

Hipoglikemia u noworodków – przyczyny i konsekwencje

Beata Kulik-Rechberger, Małgorzata Joniec

Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

Słowa kluczowe

hipoglikemia, noworodek

Streszczenie

Hipoglikemia jest częstym problemem neonatologicznym. W niniejszej pracy w oparciu o najnowsze doniesienia omówiono etiologię hipoglikemii i jej potencjalne skutki. Szczególną uwagę zwrócono na przemijającą hipoglikemię noworodków.

Endokrynol. Ped. 2016.14.1.54.49-54.

© Copyright by PTEIDD 2015

Rola glukozy w organizmie

Glukoza to monosacharyd powstający w wyniku hydrolizy węglowodanów złożonych (glikogen, skrobia, sacharoza), glukoneogenezy czy glikogenolizy. Jako substrat uczestniczy w procesach glikolizy, w cyklu Krebsa i w oddychaniu mitochondrialnym. Dzięki tym procesom komórki pozyskują energię niezbędną do podtrzymania podstawowych czynności życiowych. Glukoza odgrywa szczególną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego. Jako jedyny cukier przenika przez barierę krew-mózg i stanowi źródło energii dla komórek tkanki nerwowej. Jej obniżony poziom może zagrażać prawidłowemu metabolizmowi komórkowemu i prowadzić do szeregu powikłań, w tym do uszkodzenia układu nerwowego.

Głównymi hormonami, które odpowiadają za regulację i utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy we krwi, są insulina i glukagon. Insulina chroni przed hiperglikemią. Zwiększa transport

Neonatal hypoglycemia – causes and consequences

Key words

hypoglycemia, newborn

Abstract

Hypoglycemia is a common problem occurring in neonatology. In this paper, based on the latest reports, etiology and potential results of hypoglycemia were discussed. Specially attention was given on transitional neonatal hypoglycemia.

Pediatr. Endocrinol. 2016.14.1.54.49-54.

© Copyright by PTEIDD 2015

glukozy do komórki, obniżając tym samym jej stężenie we krwi. Glukagon podnosi stężenie glukozy, pobudzając glikogenolizę. Hormonami zapobiegającymi hipoglikemii są też adrenalina i noradrenalina (pobudzają glikogenolizę), glikokortykoidy (stymulują glukoneogenezę) oraz ACTH [1–4].

Metabolizm glukozy u płodu i noworodka

W czasie życia wewnątrzmacicznego metabolizm węglowodanów polega głównie na procesie utleniania glukozy. Płód korzysta z zasobów glukozy dostarczonych przez matkę. Jest ona przekazywana za pośrednictwem łożyska wraz z wolnymi kwasami tłuszczowymi, glicerolem i ketonami. Kiedy stężenie glukozy w osoczu krwi matki wynosi między 70 a 90 mg/dl, to w osoczu płodu jest około 9 mg/dl niższe, czyli w granicach 61–81mg/dl. Trzustka płodu wytwarza insulinę, ale ta jest głównie zaangażowana w regulację jego wzrastania. Tak więc stężenie glukozy u płodu warun-

kowane jest głównie stężeniem glukozy u matki [5]. U noworodków główne procesy utrzymujące prawidłowe stężenie glukozy we krwi to glikoliza i glukoneogeneza. Glikoliza polega na degradacji glukozy do acetylo-CoA (w warunkach tlenowych w procesie oksydatywnej dekarboksylacji, w warunkach beztlenowych w procesie redukcji do mleczanu). Glukoneogeneza – na przekształceniu związków niecukrowych (mleczanów, aminokwasów, glicerolu) w glukozę lub glikogen. Proces ten przebiega głównie w wątrobie i w nerkach. Wykształca się on w okresie postnatalnym i u noworodka odpowiada za produkcję od 30 do 70% glukozy [1,6]. W przypadku niedoboru glukozy dochodzi do uruchomienia alternatywnych dróg jej produkcji – lipolizy i ketogenezy.

Po przecięciu pępowiny w wyniku przerwania transportu glukozy od matki dochodzi do gwałtownego obniżenia stężenia glukozy we krwi noworodka. U zdrowych noworodków, urodzonych o czasie, z odpowiednią masą ciała do wieku płodowego (ang. *appropriate for gestational age*, AGA), najniższe stężenie glukozy w osoczu krwi wynosi 55–65 mg/dl. Stosunkowo niski poziom glukozy utrzymuje się przez pierwsze blisko dwa dni. Maksymalny spadek jej stężenia obserwowany jest między pierwszą a trzecią godziną życia [7]. Po około dwóch godzinach od porodu następuje stopniowy wzrost glikemii i po 48 godzinach stężenie glukozy zwykle osiąga wartości rzędu 70–100 mg/dl, a więc takie jakie jest u zdrowych dzieci i dorosłych [8]. Zjawisko to nosi nazwę samoistnej przemijającej hipoglikemii noworodków. Pomimo obniżonego stężenia glukozy wydzielanie insuliny nie zostaje zahamowane. Stan ten porównywany jest do wrodzonego hiperinsulinizmu spowodowanego aktywnymi mutacjami genu glukokinazy (GCK). Tu także obserwuje się niezależną od karmienia hipoglikemię, obniżone stężenia ketonów i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi oraz pozytywną odpowiedź glikemiczną na glukagon czy epinefrynę [5,7,9]. Niektóre badania sugerują, że przemijająca hipoglikemia u zdrowych AGA noworodków pobudza sekrecję glukagonu i epinefryny przy wartościach glukozy w osoczu rzędu 50–60 mg/dl [5]. Tak więc zmiany metaboliczne i hormonalne towarzyszące samoistnej przemijającej hipoglikemii noworodków świadczą o tym, że jest to hipoglikemia z umiarkowaną hiperinsulinemią. W tej sytuacji hamowanie wydzielania insuliny następuje przy stężeniach glukozy niższych niż 55–66 mg/dl, a nie jak u niemowląt, starszych dzieci i dorosłych przy stężeniach 80–85 mg/dl. Stanley i wsp. sugerują,

by stan ten nazwać przemijającą hiperinsulinemią noworodków [5]. Wątpliwości może budzić stężenie insuliny, które w większości przypadków nie jest podwyższone. Fakt ten jednak nie wyklucza hiperinsulinizmu. Nieodbiegające od normy stężenia insuliny notuje się także w hiperinsulinizmie uwarunkowanym genetycznie [10]. Nie można wykluczyć, że powodem przemijającej hipoglikemii noworodków jest też niska aktywność enzymów biorących udział w glikogenolizie, glukoneogenezie czy ketogenezie. Badania dowodzą, że przemijająca hipoglikemia u zdrowych AGA noworodków jest hipoglikemią hipoketotyczną. Stanowi ona fizjologiczny etap metabolicznej adaptacji noworodka, prowadzący do uruchomienia mechanizmów odpowiedzialnych za własny metabolizm i homeostazę glukozy [11–13].

Polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe rekomendują, aby podczas pierwszych 24–48 godzin życia dziecka koncentrować się na stabilizacji stężenia glukozy. Ciężka hipoglikemia i/lub utrzymywanie się hipoglikemii powyżej 48 godziny życia powinno skłaniać do szukania jej przyczyn [5,10,14]. Nie ma wyników badań określających jednoznaczną graniczną wartość glukozy, poniżej której dochodzi do zaburzeń metabolicznych i uszkodzenia mózgu, stąd też brak jednoznacznych wytycznych określających poziom glukozy implikujący niezwłoczne, terapeutyczne jej podanie [8, 11, 15–17]. Pod uwagę należałoby wziąć nasilenie hipoglikemii, czas jej trwania, przepuszczalność bariery krew–mózg dla glukozy i zdolność noworodka do uruchomienia mechanizmów obronnych w postaci zahamowania sekrecji insuliny, wzrostu sekrecji glukagonu i adrenaliny, wzrostu sekrecji kortyzolu i hormonu wzrostu, uruchomienia glukoneogenezy czy rezerw w postaci glikogenu oraz alternatywnych źródeł energii, jakimi są chociażby ketony. Szczapa i wsp. rekomendują, aby u każdego noworodka (niezależnie od wieku płodowego czy stanu klinicznego) za wartość graniczną przyjąć 45mg/dl we krwi włośniczkowej [18]. Inni – wartość nieco mniejszą – 40 mg/dl [19]. Z pewnością w każdym przypadku hipoglikemii noworodkowej należy rozważyć czynniki ryzyka [15].

Hipoglikemia u noworodków z grup ryzyka

Do czynników ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii u noworodków w 1–2 dobie życia należą wcześniactwo (poniżej 37 tygodnia ciąży) oraz hipotrofia i hipertrofia wewnątrzmaciczna. Wcze-

śniaki oraz noworodki z niską masą urodzeniową mają małe zapasy węglowodanów i tłuszczów. Te pierwsze mają też niedojrzałe mechanizmy biorące udział w metabolizmie energetycznym, ograniczone możliwości pobierania i przyswajania energii oraz zaburzenia termoregulacji ze skłonnością do hipotermii, co zwiększa zużycie glukozy i tlenu [20]. U późnych wcześniaków (urodzonych pomiędzy 34 a 36 tyg. ciąży) nie w pełni sprawne są procesy glikogenolizy i glukoneogenezy. U około 35% noworodków urodzonych przedwcześnie stwierdza się stężenie glukozy poniżej 40 mg/dl, a u około 9% poniżej 20mg/dl [21]. Częstą przyczyną ciężkiej hipoglikemii u noworodków są infekcje okołoporodowe i niedotlenienie. Niedotlenienie okołoporodowe, niedotlenienie wewnątrzmaciczne czy zahamowanie wzrastania płodu sprzyjają przedłużonemu noworodkowemu hiperinsulinizmowi, określanemu też jako hiperinsulinizm okołoporodowy [10]. Zarówno hipoglikemia, jak i hiperinsulinizm są stanami przemijającymi, chociaż w odróżnieniu od zdrowych AGA noworodków u noworodków z grup ryzyka mogą się przedłużać. Klasycznym przykładem hipoglikemii z hiperinsulinemią są noworodki matek z cukrzycą ciężarnych (GDM) i cukrzycą insulinozależną [22]. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii u noworodków matek chorujących na tego rodzaju cukrzycę według różnych źródeł wynosi od 20–50% do 80–90% [9]. Wykazano zależność między hipoglikemią u noworodków a hiperglikemią u matek, hipertrofią płodu i obniżonym pH krwi pępowinowej [23]. Niektóre badania sugerują, że czynnikiem predykcyjnym do wystąpienia hipoglikemii u noworodka jest też BMI matki przed ciążą (powyżej 25kg/m²) [24]. Hiperinsulinizm u noworodka może być również indukowany podażą glukozy matce przed i w czasie porodu oraz stosowanymi lekami [25].

Ciekawe spostrzeżenia opublikowali Harris i wsp. [26]. Autorzy ci wielokrotnie w ciągu pierwszych 48 godzin życia mierzyli stężenie glukozy u 514 noworodków urodzonych ≥ 35 tygodnia ciąży. Były to dzieci zbyt małe lub zbyt duże w stosunku do wieku płodowego, późne wcześniaki i noworodki matek z cukrzycą. Okazało się, że 51% z nich miało epizody hipoglikemii (stężenie glukozy w osoczu <47 mg/dl), w tym 19% hipoglikemii ciężkiej (36 mg/dl i poniżej). U 19% noworodków epizody hipoglikemii powtarzały się. Występowały one głównie w pierwszej dobie życia. Średni czas trwania epizodu wynosił 1,4 godziny. Ilość i długość epizodów w poszczególnych grupach była podobna, przy czym u dzieci, które miały po trzy

czynniki ryzyka, ciężka hipoglikemia występowała częściej [26].

W przypadku utrzymującej się czy nawracającej hipoglikemii lub hipoglikemii, która pojawia się po raz pierwszy po 2–3 dobie życia należy rozważyć wrodzone/genetyczne podłoże zaburzeń. Polegają one głównie na nieprawidłowej sekrecji insuliny, niedoborze kortyzolu, hormonu wzrostu, defekcie w metabolizmie glukozy, glikogenu, kwasów tłuszczowych czy aminokwasów [27]. Częstość występowania uwarunkowanego genetycznie hiperinsulinizmu wrodzonego oceniana jest na 1/50000 żywych urodzeń [28]. U 79% dzieci udaje się wykryć mutacje w genach odpowiedzialnych za prawidłowe działanie kanałów potasowych komórek beta trzustki (zlokalizowanych w chromosomie 11p15.1:ABCC8 i KCNJ11) oraz mutacje w genie dehydrogenazy glutaminianowej (w chromosomie 10, gen GLUD-1). W wyniku tych pierwszych dochodzi do zaburzenia funkcji kanałów potasowych i ciągłego wydzielania insuliny. W drugich – zmieniona jest aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, enzymu mitochondrialnego biorącego udział w metabolizmie glukozy [28,29]. Ocenia się, że nieprawidłowo leczony wrodzony hiperinsulinizm jest przyczyną poważnych zaburzeń rozwojowych aż u 25–50% dotkniętym nim dzieci [10]. Hiperinsulinizm występuje u 30–50% noworodków z zespołem Beckwitta-Wiedemanna, współistniejąc z makrosomią, makroglosią oraz wadami przedniej ściany jamy brzusznej [30]. Oprócz wrodzonego hiperinsulinizmu istnieje wiele innych przyczyn przedłużającej się hipoglikemii u noworodków, z których najczęściej występujące (aczkolwiek niektóre bardzo rzadkie) podano w tabeli I.

Objawy i skutki hipoglikemii u noworodków

U około 90% noworodków hipoglikemia przebiega bezobjawowo i często wykrywana jest przypadkowo w trakcie rutynowo przeprowadzonych badań [27]. Symptomy, w głównej mierze pochodzące z układu nerwowego, pojawiają się w wyniku szybkiego spadku stężenia glukozy we krwi bądź długotrwałej, trudnej do wyrównania hipoglikemii. Dochodzi do nieprawidłowej funkcji komórek nerwowych, spowodowanej brakiem źródła energii, jakim jest glukoza. Dorośli i starsze dzieci sami potrafią określić objawy hipoglikemii. Są to objawy pochodzące z układu adrenergicznego (kołatanie serca, drżenie, niepokój) oraz z układu

Tabela I. Przyczyny hipoglikemii u noworodków
Table I. Causes of neonatal hypoglycemia [21,27,31]

PRZYCZYNY HIPOGLIKEMII	PRZYKŁADY
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
Hiperinsulinizm przejściowy	Dzieci matek z cukrzycą ciężarnych, dzieci matek z cukrzycą insulinozależną, podaż glukozy matce przed i podczas porodu, stosowane leki u matki (doustne przeciwcukrzycowe, beta-blokery, antyrytmiczne, interferon, tryptany)
Hiperinsulinizm przetrwały	Mutacje genów ABCC8 and KCNJ11 mutacje dehydrogenazy glutaminianowej gruczołaki komórek beta trzustki erytroblastoza, zespół Beckwitta-Wiedemanna
Inne zaburzenia hormonalne	Niedoczynność przysadki, niedoczynność kory nadnerczy wrodzony przerost kory nadnerczy, niedoczynność tarczycy, zespół Pradera-Willego
Zaburzenia metabolizmu węglowodanów	Galaktozemia, glikogenozy niedobór glukozo-6-fosfatazy, nietolerancja fruktozy
Zaburzenia metabolizmu aminokwasów	Choroba syropu klonowego, wrodzona tyrozyniemia
Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych	Niedobór MCAD, niedobór LCHAD
Inne	Wcześniactwo, IUGR, zakażenia, wstrząs, niedotlenienie, sinicze wady serca, hipotermia, polycytemia, transfuzja wymienna, krwotok do nadnerczy, niewydolność łożyska, głodzenie matki przed porodem

cholinergicznego (pocenie się, parestezje, uczucie głodu). W przypadku nasilania się hipoglikemii, kiedy stężenie glukozy w osoczu obniży się do poziomu 55 mg/dl i poniżej, pojawiają się objawy neuroglikopenii (splątanie, drgawki, śpiączka) [10]. Objawy hipoglikemii u noworodków podano w tabeli II. Są one mniej specyficzne niż u dzieci starszych [21]. Podobne objawy występują u noworodków z zakażeniami wrodzonymi, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych czy z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną.

Godne uwagi jest to, że u noworodków zapotrzebowanie na glukozę (w przeliczeniu na masę ciała) jest znacznie większe niż u dorosłych. Największym biorcą glukozy jest mózg, dla którego stanowi ona główne źródło energii. Stąd ciężka czy długo utrzymująca się hipoglikemia może prowadzić do jego uszkodzenia i zaburzeń w rozwoju psychomotorycznym. Hipoglikemia nasila objawy i skutki encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną [1–4]. W latach 1994–2000 przepro-

wadzono badanie, w którym oceniono zależność między hipoglikemią w pierwszych 24 godzinach życia a uszkodzeniem mózgu u noworodków z ryzykiem encefalopatii. Badana grupa obejmowała 94 noworodki, przy czym 16% z nich miało obniżony poziom glukozy. Wykonywano MRI głowy i w odstępie roku oceniano rozwój psychomotoryczny. Dzieci z rozpoznawaną encefalopatią i hipoglikemią miały większe deficyty rozwojowe niż dzieci z encefalopatią bez hipoglikemii [2]. Inne badanie oceniające wpływ hipoglikemii w pierwszych 72 godzinach życia u noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną dowiodło, że nasilona encefalopatia i późniejsze poważne jej skutki częściej powodowane są hipoglikemią pojawiająca się w ciągu pierwszych 6 godzin życia [3]. Charakterystycznymi zmianami zachodzącymi w mózgu w przebiegu nasilonego lub długotrwałego obniżonego stężenia glukozy we krwi jest uszkodzenie drogi korowo-rdzeniowej i obustronne uszkodzenie kory ciemieniowej i potylicznej [2,32]. Stąd też zwiększone ryzyko zaburzeń neurologicznych w postaci padaczki. W przypadku przebycia hipoglikemii objawowej częstotliwość występowania padaczki wynosi ponad 50%, przy czym może ona

Tabela II. Objawy hipoglikemii u noworodków
Table II. Symptoms of neonatal hypoglycemia [21,26, 31]

Objawy neurologiczne	Bezdechy, sinica, drżenia, drgawki, wiotkość, pocenie się, drżenia mięśni, apatia, niechęć do ssania, staby lub na wysokich tonach płacz
Objawy układu sercowo-naczyniowego	Tachykardia, bradykardia, zatrzymanie akcji serca
Objawy z układu oddechowego	Tachypnoe, zaburzenia oddychania
Inne	Bladość, hipotermia

przebiegać w różnorodny sposób. Mogą to być łagodne, izolowane napady jak i napady uogólnione czy odporne na leczenie. Badania wykazują, że napady mają tendencje do stopniowego wygaszania w późniejszym wieku [33].

Znaczna hipoglikemia w okresie noworodkowym może też wpływać na nieprawidłową funkcję trzustki w późniejszym okresie życia dziecka. Wyniki badań, których celem była ocena wydajności trzustki u szczurów po przebytej hipoglikemii, wykazały obniżone różnicowanie się komórek beta wysp Langerhansa z utratą ich masy, prowadzące do zmniejszenia wydzielania insuliny. Dodatkowo badacze stwierdzili zwiększoną aktywację apoptozy komórek beta wysp Langerhansa [34].

zwykle stanem przejściowym, występuje bezobjawowo i ustępuje samoistnie. Niskie stężenie glukozy (45mg/dl i poniżej w osoczu/surowicy) wymaga niezwłocznego leczenia (podaż glukozy). W przypadkach, kiedy hipoglikemia przedłuża się (powyżej drugiej doby życia) lub jest ciężka, niezależnie od doby życia, należy rozważyć obecność czynników ryzyka (m.in. wcześniactwo, nieprawidłowa masa urodzeniowa noworodka, infekcje wrodzone, niedotlenienie okołoporodowe, cukrzyca u matki), a także zaburzenia wrodzone i genetyczne. Wypis noworodka po przeżytym epizodzie hipoglikemii z oddziału neonatologicznego powinien być uwarunkowany prawidłowym poziomem glukozy. Przydatny może okazać się test polegający na oznaczeniu stężenia glukozy po przerwie w karmieniu trwającej minimum 6–8 godzin. Za wynik pozytywny prognostycznie można uznać stężenie glukozy w surowicy/osoczu przekraczające 60 mg/dl.

Podsumowanie

Obniżone stężenie glukozy we krwi noworodków w pierwszych dwóch dobach życia jest

Piśmiennictwo / References

1. Wong D.S., Poskitt K.J., Chau V. et al. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2013;34(7), 1456-1461.
2. Tam E.W., Haeusslein L.A., Bonifacio S.L. et al.: Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J. Pediatr.*, 2012;161(1), 88-93.
3. Nadeem M., Murray D.M., Boylan G.B. et al.: Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr.*, 2011;4, 11, 10.
4. Udani V., Munot P., Ursekar M. et al.: Neonatal hypoglycemic brain – injury a common cause of infantile onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr.*, 2009;46(2), 127-132.
5. Stanley C.A., Rozance P.J., Thornton P.S. et al.: Re-evaluating „transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.*, 2015;166(6), 1520-1525.
6. Kalhan S., Parimi P.: Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin. Perinatol.*, 2000;24(2), 94-106.
7. Czeszyńska M.B.: Noworodek matki z cukrzycą – przeszłość, teraźniejszość, przyszłość. *Klinika Pediatria*, 2006;14, 217-224.
8. Hays W.W., Raju T.N.K., Higgins R.D. et al.: Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: Workshop report from Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development. *J. Pediatr.*, 2009;155(5), 612-617.
9. Korbal P., Kaźmierczak J., Szymański W. et al.: Hipoglikemia u noworodków matek chorych na cukrzycę. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*, 2007;43, 24-27.
10. Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D. et al.: Pediatric Endocrine Society. 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.
11. Rozance P.J., Hay W.W.Jr.: Describing hypoglycemia – definition or op-

- erational threshold? *Early Hum Dev.*, 2010;86(5), 275-280.
12. Adamkin D.H., Polin R.: Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol.*, 2016;36, 10-12.
 13. Deshpande S., Ward Platt M.: The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 2005;10(4), 351-361.
 14. Kornacka M.K.: Hipoglikemia noworodka. [W:] Rekomendacje postępowania w medycynie perinatalnej. [red.] Gadzinowski J., Bręborowicz G., OWN Poznań, 2002.
 15. Rozance P.J., Hay W.W.: Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.*, 2006;90(2), 74-86.
 16. Kalhan S., Peter-Wohl S.: Hypoglycemia: what is it for the neonate? *Am. J. Perinatol.*, 2000;17(1), 11-18.
 17. Wight N., Marinelli K.A.: Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med.*, 2014;9(4), 173-179.
 18. Szczapa J.: Neonatologia, PZWL, Warszawa 2015, wyd. 2, 329.
 19. Kirpalani H., Moore A.M., Perlman M. [red. wyd. pol] Kornacka M.K.: Podręcznik neonatologii. Medipage Warszawa 2009, wyd. 1, 336.
 20. Alaradi M. I., Mainous R.O.: Guidelines for hypoglycemia. Screening and intervention in at-risk infants. *Nurse Currents*, 2012;6(1), 1-10.
 21. Helwich E.: Hipoglikemia w okresie noworodkowym. *Klin. Pediatr.*, 2006;14(2), 231-234.
 22. Rozance P.J.: Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*, 2014;21(1), 45-50.
 23. Flores-le Roux J.A., Sagarra E., Benaygues D. et al.: A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2012;97, 217-222.
 24. Garcia-Patterson A., Aulinas A., Maria M.A. et al.: Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012;97, 1623-1628.
 25. Simmons R., Stanley Ch.: Neonatal hypoglycemia studies – Is there a sweet story of success yet? *N. Engl. J. Med.*, 2015;373(16), 1567-1569.
 26. Harris D.L., Weston P.J., Harding J.E.: Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J. Pediatr.*, 2012;161, 787-791.
 27. Świetliński J., Musialik-Świetlińska E.: Hipoglikemia i hiperglikemia okresu noworodkowego. *Klinika Pediatryczna*, 2002;10(1), 37-43.
 28. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C. et al.: Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2011;3(6), 63.
 29. Snider K.E., Becker S., Boyajian L. et al.: Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98(2), E355-363.
 30. Weksberg R., Shuman Ch., Beckwith J.B.: Beckwith-Wiedemann syndrome, *European Journal of Human Genetics*, 2010;18, 8-14.
 31. Kornacka M.K.: Hipoglikemia u noworodka. *Stand. Med. Lek. Pediatr.*, 2001;3(3), 17-20.
 32. Counsell S.J., Tranter S.L., Rutherford M.A.: Magnetic resonance imaging of brain injury in the high-risk term infant. *Semin. Perinatol.*, 2010;34, 67-78.
 33. Fong C.Y., Harvey A.S.: Variable outcome for epilepsy after neonatal hypoglycaemia. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2014;56(11), 1093-1099.
 34. Anju T.R., Paulose C.S.: Long term effects of neonatal hypoglycaemia on pancreatic function. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2015;121(1), 1-12.