

Βιβλιογραφική ενημέρωση Εξωτερικά ιατρεία

Θέμα: Υπογλυκαιμία

Αναστασία Σκούμα

Παιδίατρος με ειδικό ενδιαφέρον στις Ενδογενείς Διαταραχές Μεταβολισμού

Επιμελήτρια Α΄, ΑΠΠΚ

Εξωτερικά ιατρεία

(Διευθύντρια: Π. Παναγιωτοπούλου)

- 1. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood
(Αναγνώριση, διερεύνηση και αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας)**
- 2. Safety and Efficacy of Long-Term Use of Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Types 0, III, VI, and IX
(Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μακρόχρονης θεραπείας με βραδέως αποδέσμευσης καλαμποκάλευρο στις Γλυκογονιώσεις I,III,VI και IX)**

Downloaded from <http://adc.bmj.com/> on January 2, 2016 - Published by group.bmj.com
ADC Online First, published on December 30, 2015 as 10.1136/archdischild-2015-308337

Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood

Arunabha Ghosh, Indraneel Banerjee, Andrew A M Morris

- Paediatric Inherited Metabolic Disease, Manchester Centre for Genomic Medicine, St MaryHospital, Manchester,UK
- Paediatric Endocrinology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK

Εισαγωγή

- **Η Γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο σε περιόδους μη παρατεινόμενης νηστείας γι' αυτό η υπογλυκαιμία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, όπως νευρολογικές διαταραχές, απώλεια μνήμης, αφασία, ημιπάρεση**

*Kanaka-Gantenbein C. Hypoglycemia in childhood: long-term effects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1(Suppl. 3):530–6.*

- **Σε αρκετά άρθρα έχει σχολιασθεί η νεογνική παροδική υπογλυκαιμία**

*1. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implication for management. *J Pediatr* 2015;166:1520–5.e1.*

*2. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child* Published Online First: 14 Sep 2015. doi:10.1136/archdischild-2015-308336*

- **Η παρακάτω ανασκόπηση εστιάζει στην υπογλυκαιμία των παιδιών και βρεφών μετά τη νεογνική περίοδο**

Ομοιόσταση γλυκόζης

- Μεταγευματικά , η γλυκόζη αυξάνεται και τα β κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν ινσουλίνη, η οποία αυξάνει τη πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό αυξάνοντας την έκφραση των GLUT 4 υποδοχέων. Προάγει επίσης τη σύνθεση γλυκογόνου από το ήπαρ και εμποδίζει τη γλυκογονόλυση και την ηπατική νεογλυκογένεση.

Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. Clin Biochem Rev 2005;26:19–39.

- Στην ομοιόσταση της γλυκόζης μετέχουν πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί
- Η έκκριση ινσουλίνης περιορίζεται ενώ η έκκριση γλυκαγόνης προάγει τη παραγωγή γλυκόζης από γλυκογόνο στο ήπαρ
- Σε υγιή παιδιά μετά από 12-16 ώρες νηστείας οι αποθήκες γλυκογόνου εξαντλούνται και γλυκόζη παράγεται μέσω της **ηπατικής νεογλυκογένεσης** από αμινοξέα και γλυκερόλη.

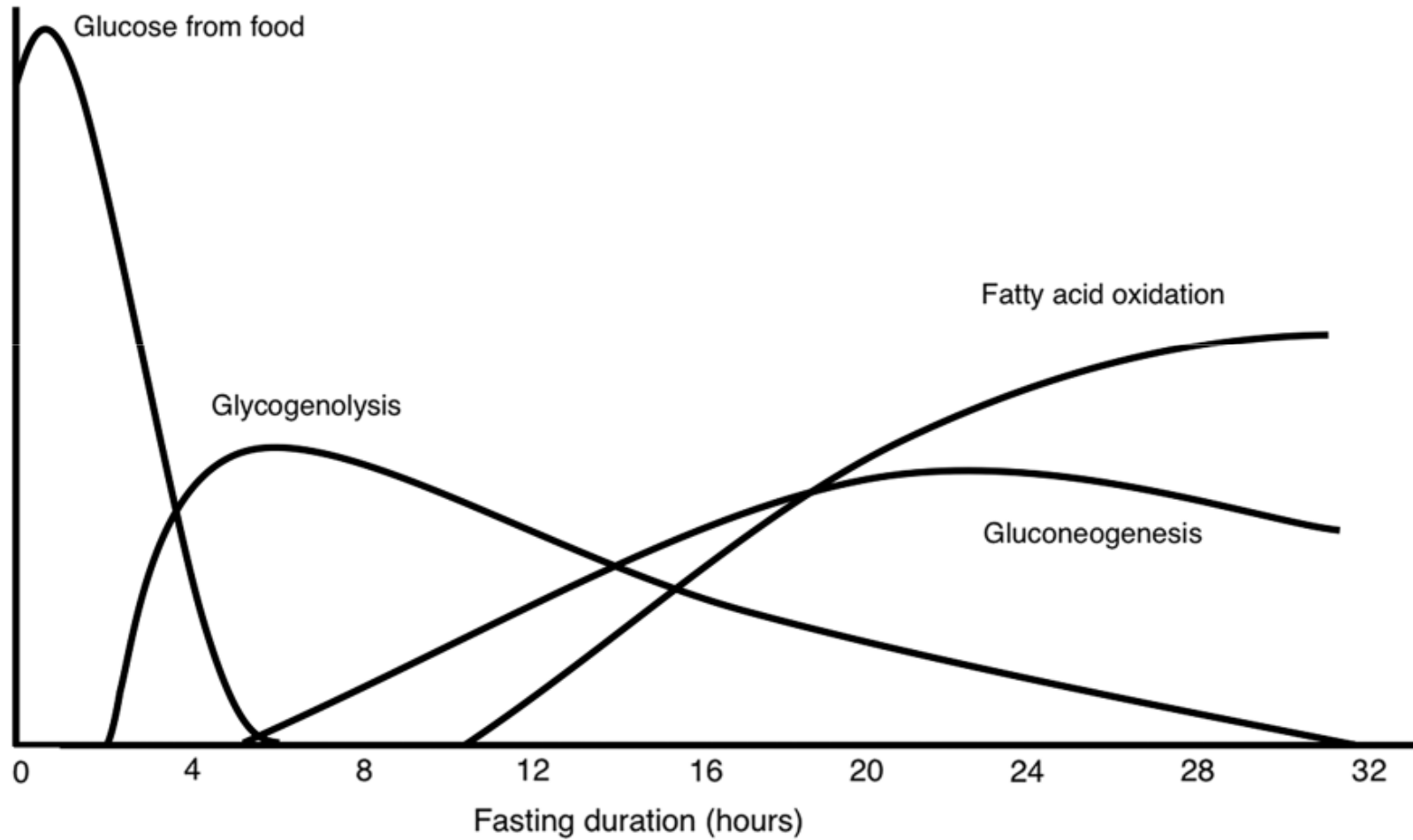
Saudubray JM, De Lonlay P, Touati G, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: pathophysiology and diagnosis. J Inherit Metab Dis 2000;23:197-214

Ομοιόσταση γλυκόζης

- **Γλυκαγόνη, αδρεναλίνη, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη προάγουν τη νεογλυκογένεση και ενεργοποιούν τη λιπόλυση αυξάνοντας τη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων ως εναλλακτική πηγή ενέργειας ελαττώνοντας τη παραγωγή γλυκόζης**
- **Από την οξείδωση των λιπαρών οξέων παράγεται ακετυλοσυνένζυμο Α (acetyl CoA) για παραγωγή κετονών.**
- **Μετά από περίοδο παρατεταμένης νηστείας (>24ωρες) τα κετονικά σώματα είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο**

Sprague JE, Arbelaez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. Pediatr Endocrinol Rev 2011;9:463–73; quiz 74–5.

Μηχανισμοί ομοιόστασης της Γλυκόζης σε νηστεία



Κλινική εικόνα υπογλυκαιμίας

- Ενεργοποίηση των μηχανισμών ομοιόστασης της γλυκόζης όταν η **γλυκόζη < 3.8 mmol/l (68.4 mg/dl)**
- Σε διαταραχή των παραπάνω μηχανισμών, μια **συμπαθητικοαδρενεργική απάντηση** εμφανίζεται σε συγκέντρωση **γλυκόζης < 3 mmol/l (54 mg/dl)**
Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J Clin Invest 2007;117:868–70.
- **Πρόδρομα συμπτώματα:** Ωχρότητα, ανησυχία, εφίδρωση, αδυναμία, ταχύπνοια, ναυτία και εμετός και σε μεγαλύτερα παιδιά «μεγάλη αύξηση όρεξης»
- **Σε παράταση υπογλυκαιμίας:** Ευερεθιστότητα, σύγχυση, μη κατανοητή ομιλία, κεφαλαλγία και τελικά σπασμοί και κώμα
 - ❖ *National Metabolic Biochemistry Network. Best Practice Guidelines for the Investigation of Hypoglycaemia in Children. 2012. <http://www.metbio.net/metbioGuidelines.asp> (accessed 8 May 2015).*
 - ❖ *Josefson J, Zimmerman D. Hypoglycemia in the Emergency Department. Clin Pediatr Emerg Med 2009;10:285–91.*

Κλινική εικόνα υπογλυκαιμίας

- Η κύρια εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο είναι τα κετονικά σώματα(μέσω MCT 1 transporters,ιδιαίτερα αυξημένοι σε ασθενείς με χρονίως αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων

Morris AA. Cerebral ketone body metabolism. J Inherit Metab Dis 2005;28:109–21.

- Εναλλακτική πηγή ενέργειας είναι για τον εγκέφαλο και το γαλακτικό οξύ σε περιπτώσεις που είναι χρονίως σε αυξημένα επίπεδα (π.χ. Γλυκογονίαση τύπου I).

- Τα παιδιά αυτά ανέχονται καλύτερα την υπογλυκαιμία η οποία όμως καθίσταται περισσότερο επικίνδυνη όταν αρχίζει η κατάλληλη θεραπεία και τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος μειώνονται

Fernandes J, Berger R, Smit GP. Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose-6-phosphatase deficient children. Pediatr Res 1984;18:335

- Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας εξαρτώνται επίσης από προηγηθείσες συγκεντρώσεις γλυκόζης

❖ *Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 1988;318:1487–92.*

❖ *Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2013;369:362–72.*

Διαφορική Διάγνωση υπογλυκαιμίας στα παιδιά

- Οι πιο συχνές αιτίες υπογλυκαιμίας στα παιδιά είναι ο **Διαβήτης** και η **Ιδιοπαθής Κετωτική Υπογλυκαιμία**
- Ενδοκρινικές Διαταραχές
- Ενδογενείς Διαταραχές Μεταβολισμού
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Δευτεροπαθώς σε λήψη φαρμάκων (ινσουλίνη, σουλφονουλουρίες, β αναστολείς, αλκοόλ)
- Οι λοιμώξεις (αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης, ελαττωμένη παραγωγή γλυκόζης, απώλεια σημαντικών συστατικών διατροφής)

Υπογλυκαιμία λόγω υπερινσουλινισμού(1)

- Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης σε σπάνιες περιπτώσεις σε Διαβήτη σε παιδιά που νοσούν
- Ενδογενής αύξηση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, **συγγενής υπερινσουλινισμός(congenital hyperinsulinism, CHI)**

- Νεογνική ή ακόμα και σε βρεφική ηλικία
- Η υπογλυκαιμία είναι σοβαρή(ρυθμός χορήγησης γλυκόζης 8mg/kg/min)
- Ήμισυ των περιπτώσεων γενετική αιτία

K –ATP Channel genes, (ABCC8/KCNJ11)

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis 2011;6:63.

- Ιστολογικά διακρίνεται σε γενικευμένη ή εστιακή
- ❖ *Kapoor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch Dis Child 2009;94:450–7.*

Υπογλυκαιμία λόγω υπερινσουλιτισμού(2)

- Σύνδρομο υπεραμμωνιαμίας-υπερινσουλιτισμού
(ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του γλουταμικού οξέος)
- Διαταραχές γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών
- Μεταγευματική υπογλυκαιμία μετά από εγχείρηση πεπτικού(gastrostomy, Nissen fundoplication)
 - ❖ *Bufler P, Ehringhaus C, Koletzko S. Dumping syndrome: a common problem following Nissen fundoplication in young children. Pediatr Surg Int 2001;17:351–5.*
- Σε μεγαλύτερα παιδιά
 - Ινσουλίνωμα
 - Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου I συνδρομή

Άλλες ενδοκρινείς Διαταραχές

- **Ανεπάρκεια κορτιζόλης**
 - ✓ Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων,
 - ✓ αυτοάνοση επινεφριδιακή ανεπάρκεια,
 - ✓ X-linked adrenoleukodystrofy,
 - ✓ υποφυσιακή ανεπάρκεια
- Δευτεροπαθής ανεπάρκεια κορτιζόλης (παιδιά με άσθμα σε πολύ υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών)
Συνοδεύεται με κόπωση και λήθαργο και ακραία εκδήλωση με επινεφριδιακή κρίση
- **Ανεπάρκεια αυξητικής** μπορεί να είναι μεμονωμένη ή σε συνδυασμό με ανεπάρκεια κορτιζόλης

Γλυκογονιώσεις(1)

- Διαταραχές σύνθεσης ή διάσπασης του γλυκογόνου
- Επηρεάζουν το ήπαρ, τη καρδιά, τους μύες
- **Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται σε αυτές που έχουν κυρίως ηπατική συμμετοχή(I, III,VI και IX).** Η ηπατομεγαλία είναι συνήθως παρούσα αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί μη διαγνωσθεί εύκολα.
Brown L, Corrado M, van der Ende R, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. J Inherit Metab Dis 2015;38:489–93.
- Η πιο σοβαρή είναι η **γλυκογονίαση τύπου I** που οφείλεται σε ανεπάρκεια της glucose 6 phosphatase, επηρεάζει τόσο τη γλυκογονόλυση όσο και τη νεογλυκογένεση, εμφανίζεται από τη βρεφική ηλικία και συνοδεύεται από **γαλακτική οξέωση, υπερουριχαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία**
- Στους **λοιπούς τύπους** η υπογλυκαιμία συνοδεύεται περισσότερο από **κένωση** παρά από γαλακτική οξέωση.

Γλυκογονιώσεις(2)

- **Ανεπάρκεια της συνθάσης του γλυκογόνου(GSD type 0)** η νηστεία συνοδεύεται από υπογλυκαιμία, με μεταγευματική υπεργλυκαιμία και αύξηση γαλακτικού οξέος χωρίς να υπάρχει ηπατομεγαλία
- Στο **σύνδρομο Fanconi-Bickel (GSD XI)** (διαταραχή του μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT2 transporter),στη βρεφική ηλικία με υπογλυκαιμία, ηπατομεγαλία και νεφροπάθεια τύπου Fanconi

Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport. Curr Mol Med 2002;2:213–27.

Διαταραχές Νεογλυκογένεσης

- **Ανεπάρκεια 1,6 διφωσφατάσης της φρουκτόζης**

Η υπογλυκαιμία συμβαίνει σε καταστάσεις που οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης μέσω της τροφής και οι αποθήκες γλυκογόνου έχουν καταναλωθεί με αποτέλεσμα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης.

Ηπατομεγαλία μπορεί να υφίσταται σε καταστάσεις μεταβολικής αποδιοργάνωσης.

Διαταραχή της νεογλυκογένεσης και γλυκογονόλυσης

- **Φρουκτοζαιμία** (hereditary fructose intolerance)
Συνήθως εκδηλώνονται με συμπτώματα γαστρεντερίτιδας και υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί με κατανάλωση φρουκτόζης
- Διαταραχή της νεογλυκογένεσης σε οργανικές οξυουρίες ή οξυαιμίες (MMA aciduria, propionic aciduria, isovaleric acidemia, MSUD)

Διαταραχές της οξείδωσης Λιπαρών οξέων και της κετογένεσης

- Συνήθως εμφανίζονται με υποκετωτική υπογλυκαιμία ,στη νεογνική περίοδο κατά τη διάρκεια νόσησης ή σε περίοδο παρατεταμένης νηστείας.
- Μυοκαρδιοπάθεια και η μυοπάθεια μπορεί να είναι από τις πρώτες εκδηλώσεις
- Η πιο συχνή είναι η Διαταραχή της οξείδωσης της μέσης αλύσου λιπαρών οξέων (MCADD): 1:10.000 γεννήσεις

Oerton J, Khalid JM, Besley G, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. J Med Screen 2011;18:173–81.

Ηπατική Νόσος

- Υπογλυκαιμία νηστείας μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά με οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή σε τελικού σταδίου Χρόνια Ηπατική Νόσο

- Μπορεί να χρειαστεί χορήγηση γλυκόζης με υψηλό ρυθμό χορήγησης(10-15mg/kg/min)

Squires RH, Alonso EM. Liver disease in children. 4th edn. Cambridge University Press, 2014:46.

- Υπογλυκαιμία με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης είναι αρκετά συχνά σε τυροσιναιμία τύπου I

- Μιτοχονδριακά νοσήματα με ηπατική συμμετοχή(MPV17 defects)

Parini R, Furlan F, Notarangelo L, et al. Glucose metabolism and diet-based prevention of liver dysfunction in MPV17 mutant patients. J Hepatol 2009;50:215–21

- Λιγότερο συχνή στη γαλακτοζαιμία αλλά μπορεί να συμβεί μετά από φόρτιση με γαλακτόζη

Ιδιοπαθής κετωτική υπογλυκαιμία

- Είναι η συχνότερη αιτία υπογλυκαιμίας σε μικρά μη διαβητικά παιδιά
- Είναι συνηθέστερη σε συμμετέχουσα λοίμωξη που προκαλεί ανορεξία και εμετό
- Διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού, μετά από έλεγχο για ενδογενείς διαταραχές μεταβολισμού και ενδοκρινολογικών παθήσεων που μπορεί να προκαλούν υπογλυκαιμία(Δ.Δ: επινεφριδιακή ανεπάρκεια, GSD 0, IX, VI, ανεπάρκεια διφωσφατάσης της φρουκτόζης, MCADD με συνυπάρχουσα κέτωση).
- Μερικά από αυτά τα παιδιά μπορεί να έχουν πολυμορφισμούς ή μερικές ανεπάρκειες ενζύμων μηχανισμών που καθορίζουν την ομοιόσταση της γλυκόζης.

Lang TF, Hussain K. Chapter six—Pediatric hypoglycemia. In: Gregory SM, ed. Advances in clinical chemistry. Elsevier, 2014:211–45.

- Η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ συχνά ελαττώνεται λόγω πιθανού ελλείμματος του αμινοξέος αλανίνης καθώς είναι καθοριστικό για τη νεογλυκογένεση
 - *Bodamer OA, Hussein K, Morris AA, et al. Glucose and leucine kinetics in idiopathic ketotic hypoglycaemia. Arch Dis Child 2006;91:483–6.*
 - *Huidekoper H, Duran M, Turkenburg M, et al. Fasting adaptation in idiopathic ketotic hypoglycemia: a mismatch between glucose production and demand. Eur JPediatr 2008;167:859–65.*

Λοιμώξεις

- Ανορεξία και εμετοί συνοδεύουν πολλές λοιμώξεις, ιδιαίτερα γαστρεντερίτιδες με συνέπεια μη λήψη τροφής
- Σε σηψαιμία, η κατανάλωση γλυκόζης αυξάνεται λόγω του αυξημένου ρυθμού μεταβολισμού ενώ η γλυκονεογένεση μειώνεται

Goto M, Zeller WP, Lichtenberg RC. Decreased gluconeogenesis and increased glucose disposal without hyperinsulinemia in 10-day-old rats with endotoxic shock Metabolism 1994;43:1248-54

- Η σοβαρή ελονοσία μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία, λόγω ανορεξίας, μειωμένης νεογλυκογένεσης, αυξημένου μεταβολισμού και αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης από το παράσιτο της ελονοσίας όπως και την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης που μπορεί να προκαλέσει η κινίνη(Quinine)

Madrid L, Lanaspá M, Maculuvé SA, et al. Malaria-associated hypoglycaemia in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2015;13:267-77.

Διερεύνηση υπογλυκαιμίας

- Σε πολλά παιδιά παρά την εκτενή εργαστηριακή διερεύνηση και τη προσεκτική κλινική εκτίμηση αρκετές φορές το αίτιο δεν μπορεί να εντοπισθεί

- Το **ιστορικό**(πχ ο ρυθμός της χορήγησης γλυκόζης ώστε να επιτευχθεί ευγλυκαιμία, το χρονικό διάστημα μετά τη νηστεία όπου συμβαίνει η υπογλυκαιμία)

➤ Kapoor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450–7.

➤ Laforet P, Weinstein D, Smit P. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, eds. *Inborn metabolic diseases*. 5th edn. Heidelberg: Springer-Verlag, 2012:117–39.

- Η **προσεκτική κλινική εξέταση** όπως (π.χ υπέρχρωση δέρματος, ηπατομεγαλία, η μυοπάθεια, η υπερτροφία του μυοκαρδίου) βοηθούν πολύ στην υποψία της διάγνωσης

Εργαστηριακός έλεγχος

- Η συλλογή δειγμάτων πριν από τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας είναι βοηθητική αλλά εξετάσεις πολλές φορές παραλείπονται ή ο χειρισμός των δειγμάτων είναι λανθασμένος

- Προτείνεται λοιπόν συλλογή δειγμάτων να γίνεται στο επεισόδιο της υπογλυκαιμίας αλλά και μετά

National Metabolic Biochemistry Network. Best Practice Guidelines for the Investigation of Hypoglycaemia in Children. 2012. <http://www.metbio.net/metbioGuidelines.asp> (accessed 8 May 2015).

- Η γνώση και η χρήση έτοιμων «πακέτων»(είδος, μπουκαλάκια) εξετάσεων μπορεί να βελτιώσει τη σωστή και καλή χρήση των δειγμάτων

Lang TF, Cardy D, Carson D, et al. Audit of acute hypoglycaemia in children: re-audit of procedures for diagnosis. Ann Clin Biochem 2008;45(Pt 5):486–8.

Εργαστηριακός έλεγχος (γλυκόζη <3,3mmol/l ή <59,4mg/dL)

- Προ διόρθωσης υπογλυκαιμίας

- ❖ Γλυκόζη

- ❖ Γαλακτικό οξύ

- ❖ Ινσουλίνη και C-peptide

- ❖ 3 υδροξυβουτυρικό

- ❖ Ελεύθερα λιπαρά οξέα

- Κορτιζόλη* *Kelly A, Tang R, Becker S, et al. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. Pediatrics 2008;122:e522–8.*

- Αυξητική ορμόνη*. *Elder CJ, Wright VJ, Wright NP. Time to end the routine testing of growth hormone and cortisol on hypoglycemia screens? Arch Dis Child 2009;94:1000-1*

Δυνατή η συλλογή μετά από διόρθωση υπογλυκαιμίας

- ❖ Ακυλκαρνιτίνες σε κάρτα Guthrie και στο πλάσμα

- ❖ Ποσοτικό αμινόγραμμα αίματος

- ❖ Αμμωνία

- ❖ Ουρία και ηλεκτρολύτες

- ❖ Ηπατικά ένζυμα

- Στο πρώτο δείγμα ούρησης μετά το επεισόδιο

- ❖ Κετονικά σώματα

- ❖ Οργανικά οξέα ούρων

Εργαστηριακός έλεγχος(2)

- Στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν ειδικά τεστ με πρόκληση νηστείας(π.χ καμπύλη γλυκόζης).

- Αυτές χρησιμοποιούνται όλο και σπανιότερα διότι είναι χρονοβόρες και απαιτούν πολύ καλή παρακολούθηση σε οργανωμένες μονάδες

Morris AA, Thekekara A, Wilks Z, et al. Evaluation of fasts for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. Arch Dis Child 1996;75:115–19.

- Αν υπάρχει υποψία γλυκογονίασης, η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με τη βοήθεια μεθόδων μοριακής γενετικής(sequencing of panel of relevant genes).

Επείγουσα Αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας

- Αν ο ασθενής **έχει τις αισθήσεις του** και χωρίς εμετό, χορήγηση γλυκόζης από το στόμα 10-20g, π.χ 200ml γάλα, 100ml lucozade ή δύο μικρές κουταλιές ζάχαρη και ακολουθεί γεύμα βασισμένο σε υδατάνθρακες
Σε μικρότερα παιδιά σίτιση με γάλα ή υδατάνθρακες
- Αν ο ασθενής **δεν έχει τις αισθήσεις του**
 - Ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση 2ml/kg 10%γλυκόζης
 - Ακολουθεί συνεχής χορήγηση διαλύματος 10%γλυκόζης(π.χ 10%γλυκόζη +0,45% NaCL με ρυθμό χορήγησης προσαρμοζόμενο ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να κυμαίνονται μεταξύ 72-108mg/dl)

Αν δεν μπορεί να δοθεί ενδοφλεβίως γλυκόζη τότε

1. Στοματικό dextrose gel και/ή
2. Ενδομυκώς γλυκαγόνη: 500μg αν ΒΣ<25kg
1mg αν ΒΣ>25kg

Αντιμετώπιση ανάλογη του υποκείμενου νοσήματος

- **Υπερινσουλιτισμό** (Αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης, εγχύσεις γλυκαγόνης, μακροχρόνια αντιμετώπιση της υπερρέκρισης ινσουλίνης με π.χ διαζοξίδη, octreotide, χειρουργική εκτομή τμήματος παγκρέατος)
- **Επινεφριδιακή ανεπάρκεια:** Υποκατάσταση της κορτιζόλης με υδροκορτιζόνη και αν είναι απαραίτητο της αλδοστερόνης από Fludrocortisone
- **Σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής:** υποκατάσταση με υποδόρια χορήγηση αυξητικής για μερικές ημέρες
- **Παιδιά με Διαβήτη στη Μ. Βρετανία:**θεραπεία υπογλυκαιμίας συστήνεται σε γλυκόζη <72mg/dl.Στενή παρακολούθηση, αυτόματη αντλία ινσουλίνης και γλυκαγόνης

Αντιμετώπιση κετωτικής υπογλυκαιμίας και σε διαταραχές Μεταβολισμού

- Σύσταση για συχνά γεύματα και αποφυγή μεγάλων περιόδων νηστείας
- Περίοδος νηστείας ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και το νόσημα
- Δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά με προσθήκη λιπαρών οξέων μέσης αλύσου σε Διαταραχές του Μεταβολισμού των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Προσοχή και σε άλλα συμπτώματα, όπως αρρυθμίες, εγκεφαλοπάθεια, προ της εμφάνισης υπογλυκαιμίας

Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, et al. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis 2007;30:104.

- Μη μαγειρεμένο καλαμποκάλευρο (uncooked cornstarch) που βοηθά την αύξηση των ωρών νηστείας κατά τη διάρκεια της ημέρας και κυρίως τη νύκτα λόγω της βραδείας αποδέσμευσης γλυκόζης από αυτό
- Προσοχή στις λοιμώξεις(διαλύματα πολυμερούς γλυκόζης από το στόμα, maxijul, vitajoule, caloreen, polycal, SOS). Σε περίπτωση μη ανοχής των διαλυμάτων αυτών άμεση αντιμετώπιση σε νοσοκομείο για αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης

Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. Arch Dis Child 1992;67:1387–91.

Συμπεράσματα

- Η υπογλυκαιμία είναι ένα συχνό πρόβλημα στα παιδιά
- Η Διαφορική Διάγνωση και αντιμετώπιση παραμένουν σχεδόν ίδιες εδώ και χρόνια παρά την αναγνώριση νέων περιπτώσεων υπερινσουλιτισμού
- Παραμένει πολύ χρήσιμη η συλλογή δειγμάτων στην υπογλυκαιμία αλλά οι καμπύλες διάγνωσης με πρόκληση νηστείας χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά καθώς άλλες τεχνικές, κυρίως μοριακής γενετικής έχουν συμβάλει σημαντικά στη διάγνωση τη τελευταία δεκαετία

**Safety and Efficacy of Long-Term Use of
Extended Release
Cornstarch Therapy for Glycogen Storage
Disease Types 0, III, VI,
and IX**

*Katalin M. Ross, Laurie M. Brown, Michelle M. Corrado, Tayoot Chengsupanimit, Latravia M. Curry, Iris A. Ferrecchia,
Laura Y. Porras, Justin T. Mathew, Monika Dambaska and David A. Weinstein*

*Glycogen Storage Disease Program, Division of Pediatric Endocrinology, Department of
Pediatrics, University*

of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA

Περίληψη

Στις γλυκογονιάσεις, η μειωμένη παραγωγή γλυκόζης στη νηστεία οδηγεί σε υπογλυκαιμία. Ένα νέο είδος θερμικά επεξεργασμένου καλαμποκάλευρου (βραδείας αποδέσμευσης υδατάνθρακα) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 2012 ώστε να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης σταθερά κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Σκοπός: Εκτίμηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μετά από μακροχρόνια χορήγηση του επεξεργασμένου αυτού καλαμποκάλευρου στους ασθενείς με κετωτική μορφή γλυκογονίασης.

Σχεδιασμός: Σε Άτομα που είχαν περάσει από μια επιτυχή δοκιμή του προϊόντος (νυκτερινή πρόκληση), η οποία οριζόταν ως επίτευξη γλυκαιμίας διάρκειας 2 ή περισσότερων ωρών σε σχέση με τη κλασική μορφή καλαμποκάλευρου, με δυνατότητα παρακολούθησης για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Στους μετέχοντες στη μελέτη υπήρξε αξιολόγηση μεταβολικών παραμέτρων στην έναρξη της μελέτης και μετά από 12 μήνες.

Αποτελέσματα: 16 άτομα μετείχαν σε αυτή την ανοιχτή μελέτη. Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε στο 100% των ασθενών με γλυκογονιάσεις τύπου 0, III, VI, IX.

Η μέση διάρκεια της νυκτερινής νηστείας ήταν 4.9 ώρες στο παραδοσιακό προϊόν και 9.6 ώρες στο νέο σκεύασμα ($P < 0,001$). Όλες οι μεταβολικές παράμετροι παρέμειναν σταθεροί σε όλους τους μακροχρόνια θεραπευόμενους ασθενείς.

Εισαγωγή(1)

- Οι γλυκογονιάσεις τύπου 0,III,VI και IX είναι ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού που χαρακτηρίζονται από κετωτική υπογλυκαιμία, λόγω της αδυναμίας καταβολισμού του γλυκογόνου σε νηστεία.
- Η υπογλυκαιμία δεν είναι τόσο σοβαρή όσο αυτή της γλυκογονίασης τύπου I,ο ασθενής μπορεί να παραμένει ασυμπτωματικός λόγω της δυνατότητας παραγωγής κετονών, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο, αλλά η **χρόνια κέτωση μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες επιπλοκές όπως η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης οστεοπόρωση και αύξηση τρανσαμινασών**
- ❖ *Kishnani PS, Austin SL, Arn P., et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med 2010; 12: 446-63.*
- ❖ *Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. J Inherit Metab Dis 2015;38(3): 489-93.*

Εισαγωγή(2)

- Η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης είναι ο κύριος θεραπευτικός στόχος στις ηπατικές μορφές των γλυκογονιάσεων
- Το 1982 η εισαγωγή μη μαγειρεμένου καλαμποκάλευρου χρησιμοποιήθηκε ως εναλλακτική λύση της συνεχούς στάγδην νυκτερινής σίτισης και παρέμεινε ως η κύρια θεραπεία στη Βόρεια Αμερική.

Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB, Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. N Engl J Med 1984; 310:171-5.

- Έχει ήδη περιγραφεί η αποτελεσματικότητα μιας νέας βραδέως αποδεσμευόμενης μορφής υδατάνθρακα, από θερμικά επεξεργασμένο καλαμποκάλευρο για τη διατήρηση γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύκτας στη γλυκογονίαση τύπου Ια και Ιβ.

Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. Am J Clin Nutr 2008; 88: 1272-6.

- Το νέο προϊόν εγκρίθηκε στην Ευρώπη για τη θεραπεία των Γλυκογονιάσεων το 2009, ενώ στις ΗΠΑ χαρακτηρίστηκε ως φαρμακευτικό διατροφικό προϊόν (medical food) το 2012.
- Το άρθρο περιγράφει την εμπειρία της μακροχρόνιας χορήγησης της νέας μορφής καλαμποκάλευρου κατά τη διάρκεια της νύκτας σε μια σειρά ασθενών με GSD 0.III.VI.IX.



Ασθενείς και μέθοδος

Ασθενείς

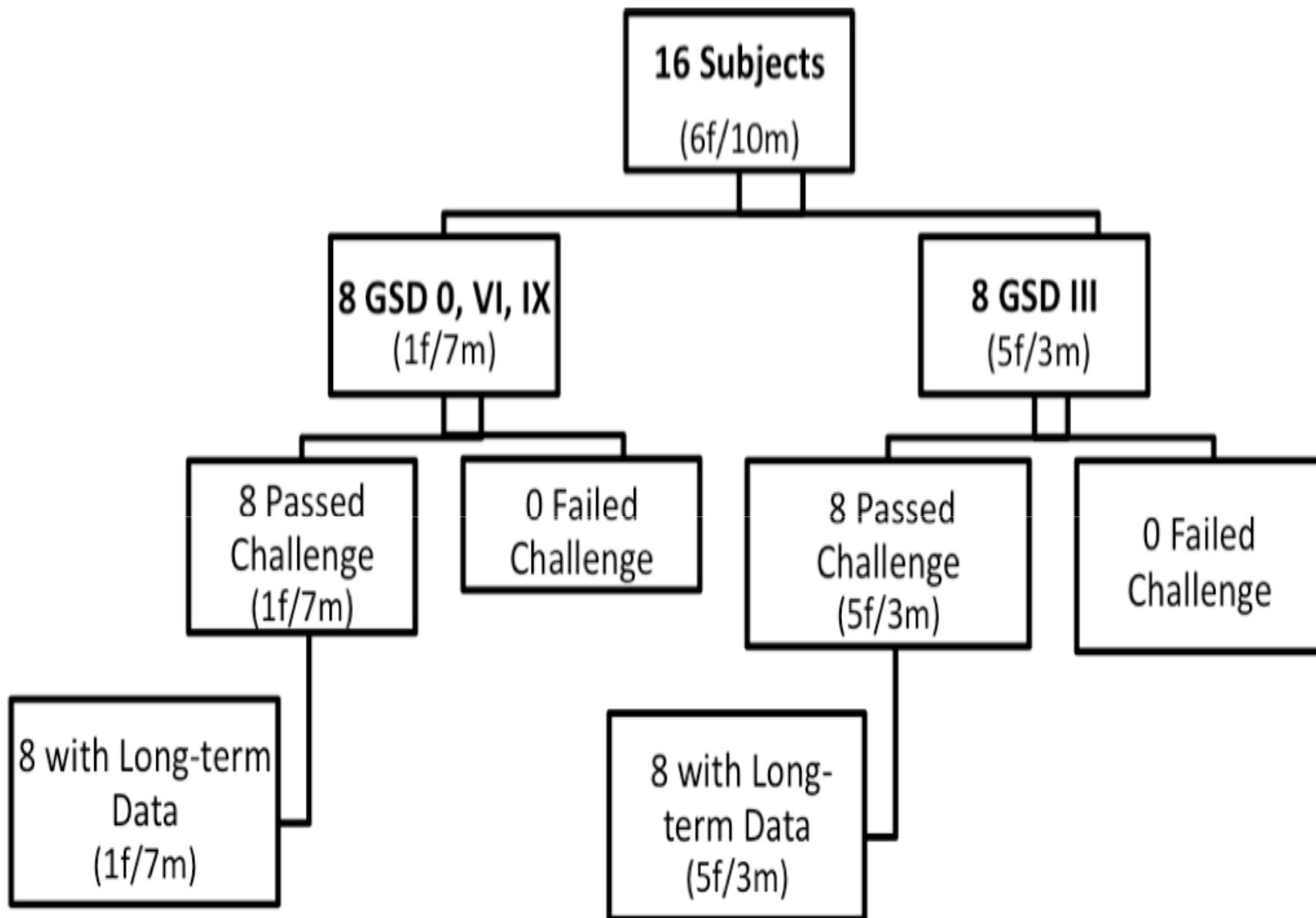
- Στη μελέτη περιελήφθησαν ασθενείς μεγαλύτεροι των 5 ετών που παρακολουθούντο στο Πανεπιστήμιο της Φλώριδας με γενετικά διαγνωσμένη GSD 0,III,VI,IX που ήταν σε θεραπεία με cornstarch κατά τη διάρκεια της νύκτας.
- 16 ασθενείς 5 ως 60 ετών πήραν μέρος στη μελέτη
2 ασθενείς(2 άρρενες) με GSD 0 ,
8 με GSD III(3 άρρενες,5 θήλεα),
1 με GSD VI(άρρεν),
5 με GSD IX(4 άρρενες,1 θήλυ).
- Η μελέτη είχε εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημίου της Φλώριδα
- Γραπτή συγκατάθεση κατόπιν γραπτής πληροφόρησής τους απαιτείτο από κάθε γονέα ασθενούς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών όπως και από τον ίδιο τον ασθενή ηλικίας 7-18 ετών.

Σχεδιασμός Μελέτης(1)

- Καθώς δεν υπάρχει συγκεκριμένη δοσολογία για το επεξεργασμένο καλαμποκάλευρο, η δόση για το συγκεκριμένο προϊόν υπολογίσθηκε βάσει της συγκέντρωσης του υδατάνθρακα που παρέχει ένα παραδοσιακό προϊόν του εμπορίου (cornstarch) για την ίδια χρονική περίοδο.
- Για τη νυχτερινή πρόκληση, ετέθη φλεβοκαθετήρας και γίνονταν μετρήσεις γλυκόζης και γαλακτικού με κατώτερη συγκέντρωση γλυκόζης 70mg/dl ή νηστεία μεγαλύτερης των 12 ωρών
- Ταυτόχρονα γίνονταν μετρήσεις κετονών στο αίμα ανά ώρα με ειδική συσκευή (Precision Xtra Portable ketone meter της Abbot)
- Κριτήρια διακοπής ήταν συγκεντρώσεις γαλακτικού >5mmol/l και β-υδροξυβουτυρικού >0.5 mmol/l αλλά αυτές οι τιμές ποτέ δεν βρέθηκαν.

Σχεδιασμός Μελέτης (2)

- Μετά τη πρώτη νυκτερινή δοκιμή, στους ασθενείς εδόθη η επιλογή να παραμείνουν στο ίδιο προϊόν χρονίως.
- Κατά τη διάρκεια της ημέρας οι ασθενείς παρέμειναν στην αρχική δόση cornstarch και τη αρχική συγκέντρωση της πρωτεΐνης.
- Οι δόσεις και της πρωινής και της νυκτερινής δόσης του cornstarch καθορίζονταν κατά τη διάρκεια του έτους βάσει σταθερών μετρήσεων της γλυκόζης και των κετονών στο σπίτι των ασθενών. Οι επιθυμητές συγκεντρώσεις γλυκόζης ήταν $>75\text{mg/dl}$ και των κετονών $<0.3\text{mmol/l}$
- Το νέο προϊόν έπρεπε να χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον 3 νύκτες την εβδομάδα ώστε να συμπεριληφθεί στα κριτήρια ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μελέτης
- Στο χρόνο έγιναν μετρήσεις των τρανσαμινασών, της Χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, του ουρικού οξέως, της ολικής πρωτεΐνης, της αλβουμίνης, της CK και της προαλβουμίνης και συγκρίθηκαν με αυτές στην έναρξη της μελέτης.

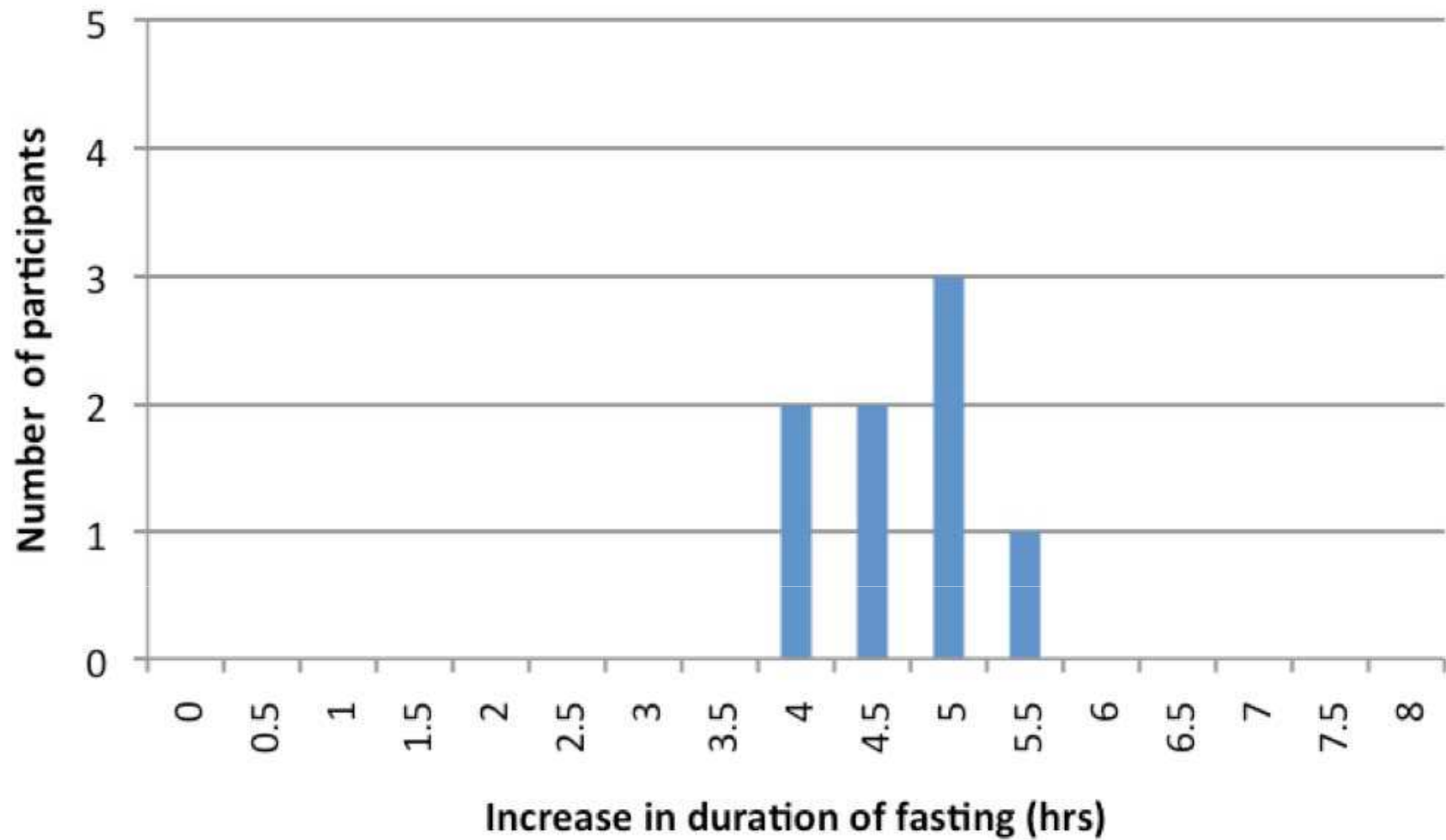


Στατιστική ανάλυση

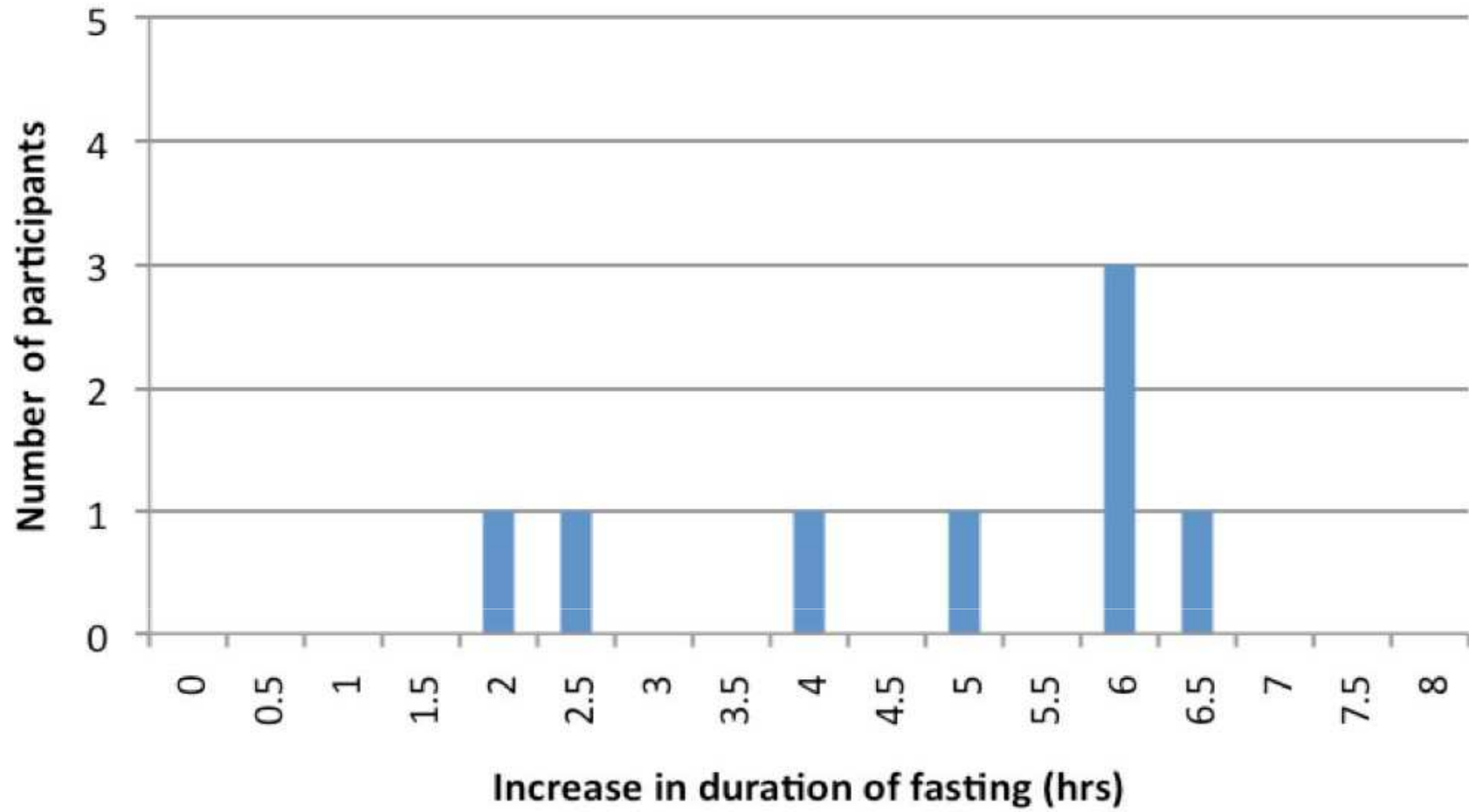
- Η νυκτερινή πρόκληση χαρακτηρίσθηκε ως επιτυχής όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης ήταν >70mg/dl τουλάχιστον για 2ωρες περισσότερο σε σχέση με το παραδοσιακό προϊόν με συγκρίσιμους δείκτες μεταβολικού ελέγχου.
- Το κατά ζεύγη t-test χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των διαφορών των μεταβολικών δεικτών πριν τη θεραπεία και μετά από 12 μήνες.
- Στατιστικά σημαντικό $p < 0.05$.

Αποτελέσματα

- Συνολικά 16 ασθενείς (10 άρρενες/6 θήλεα) πήραν μέρος στη νυκτερινή πρόκληση. Σε όλους τους ασθενείς η περίοδος νηστείας αυξήθηκε κατά 2 ώρες.
- Και στους 16 ασθενείς υπάρχουν δεδομένα ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μετά από τη μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου
- Ο μέσος όρος της ολονύκτιας νηστείας στο παραδοσιακό καλαμποκάλευρο πριν από τη μελέτη ήταν 4.9 ώρες. Με το βραδείας αποδέσμευσης καλαμποκάλευρο ήταν 9.6 ώρες ($p < 0.001$ για όλους τους τύπους)
- Για το τύπο III ο μέσος όρος αύξησης ήταν 4.69 ώρες, ενώ για τους τύπους 0,VI και IX ήταν 4.75 ώρες
- Όλες οι εργαστηριακές παράμετροι του μεταβολικού ελέγχου παρέμειναν σταθεροί σε όλη τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης και θεραπείας των ασθενών



Duration of fasting increase on extended release waxy-maize cornstarch compared to uncooked cornstarch for type III



Duration of fasting increase on extended release waxy-maize cornstarch compared to uncooked cornstarch (UCCS) for Types 0, VI, IX.

Συζήτηση

- Η Συνεχής χορήγηση γλυκόζης μέσω στάγδην σίτισης κατά τη διάρκεια της νύκτας ήταν η αρχική θεραπεία των γλυκογονιάσεων, μέχρι την εισαγωγή του καλαμποκάλευρου το 1980 που βελτίωσε το μεταβολισμό των ασθενών και κατά συνέπεια τη μακροχρόνια πρόγνωσή τους.
- Το 2009 η ανακάλυψη του βραδέως αποδεσμευόμενου θερμικά επεξεργασμένου καλαμποκάλευρου εγκρίθηκε ως θεραπευτική τροφή βασισμένο σε μελέτες βραχείας διάρκειας σε ασθενείς με GSD type Ia and Ib, ενώ δεν υπήρχαν μελέτες σε ασθενείς με κετωτικές μορφές γλυκογονιάσεων σε σχέση με την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος
- Σε αυτές τις μορφές σίτιση κατά τη διάρκεια της νύχτας συχνά απαιτείται σε παιδιά με γλυκογονίαση τύπου III, όπως και σε ομάδα ασθενών τύπου IX με μεταλλάξεις των ΡΗΚG2 και ΡΗΚA2 με σοβαρό φαινότυπο παρόμοιο με της GSD I
- Κίρρωση μπορεί να συμβεί στις γλυκογονιάσεις τύπου III και IX ενώ πολλές από τις επιπλοκές μπορεί να προληφθούν με καλό έλεγχο του μεταβολικού νοσήματος
Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, Lumpkin C, Hoyt K, Wasserstein M, Weinstein DA. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. Mol Genet Metab 2013; 109: 179-82.

Συζήτηση

- Στη παραπάνω μελέτη οι βιοχημικοί δείκτες, η ποιότητα ζωής και η ασφάλεια βελτιώθηκαν με την αποφυγή της ολονύκτιας σίτισης. Βέβαια είναι νωρίς να ειπωθεί ότι η αποφυγή της συνεχούς σίτισης έχει τις λιγότερες μακροχρόνιες επιπλοκές.
- Η θεραπεία πρέπει να περιορισθεί στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν πρωινή υπογλυκαιμία και κέτωση
- Το κόστος της νέας θεραπείας είναι 15 φορές πιο ακριβό σε σχέση με το παραδοσιακό προϊόν(\$4.00 κατά νύκτα σε σχέση με \$0.28 αντιστοίχως), ενώ το παραπάνω κόστος μπορεί ν' αντισταθμισθεί από τα παραπάνω έξοδα που απαιτούνται για ολονύκτια σίτιση σε περίπτωση μη λήψης κάποιας νυκτερινής δόσης του παραδοσιακού καλαμποκάλευρου για την αποφυγή του κινδύνου της υπογλυκαιμίας
- Η προσθήκη πρωτεΐνης στη δίαιτα είναι πολύ σημαντική, καθώς είναι πρόδρομη της γλυκονεογένεσης και εμποδίζει τη μυϊκή καταστροφή. Αν λοιπόν χρησιμοποιείται το νέο προϊόν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων της προαλβουμίνης ώστε αν χρειάζεται να προστίθεται πρωτεΐνη στη διατροφή.

Συζήτηση

- Η χρήση του νέου προϊόντος δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της μέρας σε καμία μορφή γλυκογονίασης. Υπάρχουν μόνο μεμονωμένες αναφορές σε συνέδρια συζητώντας την επιτυχή χρήση του προϊόντος αλλά όχι επίσημη μελέτη, ώστε να υπάρξει επίσημη σύσταση για ημερήσια χρήση του.
- Οι υψηλότερες θερμιδικές ανάγκες της ημέρας μπορεί να μην δύναται να καλυφθούν ικανοποιητικά από το θερμικά επεξεργασμένο βραδείας αποδέσμευσης υδατάνθρακα

Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με κετωτική μορφή υπογλυκαιμίας ωφελούνται από τη βραδείας αποδέσμευσης υδατάνθρακα καθώς αποφεύγεται η βραδινή δόση του καλαμποκάλευρου (στο μέσο της νύκτας) χωρίς να επηρεάζεται ο μεταβολισμός
- Για πρώτη φορά καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητά του, ως μακροχρόνιας θεραπείας στις κετωτικές γλυκογονιάσεις
- Απαιτείται όμως στενή παρακολούθηση των ασθενών ώστε να ελέγχεται προσεκτικά το μεταβολικό τους πρόβλημα και να γίνονται οι απαραίτητες προσαρμογές των δόσεων.