



<b>Titel:</b>	Neonatal hypoglykæmi – National guideline
<b>Forfattergruppe:</b>	Henrik T. Christesen, H.C. Andersen Børnehospital, OUH og Gitte Esberg, Børneafdelingen, Skejby.
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neonatologiudvalget

## Neonatal hypoglykæmi – National guideline

### Indholdsfortegnelse

Baggrund	1
Definition	2
Symptomer	2
Profylakse	2
Behandling	4
Udtrapning	5
Udredning	6
Follow up	7
Referencer	7
Proglycem	8

### Baggrund

Raske, mature børn har lige efter fødslen et fysiologisk, forbigående fald i blodsukker (BS) ned til 1,5 mmol/l ved 1 times alder. Faldet modvirkes ved at mobilisere glykogen- og fedtdepoter (glykogenolyse og glukoneogenese vha. antiinsulinhormonerne glukagon, cortisol, væksthormon, adrenalin). Ved fald i blodsukker forbrænder hjernen normalt laktat og i mindre grad ketonstoffer som alternativt brændstof.

Det normale glukosebehov hos nyfødte er i størrelsesordenen 6 mg/kg/min., sv.t. iv. glukose 10% 3,6 ml/kg/t. Et behov >10mg/kg/min. (>6 ml/kg/t af glukose 10%) tyder på hyperinsulinisme, hvor antiinsulinhormonerne ikke aktiveres, og laktat og ketonstofdannelsen derfor hæmmes.

*Langvarigt lavt / gentagne lave* blod glukose niveau (<2,5 mmol/l) er associeret med senere hjerneskade. Lavt blodsukker i forbindelse med iskæmi er særligt skadeligt. Hypoglykæmi kan være asymptomatisk, men dette udelukker ikke skadelig effekt.

Studier har vist, at MR scanning er prædiktivt for senere hjerneskade inden for 6 dage efter langvarig hypoglykæmi, hhv. inden for 6 uger efter symptomatisk hypoglykæmi.

WHO anbefaler at børn lægges til brystet inden for 30 minutter. Selv om der kun er tale om ”få dråber”, mindsker dette risikoen for let hypoglykæmi hos børn af mødre med gestationel diabetes (overvejende diæt-behandlede) (Chertok et al. 2009).

## Definition

Det normale glukoseniveau afhænger af alder, ernæring, og definitionskriterier. En glukosemåling afhænger endvidere af prøvetagningen og måleapparatur. En række parametre, så som pH, saturation, bilirubin, lipidkoncentration og erytrocytvolumenfraktion (EVF) kan påvirke glukoseanalysen afhængig af apparaturet. Metoder baseret på enzymatiske glukose-reaktioner (ex. hexokinase) i centrallaboratoriet er guldstandard. Forsinkelse fra prøvetagning til analyse kan dog føre dog til glykolyse og dermed falsk lave værdier.

En anden fejlkilde er, at blodsukre på nyfødte ofte er taget kapillært, og den venøse glukose koncentration ligger 10-15% lavere end arterielle glukose, med kapillær-værdien ind imellem. Neonatalogien har behov for hurtige bedside Point of Care Test (POCT) eller minilaboratoriebestemmelser. Disse apparater måler på fuldblods-glukose og viser en omregnet plasma-glukose værdi, idet plasma-fraktionen bedst afspejler den til cellerne tilgængelige glukose. Plasma glukose ligger ca. 10% højere end fuldblods-glukose, men nyfødte har generelt en høj EVF, hvilket giver falsk lave plasma-glukose svar, mens lav EVF kan give falsk høje glukose svar. Bedside apparater som HemoCue 201DM kan med fordel anvendes, hvor der ikke skal tages samtidig S/B (HemoCue 201RT bør aktuelt ikke bruges til syge nyfødte pga. analyse-problemer). ABL analyserer glukosemolalitet og omregner til plasma-glukose koncentration uafhængigt af hematokrit, men kræver et minilaboratorium. ABL-glukose benyttes ofte, hvis der i øvrigt skal tages en S/B.

Kontinuert glukose monitorerings systemer (CGMS) måler glukosekoncentrationen i subkutis og har i praksis vist sig at være upålidelig i forhold til blodglukose ved værdier under 3,5 mmol/l.

Vi har valgt at bruge forsimplede, praktiske tærskelværdier uanset benyttet apparatur.

*Interventionskrævende hypoglykæmi* defineres som

- 0-2 timers alder: p-glukose <1,5 mmol/l.
- Over 2 timers alder: p-glukose <2,5 mmol/l.
- Ved længerevarende hyperinsulinisme (over 3 dage): p-glukose <3,5 mmol/l.

## Symptomer

Ingen (!), sitren, irritabilitet, sløvhed, hypotoni, apnø, cyanose, kramper, coma, vuggedød.

## Profylakse

Interventionen bør afhænge af risikoens sværhedsgrad. Se endvidere flow chart.

Risiko gruppe	Hvem	Forebyggelse	Alder v. 1. BS-måling
Lavrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diæt-behandlet diabetes matris</li> <li>• Large for Gestational Age (LGA; FV &gt; +2SD; &gt; +22%)</li> </ul>	Lægges til brystet inden ½ t	2 timer
Mellemrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGA FV &lt;2800 g (matur); FV&lt;-2SD;&lt;-22%</li> <li>• Dysmaturitet</li> <li>• Præmaturitet (GA32+0 til 36+6 uger)</li> <li>• Afkøling (ikke terapeutisk)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Let asfyksi (NS-pH 7,0-7,1; st.BE -10 til -15)</li> <li>• Insulinbeh diabetes matris , velreguleret</li> </ul>	<p>A. Early feeding (bryst eller kop/sonde 8-10 ml/kg) inden ½ time.</p> <p><i>Hvis enteral ernæring ikke mulig: iv. glukose 10% sv.t. ordineret døgnmængde.</i></p> <p>B. Eftermadning<sup>*)</sup></p>	2 timer efter early feeding
Højrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svær asfyksi (NS-pH&lt;7,0 eller st.BE &lt;-15)</li> <li>• Diabetisk føtopati (malreguleret insulinbeh diabetes matris. kongenit hyperinsulinisme, evt. som led i Beckwith Wiedemann syndrom)</li> <li>• Svær IUGR/SGA (FV&lt;-3SD; &lt;-35%)</li> </ul>	<p>A. Early feeding (kop/sonde 8-10 ml/kg) inden ½ time.</p> <p><i>Hvis enteral ernæring ikke mulig: iv. glukose 10% sv.t. ordineret døgnmængde.</i></p> <p>B. Eftermadning<sup>*)</sup></p>	Inden for 1 time
Højrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomer på hypoglykæmi (ex. kramper, apnø osv.)</li> </ul>	Ingen	BS hurtigst muligt
Uklassificerbar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-intestinale lidelser med nedsat peroralt indtag</li> <li>• Metaboliske sygdomme</li> <li>• Væksthormonmangel</li> <li>• ACTH/cortisol mangel</li> </ul>	Ingen	BS ved diagnose

<sup>\*)</sup> Eftermadning til ammede ved fuld peroral ernæring: Efter evne eller til døgnmængde.

Modermælkserstatning gives sv.t. døgnmængden.

**BS kontrol ved forebyggelse (se flow chart)**

- 1) Ved lavrisiko (ingen early feeding) og 1. BS  $\geq 2,5$  mmol/l afsluttes BS kontrol.
- 2) Ved iværksat early feeding og 1. BS  $\geq 2,5$  mmol/l ( $\geq 1,7$  mmol/l før 2 timers alder) gentages BS efter 2 timer. Er 2. BS også normalt, afsluttes BS kontrol. Er første BS før 2 timers alder 1,5-1,7 mmol/l sikres 2 efterfølgende BS  $\geq 2,5$  mmol/l før BS kontrol kan afsluttes. Mad aftrappes fra fast x 12, eller fra x 8, til flex.
- 3) Er BS  $< 2,5$  mmol/l ( $< 1,5$  mmol/l før 2 timers alder): Se behandling. Ved BS 2,2-2,4 mmol/l uden kendt risikogruppe, men taget alene på mistanke om hypoglykæmi, gentages BS, som da skal være  $\geq 2,5$  mmol/l; hvis  $< 2,5$  mmol/l se behandling.

**Behandling**

(Se flow chart)

Døgnmængden (DM) gives initialt som mad x 12, evt. suppleret med iv glukose 10% hvis madindtag er utilstrækkeligt. Efter iv glukose minibolus fortsættes med glukoseinfusion iv for at sikre stabil og kontinuerlig glukosetilførsel.

**A. Let hypoglykæmi**

- 1) Ved første BS 1,7-2,4 mmol/l (1,0-1,4 mmol/l under 2 t. gl.) øges DM til 125%. Ammede uden sonde kan dog eftermades efter evne (barselsgang). BS efter 2 timer.
- 2) Såfremt næste BS er 1,8-2,4 mmol/l, øges DM til 140-150%. BS efter 4 timer. Er BS  $< 1,8$  mmol/l suppleres med iv glukose 10% minibolus 2 ml/kg. BS efter 2 timer.

**B. Moderat hypoglykæmi**

- 1) Såfremt første BS er 1,0-1,6 mmol/l (0,5-1,0 mmol/l under 2 t. gl.) gives DM 140-150%. BS efter 2 timer.
- 2) Såfremt næste BS er 1,8-2,4 mmol/l fortsættes blot DM 140-150%. Er BS  $< 1,8$  mmol/l suppleres med iv glukose 10% minibolus 2 ml/kg. BS efter 2 timer.
- 3) Såfremt 3. BS er 1,8-2,4 mmol/l suppleres med iv glukose 10% minibolus 2 ml/kg.
- 4) Er 3. BS  $< 1,8$  mmol/l skiftes til iv glukose 15%, evt. 20% eller 50% efter ordination. Overvej centralt kateter allerede ved glukose 15%, obligatorisk ved glukose 20% (risiko for ekstravasation -> nekrose, hypoglykæmi ved dropsvigt).

- a) Alternativt kan Proglycem (diazoxid, tilladelsespræparat) benyttes ved formodet hyperinsulinisme (diabetes malregulation; makrosomi). Der gives mixtur Proglycem 5-20 mg/kg/døgn i 3-4 doser (start som regel med 5 mg/kg/d). Kontroller s-na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, s-urat, BT før start og initialt dagligt (se bilag 1).
- b) Glukagon. Alternativt til Proglycem og iv glukose 20%-50% kan der gives i.v. glukagon 1-10 mcg/kg/t, evt. + bolus 0,1 mg/kg (hurtig effekt, undgå at stimulere en glukose-responsiv hyperinsulinisme med iv glukose). Forsigtighed med høje doser i over 1 uge.
- 5) Ved langvarig tegn på hyperinsulinisme (>3 døgn) bør BS holdes > 3,5 mmol/l. Overvej tillæg af octreotid s.c. (Sandostatin) 5-20 mikrogram/kg/døgn i 6-8 doser i insuflon; kontroller levertal før start og initialt dagligt.
- 6) Ved proglycembeh. > 1 uge suppleres med hydrochlorthiazid (0,5-1,0 mg/kg x 2, oralt), evt. chlorthiazid 5-10 mg/kg x 2) eller furosemid (0,5-1 mg/kg x 2).
- 7) Senest ved 2 ugers behandling overvejes hurtig genetisk udredning og 18F\*Fluoro-DOPA PET-CT scanning obs. fokal kongenit hyperinsulinisme.
- 8) Afhængig af ætiologisk afklaring kan der overvejes i.v. Solumedrol 0,5-1 mg/kg x 2 eller mixtur Prednisolon ½-1 mg/kg x 2. Cave præmature med GA <32 uger pga. mistanke om risiko for cerebral parese. Endokrin substitutionsbehandling ved påvist hormonmangel.

### ***Svær hypoglykæmi***

- 1) Såfremt første BS er <1,0 mmol/l (<0,5 mmol/l under 2 t. gl.) gives i.v. glukose 10% minibolus 2 ml/kg og DM øges til 150% med kontinuert i.v. glukose 10% infusion.
- 2) a) Såfremt næste BS <1,3 mmol/l gentages iv glukose 10% minibolus 2 ml/kg, derefter gives iv glukose 15% 7,5 ml/kg/t. Anlæg evt. NVK.  
b) Er BS 1,3-1,7 mmol/l øges blot til i.v. glukose 15% 5 ml/kg/t (ingen bolus).  
c) Er BS 1,8-2,4 mmol/l gentages iv glukose 10% minibolus 2 ml/kg. BS efter 2 timer.
- 3) Såfremt 3. BS er <1,8 mmol/l: Gå til punkt 4 under ”moderat hypoglykæmi”, dog ikke brug af iv glukose 15%. Såfremt 3. BS er 1,8-2,4 mmol/l: Gå til punkt 4 under ”moderat hypoglykæmi” evt. med brug af glukose 15%.

### **Udtrapning**

Ved udtrapning holdes BS over 2,5 mmol/l. Praktiske udtrappingsregler er angivet i flow chart.

Ved langvarig hyperinsulinisme uden mulighed for at påbegynde udtrapning efter 3 døgn holdes BS dog over 3,5 mmol/l, hvor udtrapning må konfereres løbende (brug ikke flow chart).

- 1) Er der ikke tidligere givet iv glukose, reduceres til DM 100% mad x 12, så mad x 8, så flex mad. BS før hvert 2. måltid. BS kontrol ophører ved overgang til flex mad.
- 2) Iv glukose reduceres procentvis i forhold til UDTRAPNINGSSTART (maximale glukoseinfusion).  
Ex: -10% af maximal glukoseinfusion = glukose 10%, 10 ml/t: Reducér med 1 ml/t.  
Ved skift fra f.eks. glukose 20% til glukose 10% omregnes udtrappingsstart til glukose 10%.  
Ex: Maximal glukose 20%, 10 ml/t = glukose 10%, 20 ml/t. -10%: Reducer med 2 ml/t.  
Ved DM >100% udtrappes i glukose uden at der øges tilsvarende i mad.
- 3) IV glukagon udtrappes først når IV glukose 10% er nede på 2 ml/t.
- 4) Når iv glukose er seponeret, reduceres til DM 100%, hvis dette ikke allerede er sket. Herefter reduceres til mad x 8 og så flex mad med 1 BS for hver reduktion. BS før hvert 2. måltid.
- 5) Evt. Proglycem udtrappes, når iv glukose er seponeret og DM er 100%, mad x 12. Herefter reduceres i madhyppighed til x 8, så flex med 1 BS for hver reduktion.

## Udredning

A. Ved mistanke om kongenit, primær hyperinsulinisme (svær, uforklaret, mere end 2-3 dage varende hypoglykæmi, glukosebehov >8-10 mg/kg/min, evt. Beckwith-Wiedemann<sup>1</sup>) kontrolleres *med samtidigt* BS s-insulin og C-peptid, evt. proinsulin. Analysen skal bestilles subakut. Ved verificeret hyperinsulinisme med varighed over 2-3 uger bestilles genetisk US, evt. hurtig analyse; overvej 18F\*-Fluoro-DOPA PET-CT scan til diagnostik af fokal hyperinsulinisme.

B. Ved anden, uafklaret hypoglykæmi overvejes *samtidig med hypoglykæmi* (gå trinvis frem)

1. U-keonstoffer, blod-keoner, u-reducerende kulhydrater, væsketal, levertal, laktat
2. U-metabolisk screening, s-ammoniak, p- frie fede syrer, p-aminosyrer
3. s-ACTH, cortisol, TSH, s-væksthormon, IGF-I og IGF-BP3, FSH, LH
4. p-acylcarnitiner og p-fedtsyreoxidaionsdefekter.

Udvidet metabolisk screening på PKU-kort til SSI kører rutinemæssigt og kræver ikke samtidig hypoglyæmi.

<sup>1</sup> B.-W. stigmata: makrosomi, omphalocoele, øreflipfissur bia

## Follow up

Ved svær hypoglykæmi (ex. BS <1,5 mmol/l mindst 3 gange; hypoglykæmi ved svær asfyksi; hypoglykæmi med kramper) hos mature er MR cerebrum prædiktivt for CNS skader. Bedst efter 1 uge, men senere scanning op til 6 uger efter kan også have værdi.

Ambulant kontrol ved svær hypoglykæmi efter afdelingens retningslinjer, afsluttes tidligst v. 15 mdr. korrigeret alder.

## Referencer

1. Pryds OA, Petersen S. Neonatal hypoglykæmi. Ugeskr Læger 1995;157:4563-7
2. Hypoglycaemia of the newborn. Review of the literature. World Health Organisation, Geneva 1997
3. Cornblath M et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycaemia: Suggested operational thresholds. Pediatrics 2000;105:1141-5
4. [D'Orazio P](#), et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). [Clin Chem Lab Med](#). 2006;44:1486-90.
5. Christesen HBT, Brusgaard K, Jacobsen BB. Kongenit hyperinsulinisme. Ugeskr Læger 2001;163:2354-8.
6. Yager JY. Hypoglycemic injury to the immature brain. Clin Perinatol 2002;29:651-74
7. Hussain et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. Arch Dis Child 2007;92:567-8
8. Desphande S, Platt MW. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. Semin Fetal Neonat Med 2005;10:351-61
9. Alkalay AR et al. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term neonatal newborns. AM J Perinatol 2006;23:115-9
10. Burns CM et al. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics 2008;122:65-74
11. Inder T. How low can I go? The impact of hypoglycaemia on the immature brain. Pediatrics 2008;122:440-1
12. Tam EWY et al. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycaemia. Pediatrics 2008;122:507-12
13. Esakoff TF et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes. AJOG 2009;672:e1-4

14. Chertok IRA et al. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. J Hum Nutr Diet 22;2009:166-9
15. Sarkar S et al. A prospective controlled study of neonatal morbidities in infants born at 36 weeks in more gestation to women with diet-controlled gestational diabetes (GDM-class A1). J Perinatol 23;2003: 223-8

## Proglycem

Mixtur, 50 mg/ml, 30 ml.

Tilladelsespræparat – Afdelingen skal have generel udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, søges på <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikelBredUPrint.asp?artikelID=10026>.

Farmakologisk navn: Diazoxid.

Indikationer: Hyperinsulinæmisk hypoglykæmi (hypoglykæmi ved barn af diabetesmor. kongenit hyperinsulinisme). Anden form for hypoglykæmi bør behandles med efter årsag. Se hypoglykæmi flow chart.

Virkning: Thiazid-derivat. Beta-celle  $K_{ATP}$ -kanal åbner, hvilket hæmmer insulinsekretionen.

Bivirkninger: Væskeretention, hypotension (sjældent). Ved længerevarende brug øget behåring, evt. udslæt (reversibelt).

Sjældent: Kvalme, opkast, diarre, takykardi. Trombocytopeni. Forbigående let neutropeni.

Eosinofili, IgG mangel. Leverpåvirkning, nyrepåvirkning, s-urat forhøjelse.

Overdosering: Hyperglykæmi, evt. ketoacidose (beh.: Insulin).

Dosering: 5-20 mg/kg/dag fordelt på 3 doser. Ofte er 5-7½ mg/kg/dag nok. Elimineres renalt. Forsigtighed ved nyreinsufficiens, leverinsufficiens, og hyperbilirubinæmi.

Ved længerevarende brug (over 1 uge) i høj dosering (over 10 mg/kg/d) bør der suppleres med chlorthiazid eller hydrochlorthiazid.

Udtrapping: Se hypoglykæmi flow chart.

Interaktioner: Prostivas (Alprostadil) og anæstetika forstærker den hypotensive effekt.

Monitorering: Blodsukker initialt før hver dosis. Elektrolytter, bilirubin, BT x 1. S-carbamid, creatinin, levertal, urat ved over 3 dages behandling eller doser over 10 mg/kg/d. Hgb, leukocytter, differentialtælling, trombocytter ugentligt.