



## **Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica**

### **Ipoglicemia in neonati a termine a rischio**

Mitanchez D, Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Beardsall K, Boardman J, Tin W

#### ***Chi beneficia dello standard***

Neonati a termine e genitori

#### ***Chi applica lo standard***

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

#### ***Dichiarazione dello standard***

Vengono adottate misure per identificare, prevenire e gestire l'ipoglicemia nei neonati a rischio di alterato adattamento metabolico, inclusi quelli con ritardo di crescita, diabete materno, asfissia, terapia materna con beta-bloccanti.

#### ***Razionale***

L'obiettivo è prevenire gli effetti avversi dell'ipoglicemia, riducendo al minimo la separazione non necessaria tra madre e neonato.

L'ipoglicemia nei neonati è associata al rischio di danno cerebrale e sequele neuroevolutive. (1) Alla nascita, l'interruzione del passaggio dei nutrienti dalla madre determina una riduzione del livello di glucosio nel plasma del neonato che, durante le prime due ore di vita, può scendere fino a 1.1-1.4 mmol/L (20-25 mg/dL); ciò è considerato parte del normale adattamento alla vita postnatale. (2,3) Molti neonati tollerano questi bassi valori iniziali di glicemia, nonostante il glucosio rappresenti il principale substrato energetico del cervello, poiché il loro cervello possiede la capacità di ossidare i corpi chetonici ed il lattato. Dopo le prime due ore di vita, la concentrazione di glucosio aumenta raggiungendo concentrazioni più stabili. Durante questo periodo, la produzione endogena di glucosio è promossa dalla glicogenolisi e dalla gluconeogenesi. Inoltre, l'aumento del metabolismo ossidativo degli acidi grassi contribuisce alla produzione dei corpi chetonici. Questo processo di transizione del metabolismo neonatale è influenzato da un incremento postnatale di ormoni e dalla rapida sintesi di fondamentali enzimi regolatori. (4)

Oltre che nelle categorie a rischio sopra elencate, alterazioni delle risposte adattative possono verificarsi nei neonati pretermine, in quelli con sepsi, con malattia emolitica e con alcuni errori congeniti del metabolismo. Possono inoltre verificarsi in neonati a termine con difetti congeniti che impediscono di attivare un'adeguata risposta controregolatoria metabolica ed endocrina, come l'iperinsulinismo. (5)

#### ***Benefici***

##### ***Benefici a breve termine***

- Riduzione dell'esposizione ad un'ipoglicemia potenzialmente dannosa dei neonati a rischio (6)
- Riduzione delle indagini e degli interventi non necessari (7)
- Riduzione della separazione tra madre e bambino (consensus)
- Incremento del tasso di diagnosi di patologie ipoglicemizzanti nei neonati, prima della dimissione (8)



### *Benefici a lungo termine*

- Miglioramento dell'outcome neurologico (consensus)

### *Componenti dello standard*

<b>Componente</b>	<b>Grado di evidenza</b>	<b>Indicatore di conformità allo standard</b>
<b>Per i genitori e la famiglia</b>		
1. I genitori sono informati dai professionisti sanitari sull'importanza di garantire un precoce apporto energetico e sul monitoraggio della glicemia. (9)	A (Qualità bassa) B (Qualità alta)	Materiale informativo per il paziente
<b>Per i professionisti sanitari</b>		
2. Una linea guida di reparto per l'identificazione, la prevenzione e la gestione dell'ipoglicemia è seguita da tutti i professionisti sanitari.	B (Qualità alta)	Linea guida
3. La formazione sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia è seguita da tutti i professionisti sanitari coinvolti.	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
4. I fattori di rischio per ipoglicemia vengono identificati alla nascita. (10)	A (Qualità moderata)	Cartelle cliniche, linea guida
5. Un'alimentazione precoce, entro un'ora, è iniziata. (11,12)	(Qualità alta)	Cartelle cliniche, linea guida
6. La stabilizzazione termica, preferibilmente mediante il contatto pelle a pelle, è perseguita (13)	A (Qualità moderata)	Cartelle cliniche, linea guida
7. La glicemia è misurata ad intervalli prestabiliti. (6)	A (Qualità moderata)	Cartelle cliniche, linea guida
8. La valutazione del benessere e la documentazione dell'alimentazione sono eseguite. (14)	B (Qualità alta)	Cartelle cliniche, linea guida
9. Il trattamento viene stabilito con un approccio basato su soglie di intervento. (15)	B (Qualità alta)	Cartelle cliniche, linea guida
<b>Per il reparto di neonatologia</b>		
10. Una linea guida di reparto basata su soglie di intervento, che utilizzi valori definiti da gruppi professionali, è disponibile in tutti reparti di ostetricia e neonatologia ed è regolarmente aggiornata (16)	A (Qualità bassa) B (Qualità alta)	Linea guida
<b>Per l'ospedale</b>		
11. La formazione sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia è garantita.	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione



12. Gli strumenti idonei per la misurazione immediata ed affidabile del glucosio ematico, sono disponibili. (17)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Report dell'audit
13. La formazione sulla conoscenza dei limiti degli strumenti utilizzati per il monitoraggio della glicemia è garantita. (17)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
Per il servizio sanitario		
14. Una linea guida nazionale basata su soglie di intervento, che utilizzi valori definiti da gruppi professionali, è disponibile e regolarmente aggiornata	B (Qualità alta)	Linea guida

### *Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza*

<b>Sviluppi futuri</b>	<b>Grado di evidenza</b>
Per i genitori e la famiglia N/A	
Per i professionisti sanitari N/A	
Per il reparto di neonatologia N/A	
Per l'ospedale N/A	
Per il servizio sanitario	
<ul style="list-style-type: none"><li>Dare priorità a studi scientifici che indaghino le alterazioni dell'adattamento metabolico oltre che le conseguenze a lungo termine dell'ipoglicemia, sia sintomatica che asintomatica.</li></ul>	B (Qualità moderata)

### *Per iniziare*

<b>Passi iniziali</b>
Per i genitori e la famiglia
<ul style="list-style-type: none"><li>I genitori sono informati verbalmente dai professionisti sanitari sull'importanza di garantire un precoce apporto energetico e sul monitoraggio della glicemia.</li></ul>
Per i professionisti sanitari
<ul style="list-style-type: none"><li>Partecipare alla formazione sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia.</li><li>Promuovere il contatto pelle a pelle precoce e l'allattamento al seno come standard di cura.</li></ul>
Per il reparto di neonatologia
<ul style="list-style-type: none"><li>Sviluppare ed attuare una linea guida di reparto sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia, basata su soglie di intervento, che utilizzi valori definiti da gruppi professionali.</li><li>Produrre materiale informativo per i genitori sull'importanza di garantire un precoce apporto energetico e sul monitoraggio della glicemia.</li></ul>
Per l'ospedale
<ul style="list-style-type: none"><li>Supportare i professionisti sanitari a partecipare alla formazione sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia.</li></ul>



#### Per il servizio sanitario

- Sviluppare ed attuare una linea guida nazionale sull'identificazione, prevenzione e gestione dell'ipoglicemia, basata su soglie di intervento, che utilizzi valori definiti da gruppi professionali.

#### Descrizione

##### Valori di glicemia per cui intervenire

- Attualmente non è noto a quali concentrazioni di glucosio e dopo quanto tempo si verifichino lesioni neurologiche nei neonati.
- I livelli di glicemia inferiori a 1.0 mmol/L (18 mg/dL), associati a quadri neurologici acuti, presentano il maggior rischio di lesioni cerebrali. (18–21)
- La tolleranza ai bassi livelli di glucosio varia probabilmente a seconda della capacità del neonato di produrre substrati alternativi. (22)

→ Necessità di implementare pratiche che prevengano il danno derivante da un'ipoglicemia non riconosciuta o non trattata, riducendo al minimo interventi e ricoveri non necessari nel reparto di neonatologia.

- Misure per prevenire e rilevare l'ipoglicemia dovrebbero essere intraprese in tutti i neonati a rischio, dopo la nascita, includendo: stabilizzazione termica mediante contatto pelle a pelle; supporto all'allattamento al seno; precoce apporto energetico e monitoraggio della glicemia entro le prime ore di vita.
- L'alimentazione deve essere osservata e, se non efficace (il neonato non si sveglia per alimentarsi, non si attacca al seno, non ha una suzione efficace, appare instabile), deve essere affrontata dai professionisti sanitari.
- Il monitoraggio della glicemia deve essere iniziato prima della seconda poppata, e non più tardi di 4 ore dalla nascita, in neonati asintomatici o in qualsiasi momento in presenza di segni clinici.
- La concentrazione di glucosio deve essere misurata con strumenti validati. Le linee guida locali devono essere basate su un approccio a soglie di intervento che utilizzino dei valori definiti da gruppi professionali del proprio paese.

La mancanza di una chiara evidenza scientifica che definisca l'apporto energetico sufficiente per il cervello si riflette in raccomandazioni differenti da parte di differenti organizzazioni. (23)

1. Cornblath Operational Thresholds (2000), aggiornato dopo revisione della letteratura (14) ed utilizzato dalla British Association of Perinatal Medicine (2017). Le soglie di intervento raccomandate in base alle quali i medici devono intervenire sono (15):
  - Glicemia <2 mmol/L (36 mg/dL) in un neonato asintomatico, che rimane al di sotto del medesimo valore alla misurazione successiva.
  - Una singola misurazione <2.5 mmol/L (45 mg/dL) in un neonato con segni clinici patologici.
  - Una glicemia molto bassa <1.0 mmol/L (<18 mg/dL) indica la necessità di un'infusione endovenosa di glucosio volta ad aumentare la concentrazione di glucosio al di sopra di 2.5 mmol/L (45 mg/dL)



Per i neonati sintomatici con ipoglicemia iperinsulinemica grave ricorrente o persistente, sono raccomandati livelli di glucosio più alti, maggiori di 3.5 mmol/L (60 mg/dL) (15). I neonati con encefalopatia ipossico-ischemica presentano segni clinici patologici per definizione e la soglia utilizzata è di 2.5 mmol/L (45 mg/dL) (24).

2. American Academy of Pediatrics (AAP) (2011)  
La American Academy of Pediatrics (AAP) ha proposto un algoritmo per i neonati a rischio con età gestazionale  $\geq 34$  settimane con soglie suggerite per l'intervento a seconda dell'età postnatale: 1.4-2.2 mmol/L (25-40 mg/dL) nelle prime 4 ore, 1.9-2.5 mmol/L (35-45 mg/dL) dalle 4 alle 24 ore e 2.5 mmol/L (45 mg/dL) dopo le 24 ore. (11)
3. Paediatric Endocrine Society (2015)  
Recentemente, la Paediatric Endocrine Society (PES) ha raccomandato di considerare sicuri nei neonati livelli di glicemia più elevati: la glicemia deve essere mantenuta sopra 2.8 mmol/L (50 mg/dL) durante le prime 48 ore e sopra 3.3 mmol/L (60 mg/dL) nei neonati con più di 48 ore di vita. (8)

#### *Misurazione dei livelli di glicemia*

- Una misurazione accurata del livello di glicemia è essenziale per la diagnosi e la gestione dell'ipoglicemia neonatale.
- L'emogasanalizzatore di reparto deve essere considerato lo standard di riferimento per la misurazione della glicemia grazie all'accuratezza e pronta disponibilità del risultato.
- L'emogasanalizzatore produrrà dei risultati calcolando la glicemia come "equivalente di glucosio plasmatico" che dovrebbe concordare nella maggior parte dei casi con la glicemia di laboratorio.
- Anche la maggior parte dei glucometri portatili riporta i risultati come "equivalenti di glucosio plasmatico", mentre sono disponibili alcuni dispositivi che misurano il glucosio reale presente nel sangue intero rompendo le cellule ematiche e misurando la somma del glucosio plasmatico e di quello cellulare.
- Questo glucosio reale misurato su sangue intero può essere del 10-15% inferiore rispetto alla glicemia plasmatica corrispondente. I professionisti dovrebbero essere consapevoli che tutte le attuali tecnologie usate al letto del paziente sono caratterizzate da qualche imprecisione, soprattutto nell'intervallo 0-2.0 mmol/L (0-36 mg/dl).
- Se si scelgono i glucometri portatili per lo screening dell'ipoglicemia, devono essere utilizzati solo quei dispositivi conformi alla norma ISO 15197:2013, conoscendone i limiti: possibile errore di  $\pm 0.8$  mmol/l (14.4 mg/dL) per valori  $< 5.5$  mmol/l ( $< 99$  mg/dL).
- Se viene utilizzato un glucometro portatile, i valori bassi devono essere confermati utilizzando un metodo più accurato. (17)

#### **Altre considerazioni**

- Il gel al destrosio per via orale può essere utilizzato in aggiunta alla dieta nel neonato a rischio di ipoglicemia.
- I neonati che presentano segni clinici di ipoglicemia o con livelli di glucosio molto bassi devono essere trattati precocemente con soluzione



glucosata endovena (un bolo endovena di 2.5 ml/kg di soluzione glucosata al 10%), seguita da un'infusione di glucosio di mantenimento.

- I neonati con fattori di rischio non devono essere dimessi finché non abbiano due misurazioni con valori di glucosio pre-prandiale adeguati e sia stata raggiunta un'alimentazione efficace per svariati pasti.
- Un'ipoglicemia che persiste oltre le 72 ore dalla nascita potrebbe avere un'eziologia diversa dall'"ipoglicemia transitoria neonatale" e richiede indagini specifiche. (8)

### Fonti

1. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):65–74.
2. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986 Jul;109(1):114–7.
3. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F117–F119.
4. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res*. 2007;68(6):265–71.
5. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G. Neonatal hypoglycemia: aetiologies. *Semin Neonatol*. 2004;9:49–58.
6. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;10(4):351–61.
7. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994 Jan;70(1):60–5.
8. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):238–45.
9. Davidson J, Aslakson R, Long A, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(1):103–28.
10. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):787–91.
11. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):575–9.
12. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S81–89.
13. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. *Int J Evid Based Healthc*. 2005 Aug;3(7):169–205.
14. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Feb;19(1):27–32.
15. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):1141–5.



16. Hawdon JM, Beer J, Sharp D, Upton M. Neonatal hypoglycaemia: learning from claims. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2017 Mar 1;102(2):F110–5.
17. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev.* 2010 May;86(5):263–7.
18. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2231–43.
19. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in Newborn Infants: Features Associated with Adverse Outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90:74–86.
20. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: Clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Aug 1;10(4):363–8.
21. Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia: Workshop Report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr [Internet].* 2009 Nov;155(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857033/>
22. Skov L, Pryds O. Capillary Recruitment for Preservation of Cerebral Glucose Influx in Hypoglycemic, Preterm Newborns: Evidence for a Glucose Sensor? *Pediatrics.* 1992 Aug 1;90(2):193–5.
23. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2017;104:51–6.
24. Boardman JP, Hawdon JM. Hypoglycaemia and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 57(S3):29–33.

Prima edizione, Novembre 2018

*Ciclo vitale*

5 anni/prossima revisione: 2023

*Citazione raccomandata*

EFCNI, Mitanchez D, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Hypoglycaemia in at risk term infants. 2018.

Un particolare ringraziamento al prof. Carlo Dani ed alle dr.sse Giulia Remaschi e Simona Montano per aver tradotto questo standard in italiano