

Presidente

Roberto Cinelli
(Napoli)

Vicepresidente

Gaetano Di Manso
(Benevento)

Consiglieri

Maria Grazia Corbo
(Salerno)

Francesco Crispino
(Caserta)

Massimiliano De
Vivo
(Napoli)

Sabino Moschella
(Avellino)

Angela Umbaldo
(Napoli)

**Rappresentante
dell'area
infermieristica**

Michela Di Biase

Iolanda Fusco

Pamela Muoio



SIN
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEONATOLOGIA

PILLOLE DI NEONATOLOGIA: L' IPOGLICEMIA NEONATALE

Direttivo SIN Campania

A cura di: L. Ferrante e M. De Vivo

Definizione

-Non c'è ancora un consenso sul **QUANDO** screenare i neonati a rischio.

-Non c'è ancora un consenso sul valore di glicemia per **l'inizio della terapia in neonati asintomatici**.

-I valori di glicemia utilizzati in letteratura per definire l'ipoglicemia neonatale **non si basano su consistenti evidenze scientifiche**.

-Quanto riportato in questo riassunto ha, quindi, valore orientativo, visto il basso livello di evidenze scientifiche; appare, tuttavia, auspicabile un **atteggiamento prudentiale** nella gestione dell'ipoglicemia neonatale, visti i potenziali danni descritti in letteratura, soprattutto nelle classi di neonati a rischio.

Dalla letteratura...

AAP 2011 vs PES 2015

Timeline	0-4 hours	4-24hours	24-48 hours	>48 hours
AAP	AAP: asymptomatic screened neonate- in first 4 hours, maintain blood glucose >40mg/dL prior to feeding. Between 4-24 hours, maintain blood glucose >45 mg/dL. If symptomatic- treat if blood glucose is <40mg/dL			
PES	PES (first 48 hours): Maintain blood glucose > 50mg/dL. Infants who are unable to maintain a blood glucose level >50 mg/dL in the first 48 hours of life may be at risk for a disorder causing persistent hypoglycemia.			PES (After 48 hours): A blood glucose >60mg/dL is recommended by the PES AFTER 48 hours of life. Infants at risk of having a persistent hypoglycemia syndrome are recommended by the PES to have a fast challenge of 6-8 hours with maintenance of blood glucose >70mg/dL.

Il valore soglia più studiato in letteratura è 47 mg/dl (Neonatology 2019)

Un recente trial multicentrico randomizzato pubblicato sul NEJM analizza due differenti valori limite di glucosio, <36 mg/dl e <47 mg/dl, in 689 neonati sani di E.G. ≥ 35 e peso ≥ 2000 gr, non dimostrando differenze significative nell'outcome neurologico a 18 mesi per le due classi di valori.

Soglie Operative per l'Ipoglicemia Neonatale

(Necessarie per stabilire limiti di intervento, in assenza di una definizione univoca di ipoglicemia neonatale)

Alla luce dei più recenti aggiornamenti della letteratura internazionale e dell'opportunità di mantenere un approccio prudentiale, soprattutto nelle classi di neonati a rischio, appare ancora valida, quindi, la seguente definizione operativa di Ipoglicemia Neonatale:

- VALORE SOGLIA OPERATIVO (pre-prandiale):

0-48h <45 mg/dl (<50 mg/dl, se sintomi)

>48h attenzione valori <60 mg/dl

(soprattutto nei neonati sintomatici, a rischio oppure trattati)

N.B. Il GOLD STANDARD è il test enzimatico praticato su plasma in «tempo reale»

(motivi: tendenza del glucostix su sangue intero a sottostimare la glicemia plasmatica mediamente del 10-18%; limiti: riduzione dei valori di 7-9 mg/dl per ogni 30' di ritardo nell'esecuzione del test in laboratorio)

Patogenesi

La riduzione dei valori di glucosio nel sangue dopo la nascita sembra essere essenziale per stimolare i fisiologici processi metabolici del neonato:

- produzione di glucosio attraverso la **gluconeogenesi** e **glicogenolisi**
- accelerare **il metabolismo dei grassi**
- Stimolare **l'appetito**

Interessante sapere che...

I neonati a termine allattati al seno raggiungono valori glicemici più bassi ma hanno una più alta concentrazione plasmatica di corpi chetonici rispetto agli allattati con formula

maggiore tolleranza a livelli di glucosio più bassi senza manifestazioni cliniche o sequele neurologiche

Chi è a rischio?

- ✓ Neonati con sintomi di ipoglicemia
- ✓ Pretermine o Post-termine
- ✓ LGA
- ✓ Figli di madre diabetica
- ✓ Stress perinatale
 - a. Asfissia perinatale/tc d'emergenza per cause neonatali
 - b. IUGR/SGA
 - c. SAM/eritroblastosi/policitemia/ipotermia
- ✓ Storia familiare di ipoglicemia
- ✓ Sindromi genetiche (Beckwith-Wiedemann) o presenza di malformazioni suggestive (anomalie della linea mediana, micropene)



LETARGIA O IRRITABILITA'
IPOTONIA
CONVULSIONI
TREMORI
APNEA
TACHIPNEA
CRISI DI CIANOSI
IPOTERMIA
DIFFICOLTA' AD
ALIMENTARSI



Come misurare la glicemia... in futuro

Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Molti studi hanno recentemente mostrato valori di glicemia sovrapponibili con le misurazioni attraverso glucostix

Alsaleem et al. 2019.

Riduzione del dolore procedurale associato alla misurazione capillare bedside

Necessari studi randomizzati per introdurre i device nella pratica clinica

Prevenzione nei neonati sani o asintomatici a rischio

- GARANTIRE OMEOSTASI TERMICA
- ALIMENTAZIONE PRECOCE
- FAVORIRE SKIN TO SKIN
- PASTO SUPPLEMENTARE: LATTE MATERNO, LATTE MATERNO SPREMUTO, LATTE FORMULATO

Perché il latte?

il galattosio stimola la gluconeogenesi

I lipidi favoriscono la chetogenesi tramite la beta ossidazione degli acidi grassi

Gli aminoacidi vengono utilizzati per la gluconeogenesi. Quanto? **3-10 ml/Kg**

- **IN ALTERNATIVA, DESTROSIO 40% 0,5 ml/kg** (*anche in combinazione con il latte*) **Controlli fino a glicemia pre-prandiale >60 mg/dl per 24 h**

Raccomandazioni operative

Neonato asintomatico a rischio di ipoglicemia

Alimentalo entro 1 ora dalla nascita

Misurare almeno una glicemia nelle prime 2h → **soglia <45mg/dl (<48h)**



Rialimentalo (LM o LF 3-10ml/kg) o utilizza destrosio in gel al 40%
massaggiato nella mucosa buccale (200 mg/kg ossia 0,5 ml/kg)



Ipoglicemia risolta?

NO

GLUCOSIO EV

SI

controlli glicemia fino a raggiungere
valori preprandiali >60 mg/dl per 24 h

Raccomandazioni operative

Neonato asintomatico con ipoglicemia, nonostante apporto orale di glucosio (LM o LF o Destrosio al 40%) → glucosio EV

INFUSIONE EV DI GLUCOSIO:

Si può valutare bolo: 2 ml/Kg glucosio al 10% (200 mg/Kg), ma considerare poi apporto più alto raccomandato per classe di età gestazionale

Infusione continua : apporto minimo di 4-6 mg/Kg/min in neonati a termine

6-8 mg/kg/min in neonati pretermine

- L'apporto può essere aumentato del 20 % ogni 1-3 ore se la glicemia rimane bassa
- Se glicemia preprandiale > 60 mg/dl e apporto di glucosio Invariato per 12 ore si può ridurre l'apporto ev del 20% ogni 6 ore
- l'infusione può essere sospesa in presenza di apporti ev di glucosio < 4 gr/Kg/die con valori stabili di glicemia per 24h (pre-prandiali almeno >60mg/dl)

Raccomandazioni operative

Neonato sintomatico soglia <50 mg/dl (<48 h) → glucosio EV

INFUSIONE EV DI GLUCOSIO:

Bolo: 2 ml/Kg glucosio al 10% (200 mg/Kg)

Infusione continua di glucosio : apporto iniziale consigliato 6-8 mg/kg/min

- L'apporto può essere aumentato del 20 % ogni 1-3 ore se la glicemia rimane bassa
- Se glicemia preprandiale > 60 mg/dl e apporto di glucosio Invariato per 12 ore si può ridurre l'apporto ev del 20% ogni 6 ore
- l'infusione può essere sospesa in presenza di apporti ev di glucosio < 4 gr/Kg/die con valori stabili di glicemia per 24h (pre-prandiali almeno >60 mg/dl)

Monitoraggio nel tempo

- Se il neonato è sintomatico misurare sempre la glicemia.
- Nei neonati asintomatici, ma a rischio di ipoglicemia, lo screening dovrebbe essere iniziato dopo che il neonato si è attaccato al seno (o ha ricevuto latte formulato precocemente) e continuato prima delle poppate per le prime 24 ore.
- Nei neonati che hanno presentato ipoglicemia, il monitoraggio va continuato prima delle poppate fino a che i livelli di glicemia pre-prandiale non si mantengono **> 60 mg/dl per 24 ore**

Alsalem 2019

Ipoglicemia neonatale persistente

Quando sospettarla?

Bassi livelli di glicemia nonostante apporto >10 mg/kg/min dopo le 48 ore di vita

Pregresso episodio di ipoglicemia severa (es. sintomatico)

Sospetto di forme sindromiche (anomalie della linea mediana, micropene)

CAUSE

IPERINSULINISMO TRANSITORIO (SGA, figlio madre diabetica, asfissia)

IPERINSULINISMO CONGENITO (Iperplasia cell. Langherans, BWS, Sotos)

CARENZA ATTIVITA' ANTI-INSULINICA (deficit GH, Ipoplasia surrenale congenita)

ERRORI CONGENITI METABOLISMO (glicogenosi, galattosemia, IEF, acidemie organiche)

Ipoglicemia neonatale persistente

Terapia (quando necessità di apporto di glucosio >12 mg/kg/min)

IDROCORTISONE riduce l'utilizzo del glucosio in periferia

10-15 mg/Kg/die in 2-3 dosi o infusione continua

Con valori stabili di glicemia ridurre 5 mg/Kg/die

GLUCAGONE stimola la glicogenolisi (rapido e transitorio)

richiede riserve di Glicogeno (nati a termine AGA)

terapia d'emergenza se glicemia < 20 mg/dl nonostante apporti massimali di glucosio ev.

DIAZOSSIDO inibisce la secrezione di insulina (di prima scelta nell'iperinsulinismo)

5 mg/Kg per os ogni 8 ore. La risposta si ha in genere dopo 48-72 h

Si ha risposta se la glicemia è stabilmente > 50 mg/dl per 5 giorni senza glucosio ev con normale regime alimentare

Bibliografia essenziale

- Thompson-Branch, A., & Havranek, T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review* (2017), 38(4), 147-157. doi:10.1542/pir.2016-0063
- Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal hypoglycemia: continuous glucose monitoring. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):204-208. doi: 10.1097/MOP.0000000000000592. PMID: 29346140; PMCID: PMC5882205.
- Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal Hypoglycemia: A Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019 Nov;58(13):1381-1386. doi: 10.1177/0009922819875540. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556318.
- van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijksman LM, van Veenendaal NR, van der Hulst FJPCM, Moonen RMJ, Zimmermann LJI, van 't Verlaat EP, van Dongen-van Baal M, Semmekrot BA, Stas HG, van Beek RHT, Vlietman JJ, Dijk PH, Termote JUM, de Jonge RCJ, de Mol AC, Huysman MWA, Kok JH, Offringa M, Boluyt N; HypoEXIT Study Group. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):534-544. doi: 10.1056/NEJMoal905593. PMID: 32023373.
- Edwards T, Harding JE. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2021 Jan 8;8:562251. doi: 10.3389/fped.2020.562251. PMID: 33489995; PMCID: PMC7820332.