

ORJİNAL YAZI

Neonatal Hipoglisemili Olgularımızın Değerlendirilmesi

Merih ÇETİNKAYA*, Nilgün KÖKSAL*, Halil SAĞLAM**, Ömer TARIM**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Neonatal hipoglisemi bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen, erken tanı ve tedavisi ile sebep olabileceği sorunlar önemli ölçüde önlenebilen bir durumdur. Bu çalışmada Haziran 2003-Kasım 2004 tarihleri arasında yenidoğan servisinde neonatal hipoglisemi tanısı ile izlenen toplam 56 hasta değerlendirildi. Bebeklerin 50 tanesinde (%89) hipoglisemi 1. günde görüldü. Kan şekeri 20mg/dl ile 39 mg/dl arasında olup, ortalama kan şekeri 24.3 mg/dl olarak saptandı. Hastaların %83'ü asemptomatik iken, en sık görülen semptomlar konvülsiyon, tremor ve aktivite düşüklüğü idi. İki hastada hiperinsülinizm saptandı. On hastada (%56) intravenöz dekstroz tedavisine ek olarak steroid tedavisi uygulandı. Yüksek dekstroz infüzyonu ve steroid tedavisine ihtiyaç duyan hastaların büyük çoğunluğunu diyabetik anne çocukları oluşturmaktaydı. Sonuçta, neonatal hipoglisemide etyoloji tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal hipoglisemi. Steroid tedavisi. Diyabetik anne çocuğu.

Evaluation of Our Cases With Neonatal Hypoglycemia

ABSTRACT

Neonatal hypoglycemia may occur as a result of many reasons and early diagnosis and therapy may prevent the problems related with this condition. In this study, we evaluated 56 newborns who were followed up by neonatal hypoglycemia diagnosis in our Neonatal Care Unit between June 2003-November 2004. Hypoglycemia was determined on the 1. day in 50 (89%) infants. Blood glucose levels were between 20 mg/dl and 39 mg/dl and the mean blood glucose level was 24.3 mg/dl. Eighty-third percent of the infants were asymptomatic and the most common symptoms were convulsion, tremors and hypoactivity. Hyperinsulinism was detected in two infants. In addition to the intravenous dextrose infusion, steroid therapy was administered in 10 (56%) patients. The babies who required high dose dextrose infusion and steroid therapy were mostly diabetic mother infants. Finally, etiology is important for diagnosis and therapy in neonatal hypoglycemia.

Key Words: Neonatal hypoglycemia. Steroid therapy. Infants of diabetic mothers.

Hipoglisemi, kan şekerinin mutlak veya göreceli olarak azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren bir semptomlar kompleksidir. Bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkan neonatal hipoglisemi yenidoğanda mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttıran bir sorundur. Erken tanı ve tedavisi ile sebep olabileceği sorunlar önemli ölçüde önlenebilir. Doğum ağırlığı ve

gestasyon haftasına bakılmaksızın kan şekerinin 40 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir¹. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hipoglisemi kan şekerinin 47 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır². İnsidansı %0.4-%66 gibi çok geniş aralıkta bildirilmektedir. Bu durum kan şekeri ölçüm şekli, araştırılan populasyon, beslenme zamanı ve metodu, alta yatan hastalık durumu gibi pek çok faktörle ilişkilidir³⁻⁵.

Yenidoğanda hipoglisemi, glikojen depolarının yetersizliği veya glukoneogenezdeki eksikliğe bağlı olarak yetersiz glukoz üretimi ya da dokuların fazla glukoz kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, annede diyabet varlığı, plsentanomalisi, polisitemi, hipoksi, hipotermi, sepsis, annede preeklampsi varlığı neonatal hipoglisemi için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır^{6,7}.

Geliş Tarihi: 06.10.2006
Kabul Tarihi: 05.02.2007

Dr. Merih ÇETİNKAYA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı
Tel: 0224 442 84 00
Faks: 0224 442
e-mail:

Olguların büyük bir kısmı genellikle asemptomatiktir. Ayrıca semptomlar genellikle hipoglisemiye özgü olmayıp; apati, hipotoni, anormal ağlama, apne, beslenme zorluğu, inleme, takipne, hipotermi, huzursuzluk, tremorlar, siyanoz ve konvülsiyon gibi nonspesifik bulgulardır^{3,6,8,9}. Bu nedenle risk altındaki tüm bebeklerin hipoglisemi yönünden mutlaka değerlendirilmesi ve semptom olsun ya da olmasın uygun şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Biz de bu çalışmada neonatal hipoglisemi saptadığımız hastaları değerlendirerek tanı ve tedavi özelliklerini, eşlik eden semptomları ve laboratuvar bulgularını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2003-Kasım 2004 tarihleri arasında yenidoğan servisimizde neonatal hipoglisemi tanısı ile izlenen toplam 56 hasta alındı. Kan şekeri 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak kabul edildi¹.

Hipoglisemi varlığında asemptomatik olan ve beslenmeye engel bir durumu olmayan olgular öncelikle besletildi. Semptomatik veya beslenemeyecek durumda olan ve beslenme sonrası hipoglisemisi devam eden olgulara 2ml/kg İV %10 dekstroz puşesi yapıp, 6mg/kg/dk'dan glukoz infüzyonuna başlandı. Hipoglisemi anında hastalara glukagon 0.03 mg/kg İV yapılarak, glukagon yanıtı değerlendirildi. Glukagon uygulandıktan sonra kan şekeri 60 mg/dl'nin üzerine çıkan olguların glukagona yanıt verdiği kabul edildi (10). Bu olgularda hipogliseminin tekrarı halinde glukagon idame edildi. Saatlik kan şekeri ile takip edilen hastalara, hipoglisemi devam ediyorsa, dekstroz infüzyonu 2 mg/kg/dk'lık artışlarla maksimum 12 mg/kg/dk'ya çıkıldı. Maksimum glukoz infüzyonuna rağmen hipoglisemisi devam eden olgulara 2 mg/kg/gün prednizolon başlandı. Steroid tedavisine rağmen hipoglisemi oluyorsa, diazoksit 10 mg/kg/gün oral başlandı. İzlemede 24 saat süresince kan şekeri normal olan olguların sırasıyla dekstroz infüzyonları ve steroid tedavileri azaltılarak kesildi.

Hipoglisemi tespit edildiği anda tüm hastalardan serum insülin, büyüme hormonu, kortizol, ACTH düzeyleri değerlendirildi. Hastalar gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları, perinatal özellikleri, annede diyabet ve preeklampsi varlığı, eşlik eden semptomlar, hipogliseminin başlangıç zamanı ve süresi, tedaviye yanıtları ve hormonal tetkik sonuçları bakımından değerlendirildi.

İstatistiksel incelemede Mann-Whitney, Ki-kare, T test kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. Değişkenlik ölçütü olarak standart sapma kullanıldı.

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların 34 tanesi erkek (%60) ve 22 tanesi kız (%40) idi. Gestasyon yaşları ortalama 35.5±3.3 (26-40) hafta ve doğum ağırlıkları ortalama 2615±1222 (530-5575) gram bulundu. Hastaların %48'i prematüre, %52'si matür idi. Cinsiyet, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile hipoglisemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Etiyolojik nedenlerine göre hastaların dağılımına bakıldığında, prematürite ve intrauterin büyüme geriliğinin (İUBG) en sık etiyolojik faktörler olduğu görüldü (Tablo I).

Tablo I- Etiyolojide rol oynayan faktörler

ETYOLOJİK FAKTÖR	n (%)
Prematüre	27 (48)
İUBG	17 (30)
Annede diyabet	12 (21)
Preeklampsi	16 (28)
Sepsis	42 (75)

n= olgu sayısı

Hipogliseminin başlangıç zamanı hastaların %89'unda yaşamın 1. gününde iken, 4 bebekte 2. günde, birer tane bebekte ise 4 ve 22. günlerde hipoglisemi saptandı. İlk 24 saatten sonra hipoglisemi saptanan olguların tamamında etiolojide enfeksiyon yer almaktaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.12). Tüm hastalarda ortalama en düşük kan şekeri düzeyi 20±3 mg/dl olarak bulundu ve prematüre bebeklerde daha ağır hipogliseminin olduğu saptandı (Tablo II). Ancak etiyolojik faktörlerle hipogliseminin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Hipoglisemi anında görülen semptomların dağılımına bakıldığında, 56 olgunun 47'sinin (%83) asemptomatik olduğu görüldü. Semptomatik olan hastalarda en sık gelişen semptom konvülsiyon idi ve semptomatik olan 9 olgunun 7'sinde (%77.8) görülmekte idi. Geri kalan iki hastanın birinde aktivite düşüklüğü, diğerinde ise tremor bulunmaktaydı (Tablo III). Semptomların etiyojije göre dağılımına bakıldığında, semptomu olan 9 olgunun 4'ünde (%44) annede ağır preeklampsi mevcut olduğu ve bu olguların da tamamındaki semptomun konvülsiyon olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0.03). Konvülsiyonu olan diğer 3 hastanın, birinde İUBG, birinde annede diyabet öyküsü diğerinde ise sepsis bulunmaktaydı. Ayrıca tüm preeklampsili olguların %25 oranında semptomatik olduğu saptandı. Diabetik anne çocuğu olan 12 hastanın birinde tremor, diğerinde konvülsiyon olmak üzere toplam iki hasta

Neonatal Hipoglisemili Olgularımızın Değerlendirilmesi

(%16) semptomatik idi. Sepsisi olan olguların %4 (22 hastanın 2'sinde), İUBG olan olguların ise %5.8 oranında (17 hastanın 1'inde) semptomatik olduğu tespit edildi (Tablo IV). Hipoglisemi anında alınan hormonal tetkiklerinde diabetik anne çocuğu olan 2 bebekte hiperinsülinizm saptandı. Diğer tüm hastalarda kortizol, büyüme hormonu ve insülin değerleri normal olarak bulundu.

Tablo II- Etiyoloji ile hipogliseminin derecesi arasındaki ilişki

ETYOLOJİK FAKTÖR	Ortalama en düşük kan şekeri mg/dl	p
Prematürite	20±3.0	p> 0.05
İUBG	22.2±3.5	
Annede diyabet	23±5.1	
Preeklampsi	22±2.5	
Sepsis	28±2.0	

Tablo III- Semptomların dağılımı

SEMPTOM	n (%)
Asemptomatik	47 (86)
Konvülsiyon	7 (12.5)
Tremor	1 (0.75)
Aktivite düşüklüğü	1 (0.75)
TOPLAM	56 (100)

n=olgu sayısı

Tablo IV- Semptomların etyolojiye göre dağılımı

ETYOLOJİK FAKTÖR	Konvülsiyon n (%)	Tremor n (%)	Aktivite düşüklüğü n (%)	TOPLAM n (%)
İUBG (n=17)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (5.8)
Annede diyabet (n=12)	1 (14)	1 (100)	0 (0)	2 (16)
Ağır Preeklampsi (n=16)	4 (57)	0 (0)	0 (0)	4 (25)
Sepsis (n=42)	1 (14)	0 (0)	1 (100)	2 (4)
TOPLAM	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (100)

n=olgu sayısı

Hastaların %82'sinde dekstroz infüzyonu tedavide yeterli olurken, 10 hastada (%5.6) intravenöz dekstroz tedavisine ek olarak steroid tedavisi uygulandı. Diabetik anne çocuklarının dekstroz infüzyonuna ek olarak steroid tedavisine, diğer hasta gruplarına göre daha fazla ihtiyaç duyduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0.02). Steroid tedavisi başlanan 10 hastanın 8'i (%80) diabetik anne çocuğu iken diğer 2 hastada İUBG vardı. Steroid başlanan hastalarda glukagona da yanıt yoktu. Diğer hastalarda ise glukagona yanıt alındı (Tablo V).

Tablo V- Annede diyabet olan ve olmayan hastaların tedaviye yanıtları

TEDAVİYE YANIT	ANNEDE DİYABET		p
	VAR (n=12)	YOK (n=44)	
Ortalama dekstroz infüzyonu (mg/kg/dk)	10.6±1.4	8.5±1.5	P=0.13
Steroid tedavisi n,(%)	8 (66)	2 (0.4)	P=0.02
Glukagona yanıt n,(%)	4 (33)	42 (95)	P=0.2

n=olgu sayısı

Tartışma

Hipoglisemi yenidoğanın en önemli sorunlarından olup uzun sürmesi ve sık tekrarlaması halinde kalıcı zararlara neden olması, erken tanı ve tedaviyi zorunlu kılmaktadır^{9,11}. Doğumdan sonra glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, yenidoğanın ekstrasuterin hayata adaptasyonundaki yetersizlikler, sıklıkla hipoglisemi ile sonuçlanmaktadır. Prematürite, İUBG gibi durumlarda bu adaptasyon daha da zorlaşmaktadır^{9,12}.

Prematüre doğan bebeklerde hipoglisemi sıklığı %15 oranında bildirilmiştir¹³. Vücutlarında yeterli glikojen ve yağ bulunmayan prematürelere hayatın ilk 2 haftası içinde, özellikle de hasta bebeklerde hipoglisemi gelişebilir¹⁴⁻¹⁶. Bizim çalışmamızda da hipoglisemi saptadığımız hastaların %48'inin prematüre olduğu görülmüştür.

İUBG, hipoglisemi gelişmesini kolaylaştıran diğer önemli faktördür. Bu bebeklerde hipoglisemi sıklığı %60'a kadar çıkmaktadır. İUBG olan bebeklerde zaten az miktarda olan glikojen ve yağ depolarının tamamen tükenmesi ile genellikle hayatın birinci ve ikinci günlerinde hipoglisemi görülür^{9,17}. Bizim olgularımızın % 30'unda İUBG bulunmaktaydı.

Neonatal hipoglisemi nedenleri arasında annede diyabet varlığı önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizden Sağlam¹⁸ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 111 hipoglisemili olgu değerlendirilmiş ve % 45 oranında annede diyabet öyküsü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hipoglisemi saptanan olguların %21'inde annede gestasyonel diyabet öyküsü saptandı. Çalışmamızda ayrıca diabetik anne çocuklarının tamamında yaşamın ilk 24 saati içinde hipogliseminin ortaya çıktığı ve olguların %83'ünün asemptomatik olduğu görüldü. Sağlam ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde diabetik anne çocuklarının çoğunlukla asemptomatik olduğu saptanmıştır. Geniş kapsamlı pek çok çalışmada da diabetik anne çocuklarının çoğunda doğumdan 1-4 saat sonra ve genellikle asemptomatik hipogliseminin görüldüğü bildirilmiştir¹⁹⁻²¹.

Sepsisli bebeklerde genellikle hiperglisemi görüldüğü bildirilmekle birlikte, glukoneogenezdeki bozukluk ve periferde glukoz kullanımını artmış olması nedeniyle hipoglisemi açısından risk altındadırlar^{9,13}. Bizim çalışmamızda da hipoglisemi saptanan olguların %75'inde sepsis olduğu görüldü.

Hipoglisemi sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, anormal ağlama, beslenme bozukluğu, apne, inleme, tremor, konvülsiyon en sık görülen semptomlardır^{9,22,23}. Bizim hastalarımızın %83'ü asemptomatik iken, semptomu olan hastalardaki en sık semptom konvülsiyon idi. Aktivitede azalma ve tremor diğer görülen semptomlardı. Konvülsiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda etyolojide ağır preeklampsinin yer aldığı görüldü. Ağır preeklampsinin tüm semptomatik olgular içinde de daha büyük bir orana sahip olduğu görüldü. Ayrıca preeklampsisi olan olguların %25'i semptomatiktir. Tüm bu veriler annede ağır preeklampsisi olan bebeklerde hipogliseminin daha yüksek oranda, üstelik konvülsiyon gibi ciddi semptomlarla seyretme olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Preeklampsili olguların daha yüksek oranda semptomatik olması bu bebeklerin aynı zamanda ciddi intrauterin hipoksiye maruz kalmış olmaları ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hiperinsülinizm, ACTH ve büyüme hormonu eksikliği yenidoğanda hipogliseminin nadir görülen nedenlerindedir²⁴⁻²⁷. Bizim çalışmamızda da diyabetik anne çocuğu olan iki hastada hiperinsülinizm saptanırken, diğer tüm hastalarda kortizol, büyüme hormonu ve insülin değerleri normal olarak bulundu.

Tedavi hipogliseminin semptomatik veya asemptomatik olmasına göre değişmektedir^{9,28}. Diyabetik anne çocuklarının büyük kısmı asemptomatik olmakla birlikte maksimum hızda dekstroz infüzyonuna ve steroid tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir. Diyabetik anne çocuklarının steroid tedavisine gereksinim oranı tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda diyabeti olan olgularda, olmayanlara göre daha yüksek glukoz perfüzyonları gerekmiştir. Tüm olguların %5.6'sında hipoglisemilerin devamı nedeniyle glukoz infüzyonuna ek olarak steroid tedavisi başlanmışken bu olguların %80'ninin diyabetik anne çocukları olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak neonatal hipoglisemi pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Etiyolojik faktör klinik gidişi ve tedaviye yanıtı belirler. Hipoglisemi çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte annede ağır preeklampsisi olan bebeklerin daha yüksek oranda ve konvülsiyon gibi daha ciddi semptomlarla seyretme olasılığının yüksek olduğu görülmüştür. Annede diyabet varlığı ise tedaviyi etkileyen en önemli faktördür ve çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte yüksek dozda glukoz perfüzyonlarına ve steroid tedavisine ihtiyaç gösterebilmektedir.

Kaynaklar

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th edition. Philadelphia: WB Saunders company. 2000. p.439-50.
2. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. Br Med J 1988; 297: 1304-8.
3. Lteif AN, Sehwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. Endocrinol Metab Clin North AM 1999;28:619-46.
4. Schwartz RP. Neonatal hypoglycemia: how low is too low ? J Pediatr 1997;131:171-3.
5. Stanley CA. Advances I diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4857-9.
6. Heinrichs C. Hypoglycemia in children. Rev Med Brux 1997;18:339-46.
7. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. N Engl Med 1999;340:1200-1.
8. Hawdon JM, Kalhan SC, Ward Platt MP, Cornblath M. Clinical features of neonates with hyperinsulinism. N Engl J Med 1999;341:701-2.
9. Koç H. Karbonhidrat Homeostazi. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004. 283-93.
10. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Neonatal blood glucose concentrations: metabolic effects of intravenous glucagon and intragastric medium chain triglyceride. Arch Dis Child 1993;68:255-61.
11. Cowett RM, Loughead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. Neonatal Netw 2002 ;21:9-19.
12. Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. Semin Neonatol 2004;9:49-58.
13. Çoban A. Yenidoğanda Metabolik Sorunlar. Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002.390-401.
14. Narayan S, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn Indian J Pediatr. 2001;68:963-5.
15. Zanardo V, Çağdas S, Golin R, Trevisanuto D, Marzari F, Rizzo L. Risk factors of hypoglycemia in premature infants. Fetal Diagn Ther 1999;14:63-7.
16. Zanardo V, Çağdaş S, Marzari F. Factors associated with neonatal hypoglycemia in premature twins and singletons. Acta Genet Med Gemellol 1997;46:69-77.
17. Sasidharan CK, Gokul E, Sabitha S.iubg diabet asfiksi Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia in Kerala, India Ceylon Med J 2004;49:110-13.
18. Sağlam A, Köksal N, Tarım Ö, Öztürk B. Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;30:31-5.
19. Kalhan SC, Parimi PS. Metabolic and endocrine disorders (part one). Disorders of carbohydrate metabolism. In: Fanaroff AA, Martin JJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant. 7 th edition. St Lois: Mosby; 2001.p.1351-71.
20. Corden L, London MB. Infant of the diyabetic mother. Clin Obstet Gynecol 1992;20:635-48.
21. Aynsley-Green A, Soltesz G. Metabolic and endocrine disorders. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate (part 1). In: Robertson NRC (eds). Textbook of Neonatology. 2 th edition. Edinburg: Churchill-Livingstone; 1992.777-97.

Neonatal Hipoglisemili Olgularımızın Değerlendirilmesi

22. Cowett RM, Loughead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw* 2002;21:9-19.
23. Narayan S, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001;68:963-5.
24. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in preterm neonates. *Arch Dis Child* 2004;89:65.
25. Soltesz G, Aynsley-Green A. Hyperinsulinism in infancy and childhood. In: *Advances in internal medicine and paediatrics*. Berlin: Springer. 1984.p.115-202.
26. Crofton PM, Midgley PC. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch Dis Child* 2004;89:472-8.
27. Bell JJ, August GP, Blethen SL, Baptista J. Neonatal hypoglycemia in a growth hormone registry: incidence and pathogenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:629-35.
28. Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child* 2005;90:78-81.