

## N3 aanbeveling revisie 2021 Neonatale hyperglycemie

De aanbeveling werd in 2015 ontwikkeld en in 2021 gereviseerd door M van Stuijvenberg (UMCG) in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze herziene versie bevat aanvullingen en aanpassingen geaccordeerd in juni 2022.

NICU verpleegkundige(n): Thijmen Akkerman

### Doelgroep

Deze samenvatting is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de intensive care zorg voor pasgeborenen met hyperglycemie.

### Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

## Samenvatting

Diagnostiek:

bepaal glucose (bloedglucose of glucostick urine) in de eerste drie dagen eenmaal per dag bij:

- geboortegewicht < 1000 gram of een zwangerschapsduur < 28 weken bij parenterale voeding
- sepsis, asfyxie, of postoperatief of bij corticosteroïden-gebruik

Therapie:

- voorkom ontstaan van dehydratie bij een geassocieerde polyurie
- behandel de vermoedelijke onderliggende oorzaak
- verlaag de parenterale koolhydraat inname:

| <b>Totale koolhydraatinname in mg/kg/min</b>           | Premature neonaten                     | A terme neonaten                         |
|--|--|--|
| Normaal onderhoud na de geboorte                       | 4 – 8                                  | 2.5 – 5                                  |
| Normaal onderhoud aantal dagen na de geboorte          | streef naar 8 – 10<br>(min 4 – max 12) | Streef naar 5 – 10<br>(min 2.5 – max 12) |
| Range inname ten tijde van hyperglycemie               | min 4 – max 8                          | min 2.5 – max 5                          |
| Minimale inname ten tijde van behandeling met insuline | 4                                      | 3  |

- start eventueel met toediening van insuline bij persisteren van hyperglycemie boven 12 mmol/l, startdosering insuline 0,01 – 0.02 EH/kg/uur als continu infuus. *Prime* het infuussysteem.

Controleer het bloedglucose in de eerste fase ieder uur tot stabilisatie, daarna elke 3 – 6 uur.

Controleer het kalium iedere 6 uur en na stabilisatie eenmaal daags. Titreer insuline op de glucosewaarde met initiële streefwaarde glucose van niet lager dan 8 mmol/l. Pas insuline toediening en koolhydraatname aan:

| Glucose in mmol/l | Koolhydraat intake   | Insuline toediening  |
|-------------------|--|--|
| < 2,7 mmol/l      | Bolus 0,25 g/kg (= 2,5 ml/kg gluc 10%)<br>Onderhoud 2 mg/kg/min verhogen | staken   |
| 2,7 - 4,0 mmol/l  | Koolhydraat intake handhaven   | staken   |
| 4 - 8 mmol/l      | Koolhydraat intake handhaven   | Onveranderd,<br>Als 24 uur stabiel: verlagen met stappen 0,01 IE/kg/uur, i.p. à 12 uur |
| > 8               | Koolhydraat intake handhaven   | Verhogen met stappen 0,01 IE/kg/uur  |

Controleer de glucoseconcentratie 1 uur na elke wijziging in koolhydraatname of insulinedosering.

Controleer de infusen bij onverwachte hypo- of hyperglycemie. **De trend is belangrijker dan de absolute glucose waarde.** Het voorkomen van een hypoglycemie heeft de prioriteit.

## Afkortingen

ELBW extremely low birth weight

IE international eenheden

NEC necrotiserende enterocolitis

PE pre-eclampsie

ROP retinopathie van de prematuur

## Neonatale hyperglycemie

### A. Definitie

Hyperglycemie wordt gedefinieerd als een volbloed-glucoseconcentratie van  $> 8,0$  mmol/l (NVK werkboek Voeding, Bottino 2011). Bepalingen in plasma geven een 15% hogere waarde dan bepalingen in vol bloed. In deze aanbeveling gaat het om volbloed-bepalingen zoals in alle bedside point of care bepalingen. Het praktische advies is om bij dezelfde patiënt gebruik te maken van dezelfde methode.

### B. Epidemiologie

Hyperglycemie komt bij gezonde vldrugen pasgeborenen weinig voor. Bij te vroeg geboren kinderen of bij kinderen met een te laag geboortegewicht ligt de prevalentie veel hoger: 50-60% van alle ELBW kinderen heeft bij dagelijks meten een hyperglycemie als hier gedefinieerd (Hays 2006).

Hyperglycemie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verminderde perifere insulinegevoeligheid of inadequate verminderde insulinesecretie. Hierdoor daalt het insulinegedieerde glucosetransport. Ook is er vaak onvoldoende remming van de endogene glucoseproductie door de lever. Als er te weinig eiwit (aminozuren) wordt gegeven is de toename van eiwitafbraak een prikkel voor de lever om extra glucose te produceren. Een complicerende factor hierbij is soms een te sterke endocriene contraregulatie (waardoor de gluconeogenese en glycogenolyse gestimuleerd worden).

### C. Oorzaken en risicofactoren

- Parenterale glucosetoediening
- Abnormale respons op glucosebelasting (o.a. bij SGA en/of prematuur geboren kind)
- Asfyxie
- Sepsis
- Postoperatief (stress)
- Interventies op de afdeling (intubatie, inbrengen centrale lijn)(stress)
- Toediening corticosteroïden
- Intravasculaire ondervulling

Er is een associatie van hypofosfatemie en hyperglycemie, met name bij groeivertraging en maternale PE. Uiteraard moet bij een hypofosfatemie het fosfaat worden gesuppleerd maar het is niet bewezen dat correctie van het fosfaat ook helpt bij het normaliseren van het glucose. Een zeldzame oorzaak van hyperglycemie is neonatale diabetes mellitus, waarbij genetische diagnostiek nodig is om de diagnose te stellen (Craig 2009). Details over diagnostiek en behandeling van dit ziektebeeld vallen buiten het bestek van deze aanbeveling.

### D. Symptomen en mogelijke gevolgen van hyperglycemie

Hyperglycemie kan gepaard gaan met glucosurie en osmotische diurese, met het risico op dehydratie, verstoringen in de plasma-osmolaliteit, en elektrolytverliezen. Daarom is het van belang om de diurese goed te monitoren. Overigens kan glucosurie ook optreden bij een normaal glucose ten gevolge van een nog niet goed functionerende proximale tubulus ten gevolge van de prematuriteit. Bij een goede tubulusfunctie kan er soms ook juist nauwelijks glucosurie zijn terwijl er wel een hyperglycemie bestaat (Wilkins BH 1992).

Hyperglycemie speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van intracraniële bloeding, infecties, retinopathie (ROP), necrotiserende enterocolitis (NEC), en overlijden. De associatie wordt sterker wanneer de hyperglycemie langer aanhoudt (Hays 2006). De onderbouwing voor hyperglycemie als oorzakelijke factor van deze uitkomsten (en ook de onderbouwing van een gunstig effect op deze uitkomsten van behandeling van hyperglycemie) ontbreekt.

### **E. Diagnostiek**

Bij te vroeg geboren kinderen met geboortegewicht < 1000 gram of een zwangerschapsduur < 28 weken) wordt in de eerste fase van parenterale voeding (de eerste drie dagen) eenmaal per dag een bloedglucose of een glucostick gedaan.

Bij kinderen met een sepsis, asfyxie, of postoperatief of bij corticosteroiden-gebruik wordt de eerste drie dagen eenmaal per dag een bloedglucose of een glucostick gedaan.

Afhankelijk van de klinische conditie van het kind kunnen deze controles worden aangepast.

De keuze voor een bloedglucose of een glucostick kan lokaal worden gemaakt.

### **F. Indicaties voor behandeling**

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing dat behandeling van hyperglycemie met insuline de uitkomst van de patiënt verbetert. De betekenis van een met hyperglycemie gepaard gaande glucosurie als indicatie voor interventie is eveneens onduidelijk. Wel moet bij een geassocieerde polyurie worden voorkomen dat er dehydratie ontstaat. Bij hyperglycemie staat de behandeling van de vermoedelijke onderliggende oorzaak (stress, sepsis) op de voorgrond.

### **G. Verlaging glucose infusie**

Bij hyperglycemie kan de parenterale koolhydraat inname verlaagd worden waarbij de volgende adviezen gelden:

| <b>Totale koolhydraatinname in mg/kg/min</b>           | Premature neonaten                     | A terme neonaten                         |
|--|--|--|
| Normaal onderhoud na de geboorte                       | 4 – 8                                  | 2.5 – 5                                  |
| Normaal onderhoud aantal dagen na de geboorte          | streef naar 8 – 10<br>(min 4 – max 12) | Streef naar 5 – 10<br>(min 2.5 – max 12) |
| Range inname ten tijde van hyperglycemie               | min 4 – max 8                          | min 2.5 – max 5                          |
| Minimale inname ten tijde van behandeling met insuline | 4                                      | 3  |

Deze adviezen beogen in de energiebehoefte te voorzien, met een zo klein mogelijk risico op een overmaat aan parenterale glucosetoediening, waarbij rekening wordt gehouden met het ziekteproces (mate van ziekzijn en fase van ziekzijn) van de patiënt. Het advies om in de glucosebehoefte te voorzien met een enterale en/of parenterale koolhydratentoediening van minimaal 6 mg/kg/min is om die reden verlaten.

Infusen, voeding en hoeveelheid koolhydraten per 100 ml:

|                        |   |
|------------------------|---|
| Neo-aminomix           | 10 gram (glucose) per 100 ml                      |
| Nutrilon Standaard 1   | 7,2 gram (glucose / lactose) per 100 ml           |
| Nutrilon Nenatal Start | 6.2 gram (glucose / lactose / maltose) per 100 ml |

Denk ook aan medicatie infusen (meestal in gluc 5%), moedermelk geschat op 6.7 gram



gluc/100ml.

Stop (een kleine hoeveelheid) enterale voeding niet. Enterale voeding heeft een gunstige invloed op de glucosetolerantie. Zorg voor voldoende inname van aminozuren, vet, en andere nutriënten.

#### H. Toediening van insuline

Om na te gaan of er nieuwe evidence (sinds 2016) over insulinetherapie is worden twee PICO's uitgezocht, namelijk (1) algemeen op mortaliteit en (2) specifiek op ROP. Zie Bijlage 1. Wij zien voor deze revisie geen redenen om op grond van de literatuur de adviezen wat betreft de toediening van insuline bij hyperglycemie aan te passen.

Het geven van insuline verhoogt het risico op hypoglycemie en het is niet bekend of behandeling van hyperglycemie de aan hyperglycemie geassocieerde morbiditeit en mortaliteit verlaagt. Consensus over de exacte afkapwaarde en de duur van de hyperglycemie die nog geaccepteerd mag worden voor start insuline is er niet, omdat de redenen voor de hyperglycemie en de patiëntkarakteristieken zo divers zijn.

Hoewel de ESPGHAN (op basis van consensus) adviseert te starten bij een glucosewaarde die herhaaldelijk > 10 mmol/l is, blijft het advies in deze aanbeveling om bij persisteren van hyperglycemie boven 12 mmol/l insuline behandeling te overwegen, afhankelijk van de klinische conditie van het kind. Dit meer terughoudende beleid is vanwege de (goed onderbouwde) kans op hypoglycemie.

Overwegingen die meewegen bij de beslissing om te starten met insuline zijn:

- het te verwachten beloop: op korte termijn self limiting of niet
- ernst en behandelbaarheid polyurie
- is oorzaak van hyperglycemie te behandelen (bv. infectie)
- ingeschatte risico op ontstaan hypoglycemie
- andere beïnvloedende factoren al geoptimaliseerd (bv. voldoende aminozuren toegediend)

Belangrijke voorwaarde bij het toedienen van insuline is dat er een mogelijkheid is voor frequente glucosecontrole in verband met het risico op een hypoglycemie. Er is een (relatieve) indicatie voor een arteriële lijn; indien die mogelijkheid er niet is moet de beslissing om insulinebehandeling te starten worden heroverwogen.

### **I. Praktische aspecten van insulinetherapie**

Advies startdoserings insuline 0,01 – 0,02 IE/kg/uur als continu infuus.

Controle van de bloedglucose in de eerste fase ieder uur tot stabilisatie, daarna elke 3 – 6 uur.

Kalium: iedere 6 uur controle van het kalium en na stabilisatie eenmaal daags in verband met het risico op een hypokaliëmie.

De insuline wordt getitreerd op de bloed glucosewaarde waarbij initieel een streefwaarde kan worden aangehouden van  $\geq 8$  mmol/l in verband met het risico op hypoglycemie.

Er is geen onderbouwing voor een maximale insulinedosis.

Vanwege diversiteit en gebrek aan onderbouwing is geen advies te geven over welke insuline oplossing te gebruiken. Hierover kan men lokaal beslissen.

Op grond van recente internationale adviezen wordt het streven naar een minimale koolhydraat inname van 8 – 10 mg/kg/min wanneer gestart wordt met insuline verlaten.

De bestaande inname kan gehandhaafd blijven.

Insuline wordt meestal via een zij-infuus toegediend, toegevoegd aan glucose 5%, 10% of NaCl 0,9%. Insuline mag ook worden toegevoegd aan parenterale voeding.

De infuuspomp moet tot continue vloeistofafgifte in staat zijn.

Vanwege het plakken van insuline aan de infuuswand is het advies om (bij lage loopsnelheden of bij lage concentraties zoals op een neonatale IC) het infuussysteem te *primen*.

Praktisch: na het klaarmaken van de insuline-oplossing (door de apotheek of op de afdeling zelf) wordt het infuussysteem met de insuline-oplossing gevuld en daarna gedurende 30 minuten op een steriel veld gelegd. Daarna wordt het systeem doorgespoeld met 2 - 5 ml (afhankelijk van het volume van het systeem) van de insuline-oplossing. Daarna wordt het bij de patiënt aangesloten en wordt de infusie gestart volgens afspraak.

Plakken van insuline aan de infuuswand

Er is voldoende (in-vitro) evidence dat insuline aan de infuuswand plakt. Nadeel daarvan is dat de juiste insuline-afgifte vertraagd wordt (tot enkele uren). Bij lage loopsnelheden en lage concentraties is dit een probleem. Als in de tussentijd de dosering is opgehoogd kan er een onverwacht sterke daling van de bloedglucose optreden. Mogelijke interventies hierop zijn (1) het *primen* van het infuus. Bij *primen* wordt het systeem doorgespoeld met een insuline-oplossing (met dezelfde sterkte waarmee begonnen wordt) voordat het infuus aan de patiënt wordt aangesloten; (2) het toevoegen van albumine 1% aan het insuline-infuus.

Wij hebben een 3<sup>e</sup> PICO uitgezocht. De uitkomst was 'juiste insuline-afgifte' (zie Bijlage 4). Er zijn 6 studies gevonden, alle 6 in-vitro, waarvan 1 gedeeltelijk in-vivo bij neonaten. De bevindingen: met *primen* wordt eerder een juiste insulineafgifte bereikt dan zonder *primen*. Met toevoegen van albumine wordt ook eerder een juiste insulineafgifte bereikt dan zonder

albumine. De combinatie van *primen* en albumine toevoegen is niet onderzocht. Nadeel van *primen* is dat het *primen* zelf ook tijd kost (ongeveer een uur), maar dit weegt niet op tegen het voordeel van minder kans op hypoglycemie. Nadeel van albumine is dat het een humaan product is. De laatste jaren komen er steeds meer aanwijzingen dat toediening van bloedproducten (trombocyten en erythrocyten) ongunstige effecten kan hebben. Hoewel dit voor albumine (nog) niet geldt wordt ook hier terughoudendheid geadviseerd. Daarom geldt dat als *primen* een vergelijkbaar in-vitro voordeel heeft van een juiste insuline-afgifte als albumine, dat het *primen* de voorkeur heeft. Het is overigens niet bewezen dat het *primen* leidt tot een klinisch betere behandeling (snellere normalisering van het glucose en minder hypoglycemie).

Vanuit de apotheek wordt als aanvulling geadviseerd om geen lijn- en infuusmateriaal te gebruiken dat van PVC is gemaakt. Het verschijnsel dat insuline dat aan de wand plakt treedt sterker op bij PVC vergeleken bijvoorbeeld met polyethyleen.

## Dosisaanpassingen

| Glucose in mmol/l | Koolhydraat intake   | Insuline toediening  |
|-------------------|--|--|
| < 2,7 mmol/l      | Bolus 0,25 g/kg (= 2,5 ml/kg gluc 10%)<br>Onderhoud 2 mg/kg/min verhogen | staken   |
| 2,7 - 4,0 mmol/l  | Koolhydraat intake handhaven   | staken   |
| 4 - 8 mmol/l      | Koolhydraat intake handhaven   | Onveranderd,<br>Als 24 uur stabiel: verlagen met stappen 0,01 IE/kg/uur, i.p. à 12 uur |
| > 8 mmol/l        | Koolhydraat intake handhaven   | Verhogen met stappen 0,01 IE/kg/uur  |

Controleer de glucoseconcentratie 1 uur na elke wijziging in koolhydraatinname of insulinedosering.

Controleer de infusen bij onverwachte hypo- of hyperglycemie.

**De trend is belangrijker dan de absolute glucose waarde.** Op grond van de trend kan zeker worden afgeweken van dit dosisaanpassingsschema. Hierbij heeft het voorkomen van een hypoglycemie de prioriteit.

## Referenties

1. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;10: DOI:10.1002/14651858.CD007453.pub3.
2. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;1188:1811-1818.
3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10(suppl 12):3-12.
4. Werkboek enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen. Sectie Neonatologie NVK, 2012
5. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010;157:715-719.
6. [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl)
7. Zamir J et al. Hyperglycemia in extremely preterm infants – insulin treatment, mortality and nutrient intakes. *J Pediatr* 2018;200:104-110.
8. Tottman AC et al. Long-term outcomes of hyperglycemic preterm infants randomized to tight glyceemic control. *J Pediatr* 2018;193:68-75.
9. Alsweiler JM et al. Tight glyceemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129:639-647.
10. Stensvold HJ et al. Strictly controlled glucose infusion rates are associated with a reduced risk of hyperglycemia in extremely low birth weight preterm infants. *Acta Paediatr* 2018;107:442-449.

11. Lee JH. Insulin, hyperglycemia, and severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2016;33:393-400.
12. Kermovant-Duchemin E et al. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: a cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003477
13. Hewson M et al. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health* 2000;36:216-220.
14. Rath CP et al. Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;0:F1-F12
15. Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 4. Glucose excretion. *Arch Dis Child* 1992;67:1162.
16. Goldberg PA et al. Waste not, want not': determining the optimal priming volume for intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:598-601
17. Zahid N et al. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:e11-3
18. Hewson MP et al. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health* 2000;36:216-220
19. Fuloria M et al. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998;102:1401-1406
20. Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, et al. Relationship of glucose concentration in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 187-92
21. Dreyfus L, Fischer Fumeaux CJ, Remontet L, Essomo Megnier Mbo Owono MC, Laborie S, Maucort-Boulch D, et al. Low phosphatemia in extremely low birth weight neonates: A risk factor for hyperglycemia? *Clin Nutr.* 2016;35(5):1059-65.

22. Al-Wassia H, Lyon AW, Rose SM, Sauve RS, Fenton TR. Hypophosphatemia is Prevalent among Preterm Infants Less than 1,500 Grams. *Am J Perinatol.* 2019;36(13):1412-9.
23. Ross JR, Finch C, Ebeling M, Taylor SN. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol.* 2013;33(9):717-20.
24. Paulsen ME, Brown SJ, Satrom KM, Scheurer JM, Ramel SE, Rao RB. Long-Term Outcomes after Early Neonatal Hyperglycemia in VLBW Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 2021;118(5):509-21.
25. Rath CP, Shivamallappa M, Muthusamy S, Rao SC, Patole S. Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2021.
26. Zamir I, Stoltz Sjöstrom E, Ahlsson F, Hansen-Pupp I, Serenius F, Domellof M. Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants. *Archives of disease in childhood.* 2021;106(5):460-6.
27. Slidsborg, C., Jensen, L. B., Rasmussen, S. C., Fledelius, H. C., Greisen, G., & Cour, M. (2018). Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 102(1), 14-18. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309187
28. Stensvold, H. J., Strommen, K., Lang, A. M., Abrahamsen, T. G., Steen, E. K., Pripp, A. H., & Ronnestad, A. E. (2015). Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*, 169(11), 1003-1010. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1667
29. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2337-43.



30. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Koglmeyer J, et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2021;73(2):274-89.

## Bijlage 1 Uitkomsten PICO 1 en 2

PICO 1: pasgeborene met hyperglycemie, insuline versus geen insuline, uitkomst mortaliteit.

Deze levert 44 studies op. De volgende studies werden uitgesloten: dierstudies, studies betreffende maternale diabetes, studies betreffende oudere kinderen (PICU) en studies betreffende insulinetoediening bij chirurgische ingrepen. Van de resterende 8 studies worden 5 uitgesloten: gaan over een ander onderwerp namelijk continue glucose registratie (n=3; waarvan een studie vervangen is door een iets latere studie met dezelfde data maar ook die studie wordt uitgesloten), systematische review over het effect van intraveneuze toediening van aminozuren en vet (n=1), en niet beschikbare 'non-systematic review' (n=1). Van een studie die de uitkomsten bij 2 jaar onderzoekt is de originele RCT uit 2012 alsnog geïncludeerd. Op grond van auteursnamen wordt later nog een studie gevonden die wel over hyperglycemie gaat maar waaruit niet kan worden afgeleid wat het effect is van insulinetherapie op mortaliteit. Op grond van de vier studies die overblijven kan geconcludeerd worden dat:

- er een associatie is van behandeling van hyperglycemie met insuline op verlaging van de mortaliteit. Het is onduidelijk of hier een causaal verband bestaat.
- er door de behandeling met insuline een toename is van het risico op hypoglycemie en daarmee ook een toename op het risico op een slechtere neurologische uitkomst op termijn.
- er *misschien* een gunstig effect is van zeer strikte handhaving van glucosewaarden namelijk minder insuline nodig en lagere mortaliteit (slechte kwaliteit studie, risico bias).

PICO 2: pasgeborene met hyperglycemie, insuline versus geen insuline, uitkomst ernstige ROP.

Deze zoektocht levert 7 studies op. Na uitsluiting van dierstudies (n=2) en studies over diabetes mellitus (n=2) blijven 3 studies over. Een studie wordt uitgesloten omdat dit een systematische

review is over de intraveneuze toediening van aminozuren en vet. Op grond van auteursnamen wordt later nog een studies gevonden die wel over hyperglycemie gaat maar waaruit niet kan worden afgeleid wat het effect is van insulinetherapie op ROP. De twee resterende grote cohortstudies (in tabel in zwart) geven wisselende resultaten over het effect van hyperglycemie en insuline therapie op het risico op ernstige ROP. Wel worden interessante cut off waarden genoemd die aangeven of het risico op ernstige ROP verhoogd is. Maar het is onduidelijk welk effect de behandeling met insuline op dit risico heeft.

Bijlage 2

Tabel PICO 1A mortality – geïnccludeerde studies

| <b>Mortality</b><br><b>1th Author, Journal</b>                   | <b>Study design,</b><br><b>Description and Number</b><br><b>of participants</b>   | <b>Intervention vs Control</b>   | <b>Numerical outcome</b>   | <b>Conclusion</b>   |
|--|---|--|--|---|
| Zamir I, J Pediatr 2018<br>& Editorial Hay WW, J<br>Pediatr 2018 | -retrospective<br>observational cohort study<br>-Extremely Preterm<br>Infants (EXPRESS study<br>data) n=580 with plasma<br>glucose measurements<br>-glucose, insulin &<br>nutritional data<br>retrospectively collected | -2 by 2 table not possible<br>-insulin treatment only in<br>case of hyperglycemia<br>and according to clinical<br>judgement<br>-in 30% of the whole<br>cohort hyperglycemia<br>occurred at the end of 2 <sup>nd</sup><br>week and in 70% at some | Associations:<br>-insulin and lower GA,<br>lower BW, mechanical<br>ventilation (OR 2.45)<br>-hyperglycemia and<br>mortality (corr GA and<br>BW) (OR 2.55)<br>-insulin and mortality (OR<br>0.15) | -high prevalence of<br>hyperglycemia < 27<br>weeks<br>-association<br>hyperglycemia and<br>mortality OR>2<br>-insulin and mortality OR<br>0.15<br>-RCT needed |

|  |                                     |   |   |  |
|--|-------------------------------------|---|---|--|
|  | -hyperglycemia: glucose > 10 mmol/l | point<br>-14% of the whole cohort was treated with insulin in the first 28 days | (-no clear association carbohydrate intake and hyperglycemia)<br>-parenteral lipid intake and hyperglycemia (neg)<br>-parenteral aminoacid intake and hyperglycemia (neg)<br>-no data of adverse events (e.g. hypoglycemia) | Mooie editorial WW Hay die precies het dilemma aangeeft<br>Advies: inzetten op niet meer dan 8-10 mg/kg/min iv glucose geven, liever 4 – 5 en 3 – 4 geven, in combi met aminozuren en vet iv, en inzetten op vroeg enteraal voeden en vlot ophogen, beperken toediening van steroïden en beperken stress |
|--|-------------------------------------|---|---|--|

|                               |  |  |   |  |
|-------------------------------|--|--|---|--|
|                               |  |  |   | Wijst ook op gevaren<br>insuline los van hypo (nl<br>oxidatieve capaciteit<br>mitochondriën, apoptose<br>en systemische<br>inflammatie). Dus<br>terughoudend met<br>insuline |
| Tottman AC, J Pediatr<br>2018 | RCT long term outcome<br>N=88, at 7 years of age<br>n=57 | -tight vs standard<br>glycemic control | Survival without<br>neurodevelopmental<br>impairment 40% vs 33% | No difference (idee is dat<br>mortaliteit tgv<br>hyperglycemie afneemt<br>maar brain injury tgv<br>hypoglycemie toeneemt:<br>netto geen verschil in                          |

|  |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
|  |   |  |   | deze uitkomst)   |
| Originele RCT behorende bij Tottman toegevoegd:<br>Alsweiler JM, Pediatrics 2012 | RCT (nonblinded)<br>N=88<br>2 consecutive blood glucose levels > 8.5 mmol/l | Glucose:<br>Tight (target 4 – 6 mmol/l)<br>versus<br>Standard (target 8 – 10 mmol/l) | -linear growth rate to 36 weeks: tight: better head circumference and weight gain<br>But:<br>-tight: more hypoglycemia < 2.6 mmol/l 25/43 vs 12/45<br>-no difference in mortality | -balance remains unclear   |
| Stensvold HJ, Acta Paediatr 2018   | Cohort study met historische controle (n=113) totaal n=195 ELBW (<1000gr)   | Adjustment of glucose infusion rate<br>-strict (alles iv meerekenen, direct          | -prevalence of hyperglycemia (48% vs 23%)<br>-insulin use (39% vs 16%)  | Gunstige effecten van stricte glucoseregulatie maar met deze historische controlegroep (te) veel |

|  |                                   |   |                         |                |
|--|-----------------------------------|---|-------------------------|----------------|
|  | Hyperglycemia glucose > 12 mmol/l | <p>aanpassen, niet omhoog doen als er te hoge waarden zijn, en snel naar beneden tot min 4 mg/kg/min als glucose de 10-12 mmol/l nadert)</p> <p>-control</p> <p>-beide groepen: insulin bij tweemaal &gt; 12 mmol/l met 3 uur ertussen, en eerst iv intake omlaag tot 4 – 5 mg/kg/min</p> | -mortality (26% vs 10%) | risico op bias |
|--|-----------------------------------|---|-------------------------|----------------|



Tabel PICO 1B mortality – niet-geïnccludeerde studies

| <b>Mortality</b><br><b>1th Author, Journal</b> | <b>Study design,</b><br><b>Description and Number</b><br><b>of participants</b>  | <b>Intervention vs Control</b>  | <b>Numerical outcome</b>   | <b>Conclusion</b>  |
|--|--|---|--|--|
| Ramel S, Neoreviews<br>2020                    | Niet beschikbaar (niet-systematische review)                                     | -   | -  | -  |
| Galderisi A, Pediatrics<br>2017                | RCT<br>N=50<br>< 32 weeks<br>Day of life 1 – 7<br>Continuous glucose measurement | Adjustment of glucose infusion rate based on<br>I: unblinded continuous glucose measurement<br>control algorithm versus<br>C: blinded continuous glucose measurements | % of time in euglycemic range<br>% of time in hypo (mild and severe)<br>% of time in hyper (mild and severe) | -ik begrijp conclusie niet<br>-idee is dat continue geautomatiseerde aanpassing hyper voorkomt en dus minder insuline nodig is<br>-niet van betekenis voor |

|  |  | and separate standard of care blood glucose level measurement  |  | onze PICO  |
|--|--|--|--|--|
| Osborn DA, Cochrane Database Syst Rev 2018 | SR<br>Specifiek<br>-parenterale aminozuur-intake en hyperglycemie (>8.3 mmol/l), 5 studies, n=505<br>-parenterale aminozuur-intake en insuline nodig, 5 studies, n=534 | -higher vs lower aminoacid intake (nogal heterogeen: 3 vs 1 g/kg/d en 2 opklimmend naar 3.5 in 3 dagen vs 1 opklimmend naar 3.5 g/kg/d in 6 dagen) | -hyperglycemia: OR 0.69 (0.49-0.96)<br>-insulin treatment (maar niet duidelijk omschreven wanneer insuline gegeven wordt): OR 1.24 (0.93-1.66)(ns) | -hogere inname aminozuren voorkomt hyperglycemie maar geen effect op insuline gebruik<br>-maar hoe je die hogere inname precies doet, en ook wanneer en hoe snel, niet duidelijk (zeer heterogeen)<br>-niet van betekenis voor onze PICO |

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
| <p>Dickson JL, Math Biosci<br/>2017</p> <p>Erg ingewikkeld, daarom<br/>vervangen door iets latere<br/>studie, zelfde data, zelfde<br/>auteur Knopp-Dickson JL</p> <p>Arch Dis Child Fetal<br/>Neonatal Ed 2019</p> | <p>Retrospective<br/>observational study</p> <p>N=57 (22 vs 35)</p> <p>BW &lt; 1500 gr or GA &lt; 30<br/>weeks</p> | <p>-historische controle<br/>based on blood glucose<br/>versus computerised<br/>protocol for dosing insulin<br/>based on insuline<br/>sensitivity and blood<br/>glucose in infants with<br/>hyperglycemia</p> | <p>-more time spent in target<br/>range</p> <p>-less hypoglycemia</p> | <p>-niet alleen naar bloed<br/>glucose kijken maar ook<br/>insuline gevoeligheid<br/>meenemen (gebaseerd op<br/>hoeveel insuline je geeft<br/>en wat het effect is en dat<br/>steeds over de tijd in het<br/>model aanpassen voor de<br/>berekening van hoeveel<br/>insuline er gegeven moet<br/>worden)</p> <p>-niet van betekenis voor<br/>onze PICO</p> |
| <p>Beardsall K, Lancet Child</p>   | <p>RCT open label</p>  | <p>-real time continuous</p>  | <p>-proportion of time</p>  | <p>-continuous registration of</p>   |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| <p>Adolesc Health 2021<br/>Beardsall belangrijke<br/>auteur ook grote<br/>insulinetrial in 2010<br/>(preventief gebruik)</p> | <p>&lt;1200 gr<br/>&lt;34 w<br/>N=180</p>  | <p>glucose monitoring vs<br/>-standard care<br/>In first week of life</p>                                      | <p>glucose 2.6 – 10 mmol/l:<br/>94% vs 84% of time<br/>(omgerekend ongeveer 13<br/>uur langer)<br/>-safety: hypoglycemia &lt;<br/>2.6 mmol/l during 1 hour<br/>or more: 6% vs 13%<br/>-insulinegebruik n=80 vs<br/>n=94 (ns)</p> | <p>glucose may reduce<br/>hyperglycemia and<br/>hypoglycemia<br/>-no conclusion about long<br/>term effects<br/>-niet van betekenis voor<br/>onze PICO</p> |
| <p>Tottman AC, J Pediatr<br/>2017</p>  | <p>Retrospective<br/>observational study<br/>Cohort n = 443 &lt; 1500gr<br/>or &lt; 30 weeks</p> | <p>Four groups based on<br/>glucose in first week<br/>Hyperglycemic<br/>normoglycemic<br/>hypoglycemic and</p> | <p>Mortality and<br/>neurodevelopment higher<br/>in hyperglycemic group<br/>but after adjustment no<br/>difference</p>   | <p>-glycemia is marker of GA<br/>and intrauterine growth<br/>-niet van betekenis voor<br/>PICO</p>   |

|                                |   |   |  |  |
|--------------------------------|---|---|--|--|
|                                |   | unstable  | (hyperglycemia insulin<br>63%)               |  |
| Boscarino G, Nutrients<br>2021 | Prospective cohort<br><32 wk or < 1500 gr<br><br>Two cohorts:<br>hyperglycemia >10 mmol<br>related to parenteral<br>nutrition (n=32) versus<br>non-hyperglycemia (n=76) | Exposed to hyperglycemia<br>versus not exposed<br><br>Hyperglycemia: if glucose<br>> 10 reduction of intake to<br>min 6 mg/kg/min, and evt<br>insulin | NDI at 2 years (Bayley III)<br>and mortality | -hyperglycemia remained<br>risk for motor delay<br>(adjusted for baseline<br>parameters)<br>-hyperglycemia (and<br>mechanical ventilation<br>and CRIB>9) increased<br>risk for mortality<br>-geen data over effect<br>insulin op uitkomst<br>-niet van betekenis voor<br>onze PICO |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| <p>Manzoni P, Acta Paediatrica 2021</p> | <p>Secondary analysis of RCT data</p> <p>Hyperglycemia &gt; 11 mmol/l in first 5 days</p> <p>N=752</p> | <p>Hyperglycemia n=34</p> <p>No hyperglycemia n= 718</p> | <p>Hyperglycemia n=34; LOS 29%</p> <p>No hyperglycemia n= 718; LOS 15%</p> | <p>-association with sepsis</p> <p>-also threshold ROP and mortality</p> <p>-geen data effect insulin</p> <p>-niet van betekenis voor onze PICO</p> |
|---|--|--|--|---|

Bijlage 3

Tabel 2A PICO ROP geïnccludeerde studies

| <b>ROP</b><br><b>1th Author, Journal</b> | <b>Study design,</b><br><b>Description and Number</b><br><b>of participants</b>                  | <b>Intervention vs Control</b>   | <b>Numerical outcome</b>  | <b>Conclusion</b>  |
|--|--|--|---|--|
| Kermovant-Duchemin E.<br>PloS Med 2020   | <30 weeks<br>Cohort study of severe ROP<br>-primary cohort (n=863)<br>-validation cohort (n=316) | Severe ROP (stage > 2)<br>-maximum value of glucose in first 21 days<br>-mean of daily maximum values in first 21 days<br>-insulin therapy | Severe ROP<br>-significant association both glucose parameters (OR around 1.2)<br>-cut off values (9 days >7; 6 days > 8; 5 days > 9; 3 days > 10; 2 days > 11; 2 days > 12 and 1 day > 13) | Cut off levels kunnen indicatie zijn voor risico op severe ROP maar onduidelijk welk effect insuline therapie daarop heeft |

|                                |  |   |  |   |
|--------------------------------|--|---|--|---|
|                                |  |   | -insulin therapy OR 2.5<br>maar effect van meerdere<br>variabelen  |   |
| Lee JH. Am J Perinatol<br>2016 | Retrospective cohort<br>study (database study)<br>ELBW<br><32 weeks<br>N=2547 cases of severe<br>ROP | -treatment with insulin<br>-hyperglycemia (>10<br>mmol/l) | -hyperglycemia alone OR<br>0.88 (0.66-1.17)<br>-hyperglycemia and<br>insulin use OR 1.43 (0.91-<br>2.23)<br>(-bloodglucose levels ><br>8.3 mmol/l and insulin OR<br>1.34 (1.02-1.76) | Ernstige ROP:<br>-geen associaties zowel<br>niet met hyperglycemie<br>als met hyperglycemie &<br>insulin<br>-wel mogelijke associatie<br>met mildere<br>hyperglycemie & insulin |

Tabel 2B PICO ROP niet-geïnccludeerde studies

|            |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|
| <b>ROP</b> |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|



| 1th Author, Journal                           | Study design,<br>Description and Number<br>of participants  | Intervention vs Control                   | Numerical outcome   | Conclusion  |
|---|---|---|---|---|
| Osborn DA. Cochrane<br>Database Syst Rev 2018 | Systematic review<br>8 studies; n=672   | -higher vs lower<br>aminoacid intake      | -severe ROP > stage 2 or<br>treated<br><br>-geen verschil (RR 0.96<br>(0.56-1.63) | -geen verschil<br><br>-onduidelijk effect<br><br>hyperglycemie en insuline<br>therapie<br><br>-niet van betekenis voor<br>onze PICO       |
| Leung M, J Pediatr 2020                       | Case control study<br><br>Case (n=57) with<br>hyperglycemia > 8.5<br>mmol/l<br><br>Control (n=54) | Hyperglycemia versus not<br>hyperglycemic | ROP   | -no associations<br><br>hyperglycemia and ROP<br><br>-possible effect of GA<br><br>-insulin treatment 75%<br><br>-hypoglycemia 45-60% (in |

|                           |   |               |   |  |
|---------------------------|---|---------------|---|--|
|                           | Preterm < 30 weeks                                    |               |   | controls 26-30%)<br>-niet van betekenis voor<br>PICO   |
| Lei C, Eur J Pediatr 2021 | Meta analysis of 11 case control and 5 cohort studies | Hyperglycemia | ROP<br>Casecontrolstudies: OR 3.9 (2.4-6.5) and cohort studies OR 1.7 (1.1-2.6)<br>Borderline sign duration OR 1.08 (1.0-1.2) | -sign associations<br>hyperglycemia and risk of ROP<br>-no data effect insulin<br>-niet van betekenis voor onze PICO |

**Bijlage 4** CAT primen en albumine (PICO 3) deze is afgerond en is in juni 2022 aangeboden ter publicatie en om die reden nog niet als bijlage opgenomen (opvraagbaar bij [m.van.stuijvenberg@umcg.nl](mailto:m.van.stuijvenberg@umcg.nl))