

Hur klarar det nyfödda barnet sin energiförsörjning?

Jan Gustafsson¹

Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala, Sverige

Inledning

Det växande fostret är för sin energiförsörjning beroende av ett kontinuerligt flöde av näringsämnen via placenta. Glukos är det viktigaste energisubstratet för fostret och en stor del av den transplacentärt överförda glukosen används av fostrets hjärna. Även om enzymsystemen för glukoneogenes utvecklas tidigt så producerar fostret normalt inte någon egen glukos. För att kunna försörja fostret ökar den blivande modern sin glukosproduktion i levern med 16-30 % (1). Överföringen av glukos från moderns cirkulation sker genom faciliterad diffusion med hjälp av framförallt av glukostransportören GLUT 1 (2). Mätningar av glukosnivåer i fetalt blod har visat att fostrets blodglukos normalt utgör 60-80% av moderns nivåer. En stor del av den glukos som kommer från modern förbrukas av placenta, där den omvandlas till laktat. Denna laktat kan omsättas både av modern och fostret och är ett viktigt energisubstrat hos fostret (3). Aminosyror som används för fostrets proteinupbyggnad transporteras aktivt över placenta mot en koncentrationsgradient (4). Även lipider överförs till fostret men denna överföring är kvantitativt mindre betydelsefull.

Under graviditetens första del har kvinnan en ökad insulinkänslighet vilket leder till uppbyggnad av energidepåer. Genom stimulering av graviditetsspecifika hormoner och en ökande insulinresistens kan depåerna mobiliseras under graviditetens senare del, d.v.s. den period då fostret bygger upp den största delen av sina energidepåer (5). Den gravida kvinnan kan under den tredje trimestern nästan fördubbla lipolysen i sitt depåfett (1). De fettsyror som frigörs vid lipolys bidrar till kvinnans energiförsörjning vilket hjälper till att spara glukos för fostrets räkning.

Nedsatt fostertillväxt (intrauterin tillväxthämning) är ett relativt vanligt förekommande problem, som kan ha sin grund i maternella, placenta och fetala faktorer. Globalt sett är maternell malnutrition den dominerande orsaken, men ofta finns ingen uppenbar förklaring till att ett foster är tillväxthämmat. Vår forskargrupp har visat att gravida kvinnor som bär på intrauterin tillväxthämmade foster har lägre lipolys i den tredje trimestern än kvinnor med normalstora foster (6). Minskad lipolys kan innebära att den gravida kvinnan måste använda mer glukos för sin egen energiförsörjning och därför överför mindre glukos till sitt foster.

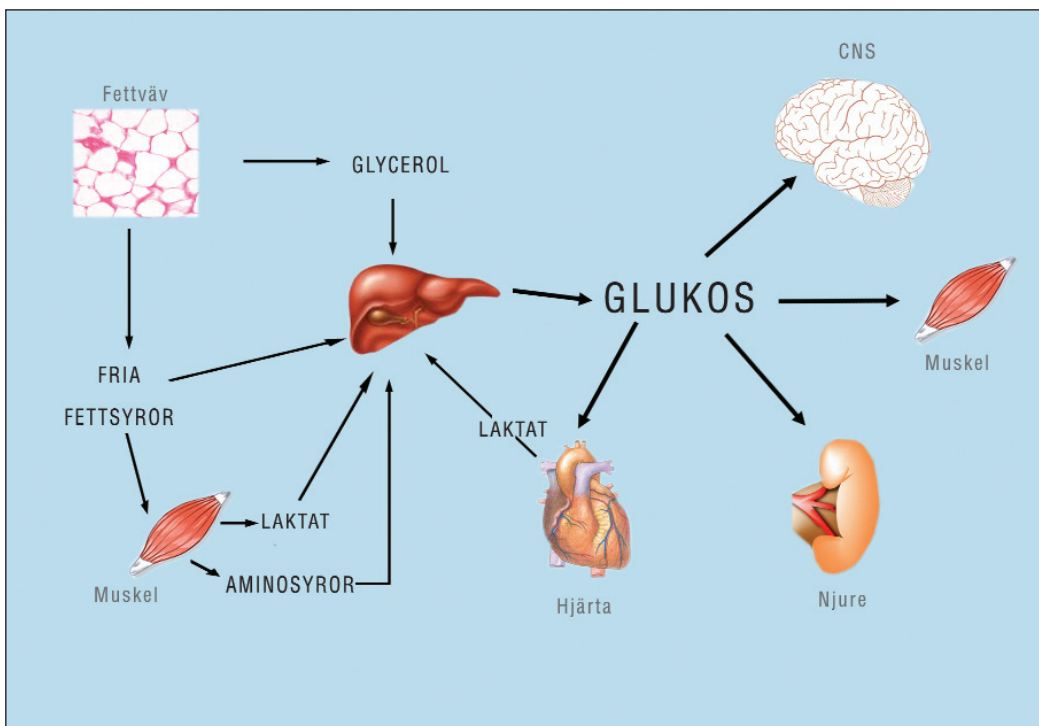
¹: Korrespondans till:
Professor Jan Gustafsson
Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa
Akademiska Barnsjukhuset
SE-751 85 Uppsala
Sverige
Tel. +46 18 611 00 00
Fax. +46 18 611 58 53
jan.gustafsson@kbh.uu.se

Uttalad omställning av ämnes-sättningen vid födelsen

Vid födelsen upphör det kontinuerliga flödet av energisubstrat plötsligt. Övergången till enteral näringstillförsel innebär att det nyfödda barnet måste klara av att upprätthålla en balans mellan situationer med brist respektive överskott på glukos. Innan tillförseln av bröstmjölk, som innebär intermitterande energitillförsel med hög fettandel, kommer igång måste den nyfödde själv producera glukos framförallt för det centrala nervsystemets behov. Hjärnan står för merparten av energiförbrukningen i vila hos den nyfödde och glukos är det viktigaste substratet för hjärnans oxidativa metabolism (7). Den hepatiska glukosproduktionen hos ett fullgånget nyfött barn är 4-6 mg/ kg kroppsvikt/min, vilket ska jämföras med den vuxna individens glukosproduktion som motsvarar ungefär 2 mg/kg kroppsvikt/min. Den endogena glukosproduktionen är direkt proportionell mot den uppskattade hjärnvikten alltifrån

det underburna barnet till den vuxna individen (8). Glukos tas upp i hjärnan via faciliterad diffusion med hjälp av glukotransportörerna GLUT 1 och 3, vilka finns redan hos prematurfödda barn (9).

Produktionen av glukos hos den nyfödde står under hormonell reglering. Under förlossningen sker en frisättning av katekolaminer, vilken hos det nyfödda barnet följs av en minskad insulinsekretion parallellt med en ökning av glukagonnivån (10). Dessa förändringar leder till att leverns glykogenolys stimuleras. Hos ett fullgånget barn räcker depån av glykogen i levern bara i ungefär 10 timmar (11) varför glukos också måste bildas via glukoneogenes från föreningar som alanin, pyruvat, laktat och glycerol (Figur 1). Det hastighetsreglerande enzymet i glukoneogenesen, hepatiskt fosfoenolpyruvat karboxykinas (PEPCK), finns redan hos fostret men ökar sin aktivitet uttalat efter födelsen, antagligen som ett svar på en sjunkande insulin/glukagonkvot hos den nyfödde (12). Åtskilliga studier rörande glukoneogenes hos nyfödda finns publicerade.



Figur 1

Intermediärmetabolism hos det nyfödda barnet vid fasta. Figuren visar lipolys av triacylglyceroler i fettväv samt glukoneogenes i levern från laktat, aminosyror och glycerol.

Fullgångna nyfödda, liksom intrauterint tillväxt-hämmade barn har visats kunna omvandla alanin till glukos (13). Flera studier visar också att glukos kan nybildas från glycerol både hos fullgångna och gravt underburna barn (14-16). Parenteral tillförsel av glycerol eller lipider ökar glukoneogenesen hos mycket underburna barn (17, 18). Man har också visat att spädbarn effektivt kan omvandla laktat till glukos (19). Glukoneogenes från laktat innebär en recirkulation av kolatomer, som har sitt ursprung i glukos. Den kan bidra med upp till 30% av leverns glukosproduktion medan glukoneogenes från alanin och glycerol bidrar med ungefär 5-10% vardera under det första levnadsdygnet.

Även om ett nyfött barn kan producera glukos med en hastighet motsvarande 4-6 mg/kg kroppsvikt/min så räcker inte enbart glukosomsättningen till för att försörja den nyfödde med energi. Innan bröstmjölktillförseln har kommit igång är därför mobilisering av depåfett viktig för energiomsättningen. Ett fullgånget barn har vid födelsen fett, upplagrat i form av triacylglyceroler (=triglycerider), motsvarande 15% av födelsevikten. Eftersom merparten av fettet lagras upp under den tredje trimestern så har underburna barn bara små fettdepåer. Depåfettet hos ett barn fött efter 28 graviditetsveckor har beräknats till c:a 2% av födelsevikten. Fettomsättning är en mycket aktiv process hos nyfödda och de kan omsätta sitt depåfett med en hastighet som hos vuxna kräver en avsevärd fasteperiod för att nå upp till. Hos nyfödda stimuleras lipolysen av den ökning av tyreoida stimulerande hormon (TSH), som sker direkt efter födelsen (20). Stegningen av TSH hos nyfödda uppkommer sannolikt som svar på sänkningen av kroppstemperaturen efter födelsen (21). Ökningen av katekolaminer spelar antagligen bara en mindre roll för stimulering av lipolys under det första levnadsdygnet. Hydrolysen av depåfettets triacylglyceroler resulterar i en ökning av nivån av fria fettsyror i blodet hos det nyfödda barnet. β -Oxidation av fettsyror i levern är viktig för den nyföddes energiförsörjning och processen understöder också glukoneogenes genom att ATP och NADH bildas. Parallellt med ökningen av fria fettsyror i blodet hos det nyfödda barnet sjunker den respiratoriska kvoten (RQ) några timmar efter födelsen. Detta talar för en ökning av metabolismen av fett i förhållande till kolhydrat. Vid spjälkningen av triacylglyceroler i samband med

lipolys bildas förutom fria fettsyror också glycerol, som ju genom glukoneogenes i levern kan omvandlas till glukos (14, 22). Fria fettsyror passerar inte blod-hjärnbarriären men från β -oxidationens slutprodukt, acetyl-CoA, kan ketonkroppar bildas. Ketonkroppar är ett viktigt komplement till glukos i hjärnans omsättning av energi (11). Bougnères och medarbetare har visat att både bildning och omsättning av ketonkroppar är aktiva processer hos nyfödda barn (23). Laktat kan också vara ett substrat för hjärnan under nyföddhetsperioden och oxidationen av laktat kan ytterligare hjälpa till att minska det centrala nervsystemets behov av glukos.

Omsättningen av protein bidrar också till försörjningen med substrat i glukoneogenesen. Genom kvantitering av flödet av den essentiella aminosyran leucin till blodbanan har man konstaterat att det finns ett samband mellan födelsevikt och proteinomsättning hos nyfödda barn. Leucinflödet per kg kroppsvikt har visats vara betydligt större hos nyfödda jämfört med vuxna, vilket speglar den snabba omsättning av protein, som äger rum under nyföddhetsperioden (24).

Hypoglykemi vanligt hos nyfödda

Nivån av blodglukos faller hos det nyfödda barnet under de första 2 timmarna, men stiger sedan normalt så att steady state vanligen uppnås 2-3 timmar efter födelsen. Hypoglykemi är ett vanligt metabolt problem inom neonatologin. Hos de flesta nyfödda är en låg blodsockernivå ett uttryck för adaptationen till extrauterint liv, men vid kvarstående hypoglykemi måste bakomliggande endokrina och metabola rubbningar uteslutas. Gränsen för neonatal hypoglykemi har diskuterats mycket i litteraturen (25, 26)). Man kan definiera neonatal hypoglykemi från flera olika utgångspunkter. Under en period definierades hypoglykemi som ett värde på blodglukos $<-2SD$ för fullgångna resp. underburna barn. En annan definition baserades på förekomsten av symtom vid hypoglykemi. Denna definition har kritiserats bl.a. eftersom nyfödda ibland kan ha uttalat låga blodsockernivåer utan att uppvisa några specifika symtom. Eventuellt kan användning av alternativa energisubstrat i hjärnan, såsom ketonkroppar och laktat, bidra till att centralnervösa symtom saknas

i dessa situationer. Betydelsen av förändringar i sensoriskt utlösta potentialer vid koncentrationer av blodglukos <2,6 mM har diskuterats (27). Frågor kring definition och behandling av neonatal hypoglykemi har bl.a sammanfattats av Cornblath och medarbetare (26).

Eftersom en tillfredsställande blodglukosnivå är speciellt viktig för det centrala nervsystemets funktion vid perinatal asfyxi är speciella mekanismer aktiva i glukoshomeostasen vid detta tillstånd. Analys av navelsträngsblod från nyfödda efter komplicerade förlossningar har visat förekomst av sänkta nivåer av insulin-like growth factor I (IGF-I) och insulin men förhöjda nivåer av insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) och interleukin-6 (IL-6) (28). Den sammanlagda effekten av de här förändringarna leder till en minskning av den perifera glukosanvändningen, vilket gör att mer glukos finns tillgängligt för det centrala nervsystemets behov.

Stabil isotop teknik vid studier av ämnesomsättning hos nyfödda

Studier av nyfödda barn begränsas ofta av att endast små mängder provmaterial finns tillgängliga. Kunskap om ämnesomsättningen kan

erhållas på flera olika sätt. Mätningar av absolutkoncentrationer ger bara en statisk bild av substratproduktion, medan t.ex. mätningar av arteriovenösa differenser eller av vävnadskoncentrationer via mikrodialys kan ge en mer dynamisk bild av ämnesomsättningen. Tillförsel av intermediärer eller slutprodukter i ämnesomsättningen, märkta med stabila isotoper har gjort det möjligt att kvantifiera produktion av energisubstrat hos nyfödda barn, även sådana som är lågviktiga eller underburna (11). Grundämnen består naturligt av stabila isotoper, d.v.s. atomer som har samma antal protoner i atomkärnan, men varierande antal neutroner. Stabila isotoper är inte radioaktiva, men på grund av deras skillnader i atomvikt så kan föreningar som innehåller en eller flera stabila isotoper följas i kroppens ämnesomsättning. Vanligt använda stabila isotoper är ^2H , ^{13}C , ^{15}N och ^{18}O . Glukos som är inmärkt med två ^2H -atomer har molekylvikten 182 istället för molekylvikten 180 hos "vanlig" glukos. Via konstantinfusion av en stabil isotopmärkt förening och analys av isotoputspädning med gas kromatografi-mass spektrometri kan flödet av föreningen till blodbanan beräknas (11). De olika stabila isotoperna av ett grundämne förekommer naturligt i varierande grad, vilket man tar hänsyn till i uträkningarna. Tabell 1 visar den naturliga förekomsten av stabila isotoper för väte, kol, kväve och syre. Genom

Tabell 1

Naturlig förekomst av stabila isotoper i biologiska substanser (ref. 40)

Grundämne	Massa	Naturlig förekomst (%)
Väte (H)	1	99,985
	2	0,015
Kol (C)	12	98,89
	13	1,11
Kväve (N)	14	99,63
	15	0,37
Syre (O)	16	99,76
	17	0,04
	18	0,20

teknikens höga känslighet kan de stabil isotopmärkta föreningarna tillföras i så små mängder att kinetiken för den motsvarande endogena föreningen inte påverkas. Eftersom man med gas kromatografi-mass spektrometri kan följa t.ex. en ^{13}C atoms övergång från en förening till en annan så är det möjligt att studera omvandlingar i metabola förlopp, såsom t.ex. glukoneogenes från ^{13}C -märkta glukosprekursorer (22). Stabil isotop tekniken ger genom sin höga känslighet och specificitet möjlighet att mäta substratproduktion även hos underburna barn med mycket låg födelsevikt (22, 29).

Underburna barn

Prematurfödda barn har nedsatta substratdepåer och utgör en riskgrupp för neonatal hypoglykemi. Pga omogenhet i regleringen av glukosomsättningen kan denna speciella grupp av nyfödda också drabbas av hyperglykemi (30, 31). Man ifrågasatte tidigare om gravt underburna barn hade någon egen förmåga att bilda glukos. Vi har i våra studier visat att barn med en gestationsålder motsvarande 25 veckor redan under det första levnadsdygnet har en glukosproduktion som i förhållande till kroppsvikten ligger i nivå med eller strax över den hos fullgångna (29). Extremt underburna barn har också, trots sina små lager av fett, förmåga till lipolys (22). Lipolys kan kvantiteras via mätning av glycerolproduktion med hjälp av glycerol märkt med ^2H eller ^{13}C . Flödet av glycerol till blodbanan speglar lipolys eftersom glycerol inte reesterifieras till triacylglyceroler i fettväven. Trots stor variation mellan de enskilda barnen i våra studier var produktionen av glycerol under det första levnadsdygnet hos extremt underburna barn inte långt ifrån den hos mer mogna barn (22). Det har rapporterats att förmågan till produktion av ketonkroppar är låg hos prematurfödda barn, vilket skulle göra att dessa är speciellt beroende av glukos för hjärnans energiförsörjning. Man har också postulerat att underburna nyfödda har låg kapacitet för glukoneogenes men vår forskargrupp har i studier av extremt underburna barn visat att ungefär 1/3 av den glycerol som frigörs vid lipolys omvandlas till glukos (22). Trots att detta endast representerar en mindre del av leverns totala glukosproduktion kan tillskottet vara viktigt för att förhindra hypoglykemi. Som jämförelse kan nämnas att fullgångna nyfödda barn

vid 4 timmars ålder omvandlar hälften av sin nybildade glycerol till glukos (32). Keshen och medarbetare kunde också visa att underburna barn kan omvandla pyruvat till glukos (33).

Intrauterint tillväxthämmade barn

Barn födda efter graviditeter, komplicerade av intrauterin tillväxthämning, representerar en annan riskgrupp för metabola störningar, både neonatalt och senare i livet. Denna speciella grupp av barn har rapporterats ha ökad insulinkänslighet med avseende på glukoselimination vid födelsen (34). Under barndomen sjunker dock deras insulinkänslighet och de löper i vuxen ålder risken att utveckla det metabola syndromet (34). En motsvarande situation föreligger även hos extremt prematurfödda barn, vilka under barndomen har visats utveckla insulinresistens (35). Jämfört med barn som är normalstora vid födelsen har intrauterint tillväxthämmade barn mindre energidepåer och högre nivåer av glukosprekursorer, vilket pekar på en låg aktivitet i glukoneogenesen. Liksom prematurfödda barn har intrauterint tillväxthämmade barn rapporterats ha nedsatt ketogenes. Vi och andra grupper har dock visat att barn födda SGA (small for gestational age) trots mindre mängder depåfett har en aktiv lipolys.

Nyfödda barn till mödrar med diabetes

Maternell diabetes leder ofta till neonatal hypoglykemi på grund av ett ökat insulinpåslag hos det nyfödda barnet. Den ökade insulinsekretionen orsakas av fetal hyperglykemi, som en följd av ökade blodsockernivåer hos modern under graviditeten. Även om nyfödda barn till kvinnor med välinställd diabetes inte lika ofta utvecklar hypoglykemi postnatalt så förekommer detta även hos denna grupp eventuellt beroende på förekomsten av episodisk hyperglykemi hos modern. En annan möjlig orsak till hypoglykemi kan vara nedsatt glukagonsekretion neonatalt. I en studie av nyfödda barn till mödrar med till synes välinställd diabetes undersökte vi glukosproduktion och lipolipolys (36). Glukosproduktionen var lägre och insulinnivåerna högre än hos normala fullgångna

nyfödda. Insulin hämmar ju normalt lipolys men förvånande nog var lipolyshastigheten inte sänkt hos dessa barn trots förhöjda insulinnivåer (36). En oförändrad lipolys, trots förhöjda insulinnivåer, är antagligen betydelsefull som kompensation för den lägre glukosproduktionen hos nyfödda barn till mödrar med diabetes. En undersökning av lipolys vid familjär hyperinsulinemi bekräftade fyndet att höga insulinnivåer inte verkar hämma fettnedbrytning hos den nyfödde (37).

Metabola effekter av teofyllaminbehandling

Läkemedel som ges till moder eller barn i anslutning till partus kan påverka det nyfödda barnets ämnesomsättning. Teofyllamin används inom neonatalvården hos prematurfödda barn med apné-tendens. Substansen har både fysiologiska och metaboliska effekter (38) och kan teoretiskt påverka det underburna barnets energiförsörjning och intermediärmetabolism. Effekter som hämning av cAMP phosphodiesteras liksom adenosinreceptorer kan här vara av betydelse. Vi har vi undersökt effekten på substratproduktion hos underburna barn vid start av behandling med teofyllamin (39). Lipolys av depåfett var oförändrad medan glukosproduktionen sjönk något. Den endogena glukosproduktionen var dock väl inom de gränser som tidigare studier av nyfödda med varierande mognadsgrad har visat. Resultaten talar för att tillförsel av teofyllamin inte leder till några uttalade störningar i det underburna barnets produktion av energisubstrat (39).

Konklusion

Trots stora framsteg vad gäller vården av nyfödda barn i olika riskgrupper är vår kunskap om deras ämnesomsättning fortfarande ofullständig. Studier av nyfödda begränsas ju bland annat av svårigheten att erhålla tillräckliga provvolymmer. Användning av energisubstrat märkta med stabila isotoper har gjort det etiskt och praktiskt möjligt att studera ämnesomsättning i nyföddhetsperioden. Denna typ av kunskap är speciellt viktig när det gäller att förebygga hypoglykemi i riskgrupper men kan också ge väsentlig information om den neonatala ämnesomsättningen hos barn som senare i livet utvecklar rubbningar i ämnesomsättningen, såsom det metabola syndromet.

Referenser

1. Diderholm B, Stridsberg M, Ewald U, Lindeberg-Norden S, Gustafsson J. Increased lipolysis in non-obese pregnant women studied in the third trimester. *BJOG* 2005;112:713-8.
2. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000;21:14-22.
3. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine* 2005;10:341-50.
4. Jansson T, Powell TL. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? - a review. *Placenta* 2006;27 Suppl:91-7.
5. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:202-10.
6. Diderholm B, Stridsberg M, Norden-Lindeberg S, Gustafsson J. Decreased maternal lipolysis in intrauterine growth restriction in the third trimester. *BJOG* 2006;113:159-64.
7. Jones MD, Jr., Burd LI, Makowski EL, Meschia G, Battaglia FC. Cerebral metabolism in sheep: a comparative study of the adult, the lamb, and the fetus. *Am J Physiol* 1975;229:235-9.
8. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977;26:1016-23.
9. Mantych GJ, Sotelo-Avila C, Devaskar SU. The blood-brain barrier glucose transporter is conserved in preterm and term newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:46-9.
10. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:25-45.
11. Bougneres PF. Stable isotope tracers and the determination of fuel fluxes in newborn infants. *Biology of the Neonate* 1987;52 Suppl 1:87-96.

12. Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1986;50:237-58.
13. Frazer TE, Karl IE, Hillman LS, Bier DM. Direct measurement of gluconeogenesis from [2,3]¹³C₂]alanine in the human neonate. *Am J Physiol* 1981;240:E615-21.
14. Bougneres PF, Karl IE, Hillman LS, Bier DM. Lipid transport in the human newborn. Palmitate and glycerol turnover and the contribution of glycerol to neonatal hepatic glucose output. *J Clin Invest* 1982;70:262-70.
15. Patel D, Kalhan S. Glycerol metabolism and triglyceride-fatty acid cycling in the human newborn: effect of maternal diabetes and intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* 1992;31:52-8.
16. Sunehag A, Ewald U, Gustafsson J. Extremely preterm infants (< 28 weeks) are capable of gluconeogenesis from glycerol on their first day of life. *Pediatr Res* 1996;40:553-7.
17. Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003;53:635-41.
18. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003;54:480-6.
19. Bougneres PF, Rocchiccioli F, Nurjhan N, Zeller J. Stable isotope determination of plasma lactate conversion into glucose in fasting infants. *American Journal of Physiology* 1995;268:E652-9.
20. Marcus C, Ehren H, Bolme P, Arner P. Regulation of lipolysis during the neonatal period. Importance of thyrotropin. *J Clin Invest* 1988;82:1793-7.
21. Marchini G, Persson B, Jonsson N, Marcus C. Influence of body temperature on thyrotropic hormone release and lipolysis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1995;84:1284-8.
22. Sunehag A, Ewald U, Gustafsson J. Extremely preterm infants (< 28 weeks) are capable of gluconeogenesis from glycerol on their first day of life. *Pediatric Research* 1996;40:553-7.
23. Bougneres PF, Lemmel C, Ferre P, Bier DM. Ketone body transport in the human neonate and infant. *Journal of Clinical Investigation* 1986;77:42-8.
24. Kalhan SC, Iben S. Protein metabolism in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol* 2000;27:23-56.
25. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004;9:37-47.
26. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
27. Sinclair JC. Approaches to the definition of neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39 Suppl 1:S17-20.
28. Marchini G, Hagenas L, Kocoska-Maras L, Berggren V, Hansson LO. Insulin-like growth factor binding protein-1 and interleukin-6 are markers of fetal stress during parturition at term gestation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:777-83.
29. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (< 28 weeks) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res* 1993;33:97-100.
30. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983;71:467-75.
31. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994;36:550-5.
32. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Glycerol carbon contributes to hepatic glucose production during the first eight hours in healthy term infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1339-43.
33. Keshen T, Miller R, Jahoor F, Jaksic T, Reeds PJ. Glucose production and gluconeogenesis are negatively related to body weight in mechanically ventilated, very low birth weight neonates. *Pediatr Res* 1997;41:132-8.

34. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005;48:2609-14.
35. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004;351:2179-86.
36. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Attenuated hepatic glucose production but unimpaired lipolysis in newborn infants of mothers with diabetes. *Pediatr Res* 1997;42:492-7.
37. Cederblad F, Ewald U, Gustafsson J. Effect of glucagon on glucose production, lipolysis, and gluconeogenesis in familial hyperinsulinism. *Horm Res* 1998;50:94-8.
38. Fjeld CR, Cole FS, Bier DM. Energy expenditure, lipolysis, and glucose production in preterm infants treated with theophylline. *Pediatr Res* 1992;32:693-8.
39. Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Effect of theophylline on glucose production and lipolysis in preterm infants (< or = 32 weeks). *Pediatr Res* 1999;45:674-9.
40. Bier DM. Stable isotopes in biosciences, their measurement and models for amino acid metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156 Suppl 1:S2-8