

Nationellt vårdprogram

Neonatal hypoglykemi hos nyfödda med gestationsålder ≥ 35 veckor

Dirk Wackernagel, bitr. överläkare, Dr. med., Karolinska Universitetssjukhus och Karolinska institutet, Stockholm

Anna-Karin Edstedt Bonamy, överläkare, docent, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset AB, Stockholm

Anna Gustafsson, barnmorska, doktorand, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet, Stockholm

Annika Reims, överläkare, med. dr., Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

Ingrid Hansen Pupp, överläkare, med. dr., Neonatalverksamheten, Skånes Universitetssjukhus, Lund/Malmö

Fredrik Ahlsson, överläkare i Neonatologi, Akademiska Barnsjukhuset, docent inst. kvinnors och barns hälsa, Uppsala Universitet, Uppsala

Maria Elfving, överläkare, docent, Barn- och ungdomsmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Magnus Domellöf, Professor, Inst för Klinisk Vetenskap Umeå Universitet, Umeå

Version: 2017-12-17

Innehållsförteckning

1. Inledning.....	1
2. GRADE.....	2
3. Glukoshomeostas vid födelsen.....	3
4. Definition – Hypoglykemi.....	5
5. Riskgrupper.....	6
6. Symptom.....	8
7. Prevention.....	9
8. Mätmetoder och provtagningsteknik.....	11
9. Klinisk handläggning och behandling (Flödesschema).....	13
9.1. Glukosgel.....	17
9.2. Intravenös glukosbehandling.....	17
10. Svår eller långdragen hypoglykemi.....	18
10.1. Utredning.....	18
10.2. Farmakologisk behandling.....	22
11. Uppföljning.....	23
12. ICD 10 diagnoser.....	24
13. Förkortningar.....	24
14. Referenser:.....	25
15. APPENDIX.....	i
15.1. Kommentarer angående provtagning och tolkning av provsvar.....	i

1. Inledning

I samband med födelsen initieras en mycket betydelsefull metabol adaptation. Friska fullgångna barn genomgår denna omställning utan problem och det är viktigt att inte störa denna anpassningsprocess med onödig provtagning eller annan intervention.

Vissa riskgrupper av nyfödda barn kan dock ha svårigheter med sin metabola adaptation. Hypoglykemi i perinatalperioden är mycket vanlig: Ungefär vart femte barn som läggs in på svenska neonatalavdelningar får en hypoglykemidiagnos, och det är vanligt förekommande även på förlossnings- och BB-avdelningar.

Hypoglykemi ska förebyggas hos alla nyfödda barn. Vissa prenatala och postnatala tillstånd utgör riskfaktorer för postnatal hypoglykemi, och i denna grupp utvecklar vartannat barn låga blodsockervärden efter födelsen (1). Det är därför viktigt att tidigt identifiera barn med riskfaktorer och förebygga hypoglykemi hos dessa barn. För de som ändå utvecklar hypoglykemi är en tidig behandlingsstart mycket viktig för att minimera antalet hypoglykemiperioder. Risken för bestående neurologiska men ökar med tiden som barnet är utsatt för låga blodsockernivåer (2,3).

Under senare år har flera studier publicerats som visar att oralt applicerad glukosgel, i tillägg till annan behandling av hypoglykemi, minskar risken för inläggning på neonatalavdelning, separation av barn och föräldrar och ökar antalet mammor som ammar sina barn vid utskrivning (4–7).

Evidensen kring långtidseffekter av postnatal hypoglykemi är fortfarande motstridig. I de senaste uppföljningsstudierna beskrivs ett samband mellan postnatal hypoglykemi och sämre prestation i skolan (2). I en randomiserad studie hade barn som var utsatta för postnatal hypoglykemi sämre visuell och exekutiv funktion vid 4,5 års ålder (8,9).

Dessa riktlinjer syftar till en säker och mer enhetlig handläggning av barn med ökad risk för hypoglykemi och av barn som utvecklar hypoglykemi efter födelsen.

2. GRADE

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) är det mest använda systemet för evidensgradering. Det består av en värdering av det vetenskapliga underlaget samt en del som beskriver med hur stor säkerhet man kan rekommendera att använda en metod. Evidensgraderingen ska vara objektiv och ett viktigt underlag till rekommendationen. I rekommendationen kan också subjektiva faktorer vägas in, t ex preferenser och ekonomiska aspekter (10).

Bevisvärde	Studiedesign	Tolkning
Högt	Randomiserade studier	Ytterligare forskning skulle sannolikt inte ha betydelse för skattningen av effekt och dess tillförlitlighet.
Måttligt		Ytterligare forskning skulle sannolikt ha betydelse för skattning av effekt och dess tillförlitlighet, och kanske ändra slutsatserna.
Lågt	Observationsstudier	Ytterligare forskning skulle högst sannolikt ha betydelse för tillförlitligheten i den skattning av effekt som gjorts. Det är mycket möjligt att slutsatserna kommer ändras.
Mycket lågt		Samtliga skattningar av effekter är mycket osäkra.

Tabell 1: Kriterier för kvalitetsbedömning enligt GRADE, utgående ifrån studiedesign. Faktorer som sänker bevisvärdet kan vara låg studiekvalitet, dålig samstämmighet mellan olika studier, dålig relevans, oprecisa eller otillräckliga data, samt bias. Faktorer som höjer bevisvärdet kan vara stor effekt, hög samstämmighet mellan studier, hög relevans för vårdsituationen, dos-responssamband, inga (eller god kontroll över) störfaktorer (10).

3. Glukoshomeostas vid födelsen

Glukos är det viktigaste substratet för kroppens energiproduktion, både under fostertiden och efter födelsen, och används förutom för energiproduktion till uppbyggnad av glykogen i muskel och lever. Glykogendepåerna ökar särskilt under sista trimestern av graviditeten och är hos ett fullgånget barn 2-3 gånger högre än hos vuxna (11,12).

Fetal glukosförbrukning är högre (5-7 mg/kg/min) än nyfödda barns (4-6 mg/kg/min) och vuxnas (2-3 mg/kg/min). Fostret har under normala förhållanden ingen endogen glukosproduktion, utan försörjs genom kontinuerlig glukostransport via placenta (11).

Det nyfödda barnets hjärna står för cirka 50% av den totala glukoskonsumtionen.

Glukosupptaget till hjärnan är inte insulinberoende utan sker via en koncentrationsgradient med hjälp av specifika glukostransportproteiner. Nivåerna av dessa proteiner är låga under första levnadsveckan men ökar därefter (13).

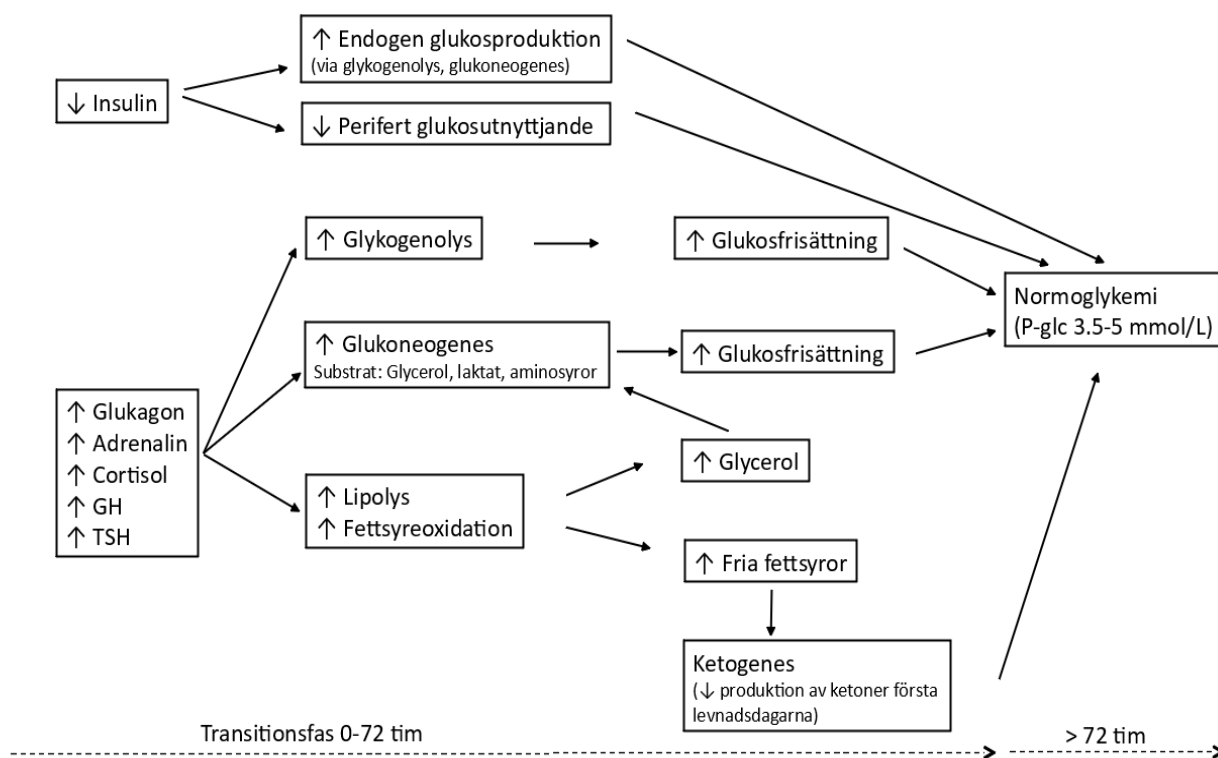
Under de första levnadsdyggen beräknas cirka 70% av hjärnans energiförsörjning komma från glukos (2). Den nyfödda hjärnan kan i viss mån förutom glukos även utnyttja ketonkroppar samt laktat som alternativa energikällor. Nyfödda barn har dock initialt en lägre grad av ketogenes vilket medför låga nivåer av ketonkroppar och laktat kan därför vara ett viktigare energisubstrat under de första 2 dyggen efter födelsen (14,15).

Vid födelsen sker en omfattande metabol omställning hos barnet som nu på egen hand måste börja producera glukos fram till dess att näringstillförsel utifrån kommer igång. Barnet ska också ställa om sin metabolism från tidigare kontinuerlig näringstillförsel till att nu klara intermittent enteral tillförsel av näring.

Den stress som uppstår i samband med födelsen och den samtidiga minskningen av glukosnivån påskyndar den metabola omställningen. Ett flertal hormoner är involverade i denna omställningsprocess, där nedbrytning av glykogen, fett och protein (glykogenolys, lipolys, proteolys), vilket genererar substrat för nyproduktion av glukos (glukoneogenes) startas (Figur 1) (11). Nyare data talar för att glukoneogenes sannolikt inte bara förekommer i levern utan även i andra organ, framför allt i njuren (16). Glykogenolys och glukoneogenes är viktigast för energimetabolismen under de första timmarna efter födelsen. Därefter får även lipolys och efterföljande fettsyreoxidation större betydelse. Trots den väl kontrollerade metabola adaptationen vid födelsen har nyfödda barn högre risk att utveckla symptomatisk hypoglykemi än äldre barn och vuxna.

Orsakerna till detta är flera och innefattar:

- Ett abrupt avbrott av den kontinuerliga maternella glukostillförseln i samband med födelsen.
- Leverenzymerna för glukoneogenes och glykogenolys uppnår inte maximal aktivitet förrän efter 1-3 dygns ålder hos fullgångna barn och ännu senare hos för tidigt födda barn (17).
- Ett högt basalt glukosbehov orsakat av en stor hjärna i relation till kroppsvikten (18).
- Hämmningen av insulinfrisättning i pancreas sker först vid lägre glukosnivåer hos nyfödda än senare i livet (3,15).
- Begränsade glykogendepåer, särskilt hos för tidigt födda eller tillväxthämmade barn.



Figur 1: Postnatal adaptation av glukohemostas. Adapterad från Güemes et al. (11)

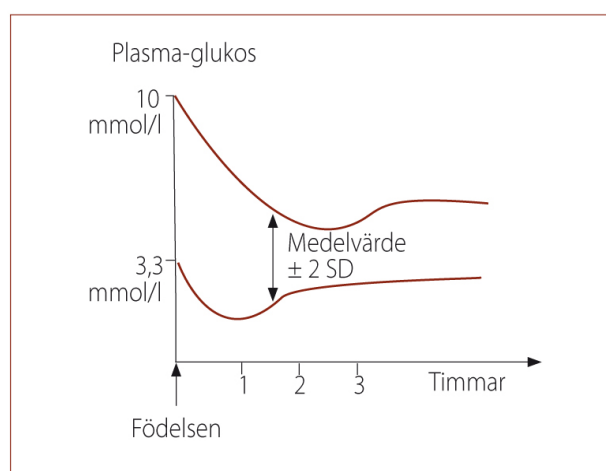
4. Definition – Hypoglykemi

En entydig definition på vad som är hypoglykemi hos det nyfödda barnet finns inte idag vare sig i litteraturen eller i klinisk praxis (11,19). Inte heller med hjälp av epidemiologiska data, fysiologiska eller elektrofysiologiska undersökningar eller via neurologiska utfall är det möjligt att definiera ett "absolut" gränsvärde för hypoglykemi (19).

Det mest använda gränsvärdet, 2,6 mmol/L, är en konsensusdefinition som framför allt är baserad på Lucas publikation från 1988 där han använde sig av 2,6 mmol/L som gränsvärde (20). I all nyare litteratur är man ganska överens om att man måste se blodsocker som ett kontinuum under den postnatala anpassning som sker från födelsen fram till ca 72 timmars ålder då anpassningen ska vara avslutad.

I denna anpassningsprocess ingår ett fysiologiskt glukosnivåfall under de första tre timmarna efter födelsen som är betydelsefullt för den metabola och hormonella omställningen (Figur 1). Det är ytterst viktigt att glukosvärdet relateras till övriga befintliga (eller obefintliga) "alternativa" energikällor och motreglerande hormoner (Se avsnitt 3: Glukoshemostas vid födelsen) (11).

Trots att det i nuläget saknas evidens för ett definierat gränsvärde, ger randomiserade studier stöd för att sträva efter ett plasmaglukosvärde över 2,6 mmol/L efter den initiala adaptationsfasen dvs efter 3 timmars postnatal ålder (9). Efter avslutad anpassningsprocess (dvs ≥ 72 tim postnatal ålder) bör p-glukos ligga stadigt över 3 mmol/L (11).



Figur 2: Postnatal plasmaglukosvärden hos 344 barn.
Adapterad från Srinivasan et al. (21)

Eftersom flera uppföljningsstudier tyder på att det kan finnas ett dos-responssamband mellan både duration och allvarlighetsgrad av hypoglykemier och senare skada så finns det skäl till att förebygga och behandla alla hypoglykemiepisoder (2,22).

5. Riskgrupper

Det finns både maternella och neonatala faktorer som ökar risken för neonatal hypoglykemi (Tabell 2). Barn med sådana riskfaktorer har en sämre förmåga till motreglering av lågt blodsocker och utvecklar ofta hypoglykemi redan under första levnadsdygnet. Hypoglykemi som debuterar senare har ofta en annan underliggande orsak, t.ex. metabol sjukdom. Ju fler riskfaktor ett barn har, desto större är risken att utveckla hypoglykemi (1).

Maternella riskfaktorer	Neonatala riskfaktorer
<ul style="list-style-type: none">• Maternell diabetes eller avvikelser i glukostoleranstest under graviditeten• Preeklampsi och maternell hypertension• Tidigare graviditet med stort barn• Behandling med antidepressiva läkemedel• Behandling med tokolytika• Behandling med betablockerare (23)• Drogmisbruk	<ul style="list-style-type: none">• Prematur födelse (<37 veckor)• Intrauterin tillväxthämning (IUGR/SGA)• Stora barn (LGA)• Perinatal asfyxi, hypotermi, andningsstörning, sepsis• Polycytemi• Sen amningsstart• Diabetesfetopati• Medfödd metabol eller endokrin sjukdom

Tabell 2: Maternella och neonatala riskfaktorer för neonatal hypoglykemi (24)

Maternell diabetes innebär en ökad risk för hypoglykemi, särskilt hos barn med makrosomi. Förhöjda glukosnivåer hos modern medför att fostret exponeras för förhöjda glukosnivåer, 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 vilket medför lägre katekolamin- och glukagonnivåer (25).

Metformin används allt oftare för att behandla mödrar med glukosrubbingar under graviditeten. Metformin passerar placentan, till skillnad från insulin. Risken för postnatal hypoglykemi hos barnet är jämförbar med risken för barn till mammor som insulinbehandlats under graviditeten (26).

Behandling med antidepressiva läkemedel under graviditet är idag relativt vanligt förekommande och såväl tricykliska antidepressiva läkemedel som serotonin-noradrenalin återupptagshämmare (SNRI) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har associerats med ökad risk för neonatal hypoglykemi. Hypoglykemifrekvensen ligger mellan 11 och 34% beroende vilket preparat som användes under graviditet (27,28).

Prematurt födda barn har högre glukosbehov (6-8 mg/kg/min i graviditetsvecka 28) jämfört med fullgångna barn (4-6 mg/kg/min) och deras glukosnivåer sjunker därför snabbare efter födelsen jämfört med fullgångna barn. Prematura barn har också mindre glykogendepåer (29,30).

Tillväxthämmade barn (SGA/IUGR) har pga mindre fett-, aminosyre- och glykogendepåer samt sämre postnatal adaptationsförmåga en ökad risk för hypoglykemi (31,32).

Barn som är födda tunga för tiden (LGA) har en ökad risk för hypoglykemi (incidens 47%) (1). En epidemiologisk genomgång av LGA-barn visar att proportion (proportionerlig versus oproportionerlig) har mindre betydelse vad gäller risken för hypoglykemi. Den viktigaste riskfaktorn för dessa barn är förekomst av maternell diabetes/gestationsdiabetes (33).

Hos barn som varit utsatta för **syrebrist (asfyxi)** vid förlossningen ökar postnatal hypoglykemi risken för neurologiska sequelae. Detta beror sannolikt på ett ökat (perifert) energibehov vilket resulterar i snabbare förbrukning av barnets glykogendepåer. Utöver detta har hjärncellerna en ökad känslighet för energibrist (32,34,35).

Polycytemi leder till nedsatt mikrocirkulation vilket tillsammans med ökad glykolys i erythrocyter kan öka risken för hypoglykemi (36).

6. Symptom

Kliniska symptom kan vara subtila initialt (speciellt hos för tidigt födda barn) men blir mer tydliga när hypoglykemin progredierar enligt nedanstående:

- Inga symptom ses hos barn med hypoglykemi så länge det finns tillgång till alternativa energikällor – **hypoglykemi med adekvat metabol adaptation**.
- Tar alternativa energisubstrat slut ses ospecifika symptom hos barnet (svag sugförmåga, slöhet, skakningar, sprittighet). Bestående skador till följd av hypoglykemi är osannolik – **hypoglykemi med försämrad metabol adaptation**.
- Utan behandling utvecklar barnet tydliga kliniska symptom (t.ex. kramper, sänkt medvetande). Behandlingen måste inledas omedelbart för att undvika skador – **hypoglykemi med misslyckad metabol adaptation**.
- Om inte behandling sätts in omedelbart efter symptomdebut kan hypoglykemi i dessa fall leda till skador och i svåra fall till cirkulationsstillestånd (3).

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

Tabell 3: Symptom associerade med neonatal hypoglykemi (19,24)

7. Prevention

För att förebygga hypoglykemi så bör alla nyfödda barn:

- Ges möjlighet att amma så snart som möjligt (<1 timme) efter förlossningen (37,38).
- Vårdas med säker hud-mot-hud hos föräldrarna (39–41).
- Hållas varma. Nedkyllning ska motverkas (42–44).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

För att underlätta amning bör barn:

- Ammas vid behov och inte ges napp första dagarna om barnet har fri tillgång till mammans bröst (45).
- Om behov av tillmatning (se nedan), använd i första hand koppmatning (vb sondmatning) i stället för nappflaska om mamman önskar amma (46–49).

evidensgrad	låg - måttlig
-------------	---------------

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Mammor som separeras från sina barn, eller har barn som inte suger tillräckligt kraftfullt eller ofta, ska ges möjlighet till tidig bröststimulering/urmjölkning (<2 h efter förlossningen) (50). Denna tidiga bröststimulering gör att barnet kan tillmatas med mammans egen mjölk tidigare, samt att mamman uppnår en rikligare mjölkproduktion (50). Därefter bör bröststimulering/urmjölkning fortsätta minst 8 gånger per dygn (behöver inte ske med regelbundna intervall) (51).

evidensgrad	låg - måttlig
-------------	---------------

Asymptomatiska riskbarn på förlossning/BB Riskbarn (se tabell 4 nedan) bör få tillmatning med start senast vid 1 timmes ålder. Därefter eftersträvas tät amning, så fort barnet gör ansats att vilja äta och minst varannan till var tredje timme. Om möjligt ska man vid tillmatning försöka efterlikna det normala ätmönstret, vilket innebär täta måltider (52).

evidensgrad	låg
-------------	-----

Vid amning utvärderas amningsstatus för att bedöma om barnet har sugit kraftfullt och med ett rytmiskt sugmönster (53). Vid tillfredsställande amning kan undantag göras och man kan avvakta med tillmatning till barn födda LGA där mamman inte haft diabetes; eller där barnet är fött AGA och modern haft en kostbehandlad diabetes (38). Likaså kan man avvakta med tillmatning, men följa blodsocker, om barnet har tillfredsställande amning och är fött mellan 36+0 och 36+6 veckors gestationsålder (54,55).

evidensgrad	mycket låg - låg
-------------	------------------

Sjuka barn som vårdas på neonatalavdelning bör få profylaktisk tillmatning, med start vid 30-60 minuters ålder och därefter varannan till var tredje timme.

Prevention med Dextrosgel har föreslagits som ett alternativ till tidig tillmatning med bröstmjölk ersättning, men innan evidens från pågående kliniska prövningar presenterats, kan detta inte rekommenderas.

Mjölkväl och mängd

Mammans egen bröstmjolk är bäst, och ges alltid i första hand (56). Vid användning av donerad bröstmjolk eller bröstmjölk ersättning ska föräldrarnas synpunkter och godkännande inhämtas innan den ges. Information till föräldrarna bör ges om att bröstmjölk ersättning vanligen bara behövs under en övergångsperiod om ett par dygn. Så snart det är möjligt bör en vårdplan för amning/matning upprättas (57).

evidensgrad	låg
-------------	-----

Till fullgångna eller lätt prematurfödda (≥ 34 graviditetsveckor) används vanlig bröstmjölk ersättning om inte tillgången på bankmjolk är mycket god, då indikationen för denna kan utvidgas (58).

evidensgrad	låg
-------------	-----

Det finns ingen evidens för att hydrolyserad bröstmjölk ersättning minskar senare allergirisk hos barn med eller utan hereditet för komjölkproteinallergi (59,60).

evidensgrad	måttlig - hög
-------------	---------------

Under första dygnet ges 5-7 ml/kg per tillmatning (vid hypoglykemi kan man ge upp till 10-15 ml/kg per mål). Därefter ökas mängderna gradvis under de följande dygnen, men avslutas så snart det är möjligt (61,62).

evidensgrad	låg
-------------	-----

Om tillmatning med bröstmjölk ersättning fortfarande pågår vid utskrivning från sjukhus, i kombination med amning, så ska information ges om hur länge bröstmjölk ersättning ska ges och hur den ska trappas ut (63).

evidensgrad	låg - måttlig
-------------	---------------

8. Mätmetoder och provtagningsteknik

Glukosrubbingar hos nyfödda kräver snabb och tillförlitlig diagnostik genom blodprov. De flesta mätmetoder idag redovisar plasmaglukos (p-glukos), även när provtagningen är utförd på helblod. P-glukos ligger vid normal hematokrit ca 11 % högre än helblod-glukos. Detta på grund av de röda blodkropparnas lägre glukosinnehåll. Vid högre hematokrit blir skillnaden större (64). I nuläget är evidensen motstridig om det finns skillnader mellan glukosvärden från arteriellt, venöst eller kapillärt tagna prover (65,66).

Vid val av blodglukosmätare är det viktigt att instrumentet är validerat för nyfödda/prematura barn (67).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Baserat på tillförlitlighet delas glukosmätare in i två kategorier:

- 1) Glukosmätare med mycket hög tillförlitlighet som t ex. glukosoxidas metoder på kliniskt kemiskt laboratorium eller ackrediterad blodgasanalysator
- 2) Patient-nära analys, Point-of-care (POC):
POC instrument har en lite större mätosäkerhet fram för allt när det gäller låga glukosvärden. Instrumentet används för glukoscreening. Pga mätosäkerheten måste oväntade resultat från POC instrument kontrolleras via laboratoriet eller blodgasanalysator (68).

De stora variationerna i hematokritvärden hos nyfödda barn gör att de flesta POC-instrument överskattar P-glukos vid låga hematokritvärden och underskattar P-glukos vid höga hematokrit-värden. Även om det finns inbyggda korrektions-algoritmer i POC-

instrumentet så förbättrar dessa sällan säkerheten i detta avseende hos nyfödda eller prematura barn (69,70).

Kontinuerlig glukosmonitorering (CGMS):

I speciella fall kan det vara av värde att använda subkutan kontinuerlig glukosmonitorering som ger glukosvärden var femte minut. CGMS har validerats hos nyfödda och även prematurfödda barn. Metoden behöver kalibreras regelbundet mot blodprover och betraktas i första hand som en screening metod där avvikande/oväntade värden ska bekräftas med blodprov som analyseras med en validerad metod (68,71–74).

Provtagningsmetod:

Såväl kapillär och venös provtagning är smärtsamma procedurer varför smärtlindring ska användas. Blodprovtagning hos nyfödda barn ska utföras i första hand som venpunktion av en erfaren person (75–77).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Smärtlindring med amning/bröstmjolk alternativt med upp till 1 ml koncentrerad glukoslösning (300 mg/ml) givet oralt omedelbart före provtagning rekommenderas och är inget hinder för bestämning av glukoskoncentration i blod eller plasma (78,79).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Provtagning från befintlig central kärlkateter (navelartär- eller navelvenkateter, central venkateter) där glukosinfusion pågår eller har pågått ger falskt förhöjt p-glukos värde och kan inte användas för diagnostik av hypoglykemi.

9. Klinisk handläggning och behandling (Flödesschema)

Omedelbar postnatal vård till alla nyfödda barn:

Ett nyfött barn bör vårdas så tidigt och så mycket som möjligt säkert hud-mot-hud för att främja en tidig amningsstart, föräldrarnas anknytning och för att stabilisera barnets kroppstemperatur. Att säkerställa och upprätthålla en normal temperatur hos det nyfödda barnet är rekommenderat av svenska och europeiska HLR-rådet och har en positiv koppling till barnets neurologiska utveckling (42,43)

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Alla nyblivna mammor ska uppmuntras och ges möjlighet att börja amma sina barn så tidigt som möjligt, alternativt börja med urmjölkning (bröststimulering). Vid behov av tillmatning ges i första hand mammans egen bröstmjolk. Om mamman inte kan ge bröstmjolk eller inte vill amma, ska bröstmjölksersättning ges istället (se avsnitt 7: Prevention).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Friska nyfödda barn utan ökad hypoglykemirisk eller symptom ska inte provtas.

Nyfödda barn med ökad risk för hypoglykemi:

Nyfödda barn som har en ökad risk för hypoglykemiutveckling kräver särskild hänsyn i form av amning/tillmatning och glukoskontroll.

-
- Prematurt födda barn
 - Barn med intrauterin tillväxthämning (IUGR/SGA)
 - Barn som är födda tunga för tiden (LGA)
 - Barn till mödrar med diabetes
 - Sjuka barn på neonatalavdelning
 - Barn med asfyxi
 - Infektion/Sepsis
 - Hypotermi
 - Andningsstörning

Tabell 4: Definition av riskbarn som kräver särskild handläggning

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

För att undvika hypoglykemi hos det nyfödda barnet är det viktigt att främja/möjliggöra en tidig amningsstart. Samtidigt ska ett barn med ökad risk för hypoglykemiutveckling tillmatas med mammans egen bröstmjolk om den finns att tillgå, annars med bröstmjölksersättning (se avsnitt 7: Prevention).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

På grund av att evidens saknas i nuläget kan användning av glukosgel i förebyggande syfte inte rekommenderas.

Undantag: För att främja amningen och minska tidig exponering för komjölkbaserade bröstmjölksersättningar så kan man vid tillfredsställande amning och normala glukosvärden avvakta med tillmatning i följande fall:

- LGA barn vars mammor INTE har någon form av diabetes (diabetes typ I, II eller graviditetsdiabetes)
- normalt stora barn (AGA) till mödrar som har ENBART kostbehandlad graviditetsdiabetes.
- för tidigt födda barn födda mellan 36+0 och 36+6 veckor

evidensgrad	mycket låg - låg
-------------	------------------



Första blodsockerkontrollen ska ske inför andra målet men inte senare än tre timmars ålder.

Nyfödda barn som uppvisar hypoglykemirelaterade symptom:

Omgående blodsockerkontroll rekommenderas om nyfödda barn visar symptom på hypoglykemi som *skakningar* eller *sprittighet*, *nedsatt tonus* eller *slöhet*, *nedsatt sugförmåga* eller *hypotermi*.

Nyfödda barn som visar allvarliga symptom på hypoglykemi som *cyanos* eller *färgskiftning*, *apné* eller *tachypné*, *irritabilitet* eller *kramper*, *bradykardi* eller *cirkulationsstillestånd* kräver omedelbar blodsockerkontroll. Samtidigt krävs omedelbar inläggning på neonatalavdelningen/barnkliniken för vidare utredning och behandling för att undvika långa hypoglykemiperioder med risk för neurologiska sequelae (se avsnitt 6: Symptom) (24).

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

Barn med p-glukos < 1,5 mmol/L

Om barnets p-glukos ligger < 1,5 mmol/L eller alternativt om barnet visar allvarliga hypoglykemirelaterade symptom ska behandling inledas omedelbart.

Om möjligt ska barnet erhålla en till kroppsvikten anpassade dos av glukosgel (400 mg/ml) inmasserad i kindslemhinnan enligt nedan.

Under tiden ska venös infart säkras. Beroende på barnets situation kan det handla om en perifer infart eller en navelvenskater.

När venös infart är etablerad ska barnet få en intravenös bolus av glukos och en glukosinfusion ska kopplas. Glukosinfusionen ska startas enligt steg I och ökas successivt vid fortsatt låga blodsockernivåer (se avsnitt: Intravenös glukosbehandling). Samtidigt och eventuellt med hjälp av ventrikelsond inleds tillmatning om detta inte redan gjorts.

Mamman ska amma barnet så mycket som möjligt om barnets tillstånd och situation tillåter det.



Nästa blodsockerkontroll ska ske inom 30 min.

Barn med p-glukos 1,5 - 1,9 mmol/L

Om p-glukos ligger i intervallet 1,5 -1,9 mmol/L ska barnet erhålla en till kroppsvikten anpassad dos av glukosgel (400 mg/ml) inmasserad i kindslemhinnan. Amning och tillmatning ska intensifieras genom att höja volymen eller korta intervallet mellan tillmatningarna.

Om kvarstående hypoglykemi (1,5-1,9 mmol/L) efter 1 – 2 mål mat/glukosgel överväg intravenös glukosinfusion Börja med steg I och öka successivt vid fortsatt låga blodsockernivåer (se avsnitt: Intravenös glukosbehandling).



Nästa blodsockerkontroll ska ske inom 30-60 min.

Barn med p-glukos 2,0 -2,5 mmol/L (utan symptom)

Om p-glukos ligger i intervallet 2,0 och 2,5 mmol/L och barnet INTE visar hypoglykemirelaterade symptom så ska barnet erhålla en dos (0,5 ml/kg) glukosgel (400 mg/ml) som masseras in i kindslemhinnan. Amning och tillmatning ska intensifieras genom att höja volymen eller korta intervallet mellan tillmatningarna.

Om kvarstående hypoglykemi (2,0-2,5 mmol/L) efter 2 – 3 mål mat och max två doser glukosgel: Överväg intravenös glukosinfusion. Starta med steg I och öka successivt vid fortsatt låga blodsockernivåer (se avsnitt: Intravenös glukosbehandling).



Nästa blodsockerkontroll ska ske inom 1-2 timmar.

Barn med p-glukos 2,6 - 3,0 mmol/L

Om barnets p-glukos ligger mellan 2,6 och 3,0 mmol/L, ska amning och tillmatning fortsättas med samma intensitet.

En eventuell pågående intravenös glukosbehandling fortsätter med oförändrat infusionshastighet.



Nästa blodsockerkontroll ska ske innan nästa matningstillfälle.

Barn med p-glukos > 3,0 mmol/L

Överväg att glesa ut glukoskontroller.

Vid eventuell pågående intravenös glukosbehandling, minska infusionshastighet.

9.1. Glukosgel

Två randomiserade kontrollerade studier är publicerade som har jämfört buccalt (i kindslemhinnan) administrerad glukosgel (400 mg/ml) med placebo hos riskbarn för hypoglykemi (5,6). Resultaten av båda studierna har granskats i en metaanalys som visade att glukosgel minskar risken för hypoglykemi, minskar antalet inläggningar på neonatalavdelning (och därmed separation av barn och föräldrar) och främjar amningen (4,7,52). I efterföljande studier som utvärderade användningen på olika BB/Neonatalavdelningar var effekten reproducerbar (80–83).

Administrering av glukosgel (400 mg/ml):

Dosering: 200 mg/kg = 0,5 ml/kg.

Gelen dras upp i en spruta för enteralt bruk och doseras enligt ovan.

Inför en måltid masseras gelen in i kindslemhinnan för ett snabbt upptag i barnets blodcirkulation (se instruktion). Denna administrering kan upprepas två gånger, därefter bör man överväga glukosdropp om utebliven effekt.

evidensgrad	måttlig - hög
-------------	---------------

9.2. Intravenös glukosbehandling

Glukosbolus ("Minibolus")

Dosering: 2 ml/kg av glukos 100 mg/ml

Intravenös glukosbolus ska ges vid mycket låga blodsockernivåer. Den resulterar i att man snabbare uppnår normala glukoskoncentrationer. Observera att denna bolusdos hämmar den endogena glukagonproduktionen och därför omedelbart ska efterföljas av kontinuerlig glukosinfusion (84).

evidensgrad	låg
-------------	-----

Glukosinfusion

Intravenös glukosbehandling ska höjas stegvis för att möta upp barnets aktuella glukosbehov.

	Glukoskoncentration	Infusionshastighet	Glukostillförsel
Steg I	100 mg/ml	3 ml/kg/tim	5,0 mg/kg/min
Steg II	100 mg/ml	4 ml/kg/tim	6,7 mg/kg/min
Steg III *	150 mg/ml	4 ml/kg/tim	10,0 mg/kg/min
Steg IV *	200 mg/ml	4 ml/kg/tim	13,3 mg/kg/min

Tabell 5: Dosering av intravenös glukosinfusion

* Obs! Överväg att ge mer koncentrerade glukoslösningar via central venkateter.

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 venkatetern, men mer hyperton glukoslösning måste alltid ges i central venkateter (85). Vid intravenös tillförsel av höga glukosmängder/ vätskevolym krävs frekventa kontroller av vätske- och elektrolytbalans.

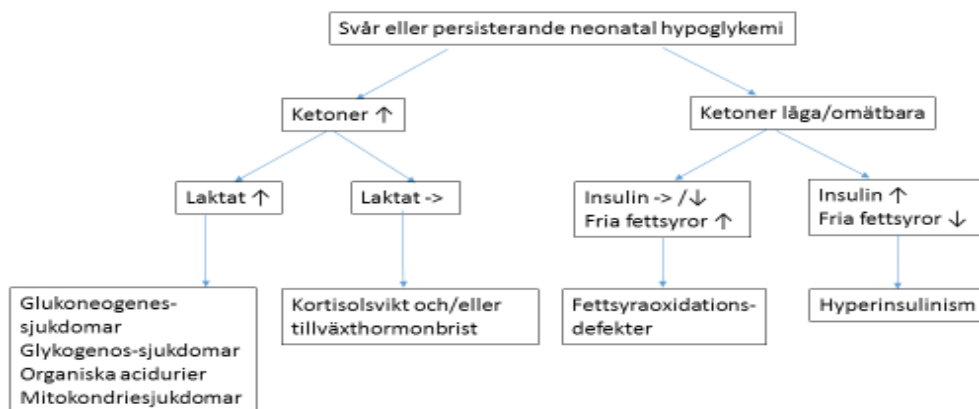
10. Svår eller långdragen hypoglykemi

10.1. 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 med symptomatisk hypoglykemi som inte tillhör någon av riskgrupperna ovan (Tabell 4) och inte heller har någon annan riskfaktor (Tabell 2). Utredning bör även göras vid kvarstående glukosbehov >10 mg/kg/min efter 3 dagar (86).

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 analyser. 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 helst ske i anslutning till ett lågt blodsocker (< 2,6 mmol/L) eller så*

snart det går. Låt aldrig provtagningen fördröja behandlingen av barnet. Notera alltid vilket glukosvärde barnet haft vid provtagningen. Förekomst av ketoner i urin eller blod (β -hydroxysmörtsyra) och laktat kan vara vägledande för att fastställa orsaken till hypoglykemi, se nedanstående utredningsschema (modifierat efter (14,87))



Figur 3: Flödesschema vid utredning av svår eller persisterande neonatal hypoglykemi

U-ketoner kan oftast ge tillräcklig information om det rör sig om ketotisk eller non-ketotisk hypoglykemi. B-ketoner (β -hydroxysmörtsyra) kan också testas, men nyfödda har en begränsad förmåga att bilda ketonkroppar som alternativ energikälla vid lågt blodsocker. Måttliga laktatnivåer är troligen ett viktigare energisubstrat de första levnadsdagarna (15). Utredning bör ske i samråd med specialist i metabola och endokrina sjukdomar.

Icke-ketotisk hypoglykemi

Den vanligaste orsaken till icke-ketotisk hypoglykemi är hyperinsulinism, som i första hand ska misstänkas vid hög glukoskonsumtion. Övergående former ses vid diabetesfetopati, sepsis, asfyxi, och tillväxthämning eller annan stress. Dessa tillstånd kan medföra en försämrad nedreglering av insulinfrisättning vid lågt blodsocker möjligen orsakat av en defekt reglering av β -cellens aktivitet i enzymet glukokinas (14).

Mer långdragen hyperinsulinism ses vid diffus eller fokal β -cellshyperplasi och vid vissa syndrom, t.ex. Beckwith-Wiedemanns syndrom, Sotos syndrom, CDG-syndrom (congenital disorders of glycosylation) (88).

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 (89). Både recessiv och dominant äftlighet finns beskrivet, liksom sporadisk form. Vissa av dessa mutationer (framför allt recessiva eller fokala former) kan orsaka fetal hyperinsulinism vilket medför makrosomi vid födseln. 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 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 tyreoideahormon stärks misstanken om hypofysinsufficiens. Störningar i glukoneogenes och glykogenolys medför också ketotisk hypoglykemi (86,90). Samtidig laktatstegring och acidosis kan ses vid organiska acidurier.

Primär provtagning	Sekundär provtagning / utredning
Syrabasstatus inkl Na, K, laktat, Hb	S-17-OH-progesteron, överväg tidigt prov till PKU-lab
U-ketoner	B-laktat
B-ketoner (bed-side)	P-β-hydroxysmörsyra
P/S-kortisol	P-C-peptid
S-insulin	S-GH
S-acylkarnitiner, fraktionerade	P/S-TSH, -fT4
U-organiska syror	P/S-ACTH
	P/S-ASAT, -ALAT, -ALP, -GT
	P-fria fettsyror
	P-ammonium-jon
	P-aminosyror
	S-CDT
	Ultraljud buk (binjurebarksblödning?)
	Ultraljud/MRT hjärna (cerebral blödning, medellinjemissbildningar?)
	Ultraljud hjärta (myokardhypertrofi?)
	DNA-extraktion (vita blodkroppar, fibroblaster)

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

Tabell 6: Utredning vid svår eller persisterande neonatal hypoglykemi

Ta helst prover vid P-glukos <2,6 mmol/L eller vid hypoglykemi med kliniska symptom.

Se vidare i kommentarer angående provtagning och tolkning av provsvar (se Appendix)

Klinisk undersökning

Vid klinisk undersökning av barnet kan vissa bakomliggande orsaker misstänkas:

Makrosomi, LGA; Beckwith-Wiedemanns syndrom (även makroglossi, omphalocele, tvärgående öronfåra, hemihypertrofi), Sotos syndrom (även makrocephali) och diabetesfetopati.

Mikropenis eller *medellinjedefekt*; hypofysinsufficiens, vilket även kan ge lever-påverkan och ikterus i neonatalperioden.

Hepatomegali; sjukdomar i glykogenomsättningen.

10.2. Farmakologisk behandling

Vid persisterande svår hypoglykemi är läkemedelsbehandling aktuell (91,92), särskilt om normoglykemi inte uppnås med intravenös glukostillförsel (Tabell 5). 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.

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 (91).
hydrokortison (Solucortef®, inj. vätska 50 mg/ml)	5-8 mg/kg i.v. som bolusdos, därefter 1-2 mg/kg var 6:e timme, detta trappas successivt ner till underhållsdos.	Ges vid misstanke på kortisolbrist vid hypofys- eller binjurebarksinsufficiens. Underhållsdos beräknas oftast per m ² , detta motsvaras ungefär av 1 mg/kg/dygn delat på 3(-4) doser. Se tabell 8.
diazoxid (Proglycem mixtur 50 mg/ml, Eudemine inj. vätska 15 mg/ml)	5 - 15 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.
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.
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, NEC (nekrotiserande enterkolit) (96). Dosering med ledning av P-glukos.

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

Tabell 7: Farmakologisk behandling av resistent/persisterande hypoglykemi

Kroppsvikt	Kroppsyta	Bolusdos 75 mg/m²	Stressdos 75 mg/m²/dygn	Underhållsdos 10-15 mg/m²/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

Tabell 8: Tabell som stöd för stressdos och underhållsdos hydrokortison baserat på kroppsyta.

Börja med bolusdos hydrokortison, se ovanstående tabell för dos i mg/kg. Om kvarstående stressituation ges fortsatt "stressdos" annars successiv övergång snarast möjligt till fysiologisk underhållsdos. Diskutera fortsatt behandling med barnendokrinolog (97–100).

11. Uppföljning

Barn som haft:

- Långdragen hypoglykemi med upprepade hypoglykemiepisoder (mer än tre dagar) (8,22,93)
- Svår hypoglykemi med CNS-påverkan i form av kramper, nedsatt medvetenhet eller cirkulationsstillestånd (94)
- Hypoglykemirelaterade förändringar i hjärnan vid magnetkameraundersökning (94)

rekommenderas uppföljning enligt det nationella uppföljningsprogrammet (95).

Barn med endokrin eller metabol rubbning som orsak till hypoglykemin eller som stått på farmakologisk behandling skall även följas av barnendokrinolog.

evidensgrad	måttlig
-------------	---------

12. 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

13. Förkortningar

- AGA - Appropriate for gestational age (normal födelsevikt för gestationsåldern)
- CGMS - Continuous glucose monitoring system (kontinuerlig glukos monitorering)
- DM - Diabetes mellitus
- GDM - Gestational diabetes mellitus (graviditetsdiabetes)
- GÅ - Gestationsålder
- IUGR - Intrauterine growth retardation (Intrauterin tillväxthämning)
- LGA - Large for gestational age (för tung i förhållande till graviditetslängden, vikt > +2SD)
- POC - Point of care (patient nära analys)
- SDS - Standard deviation score (Standardavvikelse från medelvärdet)
- SGA - Small for gestational age (för lätt i förhållande till graviditetslängden, vikt < -2SD)

14. Referenser:

1. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr.* 2012;161(5):787–91.
2. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Aug 24 [cited 2015 Sep 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1631>
3. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Sep;98(5):F382-383.
4. Weston PJ, Harris DL, Battin M, Brown J, Hegarty JE, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD011027.
5. Troughton K, Corrigan N, Tait R. HYPOSTOP GEL IN THE TREATMENT OF NEONATAL HYPOGLYCAEMIA: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. *Arch Dis Child.* 2000 Apr 1;82(suppl 1):A29–32.
6. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Sep 24;
7. Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Single dose of prophylactic oral dextrose gel reduces neonatal hypoglycaemia. *Evid Based Med.* 2017 Jan 25;
8. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1;171(10):972–83.
9. Harris DL, Alsweiler JM, Ansell JM, Gamble GD, Thompson B, Wouldes TA, et al. Outcome at 2 Years after Dextrose Gel Treatment for Neonatal Hypoglycemia: Follow-Up of a Randomized Trial. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:54-59.e1-2.
10. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
11. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child.* 2016 Jun;101(6):569–74.
12. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Aug;10(4):341–50.
13. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol.* 2000 Apr;24(2):107–15.
14. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1520–1525.e1.
15. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide

alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Mar;100(2):F161-164.

16. Mitrakou A. Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Aug;93 Suppl 1:S66-72.
17. Hume R, Burchell A, Williams FLR, Koh DKM. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev.* 2005 Jan;81(1):95–101.
18. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015 Aug 1;167(2):238–45.
19. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Feb;19(1):27–32.
20. Lucas A, Morley R, Cole T. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *Br Med J.* 1988;297(1988):1304–1308.
21. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr.* 1986 Jul;109(1):114–7.
22. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1507–18.
23. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, et al. Late Pregnancy β Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3).
24. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90(2):74–86.
25. Ramos GA, Hanley AA, Aguayo J, Warshak CR, Kim JH, Moore TR. Neonatal chemical hypoglycemia in newborns from pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes mellitus - the importance of neonatal ponderal index. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Mar;25(3):267–71.
26. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2003–15.
27. Forsberg L, Navér L, Gustafsson LL, Wide K. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PloS One.* 2014;9(11):e111327.
28. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010 Nov;44(11):978–96.
29. Hay WW. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94(4):245–54.
30. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW. The intrauterine growth restriction

phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.* 2011 May;29(3):225–36.

31. de Bruin CDE, van der Lugt NM, Visser R, Oostdijk W, van Zwet EW, Te Pas AB, et al. Dysglycaemia in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study in monozygotic twins. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(13):2114–9.
32. Rasmussen AH, Wehberg S, Fenger-Groen J, Christesen HT. Retrospective Evaluation of a National Guideline to Prevent Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2017 Jan 24;
33. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3543–8.
34. Tam EWY, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;161(1):88–93.
35. Boardman JP, Hawdon JM. Hypoglycaemia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Apr;57 Suppl 3:29–33.
36. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. *J Pediatr.* 1992 Jul;121(1):103–8.
37. Cordero L, Ramesh S, Hillier K, Giannone PJ, Nankervis CA. Early feeding and neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers. *SAGE Open Med.* 2013;1:2050312113516613.
38. Chertok IRA, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2009 Apr;22(2):166–9.
39. Feldman-Winter L, Goldsmith JP, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. Safe Sleep and Skin-to-Skin Care in the Neonatal Period for Healthy Term Newborns. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3).
40. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 25;11:CD003519.
41. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Fawzi WW, Missmer SA, Lieberman E, et al. Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1).
42. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015 Oct 1;95:249–63.
43. Svenska Neonatalföreningens arbetsgrupp för HLR och initialt omhändertagande. Neonatal HLR algoritm [Internet]. [cited 2017 Oct 28]. Available from: <http://neo.barnlakarforeningen.se/wp->

44. de L Costello AM, Pal DK, Manandhar DS, Rajbhandari S, Land JM, Patel N. Neonatal hypoglycaemia in Nepal 2. Availability of alternative fuels. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Jan;82(1):F52-58.
45. Jaafar SH, Ho JJ, Lee KS. Rooming-in for new mother and infant versus separate care for increasing the duration of breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 26;(8):CD006641.
46. Nyqvist KH, Häggkvist A-P, Hansen MN, Kylberg E, Frandsen AL, Maastrup R, et al. Expansion of the baby-friendly hospital initiative ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care: expert group recommendations. J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc. 2013 Aug;29(3):300–9.
47. Vallenas C, Savage F. Evidence for the Ten Steps to Successful Breastfeeding [Internet]. 1998 [cited 2017 Nov 17]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/evidence_ten_step_eng.pdf
48. Flint A, New K, Davies MW. Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 31;(8):CD005092.
49. Collins CT, Gillis J, McPhee AJ, Suganuma H, Makrides M. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 19;10:CD005252.
50. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Mueller M. Association of timing of initiation of breastmilk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low-birth-weight infants. Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med. 2015 Mar;10(2):84–91.
51. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT, Zinaman M. Primary and secondary mediators' influence on milk output in lactating mothers of preterm and term infants. J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc. 2005 May;21(2):138–50.
52. Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, Harding JE. What Happens to Blood Glucose Concentrations After Oral Treatment for Neonatal Hypoglycemia? J Pediatr. 2017 Jul 11;
53. Svensson K, Gustafsson A, Powell I, Zwedberg S. Amningsstatus [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://www.karolinska.se/globalassets/global/kvinnokliniken/amningscentrum/amningsstatus.pdf>
54. World Health Organization. Hypoglycaemia of the Newborn. In Geneva; 1997 [cited 2009 Jan 26]. Available from: http://who.int/reproductive-health/docs/hypoglycaemia_newborn.htm
55. World Health Organization. Acceptable medical reasons for use of breast-milk substitutes [Internet]. 2009 [cited 2017 Nov 17]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69938/1/WHO_FCH_CAH_09.01_eng.pdf
56. Tozier PK. Colostrum versus formula supplementation for glucose stabilization in

newborns of diabetic mothers. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 2013 Dec;42(6):619–28.

57. Hinic K. Predictors of Breastfeeding Confidence in the Early Postpartum Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 2016 Oct;45(5):649–60.
58. World Health Organization. Global Strategy For Infant and Young Child Feeding [Internet]. 2003 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42590/1/9241562218.pdf>
59. ASCIA_HP_Clinical_Update_Food_Allergy_2016_HP_version_UPDATED.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Clinical_Update_Food_Allergy_2016_HP_version_UPDATED.pdf
60. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i974.
61. Dollberg S, Lahav S, Mimouni FB. A comparison of intakes of breast-fed and bottle-fed infants during the first two days of life. *J Am Coll Nutr*. 2001 Jun;20(3):209–11.
62. Santoro W, Martinez FE, Ricco RG, Jorge SM. Colostrum ingested during the first day of life by exclusively breastfed healthy newborn infants. *J Pediatr*. 2010 Jan;156(1):29–32.
63. Brown A. Among women planning to exclusively breastfeed, in-hospital formula supplementation is associated with almost tripled risk of breastfeeding cessation by 2 months. *Evid Based Nurs*. 2015 Jul;18(3):68.
64. Holtkamp HC, Verhoef NJ, Leijnse B. The difference between the glucose concentrations in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1975 Feb 22;59(1):41–9.
65. Nayak PP, Morris K, Lang H, Laker S, Stickley J, Davies P, et al. Lack of agreement between arterial and central venous blood glucose measurement in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):762–3.
66. Evron S, Tress V, Ezri T, Szmuk P, Landau O, Hendel D, et al. The importance of blood sampling site for determination of hemoglobin and biochemistry values in major abdominal and orthopedic surgery. *J Clin Anesth*. 2007 Mar;19(2):92–6.
67. Diaw CS, Piol N, Urfer J, Werner D, Roth-Kleiner M. Prospective evaluation of three point of care devices for glycemia measurement in a neonatal intensive care unit. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013 Oct 21;425:104–8.
68. Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, Viscardi RM. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Mar;99(2):F153-157.
69. Dietzen DJ, Wilhite TR, Rasmussen M, Sheffield M. Point-of-care glucose analysis in neonates using modified quinoprotein glucose dehydrogenase. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Nov;15(11):923–8.

70. Wang L, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Thomaz M, Blatz S, Grey V, et al. Hematocrit correction does not improve glucose monitor accuracy in the assessment of neonatal hypoglycemia. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Aug;51(8):1627–35.
71. Beardsall K, Ogilvy-Stuart A, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger D. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(4):F307–10.
72. Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous Glucose Monitoring in Newborn Babies at Risk of Hypoglycemia. *J Pediatr*. 2010;157(2):198–202.e1.
73. Iglesias Platas I, Thió Lluch M, Pociello Almiñana N, Morillo Palomo A, Iriundo Sanz M, Krauel Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology*. 2009;95(3):217–23.
74. Wackernagel D, Dube M, Blennow M, Tindberg Y. Continuous subcutaneous glucose monitoring is accurate in term and near-term infants at risk of hypoglycaemia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016 May 20;
75. 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 May;101(5):882–6.
76. Shah VS, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD001452.
77. Bellieni CV, Stazzoni G, Tei M, Alagna MG, Iacoponi F, Cornacchione S, et al. How painful is a heelprick or a venipuncture in a newborn? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016;29(2):202–6.
78. Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev*. 1999 Jul;55(3):211–8.
79. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004950.
80. Stewart CE, Sage ELM, Reynolds P. Supporting “Baby Friendly”: a quality improvement initiative for the management of transitional neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jul;101(4):F344-347.
81. Rawat M, Chandrasekharan P, Turkovich S, Barclay N, Perry K, Schroeder E, et al. Oral Dextrose Gel Reduces the Need for Intravenous Dextrose Therapy in Neonatal Hypoglycemia. *Biomed Hub*. 2016 Dec;1(3).
82. Bennett C, Fagan E, Chaharbakhshi E, Zamfirova I, Flicker J. Implementing a Protocol Using Glucose Gel to Treat Neonatal Hypoglycemia. *Nurs Womens Health*. 2016 Mar;20(1):64–74.
83. Ter M, Halibullah I, Leung L, Jacobs S. Implementation of dextrose gel in the management of neonatal hypoglycaemia. *J Paediatr Child Health*. 2016 Nov 15;
84. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal

hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr.* 1980 Aug;97(2):295–8.

85. Vanhatalo T, Tammela O. Glucose infusions into peripheral veins in the management of neonatal hypoglycemia--20% instead of 15%? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 Mar;99(3):350–3.
86. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics.* Schattauer Verlag; 2004. 180 p.
87. Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology.* Karger Medical and Scientific Publishers; 2007. 117 p.
88. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev.* 2009;14:95–113.
89. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet.* 2009 May;46(5):289–99.
90. MD MAS. *Pediatric Endocrinology.* 4 edition. Saunders; 2014. 1080 p.
91. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Mar;82(2):F98–107.
92. Hussain K. Congenital hyperinsulinism. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Aug;10(4):369–76.
93. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweller JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2017 Jan;104:51–6.
94. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008;122(2008):65–75.
95. Farooqi A, Fellman V, Gäddlin P-O, Hallberg B, Selander B, Serenius F, et al. Nationella riktlinjer för uppföljning av neonatala riskbarn [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 29]. Available from: <http://neo.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/14/2014/03/Nationella-Uppfoljningsprogrammet-2015.pdf>
96. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* 2010 Mar;11(2):142–7.
97. 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 Feb;119(2):e484-494.
98. Hegenbarth MA, American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Preparing for pediatric emergencies: drugs to consider. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):433–43.
99. Norgren S, Ludvigsson J, Norman M. *Akutpediatrik.* Stockholm: Liber AB; 2010.

100. Jelinek G, Everitt I, Raftos J. Textbook of Paediatric Emergency Medicine. 2 edition. Cameron P, Browne GJ, editors. Toronto: Elsevier; 2012. 628 p.

15. APPENDIX

15.1. Kommentarer angående provtagning och tolkning av provsvar

Primär provtagning

- *Syrabasstatus*. Hypoxi? Acidosis?
- *P/S-Na, -K*. Vid binjurebarksinsufficiens ses lågt Na och högt K, hypofysinsufficiens brukar inte ge lågt Na.
- *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 ackrediterat laboratorium. Laktat kan sannolikt användas som alternativ energikälla vid hypoglykemi – måttliga nivåer. Höga värden ses vid organiska acidurier, mitokondriepatier, defekt glykogenolys eller glukoneogenes. Asfyxi och cirkulationssvikt kan ge ospecifik ökning av laktatnivåer.
- *B-Hb*. Polycytemi? Glukoskoncentrationen är lägre inuti röda blodkroppar, se under mätmetoder och provtagningsteknik
- *U-ketoner* (OBS! stickan påvisar ej β -hydroxysmörtsyra utan enbart dess metabolit acetoacetat). Visar om barnet kan bilda ketonkroppar som alternativt substrat vid samtidig hypoglykemi. Låga eller omätbara värden ses vid hyperinsulinism och fettsyreoxidationsdefekter. Speglar ett längre tidsintervall än B-ketoner.
- *B-ketoner* (β -hydroxysmörtsyra). Kan mätas med patientnära metod. Låga eller omätbara värden ses vid hyperinsulinism, fettsyreoxidationsdefekter och karnitinbrist. Jämför alltid med svar från ackrediterat laboratorium och U-ketoner.
- *P/S-kortisol* (ingen dygnsrytm neonatalt, ofta behövs flera värden över ett dygn). Ett värde på < 100 nmol/L vid hypoglykemi indikerar kortisolbrist (ingen absolut gräns finns) orsakad av antingen binjurebarksvikt eller hypofysinsufficiens.
- *S-insulin*. P-glukos tas samtidigt. En mätbar insulinkoncentration $> 1-2$ mIE/L i samband med hypoglykemi-episod är patologisk – talar för hyperinsulinism.

- **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.
- **U-organiska syror.* Påvisar organiska acidurier med defekt nedbrytning av grenade aminosyror – behöver inte tas i samband med hypoglykemi men gärna första urinportionen efter hypoglykemi.

Sekundär provtagning/utredning

- *P/S-17-OH-progesteron.* Kan tas som tidigt PKU-prov (innan 48 tim) om stark misstanke finns på binjurebarkssvikt orsakat av 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.
- **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 och fettsyreoxidationsdefekter
- *P/S-C-peptid.* P-glukos tas samtidigt. Kan vara ett bättre mått på insulinproduktionen än S-insulin som har en pulsatil frisättning. Mätbara nivåer vid hypoglykemi ses vid hyperinsulinism.
- *S-GH.* Ett värde på < 3µg/L vid hypoglykemi kan indikera hypofysinsufficiens. Pulsatil frisättning.
- *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 i vissa metoder.
- *P-ACTH* tas om möjligt *innan hydrokortison ges* för att skilja mellan primär binjuresvikt och hypofysinsufficiens.
- *P/S-ASAT, -ALAT, -ALP, -GT.* Leverpåverkan kan bl.a. ses vid hypofysinsufficiens, galaktosemi och glykogenoser.
- **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.

- *P-ammonium-jon*. Ospecifik ökning upp till 100-150 $\mu\text{mol/L}$ kan ses första levnadsveckan, därefter ska värdet ligga $<50 \mu\text{mol/L}$. Högre värden tyder på ureacykeldefekter eller en organisk aciduri.
- *P-aminosyror*. Kan påvisa organiska acidurier – behöver inte tas i samband med hypoglykemi.
- *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 är ACTH förhöjt.
- *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.