

Hipoglikemija u novorođenčadi

Šimek, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:372535>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Šimek

Hipoglikemija u novorođenčadi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Šimek

Hipoglikemija u novorođenčadi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinike za Pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

Mentor rada: prof.dr.sc. Ruža Grizelj

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

- GUK - glukoza u krvi
- IUGR - intrauterino zaostajanje u rastu – engl. intrauterine growth restriction
- SGA - novorođenče maleno za gestacijsku dob – engl. small for gestational age
- CHI - kongenitalni hiperinzulinizam – engl. congenital hyperinsulinism
- ACTH - adrenokortikotropni hormon
- MR - magnetska rezonanca
- UZV - ultrazvuk
- PET/CT - pozitronska emisijska tomografija / kompjuterizirana tomografija

Sadržaj

Sažetak.....	i
Summary	ii
1. Uvod.....	1
2. Homeostaza glukoze u fetalnom razdoblju	2
3. Homeostaza glukoze novorođenčeta	4
4. Hipoglikemija u novorođenčadi	6
5. Klinička slika	7
6. Etiologija	8
6.1. Rana tranzicijsko-adaptacijska hipoglikemija	8
6.1.1. Novorođenče majke dijabetičarke	8
6.1.2. Intravenska primjena otopine glukoze za vrijeme poroda	8
6.1.3. Primjena lijekova tijekom trudnoće	9
6.1.4. Pretilost majke	9
6.2. Prolazna hipoglikemija zbog poremećaja metaboličke prilagodbe	10
6.2.1. Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) i novorođenčad malena za gestacijsku dob (SGA)	10
6.2.2. Perinatalni stres	10
6.2.3. Fetalna eritroblastozna	10
6.3. Teška, rekurentna i perzistentna hipoglikemija	11
6.3.1. Hiperinzulinizam	11
6.3.2. Poremećaji endokrinog sustava	12
6.4. Nasljedne metaboličke bolesti	12
7. Probir i dijagnoza	13
8. Liječenje	18
8.1 Hranjenje	18

8.2. Oralni glukozni gel	19
8.3. Parenteralna primjena glukoze.....	20
8.4 Ostali načini liječenja	21
9. Dugoročna prognoza	23
10. Zaključak	25
Literatura	27
Životopis	30

Sažetak

Hipoglikemija u novorođenčadi

Ana Šimek

Glukoza potrebna za rast fetusa prolazi transplacentarno olakšanom difuzijom te koncentracija GUK-a u fetusa iznosi oko 3 mmol/L tj. 70% koncentracije GUK-a majke. Nakon rođenja, presijecanjem pupčane vrpce, prestaje kontinuirana opskrba novorođenčeta glukozom te ono prolazi kroz razdoblje metaboličke prilagodbe s ciljem uspostave vlastite homeostaze glukoze. U neke novorođenčadi ova prilagodba može biti otežana te se u njih razvija rana adaptacijsko-tranzicijska hipoglikemija. Hipoglikemija može nastati i kao posljedica poremećene sekrecije inzulina, kortizola i/ili hormona rasta ili poremećaja metaboličkih puteva glukoze, glikogena i masnih kiselina. Klinička slika hipoglikemije je nespecifična, varijabilna te karakterizirana simptomima koji nastaju kao odgovor na nedostatnu opskrbu tkiva i organa (ponajprije mozga) glukozom. Hipoglikemija u novorođenačkoj dobi je hitno stanje koje zahtijeva brzu intervenciju s ciljem što brže uspostave euglikemije kako bi se minimalizirala vjerojatnost pojave dugoročnih neuroloških oštećenja. Do danas nije postignut konsenzus oko definicije hipoglikemije tj. hipoglikemiju nije moguće definirati kao jedinstvenu koncentraciju ili raspon koncentracija GUK-a. U nedostatku precizne definicije, Odbor za fetus i novorođenčad američke akademije za pedijatriju (*Commitee on the Fetus and Newborn – American Academy of Pediatrics*) izdao je praktičan vodič za probir i liječenje hipoglikemije u novorođenčadi tijekom prvog dana života. Liječenje hipoglikemije zasniva se na koncentraciji i trendu kretanja glukoze, kliničkim simptomima i odgovoru na hranjenje. Rezultati istraživanja dugoročnog ishoda novorođenčadi koja je imala hipoglikemiju pokazuju da je trajno neurološko oštećenje češće prisutno u onih s teškom, simptomatskom hipoglikemijom praćenom konvulzijama, dok se u novorođenčadi s blagom, asimptomatskom hipoglikemijom ne nalazi trajnih neuroloških oštećenja.

Ključne riječi: hipoglikemija, novorođenče, neurološko oštećenje

Summary

Neonatal hypoglycemia

Ana Šimek

Glucose used by fetus is supplied from maternal circulation via facilitated diffusion across placenta. Fetal blood glucose concentration is approximately 70% of the maternal value. After birth, by clamping the umbilical cord, newborn's continuous glucose supply stops, and the newborn goes through a period of metabolic adjustment in order to establish its own glucose homeostasis. In some newborns, metabolic adjustment may be inadequate, and those children develop transient hypoglycemia. Hypoglycemia can also be caused by disrupted secretion of insulin, cortisol and/or growth hormone, or by disorders of glucose, glycogen or fatty acid metabolism. Clinical presentation of hypoglycemia is often unspecific and variable. Clinical signs and symptoms of hypoglycemia develop due to inadequate glucose supply of tissue and organs (primarily brain). Neonatal hypoglycemia is pediatric emergency which requires prompt intervention in order to quickly achieve euglycemia and avoid neurodevelopmental impairment. Studies did not show any unified definition of hypoglycemia yet i.e. neonatal hypoglycemia cannot be defined as single concentration or range of concentrations of blood glucose. In the absence of unified definition, Committee on the Fetus and Newborn – American Academy of Pediatrics published guidelines for screening and treatment of hypoglycemia in newborns during the first day of life. Treatment of hypoglycemia is based on values of blood glucose concentration, clinical symptoms and newborn's response to feeding. Studies of long-term neonatal hypoglycemia outcome have shown that neurodevelopmental impairment is more often present in children who experienced severe, symptomatic hypoglycemia followed by convulsions whereas those who experienced mild, asymptomatic hypoglycemia do not develop neurodevelopmental impairment.

Key words: hypoglycemia, newborn, neurodevelopmental impairment

1. Uvod

Termin „hipoglikemija“ koristi se od 19. stoljeća, dolazi iz starogrčkog ὑπογλυκαιμία, hypo-, glykys, -haima i u doslovnom prijevodu označava nisku razinu šećera u krvi. Hipoglikemija je u novorođenčadi prvi puta zabilježena davne 1911. godine, ali je tek šezdesetih godina prošlog stoljeća povezana s pojavom cerebralnih napadaja i trajnih neuroloških oštećenja. (1,2)

U današnje vrijeme, određivanje koncentracije glukoze u krvi (GUK) jedna je od najčešćih laboratorijskih pretraga u neonatologiji s ciljem dokazivanja, pravovremenog liječenja i sprječavanja neželjenih dugoročnih posljedica hipoglikemije. (3)

Glukoza je glavni izvor energije za rad organa i preferencijalni izvor energije u mozgu. Zalihe glikogena u mozgu vrlo su ograničene stoga je od iznimne važnosti održavanje homeostaze glukoze u organizmu. U novorođenčadi je omjer mase mozga i tijela u odnosu na veću djecu i odrasle povećan, pa je zbog toga veća i potreba mozga za energijom tj. glukozom. Iako supstrati poput laktata i ketonskih tijela mogu poslužiti kao alternativni izvor energije u mozgu, novorođenčec nema dobro razvijen kontraregulatorni sustav u slučaju nedostatka glukoze pa je tako i dostupnost alternativnih supstrata ograničena. (4)

Složeni procesi zaduženi za održavanje koncentracije GUK-a moraju biti precizno usklađeni kako bi se izbjegla hipoglikemija i posljedično oštećenje središnjeg živčanog sustava. U zdrave novorođenčadi tijekom neposrednog razdoblja po porodu odvija se endokrinološka i metabolička prilagodba na ekstrauterine uvjete kako bi se osigurala dostatna opskrba organizma glukozom i energijom. (5)

Važno je prepoznati poremećaj ove homeostaze u visokorizične novorođenčadi kako bi se spriječila značajna hipoglikemija i hipoglikemijska ozljeda mozga. (6)

Hipoglikemija u novorođenčadi zahtijeva hitnu intervenciju. Klinička obilježja hipoglikemije, iako često nespecifična, moraju se prepoznati kako bi se izabrala najbolja terapijska opcija sukladna dobi novorođenčeta, težini i trajanju hipoglikemije, anamnestičkim podatcima o bolestima majke i tijeku poroda te spriječilo oštećenje mozga i nastanak dugoročnih kognitivnih, senzornih, psihomotornih i bihevioralnih posljedica.

2. Homeostaza glukoze u fetalnom razdoblju

Fetalni metabolizam je anabolički proces i glukoza je glavni energetski supstrat tijekom fetalnog života. Tijekom trudnoće, transplacentarno se prenose supstrati neophodni za rast fetusa i stvaranje zaliha koje će novorođenčetu poslužiti kao izvor energije nakon poroda. (4,5) Glukoza prelazi transplacentarno olakšanom difuzijom, koncentracija glukoze u krvi fetusa iznosi oko 3 mmol/L tj. oko 70% one u majčinoj krvi. (4) Produkcija glukoze u jetri majke tijekom trudnoće povećava se za 15-30%, a kako trudnoća napreduje povećava se i transplacentarni prijenos glukoze što dovodi do značajnog odlaganja zaliha fetalnog glikogena, posebice u posljednjem trimestru trudnoće. (4–6) Fetalna jetra je bogata zalihama glikogena do te mjere da sadrži tri puta više glikogena u odnosu na jetru odrasle osobe.

Iako je fetus u potpunosti ovisan o opskrbi nutrijentima preko posteljice, hormonski je potpuno autonoman budući da niti jedan peptidni hormon majke ne prolazi u značajnoj mjeri kroz posteljicu.

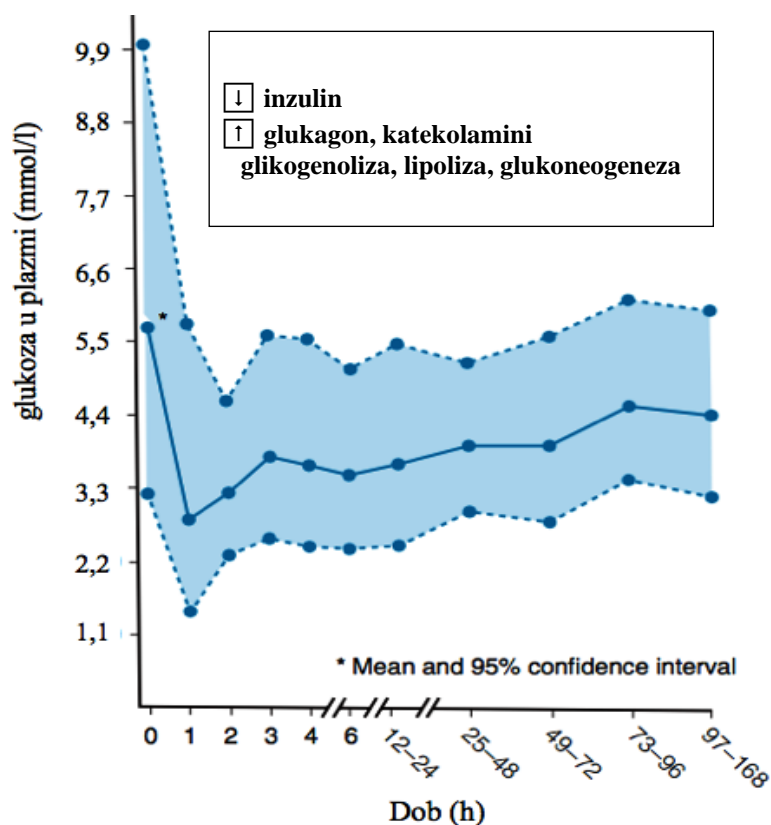
Prisutnost inzulina u fetalnoj plazmi i tkivu gušterače dokazana je već u 8. tjednu trudnoće. Glavna uloga fetalnog inzulina jest regulacija rasta fetusa. (2) U uvjetima euglikemije, potreba za izlučivanjem fetalnog inzulina je minimalna. Međutim, u uvjetima hiperglikemije zbog gestacijskog dijabetesa tj. suboptimalne kontrole dijabetesa majke, povećava se lučenje fetalnog inzulina što rezultira većim fetalnim rastom od normalnog. (6)

Omjer koncentracije inzulina i glukagona u fetalnoj cirkulaciji, ključan je u regulaciji procesa potrošnje glukoze i pohranjivanja energije. U fetalno doba visoka koncentracija inzulina u odnosu na glukagon aktivira jetrene enzime u sintezi glikogena te suprimira glikogenolizu. Istodobno suzbija i lipolizu, što omogućava pohranjivanje masti u obliku potkožnog masnog tkiva. Ovaj potkožni i jetreni spremnik energije preduvjet je uspješne uspostave homeostaze glukoze nakon poroda. Za povećano stvaranje zaliha glikogena, uz povećanu koncentraciju inzulina, odgovorna je i povećana koncentracija kortizola u fetalnom krvotoku. Smatra se da je upravo kortizol neophodan za maksimalnu aktivaciju glikogen sintetaze. Zbog toga u fetusa s određenim adrenalnim disfunkcijama može izostati povećano nakupljanje glikogena u jetri u kasnoj gestaciji. (4)

Iako se u normalnim uvjetima ne odvija proizvodnja fetalne glukoze, fetalna jetra sadrži sve potrebne enzime za glukoneogenezu i glikogenolizu koje fetus, suočen s dugotrajnom placentarnom insuficijencijom ili hipoglikemijom majke, može aktivirati na uštrb rasta i skladištenja energije. (3)

3. Homeostaza glukoze novorođenčeta

Nakon rođenja, presijecanjem pupčane vrpce i obustavom dotoka glukoze putem posteljice, koncentracija GUK-a u zdravog novorođenčeta pada ispod razine koja je prevladavala tijekom fetalnog života te u dobi od sat vremena doseže najniže vrijednosti od oko 1,1 - 1,4 mmol/L. Nakon toga, potaknuta normalnim fiziološkim zbivanjima, koncentracija GUK-a raste te se oko 3.- 4. sata života stabilizira na vrijednostima iznad 2,5 mmol/L, čak i odsustvu bilo kakve nutritivne potpore. Do trećeg ili četvrtog dana života koncentracija GUK-a doseže uobičajene, normalne vrijednosti od 3,5 - 5,5 mmol/L. (2,3,7,8, Slika 1.)



Slika 1.: Kretanje glukoze u krvi tijekom prvog tjedna života u zdrave terminske novorođenčadi. Preuzeto i prilagođeno prema: Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, i sur. (9), str. 115.

Ova prijelazna hipoglikemija je fiziološka pojava, prolazna je i najčešće asimptomatska te je pokretač brojnih fizioloških procesa koji su dio normalne perinatalne tranzicije i prilagodbe na ekstrauterini život s ciljem održavanja homeostaze glukoze. (6,8)

Koncentracija katekolamina u plazmi novorođenčeta raste odmah nakon poroda što potiče izlučivanje glukagona te se omjer koncentracije inzulina i glukagona mijenja u korist glukagona. Upravo porast koncentracije glukagona i adrenalina, a pad koncentracije inzulina aktiviraju glikogen fosforilazu što mobilizira otpuštanje glukoze iz glikogena, neposredno osiguravajući potrebu za energijom u prvim satima nakon poroda. (5) Procjenjuje se da su zalihe glikogena u jetri u zdrave terminske novorođenčadi dostatan izvor energije za prvih desetak sati života. (4) Produljeno gladovanje novorođenčeta potaknut će povećanu oksidaciju masnih kiselina i proizvodnju ketonskih tijela, a također će se povećati i proizvodnja glukoze procesom glukoneogeneze koja je u cijelosti aktivna u dobi od 4-6 sati života. (5)

Jetrena proizvodnja glukoze, putem glikogenolize i/ili glukoneogeneze, glavni je izvor glukoze u prvim satima života sve dok se ne uspostavi egzogena opskrba glukozom, odnosno hranjenjem. Zbog toga je važno da novorođenče ima dovoljne zalihe glikogena i supstrata potrebnih za glukoneogenezu (slobodne masne kiseline, glicerol, aminokiseline, laktat), normalnu koncentraciju i aktivnost enzima potrebnih za glikogenolizu i glukoneogenezu te normalnu funkciju endokrinog sustava. (4)

Uspostavom hranjenja povećava se sinteza jetrenog glikogena. Hranjenje također potiče lučenje intestinalnih peptida koji utječu na povećanu sekreciju inzulina te posljedično dolazi do smanjivanja glikogenolize te iskorištavanja glukoze za dobivanje energije. (3)

U normalnim uvjetima zdravo novorođenče proizvodi 4 do 6 mg/kg/min glukoze kako bi održalo homeostazu glukoze, što je dvostruko više od odrasle osobe. Ovako povećana proizvodnja glukoze nužna je zbog povećanog omjera mase mozga i tijela u novorođenčadi i potrebe mozga za visokom koncentracijom glukoze. (1) Ako proizvodnja glukoze glukoneogenezom i glikogenolizom zbog nedovoljne količine supstrata ili nepravilne hormonske regulacije ne zadovoljava potrebe organizma za glukozom, dolazi do poremećaja homeostaze glukoze i nastupa hipoglikemija. (3)

4. Hipoglikemija u novorođenčadi

Iako je hipoglikemija najčešći metabolički poremećaj u novorođenčkom razdoblju još uvijek nema konsenzusa u definiranju neonatalne hipoglikemije. (3,7,10,11) Naime, rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da hipoglikemiju u novorođenčadi nije moguće definirati kao jedinstvenu koncentraciju ili raspon koncentracija GUK-a zbog sljedećih razloga:

- 1) Neurogeni i neuroglikopenični simptomi kao odgovor na hipoglikemiju javljaju se u širokom rasponu koncentracija GUK-a te prag pri kojem se javljaju simptomi može varirati zbog npr. prisutnih komorbiditeta, prijašnjih hipoglikemijskih epizoda ili zbog prisustva ketonskih tijela, laktata itd. (7,11)
- 2) Točna koncentracija GUK-a koja će uzrokovati neurološko oštećenje ne može se odrediti s obzirom da na oštećenje ne utječe samo koncentracija glukoze, već i trajanje i/ili učestalost hipoglikemijskih epizoda. (7,10)
- 3) Simptomi koji nastaju kao odgovor na hipoglikemiju su nespecifični i mogu biti posljedica drugih patoloških stanja, kao naprimjer hipoksije, asfiksije, sepse itd. (10,12)

Klinički se hipoglikemiju može definirati kao onu koncentraciju GUK-a prilikom koje novorođenče razvija simptome koji su ekvivalent nedovoljne opskrbe tkiva i organa (ponajprije mozga) energijom tj. glukozom, a koji se povlače nakon primjene pripravaka glukoze. (3,7,11)

5. Klinička slika

Klinička slika hipoglikemije u novorođenčadi je nespecifična, varijabilna i obuhvaća široki spektar lokaliziranih ili generaliziranih manifestacija. Hipoglikemija se može prezentirati vrlo blagim simptomima koje je nerijetko teško detektirati, a može biti i asimptomatska. (1) Tako npr. hipoglikemične konvulzije mogu biti subkliničke i tada njihovo prepoznavanje omogućuje jedino kontinuirano EEG praćenje.

Simptome hipoglikemije dijelimo na neurogene i neuroglikopenične. Neurogeni simptomi nastaju aktivacijom simpatičkog živčanog sustava kao odgovor na hipoglikemiju, dok neuroglikopenični simptomi nastaju kao odgovor središnjeg živčanog sustava na nedostatnu opskrbu glukozom. Neurogeni simptomi, u odnosu na neuroglikopenične simptome, javljaju se ranije, pri višim koncentracijama GUK-a te uključuju: iritabilnost, tahikardiju, bljedilo, tremor, promijene tjelesne temperature, znojenje i povraćanje. Neuroglikopenični simptomi su apneja, hipotonija, pojačani primitivni refleksi, cerebralni napadaji, somnolencija, ali čak i koma koja može progredirati do smrti ukoliko se ne uspostavi ponovna opskrba središnjeg živčanog sustava glukozom.

Svi navedeni simptomi nisu patognomonični za hipoglikemiju već mogu biti prisutni u mnogim kliničkim stanjima poput sepse, ozlijede mozga, asfiksije, sindromu ustezanja od opijata, respiratornom distresu itd. (11,13,14)

6. Etiologija

6.1. Rana tranzicijsko-adaptacijska hipoglikemija

Nastaje u prvim satima nakon poroda i posljedica je neuspjeha metaboličke prilagodbe tijekom tranzicije iz intrauterinog u ekstrauterini život. Hipoglikemija je blaga, kratkotrajna i brzo prestaje nakon primjene glukoze. (12)

6.1.1. Novorođenče majke dijabetičarke

Hiperglikemija majke rezultira povećanom koncentracijom GUK-a fetusa što posljedično dovodi do hipertrofije beta stanica fetalne gušterače i povećanog lučenja inzulina ne bi li se postigla euglikemija. Osim hiperglikemije, na povećano izlučivanje inzulina utječe i povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, aminokiselina i ostalih mikronutrijenata u krvi fetusa. Kako je glavna uloga fetalnog inzulina poticanje rasta fetusa, ovakva je novorođenčad često makrosomna. (6) Nakon rođenja hiperinzulinemija perzistira, inhibira glikogenolizu, lipolizu i onemogućava aktivaciju enzima potrebnih za glukoneogenezu. Jetrena proizvodnja glukoze je minimalna, a povećana koncentracija inzulina dodatno potiče iskorištavanje glukoze u skeletnim mišićima što doprinosi brzom iskorištavanju dostupne glukoze i nastanku hipoglikemije. Koncentracija inzulina najčešće nakon 24 do 72 sata doseže normalne razine te hipoglikemija nestaje. (4)

6.1.2. Intravenska primjena otopine glukoze za vrijeme poroda

Otopina glukoze često se primjenjuje prilikom poroda kako bi se izbjegla hipotenzija u majke za vrijeme anestezije. Intravenska primjena otopine glukoze utječe na porast koncentracije GUK-a majke, a time i fetusa. Zbog toga je važno prilikom primjene otopine glukoze za vrijeme poroda opservirati koncentraciju GUK-a majke kako se ne bi izazvala hiperglikemija i posljedična hiperinzulinemija i hipoglikemija fetusa. (6)

6.1.3. Primjena lijekova tijekom trudnoće

Primjena određenih lijekova za vrijeme trudnoće može utjecati na metabolizam glukoze majke te posljedično na metabolizam glukoze fetusa.

Gestacijski i pregestacijski dijabetes najčešće se liječe inzulinom dok su oralni antihiperglikemici druga linija terapije. Pojedini oralni antihiperglikemici, poput gliburida, tolbutamida i klorpropamida prolaze posteljicu i utječu na fetalni metabolizam glukoze, izazivajući hiperplaziju beta stanica gušterače i hiperinzulinizam.

Primjena tokolitika – agonista beta adrenergičkih receptora poput terbutalina ili ritodrina može izazvati hiperinzulinemičku hipoglikemiju novorođenčeta. (6)

Antagonisti beta adrenergičkih receptora primjenjuju se u liječenju hipertenzije, hipertireoidizma i aritmija. S obzirom da prolaze posteljicu, njihova primjena može spriječiti normalan fiziološki porast katekolamina (noradrenalina, adrenalina) u fetusa koji nastaje prilikom poroda. Neadekvatan porast katekolamina povećava rizik od nastanka hipoglikemije u novorođenčeta. (4,6,15)

Terapijska primjena salicilne kiseline u trudnoći može izazvati intoksikaciju fetusa. Do hipoglikemije dolazi zbog stimulacije gušterače na povećano izlučivanje inzulina. (16)

6.1.4. Pretilost majke

Novorođenčad pretilih majki u visokom su riziku od nastanka hipoglikemije u prvim danima života. Iako te majke nemaju dijagnosticiran gestacijski dijabetes, smatra se da u njih postoji određena inzulinska rezistencija koja usmjerava povećane koncentracije glukoze u fetalni krvotok. S obzirom na sve veći broj pretilih majki, raste i broj ovakve novorođenčadi. (6)

6.2. Prolazna hipoglikemija zbog poremećaja metaboličke prilagodbe

6.2.1. Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR) i novorođenčad malena za gestacijsku dob (SGA)

Do intrauterinog zaostajanja u rastu dolazi zbog raznih genetskih ili okolišnih čimbenika zbog čega fetus ne može ostvariti svoj potencijal za rast i razvoj. SGA su novorođenčad koja su pri porodu težinom ispod 10. percentile za gestacijsku dob. SGA i IUGR novorođenčad sklona je nastanku hipoglikemije zbog smanjenih zaliha glikogena i masti, supstrata za glukoneogenezu i oksidaciju masnih kiselina te zbog povećane osjetljivosti na inzulin (relativni hiperinzulinizam). (6,13)

6.2.2. Perinatalni stres

Novorođenčad koja je doživjela perinatalni stres bilo kojeg uzroka, perinatalnu asfiksiju, hipotermiju ili sepsu, često razvija hipoglikemiju. Točan mehanizam nastanka hipoglikemije nije poznat, ali smatra se da nastaje zbog povećane potražnje i iskorištavanja glukoze iz glikogena zbog čega se zalihe glikogena prijevremeno iscrpljuju. (4,6,13,16)

6.2.3. Fetalna eritroblastoz

Fetalna eritroblastoz nastaje zbog nepodudarnosti Rh sustava majke i fetusa. Novorođenčad s fetalnom eritroblastozom ima povišene koncentracije inzulina u krvi i hipertrofiju beta stanica gušterače. Pretpostavlja se da glutation, oslobođen prilikom hemolize eritrocita, inaktivira inzulin pristan u krvi, zbog čega dolazi do povećane sekrecija inzulina iz fetalne gušterače i hiperinzulinemije. (4,6)

6.3. Teška, rekurentna i perzistentna hipoglikemija

Perzistentnom hipoglikemijom smatramo onu koja traje ili se ponavlja nakon prvih 7-14 dana života, zahtijeva liječenje visokim dozama glukoze ($>12-16$ mg/kg/min) za održavanje euglikemije ili farmakološko liječenje. Najčešće nastaje kao posljedica kongenitalnog ili genetskog poremećaja u regulaciji sekrecije inzulina (hiperinzulinizam), kortizola i/ili hormona rasta (hipopituitarizam, adrenalna insuficijencija) te poremećaja metaboličkih puteva glukoze, glikogena i masnih kiselina. Ono što razlikuje ovu skupinu od prethodnih (prolaznih hipoglikemija) jest perzistirajuća i rekurirajuća narav hipoglikemije te značajno veći rizik nastanka konvulzija i trajne ozljede mozga. Uglavnom je riječ o terminskoj eutrofičnoj ili hipertrofičnoj novorođenčadi s izraženom i dugotrajnom hipoglikemijom. (11,12)

6.3.1. Hiperinzulinizam

Hipoglikemija koja traje 5 do 7 dana nije uobičajena i najčešće je posljedica hiperinzulinizma.

Kongenitalni hiperinzulinizam (CHI)

Kongenitalni hiperinzulinizam karakterizira povećana, neregulirana sekrecija inzulina zbog mutacija gena koji reguliraju sekreciju inzulina. Najteži oblici CHI uzrokovani su mutacijama gena ABCC8 i KCJN11 koji kodiraju o ATP-u ovisan kalijev kanal (K_{ATP}) i receptor za sulfonilureju (SUR1). (6,17,18) Hipoglikemija se javlja vrlo rano, u prvih 24-48 sati, praćena je neuroglikopeničkim simptomima poput konvulzija, hipotonije, apneje i cijanoze i za održavanje euglikemije potrebne su visoke doze glukoze (12-13 mg/kg/min). Zbog hiperinzulinemije u fetalno doba novorođenčad je nerijetko makrosomna, a može biti prisutna i hipertrofična kardiomiopatija i hepatomegalija. (5,6,17)

Beckwith-Wiedemannov sindrom

Beckwith-Wiedemannov sindrom je heterogeni sindrom uzrokovan raznim genetskim i epigenetskim mutacijama regije 11p15.5. (5) Klinički je obilježen makrosomijom, makroglosijom, omfalokelom, visceromegalijom i povećanim rizikom za nastanak embrionalnih tumora. U većine novorođenčadi hipoglikemija nastaje ubrzo nakon rođenja, a uzrokom se smatra hiperinzulinizam. Nejasno je dolazi li do hiperinzulinizma disregulacijom sekrecije inzulina ili zbog hipertrofije beta stanica gušterače. (5,6)

6.3.2. Poremećaji endokrinog sustava

Hipoglikemija može nastati u novorođenčadi s panhipopituitarizmom, izoliranim nedostatkom hormona rasta ili ACTH. U novorođenčadi s nedostatkom hormona rasta, do hipoglikemije dolazi zbog smanjene lipolize, dok hipoglikemija u novorođenčadi s nedostatkom kortizola nastaje zbog smanjene funkcije glukoneogeneze i nedostatnih zaliha glikogena u jetri. (5,16)

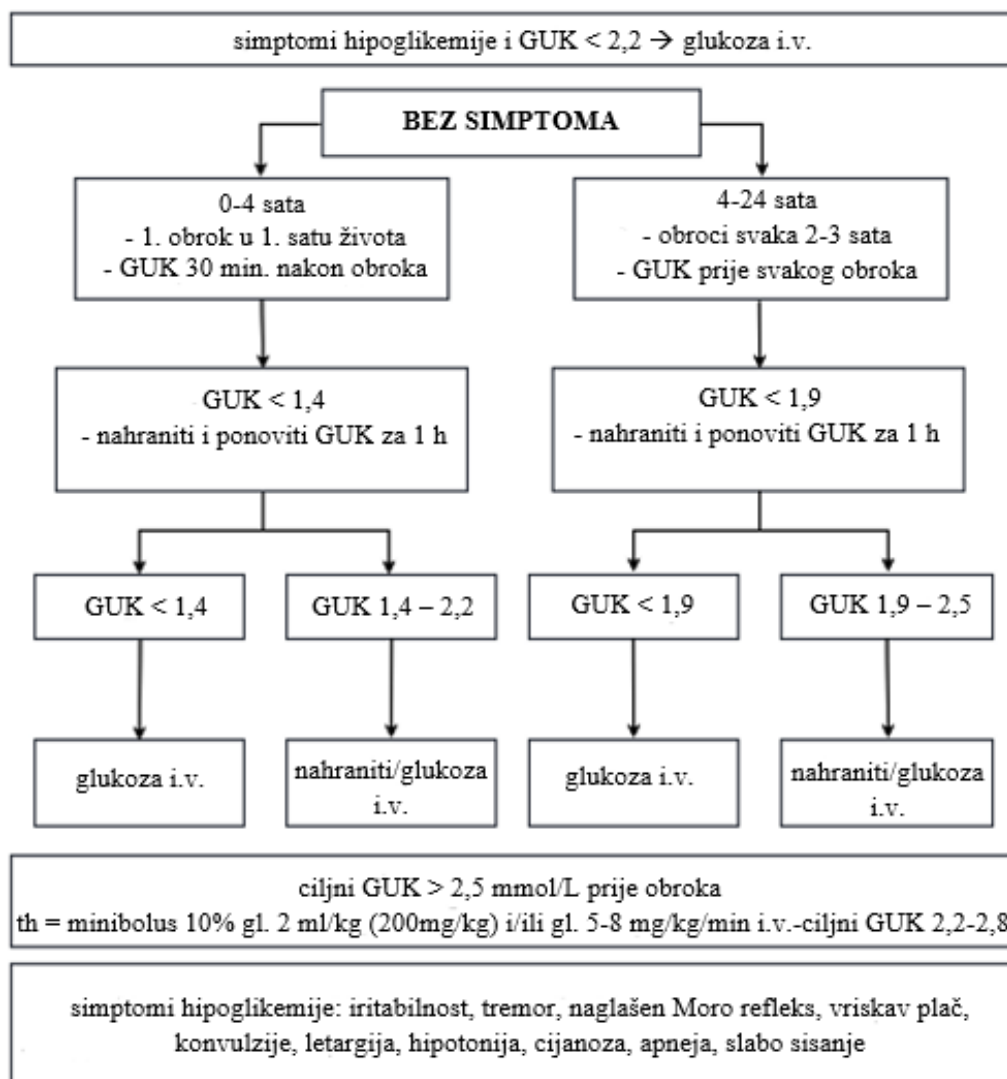
6.4. Nasljedne metaboličke bolesti

Među nasljedne metaboličke bolesti koje uzrokuju hipoglikemiju u novorođenačkom razdoblju ubrajaju se galaktozemija, glikogenoza, poremećaji glukoneogeneze, manjak piruvat karboksilaze, propionska i metilmalonska acidemija, mitohondrijske bolesti, poremećaji oksidacije masnih kiselina te poremećaji ketogeneze. (5,6,12)

7. Probir i dijagnoza

Ranije navedeni etiološki čimbenici koji dovode do hipoglikemije smatraju se rizičnim faktorima na koje je nužno obratiti pažnju po porodu, kako bi novorođenče dobilo adekvatnu skrb i kako bi se pravovremenim praćenjem koncentracije GUK-a spriječio nastanak hipoglikemije. Dobrom perinatalnom anamnezom potrebno je ispitati postoji li u obitelji metaboličkih ili endokrinih bolesti, iznenadnih i neobjašnjenih smrtnih ishoda u novorođenačkoj dobi, kakvo je bilo zdravlje majke prije i za vrijeme trudnoće te kako je protekao porod. Tijekom pregleda novorođenčeta valja posebno obratiti pozornost na porođajnu težinu i duljinu, prisustvo organomegalije, posebno procijeniti neurološki status, tragati za prisustvom razvojnih distorzija koje bi mogle uputiti na sindrome povezane s povećanim rizikom za razvoj hipoglikemije. (12,16)

Odbor za fetus i novorođenčad američke akademije za pedijatriju (*Committee on the Fetus and Newborn – American Academy of Pediatrics*) objavio je praktičan vodič za probir i liječenje hipoglikemije u novorođenčadi tijekom prvog dana života (Slika 2). (10)



Slika 2.: Algoritam probira i liječenja hipoglikemije u kasne nedonošćadi (GD 34-36^{+6/7} tj.), terminske hipotrofične novorođenčadi (skrining u dobi od 0-24 h) i novorođenčadi majki s dijabetesom/hipertrofične novorođenčadi (skrining u dobi od 0-12 h).

Preuzeto i prilagođeno prema: Adamkin DH, Papile LA, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Kumar P, i sur. (10), str. 576.

Preporuke uključuju: kojoj novorođenčadi treba obaviti probir, kada je to potrebno učiniti, laboratorijske podatke, simptome hipoglikemije i konačno, smjernice za postupanje. U preporukama nije uključena sva nedonošćad, već samo ona zrelija (gestacijske dobi 34-36+6/7 tjedana) zbog pretpostvke da će se ona nezrelija uobičajeno zbrinuti u jedinicama intenzivne skrbi gdje će se provesti rutinski probir. Također je pretpostavljeno da bi u svim ostalim stanjima koja diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir, novorođenčad bila prepoznata na temelju fizikalnog nalaza i/ili uobičajenih simptoma. Stoga je u smjernicama u rizičnu skupinu uključena samo novorođenčad mala za gestacijsku dob, velika za gestacijsku dob, novorođenčad majki s dijabetesom i zrelija nedonošćad. (10)

Ovaj algoritam temelji se na sljedećim opažanjima:

- 1) gotovo sva novorođenčad sa simptomatskom hipoglikemijom tijekom prvih sati života ima koncentracije GUK-a $< 1,1$ do $1,4$ mmol/L;
- 2) perzistentni ili rekurentni neonatalni hipoglikemijski sindromi prisutni su s jednako niskim koncentracijama glukoze u plazmi;
- 3) ne postoje dokazi koji ukazuju da asimptomatska hipoglikemija pri bilo kojoj koncentraciji GUK-a u prvim danima života dovodi do bilo kakvih nepovoljnih posljedica u daljnjem rastu ili razvoju.

Kome obaviti probir?

Zdrava novorođenčad bez rizičnih faktora s normalnom perinatalnom i obiteljskom anamnezom (zdrava majka i trudnoća bez komplikacija) ne zahtijeva rutinsko određivanje koncentracije GUK-a. S druge strane, svako novorođenče s rizičnim čimbenicima zahtijeva rutinsko određivanje koncentracije GUK-a, dok je onom s kliničkim znakovima hipoglikemije to potrebno učiniti hitno. (10)

Kada obaviti probir?

Glukozu je potrebno izmjeriti hitno u svakog djeteta sa simptomima hipoglikemije. S obzirom na činjenicu da se koncentracija GUK-a tijekom prva dva sata života snižava do 1,7 mmol/L i niže te doseže stabilne koncentracije do 12. sata života, neprikladno je određivati GUK tijekom ovog neposrednog pada (prva dva sata života) jer se normalno ne bi moglo razlučiti od nenormalnog. U prva dva sata života čak 5-15% zdrave novorođenčadi ima GUK < 2,2-2,5 mmol/L i niti jedno dosadašnje istraživanje nije pokazalo štetni učinak ove asimptomatske hipoglikemije te se ono smatra dijelom normalnog postnatalnog uspostavljanja "fiziološke homeostaze". (10)

Metoda određivanja koncentracije GUK-a mora biti brza, točna i pouzdana. Koncentracija GUK-a najčešće se određuje test trakicama metodom glukoza oksidaze iz kapilarne krvi. (12,19) Nažalost, glukometri koji su najčešće u upotrebi nisu odviše precizni u slučajevima niskih koncentracija GUK-a. Ukoliko je izmjerena niska koncentracija GUK-a, uzorak krvi mora biti poslan u laboratorij kako bi se preciznijim metodama odredila točna koncentracija glukoze u plazmi iz uzorka venske krvi. (20,21)

Na preciznost glukometra može utjecati nekoliko čimbenika: policitemija, zbog koje nastaju lažno niske koncentracije, ili anemija, zbog koje nastaju lažno visoke koncentracije kao i slabo prokrvljeno mjesto uzimanja uzorka. U uzorku kapilarne krvi koncentracija glukoze je otprilike 10-15% niža od koncentracije glukoze mjerene u arterijskom uzorku i nešto viša od one mjerene u uzorku venske krvi. Prikupljeni uzorak krvi mora biti dostavljen u laboratorij u što kraćem vremenu i u epruveti koja sadrži inhibitor glikolize kako bi se izbjegla mogućnost nastanka lažno niske koncentracije GUK-a. Poželjno je uzorak dostaviti na ledu (pri sobnoj temperaturi dolazi do sniženja koncentracije GUK-a za 0,8 -1,1 mmol/L). (1,10)

U praćenju homeostaze glukoze koriste se i uređaji za kontinuirano mjerenje koncentracije GUK-a. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je ovaj način siguran i praktičan te bitno smanjuje potrebu za uzorkovanjem krvi, a time i bol. Međutim ova metoda za sada još uvijek nije u rutinskoj primjeni. (19,22)

Iako određivanje koncentracije GUK-a glukometrom nije apsolutno precizno, s liječenjem treba započeti odmah i prije potvrde nalaza iz uzorka plazme. Za vrijeme trajanja hipoglikemije potrebno je učiniti i dodatne pretrage (Tablica 1.) koje bi trebale razjasniti etiologiju hipoglikemije. (12)

Tablica 1.: Laboratorijske pretrage u određivanju etiologije hipoglikemije u novorođenčadi. Preuzeto i prilagođeno prema: Sluga T, Robek D, Fister P. (12) str. 16.

UZORAK KRVI			UZORAK URINA
HORMONI	METABOLITI	OSTALO	METABOLITI
inzulin kortizol hormon rasta ACTH TSH C-peptid glukagon	glukoza slobodne masne kiseline laktat beta-hidroksimaslačna kiselina acetoacetat aminokiseline piruvat urati lipidi ukupni i slobodni karnitin profil acilkarnitina amonijak	pH galaktoza-1-fostat uridil transferaza	ketoni organske kiseline aminokiseline

U dijagnostičkom algoritmu mogu pomoći i slikovne metode pa se tako kongenitalne malformacije središnjeg živčanog sustava mogu detektirati MR-om mozga, adrenalna krvarenja, hipertrofija gušterače i hepatomegalija UZV-om, a pomoću PET/CT-a moguće je dijagnosticirati inzulinome. (12)

8. Liječenje

Strategija liječenja temelji se na koncentraciji i trendu kretanja glukoze, odgovoru na hranjenje te kliničkim simptomima. Npr. u novorođenčeta sa simptomima i koncentracijom GUK-a $< 2,2$ mmol/L potrebno je odmah započeti liječenje parenteralnom primjenom glukoze, dok rizično terminsko novorođenče bez simptoma i koje se hrani može zahtijevati samo učestalije davanje obroka, a parenteralna nadoknada glukoze bit će potrebna ukoliko je GUK $< 1,4$ mmol/L do 4. sata života ili $< 1,9$ mmol/L od 4. do 24. sata života (Slika 2.).

U novorođenčadi koja razviju simptome hipoglikemije s liječenjem treba hitno započeti s ciljem što bržeg vraćanja koncentracije GUK-a unutar normalnog raspona te održavanja euglikemije kako bi se minimizirala pojava dugoročnih neuroloških posljedica. (3,12) Takva se novorođenčad, bez obzira na uzrok ili dob, liječi parenteralnom primjenom pripravaka glukoze. (6)

8.1 Hranjenje

Mnogobrojne prednosti dojenja za majku i za novorođenče dobro su poznate, no nažalost hipoglikemija najčešće nastaje u prvih 48 sati kada laktacija nije u potpunosti uspostavljena i volumen majčinog mlijeka je malen. Ipak, majčino mlijeko sadrži gotovo dvostruko više energije od ekvivalentne zapremine 10% glukoze, a posebno potiče ketogenezu. U dojene novorođenčadi, koncentracija ketona u krvi tijekom prvog tjedna viša je u odnosu na novorođenčad hranjenu adaptiranim mliječnim pripravkom te se smatra da ketoni imaju neuroprotektivnu ulogu. U prvim danima života preporučuje se podoj svaka 2-3 sata te se potiče što raniji kontakt majke i djeteta metodom „koža na kožu“ kako bi se potaknula laktacija. Rizičnu novorođenčad treba hraniti u dobi od 60 minuta i probir učiniti 30 minuta nakon obroka. (1,23)

U liječenju hipoglikemije u novorođenčadi, adaptirani mliječni pripravci koriste se češće nego majčino mlijeko. Sadrže veći udio ugljikohidrata od majčinog mlijeka, relativno su jeftini i lako ih je primijeniti, no takav oblik hranjenja utječe na uspostavljanje laktacije i trajanje dojenja, mijenja mikrobiom crijeva novorođenčeta i povećava rizik od infekcija i alergija. Jesu li ovi nepovoljni učinci adaptiranih mliječnih pripravaka manja šteta od nepovoljnih učinaka prijema u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi i parenteralne primjene pripravaka glukoze predmet je dugogodišnje rasprave. (21,23)

8.2. Oralni glukozni gel

Kod rane prolazne hipoglikemije, često se peroralno primjenjuje gel s glukozom (40g glukoze u 100 ml vodene otopine - 40%) u dozi od 200 do 400 mg/kg. Primjena gela podiže koncentraciju GUK-a za 0,4 mmol/L. (6) Gel se primjenjuje sublingvalno ili se umasira u bukalnu sluznicu. Obje regije vrlo su tanke i permeabilne, a vene sublingvalne regije dreniraju se direktno u jugularnu venu pa krv brzo dopijeva u sistemni krvotok. Takvim načinom primijene, izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru i omogućuje veća bioraspoloživost glukoze iz gela.

Dojenje uz oralnu primjenu glukoznog gela sve je češće prva linija liječenja hipoglikemije u novorođenčadi.(23–25)

8.3. Parenteralna primjena glukoze

Prema posljednjim smjernicama AAP iz 2011., svakom novorođenčetu sa simptomima hipoglikemije i koncentracijom GUK-a $< 2,22$ mmol/L, potrebno je započeti terapiju parenteralnom primjenom glukoze. Teži se ciljanoj koncentraciji GUK-a u rasponu od 2,2 do 2,8 mmol/L (više koncentracije će samo dodatno stimulirati daljnje izlučivanje inzulina). U dobi između 24 i 48 sati potrebno je održavati razinu glukoze $\geq 2,5$ mmol/L, a nakon 48 sati $> 3,9$ mmol/L. (1,10)

Otopina 10% glukoze primjenjuje se intravenski kao bolus (200 mg/kg tj. 2 ml/kg 10% glukoze) i/ili intravenskom infuzijom 10% glukoze u dozi od 5 do 8 mg/kg/min. (1,19)

U početku je potrebno često monitorirati koncentraciju GUK-a, 30 minuta nakon davanja minibolusa ili infuzije glukoze, zatim svakih 1 do 2 sata, a kada vrijednosti GUK-a postanu stabilne, monitoriranje se može prorijediti (svakih 4 do 6 sati). Ako koncentracija GUK-a ne dosegne vrijednosti normalnog raspona, brzinu primjene otopine glukoze treba povećati za 1-2 mg/kg/min svaka 3 do 4 sata uz praćenje odgovora. Ako nakon 24 sata primjene infuzije glukoze (12-15 mg/kg/min) nije moguće održati koncentraciju GUK-a $> 2,5$ mmol/L, potrebno je razmotriti mogućnost postojanja hiperinzulinemije, koja je najčešći uzrok teške perzistentne hipoglikemije novorođenčadi.

Prilikom parenteralne primjene glukoze važno je izbjeći naglu korekciju hipoglikemije i posljedičnu hiperglikemiju koja je dokazano povezana s pojavom kasnijih neuroloških oštećenja.

Liječenje teške simptomatske hipoglikemije, zahtjeva primjenu visokih doza glukoze pa se u tu svrhu primjenjuju otopine veće koncentracije (15-25%) što zahtijeva postavljanje centralnog venskog katetera. (1,6,16,19)

S peroralnim hranjenjem može se započeti tek kada se uspostavi stabilna koncentracija GUK-a tijekom nekoliko sati i kada je GUK $> 3,3$ mmol/L. (26) Parenteralna nadoknada glukoze ukida se postupno, svakih 3 do 4 sata uz pažljivo praćenje promjena GUK-a prilikom svakog smanjenja. (6,19)

8.4 Ostali načini liječenja

U slučajevima kada izostane terapijski učinak parenteralne primjene glukoze, potrebno je započeti adjuvantno farmakološko liječenje. (6)

Glukagon

Glukagon stimuliranjem glikogenolize i glukoneogeneze dovodi do porasta koncentracije GUK-a. Parenteralna primjena (intravenski, intramuskularno, subkutano) najčešće u dozi od 20 do 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ povećava koncentraciju GUK-a unutar dvadesetak minuta. Nažalost, učinci glukagona su kratkotrajni pa je nerijetko potrebno ponavljati dozu ili ga primjenjivati u kontinuiranoj infuziji. Ukoliko nakon davanja glukagona ne uslijedi porast GUK-a, potrebno je isključiti mogućnost postojanja glikogenoza, poremećaje sinteze glikogena ili oksidacije masnih kiselina. (6)

Diazoksid

Diazoksid se smatra prvom linijom terapije za hiperinzulinemijsku hipoglikemiju. Otvaranjem o ATP-u ovisnih kalijevih kanala nakon vezanja za receptor SUR1, diazoksid inhibira izlučivanje inzulina. Primjenjuje se peroralno u dozi 5 do 15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dan}$ podijeljeno u dva do tri puta na dan. Također, utječe na pojačano otpuštanje katekolamina.

Smanjeno izlučivanje inzulina i pojačano otpuštanje katekolamina dovodi do pojačane proizvodnje glukoze u jetri i smanjenog iskorištavanja glukoze na periferiji. Česta nuspojava diazoksida je retencija natrija pa se zbog toga u terapiju dodatno uvodi i klorotiazid. Od ostalih nuspojava, izaziva hipertrihozu: pojačanu dlakavost lica i leđa koja spontano nestaje obustavom terapije. Novorođenčad liječena diazoksidom ima povećani rizik od razvoja plućne hipertenzije. (1,6)

Analozi somatostatina - oktreotid

Oktreotid, dugodjelujući analog somatostatina, terapijska je opcija za novorođenčad s hiperinzulinskom hipoglikemijom u koje terapija diazoksidom nije polučila očekivani učinak. Somatostatin inhibira sekreciju inzulina hiperpolarizacijom beta stanica što je posebno korisno u kratkotrajnom liječenju endokrinih tumora, kao što je inzulinom. (6,27)

Nifedipin

Nifedipin koristi se u bolesnika kojima terapija diazoksidom nije polučila uspjeh. Mehanizam njegovog djelovanja počiva na činjenici da u zdravom organizmu otvaranje kalcijevih kanala beta stanica potiče sekreciju inzulina. Na taj način blokatori kalcijevih kanala inhibiraju sekreciju inzulina. S obzirom da je kalcij potreban za normalnu kontraktilnost srca, potrebno je istražiti utječe li primjena nifedipina na povećan rizik od iznenadne srčane smrti te je njegova primjena indicirana u strogo kontroliranim uvjetima. (27)

9. Dugoročna prognoza

Dugoročni ishod novorođenčadi koja je doživjela epizode hipoglikemije predmet je mnogih istraživanja. Smrtnost i stupanj neurološkog oštećenja ovisi o etiologiji poremećaja koji je doveo do hipoglikemije kao i o vremenu proteklom do uspostave euglikemije. Neurološka oštećenja obuhvaćaju široki spektar neurorazvojnog i intelektualnog oštećenja, poremećaja vida, motoričkih deficita (naročito spastičnost i ataksija), epilepsije i mikrocefalije. (6)

Dominantan nalaz MR mozga je abnormalni intenzitet signala u parijeto-okcipitalnim regijama. Tijekom vremena razvija se kortikalna atrofija i propadanje bijele tvari s ventrikularnom dilatacijom. U teških oblika hipoglikemije nalazi se obrazac difuznog kortikalnog oštećenja. (14)

Novorođenčad s asimptomatskom, prolaznom hipoglikemijom kratkog trajanja, uglavnom ne razvija trajna neurorazvojna oštećenja te imaju dobru dugoročnu prognozu. Međutim, novorođenčad s hipoglikemijom i kliničkom slikom konvulzija ima značajno veću učestalost trajnih neuroloških oštećenja. (6,12,16,23)

Na temelju rezultata praćenja 151 novorođenčeta tijekom 1-4 godine, jasan patološki ishod imalo je 50% djece koja su imala konvulzije, dok je prolazne neurološke poremećaje imalo njih 12%. Nasuprot tome, trajno neurološko oštećenje bilo je prisutno samo u 6% asimptomatske novorođenčadi (tj. onih koji nisu imali neuroloških simptoma zbog hipoglikemije) (Tablica 2.). (28)

Tablica 2. Neurološki ishod nakon novorođenačke hipoglikemije u odnosu na kliničku sliku
Preuzeto i prilagođeno prema: Koivisto M., Blanco-Sequeiros M., Krause U. (28)

Klinička slika hipoglikemije	NEUROLOŠKI ISHOD		
	NORMALAN (%)	PROLAZNI POREMEĆAJ (%)	PATOLOGIJA (%)
Patološki neurološki nalaz s konvulzijama	38	12	50
Patološki neurološki nalaz bez konvulzija	76	12	12
Bez simptoma	80	14	6

U recentnom istraživanju nisu nađeni dokazi koji bi potvrdili uvjerenje da ponavljajuće niske razine glukoze u krvi (definirane kao GUK < 2,6 mmol/L) u prvih 10 dana života predstavljaju rizik za neurorazvojni ishod nedonoščadi te pretpostavljaju da je prag opasnosti sigurno niži no što se do tada smatralo. (29)

Također, hipoglikemija (GUK < 2,6 mmol/L) tijekom prvih 48 sati u novorođenčadi gestacijske dobi ≥ 35 tjedana s čimbenicima rizika za hipoglikemiju nije povezana s povećanim rizikom neurosenzornog oštećenja u odnosu na euglikemičnu novorođenčad. U istom je istraživanju iznenadilo opažanje da su fluktuacije kretanja GUK-a tj. vrijednosti GUK-a izvan raspona od 3-4 mmol/L imale najveću prediktivnu vrijednost na loše neurorazvojne ishode (2-3 puta veći rizik neurosenzornog oštećenja i povećan rizik motoričke disfunkcije). (30)

10. Zaključak

Hipoglikemija je najčešći metabolički poremećaj u novorođenačkoj dobi. Svojevrsno je hitno stanje koje zahtijeva brzu nadoknadu glukoze i uspostavu euglikemije kako bi se izbjeglo neurološko oštećenje te dugoročne kognitivne, senzorne, bihevioralne i psihomotorne posljedice. Unatoč tome, ne postoji konsenzus oko definiranja hipoglikemije. Klinički se hipoglikemiju u novorođenčadi može definirati kao onu koncentraciju GUK-a pri kojoj se javljaju simptomi koji su ekvivalent nedostatne opskrbe tkiva i organa glukozom (ponajprije mozga), a koji se povlače primjenom pripravaka glukoze. Simptomi hipoglikemije su nespecifični, varijabilni te obuhvaćaju niz lokaliziranih ili generaliziranih manifestacija, a ponekad mogu biti i vrlo blagi te ih je nerijetko teško detektirati.

U nedostatku konsenzusa oko definiranja hipoglikemije, Odbor za fetus i novorođenčad američke akademije za pedijatriju (*Committee on the Fetus and Newborn – American Academy of Pediatrics*) objavio je praktičan vodič za probir i liječenje hipoglikemije tijekom prvog dana života. Najbolja terapijska opcija za liječenje hipoglikemije izabire se sukladno dobi novorođenčeta, težini i trajanju hipoglikemije, anamnestičkim podacima o bolestima majke i tijeku poroda.

Dugoročni ishod novorođenčadi koja je doživjela epizode hipoglikemije predmet je istraživanja već dugi niz godina. Rezultati istraživanja ukazuju kako simptomatska hipoglikemija (posebice praćena konvulzijama) dovodi do trajnog neurološkog oštećenja u većeg broja djece. Međutim, recentnija istraživanja pokazuju kako je prag opasnosti zasigurno niži nego što se do sada smatralo ($GUK \leq 2,6$ mmol/L). Svakako su potrebna nova, dodatna istraživanja koja prate dugoročni ishod djece koja su doživjela hipoglikemiju u novorođenačkoj dobi.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr.sc. Ruži Grizelj na stručnim savjetima i konstruktivnim kritikama koje su mi pomogle u izradi ovog diplomskog rada.

Ovim putem željela bih se zahvaliti svim liječnicima koji su u ovih 6 godina sudjelovali u mojoj edukaciji, a posebno hvala onima koji su svojim primjerom, znanjem, ljubaznošću i susretljivošću postali mojim profesionalnim uzorima.

Također, hvala svim mojim bliskim prijateljima što su mi uljepšali studentske dane, uz vas se sve činilo lakšim i ljepšim.

Veliko hvala mami Mirjani, tati Damiru, bratu Luki, sestri Ivi i ostalim članovima obitelji na ogromnom strpljenju, golemoj podršci, neiscrpoj motivaciji kroz sve ove godine, bez vas ništa ne bi bilo moguće.

Hvala Tomislavu što je svakodnevno bio uz mene, što je bio nepresušni izvor motivacije i jednostavno učinio moj život ljepšim.

Literatura

1. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(4):467–480.
2. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, i sur. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: Mechanism and implications for management. *Journal of Pediatrics.* 2015; 166: 1520-1525.
3. Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia - Definition or operational threshold? *Early Human Development.* 2010; 86: 275–280.
4. McGowan JE. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev.* 1999; 20:6–15.
5. De León DD, Thornton PS, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the newborn and infant. U: Sperling MA, ur. *Pediatric Endocrinology.* 4. izd. Philadelphia. Elsevier: 2014. Str 157-185.
6. Dixon M, MacDonald A. Disorders of Carbohydrate Metabolism. U: Shaw V, Lawson M., ur. *Clinical Paediatric Dietetics.* 3. izd. Oxford. Wiley Blackwell: 2008. Str 390–420.
7. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child.* 2016;101(6):569–574.
8. Rozance PJ, Hay WW. Neonatal hypoglycemia - Answers, but more questions. *Journal of Pediatrics.* 2012; 161: 775–776.
9. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr.* 1986;109(1):114–117.
10. Adamkin DH, Papile LA, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Kumar P, i sur. Clinical report - Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575–579.

11. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, i sur. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238–245.
12. Sluga T, Robek D, Fister P. Neonatal hypoglycaemia: History, clinical picture, investigations, management and outcome. *Cent Eur J Paediatr*. 2018;14(1):12–21.
13. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal hypoglycemia. *Pediatr Rev*. 2017;38(4):147–157.
14. Yager JY. Glucose and perinatal brain injury. Questions and controversies. *Neurology*. 2012;143–162.
15. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, i sur. Late pregnancy β blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics*. 2016;138(3).
16. Sperling MA. Hypoglycemia. U: Kliegman R, St Geme J. 21 izd. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia. Elsevier: 2019. 848-862.
17. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):69–87.
18. Chandran S, Rajadurai V, Hussain K, Yap F. Physiological and phased approach to newborns at-risk of hyperinsulinemic hypoglycemia: A neonatal perspective. *J Clin Neonatol*. 2019;8(4):193.
19. Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal Hypoglycemia: A Review. *Clin Pediatr*. 2019;58(13):1381–1386.
20. Balion C, Grey V, Ismaila A, Blatz S, Seidlitz W. Screening for hypoglycemia at the bedside in the neonatal intensive care unit (NICU) with the Abbott PCx glucose meter. *BMC Pediatr*. 2006;6:1–10.
21. Rozance PJ, Wolfsdorf JJ. Hypoglycemia in the Newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):333–342.

22. Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal hypoglycemia: Continuous glucose monitoring. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018; 30: 204–208.
23. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2017;104:51–6.
24. Barber RL, Ekin AE, Sivakumar P, Howard K, O’Sullivan TA. Glucose gel as a potential alternative treatment to infant formula for neonatal hypoglycaemia in Australia. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):6–8.
25. Mosalli R. Evidence-based Neonatology Synopsis Dextrose Gel is Superior to Feeding Alone in Neonatal Hypoglycemia. 2014;3(1):10–11.
26. Sternberg J, Pfister R, Karam O. Hypoglycemic relapse in term infants treated with glucose infusion. *J Clin Neonatol*. 2017;6(3):163.
27. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18(3):199–208.
28. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal Symptomatic and Asymptomatic Hypoglycaemia: A Follow-up Study of 151 Children. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14(5):603–614.
29. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-Year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(6).
30. 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; 373(16):1507–1518.

Životopis

Rođena sam 25.3.1996. u Koprivnici. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi „Antun Nemčić Gostovinski“ koju sam završila 2010. Iste godine, završila sam osnovnu glazbenu školu „Fortunat Pintarić“ u Koprivnici i sviram glasovir. Pohađala sam opću gimnaziju u Gimnaziji „Fran Galović“ u Koprivnici 2010.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Tijekom akademske godine 2018./2019. bila sam demonstrator na katedri za Fiziku i biofiziku. Tijekom akademske godine 2019./2020. bila sam članica Studentske sekcije za pedijatriju i sudjelovala u volonterskim radionicama „Bolnica za medvjediće“. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.