

Glucose Homeostasis in Newborns: An Endocrinology Perspective

Emir Tas, MD,* Luigi Garibaldi, MD,[†] Radhika Muzumdar, MD[†]

**Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR*

[†]Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

NeoReviews

Downloaded from <http://neoreviews.aappublications.org/> at Vanderbilt University on January 1, 2020

Neonatología
Javier Ojeda Ubilla
Interno 7º año Medicina USS
13 Enero 2020

Temas a tratar

1. Introducción
2. Fisiología homeostasis de glucosa
3. Hipoglicemia en el recién nacido
 - ▶ Diagnóstico
 - ▶ Etiología
 - ▶ Evaluación
 - ▶ Manejo
4. Hiperglicemia en el recién nacido
 - ▶ Diagnóstico
 - ▶ Etiología
 - ▶ Evaluación
 - ▶ Manejo
5. Conclusiones

AUTORES Y HOSPITAL



About Dr. Emir Tas, MD

Dr. Emir Tas is a pediatric endocrinologist in Little Rock, Arkansas and is affiliated with [Arkansas Children's Hospital](#). He received his medical degree from Hacettepe University Faculty of Medicine and has been in practice between 11-20 years.



Luigi Garibaldi, MD

Doctor

Clinical Director, Division of Pediatric Endocrinology
Professor, Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine

Services

[Endocrinology](#)



Radhika Muzumdar, MD

Doctor

Chief, Pediatric Endocrinology, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Professor of Pediatrics and Cell Biology, University of Pittsburgh School of Medicine

Services

[Endocrinology](#)

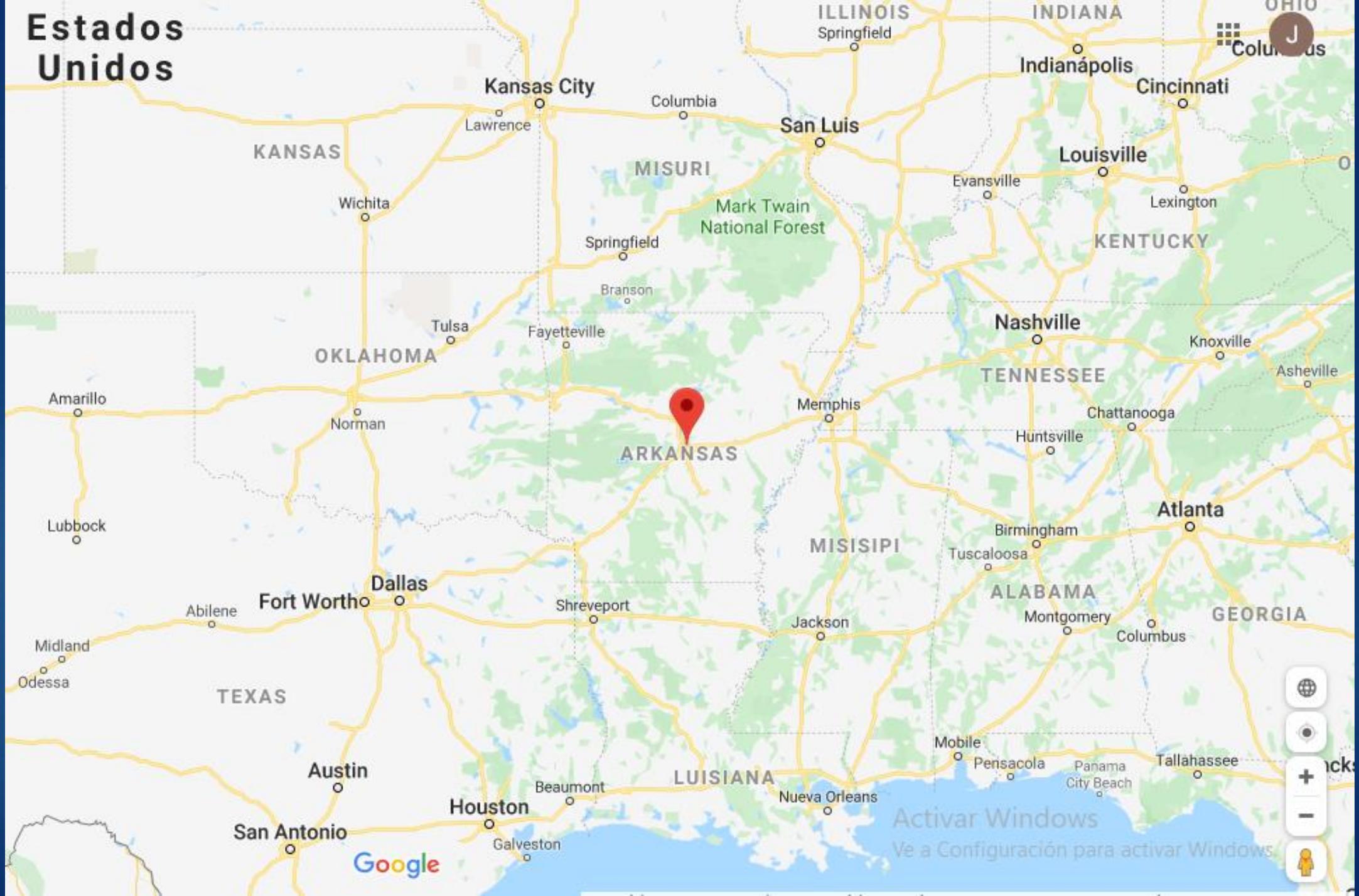
AUTORES Y HOSPITAL

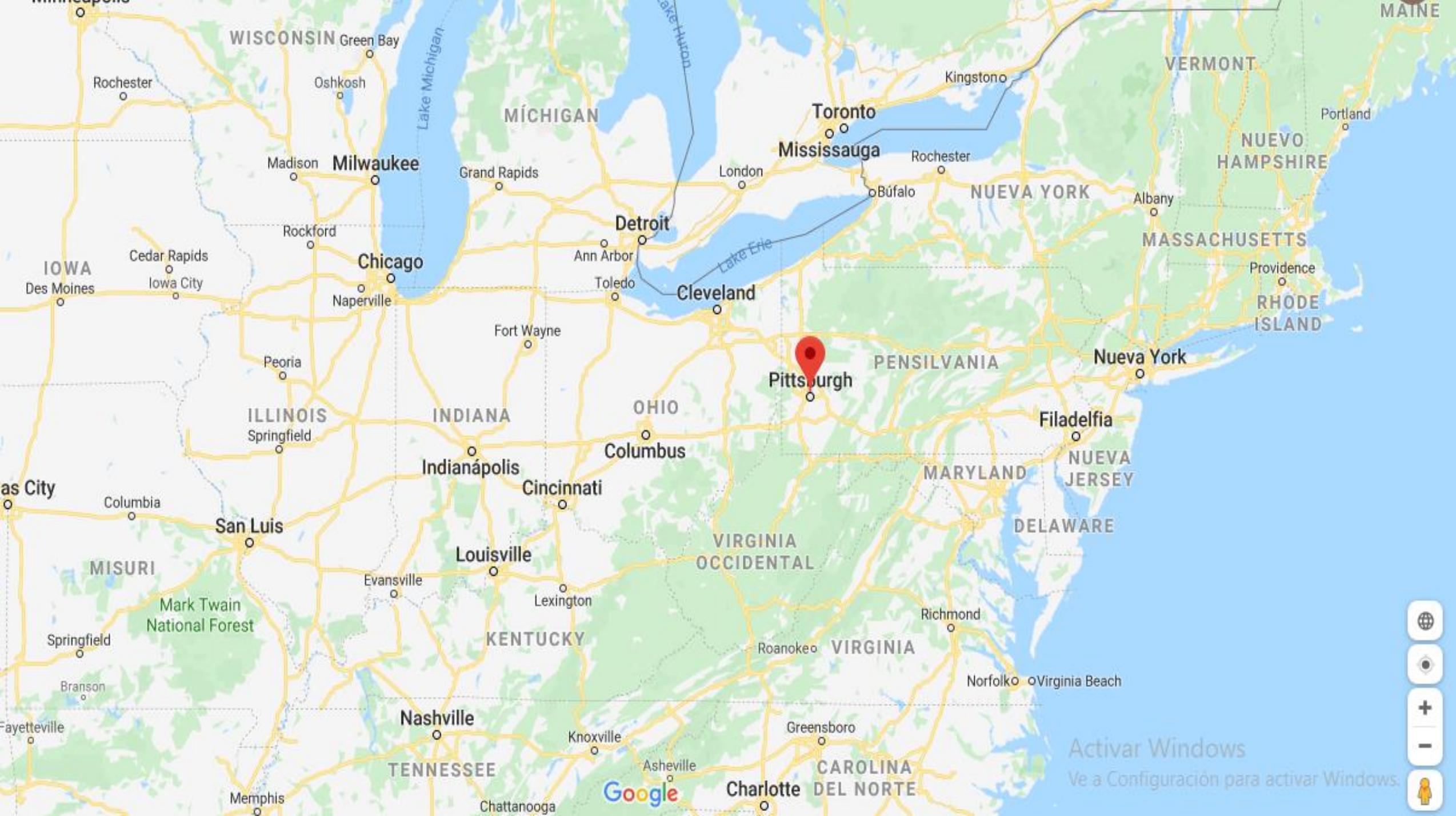
**Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR*



†Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

Estados Unidos





Pittsburgh

Activar Windows
Ve a Configuración para activar Windows.



INTRODUCCIÓN

- ▶ Actualmente hay mayor conocimiento respecto a la homeostasis de la glucosa inmediatamente después del nacimiento.
- ▶ Persiste controversia en la definición de hipoglicemia neonatal clínicamente significativa e interpretación en de niveles hormonales en neonatos con hipoglicemia asintomática.

INTRODUCCIÓN

- ▶ Persiste debate de glucosa plasmática normal en el recién nacido (RN) debido a:
 - ▶ Escasa evidencia asociado a la glucosa plasmática (GP) y manifestaciones clínicas o consecuencias a corto y largo plazo.
 - ▶ RN con lactancia materna (LM) tienen menores concentraciones de GP comparado con alimentación con fórmula.
 - ▶ A las 48-72h de vida, neonatos pueden mantener niveles de GP similares a niños mayores y adultos.
- ▶ Neonatólogos, endocrinólogos y la Sociedad Pediátrica de Endocrino (PES):
 - ▶ Primeras 48h de vida: GP preprandial < 50mg/dL → Tratar a todos.

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ Durante embarazo, feto depende de la madre para el aporte de glucosa.
- ▶ Insulina materna no cruza la placenta → Feto produce propia insulina para mantener glicemias.
- ▶ Vías de síntesis de insulina:
 1. Captación de glucosa en células B pancreáticas (vía GLUT2) → Fosforilación a G6P → Fosforilación oxidativa → Síntesis de ATP.
 2. Ácidos grasos libres (FFA)
 3. Aminoácidos.

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ La razón \uparrow ATP en ADP \rightarrow Cierre canal K-ATP en Cél B. \rightarrow Depolarización de cél. B \rightarrow Activación de Canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje \rightarrow Ingreso de Ca^{2+} \rightarrow Exocitosis de insulina y péptido C.
- ▶ Efectos metabólicos de la insulina:
 - ▶ \uparrow captación celular de glucosa
 - ▶ \uparrow glucogenogénesis
 - ▶ \uparrow Lipogénesis (en tejido adiposo)
 - ▶ (-) Lipólisis (formación de TG y FFA)
 - ▶ Insulina es uno de los principales factores de crecimiento fetal.

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ Nacimiento → Clamp de cordón → Fuente materna de glucosa se interrumpe abruptamente → RN depende de activación de glucogenólisis.
- ▶ Glucogenólisis ocurre debido a ↑ glucagón y adrenalina (período de transición)
- ▶ Esto ocurre durante las primeras horas, hasta que inicia alimentación enteral.
- ▶ Mecanismos alternativos como gluconeogénesis o cetogénesis, no están desarrolladas al momento del nacimiento

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ Este mecanismo permite mantener concentraciones bajas pero estables de GP durante las primeras 4 a 48 hrs. (período hipocetogénico inmadurez enzimática)
- ▶ Cetogénesis potencialmente activada a las 12-24 hrs de vida, en respuesta a calostro rico en ácidos grasos.

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ RN de bajo peso (RNBP) y/o con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) tienen ↓ depósitos de glucógeno al momento de nacer → > riesgo de hipoglicemia.
- ▶ RNBP y/o RCIU además tienen ↓ depósitos grasos, lo que limita formación de energía alternativa → > riesgo de hipoglicemia.
- ▶ Hijos de madre diabética (HDM) tienen > riesgo hipoglicemia debido a altos niveles plasmáticos de insulina producto del ambiente hiperglicémico y por disminución/retraso en producción de glucagón.
- ▶ HDM mal controladas → Resultan en macrosomía (recordar factor de crecimiento)

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ Cuando concentración GP cae < 80-85 mg/dL (aun en rango fisiológico) → Disminuye secreción insulina para evitar que siga ↓ glicemia.
- ▶ Hormonas de contra regulación:
 - ▶ Glucagón
 - ▶ Hormona del crecimiento (GH):
 - ▶ (+) lipolisis.
 - ▶ Catecolaminas (adrenalina):
 - ▶ (-) secreción insulina
 - ▶ (+) secreción glucagón
 - ▶ (+) Lipolisis (aporta FFA --> energía para musculo estriado) (B-oxidación → Cuerpos cetónicos → energía alternativa para cerebro)
 - ▶ Cortisol

FISIOLOGÍA HOMEOSTASIS GLUCOSA

- ▶ Energía necesaria para SNC:
 - ▶ **Glucosa**
 - ▶ **Cuerpos cetónicos**
 - ▶ **Lactato**
- ▶ RN presentan cerebro proporcionalmente más grande comparado con el cuerpo, requieren mayor aporte de glucosa que en otras edades:
 - ▶ RN: Infusión de glucosa de 4 – 6 mg/Kg/min
 - ▶ Adultos: Infusión de glucosa de 1 – 2 mg/Kg/min

HIPOGLICEMIA EN EL RN

- ▶ Controversia en valor de corte para definir hipoglicemia:
 - ▶ Harris et al → valor < 47 mg/dL (incidencia de 51%)
 - ▶ Stark et al → Valor < 40 mg/dL (incidencia de 27%)
 - ▶ **PES 2015** → GP preprandial < 50mg/dL en las primeras 48hrs de vida (en RN de riesgo)
- ▶ Factores de riesgo para hipoglicemia:
 - ▶ Pequeño para la edad gestacional (PEG)
 - ▶ Grande para la edad gestacional (GEG)
 - ▶ Hijo de madre diabética (HMD)
 - ▶ RN de pretérmino (RNPT)

HIPOGLICEMIA EN EL RN

- ▶ Screening es crucial para evitar alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo.
- ▶ McKinlay et al:
 - ▶ Peor integración motora y visual en niños que tenían hipoglicemia severa y frecuentes durante el período neonatal, a los 4-5 años de vida.
- ▶ RN sano debe mantener concentraciones e GP > 60 mg/dL a las 48hrs de vida.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

▶ Signos y síntomas de hipoglicemia:

- ▶ Llanto anormal
- ▶ Disminución apetito
- ▶ Ansiedad
- ▶ Irritabilidad
- ▶ Palidez
- ▶ Cianosis
- ▶ Hipotermia
- ▶ Diaforesis

▶ Hipoglicemia severa:

- ▶ Letargo
- ▶ Taquipnea
- ▶ Inestabilidad hemodinámica
- ▶ Apneas
- ▶ Convulsiones
- ▶ Paro cardiorrespiratorio.

- ▶ Recomendación actual: Tratar hipoglicemia aún en ausencia de síntomas

HIPOGLICEMIA EN EL RN

PLASMA GLUCOSE (mg/dl)	HORMONAL ADAPTATIONS	SYMPTOMS
85	↓ Insulin	None
65-70	↑ Glucagon ↑ Epinephrine	NEUROGENIC ^a Tremors Anxiety Sweating Hunger
55-65 <50	↑ Growth hormone ↑ Acetyl choline ↑ Cortisol	NEUROGLYCOPENIC Confusion Lethargy, weakness Incoordination Blurred vision Convulsions Coma
<30		

Figure 1. Hormonal responses to hypoglycemia. ^aSymptoms mediated through sympathoadrenal and parasympathetic responses.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Etiología

- ▶ ↓aporte endógeno o exógeno de glucosa
- ▶ ↑ captación de glucosa

Clasificación (sin definición específica):

- ▶ Transitoria (resuelve dentro de primeros días a semanas)
 - ▶ HMD (lo más frecuente)
 - ▶ PEG, GEG
- ▶ Permanente
 - ▶ PEG
 - ▶ GEG
 - ▶ Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU)
 - ▶ Genopatías
 - ▶ Errores innatos del metabolismo.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

A) Hiperinsulinismo (HI)

- ▶ HI congénito (principal causa de hipoglicemia persistente no cetogénica)
- ▶ Puede ser hereditaria o adquirida
- ▶ Puede ser transitorio o permanente
- ▶ En algunos casos los niveles de insulina pueden estar inapropiadamente normales (en vez de bajos), por lo que se utiliza el término hiperinsulinismo en lugar de hiperinsulinemia.
- ▶ Diagnóstico: Insulina aumentada + inhibición concentración de FFA y CC. + glicemia > 30 mg/dL con glucagón.
- ▶ Tratamiento: Prueba con diazóxido (primera línea)

- ▶ HI transitorio inducido por estrés: Es una causa adquirida de hipoglicemia persistente (pese a su nombre), asociado a asfixia neonatal, RCIU, RN PEG, y preeclampsia. Tratamiento con Diazóxido.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

A) Hiperinsulinismo (HI)

- ▶ Incidencia de HI congénito: 1/50,000 RN vivos. Sin embargo, incidencia puede aumentar en zonas con matrimonios consanguíneos.
- ▶ Clínica: RN generalmente GEG debido a exposición crónica intrauterina a altos niveles de insulina. Se manifiestan como hipoglicemias en ayuno y postprandial.
- ▶ HI secundarias:
 - ▶ Canalopatías (ABCC8, KCNJ11)
 - ▶ Alteración enzimática (GCK, GDH, ETC)
 - ▶ Defectos en factor de transcripción (HNF4A)

HIPOGLICEMIA EN EL RN

B) Hipocortisolismo:

- ▶ Insuficiencia adrenal (primaria o secundaria) es una causa rara de hipoglicemia neonatal persistente.
- ▶ Clínica: Hipoglicemia cuando aporte enteral retrasado o insuficiente.
- ▶ No hay consenso en niveles de normalidad de cortisol ni ACTH dentro de los primeros 7 días de vida.

- ▶ Bajos niveles de cortisol es frecuente en neonatos por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y e inmadurez del ritmo circadiano.
- ▶ Sospechar hipocortisolismo en:
 - ▶ Hipoglicemia + defectos de línea media (holoprosencefalia o displasia septoóptica). → Asociado a pan hipopituitarismo.

- ▶ Prueba de estimulación con ACTH permite diferenciar insuficiencia adrenal primaria de la secundaria.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

C) Déficit de GH:

- ▶ GH estimula lipólisis (producción de FFA y CC)
- ▶ SE puede ver en contexto de pan hipopituitarismo.
- ▶ GH, Cortisol y T4, regulan metabolismo de la bilirrubina, por lo que en caso de ictericia prolongada + hipoglicemia, puede ser manifestación de pan hipopituitarismo.

- ▶ Si bien niveles bajos de GH no demuestran déficit; una concentración de al menos 10 – 15 ng/mL es considerado adecuado dentro del 1 mes de vida.
- ▶ IGF1 e IGF-BP3 sirven como marcadores de la concentración plasmática de GH (producidos en hígado).
- ▶ IGF1 → Se altera directamente por estado nutricional (PEG, RCIU puede estar falsamente bajo)
- ▶ IGF-BP3 → Es estable y no se altera por estado nutricional.

- ▶ Medición de estos marcadores podrían orientar al diagnóstico de déficit de GH.

TABLE 1. Etiologies of Neonatal Hypoglycemia

TRANSIENT	PERSISTENT
Endocrine Causes	
<ul style="list-style-type: none"> • HI • Infant of diabetic mother 	<ul style="list-style-type: none"> • HI <ul style="list-style-type: none"> • Transient^a (perinatal stress-HI) • Permanent <ul style="list-style-type: none"> • Channelopathies • Activating GLUD1 mutations • SCHAD deficiency • Other rare genetic HI • Panhypopituitarism • Isolated GH deficiency • Adrenal insufficiency (primary or secondary)
Nonendocrine Causes	
<ul style="list-style-type: none"> • Delayed enteral feeding • Prematurity • IUGR/SGA • Sepsis • Maternal use of β-blockers • Polycythemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Inborn errors of metabolism <ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia • Glycogen storage disease • Gluconeogenic disorders • Fatty acid oxidation disorders • Organic acidurias • Hepatic dysfunction

GH=growth hormone; GLUD=glutamate dehydrogenase; HI=hyperinsulinism; IUGR=intrauterine growth restriction; SCHAD=short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; SGA=small for gestational age.

^aCurrent nomenclature for this type of hypoglycemia, which may, however, last for several weeks or months.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Enfrentamiento

- ▶ Anamnesis completa y detallada
- ▶ Examen físico (macrosomía, defectos línea media, etc.)
- ▶ Laboratorio
 - ▶ Glucosa capilar (HGT) puede ser 11% más bajo que los niveles de GP. (todo HGT bajo debe tener glicemia).
 - ▶ Monitor continuo de glucosa mide glucosa en líquido intersticial, buena correlación con GP (usado en DM 1 y recientemente en RN).
- ▶ Recomendación ante episodio de hipoglicemia:
 - ▶ ELP + HCO₃ + Insulina + CC + FFA + Cortisol + GH + lactato → Para descartar causa endocrina.

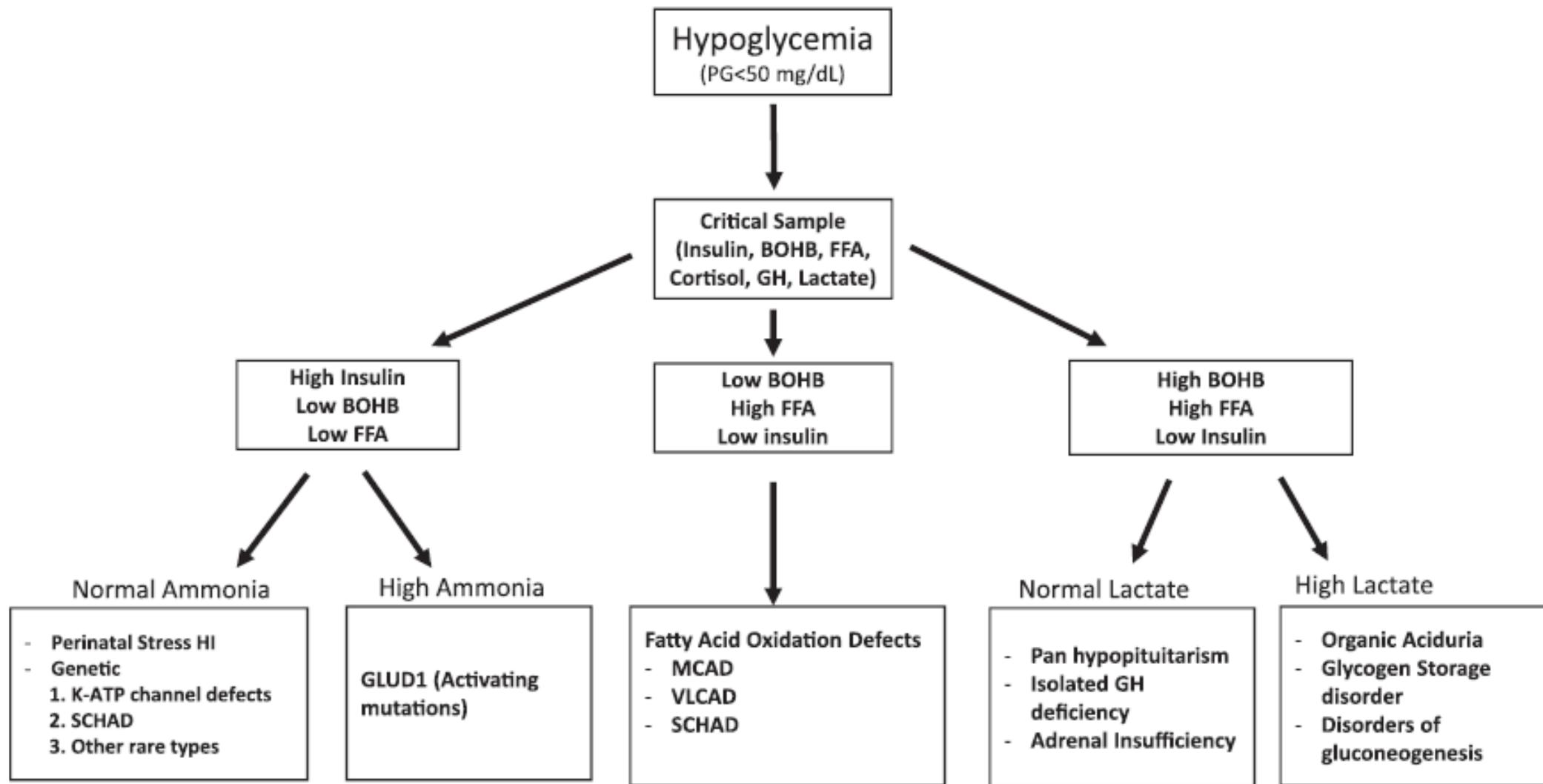


Figure 2. Newborn with persistent hypoglycemia. BOHB= β -hydroxybutyrate; FFA=free fatty acid; GH=growth hormone; GLUD=glutamate dehydrogenase; HI=hyperinsulinism; K-ATP=adenosine triphosphate sensitive potassium channel; MCAD=medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; PG=plasma glucose; SCHAD=short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; VLCAD=very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Manejo de Hipoglicemia:

La clínica del paciente determinará la vía de tratamiento (enteral vs parenteral)

a) Enteral:

- Hipoalimentación es una de las principales causas de hipoglicemia.
- RN con LM presentan menos hipoglicemia recurrente en comparación con aquellos alimentados con fórmula.
- Si hipoglicemia persiste pese a régimen enteral normal → se puede plantear alimentación más seguida o fortificación de LM.
- Dextrosa oral al 40% (200mg/Kg) → Se puede plantear como alternativa, con buena respuesta a manejo. Pero sin diferencias en consecuencias a largo plazo. Sin evidencia de superioridad comparado con LM, LMF o fórmulas.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Manejo de Hipoglicemia:

La clínica del paciente determinará la vía de tratamiento (enteral vs parenteral)

a) Parenteral:

- Dextrosa EV --> Cuando nutrición enteral esta contraindicada o hipoglicemia sintomática.
 - Bolo dextrosa 10% 2 ml/Kg (200mg/Kg), seguido por BIC para alcanzar euglicemia.
 - Riesgo de sobre corregir.
- RNT: carga glucosa 4-6 mg/Kg/min
- RNPT: Carga glucosa 6-8 mg/Kg/min
- RN con HI: carga glucosa >15/Kg/min

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Manejo de Hipoglicemia:

a) Parenteral:

- Fármacos:
 - Diazóxido → 1ª Línea de tratamiento de HI. (única droga aprobada por la FDA)
 - Dosis inicial: 5-10 mg/Kg/d dividido en 3 dosis
 - Dosis máxima: 15- 20 mg/Kg/d
 - Efecto: en 2- 3 días
 - RAM: EPA, HTP a dosis altas. (puede requerir clorotiazidas).
- Octreotide: (análogo de la somatostatina de larga acción)
 - Inhibe la apertura del canal de Ca dependiente de voltaje en la síntesis de insulina.
 - Dosis: BIC 5 – 40 ug/Kg/d
 - 2ª línea de tratamiento.
 - RAM: Enterocolitis necrotizante.

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Manejo de Hipoglicemia:

a) Parenteral:

- Glucagón:
 - Dosis: BIC 1 mg/Kg/d
 - Generalmente bien tolerado.
 - RAM: Hipoglicemia de rebote, vómitos, hiponatremia, rash.
- Glucocorticoides:
 - Estimulan gluconeogénesis.
 - Riesgos > beneficios, excepto en insuficiencia adrenal.
 - En general no recomendados.
- GH:
 - Útil en déficit de GH

HIPOGLICEMIA EN EL RN

Manejo de Hipoglicemia:

a) Cirugía:

- Falla de tratamiento médico
- PET Scan con Fluoro-L-Dopa → Distinguir lesiones difusas de focales.

HIPERGLICEMIA EN EL RN

- ▶ Menos frecuente que hipoglicemia.
- ▶ Factores de riesgo:
 - ▶ RNBP
 - ▶ RNPT
 - ▶ RN con patología severa.
- ▶ Definición: GP > 125mg/dL.
- ▶ Complicaciones:
 - ▶ Deshidratación
 - ▶ Cetosis
 - ▶ Cetoacidosis Diabética (CAD)
 - ▶ Bajo incremento ponderal
 - ▶ Baja de peso.
 - ▶ Hipoperfusión
 - ▶ > riesgo infecciones.

HIPERGLICEMIA EN EL RN

▶ Etiología:

- ▶ RNBP, enfermedad severa, infecciones, estrés, medicamentos, administración glucosa parenteral, alteración en producción pancreática de insulina.
- ▶ Si GP > 250 mg/dL persistente (> 7-10d) en ausencia de otra causa → sospechar Diabetes Mellitus neonatal (NDM)
 - ▶ Incidencia 1/90000 – 1/60000 RN
 - ▶ Diagnóstico → por definición se realiza a los 12 meses; sin embargo la mayoría puede ser diagnosticado a los 6 meses de edad.
 - ▶ Causa: genopatías, Canalopatías.
 - ▶ Clínica: RCIU, hernia umbilical, macroglosia, hipoacusia/sordera, hipotonía, alteraciones de DSM.

HIPERGLICEMIA EN EL RN

▶ Manejo hiperglicemia:

- ▶ Inicial: disminuir aporte parenteral de glucosa, medicamentos hiperglicemiantes (ej adrenalina, corticoides, etc.)
- ▶ Administrar aminoácidos → ↑ síntesis proteínas → anabolismo → ↑ insulina → disminución de glicemia.
- ▶ Alimentación enteral → ↑ incretinas.
- ▶ Tratamiento de NDM: Insulina o sulfonilureas.

TABLE 2. Etiology of Hyperglycemia in Newborn

Very low birthweight	
Sepsis	
Stress	
Steroid therapy	
Parenteral dextrose	
Neonatal Diabetes	Other Associated Features
Transient neonatal diabetes	
6q24 duplication	Intrauterine growth restriction
<i>KCNJ11</i> mutations	
<i>ABCC8</i> mutations	
<i>ZFP57</i>	Macroglossia, developmental delay
Permanent neonatal diabetes	
Without exocrine pancreas defects	
<i>KCNJ11</i> mutations	
<i>ABCC8</i> mutations	
<i>INS</i> gene mutations	
Glucokinase mutations	
With exocrine pancreas insufficiency	
<i>EIK2AK3</i>	Skeletal dysplasia, liver disease
<i>GATA4, GATA6</i> mutations	Cardiac defects
<i>PDX1</i> mutations	
<i>PTF1A</i>	Neurologic abnormalities, kidney disease
With systemic manifestations	
<i>FOXP3</i> mutations	Immune dysregulation, dermatopathy, enteropathy,
Wolframin mutations	Diabetes insipidus, optic atrophy, deafness, cataracts
<i>KCNJ11</i>	DEND syndrome (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes), neurologic defects
<i>GLIS3</i>	Hypothyroidism, kidney cysts, liver fibrosis, glaucoma
<i>NEUROD1</i>	Learning difficulty, deafness, neurologic deficits
<i>NEUROG3</i>	Diarrhea
<i>HNF1beta</i>	Urogenital defects

CONCLUSIONES

- ▶ Si bien no hay consenso en cuanto a valor de corte para definir hipoglicemia, lo más aceptado corresponde a un valor < 50 mg/dL
- ▶ Valor de corte para definir hiperglicemia, sin consenso.
- ▶ Dada la clínica inespecífica de alteraciones en la glicemia, es necesario sospecharlo precozmente en todo RN que presente factores de riesgo.
- ▶ Se requieren más estudios para poder determinar los efectos a largo plazo de las alteraciones en los valores de la glicemia.

GRACIAS