نوزادی است که با تکامل ریه‌ها توسط گلوکوکورتیکوئیدها تداخل می‌کند (۱۶-۱۸). در واقع خطر سندروم زجر تنفسی در نوزادان نارس مادرانی که دیابت آن‌ها به‌خوبی کنترل‌شده باشد مثل نوزادان متولدشده از مادران غیر دیابتی با همان سن بارداری است (۵۱ و ۵۰). در یک بارداری دیابتی قابل انتظار است که خطر زجر تنفسی تا پس از هفته ۳۸/۵ بارداری وجود داشته باشد (۵۲). بنابراین در موارد ختم بارداری قبل از هفته ۳۹ بارداری (به‌جز در موارد اورژانسی) باید تکامل ریه از طریق آمنیوسنتز مورد ارزیابی قرار گیرد.

بیماری راه‌های هوایی ناشی از کمبود سورفاکتانت تنها مسئول کمتر از یک‌سوم موارد زجر تنفسی در این نوزادان است و سایر علل شامل تاکی‌پنه گذرای نوزادی، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و پنومونی می‌باشند (۱۹ و ۵۳). تاکی‌پنه گذرای نوزادی در نوزادان مادران دیابتی ۲ تا ۳ بار شایع‌تر از نوزادان طبیعی رخ می‌دهد که مکانیسم احتمالی آن می‌تواند با کلیرانس کاهش‌یافته مایع در ریه جنین دیابتی مرتبط باشد (۵۳ و ۱۹). زایمان سزارین که با شیوع بیشتری در این بارداری‌ها صورت می‌گیرد نیز ممکن است یک عامل دخیل باشد (۵۴). پنوموتوراکس و فتق دیافراگمی نیز باید مدنظر باشند.

(۸) عوارض متابولیک: عوارض متابولیک طی دوره نوزادی در نوزادان مادران دیابتی محتمل‌تر است

که شایع‌ترین آن‌ها هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی و هیپومیزیمی می‌باشند.

- هیپوگلیسمی: قند خون کمتر از ۴۰ mg/dl هیپوگلیسمی در نظر گرفته می‌شود و تقریباً در ۱۰ تا ۲۰٪ از نوزادان متولدشده از زنان مبتلا به دیابت در طول بارداری رخ می‌دهد (۱۹،۵۵). این عارضه در نوزاد یک مادر که دیابت وابسته به انسولین او در کل دوره بارداری به‌خوبی کنترل‌شده باشد و در آن‌هایی که طی زایمان سطح قند طبیعی داشته باشند، هم خفیف‌تر بوده و هم کمتر معمول است (۴۷). ولی باید در نظر داشت که وقوع هیپوگلیسمی در نوزاد الزاماً منعکس‌کننده شدت کنترل متابولیک قبل از زایمان نیست و به‌سادگی ممکن است نتیجه هیپرگلیسمی طی دوره زایمان باشد. بلافاصله پس از تولد یک کاهش قابل توجه در غلظت قند پلاسما رخ می‌دهد که در فاصله دقیق ۳۰ تا ۹۰ پس از تولد به حداقل مقدار خود می‌رسد و در اکثر نوزادان به‌طور خودبه‌خود بهبود می‌یابد.

جدول شماره ۲: ناهنجاری‌های مادرزادی معمول در

نوزادان مادران دیابتی (۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۴، ۱۹)

عصبی: آنانسفالی با یا بدون فتق اجزاء عصبی، آرنسفال، میکروسفالی، هولوپروزنسفالی، نقایص لوله عصبی (شامل اسپاینایفیدا، منگومیلوسل و انواع آن)

قلبی عروقی: جابجایی عروق بزرگ با یا بدون نقص دیواره بین بطنی، نقص دیواره بین بطنی، کوآرکتاسیون آئورت، با یا بدون نقص دیواره بین بطنی، مجرای شریانی پایدار، نقص دیواره بین دهلیزی، بطن منفرد، بطن چپ هیپوپلاستیک، تنگی دریچه ریوی، آترزی دریچه ریوی، خروجی دوگانه بطن راست و تنه شریانی.

گوارشی: آترزی دئودنوم، مقعد بسته، آترزی آنورکتال، سندروم کولون چپ کوچک، سایتوس اینورتوس.

اداری - تناسلی: حالب دوگانه، آژنزی کلیه، هیدرونفروز.

اسکلتی: سندروم پسرفت دمی (آژنزی ساکرال)، همی ورتبرا.

سایر: شریان نافی منفرد، جمع‌شدگی اندام ها (Flexion contracture)، شکاف کام.

در تعدادی از نوزادان سطح قند پلاسما به طور پایدار پایین می ماند (مثلاً کمتر از 36 mg/dl و اغلب کمتر از 20 mg/dl) که نیازمند مداخله است ولی اکثر این نوزادان بدون علامت هستند (۵۶).

در صورتی که هیپوگلیسمی پس از تولد تشخیص داده نشود، می تواند منجر به تشنج، اغما و آسیب مغزی شود (۴۷). بنابراین در این نوزادان باید دستورالعملی جهت کنترل مکرر قند خون وجود داشته باشد تا زمانی که وضعیت متابولیک نوزاد پایدار شود. وضعیت هیپرانسولینمیک ۲ تا ۴ روز طول می کشد. در نوزادانی که نیازمند تأمین قند کمکی هستند، حفظ سطوح طبیعی قند پلاسما درحالی که قند کمکی قطع شده باشد شاهدی بر کاهش سطح انسولین پلاسما است. هیپوگلیسمی در نوزادان ماکروزوم بیشترین شیوع را دارد که علت آن هیپرانسولینمی پایدار در نوزادان پس از قطع حمایت قند داخل رحمی از طرف مادر است (۵۷). همچنین نوزادان مادران دیابتی که نارس بوده یا کوچک برای سن بارداری باشند نیز در معرض خطر بیشتر هیپوگلیسمی قرار دارند که به دلیل کاهش ذخایر گلیکوژن آنهاست، از طرف دیگر هیپرانسولینمی توانایی به حرکت درآوردن گلیکوژن کبدی را کاهش می دهد. در چنین نوزادانی، هیپوگلیسمی ممکن است بیش از ۲ تا ۴ روز طول بکشد و نیازمند مدت طولانی تر و مقدار بیشتر انفوزیون گلوکز باشند (۵۸).

- **هیپوکلسمی:** کلسیم توتال کمتر از 7 mg/dl ($1/8 \text{ mmol/L}$) یا مقدار کلسیم یونیزه کمتر از 4 mg/dl (1 mmol/L) یا در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، کلسیم یونیزه کمتر از $3/2 \text{ mg/dl}$ ($0/8 \text{ mmol/L}$) هیپوکلسمی در نظر گرفته می شود. وقوع آن با شدت و مدت دیابت مادر مرتبط است و کنترل خوب قند طی بارداری خطر آن را کاهش می دهد (۱۹۵۹). برخلاف هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تولد رخ می دهد (۱۹). همچنین هیپوکلسمی ممکن است با نارس بودن و آسفیکسی تشدید شود (۵۶).

مکانیسم های احتمالی وقوع هیپوکلسمی در نوزادان مادران دیابتی می تواند به علت پاسخ ناکافی هورمون پاراتورمون (PTH)، سطح بالای کلسیتونین، تغییر در متابولیسم ویتامین D، وجود آنتاگونیسم ویتامین D در سطوح روده ای (ناشی از افزایش کورتیزول) و یا هیپرفسفاتی ناشی از کاتابولیسم بافتی باشند (۵۶). هیپوکلسمی در نوزاد مادر دیابتی ترم معمولاً بدون علامت است و بدون درمان برطرف می شود. بنابراین غربالگری به طور معمول توصیه نمی شود اما غلظت کلسیم باید در نوزادان علامت دار مانند نوزادانی که دچار لرزش، لتارژی، آپنه، تاکی پنه یا تشنج شده اند و به تجویز قند پاسخ نداده اند و نیز در نوزادان نارس و آن هایی که دچار خفگی و زجر تنفسی شده اند و آن هایی که مشکوک به عفونت هستند، اندازه گیری شود (۱۹).

- **هیپومنیزیمی:** به غلظت منیزیوم کمتر از $1/5 \text{ mg/dl}$ ($0/75 \text{ mmol/L}$) اطلاق می شود و در حدود ۴۰٪ از نوزادان مادران دیابتی طی سه روز اول پس از تولد دیده می شود (۱۰۶۰). سطح پایین منیزیوم در نوزاد، احتمالاً به دلیل هیپومنیزیمی در مادر ناشی از افزایش دفع ادراری منیزیوم ثانویه به هایپرگلیسمی مادر است. البته نارس بودن نیز ممکن است یک عامل دخیل باشد. این عارضه معمولاً گذرا و بدون علامت است و بنابراین معمولاً درمان نمی شود. به هر حال هیپومنیزیمی می تواند هم ترشح PTH و هم پاسخ دهی به آن را کاهش دهد (۶۱ و ۶۲). بنابراین در بعضی از نوزادان مبتلا به هیپوکلسمی و هیپومنیزیمی، ممکن است هیپوکلسمی تا زمانی که کمبود منیزیوم اصلاح نشود، باقی بماند و به درمان پاسخ ندهد (۶۳).

۹) ذخایر پایین آهن: محتوا و ذخایر آهن اریتروسیتهی در نوزادان مادران دیابتی پایین تر است. میزان و شدت پایین بودن ذخایر آهن در زمان تولد با شدت پلی سایتمی نسبت عکس دارد که مطرح کننده وجود انتقال ذخایر آهن جنینی به طرف توده گلبول های

قرمز است. با این وجود هیچ اطلاعاتی درباره درمان با آهن اضافی وجود ندارد و فعلاً توصیه نمی‌شود (۶۴).

۱۰ هیپر بیلیروبینمی: خطر وقوع آن در نوزادان مادران دیابتی بیشتر از نوزادان طبیعی است و در ۱۱ تا ۲۹٪ از آن‌ها رخ می‌دهد (۱۰ و ۱۱). علل متعددی برای وقوع هیپر بیلیروبینمی در نوزادان مادران دیابتی وجود دارند که شامل نارسایی، پلی‌سایتمی، ماکرووزومی و کنترل ضعیف قند مادر می‌باشند. افزایش تخریب گلبول‌های قرمز منجر به وقوع زردی و کرن‌ایکتروس می‌شود. این عارضه معمولاً توسط فتوتراپی درمان می‌شود اما گاهی تعویض خون برای موارد افزایش قابل توجه بیلیروبین ممکن است لازم باشد (۴۷).

۱۱ کاردیومیوپاتی (هیپرتروفی - احتقانی): نوزادان مادر دیابتی در معرض خطر ابتلا به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک گذرا قرار دارند. در این شرایط بارزترین تغییری که اتفاق می‌افتد افزایش ضخامت دیواره بین بطنی توأم با کاهش اندازه حفره‌های بطنی است که ممکن است باعث انسداد جریان خروجی بطن چپ شود (۶۵ و ۶۶). اختلال عملکرد هیپرتروفیک قلبی در یک نوزاد مادر دیابتی اغلب منجر به زجر تنفسی می‌شود که ممکن است با بیماری غشاء هیالن اشتباه شود (۴۷). پاتوژنز آن مشخص نیست با این وجود مشخص شده است که با کنترل ضعیف وضعیت متابولیک مادر مرتبط است (۴۷). شواهدی وجود دارد مبنی بر این که میوکارد جنینی به‌ویژه نسبت به انسولین طی بارداری حساس بوده و همچنین میوکارد سرشار از گیرنده انسولین است (۴۷). تصور می‌شود که هیپرتروفی قلبی ناشی از هیپرانسولینمی جنینی است که باعث افزایش ساخته شدن و رسوب چربی و گلیکوژن در سلول‌های میوکارد می‌شود (۶۱). این عارضه در مادران با کنترل ضعیف قند طی بارداری بیشتر احتمال دارد که روی دهد (۶۷).

اخیراً نشان داده شده است که سطوح IGF1 (Insulin Like Growth Factor 1) که در جریان بارداری‌های

دیابتی کمتر کنترل شده افزایش می‌یابد در میان نوزادان مبتلا به هیپرتروفی دیواره‌ای غیر قرینه نیز افزایش قابل توجهی دارد. از آنجایی که IGF1 نمی‌تواند از جفت عبور کند، می‌تواند اثر خود را از طریق اتصال به گیرنده IGF1 روی جفت اعمال نماید (۶۸). در ضمن پیتید ناتیوریتیک β که یک نشانگر نارسایی احتقانی قلبی است، در نوزادانی که مادران آن‌ها طی سه ماهه سوم بارداری کنترل قند ضعیفی داشته‌اند، افزایش یافته است (۴۷). افزایش توده عضلانی قلبی در جنین‌های مادران دیابتی دارای کنترل خوب ($HbA1C=7.5\%$) نیز رخ می‌دهد (۶۹).

بیشتر شیرخواران اغلب بدون علامت هستند اما ۵ تا ۱۰٪ آن‌ها زجر تنفسی با علائم خروجی قلب ضعیف یا نارسایی قلبی دارند. گرافی قفسه سینه ممکن است نشان‌دهنده بزرگی قلب باشد و هیپرتروفی به بهترین شکلی توسط اکوکاردیوگرافی قابل شناسایی می‌باشد. کاردیومیوپاتی گذرا است و با طبیعی شدن غلظت انسولین پلاسما برطرف می‌شود. نوزادان علامت‌دار به‌طور عمده با درمان حمایتی طی ۲ تا ۳ هفته بهبود می‌یابند و یافته‌های اکوکاردیوگرافی طی ۶ تا ۱۲ ماه برطرف می‌شود (۶۷ و ۷۰).

تشخیص‌های افتراقی اختلال عملکرد میوکاردی که ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی نوزاد است عبارت‌اند از: کاردیومیوپاتی متعاقب خفگی، فیبروالاستوز اندوکار، میوکاردیت، بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن قلب و شریان کرونری چپ انحرافی مسدودکننده شریان ریوی.

نتیجه‌گیری: در بارداری‌های عارضه دار شده با دیابت مادر، عوارض متعددی بر روی جنین و مادر محتمل است که با کنترل مناسب قند خون پیش از بارداری، در تمام طول بارداری و حتی حین زایمان، می‌توان از وقوع آن‌ها پیشگیری نمود. هرچند برخی از عوارض دیابت بر روی جنین پایدار هستند، اما بسیاری از آن‌ها با مراقبت‌های دقیق پس از تولد قابل کنترل و درمان می‌باشند.

References

1. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008; 31:899-904.
2. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med*. 1994; 45:245-60.
3. Pinter E, Reece EA, Leraneth CZ, Garcia-Segura M, Hobbins JC, Mahoney MJ, Naftolin F. Arachidonic acid prevents hyperglycemia-associated yolk sac damage and embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(4):691-702.
4. Obenshain S, Adam PAJ, King KC, Teramo K, Raivio KO, Räihä N, et al. Human Fetal Insulin Response to Sustained Maternal Hyperglycemia. *N Engl J Med*. 1970; 283:566-70.
5. Adam PA, Teramo K, Raiha N, Gitlin D, Schwartz R. Human fetal insulin metabolism early in gestation: response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes*. 1969; 18(6), 409-16.
6. Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res*. 1982; 16:653-8.
7. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Garcia JF, Cavalieri RL, Piasecki GJ, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1986; 20:15-19.
8. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 1990; 33:378-83.
9. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost*. 2004; 92:729-33.
10. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann*. 1996; 25:215-22.
11. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics*. 1980; 66:417-9.
12. Cederberg J, Eriksson UJ. Antioxidative treatment of pregnant diabetic rats diminishes embryonic dysmorphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(7):498-505.
13. El-Bassiouni EA, Helmy MH, Abou Rawash N, El-Zoghby SM, Kamel MA, Abou Raya AN. Embryopathy in experimental diabetic gestation: assessment of PGE2 level, gene expression of cyclooxygenases and apoptosis. *Br J Biomed Sci*. 2005;62(4):161-5.
14. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51:619-37.
15. Kitzmiller JL. Sweet success with diabetes. The development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. *Diabetes Care*. 1993; 16 Suppl 3:107-21.
16. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res*. 1985; 19:253-67.
17. Gewolb IH, O'Brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Exp Lung Res*. 1997; 23:245-55.
18. Gewolb IH. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res*. 1996; 22:201-11.
19. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152:249-54.
20. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14:111-8.
21. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2006; 108:644-50.
22. Aucott SW, Williams TG, Hertz RH, Kalhan SC. Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol*. 1994; 31:126-9.
23. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:586-90.
24. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990; 85:1-9.
25. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-

- term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1194-9.
26. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1981; 28;304(22):1331-4.
 27. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ*. 2002; 30;325(7375):1275-6.
 28. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 1996; 10:294-301.
 29. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003; 89:1217-20.
 30. Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD. Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics*. 1989; 84:658-65.
 31. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:2343-6.
 32. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2011; 34:1145-9.
 33. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36:3543-8.
 34. Ahlsson F, Lundgren M, Tuvemo T, Gustafsson J, Haglund B. Gestational diabetes and offspring body disproportion. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):89-93.
 35. Keller JD, López-Zeno JA, Dooley SL, Socol ML. Shoulder dystocia and birth trauma in gestational diabetes: a five-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 1):928-30.
 36. Mimouni F, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury J, Siddiqi TA. Birth trauma in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am J Perinatol*. 1992;9(3):205-8.
 37. Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE, Phelps RL, Depp R, Freinkel N. Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant diabetic women. *JAMA*. 1980; 20;243(23):2405-8.
 38. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr*. 1993; 122:115-9.
 39. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 1998; 7:292-5.
 40. 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 mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(6):672.e1-4.
 41. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 2:B142-9.
 42. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000; 49 (12):2208-11.
 43. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):476-80.
 44. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):536-40.
 45. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia in the average-weight infant. *Obstet Gynecol*. 1986; 67:614.
 46. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. *Obstet Gynecol*. 1998; 92:507-13.
 47. Gleason CA, Devaskar SU. Avery's disease of the newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
 48. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr*. 1988; 113(2):345-53.
 49. O W, Omori K, Emmanouilides GC, Phelps DL. Placenta to lamb fetus transfusion in utero during acute hypoxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1975; 122(3):316-22.
 50. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011; 128(4):e848-55.

51. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*. 2002; 26(3):206-9.
52. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):641-50.
53. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 2:B79-84.
54. Pinter E, Peyman JA, Snow K, Jamieson JD, Warshaw JB. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na⁺,K⁺-ATPase expression. *J Clin Invest*. 1991; 87(3):821-30.
55. Alam M, Raza SJ, Sherali AR, Akhtar AS. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16(3):212-5.
56. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal I-Peri natal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 9th ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2011.
57. Cowett RM, Susa JB, Giletti B, Oh W, Schwartz R. Glucose kinetics in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146(7):781-6.
58. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1977; 296(7):375-6.
59. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol*. 1994; 83(6):918-22.
60. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen IW. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr*. 1976; 89(1):115-9.
61. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996; 23(1):221-41.
62. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest*. 1979; 64(5):1238-44.
63. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, et al. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magn Res*. 2003; 16(2):127-30.
64. Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, Hedlund BE, Faassen AE, Schmidt RL, et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr*. 1990; 117(3):455-61.
65. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*. 2007; 28(11):1319-25.
66. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol*. 1992; 79(1):51-4.
67. Mace S, Hirschfield SS, Riggs T, Fanaroff AA, Merkatz IR. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1979; 95(6):1013-9.
68. Hayati AR, Cheah FC, Tan AE, Tan GC. Insulin-like growth factor-1 receptor expression in the placenta of diabetic and normal pregnancies. *Early Hum Dev*. 2007;83(1):41-6.
69. Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr*. 1991; 118(1):103-7.
70. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1979; 95(6):1020-5.

سؤالات

- ۱- همه اقدامات ذیل ممکن است موجب کاهش عوارض امبریوپاتی ناشی از گلوکز در دیابت شود به جز؟
 - الف) کنترل دقیق قند خون
 - ب) محرک‌های سنتز پروستاگلندین
 - ج) افزودن آنتی‌اکسیدان به رژیم غذایی
 - د) هیچ کدام
- ۲- کدام یک از عوارض هایپرگلیسمی بر جنین است؟
 - الف) مهار اریثروپوئز
 - ب) آنمی
 - ج) مهار ترشح کاتکول‌آمین‌ها
 - د) هیپرتروفی قلب
- ۳- هیپرانسولینمی چه اثراتی بر قلب و ریه دارد؟
 - الف) تحریک ساخته شدن سورفاکتانت
 - ب) سندروم زجر تنفسی نوزادان
 - ج) کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک
 - د) ب و ج
- ۴- رشد کدام ارگان وابسته به انسولین نیست و لذا در نوزادان مادران دیابتی، بزرگ نمی‌شود؟
 - الف) کبد
 - ب) مغز
 - ج) عضلات اسکلتی
 - د) چربی زیرجلدی
- ۵- چه زمانی، مناسب‌ترین زمان برای شروع برنامه‌های دقیق کنترل قند خون در مادران باردار برای پیشگیری از عوارض دیابت است؟
 - الف) پیش از بارداری و لانه‌گزینی
 - ب) پایان سه ماهه اول
 - ج) پایان سه ماهه دوم
 - د) بلافاصله پس از تولد
- ۶- بدشکلی‌های مادرزادی در نوزادان مادران دیابتی در چه سنی از بارداری رخ می‌دهند؟
 - الف) قبل از ۷ هفتگی
 - ب) بعد از ۱۴ هفتگی
 - ج) بعد از ۲۸ هفتگی
 - د) بعد از ۳۲ هفتگی

۷- شایع‌ترین نقایص ساختمانی نوزادان مادران دیابتی کدام است؟

الف) نقایص قلبی

ب) نقایص لوله عصبی

ج) نقایص سیستم ادراری

د) همه موارد

۸- کدام یک از اختلالات متابولیک در نوزادان مادران دیابتی نیست؟

الف) هیپوکلسمی

ب) هیپومنیزیمی

ج) هیپوناترمی

د) هیپوگلیسمی

۹- نوزاد ترم از مادر دیابتی به علت دیسترس تنفسی بستری شده است، با توجه به عدم بهبودی و سابقه بیمار،

اکوکاردیوگرافی نوزاد انجام می‌شود، کدام یک از موارد زیر در مورد علائم و پیش‌آگهی نوزاد صحیح است؟

الف) به نظر می‌رسد میوکارد جنین به مقادیر افزایش یافته انسولین، حساس است.

ب) اکوکاردیوگرافی برای یافتن مشکلات قلبی این نوزادان، قابل اعتماد نیست.

ج) در صورت وجود، کاردیومیوپاتی دائمی و مادام‌العمر است.

د) یافته‌های اکوکاردیوگرافی حداقل تا ۳ سال باقی می‌ماند.

۱۰- نوزاد مادر دیابتی که دچار تشنج شده است، در بررسی‌ها هیپوکلسمی دارد، علی‌رغم دریافت دوز کافی از کلسیم،

سطح کلسیم خون وی افزایش نمی‌یابد، چه اقدام دیگری لازم است انجام شود؟

الف) اندازه‌گیری سطح ویتامین D و درمان آن

ب) اندازه‌گیری سطح فسفر و درمان آن

ج) اندازه‌گیری سطح منیزیم و درمان آن

د) اندازه‌گیری سطح سدیم و درمان آن