

## HIPOGLICEMIAS

### DEFINIÇÃO

Condição clínico-laboratorial caracterizada pela Tríade de WHIPPLE:

- Níveis glicêmicos  $\leq 45$  mg/dL
- Sintomas e sinais compatíveis com hipoglicemia
- Reversão dos sintomas após administração de glicose

### QUADRO CLÍNICO

- Sintomas autonômicos (GJ < 60 mg/dL):
  - Adrenérgicos: Taquicardia, palpitações, tremores, ansiedade
  - Colinérgicos: Sudorese, fome, parestesias
- Sintomas neuroglicopênicos (GJ < 50 mg/dL):
  - Cefaléia
  - Irritabilidade
  - Dificuldade de concentração e raciocínio
  - Desorientação
  - Sonolência
  - Coma (GJ < 30 mg/dL)
  - Letargia
  - Distúrbios comportamentais
  - Tontura
  - Visão turva

- Confusão mental
- Convulsões (Gl < 20 mg/dL)

## ETIOLOGIA

- Hipoglicemia de jejum com hiperinsulinismo:
  - Insulinomas
  - Factícia
  - Auto-imune
  - Dismaturidade das ilhotas pancreáticas
  - Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente familiar da infância
  - Filhos de mães diabéticas
  - Eritroblastose fetal
  - Síndrome de Beckwith-Wiedmann
- Hipoglicemia de jejum sem hiperinsulinismo:
  - Insuficiência cardíaca, hepática ou renal graves
  - Choque, sepse, acidose láctica
  - Inanição
  - Tumores não-pancreáticos
  - Álcool e outras drogas
  - Exercício físico extenuante
  - Insuficiência adrenal, de GH
  - Hipoglicemia cetótica da infância
  - Erros inatos do metabolismo (p. ex.: glicogenoses tipos I, III e VI)
  - PIG, prematuros, asfixia
  - Síndrome de Reye
  - Pós-exérese de feocromocitoma
- Hipoglicemia pós-prandial:
  - Pós-gastrectomia, bypass gástrico
  - Erros inatos: galactosemia, intolerância hereditária à frutose
  - Hipoglicemia pancreatogena não-insulinoma
  - Hipoglicemia auto-imune
  - Diabetes oculto

## HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR DROGAS

- As principais são:
  - Insulina (o risco é menor com os análogos de insulina)
  - Sulfoniluréias, meglitinidas
  - Etanol:
    - Inibe a gliconeogênese hepática
    - Hipoglicemia surge após consumo de álcool sem ingestão alimentar adequada (depleção hepática de glicogênio)
- Outras drogas:
  - Pentamidina
  - Salicilatos (altas doses)
  - $\beta$ -Bloqueadores
  - Antibióticos (gatifloxacina, levofloxacina)
  - Sulfonamidas
  - Antiarrítmicos (quinidina, disopiramida)

## HIPOGLICEMIA FACTÍCIA

- Desencadeada pelo uso intencional, inapropriado ou equivocado de insulina, sulfoniluréias ou meglitinidas
- Associada a distúrbios psiquiátricos ou necessidade de atenção
- Pacientes aparentemente saudáveis

## INSULINOMA

- São tumores de células  $\beta$ - pancreáticas produtores de insulina
- 4 casos/milhão/ano
- Mulheres (59% dos casos)
- Quarta e sexta décadas de vida
- 99% no pâncreas

- 92% são esporádicos e 8% associados a NEM I
- Tamanho: 85-90% < 2 cm
- Maioria (90%): benignos e únicos
- Malignidade (presença de metástases!): 5-10%
- Sobrevida: 88% (benigno) x 29% (maligno) em 10 anos
- Diagnóstico por imagem:
  - Procedimentos não-invasivos
    - USG transabdominal (S = 13-67%)
    - Tomografia (S = 70-80%)
    - RNM (S = 85%)
    - Cintilografia com octreotide (Octreoscan) (S = 50%)
    - PET (<sup>18</sup>F Fluoro-L-DOPA)
  - Procedimentos invasivos
    - USG endoscópica pré-operatória (S = 90%)
    - USG transoperatória (mais sensível e específico)
    - Cateterismo trans-hepático da veia porta (S = 67%)
    - Injeção arterial pancreática seletiva de cálcio (S = 90%)
      - Infusão sequencial de gluconato de cálcio nas artérias gastroduodenal, mesentérica superior e esplênica, com dosagens de insulina na veia hepática direita (basal e após cada infusão)
      - Elevação da insulina > 2x o valor basal indica a localização do tumor:
      - GD: cabeça do pâncreas, MS: processo uncinado, ES: corpo e cauda do pâncreas
- Tratamento:
  - Cirurgia (cura em 77 - 100%)
    - Enucleação do tumor
    - Pancreatectomia progressiva distal
  - Medicamentoso
    - Indicações:
      - Recusa ou contra-indicação à cirurgia
      - TU não curado pela cirurgia

- Insulinomas metastáticos
- Pré-operatório
- Medicações:
  - Diazóxido: 300 a 1200 mg/d
  - HCTZ: associada ao diazóxido (12,5 a 50 mg/d)
  - Octreotide: 50 a 150 µg SC 2x/d
  - Verapamil: 80 mg 3x/d

#### TUMORES DE CÉLULAS NÃO B

- Causa rara de hipoglicemia de jejum!
- Tumores mesenquimais (maioria): fibrossarcoma, mesotelioma, leiomiossarcoma
- Outros tumores: tumores epiteliais, neoplasias hematológicas
- Mecanismos: produção de pró-IGF II, aumento da utilização da glicose e inibição da secreção do GH, produção de IGF I (relato), utilização excessiva de glicose pelo tumor, comprometimento da produção hepática de glicose (metástases)
- Tratamento:
  - Tratamento do TU (cirurgia, radioterapia, quimioterapia)
  - Glicocorticóides
  - GH
  - Octreotide

#### HIPOGLICEMIA AUTO-IMUNE

- Anticorpos anti-insulina (Doença de Hirata)
  - Desordem rara
  - 99% japoneses e coreanos
  - Associação com doenças auto-imunes (Graves, LES, AR), medicamentos (metimazol, captopril, hidralazina, interferon), discrasias plasmocitárias

- Hipoglicemia PÓS-PRANDIAL (após 3 a 4h) – liberação tardia da insulina ligada aos anticorpos
- Níveis de insulina > 100 µU/mL
- Tratamento:
  - Maioria dos casos resolve espontaneamente
  - Casos prolongados e severos: dietoterapia + corticóides
- Anticorpos anti-receptor de insulina
  - Predomina em mulheres
  - Associada a doenças auto-imunes (LES, tireoidite de Hashimoto, PTI) e neoplasias (Doença de Hodgkin).
  - Hipoglicemia de JEJUM ou PÓS-PRANDIAL
  - Efeito agonista do anticorpo no receptor
  - Tratamento: altas doses de corticóides

#### HIPOGLICEMIA PANCREATÓGENA NÃO-INSULINOMA

- Rara causa de hipoglicemia
- Predominância em homens
- Mecanismo (NESIDIOBLASTOSE):
  - Hiperinsulinismo por hiperplasia difusa das ilhotas pancreáticas
- Hipoglicemia PÓS-PRANDIAL
- Laboratorialmente semelhante ao insulínoma
- Exames de imagem são negativos para tumor
- Teste com injeção arterial seletiva de cálcio é útil no diagnóstico.
- Tratamento:
  - Pancreatectomia parcial
  - Medicamentos: diazóxido, octreotida

#### AValiação DIAGNÓSTICA

- Primeiro passo: Confirmar a Trípade de Whipple

- Anamnese e exame físico:
  - Exposição a medicações (factícia?)
  - Álcool
  - Doenças crônicas
  - Deficiências hormonais
  - Tumores de células não-β
- Exames laboratoriais:
  - Dosagem sérica de:
    - Glicemia, insulina, peptídeo-C, pró-insulina, β-hidroxibutirato e sulfoniluréias
    - Durante hipoglicemia espontânea ou teste do jejum prolongado

#### TESTE DO JEJUM PROLONGADO

- 1) A última ingestão calórica marca o início do jejum.
- 2) Suspender todas as medicações não-essenciais.
- 3) Permitir a ingestão de bebidas sem calorias.
- 4) Manter o paciente fisicamente ativo durante o dia.
- 5) Dosar glicemia a cada 6h; quando glicemia  $\leq$  60mg/dL, dosar: glicemia, insulina, peptídeo C, pró-insulina e β-hidroxibutirato a cada 1 a 2h.
- 6) Interromper o jejum quando a glicemia  $\leq$  45 mg/dL e o paciente apresentar sinais ou sintomas de hipoglicemia ou ao final das 72h.
- 7) Ao final do teste, medir: glicose, insulina, peptídeo C, pró-insulina, β-hidroxibutirato e sulfoniluréias plasmáticas na mesma amostra; em seguida, administrar 1mg de glucagon EV e dosar a glicemia após 10, 20 e 30 min. Alimentar o paciente (anticorpos anti-insulina devem ser dosados, mas não necessariamente durante o jejum).
- 8) Dosar cortisol e/ou GH na suspeita de deficiência.

#### TESTE DA REFEIÇÃO MISTA (em pacientes com hipoglicemia pós-prandial)

- 1) Realizar após uma noite de jejum.
- 2) Suspender todas as medicações não-essenciais.
- 3) Oferecer refeição similar à que o paciente referiu como desencadeadora da HPP.

- 4) Coletar amostras para dosagem de glicemia, insulina, peptídeo C e pró-insulina antes da refeição e a cada 30 min após, até completar 5h.
- 5) Observar sinais e sintomas de hipoglicemia. Se possível, não tratar até o final do teste.
- 6) Insulina, peptídeo C e pró-insulina devem ser dosados nas amostras em que a glicemia <60mg/dL.
- 7) Se a tríade de Whipple for demonstrada, dosar também sulfoniluréias e anticorpo anti-insulina.

## INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES

- Insulina
  - $6\mu\text{u}/\text{Ml}$  (RIE) ou  $> 3\mu\text{u}/\text{M}$  (QM) + GI < 45 mg/dL: HIPERINSULINISMO (endógeno ou exógeno)
  - Insulinomas: < 100
  - Hipoglicemia factícia: > 100
  - Hipoglicemia auto-imune: >100, muitas vezes > 1000
- Peptídeo C e Pró-insulina
  - Elevados ( $\geq 0,2$  nmol/L e  $\geq 5$  pmol/L)
    - HIPERINSULINISMO ENDÓGENO:
      - Insulinomas
      - Nesidioblastose
      - Sulfoniluréias
  - Suprimidos
    - HIPERINSULINISMO EXÓGENO (uso de insulina)
- $\beta$ -Hidroxiacetato
  - Diminuído ( $\leq 2,7$  nmol/L):
    - HIPERINSULINISMO (endo ou exógeno)
    - HIPOGLICEMIA POR IGF-2 (insulina-símile)
  - Durante um jejum prolongado (18h), valor > 2,7 nmol/L exclui insulinoma
- Sulfoniluréias
  - Diagnóstico diferencial entre hipoglicemia FACTÍCIA e INSULINOMAS.



- Glucagon (1 mg EV após o jejum)
  - HIPERINSULINISMO: aumento  $\geq 25$  mg/dL na glicemia, 20 a 30 min após a injeção

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Glicemia (mg/dL)	Insulina ( $\mu$ U/mL)	Peptídeo C (nmol/L)	$\beta$ -hidroxibutirato (mmol/L)	Aumento da glicemia após glucagon (mg/dL)	Uso de hipoglicemiantes	Ac anti-insulina	Diagnóstico
< 55	< 3	< 0,2	> 2,7	< 25	Não	Não	Normal
< 55	>> 3	< 0,2	$\leq 2,7$	> 25	Não	- ou +	Insulina exógena
< 55	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\leq 2,7$	> 25	Não	-	Insulinoma Nesidioblastose
< 55	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\leq 2,7$	> 25	Sim	-	Uso de hipoglicemiante
< 55	>> 3	>> 0,2	$\leq 2,7$	> 25	Não	+	Auto-imune
< 55	< 3	< 0,2	$\leq 2,7$	> 25	Não	-	IGF
< 55	< 3	< 0,2	> 2,7	< 25	Não	-	Não mediada por insulina ou IGF