

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

DINOEMI - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione
Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Scuola di Specializzazione in Pediatria



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

Utilizzo precoce di gel al destrosio al 40% per la prevenzione
dell'ipoglicemia in neonati con fattori di rischio

Relatori: Prof. M. Maghnie e Dr. Cesare Arioni

Correlatrice: Dr.ssa Paola Polo Perucchin

Candidata: Dr.ssa Elena Aldera

Anno accademico 2023/2024

Sommario

ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE: L'IPOGLICEMIA NEONATALE	4
1.1. Cenni generali sull'omeostasi del Glucosio	4
1.2. Omeostasi del glucosio nella vita fetale e alla nascita	6
1.3. Eziologia dell'ipoglicemia neonatale	8
1.4. Epidemiologia	10
1.5. Presentazione clinica dell'ipoglicemia neonatale	11
1.6. Danno neurologico associato ad ipoglicemia neonatale	11
1.7. Monitoraggio dell'ipoglicemia neonatale e principali linee guida di riferimento	14
1.8. Metodologie di determinazione della glicemia	18
1.9. Trattamento dell'ipoglicemia neonatale	19
1.10 Utilizzo del gel al Destrosio al 40%	22
2. MATERIALE E METODI	25
3. RISULTATI	31
4. DISCUSSIONE	40
BIBLIOGRAFIA	44
RINGRAZIAMENTI	47

ABSTRACT

Introduzione:

Con la nascita il passaggio transplacentare di glucosio viene interrotto; nelle prime due ore di vita vi può essere una condizione di transitoria ipoglicemia generalmente asintomatica che determina fin da subito un fisiologico adattamento metabolico del neonato atto a ristabilirne l'euglicemia. Nei neonati pretermine, SGA, LGA e figli di madre diabetica l'adattamento metabolico può non stabilirsi in maniera tempestiva. In letteratura è emerso che la somministrazione di gel al destrosio al 40% in associazione al pasto è più efficace del solo pasto nel trattamento delle ipoglicemie neonatali transitorie, non aumenta il rischio di ipoglicemia da rebound e diminuisce il numero di neonati trattati per via endovenosa con conseguente riduzione di durata e costi di degenza. Non sono stati riscontrati a due anni eventi avversi nei neonati sottoposti a tale trattamento. Non è chiaro se il gel somministrato precocemente dopo la nascita possa avere effetto diretto sulla prevenzione e sul mantenimento dei livelli normali di glicemia nelle prime ore di vita.

Obiettivi. L'obiettivo primario dello studio è stato di valutare se la somministrazione precoce di gel al destrosio al 40% in pazienti con fattori di rischio fosse in grado di ridurre la comparsa di ipoglicemia nelle prime ore di vita. Un altro obiettivo è stato di valutare se il gel al destrosio orale al 40% somministrato precocemente potesse avere un impatto positivo sull'allattamento al seno.

Metodi: Il campione è stato costituito inizialmente da 200 neonati nati presso l'Ospedale Policlinico San Martino con i principali fattori di rischio per ipoglicemia (SGA, late preterm di EG compresa tra 34 e 36+6 settimane, LGA, figli di madre diabetica) con un regolare adattamento alla nascita, senza patologie congenite note e che non abbiano avviato infusione di soluzione glucosata per via endovenosa entro le due ore di vita. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 100 pazienti (casi) hanno ricevuto una dose orale di gel al destrosio al 40% 15 minuti dopo la nascita e 100 neonati (controlli) sono stati gestiti senza somministrazione di destrosio. La glicemia capillare è stata controllata in tutti i neonati a 2 e a 4 ore di vita e in caso di ipoglicemia moderata i pazienti del primo gruppo sono stati trattati con una seconda dose di gel al destrosio orale mentre i pazienti del gruppo di controllo con latte artificiale. In un secondo momento, sulla base dei risultati statistici preliminari, è stato ampliato il campione della popolazione dei neonati late preterm (EG compresa tra 34 e 36+6 settimane): sono stati reclutati altri 97

pazienti late preterm che sono stati randomizzati in due gruppi: 50 pazienti (casi) hanno ricevuto una dose orale di gel al destrosio al 40% 15 minuti dopo la nascita e 47 neonati (controlli) sono stati gestiti senza somministrazione di gel al destrosio. Nuovamente sono state controllate le glicemie capillari a 2 e a 4 ore di vita. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il sistema SPSS versione numero 18 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois USA).

Risultati: L'analisi preliminare effettuata sul primo campione di pazienti (SGA, late preterm di EG compresa tra 34 e 36+6 settimane, LGA, figli di madre diabetica) ha osservato 16 casi (8%) di ipoglicemia moderata a 2 ore di vita: 12 nel gruppo destrosio e 4 nel gruppo di controllo: in entrambi i gruppi la glicemia è aumentata dopo il trattamento orale previsto in entrambi i gruppi. Nei pazienti SGA non c'erano differenze significative tra il gruppo che ha assunto destrosio e il gruppo di controllo considerando la glicemia a 2 e 4 ore di vita ma la glicemia tendeva a ridursi significativamente ($p=0.04$) dal primo al secondo controllo nel gruppo di controllo. Nei neonati LGA e nei figli di madre diabetica non si sono riscontrate differenze significative nei livelli di glicemia capillare a 2 e a 4 ore di vita. Nei late preterm la glicemia aumentava significativamente tra il primo al secondo controllo in entrambi i gruppi, ma con un valore significativamente maggiore nel gruppo che aveva assunto il gel al destrosio (p controlli vs casi = 0.01 vs 0.008). Ampliando il campione dei late preterm abbiamo osservato che la glicemia a due ore nel gruppo di pazienti che ha assunto destrosio, eliminando i pazienti che erano stati sottoposti a terapia infusiva di supporto dopo le due ore di vita, è più alta rispetto ai controlli in maniera statisticamente significativa ($p=0.026$ vs $p=0.186$).

Nei pazienti late preterm che si sono attaccati al seno entro le prime due ore appartenenti al gruppo del destrosio abbiamo notato un valore di glicemia a due ore di vita significativamente più alto rispetto ai pazienti del gruppo controllo ($p=0.047$).

Conclusioni: L'utilizzo precoce a 15 minuti di vita di gel al destrosio 40% potrebbe essere utile nel mantenimento di valori di glicemia più elevati nelle prime ore di vita nella popolazione di neonati late preterm e SGA. Il suo utilizzo è semplice e poco costoso, evita l'interruzione dello skin-to-skin e migliora la glicemia se associato all'attacco al seno.

1. INTRODUZIONE: L'IPOGLICEMIA NEONATALE

L'ipoglicemia neonatale (NH) è il disturbo metabolico più comune in epoca neonatale (Abramowski et al., 2024) ed è una delle principali cause di ricovero nei neonati a termine nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale a livello globale. Si stima che la sua incidenza sia tra il 5% e il 10% nei neonati sani senza fattori di rischio e che aumenti fino al 50% nei neonati con fattori di rischio (Harris et al., 2012). Tuttavia, la definizione di ipoglicemia clinicamente significativa rimane una delle questioni più dibattute in neonatologia, poiché la concentrazione di glucosio nel sangue non viene monitorata regolarmente in tutti i neonati sani e asintomatici. Alcuni di questi possono sperimentare un'ipoglicemia transitoria come parte del loro normale adattamento alla vita extrauterina.

Una diagnosi tardiva di ipoglicemia neonatale o una gestione non ottimale può portare a effetti avversi sia nel breve che lungo termine, tra cui lesioni cerebrali acute, deficit visuo-motori e disturbi del neurosviluppo. È importante sottolineare che, nonostante vari studi abbiano cercato di identificare una soglia glicemica precisa al di sotto della quale si verificano danni neurologici cronici e irreversibili, non è stato possibile stabilirne un valore univoco. Inoltre, né la durata né la gravità dell'ipoglicemia neonatale predicono con precisione i danni neurologici permanenti che potrebbero insorgere (Giouleka et al., 2023).

1.1. Cenni generali sull'omeostasi del Glucosio

Il cervello non possiede riserve significative di glucosio o altri precursori metabolici, dipendendo quindi da un apporto costante di glucosio, che viene solitamente fornito attraverso l'assunzione enterale di alimenti. Il glucosio rappresenta, pertanto, la principale fonte di energia per il metabolismo cerebrale. In situazioni di digiuno prolungato, tuttavia, il fegato può sintetizzare corpi chetonici, mentre il muscolo produce lattato, entrambi parzialmente utilizzabili dal cervello per produrre energia. Altri tessuti, invece, possono sfruttare acidi grassi liberi, corpi chetonici e accumulare glicogeno. Nelle condizioni in cui le riserve di glucosio sono basse e la produzione di corpi chetonici è insufficiente o inefficace, come accade nei neonati, un'ipoglicemia grave e prolungata può causare sintomi neurovegetativi (Thompson-Branch & Havranek, 2017).

Gli ormoni chiave nella regolazione immediata del glucosio sono l'insulina e il glucagone. Quando le concentrazioni di glucosio nel sangue aumentano dopo un pasto, l'insulina viene secreta in maggiore quantità, inducendo il fegato a convertire il glucosio in glicogeno per immagazzinarlo. Quando le riserve di glicogeno nel fegato e nei muscoli sono sature, l'eccesso di glucosio viene convertito in lipidi. Quando, invece, i livelli di glucosio nel sangue scendono, il glucagone stimola il fegato a rilasciare glucosio in circolo attraverso la glicogenolisi. Durante il digiuno, il fegato mantiene la glicemia in equilibrio (euglicemia) tramite la gluconeogenesi, un processo che crea glucosio a partire da amminoacidi e acidi grassi. I muscoli forniscono glicogeno e proteine, che vengono scomposti in amminoacidi, poi utilizzati dal fegato per la gluconeogenesi. Gli acidi grassi vengono convertiti in corpi chetonici (acetoacetato e β -idrossibutirrato), che forniscono energia alla maggior parte dei tessuti, incluso il sistema nervoso centrale (Thompson-Branch & Havranek, 2017).

Inoltre, l'ipotalamo, attraverso l'attivazione della via simpatica del sistema nervoso autonomo, stimola la secrezione di adrenalina dalle ghiandole surrenali, aumentando ulteriormente il rilascio di glucosio dal fegato. In caso di ipoglicemia prolungata e persistente, entrano in gioco anche l'ormone della crescita (GH) e il cortisolo, che riducono il consumo di glucosio da parte dell'organismo (Thompson-Branch & Havranek, 2017).

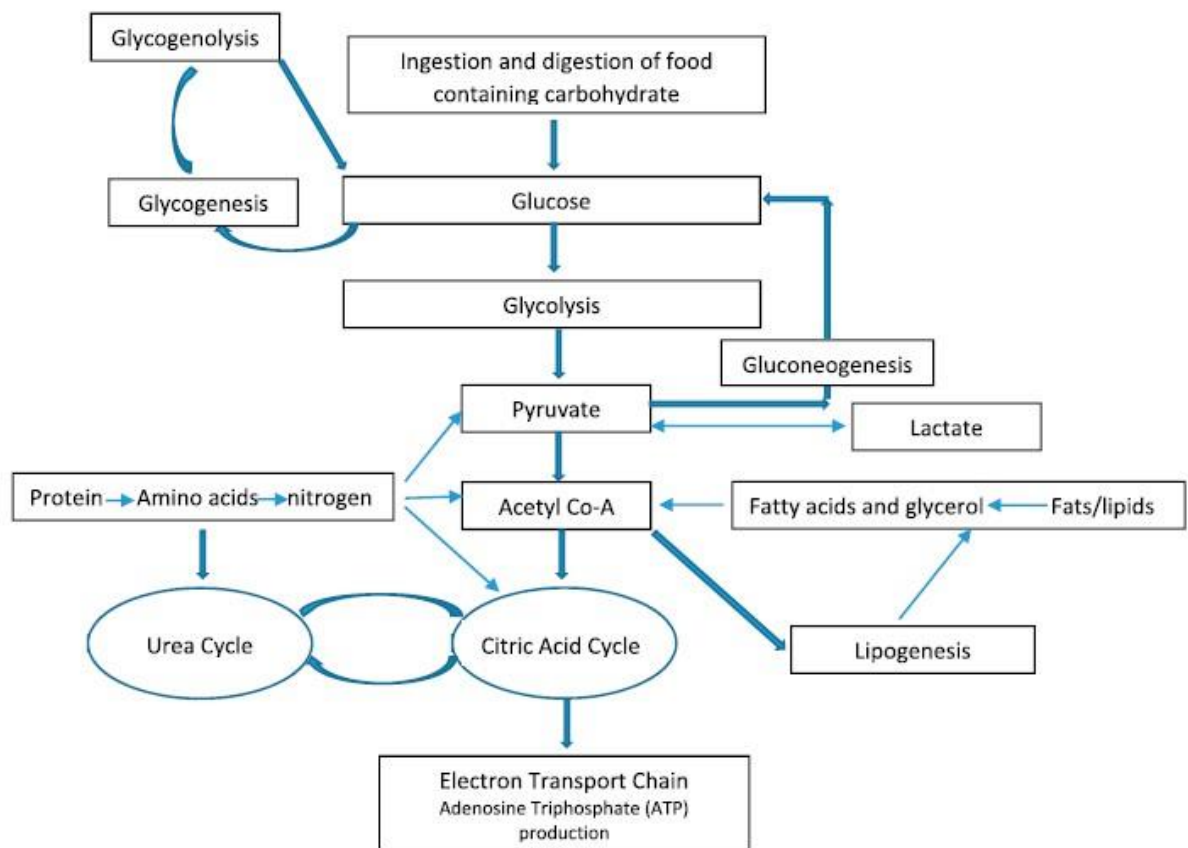


Figura 1. Regolazione dell'omeostasi del glucosio (Thompson-Branch & Havranek, 2017)

1.2. Omeostasi del glucosio nella vita fetale e alla nascita

Il glucosio fornisce al feto circa il 60-70% del suo fabbisogno energetico. Durante la vita intrauterina, in condizioni fisiologiche, la quasi totalità del glucosio utilizzato dal feto proviene dalla circolazione materna, attraverso un processo di diffusione facilitata a livello placentare. Di conseguenza, la glicemia fetale è generalmente di poco inferiore a quella materna, mantenendosi attorno ai 2/3 del valore glicemico materno. Tuttavia, quando il feto è esposto a condizioni di stress, come l'ipossia, si verifica un rilascio di catecolamine che mobilizzano, tramite meccanismi β -adrenergici, glucosio e acidi grassi liberi (FFAs) dal fegato e dal tessuto adiposo. Inoltre, le catecolamine inibiscono la produzione di insulina e promuovono il rilascio di glucagone (Robert M. Kliegman, MD, 2015).

Con il parto, l'interruzione acuta del trasferimento materno di glucosio a seguito del clampaggio del cordone ombelicale impone al neonato la necessità immediata di mobilitare glucosio endogeno. Tre principali cambiamenti facilitano questa transizione metabolica (Robert M. Kliegman, MD, 2015):

- Variazioni ormonali
- Modifiche recettoriali
- Alterazioni nell'attività enzimatica

Nei primi minuti e ore di vita, si assiste ad un rapido aumento del glucagone plasmatico (fino a 3-5 volte), mentre i livelli di insulina si riducono drasticamente e rimangono bassi per diversi giorni. Simultaneamente, si verifica una notevole secrezione di catecolamine, in particolare adrenalina, che stimola la produzione di ormone della crescita (GH), i cui livelli risultano elevati alla nascita (Robert M. Kliegman, MD, 2015).

Questi cambiamenti ormonali, lavorando in sinergia, promuovono la mobilitazione del glucosio attraverso l'attivazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi, oltre a stimolare la lipolisi e la chetogenesi. Il risultato è la stabilizzazione dei livelli glicemici, dopo un iniziale calo transitorio, dovuto principalmente all'esaurimento delle riserve di glicogeno nelle prime ore di vita. La gluconeogenesi, in particolare quella a partire dall'alanina, l'amminoacido più glicogenetico, rappresenta circa il 10% del turnover glucidico nelle prime ore post-partum (Robert M. Kliegman, MD, 2015).

Parallelamente, i livelli di acidi grassi liberi (FFAs) aumentano rapidamente in risposta alla secrezione di glucagone e adrenalina, seguiti dall'incremento della produzione di corpi chetonici (CC). Il glucosio viene principalmente utilizzato dal cervello neonatale, mentre gli acidi grassi liberi e i corpi chetonici forniscono energia alternativa ai muscoli e supportano la gluconeogenesi, attraverso la produzione di acetil-coenzima A (CoA) e della forma ridotta della Nicotinammide Adenina Dinucleotide (NADH) (Robert M. Kliegman, MD, 2015).

In parallelo a questi cambiamenti ormonali, si verificano anche modifiche recettoriali ed enzimatiche. Dopo la nascita, l'attività della glicogeno sintasi diminuisce rapidamente, mentre aumenta quella della glicogeno fosforilasi, facilitando la mobilitazione del glicogeno epatico. Inoltre, l'attività della fosfoenolpiruvato carbossichinasi, un enzima

cruciale per la gluconeogenesi, subisce un forte incremento (Robert M. Kliegman, MD, 2015).

Tutto ciò dimostra come eventuali risposte inadeguate a questi cambiamenti fisiologici, o una carenza di substrati metabolici (come il glicogeno epatico, le riserve muscolari di amminoacidi o il tessuto adiposo), possano condurre a ipoglicemia neonatale (Robert M. Kliegman, MD, 2015)

1.3. Eziologia dell'ipoglicemia neonatale

I neonati sani solitamente sperimentano un calo previsto delle concentrazioni di glucosio nel sangue immediatamente dopo la nascita, come parte della normale transizione fisiologica alla vita extrauterina. Con il clampaggio del cordone ombelicale, si interrompe bruscamente il trasferimento di glucosio e altri metaboliti essenziali dalla placenta al neonato, causando una diminuzione della concentrazione di glucosio nel sangue nei primi minuti e ore di vita. Per la maggior parte dei neonati sani, questa ipoglicemia transitoria è breve, temporanea e di solito asintomatica (Thornton et al., 2015) (Puchalski et al., 2018).

Tuttavia, alcuni neonati possono essere a rischio di ipoglicemia grave o prolungata a causa di uno o più dei seguenti fattori (Sharma et al., 2017) (Puchalski et al., 2018):

- **Insufficiente apporto di glucosio:** Basse riserve di glicogeno o tessuto adiposo, o difficoltà nella produzione di glucosio.
- **Aumento dell'utilizzo di glucosio:** Eccessiva produzione di insulina o alta domanda metabolica.
- **Fallimento dei meccanismi contro regolatori:** Ad esempio, insufficienza ipofisaria o surrenalica

L'ipoglicemia neonatale colpisce più comunemente i seguenti gruppi di neonati (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011)

- Neonati affetti da restrizione della crescita intrauterina (IUGR) o neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA)
- Neonati figli di madre diabetica o neonati grandi per l'età gestazionale (LGA)

- Neonati con prematurità lieve (late preterm ovvero nati tra le 34 a 36+6 settimane di età gestazionale)

I neonati pretermine e quelli con restrizione della crescita intrauterina o basso peso per età gestazionale sono a rischio di ipoglicemia a causa delle loro ridotte riserve di glicogeno e tessuto adiposo, e della maggiore domanda metabolica, in parte dovuta alle loro dimensioni cerebrali relativamente grandi (Adamkin, 2017) (Sharma et al., 2017). Nei neonati con peso alla nascita molto basso (<1000 g), gli enzimi coinvolti nella gluconeogenesi sono espressi a livelli ridotti, compromettendo la loro capacità di produrre glucosio endogeno e aumentando il rischio di ipoglicemia grave e prolungata (Sharma et al., 2017).

I neonati figli di madre diabetica (IDM) e i neonati grandi per l'età gestazionale (LGA) durante la vita fetale hanno una produzione elevata di insulina e un aumento dell'utilizzo periferico del glucosio, il che li sottopone particolarmente al rischio di ipoglicemia nel periodo immediatamente successivo alla nascita (Adamkin, 2017; Sharma et al., 2017; Thornton et al., 2015). Come già accennato, la placenta fornisce al feto una fonte diretta di glucosio tramite diffusione facilitata, tale che le concentrazioni di glucosio fetale sono proporzionali ai livelli materni. Livelli elevati di glicemia materna per un periodo di tempo prolungato risultano in iperglicemia fetale ed iperstimolazione pancreatica per aumentare la produzione fetale di insulina endogena. Questi livelli elevati di insulina fetale persistono dopo la nascita e, in assenza di una fonte continua di glucosio esogeno, risultano in un aumento dell'utilizzo del glucosio e in concentrazioni di glucosio nel sangue più basse. I figli di madre diabetica hanno inoltre, a causa dell'iperinsulinismo, una capacità ridotta di mobilizzare le riserve di glicogeno dopo la nascita e sperimentano una relativa insufficienza surrenalica con livelli ridotti di catecolamine, che contribuisce ulteriormente al rischio di basse concentrazioni di glucosio nel sangue (Sharma et al., 2017).

I neonati sottoposti a stress perinatale (ad esempio, sofferenza fetale, ischemia perinatale, preeclampsia/eclampsia materna, sepsi, ipotermia) o affetti da malattie cardiache congenite hanno un aumento delle esigenze energetiche metaboliche che li pone a rischio di ipoglicemia (Adamkin, 2017; Sharma et al., 2017) (Thornton et al., 2015). Lo stress perinatale provoca uno stato di iperinsulinismo ipoglicemico che può persistere per giorni

o settimane, causando concentrazioni persistentemente basse di glucosio che richiedono l'intervento infusivo continuo per mantenere l'euglicemia (Adamkin, 2017).

Altre cause iatrogene di ipoglicemia neonatale transitoria includono la somministrazione intrapartum di farmaci materni (ad esempio, agenti tocolitici beta-adrenergici, acido valproico, propranololo e anestetici da conduzione), il ritardo nell'alimentazione e la somministrazione di insulina esogena (Puchalski et al., 2018; Sharma et al., 2017)

Concentrazioni basse di glucosio oltre le prime 48 ore di vita devono allertare circa la presenza di una causa patologica sottostante. I meccanismi fisiopatologici che causano ipoglicemia patologica o persistente sono simili a quelli descritti sopra: iperinsulinismo (ad esempio, iperinsulinismo congenito, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Sotos), insufficiente apporto di energia (ovvero errori congeniti del metabolismo che portano a carenze di glicogeno, aminoacidi o acidi grassi liberi), o una carenza di cortisolo o ormone della crescita (ad esempio, sindrome di Costello, ipopituitarismo, iperplasia surrenalica congenita). Le cause principali di ipoglicemia neonatale persistente includono (Sharma et al., 2017; Thompson-Branch & Havranek, 2017):

- Iperinsulinismo congenito
- Sindromi congenite: sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Sotos, sindrome di Costello
- Disturbi endocrini: ipopituitarismo congenito, iperplasia surrenalica congenita, ipotiroidismo
- Errori congeniti del metabolismo: malattia delle urine a sciroppo d'acero, disturbi di accumulo di glicogeno, intolleranza ereditaria al fruttosio, galattosemia, disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi.

1.4. Epidemiologia

L'incidenza di ipoglicemia neonatale riportata è variabile e dipende da diversi fattori: la popolazione di neonati inclusa, la frequenza e il timing del monitoraggio, il metodo di test utilizzato e la definizione di ipoglicemia adottata (Abramowski et al., 2024) (Harris et al., 2012).

Nei neonati a termine sani senza fattori di rischio particolari l'incidenza è relativamente bassa, variando tra il variando tra il 5% e il 15% nelle prime 24-48 ore di vita. Nei neonati a rischio l'incidenza aumenta. Può arrivare fino al 50% nei neonati da madri con diabete

gestazionale o diabete pregestazionale o nei neonati LGA, supera il 30% nei neonati prematuri, varia dal 15 al 30% nei neonati SGA (Abramowski et al., 2024).

In studi che includono una popolazione mista di neonati (a termine, prematuri, SGA, LGA, ecc.), l'incidenza complessiva di ipoglicemia neonatale può variare ampiamente, ma si stima che circa il 10%-15% dei neonati possa sperimentare almeno un episodio di ipoglicemia nelle prime 48 ore di vita (Abramowski et al., 2024).

1.5. Presentazione clinica dell'ipoglicemia neonatale

La presentazione clinica dell'ipoglicemia neonatale è variabile. Un neonato altrimenti sano può rimanere asintomatico nonostante livelli di glucosio nel sangue estremamente bassi, soprattutto durante il periodo postpartum. I sintomi clinici non correlano necessariamente con i livelli di glucosio nel sangue (Abramowski et al., 2024).

I sintomi dell'ipoglicemia sono categorizzati come neurogeni (adrenergici) o neuroglicopenici. I segni e i sintomi neurogeni originano dall'attivazione del sistema nervoso simpatico in risposta all'ipoglicemia, mentre i segni e i sintomi neuroglicopenici derivano dalla privazione di glucosio nel sistema nervoso centrale. I segni e i sintomi neurogeni/adrenergici si manifestano prima, con un valore glicemico più alto, rispetto a quelli neuroglicopenici. I primi includono sudorazione, pallore, instabilità della temperatura, irritabilità, fame, tremori, tachicardia e vomito. I secondi sono caratterizzati da apnea, ipotonia, convulsioni e coma, che può essere fatale se non viene fornita una fonte di glucosio (Thompson-Branch & Havranek, 2017).

I sintomi dell'ipoglicemia neonatale sono aspecifici e si sovrappongono ai sintomi di altre condizioni neonatali, come prematurità, sepsi, encefalopatia ipossico-ischemica e iponatriemia. Sebbene rari, devono essere sempre escluse le principali cause di ipoglicemia persistente (Thompson-Branch & Havranek, 2017).

1.6. Danno neurologico associato ad ipoglicemia neonatale

Sebbene l'effetto dell'ipoglicemia transitoria asintomatica lieve sullo sviluppo cerebrale rimanga poco chiaro, è stata dimostrata una correlazione tra ipoglicemia grave e prolungata e danni cerebrali.

Già nel 1988, uno studio di Lucas et al., suggeriva che l'ipoglicemia neonatale ricorrente e moderata fosse correlata a gravi deficit motori e mentali a 18 mesi di età corretta, accettando l'idea che anche l'ipoglicemia precoce e asintomatica potesse danneggiare lo sviluppo a lungo termine (Lucas et al., 1988). Diversi altri studi osservazionali giunsero a conclusioni simili. Tuttavia, è difficile dimostrare una relazione causale nei risultati osservati.

Una recente revisione della letteratura condotta da De Angelis et al nel 2021 riporta quali sono i meccanismi al momento noti di danno neurologico correlato all'ipoglicemia (De Angelis et al., 2021) che vengono descritti brevemente in questo paragrafo.

Il cervello utilizza energia principalmente per l'attività neuronale e il mantenimento dei gradienti ionici. Il glucosio è essenziale per il metabolismo cerebrale e per la produzione di neurotrasmettitori come il glutammato. Durante l'ipoglicemia, l'attività neuronale viene ridotta per risparmiare energia e la produzione di ATP, fondamentale per la neurotrasmissione, cala. I neuroni sensibili al glucosio, situati in aree cerebrali come l'ipotalamo e l'ippocampo, sono in grado di rilevare variazioni nei livelli di glucosio nel sangue. Tuttavia, solo cambiamenti gravi nei livelli di glucosio ematico influenzano quelli cerebrali, a causa della barriera emato-encefalica (BBB). Gli astrociti, regolando il flusso sanguigno, giocano anch'essi un ruolo cruciale nel rilevamento del glucosio e nell'equilibrio energetico del cervello (De Angelis et al., 2021).

Il danno cerebrale causato da ipoglicemia grave non deriva solo dalla mancanza di energia, ma anche da eventi successivi complessi. L'ipoglicemia provoca la depolarizzazione dei neuroni e un aumento del glutammato extracellulare, che, se non riassorbito correttamente dagli astrociti, porta a livelli elevati di aspartato. Questi processi attivano i recettori del glutammato, causando un'eccitotossicità che inizia il processo di morte neuronale (De Angelis et al., 2021).

A contribuire vi è anche il danno ossidativo al DNA che è un fattore chiave nella morte dei neuroni durante l'ipoglicemia. I mitocondri del cervello ipoglicemico producono specie reattive dell'ossigeno (ROS), in risposta all'eccitotossicità da glutammato. L'enzima NADPH ossidasi contribuisce alla produzione di superossido durante la ripresa dei livelli di glucosio. Le aree cerebrali più vulnerabili all'ipoglicemia includono la corteccia cerebrale, l'ippocampo e il caudato-putamen (De Angelis et al., 2021).

Inoltre l'ipoglicemia porta a rilascio neuronale di zinco che contribuisce alla morte neuronale, influenzando vari recettori e causando disfunzioni mitocondriali. Lo zinco inibisce la glicolisi e attiva l'enzima PARP-1, che normalmente facilita la riparazione del DNA. Tuttavia, un'eccessiva attivazione di PARP-1, dovuta a danni ossidativi estesi, può causare disfunzioni mitocondriali e morte cellulare. Inoltre, l'attivazione di PARP-1 consuma NAD⁺ citosolico, impedendo ai neuroni di utilizzare il glucosio, anche se i livelli di glucosio vengono ripristinati (De Angelis et al., 2021).

L'ipoglicemia neonatale è associata a diversi tipi di disabilità neurologiche, tra cui ritardi nello sviluppo e difficoltà cognitive. Studi mostrano risultati contrastanti sull'impatto a lungo termine: alcuni collegano l'ipoglicemia transitoria precoce a problemi di alfabetizzazione e matematica più avanti nella vita, mentre altri non riscontrano correlazioni significative. L'ipoglicemia grave e persistente può essere più dannosa rispetto a quella transitoria. La variabilità nella risposta all'ipoglicemia e nella definizione dei criteri di intervento contribuisce all'incertezza sugli esiti (De Angelis et al., 2021).

Gli esiti visivi nei neonati con ipoglicemia sembrano dipendere dalla gravità e dalla durata dell'episodio ipoglicemico. La risonanza magnetica eseguita subito dopo l'insulto può aiutare a prevedere i risultati visivi. Studi mostrano che la restrizione della diffusione nella zona occipitale è associata a deficit visivi corticali, osservati principalmente nei neonati a termine. La durata dell'ipoglicemia è correlata alla perdita visiva: un terzo dei neonati con ipoglicemia protratta su due giorni ha mostrato perdita visiva corticale, mentre i neonati con episodi di ipoglicemia di un solo giorno non hanno mostrato perdite visive a lungo termine (De Angelis et al., 2021).

L'epilessia è un'altra grave conseguenza dell'ipoglicemia neonatale, spesso di origine occipitale. L'epilessia può essere lieve e focale, con esiti generalmente favorevoli in adolescenza, ma è raramente l'unico sintomo dell'ipoglicemia neonatale e può essere accompagnata da altre problematiche neurologiche (De Angelis et al., 2021).

L'ipoglicemia esacerba i danni cerebrali in presenza di Encefalopatia Ipossico Ischemica (EII) aumentando il rischio di esiti negativi nei neonati con EII e i pattern di lesione cerebrale causati da EII e ipoglicemia possono essere distinti alla RM (De Angelis et al., 2021).

L'ipoglicemia neonatale può essere un fattore di rischio per altre lesioni cerebrali, come l'ictus posteriore. Tuttavia, il ruolo preciso dell'ipoglicemia nella patogenesi dell'ictus

posteriore richiede ulteriori ricerche. Sebbene l'ipoglicemia non sembri essere associata a un aumento del rischio di emorragia intraventricolare nei neonati pretermine, potrebbe essere un fattore di rischio nei neonati a termine. La vulnerabilità della materia bianca meno matura all'ipoglicemia è suggerita, ma le prove dirette sono ancora insufficienti (De Angelis et al., 2021).

1.7. Monitoraggio dell'ipoglicemia neonatale e principali linee guida di riferimento

Non esiste un consensus unanime sui livelli di glicemia per i quali sia necessaria una terapia infusione in neonati asintomatici. I neonati in buona salute possono non sviluppare sintomi per bassi valori di glicemia perché utilizzano substrati alternativi per produrre energia (corpi chetonici rilasciati dal tessuto adiposo). È però necessario mantenere la glicemia in un range di sicurezza: sono stati identificati dei cut-off di rischio in base all'ora di vita del neonato e dei valori di glicemia da trattare perché considerati a rischio di danno cerebrale: i riferimenti internazionali principali sono alle Linee Guida della American Academy of Pediatrics (AAP) del 2011 e della Pediatrics Endocrinology Society (PES) del 2015. Tuttavia da citare in quanto altri riferimenti internazionali importanti vi sono le linee guida della British Association on Perinatal Medicine (BAPM) del 2017 (Levene & Wilkinson, 2019), della Canadian Pediatric Society (CPS) del 2019 (Narvey & Marks, 2019), della European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) del 2018 (Mitanchez D et al., 2018) e le Queensland Clinical Guidelines-Australia (AUS) del 2023 (Queensland Clinical Guidelines, 2023).

La versione più recente delle linee guida redatte dall'AAP, pubblicate su Paediatrics nel 2011, raccomanda lo screening dell'ipoglicemia in tutti i pretermine e neonati a termine che manifestino sintomi di ipoglicemia e a tutti i neonati asintomatici ad alto rischio di ipoglicemia nelle prime 12-24 ore di vita. I neonati "a rischio" includono i pazienti late preterm (nati tra le 34+0-36+6 settimane di gestazione), i neonati a termine piccoli per l'età gestazionale, i neonati figli di madre diabetica, i neonati grandi per l'età gestazionale (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011).

Tali linee guida affermano che "lo screening e il monitoraggio di routine della glicemia non sono necessari se il neonato è a termine privo di fattori di rischio, nato da gravidanza fisiologica e parto eutocico" (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011).

L'AAP raccomanda di iniziare il trattamento endovenoso sempre in neonati sintomatici con glicemia inferiore a 40 mg/dl; nei neonati asintomatici distingue tra i valori da mantenere nelle prime 4 ore di vita e tra le 4 e 24 ore e sulle modalità di trattamento in base al valore: in particolare nelle prime 4 ore di vita, valori di glicemia inferiori a 25 mg/dl sono considerati rischiosi e necessitano di stretto monitoraggio e, se si protraggono, necessitano l'avvio di un trattamento endovenoso di soluzione glucosata, mentre valori compresi tra 25-40 mg/dl possono essere trattati con l'alimentazione enterale. Tra le 4-24 ore il cut-off di rischio si sposta a 35 mg/dl: se la glicemia rimane inferiore a 35 mg/dl si rende necessario avviare infusione endovenosa, mentre per valori compresi tra 35-45 si può continuare l'alimentazione enterale. Tra le 4 e le 24 ore è raccomandato ottenere valori di glicemia superiori a 45 mg/dl. Dopo le prime 24 ore il cut-off si sposta a 50 mg/dl (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011).

La PES ha pubblicato nel 2015 le Linee Guida sull'ipoglicemia che stabiliscono che prima delle 48 ore i neonati dovrebbero mantenere valori >50 mg/dl mentre dopo le 48 ore di vita i neonati dovrebbero avere livelli glicemici più elevati (>60 mg/dl), il limite si eleva ulteriormente (>70 mg/dl) in neonati a rischio di ipoglicemie persistenti.

I neonati che necessitano di essere valutati per escludere una causa sottostante di ipoglicemia dopo le 48 ore secondo la PES sono i seguenti (Thornton et al., 2015):

- Neonati con ipoglicemia sintomatica o grave che richieda trattamento con destrosio endovenoso
- Neonati incapaci di mantenere concentrazioni di glicemia superiori a 50 mg/dL nelle prime 48 ore di vita e superiori a 60 mg/dL dopo 48 ore di età
- Storia familiare di ipoglicemia genetica
- Sospetta o accertata sindrome congenita (es. sindrome di Beckwith-Wiedemann), caratteristiche fisiche anomale (es. malformazioni facciali della linea mediana).

Le linee guida della British Association on Perinatal Medicine (BAPM) del 2017 raccomandano lo screening dell'ipoglicemia neonatale in presenza di sintomi clinici come tremori, irritabilità, letargia o convulsioni, in caso di rifiuto del pasto o incapacità di attaccarsi al seno efficacemente dopo precedenti alimentazioni adeguate, o quando il neonato non è stato alimentato correttamente. La misurazione della glicemia dovrebbe essere effettuata prima della seconda poppata, entro 4 ore dalla nascita, o comunque a 4 ore di vita se il neonato non ha ricevuto un pasto. L'ipoglicemia grave è definita come una glicemia inferiore a 1,0 mmol/L (18 mg/dl) in qualsiasi momento, mentre

L'ipoglicemia clinica si verifica quando la glicemia è inferiore a 2,5 mmol/L (45 mg/dl) in presenza di sintomi clinici. Nei neonati a rischio senza segni clinici, l'ipoglicemia si definisce quando la glicemia scende sotto i 2,0 mmol/L (36 mg/dl) e rimane tale alla misurazione successiva. L'ipoglicemia persistente, ovvero la presenza di tre misurazioni inferiori a 2,0 mmol/L (36 mg/dl) nelle prime 48 ore di vita, richiede ulteriori indagini per escludere la possibilità di iperinsulinismo, che deve essere considerato anche quando è necessaria una dose di glucosio superiore a 8 mg/kg/min. Nel trattamento dei neonati asintomatici con una glicemia tra 1,0 e 1,9 mmol/L (18-34 mg/dl) o con una seconda misurazione glicemica inferiore a 2,0 mmol/L (36 mg/dl), si raccomanda di somministrare un gel di destrosio buccale al 40% (200 mg/kg) e di supportare l'allattamento al seno. Se la glicemia è pari o superiore a 2,0 mmol/L (36 mg/dl), l'allattamento al seno o l'offerta di latte materno estratto è considerata sufficiente. Nel caso in cui la glicemia sia inferiore a 2,0 mmol/L prima della terza poppata, si raccomanda di ripetere un ciclo di gel di destrosio buccale. Se la glicemia scende sotto 1,0 mmol/L (18 mg/dl) o se il neonato presenta segni clinici di ipoglicemia, è necessario avviare una terapia infusiva con un bolo di glucosio, seguito da un controllo della glicemia dopo 30 minuti (Levene & Wilkinson, 2019).

Secondo le linee guida europee della Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) del 2018, lo screening per l'ipoglicemia neonatale è raccomandato nei neonati asintomatici prima della seconda poppata, e comunque non oltre le 4 ore dopo la nascita. Lo screening deve essere eseguito in qualsiasi momento in presenza di segni o sintomi clinici di ipoglicemia. Se viene rilevata una glicemia molto bassa, in particolare inferiore a 1,0 mmol/L (18mg/dl), valore che le linee guida associano a un rischio elevato di lesioni cerebrali in caso di disfunzione neurologica acuta, si raccomanda di intervenire prontamente con la somministrazione di destrosio per via endovenosa (Mitanchez D et al., 2018).

Secondo le linee guida australiane, Queensland Clinical Guidelines-Australia del 2023 la glicemia dovrebbe essere controllata nei neonati con fattori di rischio prima della seconda poppata (a meno di 3 ore di vita) e prima della terza poppata e a meno di 6 ore di vita. Se normale ($\geq 2,6$ mmol/L ovvero 47mg/dl), effettuare uno screening prima del pasto a poppate alterne per 24 ore (ogni 3-6 ore). Le linee guida australiane definiscono: ipoglicemia sintomatica: neonato sintomatico e/o glicemia $< 2,6$ mmol/L (<47 mg/dl),

ipoglicemia grave: glicemia $< 1,5$ mmol/L (27mg/dl) ipoglicemia prolungata: presenza di ipoglicemia dopo le 48 ore e ipoglicemia ricorrente: ≥ 3 episodi sequenziali di glicemia $< 2,6$ mmol/L (47mg/dl). Il management che indicano è il seguente: se la glicemia è tra 1,5 mmol/L e 2,5 mmol/L (27-47 mg/dl) e il neonato è ≥ 35 settimane, sta bene e si alimenta, somministrare gel orale al destrosio al 40% e assicurarsi che il neonato riceva un'alimentazione efficace (almeno ogni 3 ore). Se la glicemia è tra 2 mmol/L e 2,6 mmol/L (36-47mg/dl), somministrare una seconda dose di gel al destrosio. Se la glicemia è $< 1,5$ mmol/L (27mg/dl), ricoverare il neonato in Patologia Neonatale e iniziare la somministrazione di glucosio endovenoso al 10% (Queensland Clinical Guidelines, 2023).

Le linee guida della Canadian Pediatric Society (CPS) del 2019 raccomandano lo screening ai neonati con fattori di rischio e asintomatici a 2 ore di vita e 30 minuti dopo la poppata. In presenza di due valori consecutivi $> 2,6$ mmol/L (47mg/dl), continuare il monitoraggio pre-poppata o ogni 3–6 ore. I neonati sintomatici e in cattive condizioni cliniche richiedono un test immediato della glicemia. Se nelle prime 24 ore di vita vi è più di un valore $< 2,6$ mmol/L (47mg/dl) è raccomandato effettuare 1-2 controlli anche in seconda giornata. Definiscono: ipoglicemia transitoria: glicemia $< 2,6$ mmol/L (47mg/dl) entro 72 ore dalla nascita, ipoglicemia persistente: glicemia $< 3,3$ mmol/L (< 60 mg/dl) oltre 72 ore dalla nascita. La soglia di glicemia che richiede intervento: 2,0 mmol/L (36mg/dl). Nei neonati con glicemia tra: 1,9–2,6 mmol/L (34-47 mg/dl) i canadesi consigliano di somministrare gel di destrosio al 40% 0,5 mL/kg o somministrare 5mL/kg di latte formulato e allattare al seno e ricontrollare la glicemia 30 minuti dopo l'alimentazione. L'infusione è consigliata se non c'è risposta all'integrazione enterale e in presenza di segni neurologici e il primo controllo va effettuato 30 minuti dopo l'avvio della terapia (Narvey & Marks, 2019).

La tabella sottostante riporta i valori soglia per ipoglicemia considerati da alcune delle linee guida sopracitate.

Definition of neonatal hypoglycemia (mg/dl)						
Institution, year	Time from birth					
	0-2 h	2-4 h	4-24 h	24-48 h	48-72 h	>72 h
AAP, 2011 (12)	<40 mg/dl		<45 mg/dl			<60 mg/dl
ABM, 2014 (13)	<28 mg/dl		<40 mg/dl		<48 mg/dl	
PES, 2015 (14)		<50 mg/dl				<60 mg/dl
BAPM, 2017 (15)		<45 mg/dl if symptomatic <36 mg/dl in asymptomatic at risk infants				
CPS 2019 (16)			<47 mg/dl			
SNG, 2019 (17)			<47 mg/dl			<54 mg/dl

AAP, American Academy of Pediatrics; BAPM, British Association of Perinatal Medicine; ABM, Academy of Breastfeeding Medicine; CPS, Canadian Pediatric Society; SNG, Swedish national guidelines; PES, Pediatric Endocrine Society.

Figura 3. Riassunto della definizione di ipoglicemia secondo alcune delle principali linee guida internazionali (De Angelis et al., 2021).

1.8. Metodologie di determinazione della glicemia

La glicemia ottenuta tramite i test point-of-care (POCT) offre un metodo rapido e conveniente per lo screening dell'ipoglicemia (Harding et al., 2017). Tuttavia, questi metodi presentano delle limitazioni. La maggior parte degli strumenti standard utilizza metodi non enzimatici per misurare la concentrazione di glucosio nel sangue, meno accurati per livelli di glucosio più bassi rispetto all'analisi di laboratorio che utilizza il metodo enzimatico (dosaggio della glucosio ossidasi), considerato il gold standard (Harding et al., 2017).

I campioni di sangue intero (usati nel POCT) hanno concentrazioni di glucosio inferiori dal 10% al 18% rispetto al plasma, a seconda dell'ematocrito (Harding et al., 2017). I valori di glucosio anormalmente bassi nel POCT, dunque, richiedono una conferma mediante la misurazione della concentrazione di glucosio nel plasma utilizzando metodi di laboratorio (Thornton et al., 2015).

Più recentemente, sono stati descritti studi sull'utilizzo del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) per la rilevazione e la gestione dell'ipoglicemia neonatale. Uno studio pubblicato nel 2010 da Harris et al. ha esaminato l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio in 102 neonati >32 settimane di gestazione a rischio di ipoglicemia durante i primi 7 giorni di vita. I neonati sono stati sottoposti a screening per ipoglicemia con misurazioni intermittenti della glicemia e sono stati avviati precocemente all'alimentazione enterale o alla soluzione di destrosio endovenosa secondo le linee guida cliniche (Hay & Rozance, 2010)

I ricercatori hanno riscontrato che l'ipoglicemia rilevata (glicemia <47 mg/dL) era presente nel 44% dei neonati utilizzando il monitoraggio continuo del glucosio, contro il 32% dei neonati con campionamento intermittente della glicemia (Hay & Rozance, 2010). Vi è, tuttavia, una buona concordanza tra le misurazioni della glicemia nel sangue e quelle interstiziali (utilizzate nel monitoraggio continuo) (Hay & Rozance, 2010).

Lo studio suggerisce che il monitoraggio continuo del glucosio è sicuro, facile da usare e rileva un numero maggiore di episodi di ipoglicemia (Hay & Rozance, 2010).

Nei neonati con ipoglicemia persistente nel sospetto di un disturbo sottostante, la misurazione di bicarbonato, acido lattico, beta-idrossibutirrato, acidi grassi liberi, insulina e acilcarinitine urinarie in corso di ipoglicemia (glicemia <50 mg/dL) è utile per differenziare tra le cause metaboliche di ipoglicemia persistente e aiuta nella diagnosi di iperinsulinismo e disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi (Thornton et al., 2015).

1.9. Trattamento dell'ipoglicemia neonatale

In assenza di una definizione univoca di ipoglicemia neonatale, come già detto, le raccomandazioni differiscono riguardo al valore soglia di glicemia che necessita un intervento terapeutico. L'obiettivo finale del trattamento e della prevenzione dell'ipoglicemia neonatale è la riduzione del rischio di danno cerebrale e deficit neuroevolutivo di cui potrebbe essere conseguenza (Harding et al., 2017)

L'inizio precoce dell'allattamento al seno è cruciale per tutti i neonati (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011). Per i neonati asintomatici a rischio di ipoglicemia neonatale, l'AAP raccomanda di avviare l'allattamento entro la prima ora di vita e di effettuare il primo screening della glicemia 30 minuti dopo la prima poppata. L'AAP raccomanda livelli di glicemia pari o superiori a 45 mg/dL prima dell'alimentazione di routine, e l'intervento per una glicemia <40 mg/dL nelle prime 4 ore di vita e <45 mg/dL tra 4 e 24 ore di vita (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011). L'intervento migliore per l'ipoglicemia asintomatica è aumentare la frequenza dell'alimentazione (Harding et al., 2017).

Difficoltà nell'attacco al seno, scarsa alimentazione e bassi volumi di latte materno possono interferire con l'avvio di un allattamento precoce nelle prime ore di vita. Nella maggior parte dei casi il latte artificiale è il trattamento di scelta per l'ipoglicemia neonatale asintomatica nel neonato a termine e late preterm. Il latte artificiale è

economico, facilmente disponibile, facile da somministrare e ha un alto contenuto di carboidrati, da cui ne consegue un rapido aumento delle concentrazioni di glucosio nel sangue in pochi minuti (Harding et al., 2017). Tuttavia, l'uso di latte artificiale rischia di interferire con l'attacco al seno e altera il microbiota neonatale, aumentando potenzialmente il rischio di infezioni e allergie. I livelli di glucosio nel sangue dovrebbero essere ricontrollati ad un'ora dal pasto (Harding et al., 2017). Non è chiaro se ipoglicemie precoci e asintomatiche nelle prime 48 ore di vita debbano essere corrette nel neonato sano e privo di fattori di rischio (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011; Harding et al., 2017).

Il gel al destrosio al 40% , di cui parleremo ampiamente successivamente, al dosaggio di 200 mg/kg massaggiato sulla mucosa buccale è un trattamento alternativo efficace nei neonati pretermine tardivi e a termine asintomatici (Harding et al., 2017; Sharma et al., 2017). È relativamente economico, ben tollerato e il suo utilizzo ha dimostrato di ridurre i ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale per destrosio endovenoso. Inoltre, l'utilizzo del gel di destrosio può essere un'opzione di trattamento più vantaggiosa rispetto al latte artificiale perché promuove l'allattamento al seno ed il legame materno-infantile (Harding et al., 2017).

L'AAP raccomanda il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale e l'intervento con destrosio endovenoso nei seguenti casi (Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011):

Tutti i neonati sintomatici con glicemia inferiore a 40 mg/dL

- Neonati con ipoglicemia persistente nonostante l'aumento della frequenza dell'alimentazione
- Neonati asintomatici a rischio con concentrazioni di glucosio nel sangue estremamente basse <25 mg/dL nelle prime 4 ore di vita o <35 mg/dL tra 4 e 24 ore di vita.

Il glucosio endovenoso viene somministrato come bolo di 200 mg/kg (soluzione glucosata al 10% a 2 mL/kg), seguito da infusione continua di destrosio al 10% ad un rate di 5-8 mg/kg al minuto (80-100 mL/kg al giorno) (Adamkin, 2017; Adamkin & Committee on Fetus and Newborn, 2011). I neonati sottoposti ad infusione di destrosio richiedono misurazioni glicemiche frequenti, anche ogni ora per le prime 12 ore, poi meno frequentemente una volta raggiunti i valori target di glucosio (Sharma et al., 2017). Nei

figli di madre diabetica si possono utilizzare tassi di infusione di glucosio inferiori, tra 3 e 5 mg/kg al minuto, per ridurre al minimo la stimolazione pancreatica e la secrezione di insulina endogena (Sharma et al., 2017). Se il neonato richiede tassi di destrosio endovenoso più elevati (>12-16 mg/kg al minuto) o per più di 5 giorni ha una probabilità maggiore che vi sia una causa sottostante persistente di ipoglicemia (Sharma et al., 2017). Le terapie di seconda linea per il trattamento dell'ipoglicemia persistente, raramente richieste, includono l'utilizzo di corticosteroidi o glucagone. I corticosteroidi aumentano le concentrazioni di glucosio nel sangue riducendone l'utilizzo periferico e vengono somministrati come idrocortisone alla posologia di 5-15 mg/kg/die o prednisone al dosaggio di 2 mg/kg/die. Il glucagone è un ormone che stimola la produzione endogena di glucosio tramite glicogenolisi e gluconeogenesi; pertanto, la sua efficacia dipende dalla disponibilità di adeguate riserve di glicogeno nel neonato. È più utile nel neonato a termine e/o figlio di madre diabetica. Il glucagone si somministra in bolo da 30 mcg/kg o in infusione continua da 300 mcg/kg/min (Sharma et al., 2017).

La PES raccomanda concentrazioni target di glucosio >50 mg/dL per i neonati a rischio di ipoglicemia senza sospetto di disordine congenito durante le prime 48 ore di vita, e >60 mg/dL successivamente. I neonati incapaci di mantenere questi obiettivi glicemici nonostante l'alimentazione regolare dovrebbero essere valutati per escludere una causa persistente di ipoglicemia prima della dimissione, al fine da garantirne un riconoscimento precoce e facilitarne il trattamento (Thornton et al., 2015).

Nel neonato con sospetto iperinsulinismo l'obiettivo principale della sua gestione è di prevenire la ricorrenza di episodi di ipoglicemia. Nel neonato con Errori Congeniti del Metabolismo (ECM) e ridotta produzione endogena di glucosio, l'obiettivo della gestione è prevenire l'acidosi metabolica e il conseguente fallimento della crescita (Thornton et al., 2015).

La Pediatric Endocrine Society raccomanda di somministrare glucosio endogeno con l'obiettivo di mantenere una glicemia >70 mg/dL in questi neonati. Infusioni di diazossido da 10 a 15 mg/kg al giorno possono essere utilizzate nei neonati con iperinsulinismo congenito per inibire la secrezione di insulina; gli effetti si manifestano entro 2-4 giorni (Thornton et al., 2015).

1.10 Utilizzo del gel al Destrosio al 40%

Il gel al destrosio orale è ampiamente utilizzato e sempre più raccomandato come trattamento di prima linea per l'ipoglicemia neonatale asintomatica (Alsweiler et al., 2019; Hay & Rozance, 2010; Levene & Wilkinson, 2019; «Screening Guidelines for Newborns at Risk for Low Blood Glucose», 2004; Wackernagel et al., 2020; Wight & Academy of Breastfeeding Medicine, 2021). Questo approccio ha guadagnato riconoscimento grazie ai suoi benefici nel trattamento dell'ipoglicemia neonatale, supportato da un numero sempre maggiore di evidenze (Edwards et al., 2022).

Il gel di destrosio è una soluzione concentrata a base di destrosio, un carboidrato semplice, che può essere applicata direttamente sulle superfici mucose della bocca, incluse guance e lingua. Questa modalità di somministrazione consente un rapido assorbimento del glucosio, che entra velocemente nel circolo sanguigno.

Le preparazioni commerciali di gel al destrosio sono ampiamente disponibili, essendo comunemente impiegate nella gestione dell'ipoglicemia nei pazienti adulti diabetici. Tuttavia, queste preparazioni contengono spesso conservanti, aromi e agenti gelificanti, che richiedono una valutazione per determinarne la sicurezza nei neonati. Il gel al destrosio può anche essere preparato nelle farmacie ospedaliere con le strutture adeguate, e i costi per le dosi neonatali sono contenuti. Finora, non sono stati riportati eventi avversi significativi legati all'uso del gel di destrosio.

Nel trattamento dell'ipoglicemia neonatale, l'utilizzo del gel al destrosio è un'opzione promettente poiché può evitare interventi più invasivi, come l'infusione endovenosa di destrosio o il ricorso al latte artificiale. Il gel al destrosio viene solitamente preparato in concentrazioni del 40% (40 g/100 mL) e somministrato in dosi di 200-400 mg/kg. Viene assorbito direttamente dalla mucosa orale, bypassando il fegato e accedendo più rapidamente alla circolazione sistemica, anche se una parte può essere ingerita e assorbita attraverso il tratto gastrointestinale.

Un unico studio pubblicato nel 2018 (Coors et al., 2018) ha rilevato un effetto rebound dopo la somministrazione del gel al destrosio, ma era stato utilizzato un gel con un'alta concentrazione di glucosio (77%), che probabilmente ha causato una risposta iperinsulinemica. Questo effetto non è stato osservato in altri studi in cui è stato somministrato gel al destrosio ad una concentrazione del 40%.

Diversi studi hanno valutato l'efficacia del gel di destrosio nel trattamento dell'ipoglicemia neonatale.

Una revisione sistematica della Cochrane condotta da Edwards et al. (2022) ha dimostrato che, con evidenza moderata, il gel di destrosio può correggere episodi di ipoglicemia neonatale dopo due dosi (Harris et al., 2013) (Edwards et al., 2022). Rispetto al placebo, il gel potrebbe ridurre leggermente il rischio di disabilità neurologica maggiore a 4,5 anni di età corretta, sebbene con evidenza incerta (Edwards et al., 2022; Harris et al., 2013).

Secondo la stessa revisione Cochrane, è incerto se il gel di destrosio riduca la necessità di trattamento endovenoso per l'ipoglicemia rispetto al placebo (Harris et al., 2013) (Edwards et al., 2022). Tuttavia, i dati indicano che il gel di destrosio potrebbe ridurre la separazione tra madre e neonato e aumentare la probabilità di un allattamento al seno esclusivo alla dimissione (Edwards et al., 2022).

Sono stati condotti studi anche sull'utilizzo preventivo del gel di destrosio. Tra questi, citiamo i lavori di Harding (2021) e Hegarty (2016). Nel primo, i neonati a rischio (SGA, LGA, pretermine tardivo, figli di madri diabetiche) sono stati randomizzati per ricevere una singola dose di gel di destrosio al 40% o placebo (Harding et al., 2021). Nel secondo studio, i neonati sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a diversi regimi di dosaggio: 0,5 mL/kg una volta, 1 mL/kg una volta, 0,5 mL/kg per quattro dosi, oppure 1 mL/kg seguito da 0,5 mL/kg per altre tre dosi (Hegarty et al., 2016). In entrambi gli studi, il gel è stato massaggiato sulla mucosa buccale un'ora dopo la nascita, seguito da allattamento al seno. La glicemia è stata misurata con il metodo della glucosio ossidasi due ore dopo la nascita, e successivamente secondo i protocolli ospedalieri locali (Harding et al., 2021; Hegarty et al., 2016). I risultati di tali studi sono stati revisionati da una Cochrane pubblicata nel 2023 (Roberts et al., 2023) che ha confermato che il gel al destrosio riduce il rischio di ipoglicemia neonatale con elevata certezza, e che in media 17 neonati devono essere trattati per prevenire un caso di ipoglicemia (IC 95%: 10-50). Tuttavia, le evidenze indicano che il gel potrebbe non ridurre il rischio di disabilità neurologica maggiore a due anni di età. Esistono evidenze di moderata certezza che il gel al destrosio probabilmente riduca il rischio di trattamento per ipoglicemia durante la degenza ospedaliera iniziale, senza però influenzare la separazione madre-neonato o aumentare eventi avversi. Non sembra influenzare significativamente il numero di episodi

ipoglicemici, le convulsioni neonatali, l'allattamento al seno alla dimissione o la durata della degenza ospedaliera (Roberts et al., 2023)

Sebbene il gel al destrosio non sembri avere effetti rilevanti sullo sviluppo intellettuale a due anni, potrebbe ridurre il rischio di compromissione motoria a sei-sette anni, ma non di compromissione del linguaggio. Inoltre, potrebbe ridurre il rischio di disfunzione esecutiva quando somministrato in una singola dose, ma non in dosi multiple. Non sembra avere effetti rilevanti su deficit visivi, uditivi, paralisi cerebrale o problemi comportamentali (Roberts et al., 2023)

In conclusione negli ultimi 10-15 anni, vari studi hanno confrontato l'uso del gel al destrosio al 40% con il pasto formulato nel trattamento dell'ipoglicemia neonatale moderata (Harris et al. 2013; Harris et al., 2017; Rawat et al., 2016; Meneghin et al., 2021; Gibson et al., 2021). Tuttavia, non è ancora stato valutato l'effetto dell'uso del gel di destrosio al 40% immediatamente dopo la nascita nel ridurre il rischio di ipoglicemia nelle prime due ore di vita, favorendo il legame materno e il successo dell'allattamento al seno al momento della dimissione.

2. MATERIALE E METODI

Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato a doppio braccio, monocentrico, condotto presso l'Unità di Neonatologia dell'Ospedale San Martino di Genova in due fasi; il primo campione di dati è stato raccolto da novembre 2020 a gennaio 2022 e il secondo tra febbraio 2022 e aprile 2024.

Nella prima parte dello studio sono stati reclutati, alla nascita, 200 neonati a rischio di ipoglicemia nelle prime ore di vita nati da parto spontaneo o taglio cesareo creando due gruppi paralleli che sono stati randomizzati in rapporto 1:1.

Cento neonati (gruppo destrosio) hanno ricevuto in profilassi una dose orale di gel al destrosio al 40% (Destrogel, Orsana®, Italia, 1 fiala contiene 2ml di prodotto ovvero 400mg/ml) a 15 minuti di vita e 100 neonati (gruppo di controllo) sono stati gestiti senza la somministrazione di tale gel.

I criteri di inclusione nella prima fase dello studio sono stati: neonati late preterm (LP, nati a 34+0-36+6 settimane di età gestazionale), neonati large for gestational age (LGA, $\geq 90^{\circ}$ percentile secondo la valutazione antropometrica neonatale INeS), neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA, $\leq 10^{\circ}$ percentile secondo la valutazione antropometrica neonatale INeS) e neonati figli di madre affetta da diabete gestazionale. Abbiamo escluso dallo studio i neonati sottoposti ad eventi stressanti alla nascita, ovvero neonati che abbiano necessitato una rianimazione cardiorespiratoria, settici, affetti da patologia cardiaca o respiratoria, asfittici, neonati con difetti congeniti, disturbi genetici, con errori congeniti del metabolismo e neonati con ipoglicemia sintomatica che abbia richiesto immediato trattamento alla nascita.

Nella seconda parte dello studio abbiamo reclutato esclusivamente neonati late preterm con le stesse caratteristiche sopra descritte. I pazienti inclusi sono stati 97 neonati LP; di questi 50 neonati hanno ricevuto il gel al Destrosio al 40% (Destrogel, Orsana®, Italia) a 15 minuti di vita e a 47 neonati non è stato somministrato. Trattandosi di neonati prematuri che molto frequentemente, a prescindere dal trattamento dell'ipoglicemia, necessitano di terapia infusiva di supporto abbiamo deciso di escludere tutti i pazienti che hanno avviato l'infusione endovenosa con soluzione glucosata prima delle due ore di vita.

Procedura

Nel gruppo dei casi (gruppo Destrosio): è stata somministrata una dose di gel al destrosio al 40% alla posologia di 200 mg/kg, corrispondente a 0,5 ml/kg a 15 minuti di vita mentre il neonato si trovava sull'isola neonatale per la prima visita o fra le braccia della madre durante il contatto pelle a pelle. Il gel è stato applicato con un dito dell'operatore coperto da un guanto massaggiando la mucosa buccale del piccolo. La glicemia è stata controllata a 2 e 4 ore di vita; in caso di ipoglicemia lieve-moderata asintomatica (25-40 mg/dl) è stata somministrata un'altra dose di gel al destrosio con monitoraggio della glicemia a 60 minuti.

Nel gruppo di controllo non è stato somministrato nulla alla nascita ed è stata controllata la glicemia a 2 e 4 ore di vita; in caso di ipoglicemia moderata asintomatica (25-40 mg/dl) è stato somministrato latte artificiale (5-10 ml di latte formula tipo 1 per neonati a termine e di latte formula tipo 0 nei neonati late preterm o SGA o con peso <2500g) e successivamente la glicemia è stata ricontrollata a 60 minuti dal pasto come da protocollo di reparto.

In entrambi i gruppi, in caso di necessità di trattamento per ipoglicemia moderata asintomatica, per un valore riscontrato al controllo successivo al trattamento <40mg/dl o in caso di comparsa di sintomi il paziente veniva gestito in accordo con il protocollo interno del reparto ovvero trattato con infusione di soluzione glucosata al 10% se glicemia <25mg/dl o se paziente sintomatico o con gel al destrosio al 40% e pasto latteo (LF1 o LFO in base all'età gestazionale e al peso) se glicemia >25mg/dl in assenza di sintomi e rimosso dallo studio.

Nella seconda fase dello studio i pazienti reclutati sono stati unicamente neonati late preterm (nati tra le 34+0 e le 36+6 settimane di età gestazionale) con le stesse caratteristiche di inclusione della prima parte dello studio. Anche in questo caso i controlli glicemici sono stati effettuati a 2 e 4 ore di vita in entrambi i gruppi. In caso di ipoglicemia moderata (25-40mg/dl), trattandosi di neonati prematuri, abbiamo ritenuto più prudente trattare entrambi i gruppi con una seconda dose di gel al destrosio associata al pasto di latte formula tipo 0 (5-10 ml) ed effettuare un controllo 60 minuti dopo la correzione. Anche in questo caso, nel caso di ipoglicemia ci siamo comportati seguendo il protocollo di reparto.

I controlli glicemici sono stati effettuati in tutti i casi mediante glucometro tramite prelievo di sangue capillare. In entrambi i gruppi ed in entrambe le fasi dello studio, sono stati promossi il contatto pelle a pelle nelle due ore successive al parto e l'attacco precoce al seno.

Il gel al destrosio è stato somministrato da personale esperto durante il contatto pelle a pelle senza separare il bambino dalla madre. Il gel è stato applicato direttamente sulla mucosa orale in modo da favorirne l'entrata rapida nella circolazione sistemica attraverso le vene linguali e giugulari interne nonostante una percentuale della dose possa essere stata ingerita e assorbita attraverso il tratto gastrointestinale.

Obiettivi

L'obiettivo primario dello studio è stato di valutare se la somministrazione precoce di gel al destrosio al 40% in pazienti con fattori di rischio fosse in grado di ridurre la comparsa di ipoglicemia a due e a quattro ore di vita. Gli obiettivi secondari riguardavano l'allattamento: in primis valutare l'impatto del gel sull'allattamento entro la seconda ora di vita e successivamente il numero di attacchi al seno nelle prime 24 ore.

Raccolta dei dati

Abbiamo valutato i nostri risultati inizialmente su un campione di pazienti con diversi fattori di rischio (SGA, late preterm, LGA, figli di madri diabetiche), successivamente suddivisi nelle quattro categorie e in un secondo momento ampliando il campione di pazienti late preterm e considerando unicamente quest'ultima sottocategoria.

I dati sono stati raccolti mediante un database Excell in cui abbiamo riportato le caratteristiche principali dei neonati che abbiamo studiato: data di nascita, peso e centile alla nascita, età gestazionale, eventuale presenza di diabete gestazionale, valore di glicemia capillare a 2 ore e 4 ore di vita e a 60 minuti dalla somministrazione di gel al destrosio o latte formula (se necessario), eventuale allattamento al seno nelle prime due ore di vita, numeri di attacchi di seno nel primo giorno di vita, tipo di allattamento consigliato alla dimissione (esclusivo al seno, misto o artificiale), eventuale necessità di avvio di soluzione glucosata endovenosa.

Questo studio è stato approvato dal comitato etico il 30/09/2020. Prima di iniziare qualsiasi attività correlata allo studio, è stato ottenuto il consenso scritto dei genitori. Lo studio è stato condotto in conformità alla dichiarazione di Helsinki e alle buone pratiche cliniche.

Analisi Statistica

I neonati con criteri di inclusione sono stati randomizzati nei due bracci dello studio in maniera casuale secondo un codice di randomizzazione. La randomizzazione è stata formulata seguendo una lista di randomizzazione generata dal computer con un rapporto 1:1.

I dati sono descritti come media e deviazione standard (SD) o mediana e gamma per le variabili continue, e come frequenze assolute e relative per le variabili di categoria.

Per misurare le differenze tra i gruppi sono state utilizzate l'analisi non parametrica (test U di Mann-Whitney) per le variabili continue e il test del Chi quadrato o il test esatto di Fisher per le variabili di categoria.

Se necessario, i dati sono stati stratificati per categorie di rischio (LP, SGA, LGA e figli di madre diabetica).

Si è valutata la significatività statistica per valori di $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS per Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois USA).

3. RISULTATI

Nella prima fase dello studio 200 neonati sono stati inseriti da novembre 2020 a gennaio 2022: 100 neonati sono stati assegnati al gruppo del Destrosio (ricevendone una dose di 200 mg/kg) e 100 neonati sono stati assegnati al gruppo di Controllo (non hanno ricevuto gel al destrosio). Le caratteristiche della popolazione reclutata sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche descrittive della popolazione

	Totale	Destrosio	Controllo
	N=200	N=100	N=100
	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>
Età gestazionale, settimane	38.86±3.19	39.07±1.51	38.66±4.25
Peso alla nascita, g	3213.6±696.4	3253.3±693.3	3173.8±700.6
Peso, centile	47.22±39.09	50.13±39.39	44.30±38.8
	N (%)	N (%)	N (%)
Genere, maschio	110 (55%)	55 (50%)	55 (50%)
Genere, femmina	90 (45%)	45 (50%)	45 (50%)
SGA	64 (32%)	31 (48.4%)	33 (51.6%)
LGA	63 (31.5%)	31 (49.2%)	32 (50.8%)
DMG	70 (35%)	40 (57.1%)	30 (42.9%)
LP	29 (14.5%)	12 (41.4%)	17 (58.6%)

SGA: small for gestational age

LGA: large for gestational age

DMG: children of diabetic mother

LP: late preterm ($\geq 34+0 - \leq 36+6$)

Considerando la glicemia a due ore di vita, abbiamo osservato 16 casi (8%) di ipoglicemia moderata (glicemia: 25-40 mg/dl) a 2 ore di vita, 12 (12%) nel gruppo del destrosio e 4 (4%) nel gruppo di controllo, mentre non si sono osservate ipoglicemie sintomatiche. In entrambi i gruppi la glicemia è aumentata al controllo effettuato a 60 minuti dal trattamento orale. Dei neonati con ipoglicemia moderata, 8 su 16 (50%) hanno avviato l'infusione endovenosa di glucosio e sono stati esclusi dallo studio.

Considerando i valori glicemici medi a due ore di vita, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi ($57,23 \pm 15,93$ vs $57,72 \pm 12,59$; $p=0,78$) (Tabella 2).

Considerando il controllo di glicemia a 4 ore, nel gruppo del destrosio il valore tendeva ad aumentare maggiormente rispetto a quello del gruppo di controllo ($59,15 \pm 12,91$ vs $57,42 \pm 11,53$; $p=0,42$) Sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa (tabella 2).

Per quanto riguarda l'allattamento al seno nelle prime due ore di vita ed il numero di attacchi al seno nelle prime 24 ore di vita non abbiamo notato differenze tra i due gruppi (Tabella 2).

Tabella 2. Valori glicemici del campione in analisi e dati riguardanti l'allattamento al seno

	Totale	Destrosio	Controlli	
	N=200	N=100	N=100	
	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>p</i>
Glicemia a 2 h	57.48±14.32	57.23±15.93	57.72±12.59	0.78
Glicemia a 4 h	58.29±12.24	59.15±12.91	57.42±11.53	0.42
	N (%)	N (%)	N (%)	
Pazienti attaccati al seno nelle prime 2 ore	117 (58.5%)	56 (47.9%)	61 (52.1%)	0.57
N° attacchi al seno nelle prime 24 ore	4.97±3.16	5.04±3.15	4.91±3.18	0.80

All'interno del campione sono stati confrontati i valori di glicemia a 2 e 4 ore nei diversi sottogruppi a rischio: SGA, LGA, figli di madre diabetica e late preterm (34 +0 - 36+6 settimane di gestazione).

Nei neonati SGA non c'erano differenze significative tra il gruppo del destrosio e il gruppo di controllo considerando il valore glicemico a 2 ore di vita ($56,94 \pm 14,82$ vs $59,06 \pm 13,55$, $p = 0,59$) e a 4 ore di vita ($57,32 \pm 11,40$ vs $53,18 \pm 10,07$, $p = 0,13$), abbiamo però riscontrato che la glicemia a 2 e 4 ore tendeva a diminuire in modo statisticamente significativo nel gruppo dei controlli (da $59,06 \pm 13,55$ a $53,18 \pm 10,07$, $p=0,04$). Nel gruppo del destrosio, sebbene in maniera non statisticamente significativa, la glicemia tendeva ad aumentare tra i due controlli (da $56,94 \pm 14,82$ a $57,32 \pm 11,04$) (Tabella 3).

Nei neonati pretermine, la glicemia a 2 ore di vita era inferiore nel gruppo del destrosio rispetto al gruppo di controllo ($43,00 \pm 17,45$ vs $52,06 \pm 13,25$, $p = 0,07$), ma il dato non è risultato statisticamente significativo. In entrambi i gruppi vi è stato un aumento

significativo tra il primo e il secondo controllo (destrosio da $43,00 \pm 17,45$ a $60,08 \pm 15,97$, $p= 0,008$; controlli da $52,06 \pm 13,25$ a $61,82 \pm 8,60$, $p=0,01$), con una maggiore significatività nel gruppo del destrosio. (Tabella 3).

Nei neonati LGA e nei figli di madre diabetica non c'erano differenze significative nei livelli di glucosio nel sangue a due e quattro ore di vita nei due gruppi (Tabella 3)

Tabella 3. Valori glicemici al primo e secondo controllo nei vari sottogruppi analizzati

	Destrosio			P	Controlli			P
	N	Glicemia a 2 ore <i>Media±SD</i>	Glicemia a 4 ore <i>Media±SD</i>		N	Glicemia a 2 ore <i>Media±SD</i>	Glicemia a 4 ore <i>Media±SD</i>	
SGA	31	56.94±14.82	57.32±11.04	0.77	33	59.06±13.55	53.18±10.07	0.04
LGA	31	56.71±14.53	58.42±11.76	0.47	32	59.97±11.36	57.94±9.11	0.63
DMG	40	57.33±15.62	60.83±14.13	0.30	30	54.97±13.13	61.72±12.86	0.02
LP	12	43.00±17.45	60.08±15.97	0.008	17	52.06±13.25	61.82±8.60	0.01

SGA: small for gestational age

LGA: large for gestational age

DMG: children of diabetic mother

LP: late preterm

Nella seconda fase dello studio 97 neonati, arruolati tra febbraio 2022 ed aprile 2024 sono stati inclusi: 50 neonati sono stati assegnati al gruppo destrosio (ricevendone una dose di 200 mg/kg) e 47 neonati sono stati assegnati al gruppo di controllo (non hanno ricevuto gel al destrosio). Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate nella Tabella 4.

Trattandosi di neonati prematuri che molto frequentemente, a prescindere dal trattamento dell'ipoglicemia o meno, necessitano di terapia infusiva abbiamo deciso di escludere dallo studio i pazienti che hanno avviato l'infusione con soluzione glucosata prima delle due ore di vita.

Alcuni pazienti del campione in analisi oltre al fattore di rischio della prematurità erano figli di madre diabetica e/o SGA o LGA (si veda Tabella 4).

Tabella 4. Dati descrittivi del secondo campione

	Totale N=97		Destrosio N=50		Controlli N=47	
	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>
EG, setti- mane	35,97±0,78	34,00/36,6	35,96±0,71	34,00/36,8 6	35.98±0.85	34,00/36,86
Peso nas- cita, g	2507,46±392 ,42	1500/3670	2492,72±398 ,50	1915/367 0	2523,15±3 89,53	1500/3270
Peso, cen- tile	41,52±29,05	2/99	39,40±29,07	3/99	43,68±38.8	2/98
	N (%)		N (%)		N (%)	
SGA	11 (11%)	-	5 (45%)	-	6 (55%)	-
LGA	7 (7%)	-	4(57%)	-	3/7 (43%)	-
DMG	19 (19%)	-	10 (53%)	-	9 (47%)	-

EG: età gestazionale

SGA: small for gestational age

LGA: large for gestational age

DMG: figli di madre diabetica

Considerando la glicemia a 2 ore di vita non abbiamo osservato casi di ipoglicemia severa o ipoglicemia sintomatica che abbiano necessitato di avvio immediato di terapia infusiva. Abbiamo osservato 18 casi (18.5%) di ipoglicemia moderata asintomatica (glicemia: 24-40 mg/dl) a 2 ore di vita, 9 (18%) nel gruppo del destrosio e 9 (19,1%) nel gruppo di controllo.

In entrambi i gruppi la glicemia è aumentata in modo statisticamente significativo al controllo effettuato a 60 minuti dal trattamento orale con gel al destrosio e pasto di latte formula tipo 0 (da 32.22±5.67 a 43.44±12.36, p=0,01).

Di questi neonati con ipoglicemia moderata a due ore di vita, il 61% (11/18) ha iniziato l'infusione endovenosa di glucosio dopo la correzione orale con destrosio e pasto latteo, di questi 11 neonati, 6 apparteneva al gruppo del destrosio e 5 al gruppo dei controlli.

Considerando i valori glicemici medi a 2 ore di vita, abbiamo riscontrato che i pazienti del gruppo del destrosio presentavano un valore glicemico medio superiore rispetto al gruppo di controllo, tuttavia senza una differenza statisticamente significativa ($57,62 \pm 17,97$ vs $52,94 \pm 15,76$; $p=0,098$).

Anche il controllo a quattro ore di vita mostrava valori glicemici più alti nei pazienti che avevano assunto il gel al destrosio, ma anche in questo caso non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($69,64 \pm 21,11$ vs $65,30 \pm 16,18$; $p=0,418$) (Tabella 5).

Tuttavia escludendo dal campione tutti i pazienti che hanno avviato una terapia infusiva con soluzione glucosata successivamente alle due ore di vita abbiamo ottenuto che la glicemia a due ore di vita nei pazienti del gruppo destrosio si è mantenuta significativamente più alta rispetto ai controlli ($58,48 \pm 17,33$ vs $51,28 \pm 12,08$; $p=0,026$).

Anche per quanto riguarda il controllo a quattro ore di vita abbiamo notato una tendenza a mantenere valori glicemici più alti nei pazienti che avevano assunto destrosio, sebbene il dato non sia significativo ($66,28 \pm 17,8$ vs $60,75 \pm 13,42$; $p=0,186$) (Tabella 5).

Tabella 5. Confronto dei valori glicemici a due e a quattro ore di vita nei due gruppi con il campione totale e togliendo i pazienti che hanno avviato l'infusione

	Totale N=97		Destrosio N=50		Controlli N=47		
	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>p</i>
Glicemia a 2 ore	55,35±17,01	24/109	57,62±17,97	24/103	52,94±15,76	25/109	0.098
Glicemia a 4 ore	67,54±19,17	30/137	69,64±21,11	30/137	65,30±16,8	37/111	0.418
	Totale (NO EV) N =76		Destrosio (NO EV) N=40		Controlli (NO EV) N=36		
	<i>Mean±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Mean±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>Mean±SD</i>	<i>Min/Max</i>	<i>p</i>
Glicemia a 2 ore	55,07±15,41	24/103	58,48±17,33	24/103	51,28±12,08	31/85	0,026
Glicemia a 4 ore	63,66±16,01	30/111	66,28±17,8	30/111	60,75±13,42	37/95	0.186

Confrontando invece l'aumento della glicemia tra la seconda e la quarta ora nei due gruppi non vi è una differenza tra il gruppo del destrosio ed i controlli ($p \leq 0,001$ in entrambi i gruppi) (Tabella 6). Escludendo nuovamente dall'analisi i pazienti che hanno avviato una terapia infusiva con soluzione glucosata successivamente alle due ore di vita, abbiamo ottenuto che i valori glicemici tra le 2 e le 4 ore tendevano ad avere valori in media più alti nel gruppo del destrosio rispetto ai controlli (da $58,48 \pm 17,33$ a $66,28 \pm 17,8$ vs da $51,28 \pm 12,08$ a $60,75 \pm 13,42$ con $p=0,074$ vs $p=0,003$) tuttavia l'aumento è risultato statisticamente significativo unicamente nel gruppo dei controlli (Tabella 6).

Tabella 6. Valori glicemici al primo e secondo controllo nei vari sottogruppi analizzati

	Destrosio				Controlli			
	N	Glicemia a 2 ore	Glicemia a 4 ore		N	Glicemia a 2 ore	Glicemia a 4 ore	
		<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>p</i>		<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>p</i>
LP	50	57.62±17.97	69.64±21.11	≤ 0,001	47	52.94±15.76	65.30±16.80	≤ 0,001
NO EV	40	58.48±17.33	66.28±17.8	0.074	36	51.28±12.08	60.75±13.42	0.003

LP: late preterm

NO EV: pazienti LP che non hanno necessitate di avvio di terapia infusiva

Per quanto riguarda l'allattamento al seno nelle prime due ore di vita e il numero di attacchi di seno nelle prime 24 ore di vita non abbiamo notato differenze tra i due (mostrato nella Tabella 7).

Abbiamo tuttavia notato che tra i pazienti che hanno effettuato il contatto pelle a pelle nel post partum e che si sono attaccati al seno entro le prime due, quelli appartenenti al gruppo del destrosio presentavano un valore di glicemia a due ore di vita significativamente più alto rispetto ai pazienti del gruppo controllo (66.33±15.86 vs 55.07±14.32 p= 0.047). Tale differenza non è stata riscontrata nei pazienti che non si sono attaccati al seno nelle prime due ore di vita (Tabella 8).

Tabella 7. Dati sull'allattamento al seno

	Tutti N=97		Destrosio N=50		Controlli N=47		<i>p</i>
	<i>N (%)</i>	<i>Min/Max</i>	<i>N (%)</i>	<i>Min/max</i>	<i>N (%)</i>	<i>Min/max</i>	
Pazienti attaccati al seno nelle prime 2 ore	26/97 (27%)		12 (24%)		14 (30%)		
N° attacchi al seno nelle prime 24 ore	2.34±3.13	0/12	2,04±2,89	0/9	2,66±3,37	0/12	0.424

Tabella 8. Glicemia a 2 ore post attacco/non attacco al seno entro le prime due ore di vita

	Totale	Destrosio	Controlli	p
	(N)/Media±SD	(N)/Media±SD	(N)/Media±SD	
Glicemia a 2 ore preceduta da attacco al seno	(26) 60.27±15.82	(12) 66.33±15.86	(14) 55.07±14.32	0.047
Glicemia a 2 ore non preceduta da attacco al seno	(71) 53.55 ±17.18	(38) 54.87±17.9	(33) 52.03±16.46	0.405

Non abbiamo osservato effetti collaterali nell'uso del gel di destrosio né nella prima fase dello studio né nella seconda.

4. DISCUSSIONE

La diagnosi e il trattamento tempestivo dell'ipoglicemia sono fondamentali nella gestione del neonato, poiché gli effetti a lungo termine di questo disturbo non sono ancora del tutto chiari. Il rischio di danni neurologici associati all'ipoglicemia impone una gestione attenta ed interventi tempestivi.

Un importante studio del 2013 (Harris et al., 2013) ha dimostrato l'efficacia della somministrazione di gel al destrosio al 40% (al dosaggio di 200 mg/kg) associato al pasto (attacco al seno o pasto di latte artificiale) nel trattamento dell'ipoglicemia asintomatica in neonati con i principali fattori di rischio (figli di madre diabetica, SGA, LGA e lieve prematurità con età gestazionale tra le 35 +0 e 36+6 settimane). Questo intervento si è rivelato più efficace del solo pasto nel mantenere glicemie adeguate, ha ridotto i ricoveri in terapia intensiva neonatale (TIN) e l'utilizzo di infusione endovenosa di glucosio. È stato inoltre osservato un effetto positivo sull'avvio dell'allattamento al seno. Questi risultati sono stati confermati da studi successivi (Gibson et al., 2021; Meneghin et al., 2021; Rawat et al., 2016, Edwards et al., 2022).

Recenti studi si sono concentrati sull'efficacia della somministrazione precoce e profilattica del gel al destrosio (Harding et al., 2021; Hegarty et al., 2016; Roberts et al., 2023). In particolare, Hegarty et al. hanno dimostrato che dosi diverse di gel al destrosio al 40% (0,5 ml/kg = 200 mg/kg o 1 ml/kg = 400 mg/kg, somministrate precocemente, in profilassi, a neonati a rischio (figli di madre diabetica, SGA, LGA e late preterm) ad un'ora di vita una volta sola o seguite da altre tre dosi da 0,5 ml/kg = 200 mg/kg nelle prime 12 ore di vita, riducono ugualmente il rischio di ipoglicemia. Nel 2021, Harding et al. hanno confermato che una singola dose profilattica di gel al destrosio al 40% da 0.5ml/kg data ad un'ora di vita riduce l'incidenza di ipoglicemia, pur non diminuendo significativamente i ricoveri in TIN.

Il follow-up neurologico a due anni dello studio di Harding et al., condotto da Griffith et al. nel 2021 (Griffith et al., 2021), ha evidenziato che la somministrazione profilattica di gel al destrosio non presenta effetti collaterali significativi a lungo termine, lo studio non ha riscontrato effetti clinicamente rilevanti sugli esiti neuromotori e sensoriali dei pazienti.

In letteratura non ci sono studi in cui il gel al destrosio sia stato somministrato immediatamente dopo la nascita e senza essere necessariamente seguito dal pasto.

Nel nostro studio, abbiamo esaminato l'effetto della somministrazione precoce di gel al destrosio nei neonati a rischio senza necessariamente somministrare un pasto in associazione al gel. L'analisi preliminare di un campione di 200 neonati a rischio per ipoglicemia (LGA, SGA, figli di madri diabetiche, late preterm) ha evidenziato che, diversamente da quanto riportato negli studi di Harding e Hegarty, la somministrazione di gel nei neonati LGA e figli di madri diabetiche non ha avuto un impatto significativo sulle glicemie nelle prime ore di vita.

Al contrario, nei neonati SGA e late preterm, il gel al destrosio ha mostrato un effetto positivo sul profilo glicemico nelle ore successive alla nascita, confermando i risultati di Harding et al. In particolare, i neonati di queste categorie hanno mostrato un miglioramento delle glicemie tra la seconda e la quarta ora di vita, ipotizzando un ruolo nel mantenimento di migliori livelli di glicemia nelle prime ore di vita.

Riteniamo che questa differente risposta al destrosio possa essere legata ai diversi meccanismi che causano l'ipoglicemia nelle varie popolazioni: nei figli di madri diabetiche e nei neonati LGA, è principalmente dovuta a iperinsulinismo, mentre nei neonati SGA e nei pretermine la causa principale risiede nella carenza di riserve energetiche e nell'imaturità dei meccanismi di compensazione

A seguito dei risultati preliminari, che hanno evidenziato una tendenza al mantenimento di glicemie più alte nel tempo nella popolazione dei late preterm e degli SGA, abbiamo deciso di ampliare il campione, reclutando un numero maggiore di neonati late preterm, scarso nella prima parte dello studio. L'analisi del campione ampliato ha riscontrato che nella popolazione di neonati late preterm, dopo l'assunzione del gel al destrosio, la glicemia a due ore risultava significativamente più alta, come evidenziato anche negli studi precedenti (Harding et al., 2021; Hegarty et al., 2016).

È importante sottolineare che nessuno dei pazienti che ha assunto il gel ha mostrato effetti collaterali, né ipoglicemie da rebound e che i neonati hanno dimostrato di tollerarlo e di accettarlo. Non abbiamo infatti notato un aumento di episodi di rigurgito o altri segni di intolleranza dopo la somministrazione del destrosio.

Abbiamo riscontrato che la somministrazione del gel al destrosio non interferisce negativamente con l'attacco al seno, anzi, nei neonati che si sono attaccati nelle prime due ore di vita, i valori glicemici risultavano significativamente più alti. Tuttavia, non abbiamo osservato un aumento significativo del numero di attacchi al seno nelle prime 24 ore, non indicando un ruolo del destrogel nella stimolazione della suzione. Questo suggerisce che il gel possa facilitare il mantenimento di glicemie sicure senza compromettere l'allattamento al seno ed essendo una pratica semplice e poco costosa e priva di effetti collaterali potrebbe essere di utile applicazione durante il contatto pelle a pelle.

Il principale limite del nostro studio è stata l'eterogeneità della popolazione, una parte della popolazione esaminata infatti presentava più di un fattore di rischio per l'ipoglicemia (prematùrità, madre diabetica, SGA, LGA). Nell'analisi effettuata sui pazienti late preterm dobbiamo inoltre tenere presente che si tratta di una popolazione dal punto di vista clinico estremamente eterogenea, questo potrebbe aver influenzato i risultati, rendendo più difficile isolare l'effetto del solo destrogel e determinare con precisione il suo impatto in ciascun gruppo specifico. Nonostante l'ampliamento del campione nella seconda fase dello studio, la dimensione della popolazione analizzata resta limitata, ciò potrebbe ridurre la potenza statistica delle analisi e limitare la generalizzabilità dei risultati. In ultima analisi, sebbene sia stato valutato l'andamento glicemico nelle prime ore di vita, mancano dati sugli effetti a lungo termine del destrogel sulla crescita e sullo sviluppo neuroevolutivo dei neonati, per cui sarebbe importante disporre di un monitoraggio più esteso nel tempo.

In conclusione, da quanto emerso nella nostra ricerca, il destrogel oltre ad essere efficace in associazione al pasto nel trattamento delle ipoglicemie moderate asintomatiche come già ampiamente dimostrato in letteratura, potrebbe avere un ruolo utile nella prevenzione dell'ipoglicemia e nel mantenimento di valori adeguati di glicemia nelle prime ore di vita, specialmente se somministrato precocemente subito dopo la nascita in neonati SGA o late preterm e se seguito dall'attacco al seno. Nei neonati SGA si è osservata una tendenza al mantenimento di valori glicemici più alti a 4 ore di vita, mentre nei late preterm, sembra avere un impatto positivo anche più precocemente.

Restano necessari ulteriori studi, idealmente con campioni più ampi, per confermare questi risultati e per comprendere meglio l'impatto del destrogel sull'outcome a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- Abramowski, A., Ward, R., & Hamdan, A. H. (2024). Neonatal Hypoglycemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537105/>
- Adamkin, D. H. (2017). Neonatal hypoglycemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(1), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.007>
- Adamkin, D. H. & Committee on Fetus and Newborn. (2011). Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics*, 127(3), e20103851. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>
- Alsweiler, J. M., Woodall, S. M., Crowther, C. A., & Harding, J. E. (2019). Oral dextrose gel to treat neonatal hypoglycaemia: Clinician survey. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 55(7), 844–850. <https://doi.org/10.1111/jpc.14306>
- Coors, S. M., Cousin, J. J., Hagan, J. L., & Kaiser, J. R. (2018). Prophylactic Dextrose Gel Does Not Prevent Neonatal Hypoglycemia: A Quasi-Experimental Pilot Study. *The Journal of Pediatrics*, 198, 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.025>
- De Angelis, L. C., Brigati, G., Polleri, G., Malova, M., Parodi, A., Minghetti, D., Rossi, A., Massirio, P., Traggiari, C., Maghnie, M., & Ramenghi, L. A. (2021). Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 634305. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634305>
- Edwards, T., Liu, G., Battin, M., Harris, D. L., Hegarty, J. E., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2022). Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011027.pub3>
- Gibson, B. L., Carter, B. M., LeDuff, L. D., & Wallace, A. (2021). 40% Glucose Gel for the Treatment of Asymptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Advances in Neonatal Care*, 21(5), 371–378. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000823>
- Giouleka, S., Gkiouleka, M., Tsakiridis, I., Daniilidou, A., Mamopoulos, A., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2023). Diagnosis and Management of Neonatal Hypoglycemia: A Comprehensive Review of Guidelines. *Children*, 10(7), 1220. <https://doi.org/10.3390/children10071220>
- Griffith, R., Hegarty, J. E., Alsweiler, J. M., Gamble, G. D., May, R., McKinlay, C. J. D., Thompson, B., Woules, T. A., & Harding, J. E. (2021). Two-year outcomes after dextrose gel prophylaxis for neonatal hypoglycaemia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 106(3), 278–285. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320305>
- Harding, J. E., Harris, D. L., Hegarty, J. E., Alsweiler, J. M., & McKinlay, C. J. (2017). An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Human Development*, 104, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009>
- Harding, J. E., Hegarty, J. E., Crowther, C. A., Edlin, R. P., Gamble, G. D., Alsweiler, J. M., & hPOD Study Group. (2021). Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind

- randomized controlled trial. *PLoS Medicine*, 18(1), e1003411.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003411>
- Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2012). Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
- Harris, D. L., Weston, P. J., Signal, M., Chase, J. G., & Harding, J. E. (2013). Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 382(9910), 2077–2083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61645-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61645-1)
- Hay, W. W., & Rozance, P. J. (2010). Continuous Glucose Monitoring for Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypoglycemia. *The Journal of Pediatrics*, 157(2), 180–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.007>
- Hegarty, J. E., Harding, J. E., Gamble, G. D., Crowther, C. A., Edlin, R., & Alsweiler, J. M. (2016). Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Medicine*, 13(10), e1002155.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002155>
- Levene, I., & Wilkinson, D. (2019). Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full-term infant (British Association of Perinatal Medicine—Framework for Practice). *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, 104(1), 29–32.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314050>
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. J. (1988). Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*, 297(6659), 1304–1308.
<https://doi.org/10.1136/bmj.297.6659.1304>
- Meneghin, F., Manzalini, M., Acunzo, M., Daniele, I., Bastrenta, P., Castoldi, F., Caviglioli, F., Zuccotti, G. V., & Lista, G. (2021). Management of asymptomatic hypoglycemia with 40% oral dextrose gel in near term at-risk infants to reduce intensive care need and promote breastfeeding. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 201. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01149-7>
- Mitanchez D, H.-W. L. (2018). *European Standards of Care for Newborn Health: Hypoglycaemia in at risk term infants*. Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI).
- Narvey, M. R., & Marks, S. D. (2019). The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatrics & Child Health*, 24(8), 536–544.
<https://doi.org/10.1093/pch/pxz134>
- Puchalski, M. L., Russell, T. L., & Karlsen, K. A. (2018). Neonatal Hypoglycemia. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 30(4), 467–480.
<https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>
- Queensland Clinical Guidelines. (2023, novembre). *Hypoglycaemia–newborn*. Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland).
- Rawat, M., Chandrasekharan, P., Turkovich, S., Barclay, N., Perry, K., Schroeder, E., Testa, L., & Lakshminrusimha, S. (2016). Oral Dextrose Gel Reduces the Need for Intravenous Dextrose Therapy in Neonatal Hypoglycemia. *Biomedicine Hub*, 1(3), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000448511>
- Robert M. Kliegman, MD. (2015). *Nelson textbook of Pediatrics* (20^a ed., Vol. 2). Elsevier.

- Roberts, L., Lin, L., Alsweller, J., Edwards, T., Liu, G., & Harding, J. E. (2023). Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012152.pub4>
- Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. (2004). *Paediatrics & Child Health*, 9(10), 723–740. <https://doi.org/10.1093/pch/9.10.723>
- Sharma, A., Davis, A., & Shekhawat, P. S. (2017). Hypoglycemia in the preterm neonate: Etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Translational Pediatrics*, 6(4), 335–348. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.06>
- Thompson-Branch, A., & Havranek, T. (2017). Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics In Review*, 38(4), 147–157. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0063>
- Thornton, P. S., Stanley, C. A., De Leon, D. D., Harris, D., Haymond, M. W., Hussain, K., Levitsky, L. L., Murad, M. H., Rozance, P. J., Simmons, R. A., Sperling, M. A., Weinstein, D. A., White, N. H., & Wolfsdorf, J. I. (2015). Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *The Journal of Pediatrics*, 167(2), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
- Wackernagel, D., Gustafsson, A., Edstedt Bonamy, A.-K., Reims, A., Ahlsson, F., Elfving, M., Domellöf, M., & Hansen Pupp, I. (2020). Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 109(1), 31–44. <https://doi.org/10.1111/apa.14955>
- Wight, N. E. & Academy of Breastfeeding Medicine. (2021). ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021. *Breastfeeding Medicine: The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 16(5), 353–365. <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.29178.new>

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il Prof. Maghnie per il supporto e la disponibilità mostrati in questi cinque anni.

Un sentito ringraziamento va al Dott. Cesare Arioni per avermi affidato questo studio, e a tutto lo staff della Neonatologia del San Martino, che con pazienza e umanità mi ha insegnato parte di questo meraviglioso mestiere. Un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Paola Polo Perucchin, il cui supporto costante è stato fondamentale per la realizzazione di questa tesi. Ringrazio anche la Dr.ssa Calevo per l'aiuto nell'analisi statistica.

Grazie all'Istituto Gaslini, a tutte le rotazioni e i reparti che ho frequentato e a tutti i tutor che ho incontrato negli anni. Grazie soprattutto per la professionalità, la dedizione e la sete di conoscenza che ho respirato in questi anni con voi.

Un grazie speciale a tutto lo staff medico e infermieristico della Pediatria e Neonatologia di Spezia che mi ha accolta spaesata e alle prime armi, insegnandomi i trucchi del mestiere e dandomi fiducia e autonomia pur rimanendo sempre a disposizione. Conservo, per ognuno di voi, un insegnamento ricevuto e tanto affetto. Grazie a Sara, con cui questa avventura è cominciata e con cui ho condiviso una grande collaborazione, supporto, sostegno reciproco e amicizia.

Grazie allo staff medico e infermieristico della Pediatria di Asti, in particolare a Chiara, Gaia e Valentina che ogni giorno, con pazienza, rispondono alle mie innumerevoli domande. Ad Anna, Erica e Silvia e alla strada che stiamo percorrendo insieme.

Grazie a Silvana e Alessia con cui è iniziato questo percorso, grazie a Valentina e a tutti gli altri colleghi di specialità.

Grazie alla mia famiglia per il sostegno costante.

Infine, grazie a tutti i pazienti che ho incontrato e a quelli che ancora incontrerò, che ogni giorno mi ricordano quanto siano preziose le gioie e le sfide di questo lavoro.

