Study of myocardial affection in infants of diabetic mothers

Thesis submitted for partial fulfillment of
MS degree in Pediatrics

Presented by

Phoebe Nabil Ibrahim Bishara
M.B.B.Ch
Faculty of Medicine, Zagazig University

Supervised by

Prof. Dr. Ola Abd Elaziz Elmasry
Assistant Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Prof. Dr. Maha Hassan Mohamed
Assistant Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Waleed Mohamed Elguindy
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2010

Acknowledgment

First of all, thanks to ***GOD*** the most merciful for guiding me and giving me the strength to complete this work the way it is.

It is a pleasure to express my deepest thanks and profound respect to my honored ***professor, Dr. Ola Abdelaziz Elmasry,*** Assistant Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her continuous encouragement and valuable supervision and guidance throughout this work.

Also, I wish to express my deep gratitude to ***professor, Dr. Maha Hassan Mohamed,*** Assistant Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her kind support, help and careful supervision. I wish to be able one day to return to her a part of what she had offered to me.

I am also deeply grateful and would like to express my sincere thanks and gratitude to ***Dr. Waleed Mohamed Elguindy,*** Lecturer of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his great help and support and his continuous guidance, correction and explanation.

I am grateful to ***professor, Dr. Soha Raouf Youssef,*** Assistant Professor of Hematology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for performing the laboratory part of this thesis. I also want to thank her for her invaluable help and the assistance and encouragement she offered me throughout this thesis.

Also, I would like to thank my patients and their families for their cooperation without which this work would have never been accomplished.

Phoebe Nabil Ibrahim Bishara

Dedication

This work is affectionately dedicated to my father, my mother, *Halma*, my sisters (*Lydia* and *Lillian*), and my niece *Catherine*.

CONTENTS

Page

List of Abbreviations ----------I

List of Tables ----------V

List of Figures ---------- VIII

Introduction and Aim of the Work ----------1

Review of Literature ----------5

- **Infant of diabetic mother**----------5
- **Cardiomyopathy** ---------- 32
- **Biochemical markers of myocardial injury** ---------- 45
- **Cardiac Troponin-** ---------- 55
- **Echocardiography**---------- 80

Patients and Methods ----------107

Results ----------123

Discussion ----------162

Summary ----------187

Conclusion ----------193

Recommendations ---------- 194

References ---------- 195

Arabic Summary ----------

الملخص العربى

يعتبرالطفل المولود للأم المصابة بمرض البول السكرى هو أقدم مثال لمرض أيضى يمكن تواجده فى حديثى الولادة كنتيجة ثانوية لمرض عند الأم. ومن وجهة النظر التطورية, يعتبر حديثى الولادة الطبيعى مرحلة إنتقالية لتوازن الجلوكوز.

يزداد معدل الوفاة والمرض فيما حول الولادة فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى.

ضعف عضله القلب عبارة عن مرض فى عضلة القلب يؤدى إلى فشل فى وظائف القلب. يعتقد ان تضخم عضله القلب فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى ما هو إلا إنعكاس لزيادة الإنسولين فى دم الأم فى نهايه الحمل. فهو يتميز بكبر حجم القلب وتضخم غير متناسق بين الجدار الفاصل بين البطينين و الجدار الخارجى للبطينين.

الهدف من هذه الدراسة تقييم أثر مرض البول السكرى ومدى إنضباطه أثناء الحمل على عضلة القلب فى حديثى الولادة بواسطة الموجات فوق الصوتية على القلب والمؤشرات المعملية.

اجريت الدراسة على30 طفل مولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى (14 ذكر, 16 أنثى),متوسط عمرهم الجنينى 37.5 أسبوع, و متوسط أوزانهم 3.49 كجم. و20 طفل أصحاء كمجموعة ضابطة (9 ذكور, 11 أنثى), ,متوسط عمرهم الجنينى 38.33 أسبوع, و متوسط أوزانهم 2.97 كجم.

خضع هؤلاء الأطفال أثناء الدراسة إلى دراسة التاريخ المرضى, الفحص الإكلينيكى, الفحوصات المعملية الأتيه (عينة دم وريدية للأطفال لتحليل نسبة الجلوكوز, "سى" ببتيد, الهيموجلوبين المتسكر, وتروبونين القلب "آى"), رسم قلب كهربائى للطفل, و موجات فوق صوتية قلبية للطفل.

وجد أن العمر الجنينى أقل فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى, بالرغم من زيادة الوزن والطول وأعمار أمهاتهم وذلك بالنسبة لحديثى الولادة الأصحاء كمجموعة ضابطة.

يزداد الهيموجلوبين المتسكر و "سى" ببتيد بينما يقل نسبة الجلوكوز فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى بالنسبة لحديثى الولادة الأصحاء كمجموعة ضابطة.

لا يوجد إختلاف فى رسم القلب الكهربائى بين حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى و حديثى الولادة الأصحاء كمجموعة ضابطة.

واثبتت نتائج استخدام جهاز الموجات فوق الصوتيه القلبيه لحديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى أنه يوجد زيادة فى سمك الجدار الفاصل بين البطينين و الجدار الخارجى الخلفى للبطين الأيسر, وأيضا وجد زيادة فى كتلة البطين الأيسربالنسبة لحديثى الولادة الاصحاء كمجموعه ضابطة.

لا يوجد إختلاف بين حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى ما قبل الحمل و حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى أثناء الحمل إعتبارا للفحوصات المعملية و الموجات فوق الصوتية القلبية.

يقل الهيموجلوبين المتسكر فى حديثى الولادة المولودين للأمهات المصابات بمرض البول السكرى المنضبط عن حديثى الولادة المولودين للأمهات المصابات بمرض البول السكرى الغير منضبط.

أثناء المتابعة الأولية, 9 حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى ,يعانون من تضخم فى عضله القلب ولا يصاحبه إنسداد, يعانون من تضخم فى فى سمك الجدار الفاصل بين البطينين, 1 منهم فقط يعانى من زيادة فى سمك الجدار الفاصل بين البطينين و الجدار الخارجى الخلفى للبطين الأيسر.

أما بالنسبه لحديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى وتعاني من تضخم عضله القلب, و حديثى الولادة المولودين لامهات مصابات بمرض البول السكرى ولا تعاني من تضخم عضله القلب فلا يوجد إختلاف بينهم إعتبارا للفحوصات المعملية. بالرغم من الزيادة فى سمك الجدار الفاصل بين البطينين فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى وتعاني من تضخم عضله القلب.

تم متابعة 9 حديثى الولادة عند شهر حتى 4 شهور. وجد 2منهم يعانون زيادة فى تضخم عضله القلب ولكن بدون إنسداد, وقد تم شفائهم عند عمر 8 12 شهر, و اخر قد قل التضخم فى عضله القلب, وأن تضخم عضله القلب زال تماما فى 2 اخرين.

يزداد سمك الجدار الخارجى الخلفى للبطين الأيسر فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى أثناء المتابعه عن القياس الاولى. وكذلك فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى وتعاني من تضخم عضله القلب.

يزداد "سى" ببتيد فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى أثناء المتابعه عن القياس الاولى. وكذلك فى حديثى الولادة

المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى وتعاني من تضخم عضلة القلب.

وقد اثبتت الدراسة أهمية عمل الموجات فوق الصوتيه القلبيه لحديثى الولادة المولودين لامهات مصابات بمرض البول السكرى كفحص أولى و أثناء المتابعة.

وتوصى الدراسة بالفحص الإكلينيكى و المعملى و عمل موجات فوق صوتيه قلبيه لحديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى.

كما توصى الدراسة بعمل موجات فوق صوتية قلبية لأجنة الامهات المصابات بمرض البول السكرى أثناء الحمل.

دراسة مدى تأثر عضلة القلب فى حديثى الولادة المولودين لأمهات مصابات بمرض البول السكرى

رسالة توطئة للحصول على درجة الماجستير فى طب الأطفال

مقدمة من الطبيبة

فيبى نبيـــل إبراهيم بشـــــارة

بكالوريوس الطب والجراحة جامعة الزقازيق

تحت إشراف

الأستاذة الدكتورة/ علا عبد العزيز المصـرى

أستـــاذ مساعد طـب الأطفـــال

كلية الطـب جـــامعة عين شمس

الأستاذة الدكتورة/ مها حسن محمد

أستـــاذ مساعد طـب الأطفـــال

كلية الطـــب جـــامعة عين شمس

الدكتور/ وليد محمد الجندى

مدرس طب الأطفال

كلية الطب جـــامعة عين شمس

كليةالطب

جامعة عين شمس

2010

Study of myocardial affection in infants of diabetic mothers

Thesis submitted for partial fulfillment of
MS degree in Pediatrics

Presented by
Phoebe Nabil Ibrahim Bishara
M.B.B.Ch
Faculty of Medicine, Zagazig University

Supervised by
Dr. Ola Abd Elaziz Elmasry
Assistant Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Maha Hassan Mohamed
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Waleed Mohamed Elguindy
Lecturer Of Pediatrics
Faculty of medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2008

Introduction

Diabetes has long been associated with maternal and perinatal morbidity and mortality. Before the discovery of insulin in 1921, diabetic women rarely reached reproductive age or survived pregnancy. In fact, pregnancy termination was recommended routinely for pregnant diabetic patients because of high mortality rates [**Potter and Kichlaghter, 2006**].

It affects up to 7% of the pregnant population [**Russell et al., 2008**]. The perinatal outcome is related to the onset and duration of glucose intolerance and to the severity of the disease [**Riskin,and Gracia-Prats,2008**].

Infants of the diabetic mothers (IDM) are the premier metabolic example of morbidity that may exist in the neonate secondary to maternal disease [diabetes]. From a developmental standpoint, the normal neonate is in a transitional state of glucose homeostasis [**Cowett R.M, 2004**].

These infants may be macrosomic (>4kg, 8Ib 13 ounces, or >90 percent).They may have congenital anomalies with incidence two to three times higher than normal population. Heart disease can occur, and the most common type is either congestive or hypertrophic cardiomyopathy.

Congestive cardiomyopathy has recently been related to a form of subaortic stenosis similar to idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in adults. It can lead to symptomatic congestive heart failure. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with poorly controlled diabetes in the mother and hypoglycemia in the infant. Hypertrophy can occur in the intraventricular septum and/or the walls of the right and left ventricles. Septal hypertrophy can lead to respiratory distress. The respiratory symptoms can take two to four weeks to resolve. Resolution of the hypertrophy can take up to one year. Resolution of this form of cardiomyopathy can also take months [**Mrozek, 2006].**

Recently, cardiac troponin-I and T have emerged as biochemical markers for the detection of myocardial cell damage, largely replacing measurements of creatine kinase and its MB fraction in children. In particular, cardiac troponin-I is established as a marker with high specificity for cardiac injury [**Oran et al., 2003].**

Cardiac troponins are protein components of the troponin-tropomyosin complex in myocardium. The complex consists of troponin C, troponin I (cTnI), troponin T (cTnT) and tropomyosin. Since troponins do not occur in extracellular space, their appearance in serum is a sensitive and specific marker of myocardium damage. Unlike troponin C, myoglobin, creatine kinase myocardial b isoenzyme (CK-MB), both cardiac troponins: cTnT and cTnI are present only in myocardium and not in other tissues. Troponins appear in blood in 2 to 4 hours after insult, peak in about 12 hours, and then remain elevated for 7–10 days [**Tarkowska, 2006**].

Cardiac troponin-I in the serum may have clinical utility as biochemical marker of myocytic injury in infants of diabetic mothers **[Oran et al., 2003].**

AIM OF THE WORK

The aim of this study is to evaluate the effect of maternal diabetes mellitus during pregnancy on myocardial cells in the neonate by echocardiography and laboratory markers of myocardial injury and their relationship to the degree of maternal diabetic control.

METHODS

The present study will include 45full term neonates. The study will be conducted in neonatal intensive care units (NICU) Ain Shams University Hospital.

The included neonates will be divided into:

Group A:

It includes 30 Full term infants born to diabetic mothers in the first week of life.

Inclusion criteria:

1- Full term neonate (Gestional age>37weeks)

2- Infants of pre-gestational or gestational diabetic mothers.

Group B:

It includes 15 Full term neonates with age and sex matched neonates born to non diabetic mothers, apparently healthy serving as control group.

Inclusion criteria:

1- Full term neonate (Gestional age>37weeks).

2- Infants of non-diabetic mothers.

Exclusion criteria:

1- Preterm newborns.

2- Inborn errors of metabolism.

3- Newborns with sepsis.

4- Chromosomal aberrations.

5- Congenital anomalies.

6- Congenital heart diseases.

All the newborns included in the study will be subjected to the following:

1-Comprehensive history taking including:

Antenatal history:

Maternal age, maternal diseases, duration of D.M, maternal diabetic control, maternal infection (STORCH), maternal medication during pregnancy, and last menstrual period.

Natal history:

Gestational age, neonatal sex and mode of delivery, any resuscitation data, and Apgar score at 1 and 5 minutes.

Postnatal history:

Respiratory distress, cyanosis, fever, activity, suckling, and meconium passage.

Family history:

Consanguinity, congenital anomalies, previous abortion, sibling death and stillbirth, macrosomic infants, and myocardial affection.

2-Thorough Clinical examination for the neonates:

-Assessment of gestational age through analysis of maternal dates, and Expanded Ballard scores.

-Vital data as temperature, heart rate and respiratory rate.

-Complete examination including cardiac, chest, abdominal and neurological.

-Signs of respiratory distress (working alae nasi, tachypnea, grunting, intercostals and subcostal retractions, and cyanosis), and signs of heart failure.

3-Anthropometric measurement:

Birth weight, and length, and head circumference.

4- Laboratory investigations:

Venous blood sample from each newborn for analysis:

1- Blood glucose.

2- C-peptide.

3- Glycosylated haemoglobin.

4- Troponin-I (ELISA).

5- Electrocardiography (ECG).

6-Echocardiography:

Initial assessment, and whenever feasible, a complete follow up study will be performed at one month of age.

7- Statistical analysis:

All data will be tabulated and analyzed using the appropriate statistical methods.

References

Cowelt R.M (2004): Concepts of neonatal care of the infants of the diabetic mother. Italy J Pediatr; 30:25-31.

Mrozek J (2006): Care of the Infant of the Diabetic Mother. Available at: www.ingreinsurance.com/pubs/group/rosebud/200608InfantofDiabeticMother.

Oran B, Cam L, Baspinar O, Tamer B, Reisli I, Peru H, Karaaslan S, et al. (2003): Cardiac troponin-I in the serum of infants of diabetic mothers. Cardiol Young; 13:248-252.

.

Potter CF and Kicklighter SD (2006): Infants of diabetic mothers. Available at: www.emedicine./ped/topic845.htm

Riskin A, Gracia-Prats J.A (2008): Infant of adiabetic mother. Available at: www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~Z9HqUTOGv8ON8K

Russell N.E, Holloway P, Quinn S, Foley M, Kelehan P and Mcauliffe F.M (2008): Cardiomyopathy and Cardiomegaly in stillborn infants of Diabetic Mothers. Pediatric D Path; 11:10-14.

Tarkowska A, Furmaga-Jablonska W (2006):Review on the diagnostic role of cardiac troponins in pediatrics. Annales Univer Mariae Curie- Sklod Lublin- Polonia; 61:1049-1051.