

Pregledni članek/Review article

HIPOGLIKEMIJA PRI NOVOROJENČKU

NEONATAL HYPOGLYCAEMIA

T. Sluga¹, P. Fister²*(1) Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Hipoglikemija je najpogostejša presnovna motnja pri novorojenčkih. Po rojstvu so prehodno nižje koncentracije krvnega sladkorja (KS) fiziološki pojav, zato KS po rojstvu merimo le pri otrocih z dejavniki tveganja za hipoglikemijo. Opredelitev še dopustne najnižje koncentracije KS je težavna. V klinični praksi najpogosteje uporabljamo arbitrarno določeni meji za ukrepanje, ki sta pri koncentraciji KS 2,2 mmol/l v prvih 24 urah življenja in pri koncentraciji KS 2,6 mmol/l po prvem dnevu življenja. Klinični znaki se pri različnih novorojenčkih pojavijo pri različnih koncentracijah KS ter so odziv simpatičnega živčnega sistema na hipoglikemijo in posledica pomanjkanja KS v možganih. Možni vzroki dolgotrajne hipoglikemije so nezadostna preskrba z glukozo, zmanjšane zaloge glikogena, motnje v nastajanju glukoze in povečana poraba glukoze s hkrati prisotnim hiperinzulinizmom ali brez njega. Zdravljenje je odvisno od novorojenčkovega kliničnega stanja. Najprej poskrbimo za redno hranjenje z zadostno količino hranil, nato nadomeščamo glukozo ter nenazadnje po potrebi uvedemo še dodatne ukrepe in zdravila. Ob ugotovljeni hipoglikemiji pri novorojenčku je nujno redno merjenje KS. Otroka lahko varno odpustimo v domačo oskrbo, ko nam uspe z rednim hranjenjem KS vzdrževati v normoglikemičnem območju. Zaradi dokazanih možganskih poškodb po obdobjih hipoglikemije v neonatalnem obdobju moramo bolnike še naprej redno spremljati.

Ključne besede: hipoglikemija, novorojenček, krvni sladkor, nevrološke motnje.

ABSTRACT

Hypoglycaemia is the most common metabolic disorder in newborns. After birth, transient mild decreases in blood glucose (BG) concentrations are physiological, therefore only neonates at risk of hypoglycaemia

should be screened for low BG. The lowest acceptable BG concentration is difficult to define. The operational threshold most often used in clinical practice is at a BG concentration of 2.2 mmol/l in the first 24 hours of life and at 2.6 mmol/l after the first day of life. Clinical signs of hypoglycaemia in different neonates appear at different BG concentrations as the reaction of the sympathetic nervous system to hypoglycaemia and as a manifestation of the deprivation of BG in the brain. Persistent hypoglycaemia can be caused by: inadequate glucose supply, low glycogen stores, impaired glucose production and increased glucose utilisation with or without hyperinsulinism. Treatment depends on the neonate's clinical condition. The first step is regular feeding with the proper amount of nutrients followed by oral or parenteral glucose substitution. Additional measures and medications are considered if necessary. After diagnosing hypoglycaemia in a neonate, BG should be measured regularly. Discharge from hospital is safe when a child is capable of maintaining BG within the normoglycaemic boundaries by regular oral feeds. Because of brain injuries caused by neonatal hypoglycaemia, regular follow-up of these patients is warranted.

Key words: hypoglycaemia, newborn, blood glucose, neurological manifestations.

UVOD

V fizioloških pogojih je glukoza osnovno gorivo za človekove presnovne potrebe. Za svoje delovanje največ energije porabijo možgani, pridobijo pa jo iz bazalnih presnovnih procesov. Po rojstvu možgani porabijo tudi do 90 % energije, kar je sorazmerno z visokim razmerjem med maso možganov in maso celotnega novorojenčkovega telesa. Ker so zaloge glikogena v možganih omejene, je preskrba možganov z glukozo ena osnovnih fizioloških funkcij. V obdobju novorojenčka je zaradi specifičnih presnovnih okoliščin hipoglikemija najpogostejša presnovna motnja (1, 2). Ker dolgo trajajoče nižje koncentracije krvnega sladkorja (KS) lahko vodijo v nevrološke in razvojne motnje, jih moramo pravočasno prepoznati in zdraviti (3–8).

PRESNOVA GLUKOZE

Plod v maternici potrebno energijo za presnovne procese dobi s KS, ki od matere preko posteljice prehaja v plodov krvni obtok s facilitirano difuzijo. Koncentracije KS pri plodu predstavljajo 70 % koncentracije materinega KS (2). Visok materofetalni gradient je pogoj za prehajanje glukoze v plodovo kri. Ob moteni preskrbi z glukozo zaradi materinih dejavnikov (npr. hipoglikemija) ali dejavnikov posteljice (npr. insuficienca) lahko plod za gorivo

uporabi tudi alternativne vire energije, kot so ketoni. Ob podaljšanem pomanjkanju glukoze plod prične z lastno tvorbo glukoze, najprej s procesom glikogenolize in nato z glukoneogenezo. Encimi in hormoni, ki sodelujejo pri homeostazi glukoze, so namreč prisotni že od tretjega meseca nosečnosti starosti dalje (2, 9, 10).

Po prekinitvi popkovine preneha tudi preskrba s hranili iz materine krvi. Zmanjšanje koncentracije KS pri novorojenčku je fiziološki pojav in pogoj za tvorjenje glukoze. Hormonske spremembe po rojstvu usmerjajo presnovne procese preko vpliva na transkripcijo genov za presnovne encime (2, 9–11). Novorojenček lahko na začetku porablja alternativne vire energije, tj. ketone, maščobne kisline in laktat. Porast ravni glukagona in kateholaminov v krvi ter zmanjšano izločanje inzulina po rojstvu sprožijo proces glikogenolize. V 8–12 urah se zaloge glikogena porabijo in glukoza se prične tvoriti iz aminokislin, laktata in glicerola v procesu glukoneogeneze, na katerega vpliva predvsem povečano izločanje glukagona in glukokortikoidov. Stečejo tudi procesi lipolize in ketogeneze. Po vzpostavitvi rednega hranjenja postane glavni vir energije materino mleko oziroma prilagojena mlečna formula (2, 10).

Pogoj za vzdrževanje normoglikemije je ravnovesje med tvorbo glukoze v jetrih in porabo glukoze v tkivih in organih. Potrebe po glukozi za bazalno presnovo so pri donošenem novorojenčku 4–6 mg/min/kg, pri nedonošenčkih pa z 8–9 mg/min/kg še večje (9, 10). Povečane potrebe po glukozi se pojavijo tudi pri različnih nefizioloških stanjih zaradi vpliva notranjih dejavnikov (npr. hiperinzulinizem) ali zunanjih dejavnikov (npr. stres, hipoksija), ki vplivajo na izločanje hormonov. Pri homeostazi KS sodelujejo glukagon, adrenalin, kortizol ter dolgoročno tudi ščitnični in rastni hormon, ki zvišujejo koncentracijo KS, medtem ko inzulin deluje obratno in vrednost KS znižuje. Povečana poraba ali zmanjšana tvorba glukoze vodi v motnje homeostaze glukoze, ki se odražajo s hipoglikemijo (2, 9, 10).

OPREDELITEV HIPOGLIKEMIJE

Krvni sladkor (KS) je najpogosteje merjena laboratorijska vrednost pri novorojenčkih. Kljub pogostemu pojavu znižanih koncentracij KS je opredelitev hipoglikemije pri novorojenčkih težavna (3, 10, 12–16). Fiziološko nižje koncentracije KS po rojstvu namreč lahko vztrajajo kar nekaj dni. Novorojenčki se na nizke vrednosti KS tudi različno odzivajo, zato enotne vrednosti, pri kateri se razvijajo klinični znaki hipoglikemije, ni. Pri hipoglikemijsko ogroženih novorojenčkih (npr. zahirančkih, nedonošenčkih, novorojenčkih mater z nosečnostno sladkorno boleznijo (SB)) so pogosto prisotni tudi drugi dejavniki (npr. hipoksija, stres), ki prispevajo h klinični sliki in kasnejšim posledicam (17). Klinično pomembno hipoglikemijo pri novorojenčku tako opredelimo kot koncentracijo KS, pri kateri je za preprečitev dolgoročnih nevroloških posledic in umrljivosti potrebno ukrepanje. Vendar pa izsledki raziskav glede koncentracije KS in časa trajanja hipoglikemije, ki naj bi bila kritična za nastanek nevroloških in razvojnih motenj, niso enotni (3, 10, 12–16).

V večini smernic, ki so v klinični rabi, je meja za hipoglikemijo, pri kateri je potrebno ukrepanje, določena arbitrarno (12). Tak pristop je usmerjen

v prepoznavo novorojenčkov s povečanim tveganjem za hipoglikemijo, zmanjšanje njenih posledic in omejitev pretiranega zdravljenja novorojenčkov s fiziološko prehodno nižjo vrednostjo KS (3, 10, 12–16). Pri različnih opredelitvah pa moramo biti pozorni, kje določamo koncentracijo glukoze, saj je koncentracija glukoze v polni krvi za 15 % nižja od plazemske. Najbolj preprosta definicija, ki je v širši klinični uporabi, kot mejo, pri kateri je potrebno ukrepanje (angl. *operational threshold*), opredeljuje pri koncentraciji glukoze v krvi 2,2 mmol/l v prvih 24 urah življenja in pri koncentraciji 2,6 mmol/l pri novorojenčkih, starejših od enega dneva (3, 12, 13, 16, 18–20).

VZROKI HIPOGLIKEMIJE

Prehodno nižje vrednosti KS po rojstvu

V prvih dveh urah po rojstvu se KS navadno zniža do 2,2 mmol/l, ob zadostnem vnosu hranil pa se KS po 4–6 urah dvigne na 2,5–4,4 mmol/l. Zmanjšanje vrednosti KS po rojstvu je fiziološko ter deluje kot dražljaj za lastno tvorbo glukoze in spodbudi tek. Praviloma gre za kratkotrajen pojav, ki se ne kaže s kliničnimi znaki hipoglikemije (9–11, 18, 21).

Vztrajajoča in patološka hipoglikemija

Hipoglikemija nastane, ko je poraba glukoze hitrejša in večja od njene tvorbe. Glede na stopnjo v motnji homeostaze glukoze lahko vzroke vztrajajoče in patološke hipoglikemije razdelimo v štiri večje skupine (Tabela 1) (2, 10, 15, 19).

Nezadostna preskrba z glukozo

Pomanjkanje glukoze kot substrata za presnovo je posledica nezadostnega vnosa hranil *per os* ali parenteralno (11, 18, 21).

Zmanjšane zaloge glikogena

Manjše zaloge glikogena ugotavljamo pri nedonošenčkih, saj se hranila pričnejo shranjevati v obliki

Tabela 1. Delitev vzrokov vztrajajoče in patološke hipoglikemije pri novorojenčku v 4 večje skupine.

Table 1. Classification of the causes of persistent and pathological neonatal hypoglycaemia into 4 main groups.

Vzroki vztrajajoče in patološke hipoglikemije pri novorojenčku			
	zmanjšane zaloge glikogena	motnje v nastajanju glukoze	povečana poraba glukoze
nezadostna preskrba z glukozo	zahirančki	presnovne motnje	brez hiperinzulinizma
	znotrajmaternični zastoj rasti ploda	endokrine bolezni	s hiperinzulinizmom
		druga stanja	

glikogena v jetrih šele v tretjem trimesečju nosečnosti (2, 4, 11, 21). Tudi pri znotrajmaterničnem zastoj rasti (ZZR) je zaradi manjše preskrbe ploda z glukozo zaradi različnih vzrokov pri materi, plodu ali posteljici manj glikogenskih rezerv (2, 21, 22).

Motnje v nastajanju glukoze

Nastajanje glukoze je moteno pri prirojenih presnovnih motnjah: pri motnjah glikogenolize, motnjah cikla glukoneogeneze (npr. pomanjkanje glukoza-1,6-bisfosfata, pomanjkanje piruvat karboksilaze), motnjah presnove aminokislin (npr. bolezen javorjevega sirupa, propionska in metilmalonska acidemija), motnjah presnove ogljikovih hidratov (npr. galaktozemija, fruktozna intoleranca) in motnjah presnove maščobnih kislin (npr. pomanjkanje acil-CoA dehidrogenaze) (23). V sklopu endokrinih bolezni lahko pride do hipoglikemije zaradi izoliranega ali kombiniranega pomanjkanja več hormonov, ki sodelujejo pri homeostazi glukoze s povečanjem vrednosti KS (npr. kortizol, rastni hormon, ščitnični hormon) (24). Proces tvorbe glukoze so moteni tudi pri nekaterih drugih stanjih, npr. ob materinem uživanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta v nosečnosti (zmanjšajo učinek adrenalina na glikogenolizo) (25), pri hipotermiji (zaradi povečane porabe glikogena in anaerobnih pogojev) (26) ter pri hudi okvari jeter (motnje tako v procesu glikogenolize kot tudi v procesu glukoneogeneze) (27).

Povečana poraba glukoze

Poraba glukoze je lahko povečana ob hkrati prisotnih višjih ali normalnih koncentracijah inzulina v krvi.

Hiperinzulinizem je večinoma prehodne narave in mine spontano (28). Najpogosteje se pojavi pri neurejeni SB matere v nosečnosti (SB tipa 1 in tipa 2 ter nosečnostna SB), pri kateri v fazi materine hiperglikemije KS prehaja v plodov krvni obtok. Ponavljajoča se obdobja hiperglikemije privedejo pri plodu do hipertrofije in pospešene tvorbe inzulina v celicah beta trebušne slinavke ter posledično do hiperinzulinizma, ki vztraja tudi po rojstvu in znižuje vrednosti KS (29, 30). Pri ZZR je zaradi različnih vzrokov pri materi, plodu ali posteljici preskrba ploda s hranili bistveno slabša. Tako ima plod v maternici nizke koncentracije KS, ki jih spremlja nizka koncentracija inzulina v krvi, tvori pa se tudi manj glikogenskih rezerv. Po rojstvu se hipoglikemija zaradi fiziološkega znižanja vrednosti KS še poglobi. Koncentracije inzulina so lahko ob tem normalne, znižane ali zvišane. Vzrok za pogost pojav hipoglikemije s hiperinzulinizmom pri otrocih po ZZR, predvsem pri zahirančkih, je najverjetneje neusklajeno odzivanje kontraregulatornih hormonov na hipoglikemijo. Zahirančki imajo tudi manjšo zmožnost porabe alternativnih virov energije (21, 22, 31, 32). Prehodno so lahko koncentracije inzulina povišane tudi pri novorojenčkih z Beckwith-Wiedemannovim sindromom (BWS) (28, 33, 34), ob perinatalni asfiksiji (neusklajen presnovni odziv na stres) (21, 35) in če je mati med porodom prejela glukozo ali inzulin (36). Pojav hipoglikemije s hiperinzulinizmom beležijo tudi pri aloimunski hemolitični anemiji, po aspiraciji mekonija, pri hipotermiji, perinatalni asfiksiji in srčnem popuščanju (2, 21, 26).

Hiperinzulinizem je lahko tudi dolgotrajen in ga navadno spremlja tudi huda hipoglikemija. V pribli-

žno polovici primerov je vzrok mutacija genov, ki kodirajo encime za presnovne procese ali transport kationov preko celične stene v celicah beta trebušne slinavke. Najpogosteje so prizadeti geni za od ATP odvisen kalijev kanal na celični membrani (beljakovini SUR1, Kir6.2), ki uravnava izločanje inzulina iz celic beta, do mutacije pa lahko pride tudi v sklopu sindromov (BWS, sindrom Kabuki, Turnerjev sindrom) (21, 28, 37).

Povišana poraba glukoze je prisotna tudi ob normalni koncentraciji inzulina v krvi. Pojavi se pri nesimetričnih zahirančkih, ki imajo nesorazmerno večjo glavo v primerjavi s telesom, torej tudi možgane, ki so največji porabnik glukoze v telesu (22). Več glukoze se porablja tudi pri stanjih z anaerobno glikolizo (zmanjšana perfuzija ali slaba oksigenacija tkiv, biokemijske motnje). V anaerobnih pogojih v primerjavi s katabolizmom v aerobnih pogojih iz molekule glukoze nastane le 10 % energije. Za enako količino energije v pogojih s pomanjkanjem kisika je tako potrebnega več goriva, tj. glukoze (2, 9–11). Pri policitemiji je v krvi prisotnih več eritrocitov, ki porabljajo glukozo za lastno presnovo in tako znižujejo vrednosti KS (38). Pri sepsi je najverjetneje vzrok hipoglikemije večja poraba glukoze zaradi hormonskih in vnetnih sprememb; ob tem se hitreje porabijo glikogenske rezerve, moten pa je tudi proces glukoneogeneze (39).

Nevroglikopenija

Pri avtosomno dominantno dedni De Vivovi boleznici pride zaradi genske mutacije do pomanjkanja prenašalca GLUT1, ki omogoča difuzijo molekul glukoze preko krvno-možganske pregrade. Kljub normalnim koncentracijam KS se pojavijo nevrološki klinični znaki hipoglikemije (40).

KLINIČNA SLIKA

Pri novorojenčkih s hipoglikemijo pogosto ne ugotavljamo kliničnih znakov. Klinična slika se pri

različnih novorojenčkih razvije pri različnih koncentracijah KS in je povsem nespecifična. Zaradi povečane aktivacije simpatičnega živčevja pride do nevrogenih (avtonomnih in adrenergičnih) znakov, ob pomanjkanju KS v možganih pa se pojavijo nevroglikopenični znaki. Pri novorojenčkih so lahko ob hipoglikemiji prisotni tudi drugi nespecifični znaki (Tabela 2) (10, 12, 15, 18, 21).

DIAGNOSTICIRANJE

Pri katerih novorojenčkih merimo KS po rojstvu?

Pri zdravih donošenih novorojenčkih s primernimi porodnimi telesnimi merami, ki so rojeni po normalno potekajoči nosečnosti ob odsotnosti obporodnih zapletov, rutinsko KS ne merimo (26, 30). Koncentracijo KS naj bi določali pri novorojenčkih s kliničnimi znaki hipoglikemije in pri novorojenčkih z dejavniki tveganja za hipoglikemijo (Tabela 3) (14, 18, 21, 41).

Kdaj določamo vrednost KS?

Pri novorojenčkih z dejavniki tveganja oziroma s kliničnimi znaki hipoglikemije priporočamo merjenje KS po prvem hranjenju in nato pred hranjenjem na 3–6 ur v prvih 24–48 urah (14, 42).

Kako določamo vrednost KS?

Za natančnost meritve je pomembna tehnika določanja koncentracije KS. Najhitreje vrednost KS izmerimo s hitrim glukometrom iz kapilarne krvi. Ker so bili glukometri prvotno zasnovani za spremljanje navadno zvišanih koncentracij KS pri SB, starejše naprave v območju nizkih koncentracij KS niso dovolj natančne. Kljub razvoju bolj natančnih merilcev (28) moramo ob izmerjeni nizki koncentraciji KS izmerjeno vrednost takoj preveriti tudi laboratorijsko (18, 20). Vzrok lažno višjega rezultata je lahko tudi kontaminacija vzorca z alkohol-

Tabela 2. Klinični znaki hipoglikemije pri novorojenčku.

Table 2. Clinical signs of neonatal hypoglycaemia.

Klinični znaki hipoglikemije pri novorojenčku		
nevrogeni (avtonomni in adrenergični) znaki	nevroglikopenični znaki	nespecifični znaki
tresenje oz. tremor	slabo sesanje in hranjenje	apneja
potenje	motnje zavesti (od letargičnosti do kome)	bradikardija
razdražljivost	krči	cianoza
tahipneja	mišična hipotonija	hipotermija
tahikardija	razdražljivost	
bledica		
bruhanje		
potenje		
srčni zastoj		

Tabela 3. Materini in novorojenčkovi dejavniki večjega tveganja za pojav hipoglikemije pri novorojenčku.

Table 3. Maternal and neonatal factors contributing to a higher risk of neonatal hypoglycaemia.

Novorojenčki z dejavniki tveganja za hipoglikemijo	
Materini dejavniki	sladkorna bolezen matere v nosečnosti (SB tipa 1 in SB tipa 2 ter nosečnostna SB)
	arterijska hipertenzija, preeklampsija, eklampsija
	zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, hipoglikemičnimi sredstvi ali tokolitiki
	starejši makrosomni sorojenci
	zdravljenje z intravenskim dajanjem glukoze med porodom
Dejavniki pri novorojenčku	uživanje prepovedanih drog
	nedonošenost ali prenošenost
	za nosečnostno starost veliki novorojenčki ali zahirančki
	perinatalni stres (aspiracija mekonija, asfiksija)
	sepsa
	fetalna eritroblastoz
	novorojenčki na oddelku za intenzivno nego
	policitemija
	pozitivna družinska anamneza motenj v presnovi glukoze
	sum na sindrom oz. dismorfizem, ki bi bil lahko povezan s hipoglikemijo

nim razkužilom (24). Odvzet vzorec kapilarne ali venske krvi prav tako ne sme predolgo stati, saj pride do glikolize eritrocitov in tako lažno nižjih koncentracij KS (21, 26). Z glukometrom ugotovljeno hipoglikemijo začnemo zdraviti takoj po odvzemu kontrolnega vzorca krvi in nikoli ne čakamo na laboratorijski izvid (18).

Dodatni testi pri vztrajajoči hipoglikemiji

Če hipoglikemija vztraja dlje kot 48 ur po rojstvu, jo opredelimo kot vztrajajočo. Vzrok vztrajajoče hipoglikemije je najverjetneje patološki in ga poskušamo odkriti s poglobljeno obravnavo (41, 43). Pri natančni anamnezi smo pozorni na dejavnike tveganja za hipoglikemijo pri materi in pri otroku v času nosečnosti ter v prenatalnem in postnatal-

nem obdobju (nedonošenost, ZZR, materina SB, perinatalna asfiksija, pozitivna družinska anamneza bolezni presnove glukoze idr.). Pri kliničnem statusu se osredotočimo na novorojenčkove porodne mere (novorojenčki, veliki za nosečnostno starost, zahirančki) in na specifične najdbe, ki nas usmerijo pri nadaljnjem diagnosticiranju. Ob hemihipertrofiji, visceromegaliji, makroglosiji in omfalokeli moramo pomisliti na BWS. Spremembe na spolovilu, hiponatremija in hiperkalemija pomenijo verjetnost prirojene insuficience nadledvičnih žlez. Hepatomegalija lahko odraža motnje presnove glukoze in glikogena. Nepravilnosti v srednji liniji, zlatenica in mikropenis so najdbe v sklopu hipopituitarizma (2, 21, 41).

Pri diagnosticiranju vzroka vztrajajoče hipoglikemije je ključen **odvzem kritičnega vzorca krvi**. Postopek opravimo, če hipoglikemija traja dlje od 48 ur, če so pri novorojenčku prisotni klinični znaki hipoglikemije (predvsem nevrološki) ali če pri kliničnem pregledu opazimo nepravilnosti, ki kažejo na patološko hipoglikemijo. Kritični vzorec odvezamo, ko je vrednost KS v hipoglikemičnem območju (21, 41). Na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana po protokolu

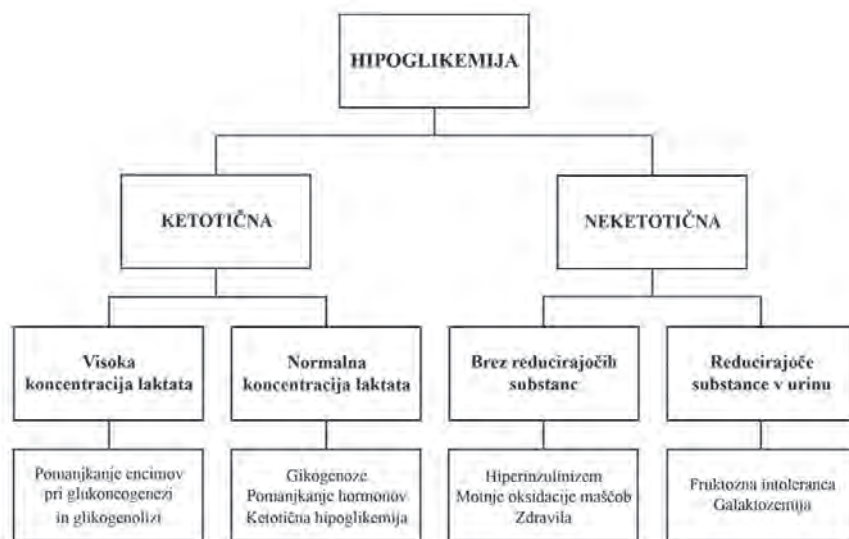
odvezamo kritični vzorec pri koncentraciji KS pod 2,2 mmol/l in opravimo:

- krvne preiskave (koncentracija glukoze ter kalijevih, natrijevih, klorovih, kalcijevih, magnezijevih in fosfatnih ionov, aspartatne in alaninske aminotransferaze, gama glutamil transferaze, plinska analiza kapilarne krvi, koncentracija laktata, ketonov, amonijevega iona, inzulina, kortizola, ravnega hormona, acilkarnitinov in aminokislin, beta-OH-buti-rata ter prostih maščobnih kislin);
- urinske preiskave (presejalni test sladkorjev (t.i. redukcijske substance), koncentracija organskih kislin).

Pri obravnavi rezultatov si glede odločanja o nadaljnjih usmerjenih preiskavah pomagamo z diagnostičnim algoritmom (Slika 1). Ob odstopanjih od normalnih vrednosti v obravnavo vključimo pediatričnega endokrinologa (21, 41).

ZDRAVLJENJE

Z zdravljenjem hipoglikemije želimo popraviti koncentracijo KS in tako zmanjšati klinične znake hipoglikemije ali preprečiti njihov nastanek. Dolgo-



Slika 1. Diagnostični algoritem za obravnavo hipoglikemije.

Figure 1. The diagnostic algorithm for defining hypoglycaemia.

ročno pa skušamo s čim hitrejšim ukrepanjem preprečiti nevrološke posledice hipoglikemije (2, 11, 18, 21, 41).

Novorojenčki s hipoglikemijo in brez kliničnih znakov

Prvi korak pri zdravljenju hipoglikemije je spremljanje rednega hranjenja. Novorojenček naj bo redno, tj. na tri ure, dojen ali hranjen z izbrizganim materinim mlekom po cuclju, ob pomanjkanju pa dodamo prilagojeno mlečno formulo. Pred vsakim obrokom moramo spremljati vrednosti KS (18, 21, 28, 44). Opisujejo dobre učinke ob uporabi oralnega glukoznega gela za hitrejši dvig KS (45), a ga pri nas v klinični praksi ne uporabljamo. Če hipoglikemija kljub rednemu prehranjevalnemu režimu na tri ure vztraja, lahko poskusimo s pogostejšim hranjenjem na dve uri do dve uri in pol ali v prehrano dodamo prehransko dopolnilo z visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov (npr. Polycal).

Če kljub navedenim prehranskim ukrepom hipoglikemija vztraja, dodamo glukozo parenteralno. Možen ukrep je dajanje bolusa 10-odstotne glukoze intravensko s hitrostjo 2 ml/kg v 5 minutah, kar pri novorojenčkih brez kliničnih znakov ni priporočljivo, saj lahko hitra sprememba koncentracije KS pri sicer akutno neogroženem otroku vodi v nevrološki in razvojni zaostanek (3). Priporočljiva je uvedba kontinuirane infuzije 10-odstotne glukoze s hitrostjo 6–8 mg/kg/min. Dvajset minut po dajanju moramo preveriti koncentracijo KS. Po potrebi lahko hitrost infuzije povečujemo, pri čemer moramo upoštevati otrokove tekočinske potrebe in koncentracijo glukozne raztopine, ki ne sme preseči 12,5 % na perifernem intravenskem kanalu in 25 % na centralnem intravenskem kanalu (2, 18, 21, 28, 44).

Novorojenčki s hipoglikemijo in kliničnimi znaki

Zdravljenje pričnemo z bolusom 10-odstotne glukoze, ki ga damo intravensko s hitrostjo 2 ml/kg v

5 minutah, in nadaljujemo s kontinuirano infuzijo 10-odstotne glukoze s hitrostjo 6–8 mg/kg/min. Dvajset minut po dajanju preverimo vrednost KS ter prilagodimo hitrost in koncentracijo infuzijske mešanice (2, 18, 21).

Redkim bolnikom, pri katerih hipoglikemija kljub parenteralnemu zdravljenju z glukozo vztraja, dodamo boluse glukagona intramuskularno, subkutano ali intravensko v začetnem odmerku 20–30 µg/kg počasi v eni minuti. Ker je glukagon kratkotrajno zdravilo, moramo boluse ponavljati oziroma uvesti kontinuirano infuzijo s hitrostjo 1 mg/24 ur (10–20 mg/kg/h) (2, 46). Možno je tudi zdravljenje z glukokortikoidi, in sicer s hidrokortizonom intravensko ali peroralno v odmerku 2–6 mg/kg/dan v dveh do treh odmerkih. Zaradi neželenih učinkov glukokortikoidov je zdravljenje omejeno na 1–2 dni, razen v primeru insuficience nadledvične žleze, ki zahteva dolgotrajno nadomestno zdravljenje (2, 28, 44). Ob vztrajajoči hiperinzulinemični hipoglikemiji je prva izbira zdravljenje z diazoksidom, ki preko aktivacije kalijevih kanalov inhibira izločanje inzulina iz celic beta. Če diazoksida ni na voljo ali se bolnik nanj ne odziva, pride v poštev dajanje oktreotida, analoga somatostatina, ki posredno zavira sproščanje glukagona in inzulina (43). Redko je potrebna delna ali popolna kirurška odstranitev trebušne slinavke (2, 37, 44).

Ko uspemo z infuzijo glukoze in drugimi farmakološkimi ukrepi vrednost KS vzdrževati v normoglikemičnem območju, začnemo intravensko infuzijo glukoze in drugo farmakološko zdravljenje postopno zmanjševati, normoglikemijo pa skušamo vzdrževati s hranjenjem *per os* ob rednem spremljanju vrednosti KS pred obroki (18, 21, 28).

NEVROLOŠKE POSLEDICE

Če novorojenček po kratkotrajnem obdobju z nizko koncentracijo KS hitro okreva, navadno ne utрпи nevroloških posledic. Vztrajajoča ali ponavljajoča se hipoglikemija pa lahko povzroči trajne poškod-

be osrednjega živčevja (OŽ), ki so neznailne in se lahko kasneje v življenju kažejo z nevrološkimi motnjami ter razvojnim in kognitivnim zaostankom (5–7). Ker so hipoglikemiji pri novorojenčku pogosto pridružena tudi druga bolezenska stanja, težko opredelimo, katere možganske spremembe so neposredna posledica nizkih koncentracij KS (47). Obstajajo dokazi, da pri hipoglikemiji s kliničnimi znaki nastopijo poškodbe OŽ, ki jih zaznamo z magnetnoresonančnim slikanjem (48, 49). Čeprav dokazov, da bi z zdravljenjem preprečili nevrološke posledice, za zdaj ni, ob kliničnih znakih hipoglikemije svetujemo agresivno zdravljenje (18, 21, 41). Pri novorojenčkih z nizkimi koncentracijami KS brez kliničnih znakov si izsledki raziskav glede možnih posledic v nevrološkem in razvojnem statusu nasprotujejo (3, 50). Predvsem pri nedonošenčkih, tudi tistih brez prisotnih kliničnih znakov hipoglikemije, so v številnih raziskavah dokazali povezanost med hipoglikemijo v obdobju novorojenčka ter kasnejšima nižjima mentalnim in psihomotornim statusom ter razvojnim zaostankom (4).

ZAKLJUČEK

Z obravnavo hipoglikemije pri novorojenčku želimo odkriti bolnike z vztrajajočo patološko hipoglikemijo ter s čim prejšnjim usmerjenim zdravljenjem preprečiti resne poškodbe osrednjega živčevja. Novorojenčke moramo spremljati tudi po preteku 48 ur po rojstvu, redno določati vrednosti KS in opazovati morebitno prisotnost kliničnih znakov. Odpust iz bolnišnice svetujemo šele potem, ko smo izključili vzroke patološke hipoglikemije in ko otrok z rednim hranjenjem vzdržuje koncentracijo KS v normoglikemičnem območju. Pri novorojenčkih z dejavniki tveganja za hipoglikemijo pred odhodom domov po možnosti opravimo test stradanja (41). Dokazano je namreč, da nizke koncentracije KS lahko povzročijo trajne možganske poškodbe (3–7), s slabšim nevrološkim izidom pa povezujejo tudi hitro popravo hipoglikemije (3). Pri zdravljenju moramo torej poskrbeti za izjemno previdnost in redno spremljanje

koncentracije KS. Nezapletene primere prehodne hipoglikemije pri novorojenčku lahko preprečimo že s preprostimi ukrepi, kot so spodbujanje in učenje pravile tehnike dojenja zgodaj po porodu, redno hranjenje in vzdrževanje toplotno nevtralnega okolja.

LITERATURA

1. Cunnane SC. Human brain evolution: A question of solving key nutritional and metabolic constraints on mammalian brain development. In: Cunnane SC, Stewart KM. Human brain evolution: The influence of freshwater and marine food resources. 1st ed. New Jersey: John Wiley and Sons Inc, 2010: 41–2.
2. McGowan JE. Neonatal hypoglycemia. *Pediatr Rev* 1999; 20: 6e–15.
3. McKinlay CJ, 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; 373: 1507–18.
4. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012; 130: e265–72.
5. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476–9.
6. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005; 20: 109–18.
7. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaeztle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 43–51.
8. Su J, Wang L. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Transl Pediatr* 2012; 1: 108–15.

9. Hay WW Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol* 2006; 572: 17–24.
10. Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia - definition or operational threshold? *Early Hum Dev* 2010; 86: 275–80.
11. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 130: 1497–1503.
12. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141–5.
13. Hay WW, Raju TNK, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* 2009; 155: 612–7.
14. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004; 9: 723–40.
15. Sperling MA. Hypoglycaemia. In: Robert Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier ITC 2015: 773–88.
16. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 27–32.
17. Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier ITC 2008: 591–618.
18. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Clinical report - Postnatal glucose homeostasis in late-term and preterm infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575–9.
19. McGowan JE. Commentary, neonatal hypoglycemia. Fifty years later, the questions remain the same. *NeoReviews* 2004; 5: e363–4.
20. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate*. 2006; 90: 74–86.
21. 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; 166: 1520–5.
22. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007615.
23. Worthen HG, al Ashwal A, Ozand PT, Garawi S, Rahbeeni Z, al Odaib A et al. Comparative frequency and severity of hypoglycemia in selected organic acidemias, branched chain amino acidemia, and disorders of fructose metabolism. *Brain Dev* 1994; Suppl 16: 81–5.
24. Samaan NA. Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies (abstract). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 145.
25. 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; 138.
26. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 608–19.
27. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 129–35.
28. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain L. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatrics* 2015; 52: 1051–9.
29. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 4–15.
30. VanHaltren K, Malhotra A. Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being ‘infant of a diabetic mother’. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 861–5.
31. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K et al. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age.

- stational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F356–8.
32. Fafoula O, Alkhayyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F467.
 33. Munns C, Batch J. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F67–9.
 34. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, Lutharia A, Smith VV, Kassem S et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4376–82.
 35. Boardman JP, Hawdon JM. Hypoglycaemia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57 Suppl 3: 29–33.
 36. Kalra P, Anakal M. Peripartum management of diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 72–6.
 37. Stanley CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 815–26.
 38. Sukadi A, Endropranoto SF, Suwarno W, Sastranegara H. The association between neonatal polycythemia, hypocalcemia, and hypoglycemia. *Paediatr Indones* 1989; 29: 141–5.
 39. Ahmad S, Khalid R. Blood glucose levels in neonatal sepsis and probable sepsis and its association with mortality. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22: 15–8.
 40. Seidner G, Alvarez MG, Yeh J, O’Driscoll KR, Klepper J, Stump TS et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18: 188–91.
 41. 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; 167: 238–245.
 42. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012; 161: 787–91.
 43. Kumar J, Singh A. A brief review of hyperinsulinism in small for gestational age infants. *J Med Sci Clin Res* 2017; 5: 15379–83.
 44. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18: 199–208.
 45. 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.
 46. Miralles RE, Lodha A, Perlman M, Moore AM. Experience with intravenous glucagon infusions as a treatment for resistant neonatal hypoglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 999–1004.
 47. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006; 117: 2231–43.
 48. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65–74.
 49. Tam EW, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 507–12.
 50. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 913–21.

Kontaktna oseba/Contact person:

doc. dr. Petja Fister, dr. med.

Klinični oddelek za neonatologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

E-pošta: petja.fister@kclj.si

Prispelo/Received: 12. 9. 2017

Sprejeto/Accepted: 20. 9. 2017