

Vårdprogram

Neonatal Hypoglykemi

Ingrid Hansen Pupp¹, Maria Elfving¹ Fredrik Ahlsson², Magnus Domellöf³
¹Kvinno-, barn- och reproduktionsdivisionen, Skånes universitetssjukhus, Lund
²Verksamhetsområde Neonatologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
³Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Pediatrik, Umeå Universitet

på uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens Neonatalsektion



Innehållsförteckning

Inledning.....	3
Definition av hypoglykemi.....	4
Patogenes.....	5
Riskgrupper.....	6
Primär diagnostik.....	7
Symptom.....	7
Mätmetoder och provtagningsteknik.....	8
Bestämning av glukoskoncentration.....	8
Prevention.....	8
Tillmatning.....	8
Produktval och mängd.....	9
Behandling.....	10
Klinisk handläggning av verifierad hypoglykemi.....	10
Riskbarn utan symptom.....	10
Barn med symptom på hypoglykemi.....	10
Sjuka barn eller mycket för tidigt födda barn.....	10
Glukosinfusion.....	10
Svår eller långdragen hypoglykemi.....	11
Utredning.....	11
Farmakologisk behandling.....	15
Uppföljning.....	16
ICD 10 diagnoser.....	16
Referenser.....	17

Inledning

Nyfödda barn har en relativt stor risk att drabbas av hypoglykemi under de första levnadsdagarna. Cirka 14% av de barn som läggs in på svenska neonatalavdelningar får denna diagnos (1) och hypoglykemi förekommer även ofta på förlossnings- och BB-avdelningar.

Detta beror på att glukostillförseln från navelsträngen avbryts i samband med födelsen och barnet därmed initialt blir helt beroende av sin egen förmåga att upprätthålla blodglukosnivån genom glykogenolys och glukoneogenes. Leverenzymerna för dessa processer induceras vid födelsen, men uppnår inte maximal aktivitet förrän efter 1-3 dygn hos ett fullgånget barn och ännu senare hos prematurfödda. Barn med låg födelsevikt, i synnerhet tillväxthämmade barn har särskilt svårt att mobilisera glukos, eftersom de har endast små depåer av hepatiskt glykogen och subkutant fett. En annan riskgrupp är nyfödda barn till mödrar med diabetes, som har kvardröjande hög endogen insulinproduktion p.g.a. riklig intrauterin glukostillförsel. En ovanlig men viktig anledning till neonatal hypoglykemi är medfödd endokrin eller metabol sjukdom, som drabbar någon av de många metabola processer som ingår i den homeostatiska regleringen av glukos.

Nyfödda barn har ett högt basalt glukosbehov. En anledning är att hjärnan, som har det största glukosbehovet, är stor i relation till kroppsvikten. Allvarlig eller långvarig hypoglykemi kan leda till bestående hjärnskador. Det är därför av största vikt att förebygga, diagnostisera och behandla detta tillstånd hos nyfödda barn.

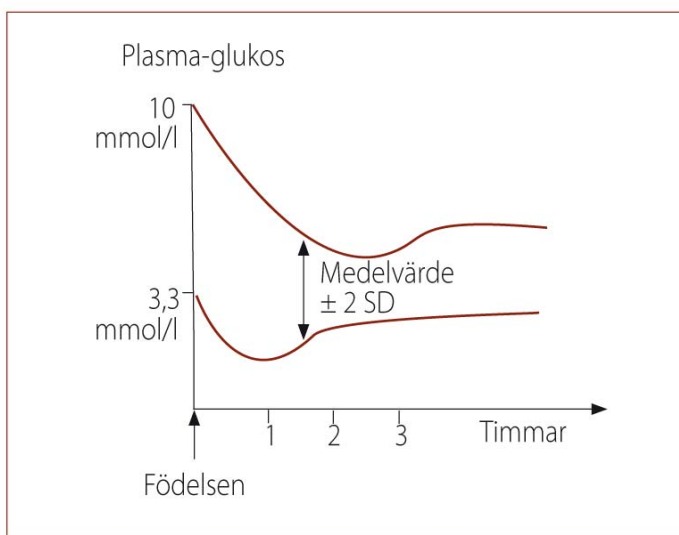
Neonatal hypoglykemi utgör ett kontinuum från lindrig till grav och en övergående lindrig/måttlig hypoglykemi är normalt förekommande hos friska barn under det första levnadsdygnet. Det är inte klarlagt vilken minsta grad och duration av hypoglykemi som leder till hjärnskador och det är också oklart huruvida asymptomatisk hypoglykemi kan leda till neurologiska men. Det är därför viktigt att hitta rutiner för att effektivt förebygga och diagnostisera hypoglykemi hos riskbarn, utan att ta onödiga blodprov eller ge onödig behandling till friska nyfödda barn.

Definition av hypoglykemi

En entydig definition på vad som är hypoglykemi hos det nyfödda barnet finns inte idag vare sig i litteraturen eller i klinisk praxis. I en sammanställning av ett antal textböcker finner man att definitionen av hypoglykemi varierar avsevärt från 1-2,6 mmol/L (2). För att kunna hävda att signifikant hypoglykemi föreligger måste "Whipple's triad" (3) vara uppfylld;

1. Kliniska symtom eller tecken förenliga med hypoglykemi,
2. Ett samtidigt lågt plasmaglukos värde
3. Symtomen upphör inom minuter till timmar efter att plasmaglukosnivån har normaliserats.

Flera olika metoder har använts för att försöka bestämma vad som är ett normalt glukosvärde hos det nyfödda barnet. Provtagning av blod från navellen vid upprepade tillfällen under graviditeten har visat att den intrauterina plasmaglukoskoncentrationen hos barnet vid fullgången tid är mellan 3 och 5 mmol/L, med ett medelvärde på 4 mmol/L (4). Efter födelsen sjunker P-glukos hos friska normalviktiga nyfödda barn snabbt ned mot som lägst 1,5 mmol/L vid ca 1 timmes ålder. Därefter sker en successiv stegring, med värden som oftast ligger på >2,6 mmol/L efter 3-4 timmars ålder. Detta innebär att glukosvärden som tas före 2 timmars ålder ofta i praktiken är fysiologiskt låga (fig 1) (5).



*Figur 1. Normalvärden för plasma-glukos hos nyfödda första timmarna efter födelsen.
Illustration Lena Svanholm-Fyhr (modifierad efter Srinivasan et al.)*

Det finns fysiologiska data som stödjer 2,6 mmol/L som en nedre normalgräns för P-glukos hos nyfödda. Det är visat att hos två timmar gamla underburna barn kan man detektera ökad adrenalinkoncentration samt ökat cerebralt blodflöde vid glukosnivåer < 2,6 mmol/L (6). Hos barn med glukosnivåer < 2,6 mmol/L kan förändringar också påvisas vid hjärnstamsaudiometri (2). Det finns endast ett fåtal studier som undersökt de långsiktiga konsekvenserna av låga glukosnivåer i nyföddhetsperioden. I en studie av prematura barn utsatta för glukosvärden lägre än 2,6 mmol/L under ≥ 5 dagar påvisades lägre poäng i "Bayley motor and mental developmental scales" vid 18 månaders ålder (7). Dessa data har konfirmerats i en senare studie där underburna barn och SGA barn undersöktes (8). Baserat på ovanstående resultat är det rimligt att försöka undvika glukosnivåer lägre än 2,6 mmol/l hos alla nyfödda barn efter 2 timmars ålder.

Patogenes

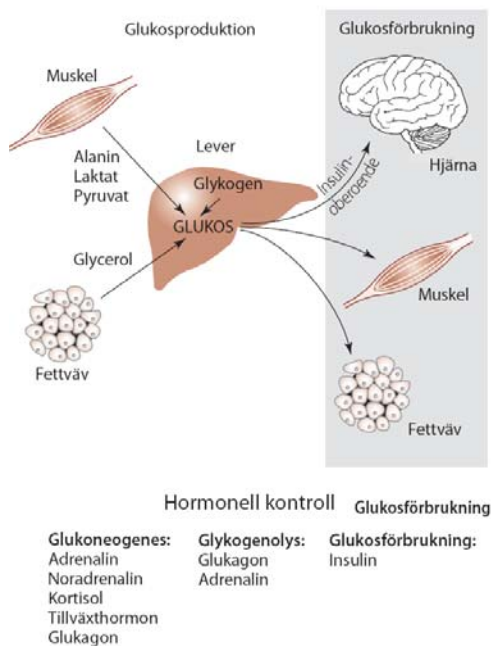
I samband med födelsen sker en omfattande metabol omställning hos det nyfödda barnet, som nu på egen hand måste börja producera glukos fram till dess att näringstillförsel utifrån kommer igång i tillräcklig omfattning. Under graviditeten sker ingen signifikant fetal glukosproduktion, utan fostret försörjs genom kontinuerlig glukostransport via placenta. Mängden av glukos som passerar över placenta styrs av en koncentrationsgradient mellan maternell och fetal cirkulation och av specifika glukostransportproteiner (GLUT1) (9,10). Efter födelsen ska barnet dels kunna börja producera glukos och dels kunna ställa om sin metabolism till att klara intermitterande enteral tillförsel av näring utifrån.

Den stress som uppstår i samband med födelsen leder till att ett flertal hormoner aktiveras, som reglerar den metabola omställningen (fig 2). I och med detta startas nedbrytning av glykogen, fett och protein (glykogenolys, lipolys, proteolys), vilket genererar substrat för nyproduktion av glukos (glukoneogenes). Hjärnan kan i viss mån även utnyttja ketonkroppar (från fettsyreoxidation) samt laktat som alternativa energikällor istället för glukos. Glykogenolys och glukoneogenes är viktigast för energimetabolismen under de första timmarna efter födelsen. Därefter får även lipolys och efterföljande fettsyreoxidation betydelse. Under de första levnadsdygnen beräknas cirka 70% av hjärnans energiförsörjning komma från glukos och resten från alternativa substrat som ketonkroppar och laktat (9).

Det nyfödda barnets hjärna har en högre tolerans mot skadliga effekter av en etablerad hypoglykemi till följd av en högre kapacitet att använda ketonkroppar jämfört med äldre barn och vuxna (9) och möjligheter till kompensatorisk ökning av cerebralt blodflöde (11). Å andra sidan är nivåer av glukostransportproteiner (GLUT1 och GLUT3) som transporterar glukos över blod-hjärn barriären låga under första levnadsveckan (12).

Trots ovan beskrivna väl kontrollerade metabola adaptation vid födelsen har nyfödda barn högre risk att utveckla hypoglykemi än äldre barn och vuxna. Anledningarna till detta är flera:

- Leverenzymerna för glukoneogenes och glykogenolys uppnår inte maximal aktivitet förrän efter 1-3 dygn hos ett fullgånget barn och ännu senare hos prematurfödda (13).
- Ett högt basalt glukosbehov orsakat av en stor hjärna (10-12%) relativt till kroppsvikten (9).
- Begränsade depåer av glykogen särskilt hos för tidigt födda eller tillväxthämmade barn.



Figur 2. Substrat och hormoner involverade i kontroll av glukosbalans.
Illustration: Lena Lyons (modifierad efter ME Geffner)

Riskgrupper

Såväl maternella som neonatala *riskfaktorer* finns beskrivna som ökar risken för att det nyfödda barnet utvecklar hypoglykemi (tabell 1) (14). Barn med sådana riskfaktorer, har en sämre förmåga till motreglering av en låg glukoskoncentration och utvecklar ofta hypoglykemi redan under första levnadsdygnet. Hypoglykemi som debuterar senare orsakas oftare av annan underliggande orsak, t.ex. metabol sjukdom.

Behandling med antidepressiva läkemedel under graviditet är idag relativt vanligt förekommande och såväl tricykliska antidepressiva läkemedel som serotonin-noradrenalin återupptagshämmare har associerats med ökad risk för neonatal hypoglykemi (15,16). Polycytemi leder till nedsatt mikrocirkulation vilket tillsammans med ökad glykolys i erythrocyter kan öka risken för hypoglykemi (17).

Tabell 1. Maternella och neonatala riskfaktorer som har associerats med neonatal hypoglykemi.

Maternella riskfaktorer	Neonatala riskfaktorer
Maternell diabetes eller avvikelser i glukostolerans test under graviditeten	Prematur förlossning Intrauterin tillväxthämning
Preeklampsi och maternell hypertension	Perinatal asfyxi, hypotermi, andningsstörning, sepsis
Tidigare graviditet med stort barn	Polycytemi
Behandling med antidepressiva läkemedel	Sen amningsstart
Behandling med tokolytika	Diabetesfetopati
Behandling med betablockerare	Stora barn
Drogmissbruk	Medfödd metabol eller endokrin sjukdom

Särskild handläggning avseende tillmatning och kontroll av P-glukos krävs för vissa *riskbarn* (tabell 2).

Prematura barn har högre glukosbehov (6-8 mg/kg/min i graviditetsvecka 28) jämfört med fullgångna barn (4-6 mg/kg/min) och tappar mer i glukosnivåer efter födelsen jämfört med fullgångna barn (18). Orsaken tros bl.a. vara en sämre metabol adaptation, med främst en minskad lipolys och ketogenes orsakad av omogna enzymssystem. Prematura barn har också lägre glykogendepåer till följd av att glykogendepåerna dubblas under de sista 4 veckorna av graviditeten (19).

Det är viktigt att skilja på barn som är proportionerligt små för graviditetens längden och barn med intrauterin tillväxthämning som är normallånga men lågviktiga. Proportionerliga SGA barn har sannolikt mindre risk för att utveckla hypoglykemi. Asymmetriska tillväxthämmade SGA barn har en relativt sett högre hjärnvolym och därmed ett högre glukosbehov. De har också lägre koncentrationer av fria fettsyror och ketonkroppar jämfört med barn med normal födelsevikt (AGA). Däremot tycks inte hyperinsulinism spela någon roll i den omfattning som man tidigare trott eftersom insulinsekretionen inte skiljer sig från AGA-barn (9).

Maternell diabetes innebär en ökad risk för hypoglykemi, särskilt hos stora barn med makrosomi. Förhöjda glukosnivåer hos modern överförs till fostret, vilket leder till ökad fetal insulinproduktion. Denna hyperinsulinism kvarstår hos det nyfödda barnet innan en anpassning av insulinproduktionen skett till barnets egna glukosnivåer. Dessa barn har dessutom ofta en försämrad hormonell motreglering efter födelsen med lägre katekolamin- och glukagon svar.

Barn som är tunga för tiden (LGA) men proportionerliga och där modern *inte* har diabetes eller avvikelser i glukostoleranstest har sannolikt inte en ökad risk för försämrad metabol adaptation jämfört med AGA barn. Bl.a. har man inte kunnat påvisa några skillnader i nivåer av ketonkroppar mellan LGA och AGA barn (20). Om inga ytterligare riskfaktorer finns behöver dessa barn inte genomgå provtagning eller tillmatning.

Däremot utgör oproportionerliga LGA barn en riskgrupp som kräver särskild handläggning. En enhetlig definition av vilka barn som är oproportionerliga LGA barn finns inte idag men har här definierats som barn med vikt SDS > 1 SD högre än längd SDS.

Tabell 2. Definition av riskbarn som kräver särskild handläggning.

Tillväxthämmade barn (vikt < -2SD för gestationsåldern)
Prematurfödda < 37 graviditetsveckor
Barn till mor med diabetes mellitus (kost- eller insulinbehandlad)
LGA-barn (large for gestational age) som är oproportionerligt tunga (vikt SDS > 1 SD högre än längd SDS)
Barn som utsatt för perinatal stress (hypotermi, asfyxi)
Sjuka barn på neonatalavdelning (andningsstörning, infektion, allmänpåverkan)

Primär diagnostik

Symptom

Ett flertal olika symptom har associerats med hypoglykemi (tabell 3). Observera att symptom på hypoglykemi kan saknas helt, speciellt hos för tidigt födda barn. Om barnet har medvetandepåverkan eller misstänkta kramper är detta tecken på energibrist i hjärnan vilket kräver *omedelbar* handläggning.

Tabell 3. Symptom vid hypoglykemi (14).

Neurologiska	Cirkulatoriska och respiratoriska	Generella
Nedsatt tonus	Cyanos, färgskiftning	Svag sugförmåga
Irritabilitet	Apné	Hypotermi
Slöhet	Tachypné	Svettningar
Kramper	Bradycardia	Skakningar, sprittighet
	Cirkulationsstillestånd	

Mätmetoder och provtagningsteknik

Glukosrubbnings hos nyfödda kräver snabb och tillförlitlig diagnostik genom blodprov. De flesta mätmetoder idag redovisar P-glukosvärden, även när provtagningen är utförd på helblod. P-glukos ligger vid normal hematokrit ca 11 % högre än B-glukos. Detta p.g.a. de röda blodkropparnas låga glukosinnehåll. Vid högre hematokrit blir skillnaden större (21). Vid tolkning av glukosvärden är det också viktigt att ta hänsyn till att prover tagna venöst har ca 10% lägre glukoskoncentration än kapillärt och arteriellt tagna prover (22).

Kapillär provtagning från hälen är smärtsam och bör undvikas (23). Provtagning från perifer ven är att föredra. Mikroinvasiv provtagning med t.ex. *Freestyle*® från barnets underarm eller vad kräver minimala blodmängder och kan vara ett alternativ, särskilt hos sjuka och för tidigt födda barn som kräver frekvent provtagning (24). Vid oväntat höga eller låga P-glukos värden uppmätta med patientnära mikroinvasiv metod bör omkontroll ske med ackrediterad metod.

Smärtlindring med upp till 1 ml koncentrerad glukoslösning (300 mg/ml) givet oralt omedelbart före provtagning är inget hinder för bestämning av glukoskoncentration i blod eller plasma (25,26).

Provtagning från kvarliggande kärkateter där glukosinfusion pågår (navelartär- eller navelvenkateter, central venkateter) ger falskt förhöjt P-glukos och kan inte användas för diagnostik av hypoglykemi. Däremot utgör infusion med aminosyralösning (Vaminolac) inte något hinder för glukosanalys.

Bestämning av glukoskoncentration

Första blodprovet

- Barn med misstänkta symptom på hypoglykemi → P-glukos kontrolleras genast.
- Asymtomatiskt riskbarn (tabell 2) på förlossningen/BB → Ett första P-glukos kontrolleras före andra tillmatningen eller senast vid 3 tim ålder
- Sjukt barn med behov av vård på neonatalavdelningen → Ett första P-glukos kontrolleras i samband med att första infarten sätts eller senast vid 1 timmes ålder.

Följande blodprover

P-glukos kontrolleras före varje måltid fram till dess att man har minst två värden i följd som är $\geq 2,6$ - 3 mmol/L, därefter utökat provtagningsintervall. Vid P-glukosvärde mellan 1,5-2,0 mmol/L bör P-glukos kontrolleras redan inom 1 tim, inför ställningstagande till eventuell glukosinfusion. Efter minskning eller avbrytande av tillmatning eller glukosinfusion bör P-glukos kontrolleras före nästa måltid. Kontrollerna kan avslutas när P-glukos stabiliserats och amningen kommit igång.

Prevention

Tillmatning

Friska, fullgångna barn, normalstora vid födelsen klarar sig utan extra näringstillförsel till dess att amningen kommer igång. Dessa barn utvecklar en ketos under de första dygnet, vilket är helt fysiologiskt eftersom ketonkropparna används som alternativt bränsle av

hjärnan. Den enda prevention som är nödvändig till dessa barn är stöd till mamman att komma igång med amningen.

Riskbarn (tabell 2) behöver dock förebyggande behandling med hjälp av tillmatning. Profylaktisk tillmatning av riskbarn bör ske så tidigt som möjligt för att undvika att glukosnivåerna sjunker allt för lågt. Det nyfödda barnet äter mellan 12-24 gånger under de första levnadsdyggen. Om möjligt ska man vid tillmatning försöka efterlikna det normala ätmönstret, vilket innebär täta måltider. För riskbarn utan symptom på hypoglykemi är tillmatning viktigare än provtagning.

Asymptomatiska riskbarn på förlossning/BB

Riskbarn (tabell 2) bör få tillmatning med start senast vid 1 timmes ålder. Tillmatning ges därefter varannan till var tredje timme (alternativt så fort att barnet gör ansatser att vilja äta) tills dess att amningen kommer igång.

Sjuka riskbarn som vårdas på neonatalavdelning:

I denna riskgrupp inkluderas prematurfödda barn < 33 veckor samt barn med t.ex. andningsstörning, infektion eller asfyxi. Dessa barn bör få profylaktisk tillmatning, med start redan vid 30-60 minuters ålder och därefter varannan till var tredje timme. Svårt sjuka och gravt underburna barn behöver oftast få en kombination av enteral tillmatning och parenteral tillförsel för att förebygga hypoglykemi. I dessa fall ökas mängden tillmatning under de första dyggen i syfte att kunna trappa ut parenteral näringstillförsel och först därefter minskas tillmatningen när amningen kommer igång.

Produktval och mängd

Inhämta alltid först föräldrarnas synpunkter och godkännande för den produkt som ordinerats vid tillmatning. Mammans egen bröstmjolk är det bästa att ge, men finns dock oftast ej tillgänglig första dyggen. Till prematurfödda barn < 34 graviditetsveckor eller <1500 g ges i första hand donerad bröstmjolk (för att minska risken för nekrotiserande enterokolit) och i andra hand prematurformula. Till fullgångna eller lätt prematurfödda (≥ 34 graviditetsveckor) används vanlig modersmjölksersättning. Hydrolyserad bröstmjölksersättning används om det finns hereditet för komjölksallergi alternativt omfattande och behandlingskrävande allergi hos åtminstone 2 andra familjemedlemmar.

Under första dygnet ges 5-7 ml/kg per tillmatning (om verifierad hypoglykemi kan man ge upp till 10 ml/kg per mål). Därefter ökas mängderna gradvis under de följande dyggen tills dess att amningen kommer igång.

Behandling

Klinisk handläggning av verifierad hypoglykemi

Det finns idag ingen definierad nedre gräns för glukoskoncentration under vilken man säkert kan säga att hjärnan tar skada. Vid val av behandling av hypoglykemi måste man därför även ta hänsyn till barnets kliniska tillstånd och bakgrundshistoria. Måttligt låga glukosnivåer hos ett asymtomatiskt fullgånget barn innebär troligen att barnet använder sig av andra energisubstrat än glukos. Men eftersom mätmetoder för alternativa energisubstrat idag inte finns utvärderade blir det i klinisk praxis bestämning av P-glukos som är grunden för fortsatt handläggning.

Målet är att riskbarn (tabell 2) alltid ska ha en glukoskoncentration med marginal för blodsockerfall (> 3 mmol/L), även om de är asymtomatiska.

Nedanstående typfall får betraktas som rekommendationer eftersom evidensbaserade behandlingsrekommendationer saknas i nuläget (14, 27).

Riskbarn utan symptom

P-glukos 1,5 – 2,5 mmol/L under första dygnet → intensifierad tillmatning (ökad mängd och/eller minskade måltidsintervall) och ny kontroll av P-glukos senast innan nästa måltid. Kvarstående hypoglykemi (1,5-2,5 mmol/L) efter 2 – 3 mål mat → överväg intravenös glukosinfusion.

Barn med symptom på hypoglykemi

A/ Vid ospecifika symptom t.ex. sprittighet och P-glukos 1,5-2,5 mmol/L → intensifierad tillmatning (ökad mängd och/eller minskade måltidsintervall) och ny kontroll av P-glukos inom 1 tim. Vid kvarstående hypoglykemi (1,5-2,5 mmol/L) → ge intravenös glukosinfusion.

B/ Vid symptom på energibrist i centrala nervsystemet (apné, slöhet, kramp) eller barn med P-glukos <1,5 mmol/L → bolus dos av glukos 100 mg/ml (2 ml/kg), följt av intravenös glukosinfusion utan dröjsmål. Försök även om möjligt att ge parallell enteral tillmatning.

Sjuka barn eller mycket för tidigt födda barn

Sjuka barn (t.ex. med svårare andningsstörning eller infektion) och prematurfödda < 33 graviditetsveckor behandlas med intravenös glukosinfusion redan när P-glukos är < 2,6 mmol/L. Enteral tillmatning ges om möjligt som komplement.

Glukosinfusion

Basalbehovet av glukos för ett nyfött barn är 4 - 6 mg/kg/min (28). Använd i första hand glukos 100 mg/ml (tabell 4). Målet är att hålla en så konstant infusionshastighet som möjligt för att undvika för mycket svängningar i blodsockernivåer. Ordinera därför hellre infusionshastighet ml/tim istället för dygnsmängd. Enteral tillförsel av mat sker parallellt varannan till var 3:e timme där matmängderna kan variera. Om svårare hypoglykemi (P-glukos < 1,5 mmol/L) ge en "minibolus" av glukos (100 mg/ml), 2 ml/kg så snart intravenös venväg etablerats. En minibolus av glukos resulterar i att man snabbare uppnår normala glukoskoncentrationer (29) men observera att denna bolusdos av glukos hämmar den endogena glukagonproduktionen och därför alltid *direkt* ska efterföljas av kontinuerlig glukosinfusion.

När P-glukos är > 3mmol/L vid minst 2 provtagningar kan glukosinfusionen trappas ned successivt (minskning med 1-2 ml/tim) parallellt med fortsatt monitorering av P-glukos.

Tabell 4. Dosering av glukosinfusion.

Infusionsdos	Infusionslösning och infusionshastighet*	Anmärkning
Steg I 5 mg/kg/min	Glukos 100 mg/ml i.v. Infusionshastighet: 3 ml/kg/tim (72 ml/kg/dygn)	Kontrollera P-glukos inom 20 - 30 min. Vid fortsatt hypoglykemi → steg II
Steg II 8 mg/kg/min	Glukos 100 mg/ml i.v. Infusionshastighet: 4.8 ml/kg/tim (115 ml/kg/dygn)	Kontrollera effekten, vid fortsatt hypoglykemi → steg III.
Steg III 12 mg/kg/min	Glukos 150 mg/ml* i.v. Infusionshastighet: 4.8 ml/kg/tim (115 ml/kg/dygn)	Obs! Hyperton lösning. Undvik infusion i skalpvén eller liten perifer ven.
*kombination av glukos 100 mg/ml och glukos 200 mg/ml som båda ges med samma infusionshastighet (2,4 ml/kg/tim vardera)		

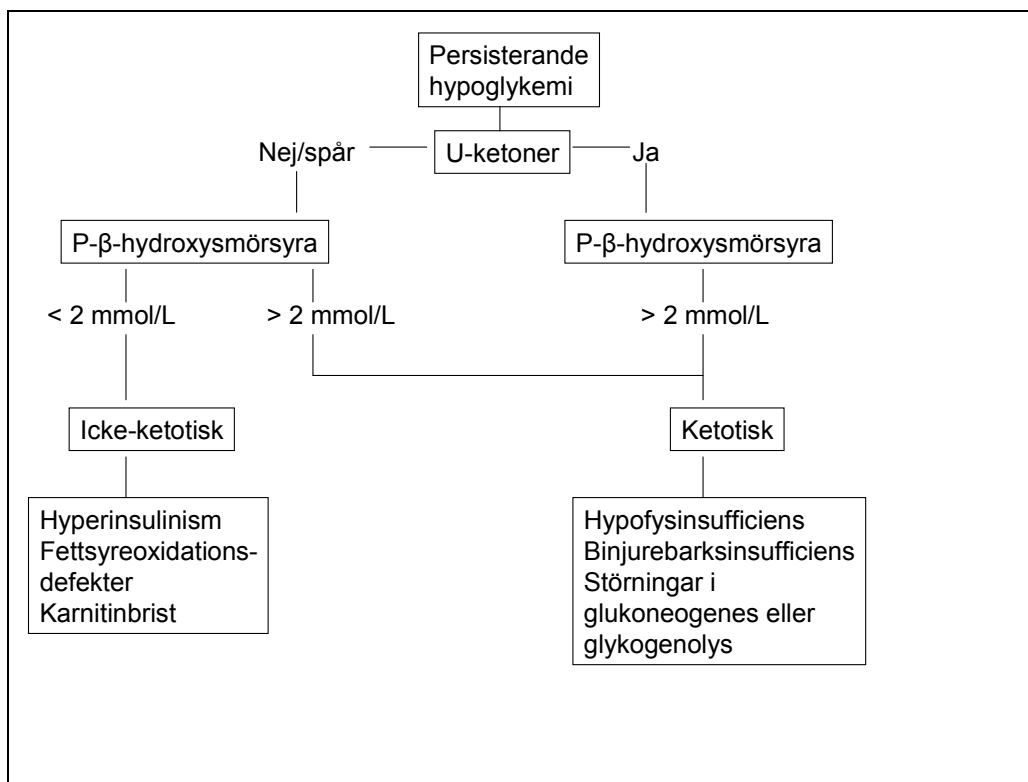
Den i.v. glukostillförseln kan ökas till högst 15-20 mg/kg/min (30,31). Om möjligt öka även matmängderna genom t.ex. kortare måltidsintervall. Beräkna alltid given dygnsmängd för att undvika risk för övervätskning. Vid för hög vätskemängd välj istället mer koncentrerade glukoslösningar (150, 200 eller 250 mg/ml). Glukos 150 mg/ml och 200 mg/ml kan *eventuellt* ges i perifer venkateter hos större barn med skärpt observans av veningång medan mer hyperton glukoslösning alltid måste ges i central venkateter eller navelvenskateter (32). Vid intravenös tillförsel med höga glukosmängder krävs frekventa kontroller av vätske- och elektrolytbalans. Dessutom bör ytterligare en intravenös infart finnas på barnet för att undvika abrupt avbrott i glukostillförseln.

Svår eller långdragen hypoglykemi

Utredning

Barn med ett högt glukosbehov > 12-15 mg/kg/min och barn som haft en hypoglykemisk kramp skall utredas tidigt. Överväg också utredning tidigt hos barn, som inte tillhör någon av riskgrupperna ovan (tabell 2) och inte heller har någon annan riskfaktor (tabell 1). Utredning bör även göras vid kvarstående glukosbehov > 8-10 mg/kg/min efter 3-5 dagar.

Den primära utredningen nedan består i enklare prover, den sekundära en mer omfattande utredning. Ta gärna tidigt tillvara ett serumrör, ett plasmarör samt urin för senare analys. Proverna skickas till laboratoriet där de tas omhand och fryses för eventuell senare analys. Provtagningen bör om möjligt koordineras till samma tidpunkt, för att få en helhetsbild vid bedömningen och *bör ske i anslutning till ett lågt blodsocker (< 2,6 mmol/L)*. Notera alltid vilket glukosvärde barnet haft vid provtagningen. Förekomst av ketoner i urin eller blod (β -hydroxysmörtsyra) är vägledande för att fastställa orsaken till hypoglykemi, se nedanstående utredningsschema.



Figur 3. Flödesschema vid utredning av neonatal hypoglykemi.

U-ketoner kan oftast ge tillräcklig information om det rör sig om ketotisk eller non-ketotisk hypoglykemi. β -hydroxysmörtsyra används för att ytterligare stärka diagnostiken. Provet analyseras på ackrediterat laboratorium, i väntan på svar finns patient-nära metod med blodketon-mätare (hör med diabetesmottagningen – dessa mätare används av många barn med diabetes). Detta värde ska alltid verifieras med ackrediterad metod, då erfarenheten på barn under neonatalperioden är begränsad.

Klinisk undersökning

Vid undersökning av barnet, notera om det förekommer makrosomi, vilket ses vid Beckwith-Wiedemanns syndrom (+makroglossi, omphalocele, tvärgående öronfåra, hemihypertrofi), Sotos syndrom (+makrocephali) och diabetesfetopati. Vid förekomst av mikropenis eller medellinjedefekt måste hypofysinsufficiens uteslutas, vilket även kan ge leverpåverkan och ikterus i neonatalperioden. Hepatosplenomegali kan ses vid lysosymala inlagringssjukdomar eller sjukdomar i glykogenolysen.

Icke-ketotisk hypoglykemi

Den vanligaste orsaken till icke-ketotisk hypoglykemi är hyperinsulinism, som ska misstänkas vid hög glukoskonsumtion. Övergående former ses även vid diabetesfetopati, sepsis, asfyxi, och tillväxthämning, medan mer långdragen hyperinsulinism ses vid diffus eller fokal β -cellshyperplasi och vid vissa syndrom, t.ex. Beckwith-Wiedemanns syndrom, Sotos syndrom och CDG-syndrom (congenital disorders of glycosylation) (30).

Vid persisterande hyperinsulinism är den bakomliggande genetiska defekten känd i minst 50% av fallen och DNA-diagnostik kan ibland ge vägledning om barnet har hyperinsulinism av fokal eller diffus form (31). Både recessiv och dominant ärftlighet finns beskrivet, liksom sporadisk form. Defekter i de ATP-känsliga K-kanalerna i β -cellen inkluderar förändringar i de gener som kodar för SUR1 och Kir6.2. Vissa av dessa mutationer (framför allt recessiva eller fokala former) kan orsaka fetal hyperinsulinism vilket medför makrosomi vid födseln. Andra former av hyperinsulinism orsakas av förändringar i de intracellulära enzymerna glukokinas

eller glutamatdehydrogenas, dessa är oftast av en mildare typ. Det finns också defekter beskrivna i ett mitokondriellt enzym L-3-hydroxyacyl-coenzym A dehydrogenas (HADH). Hyperinsulinism medför hypoglykemi och minskar samtidigt lipolys (låg nivå av fria fettsyror) och ketonkropps bildning (låga/omätbara ketoner). Icke-ketotisk hypoglykemi ses också vid defekter i fettsyraoxidationen och vid karnitinbrist eftersom ketonkroppar inte kan bildas.

Ketotisk hypoglykemi

Ketotisk hypoglykemi ses vid brist på motreglerande hormoner som tillväxthormon och kortisol. Om man även ser låga värden för tyreoidhormon stärks misstanken om hypofysinsufficiens. Störningar i glukoneogenes och glykogenolys medför också ketotisk hypoglykemi (33).

Utredning bör ske i samråd med specialist i metabola och endokrina sjukdomar.

Tabell 5. Sammanfattning utredning, för kommentarer se nedan.

Primär provtagning	Sekundär provtagning / utredning
Syrabasstatus, P/S-Na, P/S-K	P- β -hydroxysmörtsyra
B-Hb	S-acylkarnitiner, fraktionerade
U-ketoner	P-fria fettsyror
B-ketoner (β -hydroxysmörtsyra, bed-side)	U-organiska syror
S-insulin	P-ammoniumjon
P-C-peptid	S-CDT
B-laktat	Ultraljud buk (binjurebarksblödning?)
S-GH	Ultraljud/MRT hjärna (cerebral blödning, missbildningar?)
P/S-kortisol	Ultraljud hjärta (myokardhypertrofi?)
P/S-ft4, P/S-TSH	DNA-extraktion (vita blodkroppar, fibroblaster)
P/S-ASAT, -ALAT, -ALP, -GT	
S-17-OH-progesteron	

P=plasma; S=serum; B=helblod; U=urin

Kommentarer angående provtagning och tolkning av provsvar

Ta prover vid P-glukos < 2,6 mmol/L.

Primär provtagning

- Syrabasstatus. Hypoxi? Acidosis?
- P/S-Na, P/S-K. Vid binjurebarksinsufficiens ses lågt Na och högt K, hypofysinsufficiens kan medföra lågt Na.
- B-Hb. Polycytemi?
- U-ketoner (OBS! stickan påvisar ej β -hydroxysmörtsyra utan enbart dess metabolit acetoacetat). Visar om barnet bildar tillräckligt med ketonkroppar som alternativt substrat vid samtidig hypoglykemi. Låga eller omätbara värden ses vid hyperinsulinism, fettsyre-oxidationsdefekter och karnitinbrist. Speglar ett längre tidsintervall än B-ketoner (β -hydroxysmörtsyra).
- B-ketoner (β -hydroxysmörtsyra). Mäts med B-ketonmätare (patientnära metod, se ovan), nivåer > 2 mmol/L visar på förmåga att bilda tillräckligt med ketonkroppar vid samtidig hypoglykemi. Låga eller omätbara värden ses vid hyperinsulinism, fettsyreoxidationsdefekter och karnitinbrist. Jämför alltid med svar från ackrediterat laboratorium och U-ketoner.
- S-insulin. P-glukos tas samtidigt. En mätbar insulinkoncentration > 1-2 mIE/L i samband med hypoglykemi-episod är patologisk – talar för hyperinsulinism.
- P/S-C-peptid. P-glukos tas samtidigt. Kan vara ett bättre mått på insulinproduktionen än S-insulin som har en pulsatil frisättning.

- B-laktat. Patologiska värden ofta upp mot 4-6 mmol/L eller högre. Om mycket högt värde bör detta bekräftas med ytterligare ett prov som skickas till Klin kem laboratorium. Höga värden ses vid organiska acidurier, mitokondriepatier, defekt glykogenolys eller glukoneogenes. Asfyxi och cirkulationssvikt kan ge ospecifik ökning av laktatnivåer.
- S-GH. Ett värde på < 10 mIE/L vid hypoglykemi kan indikera hypofysinsufficiens. Pulsatil frisättning.
- P/S-kortisol (varierande värden över dygnet, ofta behövs en dygnsprofil). Ett värde på < 100 nmol/L vid hypoglykemi indikerar kortisolbrist orsakad av antingen binjurebarksvikt eller hypofysinsufficiens. Vid låga kortisolvärden ta om möjligt även P-ACTH *innan Solu-Cortef ges*, för att skilja ovanstående diagnoser.
- P/S-fritt T4 och P/S-TSH. Hos nyfödda barn ligger normalt fT4 nära eller strax över den övre referensnivån. Värden vid nedre normalintervallet för fT4 samtidigt som TSH som är lågt eller inom normalområdet tyder på central hypotyreos och kan vara del i en hypofysinsufficiens. Obs! Tillförsel av heparin eller biotin kan störa analyserna av både TSH och fT4.
- P/S-ASAT, -ALAT. -ALP, -GT. Leverpåverkan kan bl.a. ses vid hypofysinsufficiens, galaktosemi och ureacykeldefekter.
- S-17-OH-progesteron. Kan tas som tidigt PKU-prov (innan 48 tim) om stark misstanke finns på kongenital adrenal hyperplasi (CAH). Ange då på PKU-remissen att det rör sig om ett tidigt prov. Vanligt PKU-prov efter 48 tim skall ändå tas. Provsvar tolkas i samråd med PKU-lab.

Sekundär provtagning/utredning

- *P- β -hydroxysmörtsyra. Inget fast referensvärde, relateras till födointag, ange detta på remiss – ta före måltid. Kan användas i kvot med fria fettsyror. Låga värden ses vid hyperinsulinism, fettsyreoxidaionsdefekter och karnitinbrist.
- *Fraktionerade S-acylkarnitiner. Tas vid misstanke på rubbningar i fettsyreoxidationen. Påvisar ansamling av icke vattenlösliga metaboliter, vilka inte utsöndras i urin och därmed inte påvisas i U-organiska syror. Skall tas före måltid.
- *P-fria fettsyror (FFA). Inget fast referensvärde, relateras till födointag, ange detta på remiss – ska tas före måltid. Höga värden ses vid fasta, fettoxidationsrubbningar och defekter i ketogenes. Låga värden ses vid hyperinsulinism.
- *U-organiska syror. Påvisar organiska acidurier med defekt nedbrytning av grenade aminosyror – behöver inte tas i samband med hypoglykemi.
- P-ammoniumjon. Ospecifik ökning upp till $100-150$ $\mu\text{mol/L}$ kan ses första levnadsveckan, därefter ska värdet ligga < 50 $\mu\text{mol/L}$. Vid ureacykeldefekter oftast > 500 $\mu\text{mol/L}$. Samtidigt ses då ofta leverpåverkan (förhöjda ASAT, ALAT). Måttligt förhöjda värden kan även ses vid andra rubbningar i nedbrytningen av grenade aminosyror och vid rubbningar i fettsyreoxidationen.
- S-CDT. (carbohydrate deficient transferrin). Markör för CDG-syndrom som kan ge hypoglykemi som initialt symptom. Viss risk för falsk positivitet, om positivt prov bör man ta om det vid 1 månads ålder.
- Ultraljud buk. Binjurebarksblödning kan medföra kortisolbrist. Vid lågt kortisol bör ACTH vara högt.
- Ultraljud hjärna: hjärnblödning, missbildningar i medellinjen? Om misstanke finns på medellinjesdefekt gå vidare med MRT hjärna.
- Ultraljud hjärta vid misstanke om hyperinsulinism, högt vätskebehov kan medföra kammar- eller septumhypertrofi.
- Remiss genetiska kliniken för DNA-framställning från vita blodkroppar eller fibroblastodling. Vid hyperinsulinism kan DNA-diagnostik ge information om fokal eller generell form är mest sannolik. DNA-diagnostik tillsammans med kliniska fynd kan diagnostisera Beckwith-Wiedemanns respektive Sotos syndrom.

* Dessa prover analyseras på metabol-laboratorium i Göteborg eller Stockholm. Ring innan provet skickas för snabbare svar.

Farmakologisk behandling

Vid persisterande svår hypoglykemi är läkemedelsbehandling aktuell (28,34), särskilt om normoglykemi inte uppnås med intravenös glukostillförsel (Tabell 4). Behandlingen bör om möjligt riktas efter mest sannolika diagnos och nedanstående farmaka anges inte prioritetsordning. Innan start av läkemedelsbehandling bör endokrinologisk och metabol utredning (se ovan) vara utförd i samråd med specialist i endokrina och metabola sjukdomar.

Tabell 4. Farmakologisk behandling av resistent/persisterande hypoglykemi

Läkemedel	Dos	Anmärkning
glukagon (Glucagon® inj. vätska 1 mg/ml)	0,1 - 0,2 mg/kg i.v., i.m. eller s.c. Ge oftast 0,5 eller max 1 mg.	Snabb effekt, kan upprepas efter 3 - 4 timmar. Ger bäst effekt då glykogen finns upplagrat, god effekt talar för hyperinsulinism. Ges ej till SGA-barn och prematurfödda. Bieffekter: kräkning, diarré, hypokalemi samt ökad insulinfrisättning – ”rebound-hypoglykemi”. Kan i enstaka fall ev. ges som kontinuerlig infusion (28).
diazoxid (Proglycem mixtur 50 mg/ml, Eudemine inj.vätska 15 mg/ml)	5 - 20 mg/kg/dygn fördelat på 3 doser i.v. eller p.o. (startdos 10 mg/kg/dygn)	Licenspreparat*. Hämmar insulin- och stimulerar katekolamin-frisättning. Förstahandsval vid hyperinsulinism. Risk för vätskeretention, hypotension, elektrolytrubbning och ökad hårväxt. Bör kombineras med diuretikum (klortiazid eller hydroklortiazid) vid långtidsbehandling.
octreotid (Sandostatin®, inj. vätska 50 µg/ml)	5 - 20 mikrogram/kg/dygn kontinuerlig infusion i.v. eller s.c.	Somatostatinanalog. Hämmar insulinsekretionen, men även insöndring av GH, ACTH, TSH. Risk för mag-tarmbiverkningar, gallsten. Dosering med ledning av P-glukos.
hydrokortison (Solucortef®, inj. vätska 50 mg/ml)	50-75 mg/m ² kroppsytta i.v. som bolusdos följt av 50-75 mg/m ² kroppsytta i.v. per dygn fördelat på 4 doser. Se tabell 5.	Ges vid misstanke på kortisolbrist vid hypofys eller binjurebarksinsufficiens.
Klortiazid (Diuril mixtur 50 mg/ml)	7-10 mg/kg/dag delat på 2 doser	Licenspreparat**. Diuretikum, mer använt i litteraturen än hydroklortiazid. Ges tillsammans med diazoxid, förstärker dess glukoshöjande effekt. Risk för hyponatremi, hypokalemi.
hydroklortiazid (Esidrex® tablett 25 mg)	1-3 mg/kg/dygn, starta med den lägre dosen. Ges per os. 1 dos per dag.	Diuretikum, kan ges tillsammans med diazoxid i stället för klortiazid, förstärker dess glukoshöjande effekt. Risk för hyponatremi, hypokalemi.

* Kan i regel godkännas inom 1 dag, om inte generell licens finns till avdelningen.

** Kronans droghandel, beställs från USA med 2-3 veckors leveranstid.

Tabell 5. Dosering av hydrokortison

Börja med bolusdos hydrokortison. Om kvarstående stressituation ges "stressdos" annars successiv övergång snarast möjligt till fysiologisk underhållsdos, diskutera fortsatt behandling med barnendokrinolog (35).

Kroppsvikt	Kroppsyta	Bolusdos 75 mg/m ²	Stressdos 75 mg/m ² /dygn	Underhållsdos 10-15 mg/m ² /dygn
0,5 kg	ca 0,06-0,07 m ²	5 mg	1,25 mg x 4/dygn	0,3 mg x 3/dygn
1 kg	ca 0,1 m ²	7,5 mg	1,75 mg x 4/dygn	0,5 mg x 3/dygn
2 kg	ca 0,15 m ²	10 mg	2,5 mg x 4/dygn	0,75 mg x 3/dygn
3 kg	ca 0,2 m ²	15 mg	3,5 mg x 4/dygn	1 mg x 3/dygn
4 kg	ca 0,25 m ²	18 mg	4,5 mg x 4/dygn	1,25 mg x 3/dygn
5 kg	0,28 m ²	20 mg	5 mg x 4/dygn	1,3 mg x 3/dygn

Uppföljning

Vid svår symptomatisk hypoglykemi med t.ex. kramper kan kontinuerlig EEG-trendövervakning och magnetkameraundersökning av hjärnan (MR) eventuellt vara en hjälp i bedömning av framtida prognos. Senare studier har visat att MR hjärna hos barn med svår symptomatisk hypoglykemi inte bara påvisar occipitala skador men även skador i vit substans samt i thalamus/basala ganglier. Tidig MR hjärna verkar också vara mer prediktivt för framtida prognos än duration eller grad av hypoglykemin (36,14).

Barn som haft en svår symptomatisk hypoglykemi skall alltid följas upp avseende neurokognitiv utveckling fram tills åtminstone 3 års ålder. Barn med endokrin eller metabol rubbning som orsak till hypoglykemin eller som stått på farmakologisk behandling skall även följas av barnendokrinolog.

ICD 10 diagnoser

- P70.4A Hypoglykemi (blodglukos < 2,2 mmol/L), transitorisk, 0-6 tim efter födelsen
- P70.4B Hypoglykemi (blodglukos < 2,2 mmol/L), transitorisk, > 6 tim efter födelsen
- P70.4 Annan hypoglykemi hos nyfödd
- P70.0 Barn till moder med graviditetsdiabetes
- P70.1 Barn till diabetisk moder (ej graviditetsdiabetes)
- P70.3 Iatrogen hypoglykemi hos nyfödd

Referenser

1. Håkansson S, opublicerade data från PNQ 2007-2008
2. Koh TH, Eyre JA, Aynsley-Green A: Neonatal hypoglycaemia-the controversy regarding definition. *Arch Dis Child*. 1988;63:1386-88
3. Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg*. 1935;101:1299-1335
4. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbo G, Battaglia FC, Pardi G: The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol*. 1996;87:937-42
5. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD: Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986;109:114-17
6. Pryds O, Christensen NJ, Friis Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycaemic, preterm infants. *Pediatrics* 1990;85:172-76
7. Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297:1304-8
8. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM: Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*. 1999;134:492-98
9. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:341-50
10. Hay WW. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:321-39
11. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:632-7
12. Vanucci RC, Vanucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol* 2000;24:107-15
13. Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev* 2005;81:95-101
14. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neon* 2006;90:74-86.
15. Källen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:312-6
16. Leneståhl R, Källen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:607-13
17. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effects of neonatal polycytemia and hemodilution on capillary perfusion. *J Pediatr* 1992;121:103-108
18. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94:245-54
19. Yager JY. Hypoglycemic injury to the brain. *Clin Perinatol* 2002;29:651-74
20. De Rooy L, Hawdon J. Nutritional factor that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002;109:E 42
21. Morrison B, Fleck A: Plasma or whole blood glucose? *Clin Chim Acta*. 1973;45:293-97
22. Cornblath M, Schwartz R: Hypoglycemia in the neonate. *J Pediatr Endocrinol*. 1993;6:113-29
23. Larsson BA, Tannfeldt G, Lagercrantz H, Olsson GL. Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics*. 1998;101:882-6
24. Norman M, Schiött J, Åkerström S, Lattunen N, Berggren-Broström E. Blood glucose testing in newborn infants. *Acta Paediatr* 2005;94:1427-31
25. Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev* 1999;55:211-8
26. Bucher HU, Moser T, von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatr Res* 1995 Sep;38(3):332-5.
27. Cornblath M; Hawdon JM, Williams AF et al.. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 153-157
28. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Review. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2000;82:F98-F107
29. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980;97:295-98
30. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev*. 2009;14:95-113
31. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46:289-99
32. Vanhatalo T, Tammela O. Glucose infusions into peripheral veins in the management of neonatal hypoglycaemia – 20% instead of 15%? *Acta Paediatr* 2010;99:350-53
33. *Pediatric Endocrinology* / [edited by] Mark A Sperling. Philadelphia, Pa. Saunders 2008
34. Hussain K. Congenital hyperinsulinism. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Aug;10(4):369-76
35. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007;119:484-94
36. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic hypoglycaemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74