



UPPSALA
UNIVERSITET

Neonatal endokrinologi

Jan Gustafsson



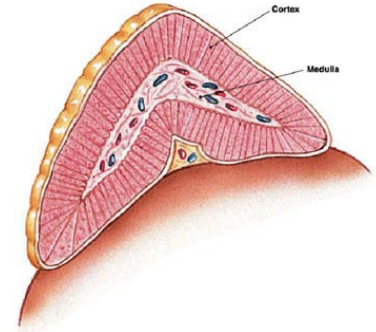
Neonatala endokrina sjukdomar

- ovanliga
- kan bli livshotande
- binjurebarksinsufficiens
- hypofysinsufficiens
- kongenital hypotyreos
- neonatal tyreotoxikos
- intersex-tillstånd





Binjurebarksinsufficiens

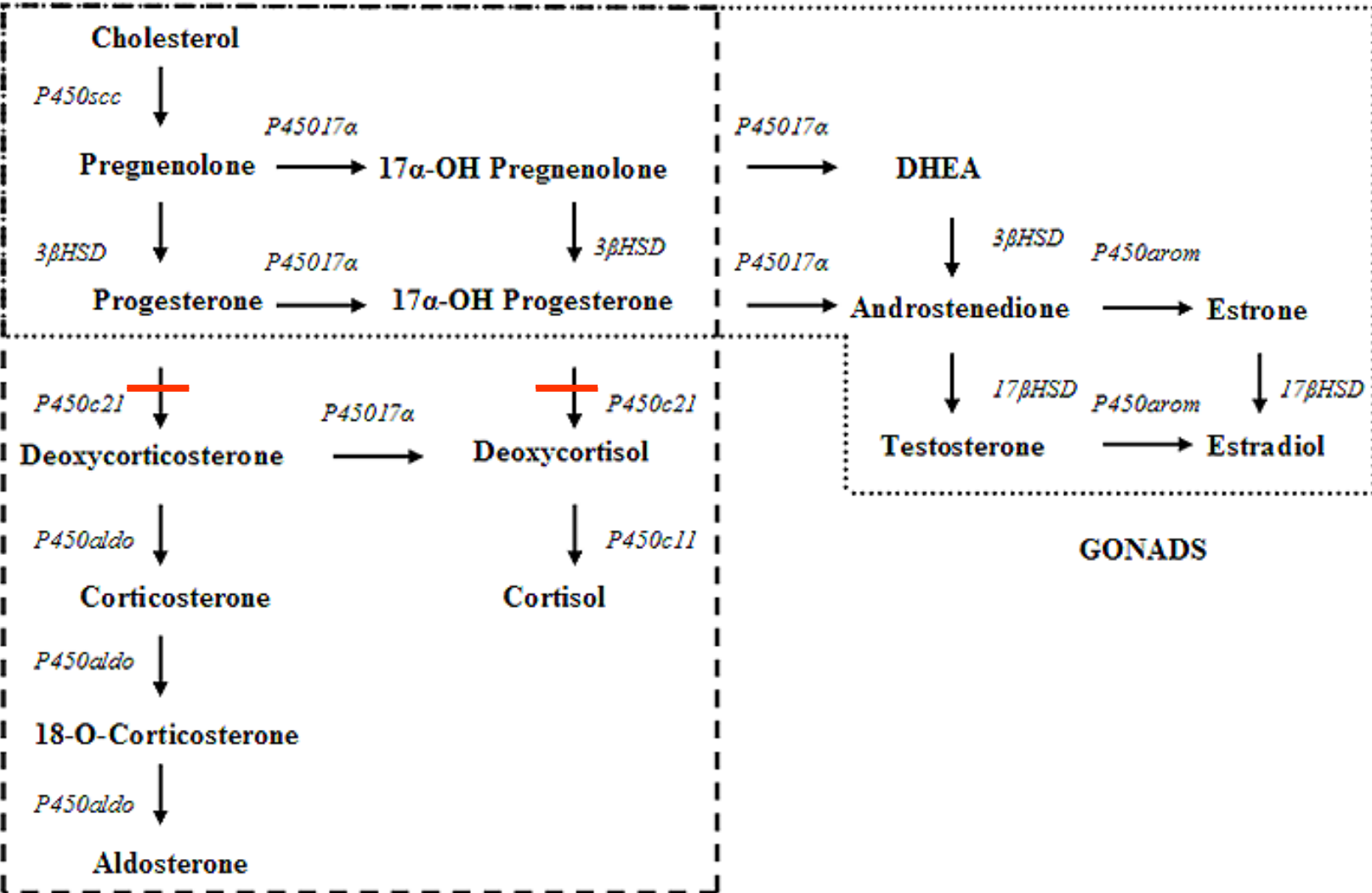


- CAH (kongenital binjurebarkhyperplasi)
- Kongenital hypoplasi av binjurarna
- Glukokortikoider till modern
- Binjureblödningar
- Sekundär till hypofysinsufficiens



CAH (kongenital binjurebarkshyperplasi)

- CAH - vanligaste orsak till binjurebarkssvikt och intersextillstånd hos nyfödda
- 21-hydroxylasdefekt vanligast
- kortikosteroider ↓, androgener ↑



ADRENAL CORTEX



- lindrigare fall - viss klitorisförstoring
- uttalade fall - kraftig virilisering hos flickor - "pojke" med hypospadi och utan palpabla testiklar kan vara flicka med 21-OHD
- med eller utan saltförlust
- neonatal screening - 17α -hydroxyprogesteron
- vårdprogram endokrinsektionens hemsida



Behandling

Svårt påverkad nyfödd med saltförlust

- Solu-Cortef, intravenöst
- Glukosinfusion med NaCl

Måttligt påverkad nyfödd

- Hydrokortison, per oralt
- T. Florinef
- Addex–Natriumklorid 0,23 g/ml (2 ml/kg/dag fördelat på 3–4 doser) per oralt



Hypofysinsufficiens

- traumatiska förlossningar
- medellinjedefekter, septo-optisk dysplasi, gomspalt
- isolerad eller multipel hormonbrist

Symtom

- hypoglykemi
- mikropenis hos pojkar
- kongenital hypotyreos

Lab.

- kortisol, ACTH, STH, TSH, fT4 och IGF-I



UPPSALA
UNIVERSITET

Behandling

- Hydrokortison vid ACTH-brist
- Levaxin[®] vid TSH-brist
- *OBS!* Ge hydrokortison innan start av Levaxin
- Tillväxthormon vid hypoglykemi

Kongenital hypothyreos

- 1:3 000 nyfödda
- psykomotorisk utvecklingsstörning
- viktigt med tidig behandling
- neonatal screening

Orsaker

- anläggningsdefekter
- enzymdefekter
- tyreostatika till modern
- maternella antikroppar mot TSH-receptorn
- TSH-brist (sällsynt)



UPPSALA
UNIVERSITET

Behandling

fullgångna, Levaxin, 50 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (12-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dygn}$)
dosjustering efter 14 dagar



Neonatal tyreotoxikos

- tyreotoxikos hos gravid kvinna
- TSH-receptorantikroppar (TRAK)



fetal/neonatal tyreotoxikos.

- kan uppstå efter tyreotoxikos flera år tidigare
- intrauterin fosterdöd
- neonatal mortalitet



Symtom

- fosterljud $>160/\text{min}$
- aktiv tyreotoxikos hos modern - omedelbara symtom
- tyreostatika till modern – symtom e. några dagar
- takykardi, takypné och motorisk oro
- ögonsymtom och struma

Behandling

- fetal tyreotoxikos - tyreostatika till kvinnan
- neonatal tyreotoxikos - Thacapzol + Levaxin



Abnorm könsdifferentiering (DSD)

- oklar könstillhörighet - svår situation för föräldrar o. vårdpersonal
- viktigt med klart besked om barnets kön

Handläggning

- omgående remiss till "intersex-team"
- fertilitet, könsidentifikation och sexuell funktion
- kirurgi så snart det går att utföra riskfritt ingrepp
- vårdprogram – sektionens hemsida



Utredning

- kromosombestämmning
- 21OHD (hos flicka) är vanlig orsak - S-17 α -hydroxyprogesteron, S-kortisol, S-testosteron, u-pregnantriol u-steroidhormonprofil
- ultraljudsundersökning av inre genitalia och binjurar
- cystovaginoskopi och MUC
- monogen sjukdom? - mutationsanalys
(t.ex. CAH, androgenokänslighet och 5 α -reduktasbrist)



Vad växer fostret av?



- Syrgas
- Energi: glukos, amino syror, (fett)
- Fetalt blod glukos ~75 % of moderns nivå
- Tidig graviditet – moderns fett depåer ↑
- Sen graviditet – insulin resistens - ökad glukosproduktion (16-20%) och lipolys (80-90%)

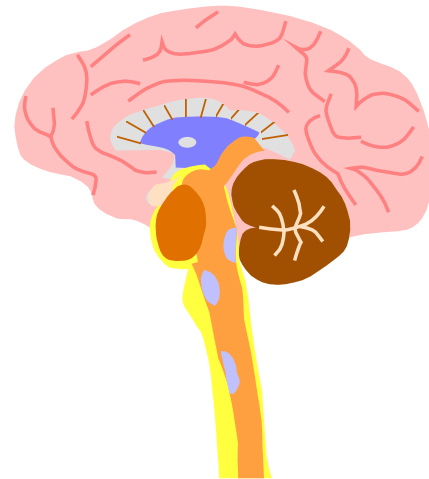
Vid födelsen

Den kontinuerliga "infusionen" av glukos och aminosyror via navelsträngen upphör

Nyfödd måste producera glukos främst för hjärnan

Leverns glykogenförråd räcker 10-12 timmar

Glukoneogenes från alanin, glycerol, pyruvat och laktat

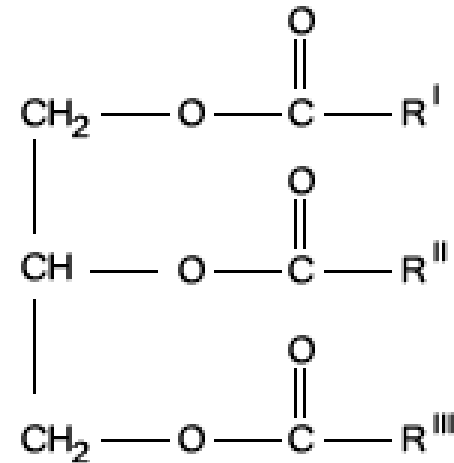
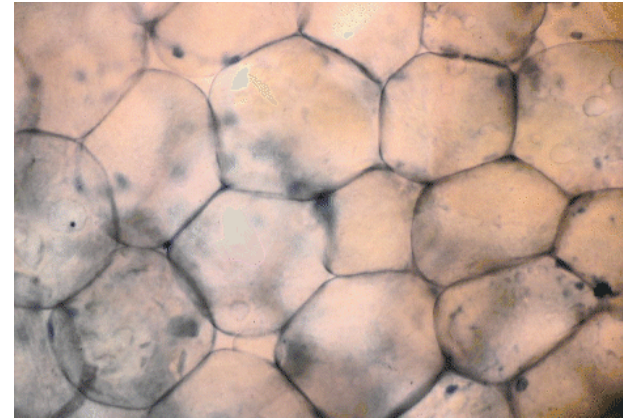




UPPSALA
UNIVERSITET

Fullgången nyfödd
depåfett
15% av vikten

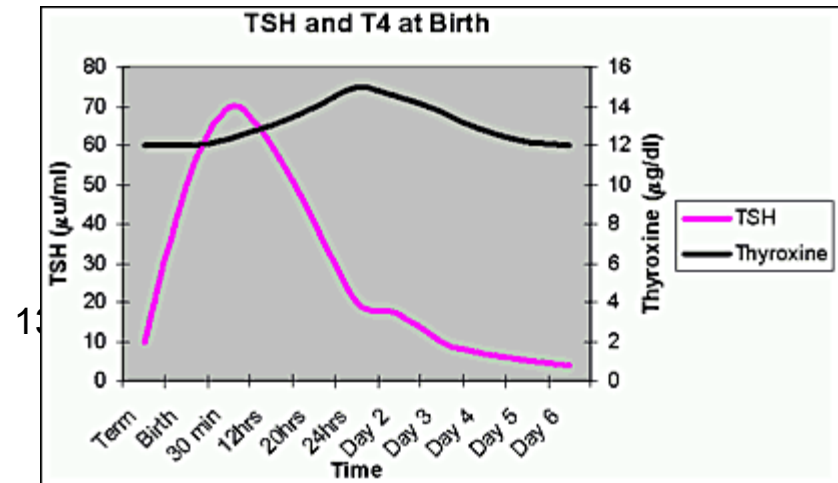
Lipolys

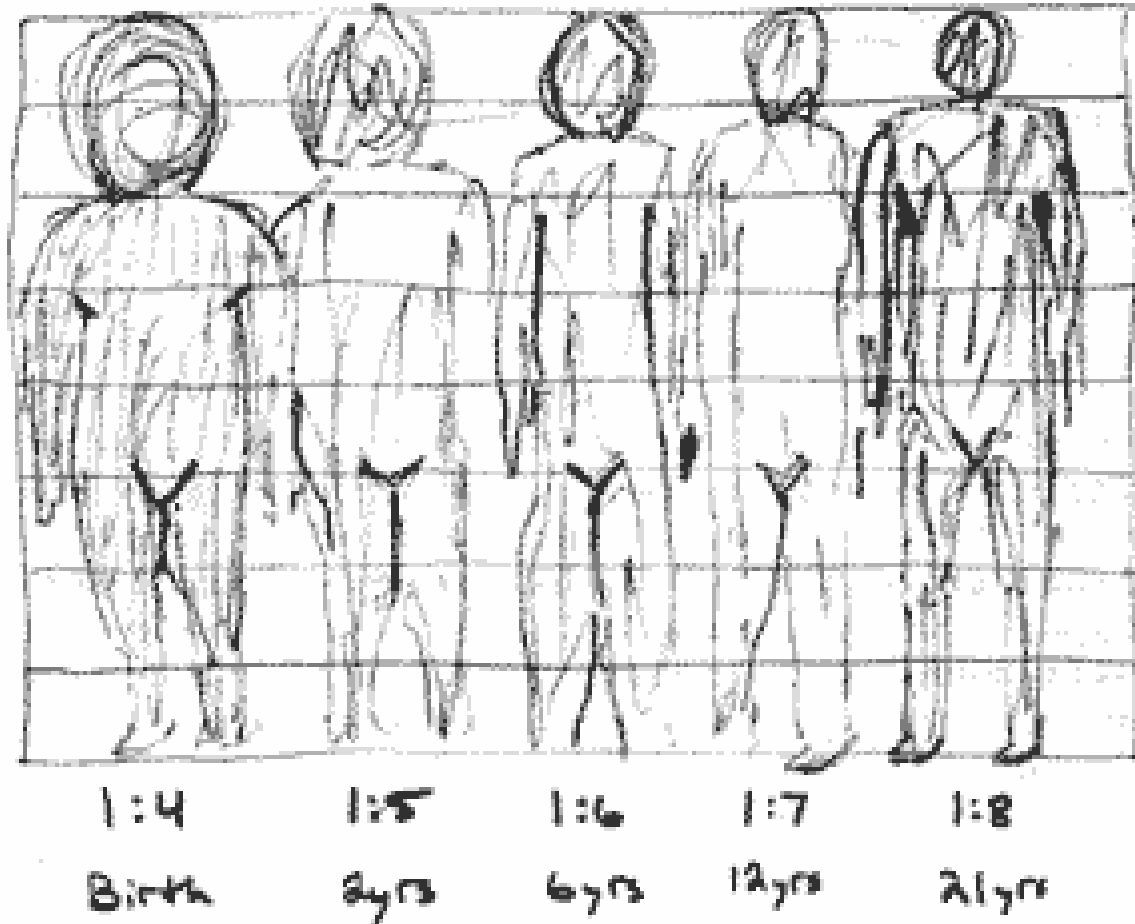


Vid födelsen



- Kvoten insulin/glukagon ↓ - stimulerar glukosproduktion
- TSH (tyreoidea stim. hormon) stimulerar lipolys
- Katekolaminer
- Neonatal hypoglykemi





Hjärnan

Nyfödd ~ 10% av kroppsvikten

Vuxen ~ 2% av kroppsvikten



Hjärnans glukosutnyttjande från födelsen till vuxen ålder

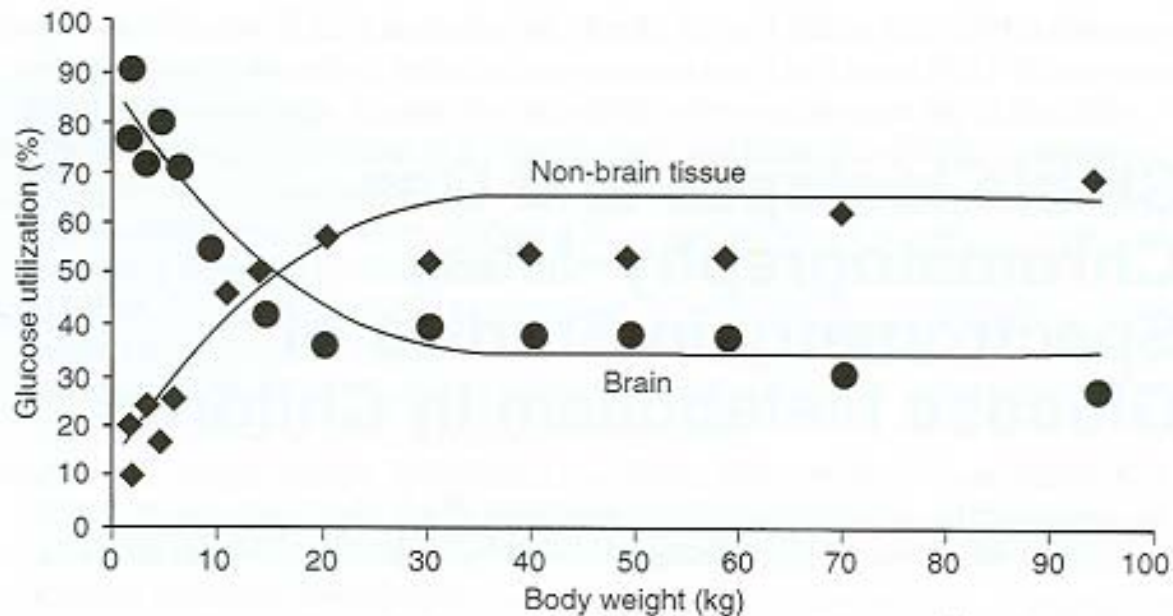


Fig. 8.1. Glucose utilization by the brain from the newborn period to adulthood (from *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 28, 663–694, 1999, with permission).



Metabola studier - metoder

- substrat koncentrationer i blod
- belastningar
- a-v differenser/ blodflöde i organ
- radioaktiva isotoper
- stabila isotoper ^2H (0.015%) ^{13}C (1.11%)
 ^{15}N (0.37%) ^{18}O (0.20%)



UPPSALA
UNIVERSITET

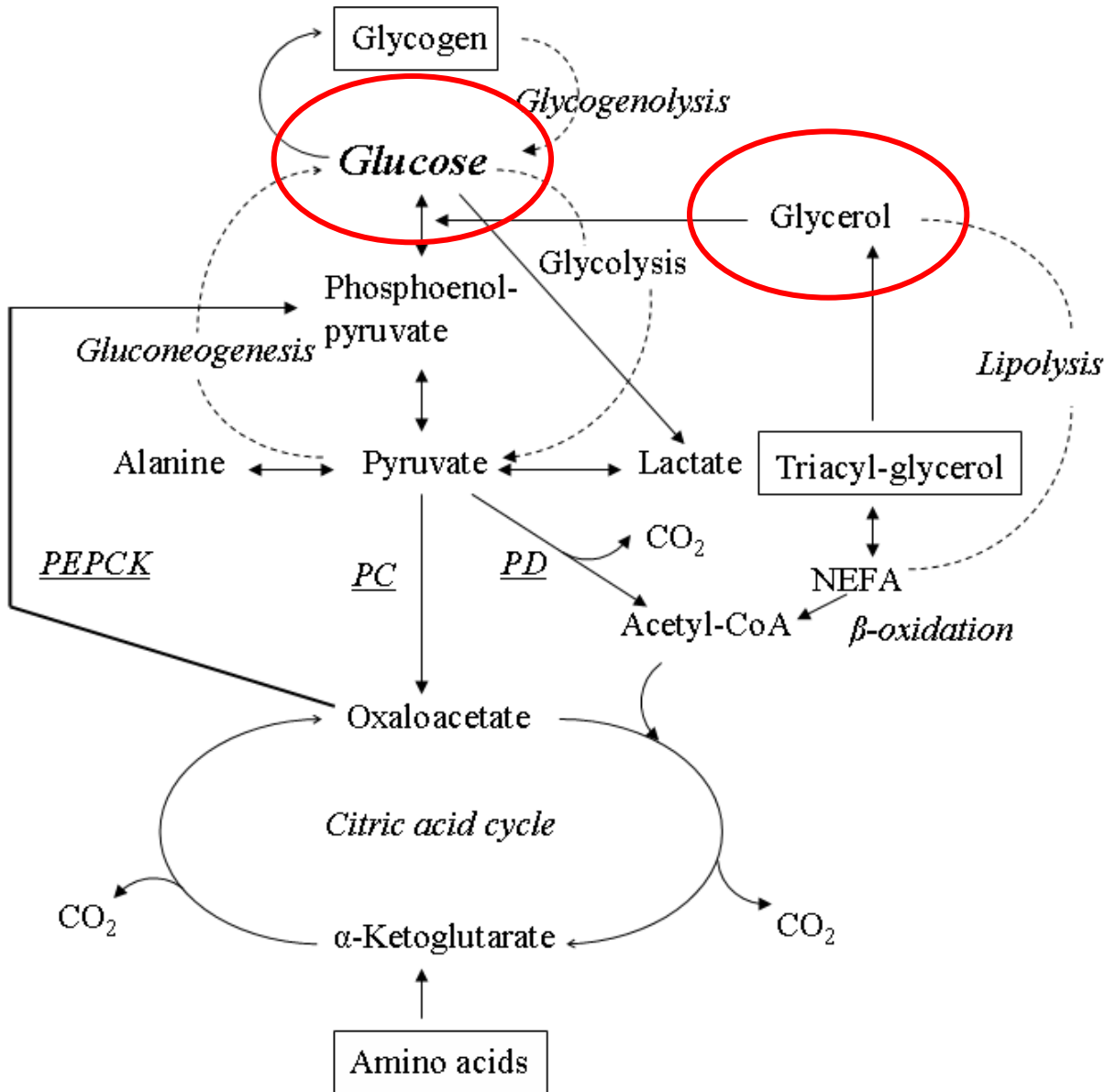
Stabil isotop teknik

- etiskt acceptabelt - nyfödda
- högkänslig metodik – små provmängder
- påverkar inte substratkinetik



Glukosproduktion och lipolys

UPPSALA
UNIVERSITET



[6,6- $^2\text{H}_2$]-glukos
[U- ^{13}C]-glukos
[2- ^{13}C]-glycerol
[$^2\text{H}_5$]-glycerol



Glucose production in extremely immature newborn infants Pediatr. Res. 1993

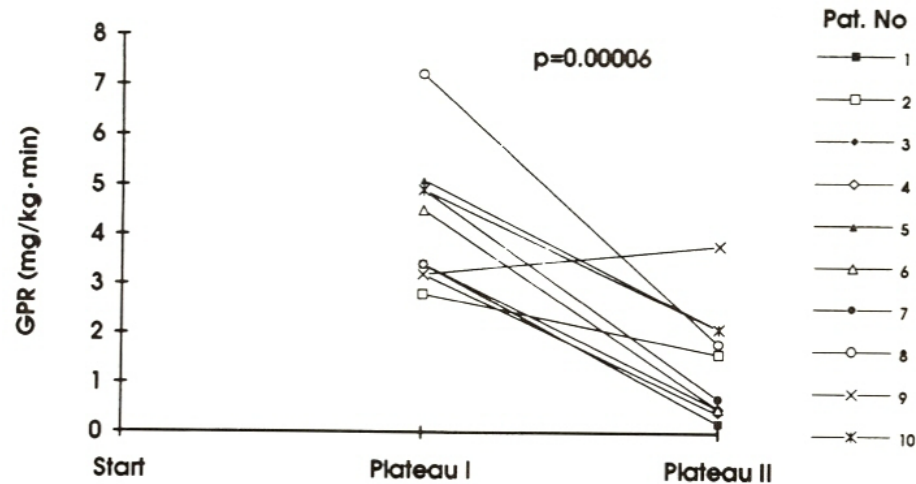
Extrapolering - 25 veckor och 800 g
teoretisk gräns för glukosproduktion



- 25 ± 0.4 gestationsveckor 772 ± 140 g
- Glukosproduktion 6.1 ± 1.5 mg/kg/min
(fullgångna 4.5 ± 0.6 mg/kg/min)
- Extremt prematurfödda – insulinresistens
i barndomen N Engl J Med. 2004

Very immature infants (≤ 30 wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production *Pediatr Res.* 1994

Neonatal hyperglykemi problem vid glukosinfusion





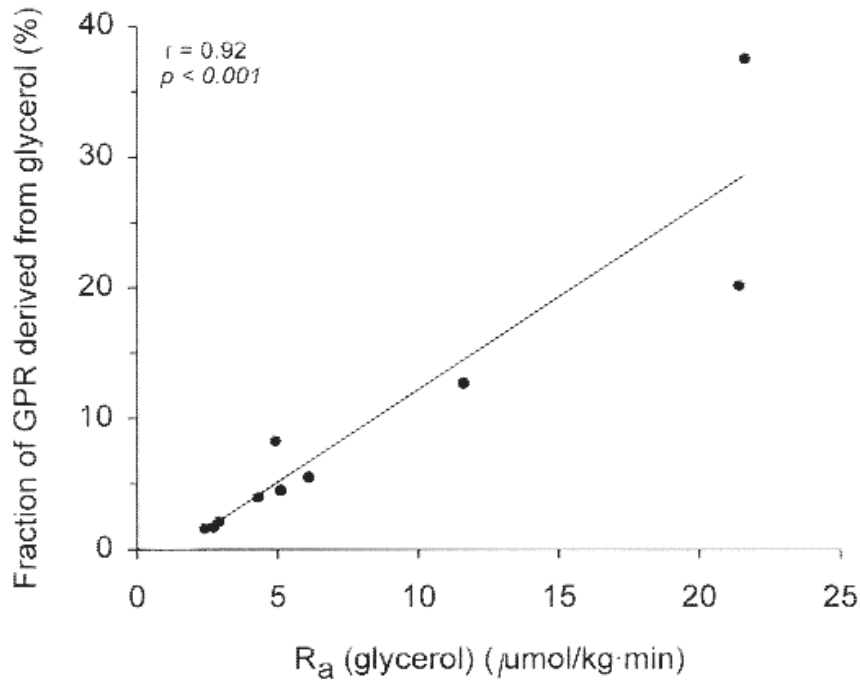
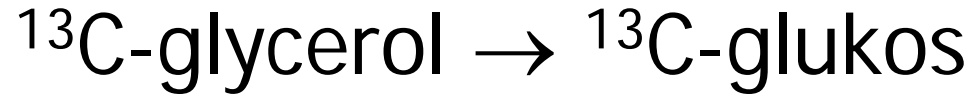
Extremely preterm infants (< 28 weeks) are capable of gluconeogenesis from glycerol on their first day of life Pediatr Res. 1996

- 24-27 veckor
- $\leq 2\%$ depåfett
- hög lipolys - median $\sim 5 \mu\text{mol/kg/min}$
(fullgången 8.7 ± 1.2)





Glukoneogenes



- 30 % av glycerol omvandlas till glukos
- lipolys understödjer glukoneogenes

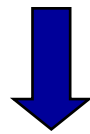
Pediatr Res. 1996





Attenuated hepatic glucose production but unimpaired lipolysis in newborn infants of mothers with diabetes Pediatr Res. 1997

- 4-8 h ålder
- sänkt glukosproduktion
- högt insulin
- oförändrad lipolysis trots högt insulin



skyddsmekanism



Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age

Pediatrics 2007

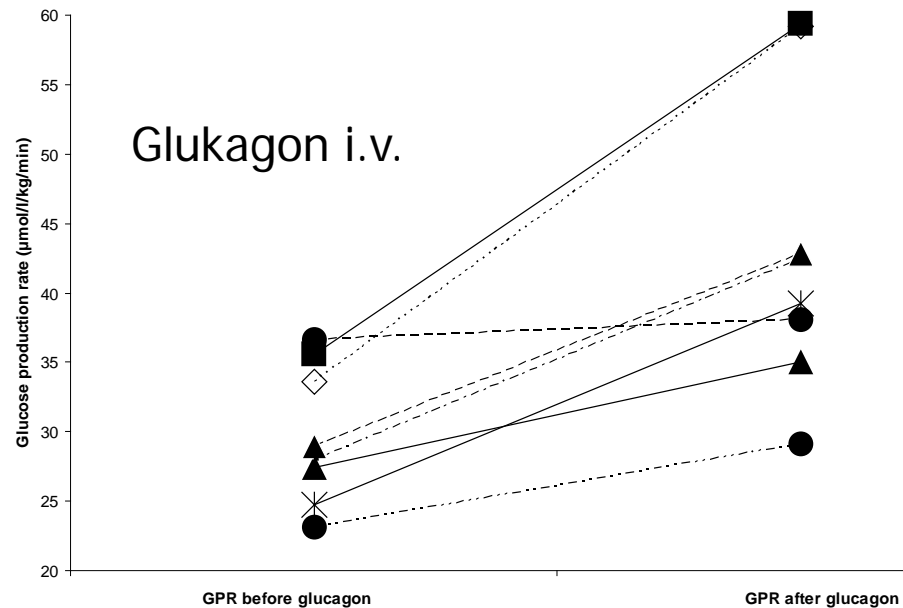
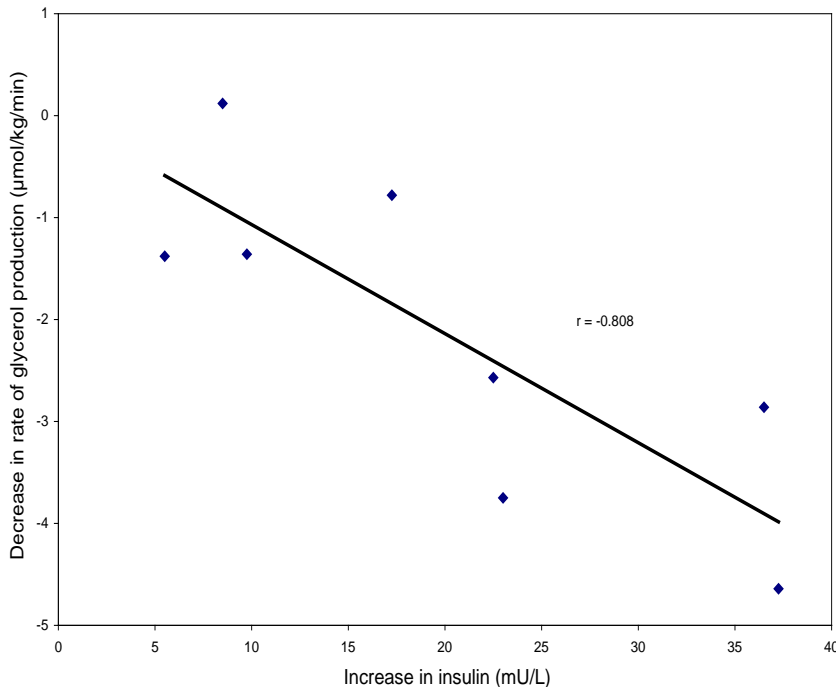


Hög lipolys

Insulinkänslighet ↓

Insulin reglerar

lipolys



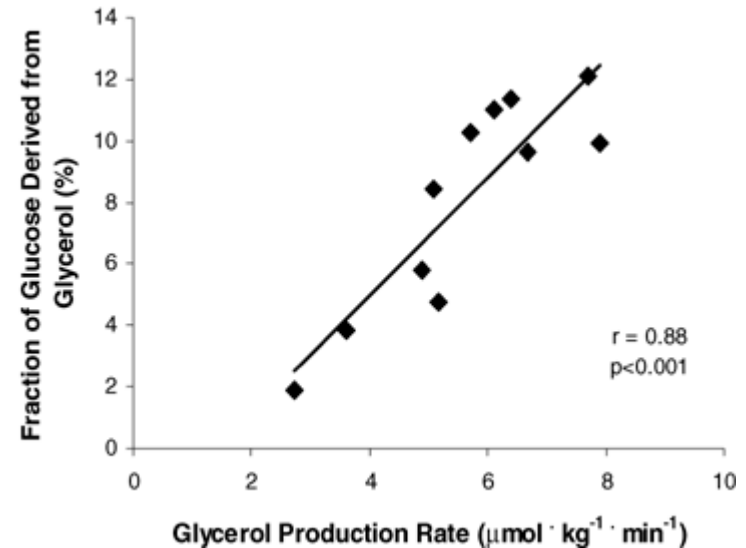
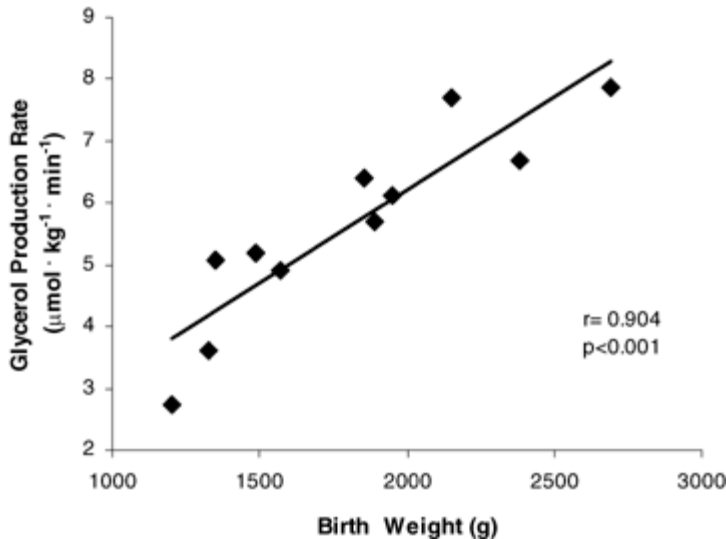


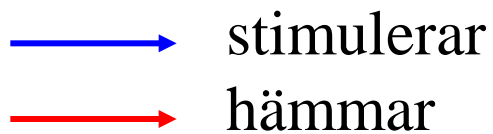
Energy substrate production in infants born small for gestational age Acta Paediatr. 2007

Låg glukosproduktion

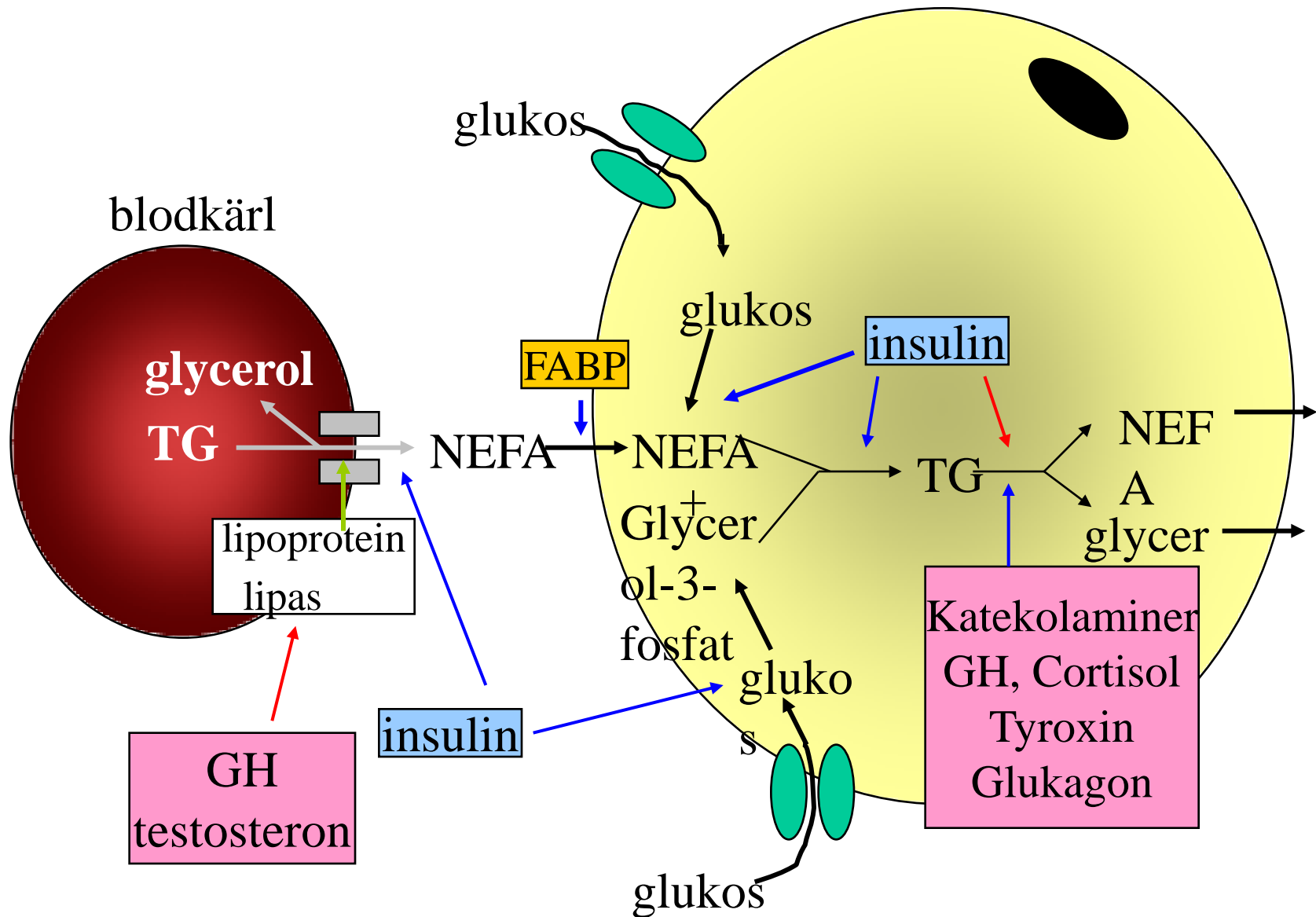


Låg lipolys - korrelerar mot vikt





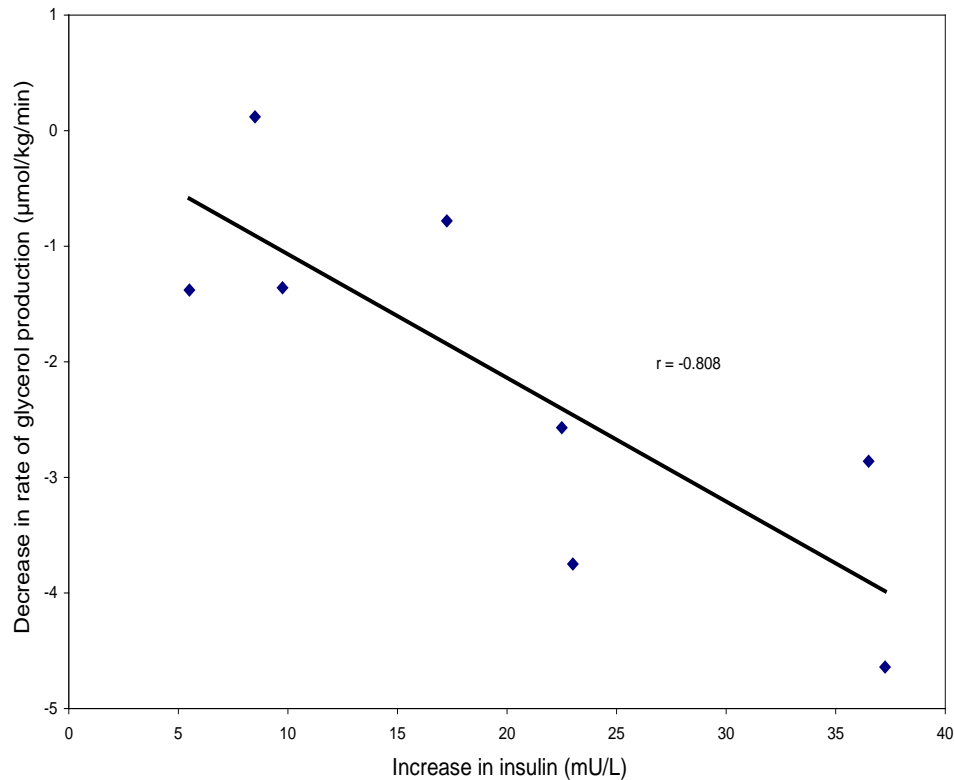
Fettcell





Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age

Pediatrics 2007



Hög lipolys

Insulinkänslighet ↓

Insulin reglerar
lipolys



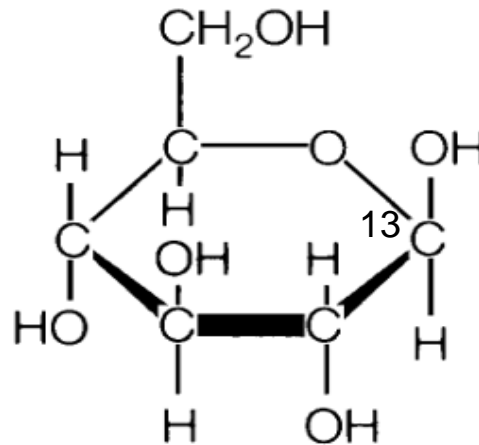
Neonatal ämnesomsättning



Stabil isotop studier

^2H (0,015%), ^{13}C (1,11%), ^{15}N (0,37%), ^{18}O (0,20%)

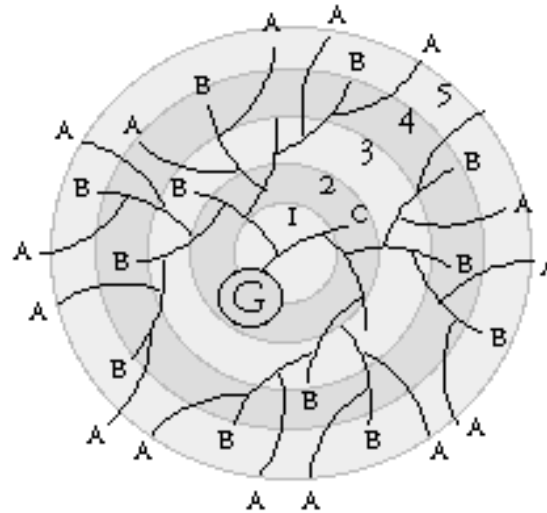
^{13}C -märkt glukos



MW 181

Glykogenolys

Spjälkning av leverns glykogen till glukosmolekyler



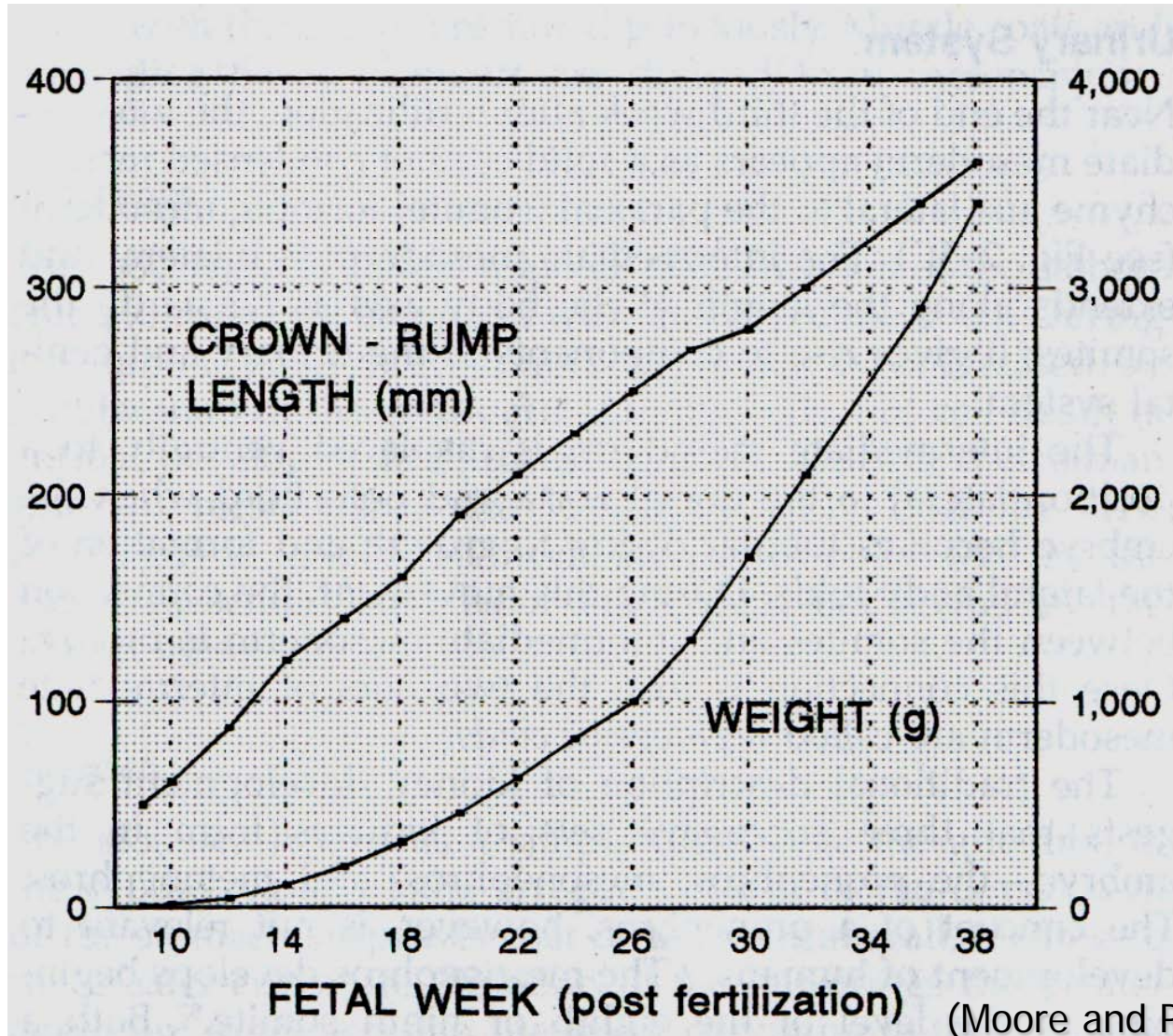
Glukoneogenes

Laktat → glukos ("gamla kolatomer")

Protein eller fett → glukos ("nya kolatomer")



Fostertillväxt



(Moore and Persaud, 1993)



Tillväxt

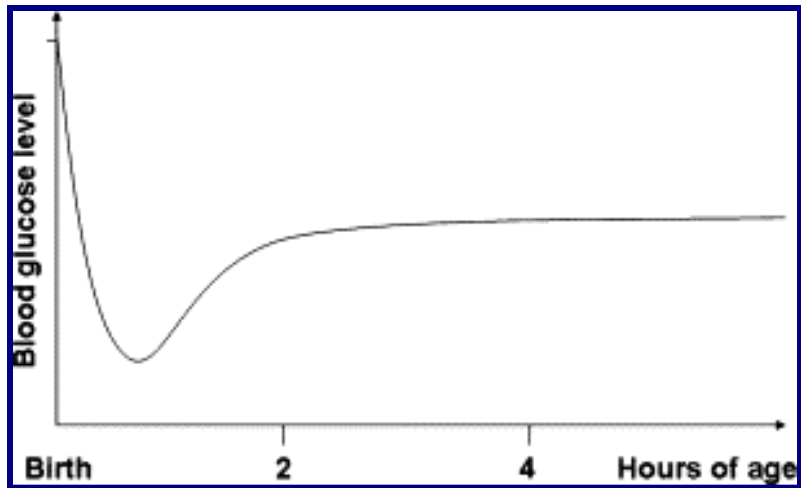
- Vikt från 300 g (ve 22) till 3500 g (ve 40)
- Hjärnans vikt ökar från 90 g (v22) till 600g (v40)



Metabolism



BIRTH



Health term newborn





UPPSALA
UNIVERSITET



(Fletcher 1998)

Samma graviditetslängd: 5500g, 770g



Definitioner



- SGA - small for gestational age ($< -2SD$)
- LGA - large for gestational age ($> 2SD$)



Intrauterin tillväxthämning (IUGR)

- Maternella faktorer
- Placentära faktorer
- Fetala faktorer
- Okänd orsak i många fall





UPPSALA
UNIVERSITET

Large for gestational age LGA

Genomsnittlig
födelsevikt har
ökat Surkan et. al. 2004

Andelen barn födda
LGA har ökat





Individer födda LGA har ökad risk för

- **Övervikt** Eriksson et al. 2001, Seidman et al. 1998
- **Prostatacancer** Eriksson et al. 2007
- **Bröstcancer** Innes et al. 2000
- **Kardiovaskulär sjukdom** Welin et al. 1994
- **Typ 1 och typ 2 diabetes** Dahlquist et al. 1996, Wei et al. 2003

Large for gestational age

- Kvinnor med övervikt – risk för hög födelsevikt
- Fostervikten beroende av glukosproduktionen
- Glukosproduktionen påverkas av insulinresistens
- Insulinresistens är kopplad till den gravida kvinnans fettmassa





UPPSALA
UNIVERSITET

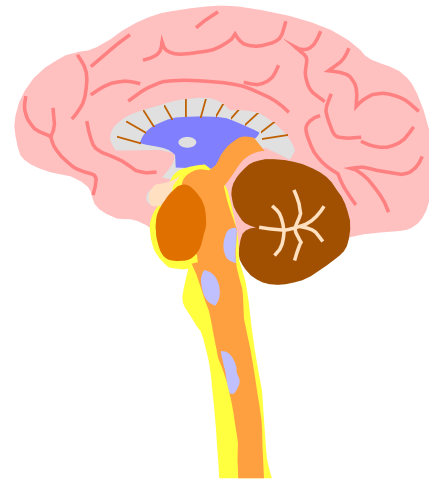
Vid födelsen

Den kontinuerliga "infusionen" av glukos och aminosyror via navelsträngen upphör

Nyfödd måste producera glukos främst för hjärnan

Leverns glykogenförråd räcker 10-12 timmar

Glukoneogenes från alanin, glycerol, pyruvat och laktat



- slöhet
- uppfödningssproblem
- undertemperatur
- bradykardi
- obstipation
- hest skrik
- stor tunga

Behandling

fullgångna, Levaxin, 50 µg/dag (12-15 µg/kg/dygn)
dosjustering efter 14 dagar



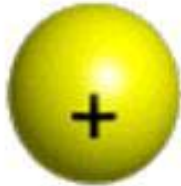
TACK!



UPPSALA
UNIVERSITET

The Nuclei of the Three Isotopes of Hydrogen

Protium



1 proton

Deuterium



1 proton
1 neutron

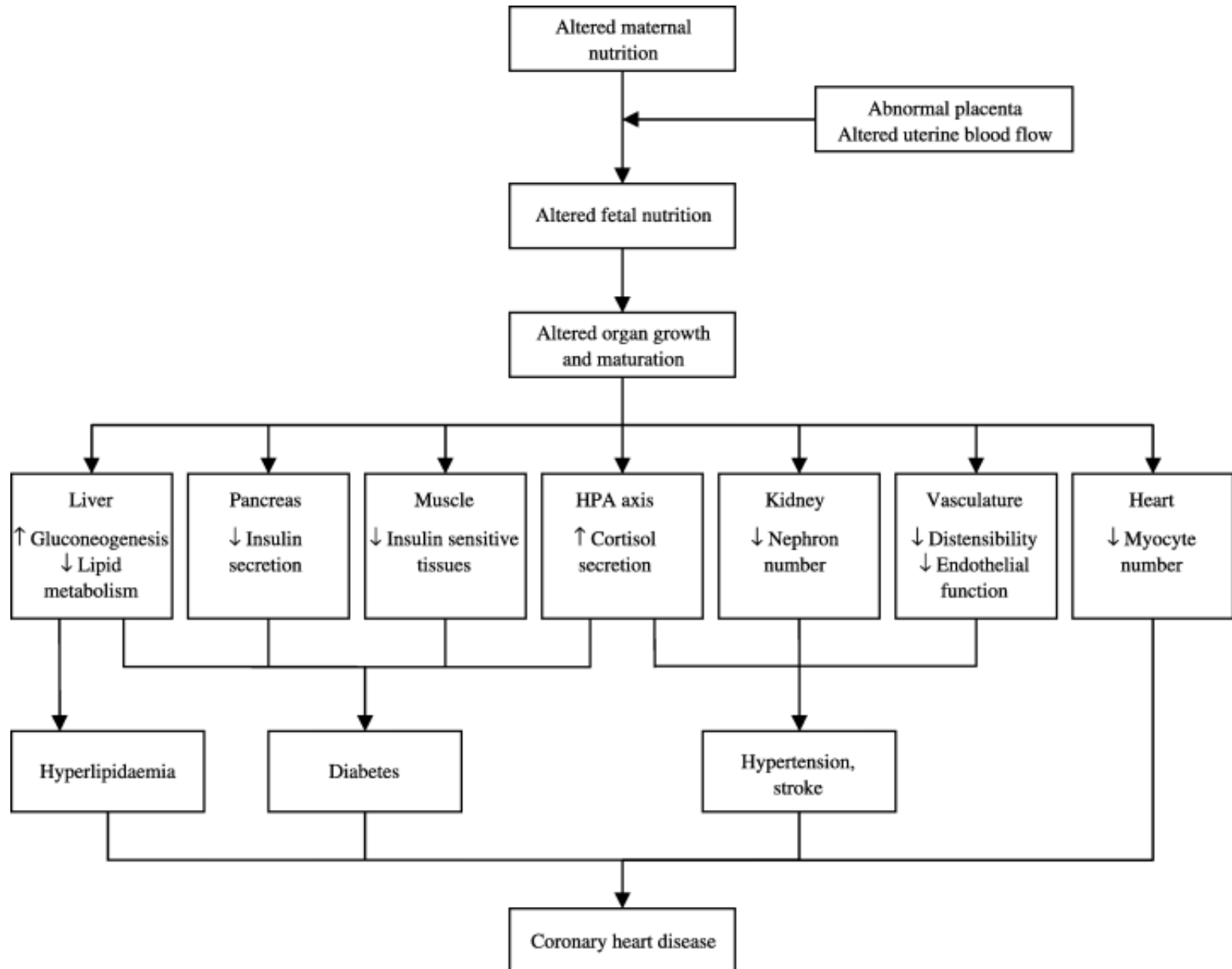
Tritium



1 proton
2 neutrons

Isotop utspädning – analys med
gas kromatografi-mass spektrometri

Foetal Origins of Adult Disease



Prenatal Glucose Metabolism and Insulin





Nyfödda till mödrar med diabetes

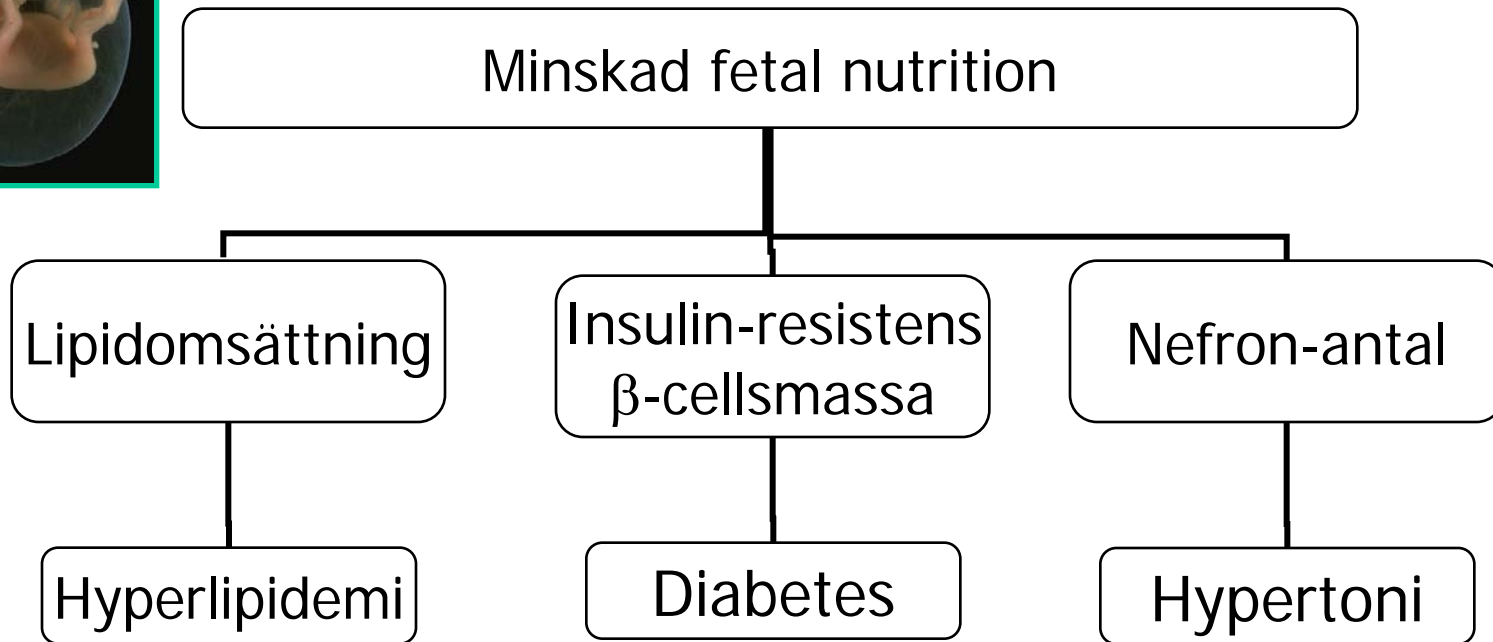
- hög födelsevikt
- hyperinsulinemi
- risk för hypoglykemi





Fetal Origins of Adult Disease

DJ Barker BMJ 1989



Metabola syndromet