

Hypoglykemi

Hypoglykemi med eller utan symtom definieras som P-glukos <2,6 mmol/l oavsett gestationsålder eller postnatal ålder. Normalt fasteplasmaglukos efter nyföddhetsperioden är 4,0-6,0 mmol/l. Friska barn klarar att fasta 24 timmar vid ett års ålder och 36 timmar vid 5 års ålder utan att utveckla hypoglykemi. Dessa riktlinjer täcker hypoglykemi under och efter nyföddhetsperioden, men inte hypoglykemi i samband med diabetesbehandling. Symtom, genes och behandling varierar med åldern. Riktlinjerna utgör ingen "kokbok" och ersätter inte erfarenheten hos en rutinerad kollega eller lokala rutiner/PM. Notera betydelsen av ett strukturerat tillvägagångssätt för korrekt diagnostik och behandling. Handläggning av neonatal hypoglykemi bör ske i samråd med neonatolog.

Del 1 Neonatal hypoglykemi

Allmänt

· Nyföddas hjärnor kan använda även andra substrat än glukos (ketoner, laktat och eventuellt aminosyror). Underburna och barn födda SGA har mindre energidepåer och ett större glukosbehov per kg kroppsvikt och skall alltid erhålla tidig tillmatning.

Klinisk bild

Symtombilden kan omfatta svag sugförmåga, skakighet, slapphet, kramper, medvetandepåverkan, koma, andningsstörning, färgskiftningar.

Anamnestiska ledtrådar: sjukdom hos modern (diabetes), konsanguitet, ärftliga sjukdomar eller metabola acidoser i familjen, tidiga oklara dödsfall i familjen, uppgifter om graviditeten och förlossningen.

Relevanta statusfynd omfattar tex. makrosomi (inte förekommande hos alla barn med hyperinsulinism, tex inte hos SGA och prematura), medellinjedefekter, mikropenis.

Genes

Övergående hypoglykemi: Substratbrist och omogna enzymssystem (tex. hos barn födda SGA och prematura barn) eller övergående hyperinsulinism under nyföddhetsperioden omfattar bla. Beckwith-Wiedemann syndrom, maternell diabetes, rhesus inkompatibilitet, sepsis och asfyxi.

Persisterande eller återkommande hypoglykemi:

1. Hyperinsulinism: se nedan.
2. Metabola rubbningar i metabolismen av glukos, aminosyror eller fettsyraomsättningen (se del 2).
3. Brist på motreglerande hormon (se del 2).

Genetiska defekter kan orsaka en persisterande hyperinsulinism. Gemensamt för dessa är att de antingen direkt eller indirekt orsakar en stängning av betacellens ATP-reglerade kaliumkanaler och därmed en depolarisering som genom att öppna spänningsberoende kalciumkanaler leder till insulinfrisättning:

1. HI-KATP - genetiska defekter i K-ATP kanalerna (SUR1 respektive KIR6.2 på 11p), nedärvt autosomt recessivt. Det förekommer också fokala adenom som orsakas somatiska förluster av maternella regionen på 11p och homozygoti för muterad paternell allel. Genetisk diagnostik finns tillgänglig. Komplex diagnostik för att skilja diffus från fokal sjukdom.

2. HI-metabolopatier - Genetiskt betingade "metabolopatier" som indirekt stänger K-ATP kanalerna.

HI-GK "aktiverande" glukokinasmutationer som sänker K_m för glukossensorn glukokinas, dvs. sänker tröskeln för insulinfrisättning. Autosomt dominant.

HI-GLUD1 (hyperinsulinism-hyperammoniemi syndrom)– glutatmat dehydrogenas aktiverande mutationer som i levern stimulerar omvandling av glutamat till alfa-ketoglutarat vilket ger ökad ammoniakproduktion och i betacellen ökar inflödet av glutamat till CSC som ökar ATP/ADP kvoten som stänger K-ATP kanalerna. Autosomt dominant, vanligen dock sporadiska.

HI-SCHAD. Autosomt recessiv. Mekanism?

Diagnostik

Vilka barn bör utredas?

Barn med neonatal hypoglykemi som inte tillhör någon riskgrupp, barn med glukosbehov över 10-12 mg/kg/min, barn med hypoglykema kramper, barn med hypoglykemi som kvarstår efter 3-5 dagars ålder, barn med specifika statusfynd. Hos övriga barn med övergående neonatal hypoglykemi kontrolleras att hypoglykemi inte föreligger före två icke-konsekutiva mål med normalt intervall mellan måltiderna.

Vilka prover tas initialt?

Vid hypoglykemi dras följande prover innan behandling: P-glukos, S-insulin, S-glukagon, B-ketoner (beta-hydroxybutyrat), B-laktat, syra-basstatus. Efter glukosinfusion: S- kortisol, S-GH, FFA, P-dikarboxylsyror. Första urinportionen analyseras avseende U-ketoner, organiska syror, dikarboxylsyror. Vidare prover påverkar ej akuta omhändertagandet och kan kompletteras senare.

Bedsideanalys av glukos, laktat, syra-basstatus och ketoner ger en vägledning om genesen: se motsvarande del 2.

För hyperinsulinism talar högt glukosbehov (>12 mg/kg/min), mätbara insulinnivåer vid hypoglykemi (skall vid hypoglykemi ligga under fastenivå eller omätbart), låga nivåer av FFA (eller glycerol) och ketoner, dvs. lipolysen och ketonproduktionen avstängda, och tydligt glukosvar vid eventuell glukagon (negativt svar saknar diagnostiskt värde) - eller somatostatinstimulering. Känsligast och viktigast för diagnosen är ett ökat glukosbehov.

Handläggning/behandling

Kontrollera P-glukos vid symtom och rutinmässigt hos barn med ökad risk för hypoglykemi.

Symtomfria barn med måttlig hypoglykemi (P-glukos 1,1-2,6 mmol/l) och riskbarn ges tidig tillmatning. Kontrollera P-glukos före 2:a och 4:e amningstillfället/tillmatningen. Vid kvarstående måttlig hypoglykemi ges i första hand extra tillmatning och fortsatta kontroller före varje mål till 2 normala värden erhållits. Kvarstående hypoglykemi trots extra tillmatning (större volymer, tätare) föranleder inläggning med glukosinfusion. Sjuka nyfödda och mycket förtidigt födda barn kräver individuell monitorering!

Barn med symtomgivande hypoglykemi eller symtomfria barn med P-glukos <1,1 mmol/l ges bolusdos av 10% glukos, 2 ml per kg kroppsvikt över 5-10 min, följt av kontinuerlig glukosinfusion stigande mängd efter behov motsvarande 5-12 mg/kg/min.

5 mg/kg/min motsvarar 3 ml/kg och timme (72 ml/kg och dygn) av 10% glukos

Det normala glukosbehovet för nyfödda är 4-6 mg/kg/min. Kontrollera P-glukos efter 20-30 min och med samma intervall efter dosändring. Vid behov av 12 mg/kg/min eller mer krävs NAK med lågt läge alternativt NVK eller CVK. Vid större behov kan det bli aktuellt att öka både infusionstakt eller glukoshalt. Bedöm behov i relation till barnets övriga tillstånd (andning/cirkulation). Målsättningen är att den perorala uppfödningen skall fortsätta vid sidan av infusionen. Sänk glukosinfusionen stegvis efter cirka 12 timmars infusion med 1-2 ml per timme när P-glukos >3,0 mmol/l.

Hyperinsulinism

Diazoxide (licenspreparat Proglycem®, mixtur 50 mg/ml) initialt 10 (5-20) mg/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 3 doser. Biverkningar bla hypertrikos och vätskeretention. Eventuellt med tillägg av klortiazid (7-10 mg/kg/dygn po fördelat på 3 doser). Följ blodsocker ett par dagar efter utsättning. Barn med HI-KATP har inte ett fungerande kanalsystem och svarar sämre på diazoxid varför kirurgi kan bli nödvändigt. Barn med övergående hyperinsulinism eller HI-metabolopatier har fungerande K-ATP kanaler och svarar på diazoxid.

Somatostatinanaloger (Octreotide®, Sandostatin®) initialt 5 µg/kg och dygn x 4 iv/sc. Försiktighet vid dosökning. Risk för tachyfylaxi. Kan användas diagnostiskt (20 µg bolus iv) – höjer snabbt blodsockret vid hyperinsulinism. Hämmar insulinsyntes/frisättning men även sekretionen av GH, TSH, ACTH och hämmar tillväxten.

Pedilat (Nifedipin®) 0,25-2,5 mg/kg och dygn.

Glukagon (injektionsvätska 1 mg/ml). Kan användas diagnostiskt (1 mg bolus iv/im) – höjer snabbt blodsockret vid hyperinsulinism genom att mobilisera glykogendepåerna. Kan upprepas efter 3-4 timmar eller ges som kontinuerlig infusion 1-10 µg/kg och timme. Biverkningar omfattar kräkningar, diarrer, hypokalemi. Observera att glukagon har en insulinstimulerande effekt och att det finns en risk för "rebound" hypoglykemi.

Kirurgisk behandling – partiell pancreatektomi (HI K-ATP)

Del 2 Hypoglykemi efter nyföddhetsperioden

Klinisk bild

Symtom orsakas av det autonoma nervsystemet (svettningar, skakningar, hjärtklappning, oro, hunger, illamående) och av nedsatt glukostillförsel till CNS (huvudvärk, synrubbningar, letargi, beteende och personlighetsförändringar).

Genes

1. Endokrina rubbningar

- Hyperinsulinism. Hos äldre barn (>3 år) är betacellsadenom vanligare än medfödda former av hyperinsulinism.
- Brister i motreglerande hormon (GH, glukagon, kortisol). Isolerad GH-brist bör inte ge hypoglykemi.

2. Metabola sjukdomar

- Glykogenomsättningsrubbningar: syntesdefekter (glykogensyntetasbrist) eller nedbrytningsdefekter (glykogenoser, GSD)
- Glukoneogenesdefekter
- Defekter i betaoxidationen eller ketonproduktionen (MCAD, LCAD, karnitinbrist)
- Defekter i aminosyrametabolismen (organiska acidurier): maple syrup urine disease (MSUD) och methylmalonic aciduri (MMA)
- Defekter i omvandlingen av galaktos (galaktosemi) eller av fruktos (hereditär fruktosintolerans) till glukos

3. Övrigt

- Ketotisk hypoglykemi: 1,5-5 års åldern, smala, oftare pojkar ("Saturdaynight-Sunday morning syndrome", "accelerated starvation")
- Reaktiv hypoglykemi: ofta ca 2 timmar efter mål (OGTT kan ge diagnos)

Diagnostik

Vilka prover?

Akut och före behandling: P-glukos, S-insulin, S-kortisol, S-GH, S-glukagon, FFA, S-ammoniumjon, B-beta-hydroxybuturat, B-laktat, syra-basstatus. Spar extra plasmarör. Första urinportionen (kan sparas i kylskåp) analyseras avseende ketonkroppar, organiska syror och dikarboxylsyror.

Följande prover kan alternativt tas i icke-akut skede: ammoniak, leverenzym, B-dikarboxylsyror, IGF1, S-kortisol (morgonvärde eller stressvärde).

Är fasteprovokation nödvändig?

Om adekvat provtagning utförs i akutskedet underlättas vidare utredning och patienten behöver inte utsättas för risker och obehag i samband med fasteprovokation. Om en faste- provokation ändå blir nödvändig måste bla. hypokortisolism och betaoxidationsdefekt först uteslutas. Planera fasteprovokationen tillsammans med rutinerad kollega för att undvika onödiga risker och säkra konklusiva data.

Vägar till diagnos och tolkning av labsvar

Ålder vid debut

Hyperinsulinism debuterar neonatalt eller oftast under det första levnadsåret. Vid senare debut är betacellsadenom vanligare än medfödda former av hyperinsulinism.

Defekter i motreglerande hormon och ketotisk hypoglykemi debuterar vanligen under småbarnsåldern (1-5 år). Metabola sjukdomar kan debutera neonatalt eller senare, ofta i samband med stress, fasta eller infektion. Betaoxidationsdefekter och karnitinbrist kan debutera tidigt men oftast efter 1 års ålder och i samband med utdragen fasta eller katabolism. GSD debuterar oftast efter neonatalperioden (undantag GSD 1) och oftast med dålig tillväxt och hepatomegali. Galakosemi ger leversymtom när barnet börjar få mjölk; fruktosintolerans när barnet får fruktos eller sukros.

Tid mellan senaste mål och hypoglykemi

Hyperinsulinism och GSD ger hypoglykemi tidigt (inom cirka 2- 6 timmar). Glykogensyntetasbrist, glukoneogenesdefekter och betaoxidationdefekter kommer senare.

Reaktiv hypoglykemi kommer vanligen cirka 2 timmar efter maten.

Glukagontest. Uteblivet svar är ej diagnostiskt. Ett positivt svar visar att det finns mobiliserbart glykogen (hyperinsulinism) och utesluter GSD 1. Meningslöst efter avslutad fasteprovokation – levern redan tömd. Farlig laktatstegring vid GSD?

Specifika statusfynd

Hepatomegali (glukoneogenesdefekter, GSD)

Mikropenis, medellinjedefekter, kortvuxenhet (hypofyssvikt)

Hyperpigmentering (CAH)

Medvetandepåverkan (ureacykeldefekter, organiska acidurier)

Kritiska provet (tolkning förutsatt verifierad hypoglykemi): Bedside analyser av 1-3 ger tillsammans med anamnes och status en snabb vägledning om genesen som tillsammans med inkommande svar från det kritiska prover styr fortsatt diagnostik.

1. Ketoner (svält → lipolys → FFA → ketoner). Levern kan inte "tacka nej" och gör ketoner av överskottet.

Ketoner ↓ (non-ketotisk hypoglykemi) dvs. låga eller otillräckligt stegrade nivåer (betahydroxybururat <2 mmol/l), talar för hyperinsulinism, brist på motreglerande hormon eller defekter i betaoxidationen eller ketogenesen (karnitinbrist). Ses även vid asfyxi och SGA. FFA viktiga för vidare diagnostik, se nedan punkt 4.

Ketoner ↑ (ketotisk hypoglykemi): "ketotisk hypoglykemi", organiska acidurier, brist på motregerande hormon (> cirka 1 års ålder), GSD III, 0

2. **Laktat** ↑ (>2 mmol/l är stegrad, >5 mmol/l ger metabol acidosis) talar för nedsatt glukosutnyttjande (anaraeroba förhållanden, defekt glykogenolys eller glukoneogenes), mitokondriesjukdomar eller organiska acidurier.

Förekomst av hepatomegali kan leda vidare diagnostik – antyder GSD eller glukoneogenes. Saknas vid organiska acidurier och betaoxidations defekter.

3. **Metabol acidosis.** Kontrollera anion gap = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$, normalt 7-16. Ökad anion gap antyder ackumulering av organiska syror, laktat, ketoner.

4. **Fria fettsyror (eller glycerol):** se ketoner ovan. Om

Ketoner ↓ och FFA ↓: hyperinsulinism, brister på motreglerande hormon, asfyxi, SGA.

Ketoner ↓ och FFA ↑: betaoxidationsdefekt, defekt ketogenes.

5. **Hormoner.** Mätbara insulinnivåer vid hypoglykemi (skall vid hypoglykemi ligga under fastenivå eller omätbart) talar för hyperinsulinism. Notera att kortisol och GH svar kan vara svårtolkade om prov dras snabbt vid hypoglykemi (<30 min). Vid misstanke kontrolleras morgon kortisol, thyroideaprover och respektive stimuleringstest.

Behandling

- Akut – efter prover enligt ovan - (1) glukosbolus: 0,2 g glukos per kg kroppsvikt, dvs. 2 ml 10% glukos per kg kroppsvikt och (2) glukosdropp motsvarande 6-8 mg/kg/min (se formel nedan). Viktigt att undvika katabolism! Ge ej 30% glukos – alltför hyperosmolärt!

Användbar formel:

Glukosbehovet (mg/kg/min) =

dropphastigheten (ml/timme) x (% glukos i lösningen/6 x kg kroppsvikt)

- Kronisk behandling – beroende på specifik genes!