¿CUÁNDO UNA HIPOGLUCEMIA ES POR UNA ENFERMEDAD METABÓLICA HEREDITARIA?

Dra. Josefina Olivares
Unidad de Nutrición
Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitari Son Espases

IMPORTANCIA DE LA HIPOGLUCEMIA

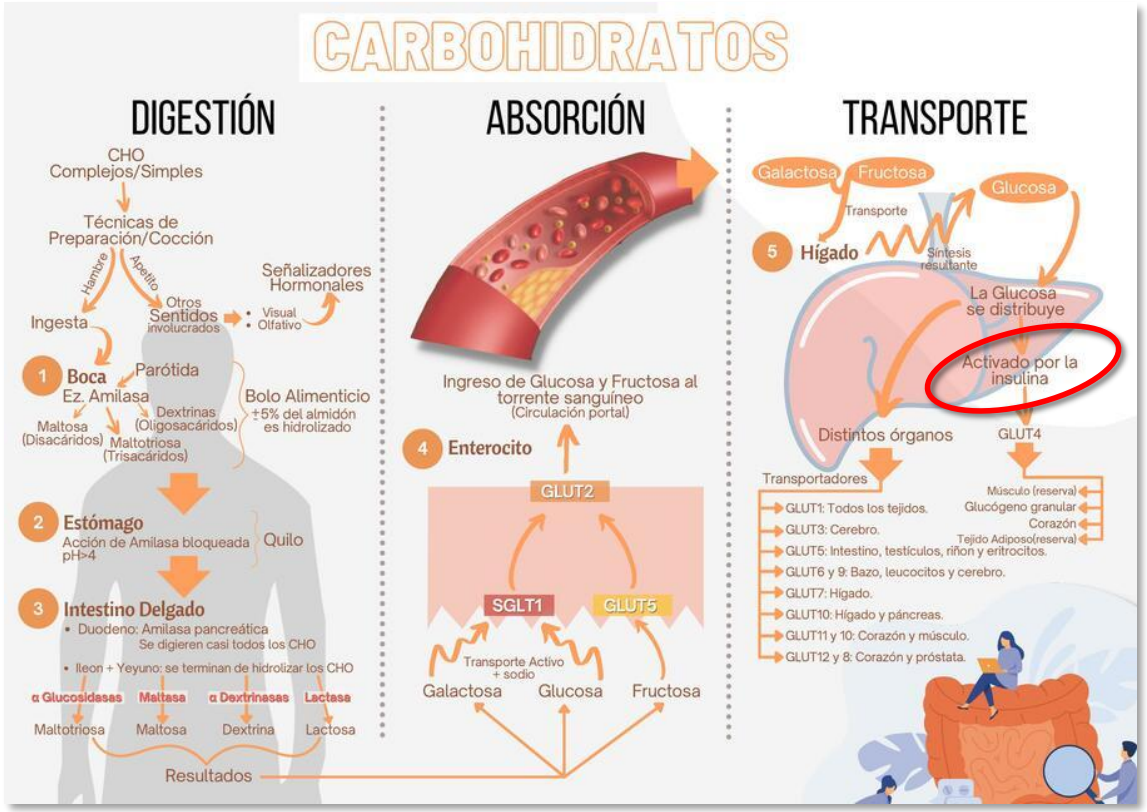
- La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la infancia.
- En adultos, es más frecuente en presencia de diabetes mellitus
- La hipoglucemia prolongada provoca un daño tisular irreversible, especialmente en el SNC >>> médula ósea, médula renal y eritrocitos
- El metabolismo de la glucosa está organizado para mantener unos niveles de glucemia estable que garantice el aporte constante de energía al cerebro.
- El diagnostico precoz y el tratamiento adecuado aseguran la supervivencia, integridad funcional y calidad de vida de los niños y adultos afectos

CONCEPTOS A TENER EN MENTE PARA ORIENTAR EL DIAGNÓSTICO

- Necesidades de glucosa
  - En el niño, están en relación inversa con la edad y en relación directa con el peso del cerebro
  - En la edad adulta, no está bien definido, aunque se sabe que 130gr es lo mínimo para evitar la cetosis en adultos.
- Conocer y recordar la fisiología

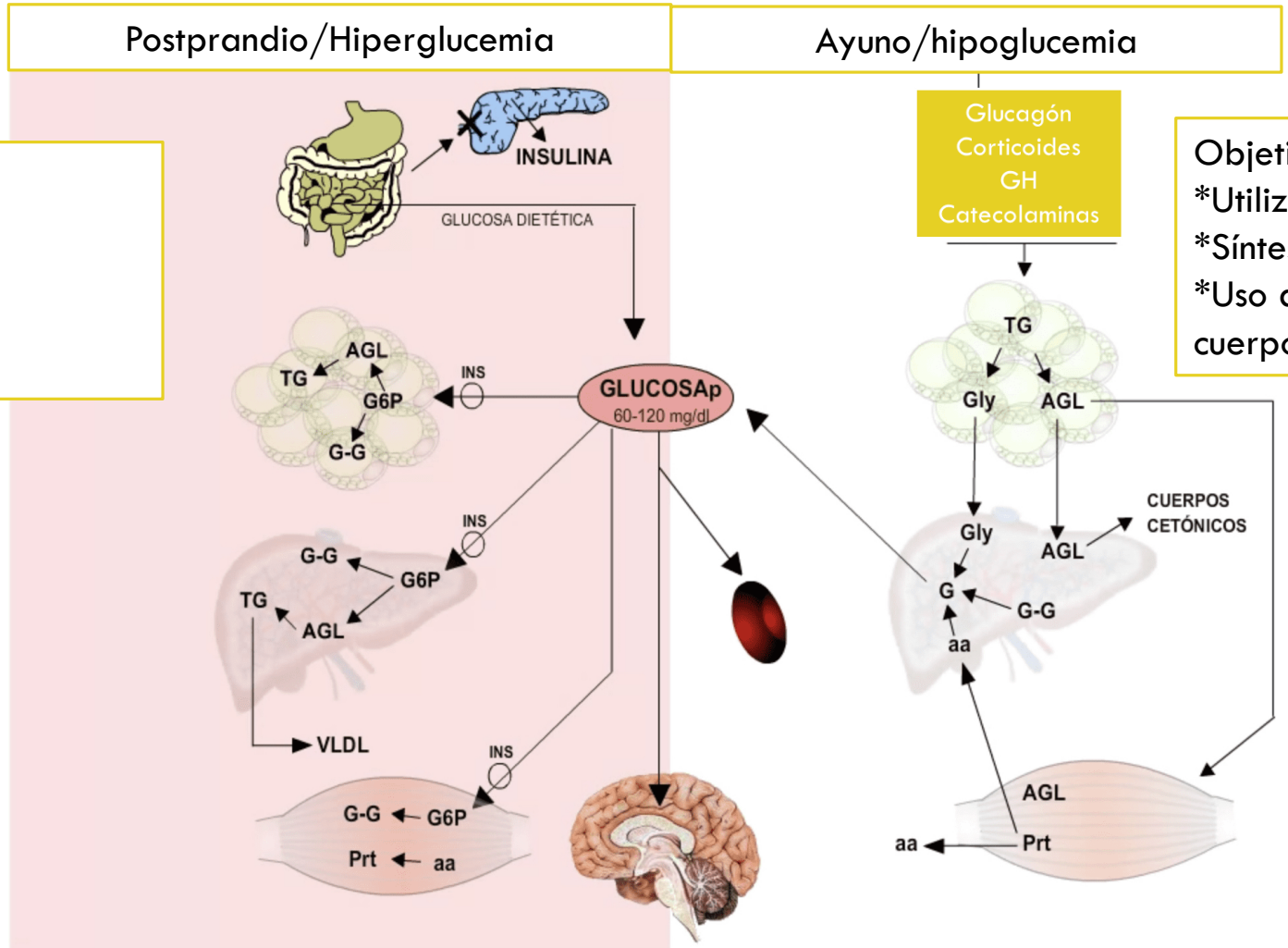
METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La glucosa es el monosacárido más abundante en la naturaleza y en la dieta (45-55% VCT)



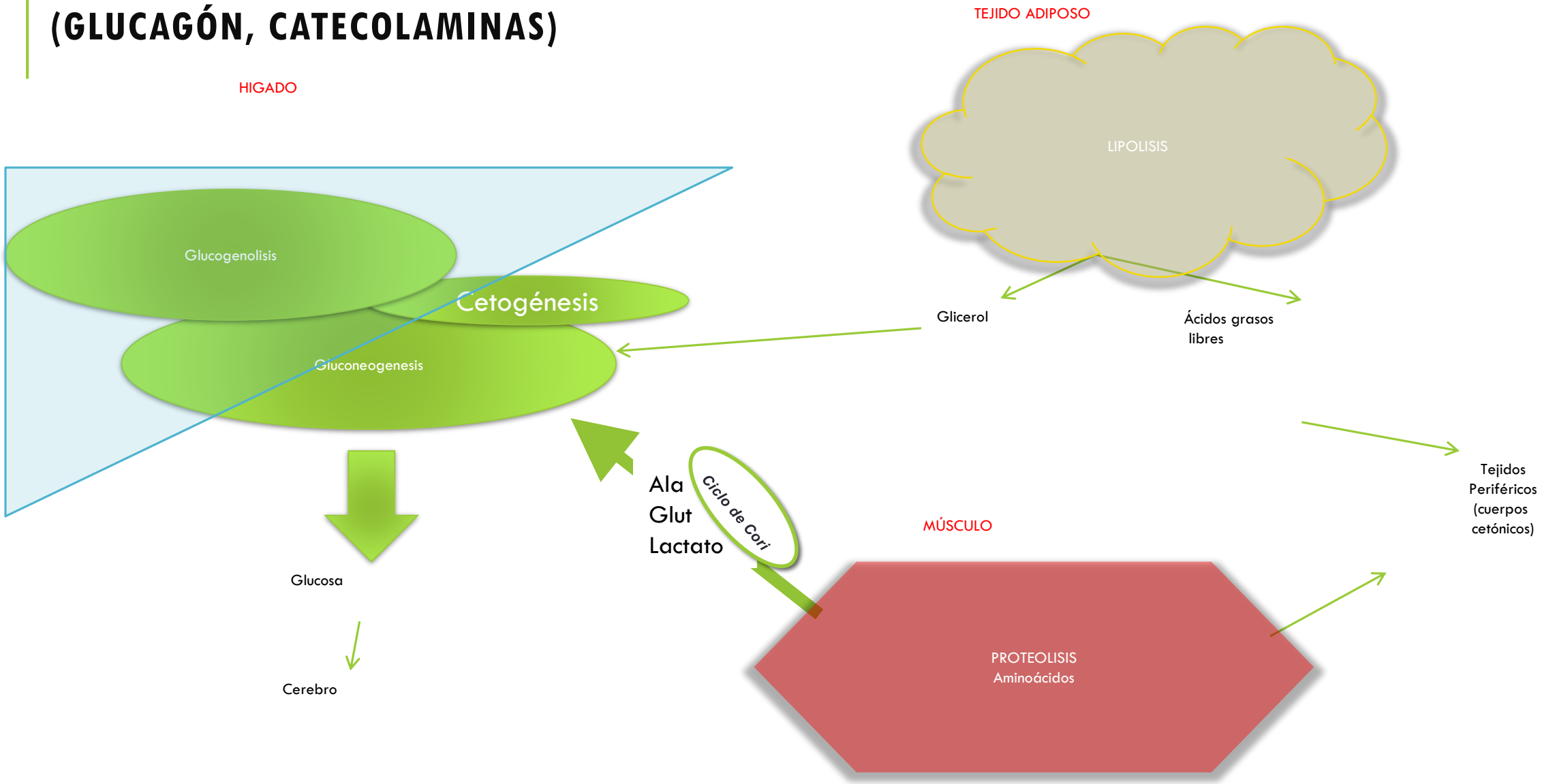
HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Objetivo:
*Almacenar glucosa
*Almacenar precursores
*Almacenar combustibles alternativos

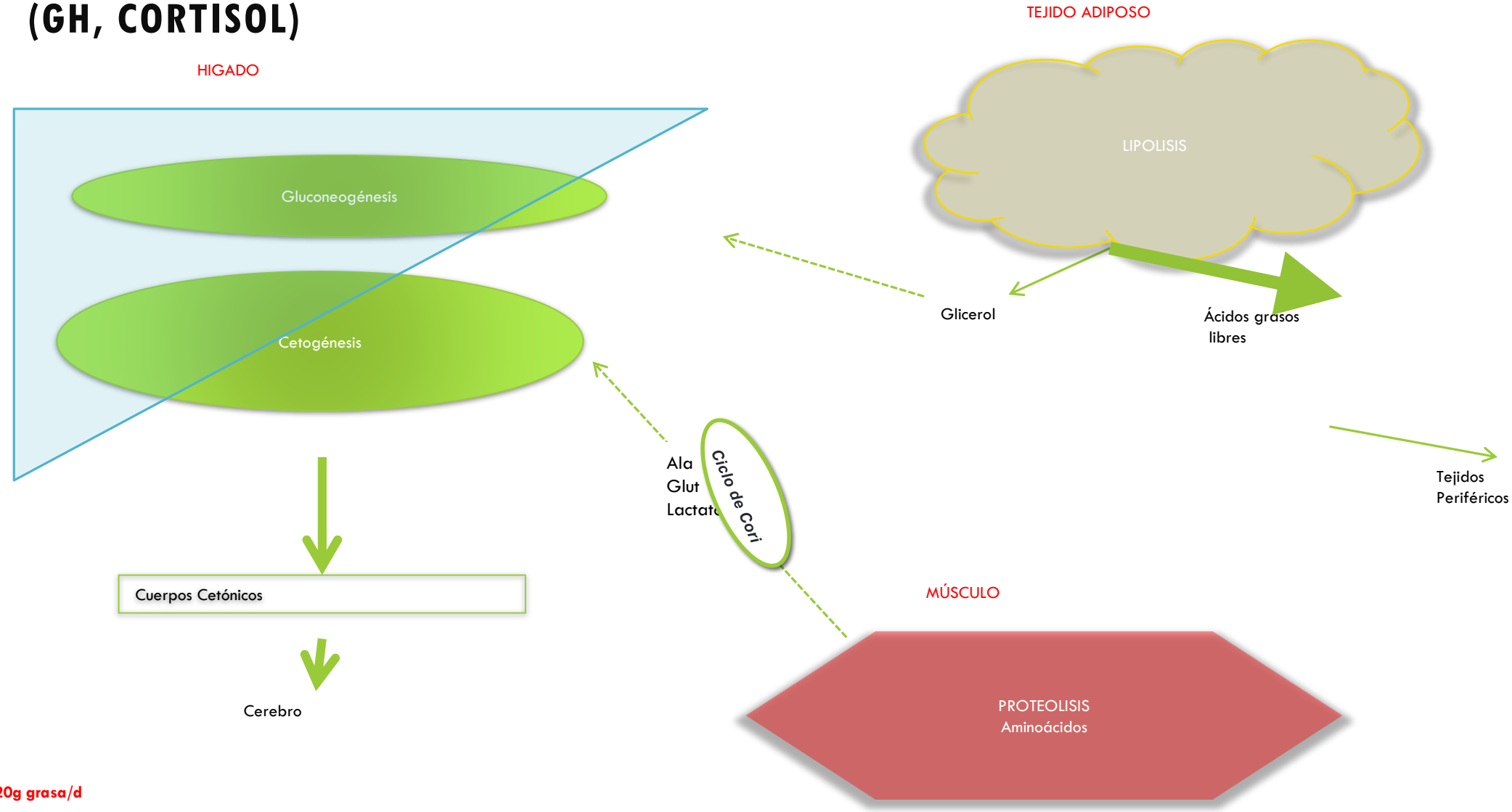


Objetivo:
*Utilización de las reservas de glucosa
*Síntesis de glucosa endógena
*Uso de combustibles alternativos (AGL, cuerpos cetónicos)

AYUNO TEMPRANO <24-72H
(GLUCAGÓN, CATECOLAMINAS)

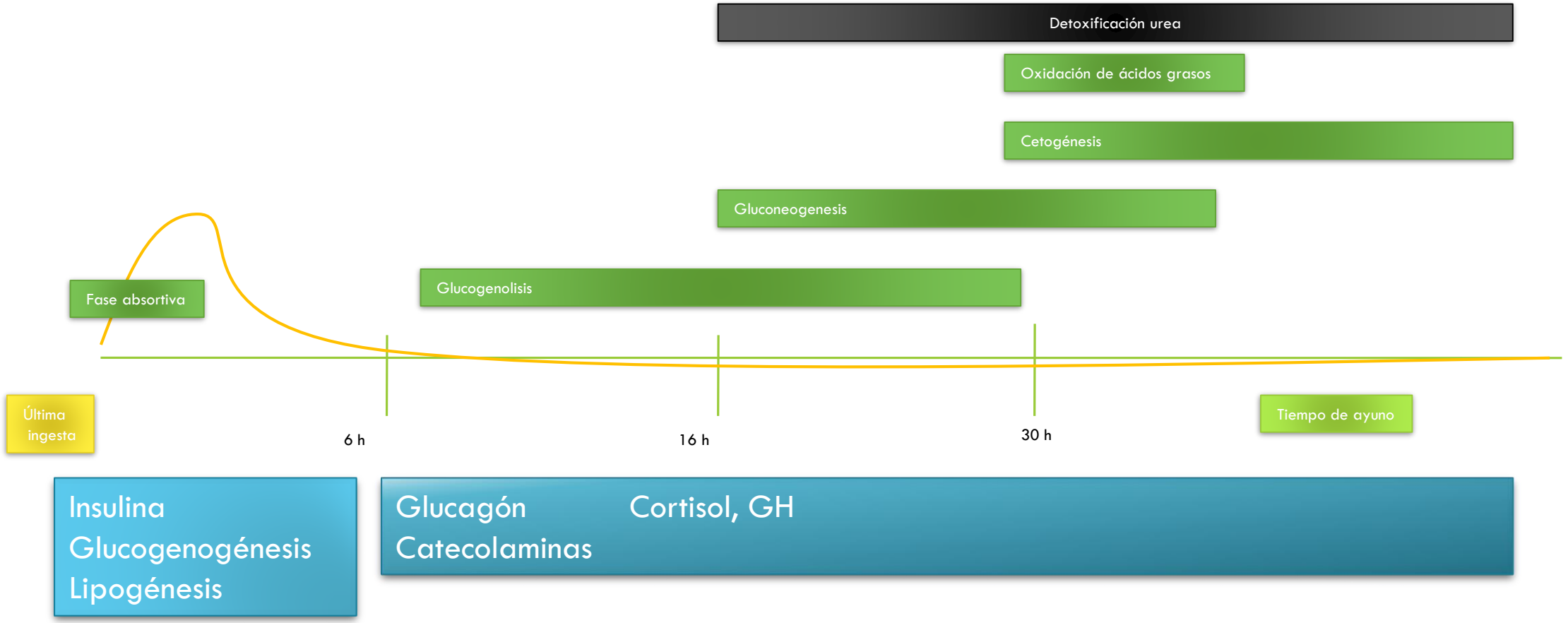


AYUNO TARDÍO >24-72H
(GH, CORTISOL)



Pérdida de 220g grasa/d

HOMEOSTASIS GLUCOSA



¿QUÉ ES UNA HIPOGLUCEMIA?

- Definición
  - Fisiológica es toda aquella condición que sea incapaz de cubrir los requerimientos mínimos celulares de glucosa.
  - Clínica: concentración de glucemia plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles con alteración de la función cerebral

- Puntos de corte
  - En niños
    - Hipoglucemia transitoria las 1ª 48-72h de vida: 59±11mg/dl
    - 82±12 mg/dl a parte de las 72-96h
    - Después de la 1ª semana: 70-100 mg/dl
  - Adultos: <2,6-2,8 mmol/L (46-50 mg/dL)➔ evita FP + baja probabilidad de producir un daño neurológico.
    - En diabetes mellitus <70 mg/dl
  - Objetivo terapéutico >70 mg/dl

¿CUÁNDO TENEMOS QUE EVALUAR LA HIPOGLUCEMIA?

Niños

- Neonatos de > 48h de vida con alto riesgo de hipoglucemia persistente
- Si niños que son pueden describir los síntomas si glucemia **plasmática** <50mg/dl
- Si niño presenta tríada de Whipple:
  - Clínica hipoglucemia
  - Glucemia plasmática baja
  - Resolución de los síntomas al resolver la hipoglucemia

Adultos

En ausencia de DM, si glucemia <50 mg/dl + tríada de Whipple

- Clínica hipoglucemia
- Glucemia plasmática baja
- Resolución INMEDIATA de los síntomas al resolver la hipoglucemia



Diagnóstico etiológico

ETIOLOGÍA

Niños

AEP

2. Hipoglucemias en relación con la edad

1. Recién nacido >7 días
De aporte
• Hiperinsulinismo (transitorio o permanente)
• Hipopituitarismo
• Errores innatos del metabolismo
• Enfermedades metabólicas (galactosemia)
2. Menores de 2 años
Hiperinsulinismo
Enfermedad metabólica congénita
3. Pacientes de 2 a 8 años
Hipoglucemia cetósica benigna del ayuno
Fallo hepático
intoxicaciones
4. Pacientes mayores de 8 años
Adenoma/insulinoma pancreático
Intoxicaciones
Fallo hepático

Tabla 1. Clasificación etiológica de la hipoglucemia

1. Carencia de sustratos: hipoglucemia cetósica benigna de la infancia
2. Alteración en la producción de glucosa
En el metabolismo de los hidratos de carbono:
• Glucogenosis: 0a, Ia, III, VI, IXa1 y IXb-d
• Galactosemia
• Intolerancia hereditaria a la fructosa
• Defectos en la gluconeogénesis: déficit de fructosa 1-6 difosfatasa, déficit de PEPCK, déficit de piruvato carboxilasa
En el metabolismo de los aminoácidos:
• Acidurias orgánicas: metilmalónica, propiónica y aciduria glutárica tipo 1
• Aminoacidopatías: tirosinemia, leucinosis, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
En el metabolismo de los ácidos grasos:
• Defectos primarios de la β-oxidación
• Defectos de la carnitina
• Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
• Defectos en la síntesis/utilización de cuerpos cetónicos: déficit de HMG CoA sintasa, déficit de HMG CoA Liasa, déficit Succinil CoA: 3-oxoacid Co-A transferasa (SCOT)
Enfermedades hepáticas:
• Hepatitis crónicas
3. Déficits de hormonas contrarreguladoras
ACTH/cortisol
GH aislado o asociado (panhipopituitarismo)
Glucagón
4. Exceso de consumo de glucosa a nivel periférico
Hiperinsulinismo:
• Transitorio: hijos de madre con diabetes, grandes y pequeños para la edad gestacional, asfixia perinatal, policitemia, nutrición parenteral, incompatibilidad RH, fármacos maternos (simpaticomiméticos, β-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, clorpropamida...). Síndromes de Widemann-Beckwith, Kabuki, Sotos, Costello, Usher, Timothy Perlmann, Ondine, trisomía 13, síndrome Turner mosaico, lepreuchanismo, déficit congénito de la glicosilación (CDG-Ia, CDG Ib)
• Permanente
• Enfermedades sistémicas: sepsis, malaria, insuficiencia renal, quemaduras, shock, cardiopatías, hipotermia
• Miscelánea: hipoglucemia hiperinsulínica posprandial, mutación en el receptor de la insulina, síndrome de dumping, facticia
5. Alteración en el transporte (déficit de GLUT1)
6. Iatrogénica: sobredosificación de fármacos (insulina, antidiabéticos orales, β-bloqueantes...)
7. Miscelánea:
• Intoxicaciones
• Síndrome de Munchausen por poderes

ACTH: hormona adrenocorticotropa; GH: hormona del crecimiento.

Metabolopatías

Adultos

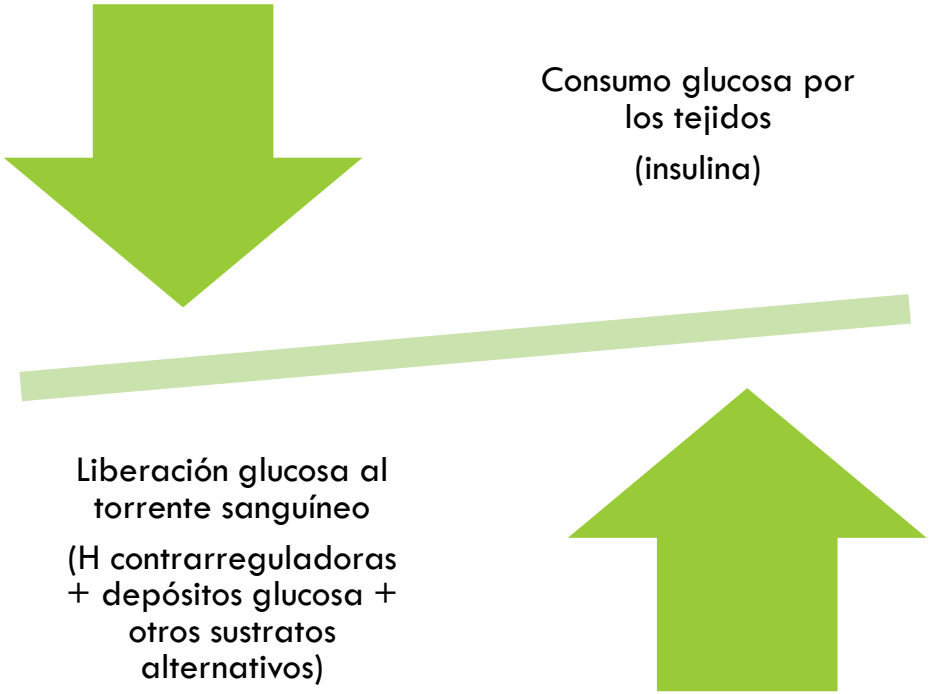
TABLE 1. Causes of hypoglycemia in adults

Ill or medicated individual
1. Drugs
Insulin or insulin secretagogue
Alcohol
Others (Table 2)
2. Critical illnesses
Hepatic, renal, or cardiac failure
Sepsis (including malaria)
Inanition
3. Hormone deficiency
Cortisol
Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes mellitus)
4. Nonislet cell tumor
Seemingly well individual
5. Endogenous hyperinsulinism
Insulinoma
Functional β-cell disorders (nesidioblastosis)
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
Post gastric bypass hypoglycemia
Insulin autoimmune hypoglycemia
Antibody to insulin
Antibody to insulin receptor
Insulin secretagogue
Other
6. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

¿Metabolopatías hereditarias?

Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM, 2009

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE MANERA FÁCIL Y PRÁCTICA



Consumo glucosa por los tejidos

(insulina)

Liberación glucosa al torrente sanguíneo

(H contrarreguladoras + depósitos glucosa + otros sustratos alternativos)

AYUNO vs POSTPRANDIAL

SOSPECHA DIAGNÓSTICA HACIA UNA METABOLOPATÍA HEREDITARIA EN NIÑOS➔ HISTORIA CLÍNICA



+ Glucemia plasmática baja

- ✓ Edad de presentación
- ✓ Episodios previos
- ✓ Desencadenantes:
  - ✓ Ayuno: tiempo de ayuno
  - ✓ Historia dietética: registro con horarios y cantidades
  - ✓ Alimentos
  - ✓ Tolerancia al ejercicio
  - ✓ Cambio de patrones alimentarios
  - ✓ Enfermedades
  - ✓ Tratamientos
- ✓ Antecedentes familiares
- ✓ EF
  - ✓ Pediatría: hepatomegalia, fallo medro, taquipnea

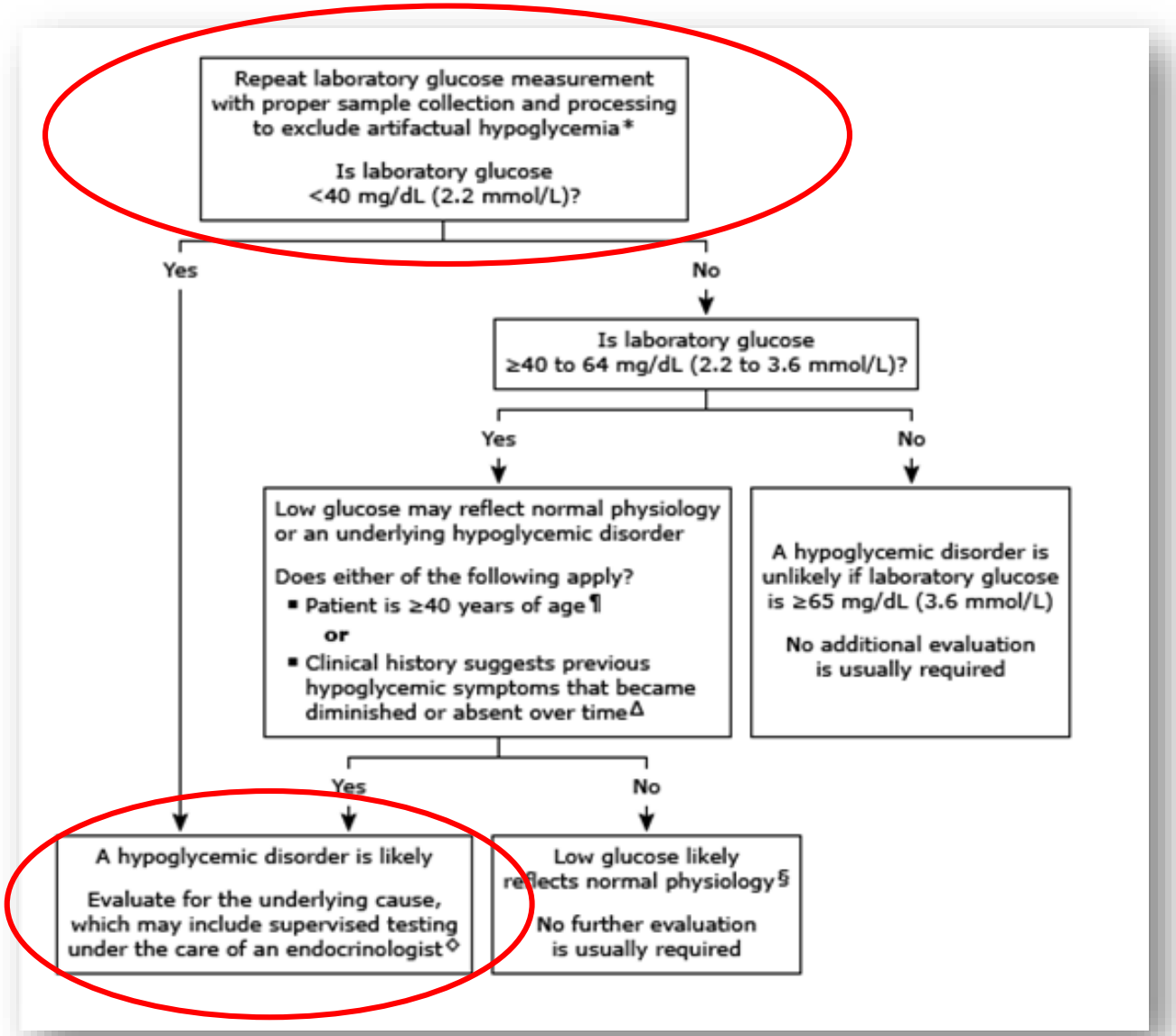
SOSPECHA DIAGNÓSTICA HACIA UNA METABOLOPATÍA HEREDITARIA EN ADULTOS➔ HISTORIA CLÍNICA



+ Glucemia plasmática baja

- ✓ Edad de presentación
- ✓ Episodios previos
- ✓ Desencadenantes:
  - ✓ Ayuno: tiempo de ayuno
  - ✓ Historia dietética: registro con horarios y cantidades
  - ✓ Alimentos
  - ✓ Tolerancia al ejercicio
  - ✓ Cambio de patrones alimentarios
  - ✓ Enfermedades
  - ✓ Tratamientos
    - ✓ Estatinas
- ✓ Antecedentes familiares
- ✓ EF
  - ✓ Pediatría: hepatomegalia, fallo medro, taquipnea

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



Uptodate

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Laboratorio

Glucosa plasmática

B-OH-butirato

Insulina, péptido-C, proinsulina

Ácidos grasos libres

Amonio

Lactato

Perfil acil-carnitinas

Carnitina total y libre

Gasometria, anion GAP, CK

Hormonas: cortisol, ACTH, GH, IGF-1

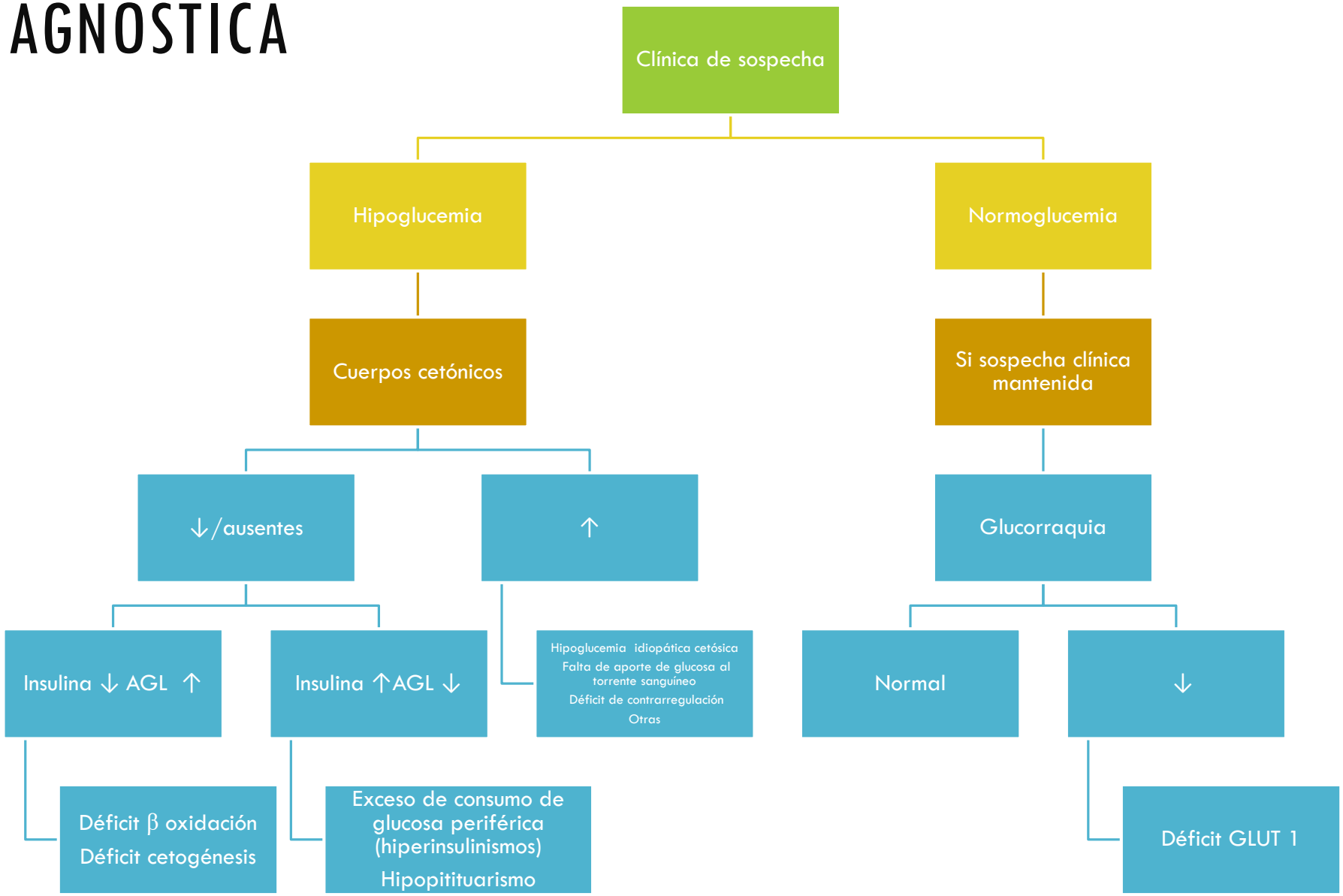
Pruebas funcionales

Test de ayuno

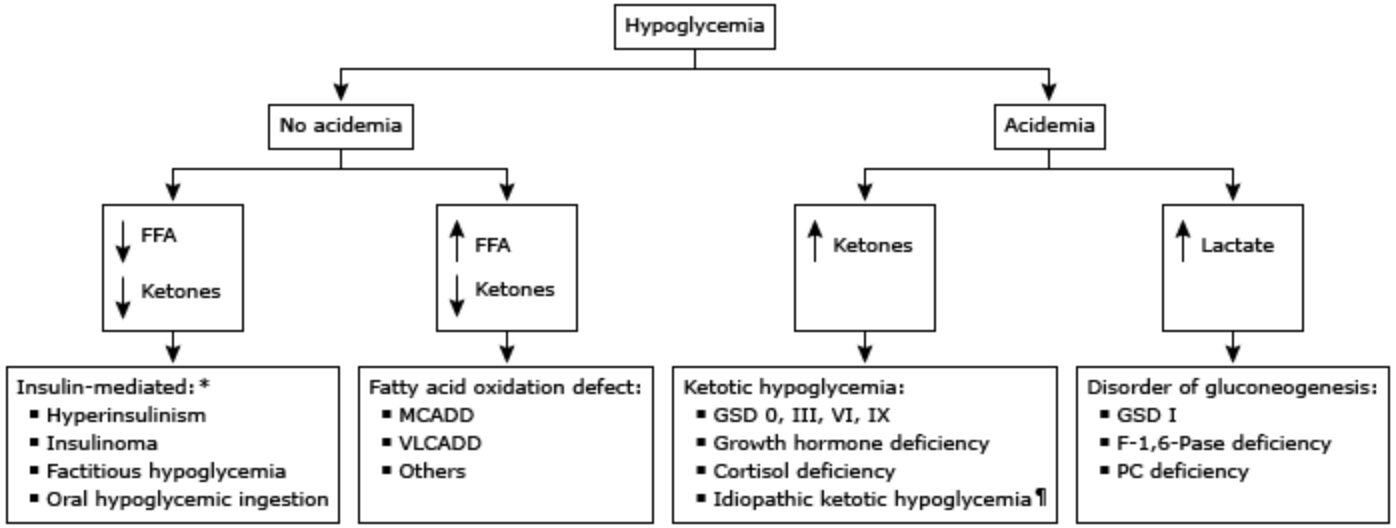
Pruebas funcionales

- Déficit hormonal
- Sobrecarga oral glucosa/fructosa/galactosa

SOSPECHA DIAGNÓSTICA EN NIÑOS



SOSPECHA DIAGNÓSTICA EN NIÑOS



Uptodate

SOSPECHA DIAGNÓSTICA EN ADULTOS

Diabetes

Fármacos

Alcohol

Enfermedades severas

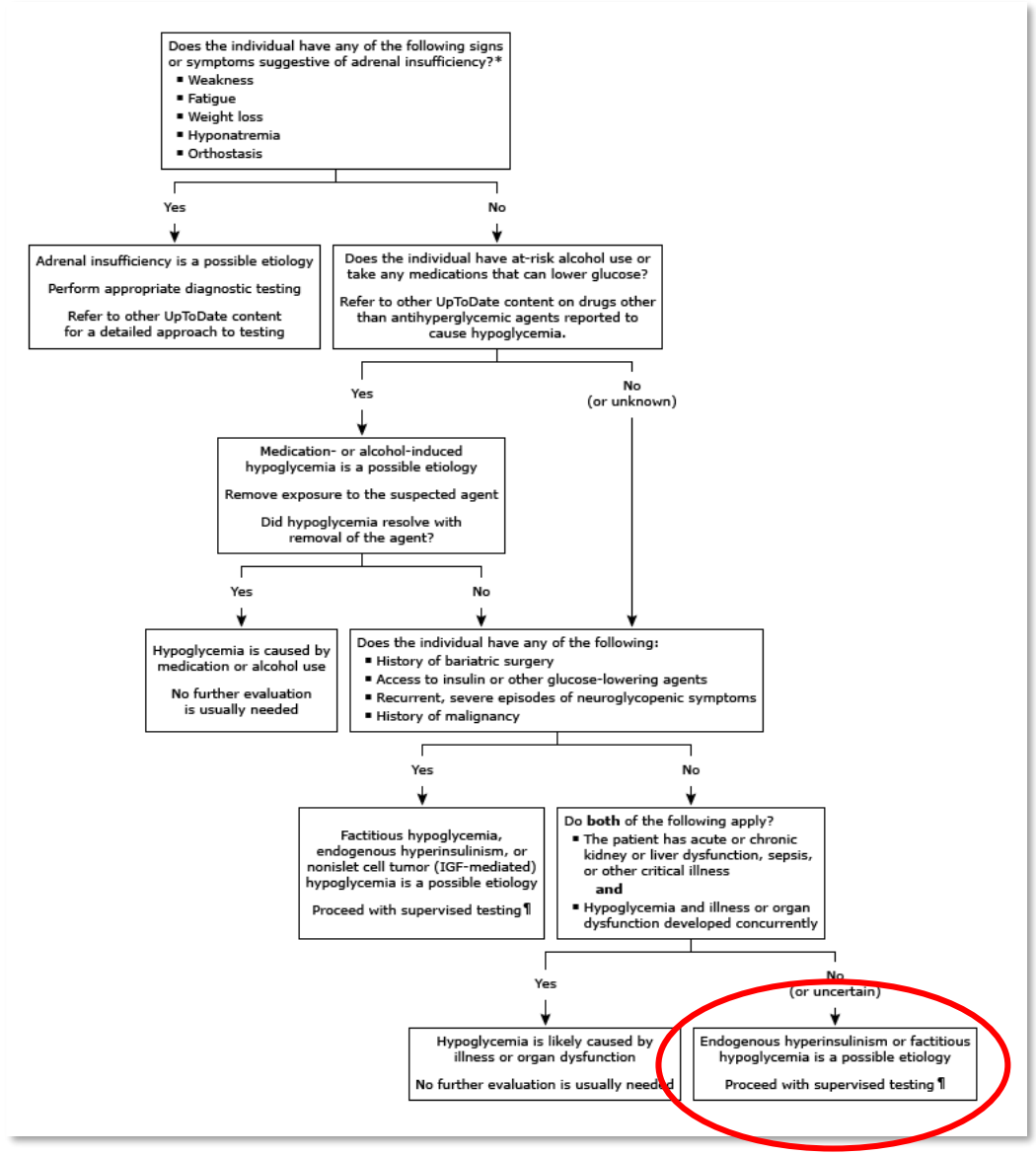
Déficit hormonales (cortisol, GH)

Tumores pancreáticos

Hiperinsulinismo endógeno

Yatrogénica

Intencionada



Uptodate

TEST AYUNO EN ADULTOS

TABLE 3. Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (*i.e.* Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dl)	Insulin (μU/ml)	C-peptide (nmol/liter)	Proinsulin (pmol/liter)	β-Hydroxybutyrate (mmol/liter)	Glucose increase after glucagon (mg/dl)	Circulating oral hypoglycemic agent	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	No	Normal
Yes	<55	≫3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	<55	≫3	≫0.2[a]	≫5[a]	≤2.7	>25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg	IGF[b]
Yes	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

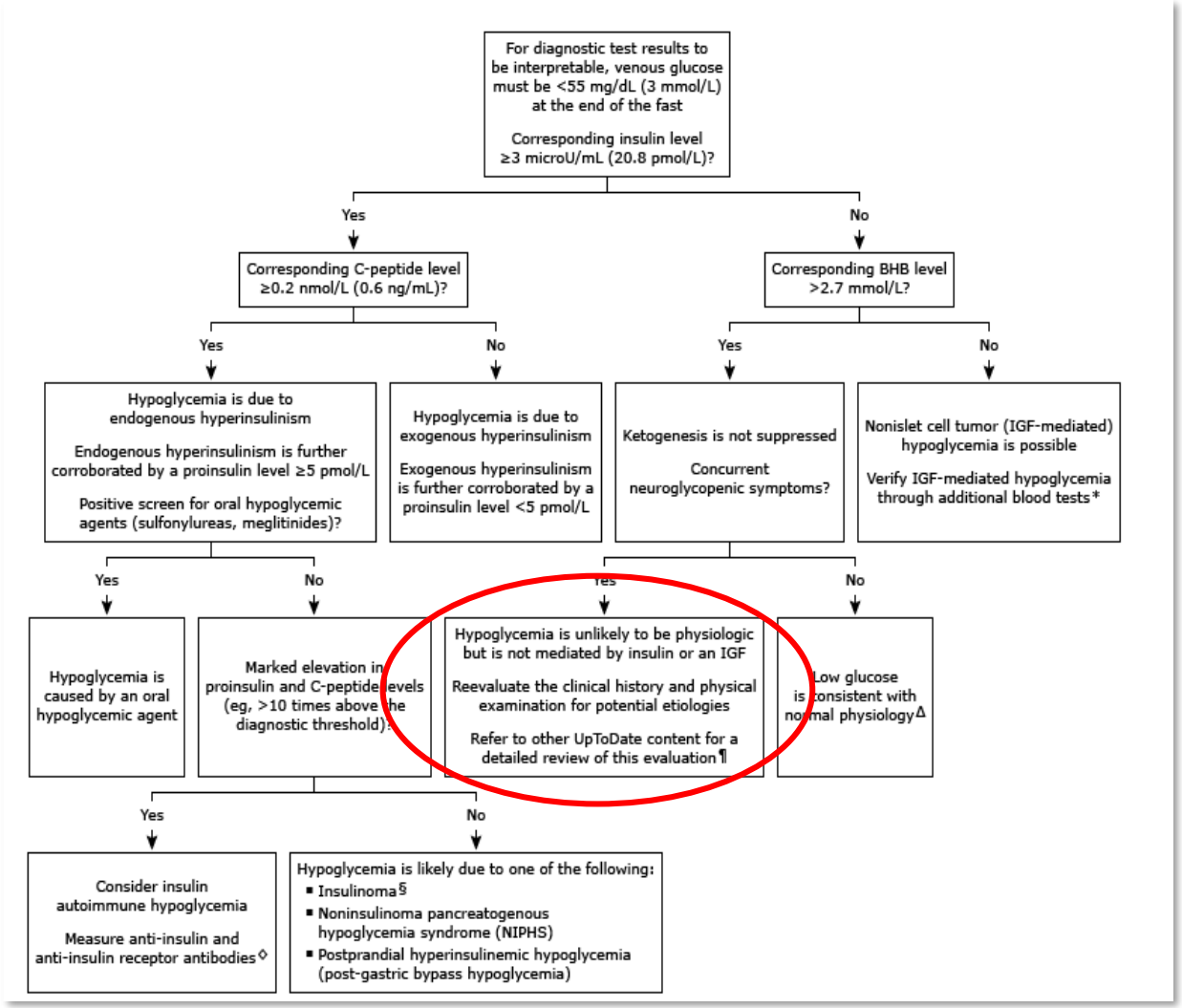
Neg, Negative; Pos, positive; PGBH, post gastric bypass hypoglycemia.

[a] Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

[b] Increased pro-IGF-II, free IGF-II, IGF-II/IGF-I ratio.

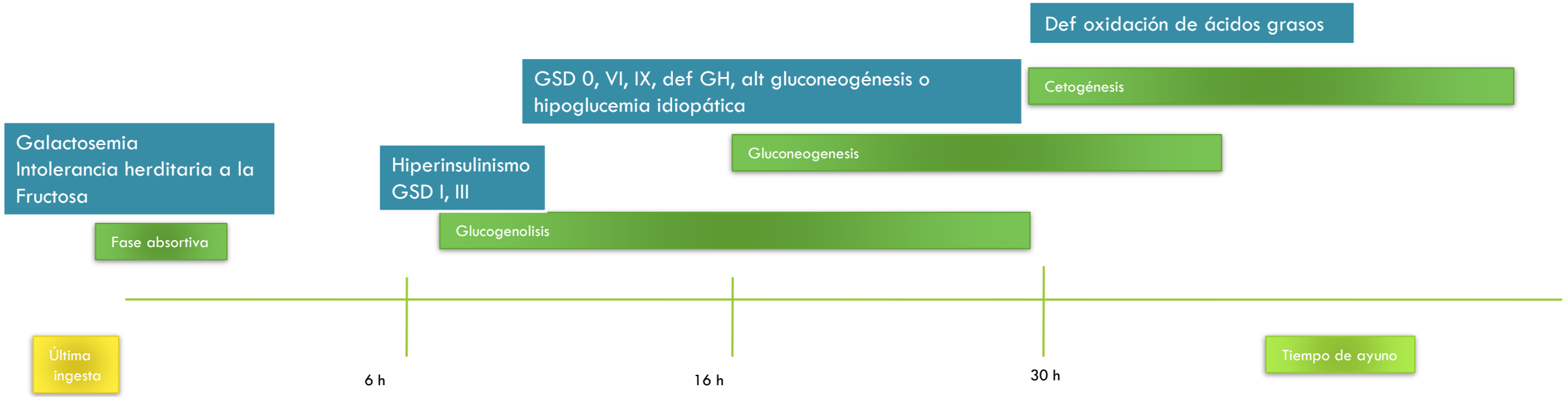
Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM, 2009

TEST AYUNO EN ADULTOS



Uptodate

DD METABOLOPATIA HEREDITARIA: AYUNO vs POSTPRANDIAL



PARA LLEVARNOS A CASA…

Si después de una buena anamnesis, descartamos lo más frecuente y recordamos la fisiología:

- Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio
- Defectos en el transporte celular de glucosa
- Falta de combustible alternativo: AG, cuerpos cetónicos
- Tras la ingesta de alimentos ricos en algún CH (p,je leche, fruta)

Hipoglucemia es/puede ser una enfermedad hereditaria metabólica ➔ ID A BUSCARLA

GRACIAS