

NEONATALE HYPOGLYKEMIE:

WETENSCHAP

AL MEER DAN 50 JAAR DEZELFDE VRAGEN

Nederland werkt aan een antwoord

Anne van Kempen

Inleiding

Hypoglykemie is het meest voorkomende metabole probleem in de neonatale zorg^[1]. Hypoglykemie kan leiden tot blijvende hersenbeschadiging (figuur 1)^[2,3]. Daarom worden pasgeborenen met een verhoogd risico op hypoglykemie routinematig gescreend. De belangrijkste risicogroepen zijn: prematuren, pasgeborenen met een te laag of te hoog geboortegewicht (small- or large-for-gestational-age (SGA en LGA)) en kinderen van moeders met diabetes. Dit betekent dat jaarlijks duizenden pasgeborenen in Nederland worden opgenomen voor controle van de glucoseconcentratie en zo nodig worden behandeld.

Er is echter nog altijd veel onduidelijkheid over verschillende aspecten van de screening en behandeling van hypoglykemie. De titel van een recente review spreekt voor zichzelf: 'Neonatal hypoglycemia: fifty years later, the questions remain the same'^[4]. De onduidelijkheid leidt ertoe dat er grote verschillen zijn in de huidige klinische praktijk. Het kan daardoor voorkomen dat een pasgeborene met een bepaalde bloedsuiker in het ene ziekenhuis wordt ontslagen en in het andere ziekenhuis wordt opgenomen voor behandeling met een glucose-infuus.

Eén van de onduidelijkheden betreft de definitie van een 'veilige' glucoseconcentratie. In de jaren 60 à 70 van de vorige eeuw werd voor prematuren een grens van 1.1 mmol/l en 1.8 mmol/l voor atermen pasgeborenen gehanteerd.

Momenteel hanteren de meeste kinderartsen een grens van 2.6 mmol/l, waarbij op de eerste dag ook wel lagere waarden worden geaccepteerd^[5]. Daarnaast is er onduidelijkheid over hoe vaak en hoe lang de bloedsuikers routinematig gecontroleerd moeten worden. En tenslotte is er geen eenduidig beleid over de beste strategie ter preventie of behandeling.

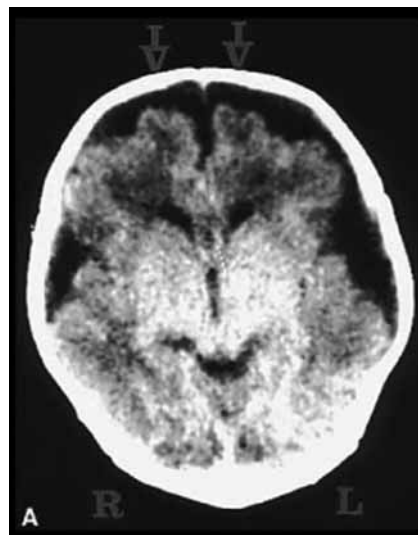
Het glucosemetabolisme

De glucoseconcentratie is het resultaat van de balans tussen glucoseaanbod en glucoseverbruik. Glucose kan aangeboden worden van buiten het lichaam, namelijk uit de voeding of uit infuusvloei-stoffen. Ook kan het lichaam zelf op twee manieren glucose maken door afbraak van opgeslagen voorraden (glycogenolyse) of door nieuwvorming uit andere bouwstoffen (gluconeogenese). Deze processen vinden vooral plaats in de lever en voor een kleiner deel in

de nieren. Na een maaltijd is er voldoende glucoseaanbod uit de voeding. Tijdens vasten zal het lichaam zelf glucose moeten maken. Bij gezonde volwassenen worden deze processen zeer nauwkeurig gereguleerd en wordt de glucoseconcentratie binnen nauwe grenzen constant gehouden. In de baarmoeder is er een continu aanbod van glucose en andere voedingsstoffen via de placenta. Dit aanbod stopt abrupt zodra de navelstreng wordt doorgeknipt. Op dat moment moet het metabolisme van de pasgeborene omschakelen op cycli van afwisselend voeden en vasten^[6]. In eerste instantie zal dit leiden tot een daling van de glucoseconcentratie. Bij gezonde pasgeborenen zal de eigen glucoseproductie op gang komen. Daardoor neemt het glucoseaanbod weer toe en zal de glucoseconcentratie stijgen. Zodra wordt gestart met voeding is er ook weer aanbod van buitenaf. Zowel bij borst- als bij flesvoeding is dit aanbod van buiten in de eerste dagen na de geboorte beperkt en wordt de minimaal gewenste inname niet gehaald (figuur 1). In deze dagen is het risico op hypoglykemie dan ook het grootst.

Glucose is de belangrijkste brandstof voor de hersenen^[2]. Als er een tekort is aan glucose kunnen de

Figuur 1. Hersenschade na neonatale hypoglykemie



*A.M.W. van Kempen,
kinderarts/neonatologe*

*correspondentieadres:
Intensive Care Neonatologie
Emma Kinderziekenhuis AMC
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam*

WETENSCHAP

hersenen gebruik maken van alternatieve brandstoffen. Aangenomen wordt dat gezonde atermen pasgeborenen met een normaal geboortegewicht voldoende alternatieve brandstoffen hebben om de hersenen van voldoende energie te voorzien bij een lage glucoseconcentratie.

Premature en SGA pasgeborenen hebben een verhoogd risico op hypoglykemie en hersenschade doordat hun voorraden beperkt zijn^[7-9]. Dit geldt zowel voor de hoeveelheid opgeslagen glucose (glycogeen voorraad) als voor de alternatieve brandstoffen.

Bovendien hebben zij een verhoogde energiebehoefte. De balans tussen aanbod en verbruik is hier dus aan beide kanten verstoord.

De oorzaak van het verhoogde risico op hypoglykemie bij kinderen van moeders met diabetes en LGA pasgeborenen wordt gezocht in een te hoge insulineconcentratie^[6].

Insuline stimuleert de glucose-

opname in de cellen, dus het verbruik. Daardoor daalt de glucoseconcentratie in het bloed.

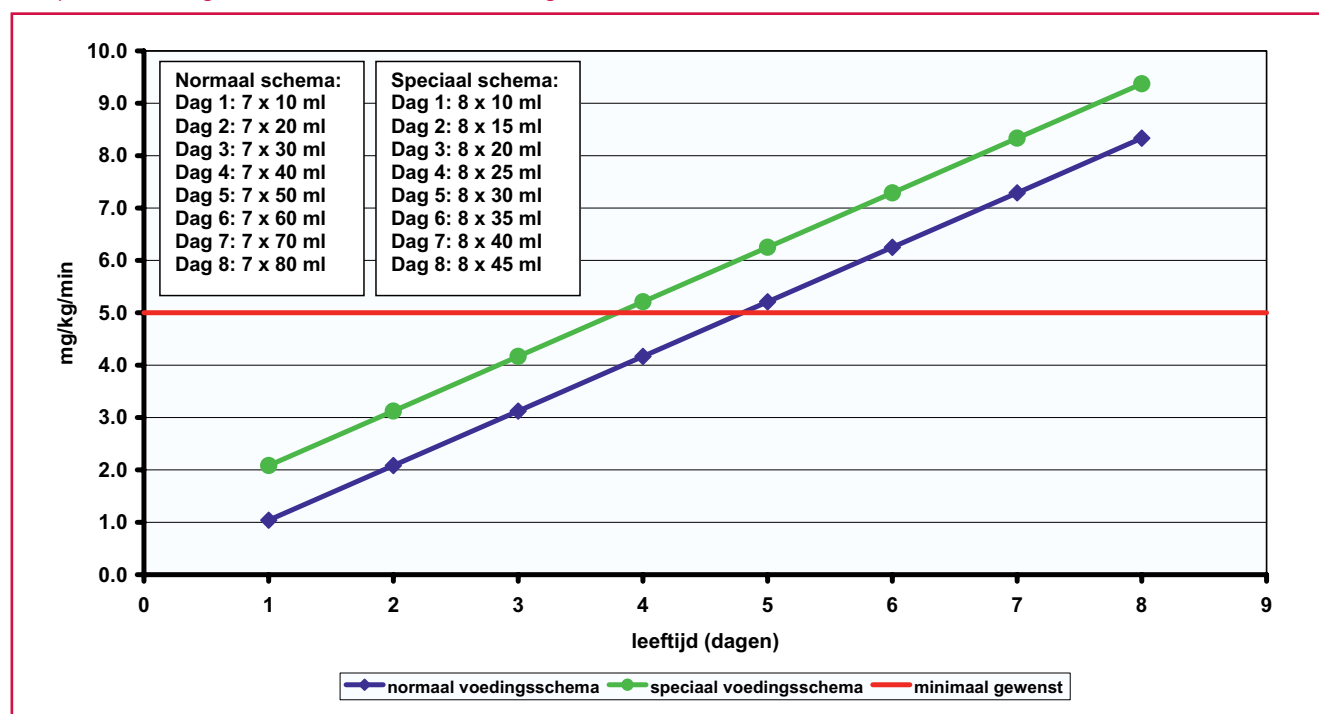
Daarnaast remt insuline de aanmaak van glucose in de lever, evenals de aanmaak van alternatieve brandstoffen. Ook hier is de balans tussen glucoseaanbod en verbruik aan beide kanten verstoord.

Incidentie

De meeste leerboeken vermelden dat hypoglykemie 'vaak' voorkomt bij pasgeborenen, maar vermelden geen nadere cijfers. De incidentie van hypoglykemie is afhankelijk van de onderzochte populatie, de gebruikte definitie, de duur en frequentie van screening en de preventieve maatregelen die genomen worden. De afgelopen decennia is de grens voor hypoglykemie verhoogd (een hogere grens geeft een hogere incidentie!) en worden preventieve maatregelen zoals vroeg starten met voeding algemeen toegepast. Om deze redenen is oude

literatuur niet meer bruikbaar. Een zoektocht in de medische literatuur levert zeer weinig recente informatie op^[10]. Wel zijn er enkele studies die de incidentie van hypoglykemie (glucose <2.6 mmol/l) bij gezonde pasgeborenen hebben bepaald. In deze groep heeft circa 12 – 14% een hypoglykemie^[11-13]. Om een idee te krijgen over de incidentie van hypoglykemie bij hoogrisico pasgeborenen in het Emma Kinderziekenhuis AMC te Amsterdam hebben we een retrospectieve analyse uitgevoerd^[14]. Pasgeborenen met een hoog risico op hypoglykemie (prematuren, SGA, LGA, kinderen van moeders met diabetes) worden routinematig gedurende drie dagen gescreend. Tussen 1-1-2002 en 31-12-2004 zijn alle glucoses geanalyseerd die werden afgenomen in de eerste week na de geboorte. In totaal betrof het 22.040 glucosebepalingen bij 2.080 pasgeborenen. Bij 55% van deze kinderen werd een hypogly-

Koolhydraatname in de eerste week bij een 'normaal' en een 'speciaal' voedingsschema in vergelijking met de minimaal gewenste inname. Het normale voedingsschema is berekend voor een kind van 3500 gram; het speciale voedingsschema voor een kind van 2000 gram.



kemie (glucoseconcentratie <2.6 mmol/l) vastgesteld. Circa 12% van alle betrokken pasgeborenen had meer dan vijf maal een hypoglykemie. Zoals verwacht hadden de meeste kinderen de eerste lage bloedsuiker op de eerste dag na de geboorte. Vijf tot tien procent ontwikkelt echter op de tweede dag pas een hypoglykemie, terwijl de bloedsuikers daarvoor in de normale range waren. Deze data ondersteunen de gedachte dat de incidentie van hypoglykemie 'hoog' is bij hoogrisico pasgeborenen die routinematig gescreend worden op hypoglykemie. Tevens suggereren deze gegevens dat voldoende lang gescreend moet worden omdat een deel van de hoogrisico pasgeborenen pas op de tweede dag een hypoglykemie ontwikkelt.

Psychomotorische ontwikkeling

Hersenbeschadiging kan een gevolg zijn van hypoglykemie. De duur en ernst van de hypoglykemie spelen daarbij natuurlijk een rol. Om te bepalen wat een 'veilige' glucoseconcentratie is, kan gekeken worden naar de neurologische en psychomotorische ontwikkeling van kinderen die een neonatale hypoglykemie doormaakten. In 2005 hebben wij de beschikbare medische literatuur gezocht en kritisch beoordeeld^[15]. We vonden 18 studies die voldeden aan de zoekcriteria: cohort of gerandomiseerde studies waarin de ontwikkeling op de leeftijd van minimaal één jaar werd bestudeerd bij kinderen met een neonatale hypoglykemie. Zestien studies hadden ernstige methodo-

logische gebreken, zodat hieruit geen conclusies getrokken konden worden. De andere twee studies werden als methodologisch 'goed' beoordeeld, al hadden deze ook nog wel tekortkomingen, en worden hierna kort beschreven^[16-17].

In de eerste studie werd bij 661 premature pasgeborenen het optreden van hypoglykemie vastgelegd en gerelateerd aan de ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden^[16]. In deze studie werd hypoglykemie gedefinieerd als een glucoseconcentratie <2.6 mmol/l. Prematuren met hypoglykemie op meer dan vijf verschillende dagen hadden een statistisch significant slechtere mentale (-14 punten; 95% betrouwbaarheidsinterval: -22 tot -6) en motorische ontwikkeling (-13 punten; 95%BI: -20 tot -5) dan kinderen die geen hypoglykemie hadden doorgemaakt. Ook de incidentie van spasticiteit of ontwikkelingsachterstand was 3.5 keer zo hoog (95%BI: 1.3 tot 9.4). De tweede studie evalueerde het effect van hypoglykemie op de eerste dag na de geboorte bij 75 gezonde LGA pasgeborenen op de ontwikkeling op de leeftijd van vier jaar^[17]. Vijftien kinderen maakten een hypoglykemie door; 60 kinderen hadden geen hypoglykemie. In deze studie werd geen statistisch significant verschil gevonden in ontwikkeling of gedrag tussen kinderen met en zonder hypoglykemie. Deze studie was methodologisch op veel punten goed opgezet. Een tekortkoming is echter dat het aantal geïncludeerde kinderen te klein is om te mogen concluderen dat er werkelijk geen verschil tussen de groepen is. Conclusie van onze literatuurstudie was dat op grond van de huidige publicaties geen aanbevelingen voor de klinische praktijk gedaan kunnen worden. Daarvoor zou een methodologisch goed

Landelijke neonatale hypoglykemiestudie

Studieopzet: Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie.

Patiënten: 'Hoogrisico' pasgeborenen >35 weken en >2000 gram met een matige hypoglykemie (glucose concentratie 2.0 – 2.5 mmol/l). De kinderen worden ingedeeld in vier groepen: kinderen met een te laag geboortegewicht (<P10), kinderen met een normaal geboortegewicht (P10 – P90), kinderen met een te hoog geboortegewicht (>P90) en kinderen van moeders met diabetes. Per risicogroep zijn 200 pasgeborenen nodig; 100 in elke behandelingsarm. Derhalve moeten 800 pasgeborenen worden geïncludeerd.

Interventie: Vergelijking van twee geaccepteerde behandelstrategieën aan beide uiteinden van het huidige behandelingspectrum: een intensieve versus een afwachtende behandelstrategie. Bij de intensieve strategie is het doel de glucose concentratie binnen drie uur te verhogen tot boven de

2.5 mmol/l door verhogen van de koolhydraatname door middel van orale voeding en/of intraveneuze glucose toediening. Bij de afwachtende strategie is het doel de glucose concentratie boven de 2.0 mmol/l te houden door middel van het gebruikelijke opklimmende orale voedingsschema.

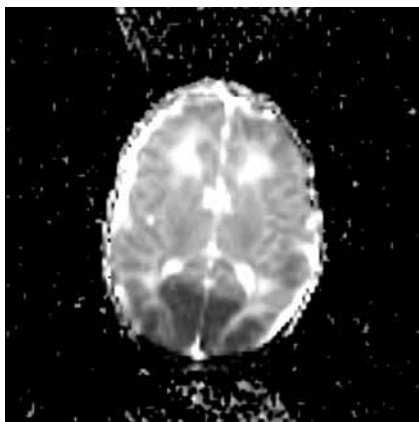
Primaire uitkomst:

Psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden.

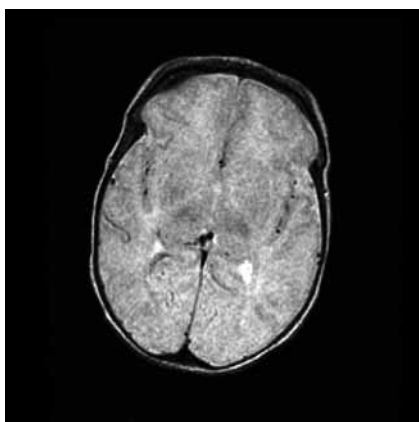
Secundaire uitkomsten: Kosten voor medische behandeling en ziekenhuisopname tot 18 maanden.

Globaal tijdschema: In de eerste twaalf maanden worden de patiënten gerekruteerd. Dit wordt gevolgd door een periode van zes maanden voor analyse en rapportage van data uit de neonatale periode. De ontwikkelingstesten worden tussen 18 en 30 maanden (projecttijd) uitgevoerd. De laatste zes maanden zijn voor verdere data analyse en rapportage.

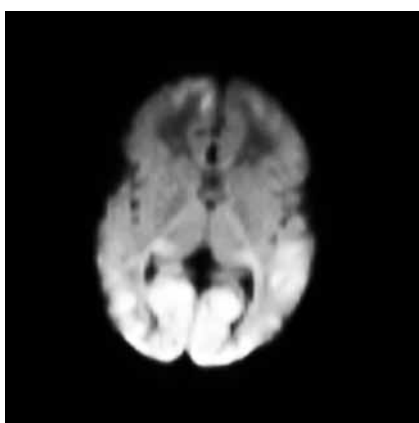
WETENSCHAP



MRI-scan van kind met ernstige neonatale hypoglycemie.



Op een standaard-opname (T2) zijn geen duidelijke afwijkingen zichtbaar.



Op de diffusie-gewogen opnamen (TWI en ADC) op dezelfde doorsnede wordt beiderzijds occipitaal een afwijkende signaalintensiteit waargenomen (witte gebieden op TWI en zeer donkere gebieden op ADC). Beeld past bij cytotoxisch oedeem als gevolg van de neonatale hypoglycemie.

opgezette studie van voldoende omvang nodig zijn.

Aan de hand van de positieve en zwakke punten uit de bestudeerde studies hebben we een voorstel gedaan voor een dergelijke studie (zie kader). Dit voorstel is gehonoreerd in het ZONMw Doelmatigheidsprogramma voor 2007.

Momenteel zijn de voorbereidingen in volle gang. Geplande startdatum is 1 april 2007. In totaal moeten 800 kinderen met een matige hypoglykemie geïnccludeerd worden in één jaar. Het zal duidelijk zijn dat dit alleen mogelijk is als veel ziekenhuizen hun medewerking willen verlenen. Inmiddels hebben vijftientig ziekenhuizen verspreid over heel Nederland toegezegd in de studie te willen participeren. Primair eindpunt is de psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden. Daarnaast zal een economische analyse uitgevoerd worden om te beoordelen of een intensieve of afwachtende behandelingsstrategie het meest doelmatig is. Hopelijk leidt deze studie over enkele jaren tot een aantal langverwachte antwoorden. □

Met dank aan Dr. R.R. van Rijn, kinderradioloog Academisch Medisch Centrum Amsterdam, voor zijn beeldbijdragen aan dit artikel.

Referenties

- [1] Cornblath M. Neonatal hypoglycemia 30 years later: does it injure the brain? Historical summary and present challenges. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39 suppl 1:S7-S11.
- [2] Aynsley-Green A. Glucose, the brain and the paediatric endocrinologist. *Hormone Research* 1996;46:8-25.
- [3] Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycaemic brain injury. *Semin Neonatol* 2001;6:147-155.
- [4] McGowan JE. Neonatal hypoglycemia: fifty years later, the questions remain the same. *NeoReviews* 2004; 5(9):e363-e364.
- [5] Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested opera-

tional thresholds. *Pediatrics* 2000; 105(5):1141-1145.

[6] Cowett RM. *Principles of perinatal-neonatal metabolism*. Springer Verlag, New York 1998.

[7] Kempen van AA, Romijn JA, Ruiten AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, Kok JH, Sauerwein HP. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res*. 2003 Apr;53(4):628-34.

[8] Kempen van AA, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Glucose production in response to glucagon is comparable in preterm AGA and SGA infants. *Clin Nutr*. 2005 Oct;24(5):727-36.

[9] Kempen van AA, Crabben van der SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Apr;290(4):E723-30.

[10] Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol*. 1993 Mar;10(2):150-4.

[11] Hawdon JM, Ward-Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992;67:357-65.

[12] Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, et al. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F117-F119.

[13] Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F46-F48.

[14] Vogelzang J. Neonatale hypoglykemie: een retrospectieve analyse van glucose concentraties tussen 1-1-2002 en 31-12-2004 op de Intensive Care Neonatologie AMC. Verslag Wetenschappelijke Stage 2005.

[15] Boluyt N, Kempen van A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2231-43.

[16] Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297(6659):1304-1308.

[17] Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005; 90(1):78-81.