



Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

ISSN: 1676-2444

jbpm1@sbpc.org.br, adagmar.andriolo@gmail.com

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

Palladino, Andrew A.; Bennett, Michael J.; Stanley, Charles A.
Hiperinsulinismo na infância: quando apenas uma dosagem de insulina não é suficiente
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 44, núm. 6, dezembro, 2008,
pp. 413-422

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541945004>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Hiperinsulinismo na infância: quando apenas uma dosagem de insulina não é suficiente

Primeira submissão em 10/12/08
Última submissão em 10/12/08
Aceito para publicação em 10/12/08
Publicado em 20/12/08

Hyperinsulinism in Infancy and Childhood: When an Insulin Level Is Not Always Enough

Andrew A. Palladino^a; Michael J. Bennett; Charles A. Stanley

unitermos	resumo
Hiperinsulinismo	<p>Introdução: A hipoglicemia em bebês e crianças pode causar convulsões, atraso de desenvolvimento e dano cerebral permanente. O hiperinsulinismo (HI) é a causa mais comum de hipoglicemia, seja transitória ou permanente. A HI é caracterizada pela secreção inadequada de insulina, o que resulta em hipoglicemia persistente, de leve a grave. As diferentes formas de HI representam um grupo de doenças clínicas, genéticas e morfológicamente heterogêneas. Conteúdo: Hiperinsulinismo congênito está associado às mutações de SUR-1 e Kir6.2, glucoquinase, glutamato desidrogenase, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia curta e expressão ectópica de SLC16A1 na membrana plasmática das células beta. O HI pode estar associado ao estresse perinatal, como asfixia do nascimento, toxemia materna, prematuridade ou retardo do crescimento intra-uterino, resultando em hipoglicemia neonatal prolongada. Mimetismo de HI neonatal inclui pan-hipopituitarismo, hipoglicemia induzida por fármaco, insulinoma, anticorpos antiinsulina e estimuladores do receptor de insulina, síndrome de Beckwith-Wiedemann e distúrbios congênitos de glicosilação. Exames laboratoriais para HI podem incluir quantificação de glicose, insulina, β-hidroxibutirato, ácidos graxos, amônia e perfil de acilcarnitinas plasmáticos, além de ácidos orgânicos urinários. Os exames genéticos estão disponíveis em laboratórios comerciais para os genes sabidamente associados à hiperinsulinemia. Testes de resposta insulínica aguda (RIA) são úteis na caracterização fenotípica. Exames de imagem e histológicos também estão disponíveis para diagnosticar e classificar o HI. O objetivo do tratamento de crianças com HI é prevenir os danos cerebrais da hipoglicemia, mantendo níveis de glicose plasmática acima de 70mg/dl por terapia farmacológica ou cirúrgica. Conclusão: A terapêutica do HI requer abordagem multidisciplinar que inclui endocrinologistas pediátricos, radiologistas, cirurgiões e patologistas, os quais são treinados para diagnosticar, identificar e tratar o hiperinsulinismo.</p>
Insulina	
β -hidroxibutirato	
Amônia	
Acilcarnitinas	

abstract

key words

Background: Hypoglycemia in infants and children can lead to seizures, developmental delay, and permanent brain damage. Hyperinsulinism (HI) is the most common cause of both transient and permanent disorders of hypoglycemia. HI is characterized by dysregulated insulin secretion, which results in persistent mild to severe hypoglycemia. The various forms of HI represent a group of clinically, genetically, and morphologically heterogeneous disorders. **Content:** Congenital hyperinsulinism is associated with mutations of SUR-1 and Kir6.2, glucokinase, glutamate dehydrogenase, short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, and ectopic expression of SLC16A1 on β -cell plasma membrane. Hyperinsulinism may be associated with perinatal stress such as birth asphyxia, maternal toxemia, prematurity or intrauterine growth retardation, resulting in prolonged neonatal hypoglycemia. Mimickers of hyperinsulinism include neonatal panhypopituitarism, drug-induced hypoglycemia, insulinoma, antiinsulin and insulin-receptor stimulating antibodies, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and congenital glycosylation disorders. Laboratory testing for hyperinsulinism may include quantification of blood glucose, plasma insulin, plasma β -hydroxybutyrate, plasma fatty acids, plasma ammonia, plasma acylcarnitine profile and urine organic acids. Genetic testing is available at commercial laboratories for genes known to be associated with hyperinsulinism. Acute insulin response (AIR) tests are useful in phenotypic characterization. Imaging and histological tools are also available to diagnose and classify hyperinsulinism. The goal of treatment in infants with hyperinsulinism is to prevent brain damage from hypoglycemia by maintaining plasma glucose levels above 700 mg/l (70 mg/dl) through pharmacologic or surgical therapy. **Summary:** The treatment of hyperinsulinism requires a multidisciplinary approach that includes pediatric endocrinologists, radiologists, surgeons, and pathologists who are trained to diagnose, identify and treat hyperinsulinism.

Hyperinsulinism
Insulin
 β -hydroxybutyrate
Ammonia
Acylcarnitine

The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Endocrinology, Philadelphia, PA.

Tradução para o português: Adagmar Andriolo, MD. PhD.

Este artigo foi traduzido com permissão da American Association for Clinical Chemistry (AACC). A AACC não é responsável pela exatidão da tradução. As idéias apresentadas são dos autores, e não necessariamente da AACC ou do jornal. Reeditado de Clinical Chemistry, 2008; 54: 256-63, com permissão do editor. Copyright original© 2008 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Quando citar este artigo, favor referir a fonte original de publicação no jornal, Clinical Chemistry.

Introdução

Hipoglicemia em bebês e crianças, se não reconhecida, pode causar convulsões, retardo de desenvolvimento e lesão cerebral permanente. Existem muitas causas de hipoglicemia neonatal, variando de atrasos transitórios na adaptação do recém-nascido ao jejum, até formas mais permanentes devido a doenças endócrinas ou metabólicas. Dessas várias formas, o hiperinsulinismo 1 (HI 1) é a causa mais comum de transtornos transitórios e permanentes de hipoglicemia. Essa revisão enfoca o diagnóstico laboratorial, os distúrbios genéticos subjacentes ao HI congênito e o tratamento do HI.

Terminologia

O HI foi descrito pela primeira vez em 1954 por MacQuarrie¹ como “hipoglicemia idiopática da infância”. Posteriormente foi referido por muitos nomes, incluindo hipoglicemia sensível à leucina, síndrome da desregulação da ilhota, hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância e nesidioblastose⁽²⁾. Embora o termo nesidioblastose continue a aparecer na literatura⁽³⁾, foi reconhecido que é uma característica normal do pâncreas no início da infância⁽⁴⁾, não devendo ser usado para se referir às lesões associadas a HI.

Secreção normal de insulina

A secreção de insulina pela célula beta pancreática resulta de um aumento no potencial de fosfato intracelular (relação trifosfato de adenosina:difosfato de adenosina [ATP:ADP]). O aumento da relação ATP:ADP inibe o canal de potássio sensível ao ATP (canal K_{ATP}), resultando em fechamento do canal, despolarização da membrana, influxo de cálcio e liberação de insulina. A secreção de insulina é estimulada pela oxidação de glicose via glucoquinase e por estimulação da oxidação do glutamato via glutamato desidrogenase pela leucina (Figura 1).

Hiperinsulinismo congênito

O HI é caracterizado pela secreção inadequada de insulina que resulta em hipoglicemia persistente de leve

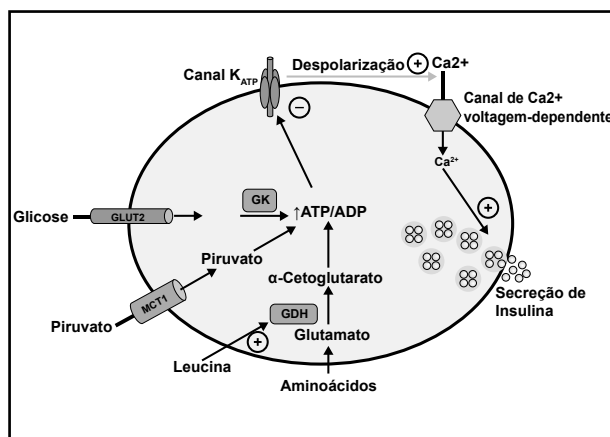


Figura 1 – Mecanismos da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Aumento na relação ATP:ADP inibe o canal K_{ATP}, resultando em fechamento do canal, despolarização da membrana, influxo de cálcio, e liberação de insulina. Secreção de insulina é estimulada pela oxidação de glicose via GK e pela estimulação da oxidação do glutamato pela leucina, via GDH. Níveis anormalmente elevados de piruvato na célula beta estimularão a secreção de insulina

a grave. As várias formas de HI representam um grupo de doenças clínica, genética e morfológicamente heterogêneo. O HI ocorre com uma frequência de 1 em 30 mil ou 50 mil nascidos vivos⁽⁵⁾.

Genética molecular

Mutações em seis genes têm sido associadas ao HI (Tabela): receptor de sulfoniluréia 1 (SUR-1), codificado por ABCC8^(2, 6); retificadores intrínsecos do canal de potássio (Kir6.2), codificados por KCNJ11⁽⁷⁾; glucoquinase (GCK), codificada por GCK⁽⁸⁾; glutamato desidrogenase (GDH) codificado por GLUD-1⁽⁹⁾; hidroxiaxil-CoA desidrogenase de cadeia curta (SCHAD), codificada por HADH⁽¹⁰⁾ e expressão ectópica de SLC16A1 na membrana plasmática da célula beta (codifica o transportador 1 de monocarboxilato [MCT1])⁽¹¹⁾.

HI associado a mutações de SUR-1 e Kir6.2

SUR-1 e Kir6.2 se combinam para formar o canal KATP da membrana plasmática das células beta. O canal é um complexo hetero-octamérico composto de quatro subunidades Kir6.2, as quais formam o poro iônico, acoplado a quatro subunidades reguladoras SUR-1. Mutações inativadoras no canal KATP resultam em fechamento constitutivo

Tabela Classificação genética das formas de hiperinsulinismo congênito

Forma genética	Gene	Cromossomo	Herança	Quadro clínico	Tratamento
K_{ATP} -HI	ABCC8 KCNJ11	11p5	Difuso: AR Focal: perda de heterozigose com mutação paterna	Hipoglicemia severa; não-responsivo à terapia clínica	Pancreatectomia ou terapia “conservadora” com octreotida e alimentação contínua
Dominante K_{ATP} -HI	ABCC8 KCNJ11	11p5	AD	Hipoglicemia discreta; responsável pelo diazóxido	Diazóxido
GDH-HI (HI/HA)	GLUD-1	10q	AD	Hipoglicemias de jejum e pós-prandial; menos severa que K_{ATP} -HI; sensível à proteína; hiperamoniemia assintomática	Diazóxido
GK-HI	GCK	7p	AD	Fenótipo variável: pode variar de fácil tratamento com terapia clínica a muito difícil controle	Diazóxido; pancreatectomia
SCHAD-HI	HADH	4q	AR	Hipoglicemia discreta a severa; perfil anormal de acilcarnitina	Diazóxido
MCT1 (EIHI)	SLC16A1	1p	AD	Hipoglicemia induzida pelo exercício, especialmente anaeróbico	Ingestão de carboidratos durante o exercício; exercícios limitados

AR: autossômico recessivo; AD: autossômico dominante. Abreviaturas não padronizadas: HI: hiperinsulinismo; K_{ATP} : canal de potássio ATP-sensível; SUR-1: receptor de sulfoniluréia 1; GK: glucoquinase; GDH: glutamato desidrogenase; SCHAD: 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia curta; MCT1: transportador 1 do monocarboxilato; IGF2: fator de crescimento insulina-símile 2; HA: hiperamoniemia; EHHI: HI induzido por exercício; BWS: Síndrome de Beckwith-Wiedemann; CDG: distúrbios congênitos da glicosilação; AIR: resposta insulínica aguda; 18F-DOPA: 18-fluoro-L - 3,4-dihidroxi-fenilalanina. Genes humanos: ABCC8: ATP-binding cassette subfamília C, membro 8; KCNJ11: retificador intrínseco do canal de potássio, subfamília J, 11 membros; GCK: glucoquinase; GLUD1: glutamato desidrogenase 1; HADH: hidroxilacil-coenzima A desidrogenase; SLC16A1: soluto transportador família 16, membro 1 (transportador monocarboxilado 1).

do canal, permitindo a despolarização da membrana e o influxo de cálcio na célula beta, resultando na secreção constitutiva de insulina por essa célula. Essas mutações causam hiperinsulinismo do canal KATP (KATP-HI), a forma mais comum e grave de HI. Estudos eletrofisiológicos de ilhotas de crianças com KATP-HI mostram redução de atividade do canal KATP e atividade espontânea dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes⁽¹²⁾. O canal KATP é ativado, normalmente, pelo diazóxido (o principal tratamento clínico para HI), resultando na abertura do canal e, em última análise, na diminuição da secreção de insulina. Como o canal é disfuncional no KATP-HI, o diazóxido é ineficaz.

Mais de cem mutações do ABCC8 e 20 de KCNJ11 foram encontradas. A atividade do canal é completamente eliminada por algumas mutações, enquanto outras alteram a densidade dos canais ou a resposta aos nucleotídeos⁽¹³⁾. A maioria das mutações ABCC8 e KCNJ11 é recessiva, mas

poucas mutações dominantes têm sido relatadas⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. As mutações hereditárias dominantes mantêm a responsividade ao diazóxido.

Existem duas formas histológicas distintas de KATP-HI: focal e difusa. O HI difuso é herdado como uma forma autossômica recessiva. No HI focal, que representa, aproximadamente, 40% a 60% do total de casos de KATP-HI, há uma perda de heterozigose envolvendo uma mutação paterna dos genes ABCC8 ou KCNJ11 e uma perda específica de alelos da região de impressão do cromossomo 11p15 materno, resultando em lesão focal (adenomatose focal)⁽¹⁸⁾. Essa perda somática altera a expressão dos genes da região de impressão do cromossomo 11p15.5, incluindo genes supressores de tumores. O correspondente alelo paterno contém fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF2), o qual é um gene promotor de crescimento. Notavelmente, a perda de heterozigose da mesma região 11p15 tem sido encontrada em alguns insulinomas⁽¹⁹⁾.

HI associado a mutações do GDH

A HI glutamato desidrogenase é a segunda forma mais comum de HI. Também é conhecida como síndrome de hiperinsulinismo e hiperamonemia (HI/HA)⁽²⁰⁾. É causada por mutações ativadoras na GDH, uma enzima mitocondrial⁽⁹⁾, e um regulador importante do metabolismo de aminoácidos e de amônia em células beta, fígado e cérebro. A GDH é, normalmente, ativada por leucina e por ADP e inibida, alostericamente, por trifosfato de guanosina (GTP) e ATP. O sirtuin 4 (SIRT-4) foi recentemente descrito como inibidor de GDH pela ribosilação do ADP⁽²¹⁾. A leucina estimula a secreção de insulina pelas células beta ativando, alostericamente, a GDH por elevar a oxidação de glutamato a α -cetoglutarato, aumentando a relação ATP:ADP e desencadeando a liberação de insulina pelo canal KATP.

Na HI-GDH ocorrem mutações “missenses” de GDH no local de ligação do GTP, reduzindo a sensibilidade da enzima à inibição alostérica pelo GTP. A perda de controle inibitório do GDH nas células beta resulta na liberação excessiva de insulina. Ilhotas isoladas de camundongos transgênicos expressando GDH humano mutante exibem secreção de insulina estimulada por glicose normal, mas elevada secreção de insulina estimulada por leucina e por aminoácidos⁽²²⁾. No fígado, aumento da atividade de GDH conduz a excessiva produção de amônia e síntese de uréia prejudicada. O resultado do aumento da atividade de GDH no cérebro não é claro, mas talvez possa explicar a ausência de efeitos tóxicos da hiperamonemia nas crianças afetadas. Têm sido relatadas mutações de novo (80%) e predominantemente herdadas (20%) no sítio de ligação alostérica inibitória do GTP ou uma região de antena da enzima, a qual tem um papel na comunicação com subunidades enzimáticas adjacentes⁽²⁾.

A HI-GDH se apresenta com episódios recorrentes de hipoglicemia de jejum e pós-prandial que são menos graves do que na KATP-HI, e podem ser precipitadas por uma refeição rica em proteínas⁽²³⁾. Apesar de os níveis plasmáticos de amônia serem persistentemente aumentados, os pacientes com HI-GDH são assintomáticos. Os níveis plasmáticos de amônia são, tipicamente, duas a cinco vezes o limite superior de referência e estáveis no jejum e com dieta contendo proteínas. Como esses pacientes normalmente não se apresentam com hipoglicemia ao nascimento, frequentemente não são diagnosticados até vários meses de idade. Crianças com HI-GDH podem se apresentar com um padrão incomum de convulsões generalizadas⁽²⁴⁾. Nos doentes com HI-GDH, a hipoglicemia é facilmente controlada com diazóxido.

HI associado a mutações da GCK

A GCK-HI, uma forma rara de HI, é causada por mutações ativadoras em GCK⁽⁸⁾, uma hexoquinase que atua como sensor de glicose nas células beta pancreáticas e parece ter papel similar em células entero-endócrinas, hepatócitos e neurônios hipotalâmicos. Nas células beta, a GCK controla o passo limitante do metabolismo de glicose e é responsável pela secreção de insulina estimulada pela glicose⁽²⁵⁾. Na GCK-HI, mutações ativadoras resultam em aumento da afinidade da GCK pela glicose, causando aumento na relação ATP:ADP na célula beta pancreática, fechamento do canal KATP e secreção inapropriada de insulina. O limiar de glicose da célula beta para secreção de insulina estimulada pela glicose em crianças com GCK-HI pode ser tão baixo quanto 270 mg/l (27 mg/dl), enquanto que o limiar normal de glicose é mantido perto de 900 mg/l (90 mg/dl)⁽²⁾. As mutações ativadoras observadas em GCK são herdadas de forma autossômica dominante. Cinco mutações em GCK foram relatadas⁽²⁶⁾. A idade de início e a severidade dos sintomas variam acentuadamente^(8, 27-29). Algumas mutações têm fenótipo discreto, com hipoglicemia de jejum que responde ao tratamento clínico; outras têm limiares de glicose mais baixos e podem ser mais difíceis de tratar⁽²⁹⁾.

HI associado a mutações da SCHAD

Uma mutação na HADH, o gene que codifica a enzima mitocondrial SCHAD, está associada a HI^(10, 30, 31). A SCHAD catalisa três das quatro etapas do processo de oxidação mitocondrial dos ácidos graxos por catalisar a oxidação dos substratos de cadeia curta. A SCHAD-HI se caracteriza por hipoglicemia de jejum devido à desregulação da insulina. A mutação HADH é herdada como padrão autossômico recessivo e foi relatada em três famílias⁽³²⁾. Os marcadores bioquímicos, além daqueles da ação de insulina aumentada, são níveis elevados de 3-hidroxibutiril-carnitina plasmático e aumento dos níveis de 3-hidroxiglutarato na urina.

Diferentemente dos outros defeitos na oxidação dos ácidos graxos, as crianças com SCHAD-HI não têm sinais de disfunção hepática, cardiomiopatia ou efeitos sobre o músculo esquelético⁽³⁰⁾. As apresentações clínicas da SCHAD-HI são variadas, indo desde instalação tardia de discreta hipoglicemia até hipoglicemia grave, no período

neonatal. A hipoglicemia do SCHAD-HI é responsiva à terapêutica médica com diazóxido. Vários mecanismos potenciais têm sido indicados como causa da secreção desregulada de insulina na deficiência de SCHAD⁽³³⁾, no entanto o mecanismo permanece não-esclarecido.

HI associado às mutações do *slc16a1*: sub-regulação do MCT-1

O HI induzido por exercício (EIHI) tem sido associado a mutações na MCT1, uma proteína da membrana plasmática expressa em baixos níveis nas células beta e envolvida no transporte de piruvato para a célula beta. As mutações têm sido recentemente relatadas no promotor de SLC16A1, o gene que codifica MCT111. Essas mutações levam ao aumento da transcrição gênica e à expressão de MCT1, seletivamente em células beta. Expressão de MCT1 aumentada leva a elevação do transporte de piruvato para a célula beta, aumento da relação ATP:ADP e estimulação da liberação de insulina via canal KATP. O EIHI é herdado como padrão autossômico dominante e é caracterizado por secreção inapropriada de insulina durante o exercício, especialmente durante exercícios anaeróbios⁽³⁴⁾. Pacientes com EIHI exibem resposta positiva à secreção de insulina estimulada pelo piruvato quando em comparação com controles⁽³⁵⁾.

Outras formas de hiperinsulinismo

O HI também pode ocorrer em resposta ao estresse perinatal, como asfixia do nascimento, toxemia materna, prematuridade ou retardo do crescimento intra-uterino, resultando em hipoglicemia neonatal prolongada. Diferentemente dos HIs transientes observados nos bebês de mães diabéticas, o perinatal induzido pelo estresse pode persistir por vários dias a várias semanas. Em uma série de recém-nascidos diagnosticados com HI induzido pelo estresse persistindo após uma semana de idade, a idade mediana de resolução foi de 6 meses⁽³⁶⁾. O mecanismo responsável pela secreção inadequada de insulina é desconhecido. Essas crianças geralmente respondem bem ao diazóxido.

HI símiles

Pan-hipopituitarismo neonatal

O pan-hipopituitarismo neonatal pode se apresentar

com hipoglicemia grave devido à deficiência dos hormônios contra-reguladores cortisol e do crescimento. A apresentação é semelhante ao HI induzido pelo estresse perinatal, incluindo supressão de cetonas e ácidos graxos e resposta glicêmica ao glucagon. Esses pacientes são tratados com reposição de hormônio do crescimento (GH), de cortisol e dos hormônios da tireóide. Pistas para esse diagnóstico incluem defeitos da linha média e micropênis⁽³⁷⁾. Hipoglicemia cetótica é observada em crianças mais velhas com pan-hipopituitarismo.

Hipoglicemia induzida por droga

A administração não-informada de insulina deve ser sempre suspeitada em pacientes com hipoglicemia consistente com HI. Esses doentes podem ter níveis aumentados de insulina, bem como de outros marcadores do efeito do excesso de insulina, contudo eles terão níveis inadequadamente baixos de peptídeo C em relação aos níveis de insulina. Administração oculta de insulina em recém-nascidos e crianças é sempre o resultado da síndrome de Munchausen por procuração.

Outras drogas com potencial para induzir hipoglicemia incluem sulfonilurêias, betabloqueadores, etanol e terbutalina⁽³⁸⁾.

Insulinoma

Insulinomas também devem ser considerados em crianças que se apresentam com hipoglicemia consistente com HI. Esses pacientes tipicamente se apresentam em uma idade mais avançada, com graus variados de sintomas. O diagnóstico de síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 deve ser considerado em um paciente com tumor de células das ilhotas pancreáticas⁽³⁹⁾.

Anticorpos antiinsulina e anti-receptores estimulantes de insulina

Embora extremamente raros, os anticorpos antiinsulina e anti-receptores estimulantes de insulina são dignos de menção como uma causa potencial de sintomas semelhantes ao HI⁽⁴⁰⁾.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é um distúrbio clínico e geneticamente heterogêneo caracterizado por macrosomia, macroglossia, hemi-hipertrofia, prega transversal nos lóbulos da orelha, hipoglicemia e predisposição a tumores da infância. A hipoglicemia ocorre em até 50% dos pacientes com a BWS12 e pode variar de leve e transitória a grave e persistente. O mecanismo subjacente do HI nesses pacientes é incerto. A resposta à terapêutica médica em BWS é variável; alguns pacientes são bem controlados com terapia médica farmacológica, e outros requerem pancreatectomia parcial. Muitos casos de hipoglicemia se resolvem espontaneamente, por razões que são desconhecidas⁽⁴¹⁾.

Doenças congênitas da glicosilação

As doenças congênitas da glicosilação (CDG), anteriormente conhecidas como síndromes de glicoproteína carboidrato-deficiente, são doenças metabólicas hereditárias causadas por defeitos na biossíntese ou na transferência de oligossacarídeos ligados a lipídios para cadeias proteicas nascentes (tipo 1) ou por comprometimento do processamento de oligossacarídeos ligados às proteínas (tipo 2). Hipoglicemia com características de HI tem sido relatada em casos de CDG-Ia⁽⁴²⁾, Ib-CDG^(43, 44) e em um caso de CDG-Id⁽⁴⁵⁾. O mecanismo subjacente da secreção inadequada de insulina, nessas condições, é desconhecido. Alguns pacientes têm sido tratados com sucesso com diazóxido.

Diagnóstico

Para avaliar as respostas metabólica e hormonal contra-regulatórias à hipoglicemia e para identificar os marcadores diagnósticos das doenças específicas, é importante obter uma amostra de sangue "crítica" no momento da hipoglicemia (definida como glicose sanguínea < 500 mg/l [50 mg/dl]) (Figura 2). Bebês com HI se apresentam com hipoglicemia grave e persistente, manifestada por letargia, convulsões, apnéia e aumento da necessidade de glicose (até 20-30 mg/kg/min). Níveis plasmáticos de insulina estão inadequadamente aumentados em relação à hipoglicemia; no entanto, muitas vezes, taxas definitivamente elevadas de insulina não estão presentes no momento da hipogli-

cemia com HI. Isso pode ser devido à liberação periódica de insulina, a qual é perdida pela análise de uma única amostra, ou pela rápida depuração hepática, tão rápida que o fígado é exposto a altos níveis de insulina, os quais não são refletidos no sangue venoso periférico⁽⁴⁶⁾. Isso também pode ser devido à atividade de enzimas que catabolizam a insulina e que estão presentes nas amostras hemolisadas⁽⁴⁷⁾. Portanto, o diagnóstico de HI com frequência deve ser baseado nas evidências do excesso da ação da insulina, como a supressão de β -hidroxibutirato plasmático e níveis de ácidos graxos livres (AGLs). Uma resposta glicêmica inadequada ao glucagon > 300 mg/l (30 mg/dl) no momento da hipoglicemia é consistente com o excesso de ação de insulina e útil para confirmar o diagnóstico⁽⁴⁸⁾. Exames laboratoriais adicionais para as formas específicas de HI incluem os níveis plasmáticos de amônia (aumentados na DGH-HI) e perfil plasmático de acil-carnitina (3-hidroxibutiril-carnitina) e de ácidos orgânicos urinários (3-hidroxiglutarato) (ambos estão aumentados na SCHAD-HI).

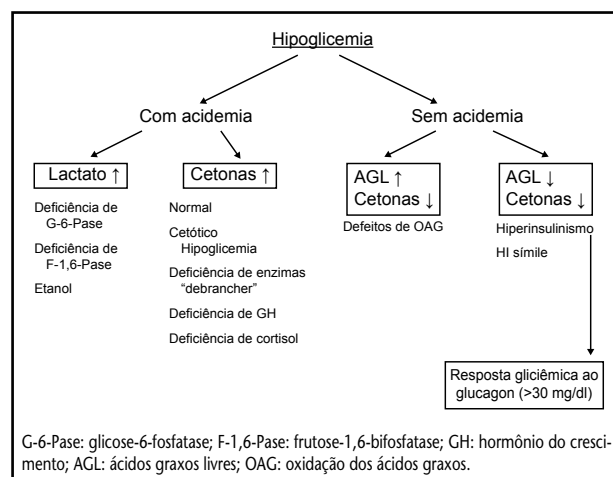


Figura 2 – Resultados da amostra crítica de sangue obtida no momento da hipoglicemia servem de base para distinguir quatro categorias de doença: comprometimento da gliconeogênese, formas normais e anormais de hipoglicemia cetótica, defeitos na oxidação de ácidos graxos e cetogênese e comprometimento de lipólise e cetogênese

Testes genotípicos e fenotípicos

Os testes genéticos estão disponíveis em laboratórios comerciais para quatro dos seis genes conhecidos como associados ao HI (ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD-1). Adicionalmente, os testes de resposta insulínica aguda (RIA) são úteis na caracterização fenotípica: pacientes com HI associado ao KATP difuso apresentam respostas positivas anormais ao cálcio, respostas negativas anormais à tolbutamida, antagonista do KATP e respostas diminuídas

à glicose^(49, 50). O HI focal e o difuso são clinicamente indistinguíveis e os testes de RIA não são confiáveis para diferenciar os dois tipos^(51, 52). Lactentes com HI-GDH apresentam resposta à leucina aumentada⁽⁵³⁾. Para crianças com HI induzido pelo estresse, o teste de RIA mostra que, em geral, os padrões de resposta insulínica a cálcio, tolbutamida, glicose e leucina se assemelham aos dos controles normais⁽³⁶⁾.

Exames de imagem no HI

A capacidade de distinguir HI focal difuso é primordial, posto que o HI focal é curável pela pancreatectomia parcial. Estudos radiológicos intervencionistas, como coleta trans-hepática de sangue venoso portal para dosagem de insulina⁽⁵⁴⁾ e estimulação arterial pancreática seletiva com cálcio⁽⁵¹⁾, têm sido usados para localizar lesões focais. Ambos têm sucesso apenas modesto e são tecnicamente difíceis e altamente invasivos. Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) com 18-fluoro-L-3,4-diidroxifenilalanina (18F-DOPA) tem demonstrado discriminar, com precisão, o HI focal do difuso⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Em um estudo recente, incluindo 50 pacientes com HI, o valor preditivo positivo de 18F-DOPA no diagnóstico de adenomatose focal foi de 100%, e o valor preditivo negativo foi de 81%⁽⁵⁸⁾. Foi demonstrado previamente que as células beta captam L-DOPA59 e que DOPA descarboxilase é ativo nas células de ilhotas pancreáticas⁽⁶⁰⁾. Em crianças com HI focal, há acúmulo local de 18F-DOPA, e o registro concomitante das imagens de PET e de tomografia computadorizada (TC) permite a localização anatômica da lesão. Acúmulo pancreático difuso de 18F-DOPA é coerente com HI difuso.

Histologia

No HI difuso, as células beta de todo o pâncreas são funcionalmente anormais e apresentam, caracteristicamente, núcleos aumentados em cerca de 2% a 5% das células. Lesões de HI focal têm geralmente < 10 mm de diâmetro e são caracterizadas pela presença de uma proliferação confluyente de células da ilhota (adenomatose focal)⁽¹⁸⁾. Algumas das células beta no interior da lesão focal contêm núcleos aumentados, mas a ausência de núcleos anormais ou aumentados nas células de ilhotas pancreáticas não-adjacentes às lesões focais é essencial para a classificação como HI focal, e não HI difuso⁽²⁾. Na GCK-HI, descrições da morfologia celular das ilhotas variam, com ilhotas com

aparência normal em alguns casos⁽²⁸⁾ e aumentadas em outros⁽²⁹⁾. Estudos histológicos têm descrito “hiperplasia” difusa de células das ilhotas em CDG-Id-HI45 e “hiperplasia” e “hipertrofia” em células de ilhotas na BWS61. É importante mencionar nesidioblastose para dissipar a sua freqüente associação a HI. Nesidioblastose descreve a persistência da proliferação difusa de células das ilhotas pancreáticas por brotação dos ductos pancreáticos, e era considerada de significado patológico em crianças com HI3; no entanto, é agora reconhecida como uma característica normal do pâncreas no início da infância⁽⁴⁾.

Tratamento

O objetivo do tratamento em crianças com HI é evitar os danos cerebrais da hipoglicemia, mantendo níveis de glicose plasmática acima de 700 mg/l (70 mg/dl).

Tratamento clínico

A terapia farmacológica de primeira linha em pacientes com HI é feita com diazóxido, um agonista do canal KATP. Como um canal KATP funcional é necessário para o diazóxido exercer efeito, os pacientes com KATP-HI recessivo focal ou difuso não respondem ao tratamento com diazóxido. Pacientes com GDH-HI, HI-SCHAD e HI perinatal induzido pelo estresse normalmente respondem bem ao diazóxido. Pacientes com GCK-HI têm resposta variável ao diazóxido. A dose de diazóxido é de 5 a 15 mg/kg/dia, administrada por via oral uma ou duas vezes por dia. Os efeitos secundários do diazóxido incluem retenção de sódio e de fluidos e hipertricrose. Caso isso ocorra, retenção de líquidos pode ser gerenciada com terapia diurética concomitante.

A opção terapêutica clínica de segunda linha para crianças que não respondem ao diazóxido é a octreotida, um análogo da somatostatina de longa duração que inibe a secreção de insulina pelo canal KATP induzindo hiperpolarização das células beta pela inibição direta dos canais de cálcio voltagem-dependentes e eventos mais distais na via de secreção da insulina. A octreotida é administrada por via subcutânea a cada 6 ou 8 horas, ou por infusão contínua de 5 a 20 µg/kg/dia. A resposta inicial à octreotida é boa na maioria dos casos de HI, mas taquifilaxia se desenvolve depois de algumas poucas doses, tornando terapêutica inadequada para uso de longa duração.

Glucagon pode ser administrado como infusão intravenosa contínua de 1 mg/dia para ajudar a manter euglicemia em lactentes que aguardam cirurgia.

Tratamento cirúrgico

A decisão de operar é baseada na avaliação laboratorial consistente com HI, responsividade clínica, testes genéticos e imagiologia. O tratamento cirúrgico é indicado a pacientes que não podem ser cuidados clinicamente ou que se presume tenham HI focal, o qual pode ser curado cirurgicamente. O diagnóstico pré-operatório não é sempre exato, apesar dos recursos diagnósticos disponíveis. Os testes genéticos são úteis na diferenciação de HI focal do difuso; no entanto uma criança com mutação paterna e com HI focal confirmada também pode ter uma mutação materna não encontrada no teste genético (ou a análise da origem parental mutacional pode não estar disponível no momento da cirurgia). O PET scan 18F-DOPA pode não identificar uma lesão focal e essa ser interpretada como doença difusa. Com o potencial de ambigüidade do diagnóstico pré-operatório, é essencial ter um cirurgião experiente em cirurgia pediátrica pancreática, bem como patologistas treinados na avaliação intra-operatória de seções de congelamento para identificar lesões focais, o que ajuda na orientação da extensão da cirurgia(62). Lactentes com doença difusa normalmente exigirão pancreatectomia quase total (95%-98%) para controlar o HI, e podem requerer terapia adicional com diazóxido, octreotida e/ou alimentação freqüente para manter a euglicemia.

Prognóstico e resultados

Crianças com HI estão em risco para deficiências no desenvolvimento neurológico e devem ser rastreadas. Em uma série de 90 pacientes com HI, retardo mental severo foi encontrado em 8% e deficiências menos graves em 18%. Retardo psicomotor foi mais comum em pacientes com hipoglicemia neonatal

do que naqueles com instalação da hipoglicemia durante a infância(63). Pacientes com HI requerendo terapêutica cirúrgica têm maior incidência de problemas no neurodesenvolvimento que doentes responsivos à terapêutica clínica(64). O risco de desenvolver diabetes tem sido atribuído à pancreatectomia(65), no entanto foi observado que pacientes que não se submeteram a cirurgia podem também desenvolver diabetes mais tarde na vida. Em uma série de 114 pacientes com HI, a incidência de diabetes foi tão elevada quanto 27% após pancreatectomia, e a mais alta taxa (71%) estava entre os doentes que tinham sofrido mais de uma ressecção cirúrgica(66).

Conclusão

Com a crescente identificação de mutações genéticas que causam HI e a capacidade de imageamento de diferenciar a doença focal da difusa, os objetivos podem ser mais bem orientados para a maximização de tratamento clínico para os pacientes não-cirúrgicos ou para a cura cirúrgica da doença focal. Muitos pacientes com doença difusa requerem pancreatectomia quase total e tratamento clínico pós-operatório contínuo para HI. Esperamos que, com uma melhor compreensão da genética molecular, terapias clínicas eficazes para pacientes com HI difuso sejam desenvolvidas nos próximos anos. Finalmente, é importante ressaltar que o tratamento do HI exige abordagem multidisciplinar, o que inclui endocrinologistas pediátricos, radiologistas, cirurgiões e patologistas capacitados para diagnóstico, identificação e tratamento do HI. Tendo em vista os avanços no diagnóstico e no tratamento de doenças específicas, é essencial o encaminhamento das crianças com HI a um centro especializado que esteja preparado para tratar a doença.

Referências

1. MCQUARRIE, I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants: clinical significance of problem and treatment. *AMA Am J Dis Child*, v. 87, p. 399-428, 1954.
2. DELEÓN, D. D. et al. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, v. 3, p. 57-68, 2007.
3. YAKOVAC, W. C. et al. β cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr*, v. 79, p. 226-31, 1971.
4. RAHIER, J. et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 82, p. F108-12, 2000.
5. DEKELBAB, B. H. et al. Recent advances in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Acta Paediatr*, v. 95, p. 1157-64, 2006.
6. THOMAS, P. M. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*, v. 268, p. 426-9, 1995.

7. THOMAS, P. et al. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet*, v. 5, p. 1809-12, 1996.
8. GLASER, B. et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*, v. 338, p. 226-30, 1998.
9. STANLEY, C. A. et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*, v. 338, p. 1352-7, 1998.
10. CLAYTON, P. T. et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of β -oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest*, v. 108, p. 457-65, 2001.
11. OTONKOSKI, T. et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic β cells. *Am J Hum Genet*, v. 81, p. 467-74, 2007.
12. DUNNE, M. J. et al. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*, v. 84, p. 239-75, 2004.
13. FOURNET, J. C.; JUNIEN, C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*, v. 59, suppl. 1, p. 30-4, 2003.
14. HUOPIO, H. et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest*, v. 106, p. 897-906, 2000.
15. THORNTON, P. S. et al. Clinical and molecular characterization of a dominant form of congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the high-affinity sulfonylurea receptor. *Diabetes*, v. 52, p. 2403-10, 2003.
16. MAGGE, S. N. et al. Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the β -cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 4450-6, 2004.
17. LIN, Y. W. et al. A novel KCNJ11 mutation associated with congenital hyperinsulinism reduces the intrinsic open probability of β -cell ATP-sensitive potassium channels. *J Biol Chem*, v. 281, p. 3006-12, 2006.
18. VERKARRE, V. et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest*, v. 102, p. 1286-91, 1998.
19. SEMPOUX, C. et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies show structural and functional differences with insulinoma. *Diabetes*, v. 52, p. 784-94, 2003.
20. STANLEY, C. A. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab*, v. 81, suppl. 1, p. S45-51, 2004.
21. HAIGIS, M. C. et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells. *Cell*, v. 126, p. 941-54, 2006.
22. KELLY, A. et al. Glutaminolysis and insulin secretion: from bedside to bench and back. *Diabetes*, v. 51, suppl. 3, p. S421-6, 2002.
23. HSU, B. Y. et al. Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Pediatr*, v. 138, p. 383-9, 2001.
24. RAIZEN, D. M. et al. Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *J Pediatr*, v. 146, p. 388-94, 2005.
25. MATSCHINSKY, F. M. Regulation of pancreatic β -cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*, v. 51, suppl. 3, p. S394-404, 2002.
26. DE LONLAY, P. et al. Dominantly inherited hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Inher Metab Dis*, v. 28, p. 267-76, 2005.
27. CHRISTESEN, H. B. et al. The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes*, v. 51, p. 1240-6, 2002.
28. GLOYN, A. L. et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes*, v. 52, p. 2433-40, 2003.
29. CUESTA-MUNOZ, A. L. et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes*, v. 53, p. 2164-8, 2004.
30. MOLVEN, A. et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*, v. 53, p. 221-7, 2004.
31. HUSSAIN, K. et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr*, v. 146, p. 706-8, 2005.
32. BENNETT, M. J. et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain L-3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab*, v. 89, p. 74-9, 2006.
33. EATON, S. et al. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans*, v. 31, p. 1137-9, 2003.
34. MEISSNER, T. et al. Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Horm Metab Res*, v. 37, p. 690-4, 2005.
35. OTONKOSKI, T. et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*, v. 52, p. 199-204, 2003.
36. HOE, F. M. et al. Clinical features and insulin regulation in infants with syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*, v. 148, p. 207-12, 2006.
37. DEBAUN, M. R. et al. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol*, v. 24, p. 164-71, 2000.
38. BÖHLES, H. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *J Inher Metab Dis*, v. 24, p. 858-62, 2001.
39. DE LONLAY, P. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr*, v. 135, p. 379-83, 1999.
40. BABOVIC-VUKSANOVIC, D. et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr*, v. 135, p. 775-81, 1999.

41. SUN, L. et al. Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 4371-5, 2005.
42. FERRY, R. J. JR. et al. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr*, v. 137, p. 239-246, 2000.
43. GRIMBERG, A. et al. Dysregulation of insulin secretion in children with congenital hyperinsulinism due to sulfonylurea receptor mutations. *Diabetes*, v. 50, 322-8, 2001.
44. STANLEY, C. A. et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 288-96, 2004.
45. GIURGEA, I. et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 925-9, 2004.
46. KELLY, A. et al. Acute insulin responses to leucine in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, p. 3724-8, 2001.
47. DUBOIS, J. et al. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol*, v. 25, p. 512-6, 1995.
48. RIBEIRO, M. J. et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*, v. 46, p. 560-6, 2005.
49. OTONKOSKI, T. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes*, v. 55, p. 13-8, 2006.
50. HARDY, O. T. et al. Diagnosis and localization of focal hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr*, v. 150, p. 140-5, 2007.
51. HARDY, O. T. et al. Accuracy of [18F]-fluorodopa PET for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. Epub ahead of print.
52. ERICSON, L. E. et al. Accumulation of dopamine in mouse pancreatic β -cells following injection of L-DOPA: localization to secretory granules and inhibition of insulin secretion. *Diabetologia*, v. 13, p. 117-24, 1977.
53. BORELLI, M. I. et al. Presence of DOPA decarboxylase and its localization in adult rat pancreatic islet cells. *Diabetes Metab*, v. 23, p. 161-3, 1977.
54. MUNNS, C. F. et al. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 84, p. F67-9, 2001.
55. SUCHI, M. et al. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol*, v. 28, p. 1326-35, 2004.
56. MENNI, F. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*, v. 107, p. 476-9, 2001.
57. STEINKRAUSS, L. et al. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs*, v. 20, p. 109-18, 2005.
58. LEIBOWITZ, G. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent β -cell dysfunction at long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 80, p. 386-92, 1995.
59. MEISSNER, T. et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, v. 149, p. 43-51, 2003.
60. FINEGOLD, D. N. et al. Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr*, v. 96, p. 257-9, 1980.
61. GEFFNER, M. E. Hypopituitarism in childhood. *Cancer Control*, v. 9, p. 212-22, 2002.
62. GRANT, C. S. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v. 19, p. 783-98, 2005.
63. REDMON, J. B.; NUTTALL, F. Q. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 28, p. 603-18, 1999.
64. SELTZER, H. S. Drug-induced hypoglycemia: a review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 18, p. 163-83, 1989.
65. STANLEY, C. A. et al. Hyperinsulinism in infancy: diagnosis by demonstration of abnormal response to fasting hypoglycemia. *Pediatrics*, v. 57, p. 702-11, 1976.
66. DUCKWORTH, W. C. et al. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*, v. 19, p. 608-24, 1998.

*Endereço para correspondência

The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Endocrinology
19104 - Philadelphia-PA
e-mail: palladinoa@email.chop.edu.