Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.972

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Avances en el conocimiento genético del hiperinsulinismo congénito

Advances in the genetic understanding of congenital hyperinsulinism

Ángel Campos Barros

Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (U753). ISCIII. Madrid

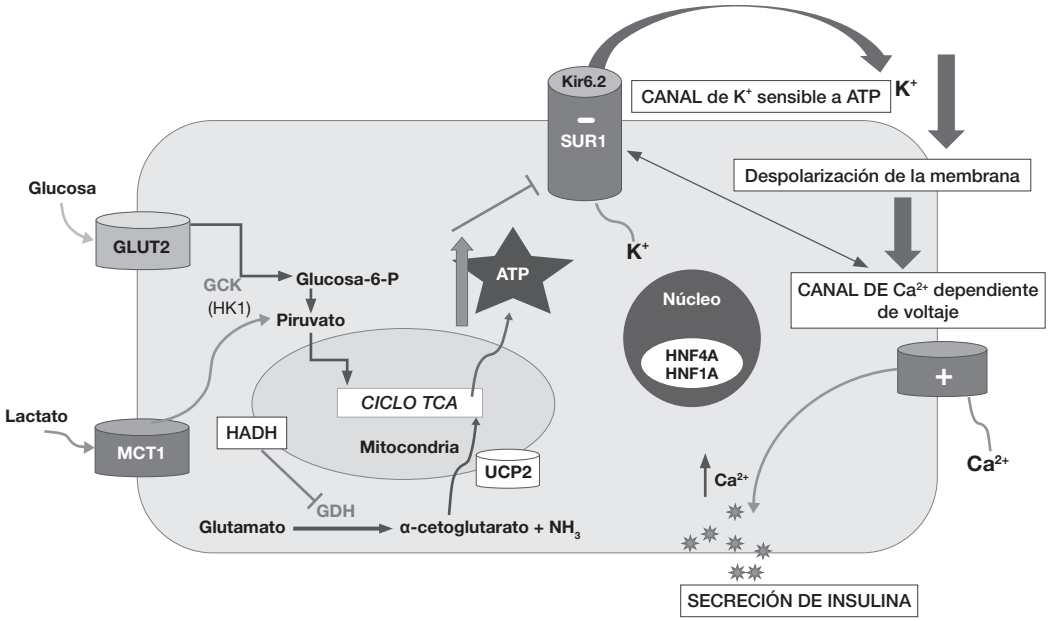
Introducción

Los registros bibliográficos datan la primera descripción clínica de pacientes pediátricos con hipoglucemia en el año 1937[1], y 17 años más tarde, en el año 1954, se publica por primera vez una descripción detallada de la hipoglucemia congénita, definida como *'idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants'*[2]. Poco después se describieron los primeros casos de hipoglucemia familiar secundaria a la ingesta de una dieta rica en proteínas o de determinados aminoácidos (Leu), poniendo por primera vez de manifiesto el hiperinsulinismo como causa primaria de la hipoglucemia congénita y la importancia de los aminoácidos, además de la glucosa, como nutrientes que regulan la secreción de insulina[3-5]. Treinta años más tarde, los avances tecnológicos y las técnicas de clonación y secuenciación de ADN permitieron identificar en el año 1995 los primeros determinantes genéticos del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito en pacientes que presentaban variantes inactivantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, codificantes de las subunidades SUR1 y Kir6.2 del canal de K+, respectivamente[6,7]. Dichas subunidades componen los canales de K+ (KATP) dependientes de trifosfato de adenosina (ATP), que se expresan en las células β del páncreas y desempeñan un papel central en la regulación de la respuesta insulínica sensible a glucosa y en el mecanismo que regula su secreción.

Regulación de la secreción de insulina

Los canales KATP son complejos octaméricos constituidos por cuatro subunidades SUR1 y 4 Kir6.2 que forman el cuerpo y el poro del canal, y regulan su apertura o clausura en respuesta a variaciones de la *ratio* ATP/difosfato de adenosina (ADP), acoplando de esta manera el metabolismo celular a la excitabilidad de la membrana en varios tipos de células, como las células β pancreáticas. En los islotes, cuando el metabolismo de la glucosa o la oxidación de otros combustibles metabólicos, como los ácidos grasos y aminoácidos, incrementan los niveles intracelulares de ATP, este se une al canal KATP, provocando su cierre y, con ello, la despolarización de la membrana de las células β. Esto conduce a la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2+} al interior celular, desencadenando la secreción de los gránulos de insulina en respuesta al incremento de la *ratio* ATP/ADP en el citosol. Variantes inactivantes en *ABCC8* o *KCNJ11* deterioran la función del canal KATP, haciéndolo menos sensible o completamente insensible a las variaciones de la *ratio* ATP/ADP. Como consecuencia, el canal KATP permanece cerrado independientemente del estado metabólico y da lugar a una despolarización persistente de la membrana, activación crónica de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, entrada continua de Ca^{2+} en las células β y secreción excesiva y no regulada de insulina, incluso en ausencia de niveles elevados de glucosa, lo que representa el mecanismo etiopatógeno principal del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito (HHC) (Figura 1).

Este mecanismo central regulador de la secreción de insulina es precisamente la diana terapéutica sobre la que actúan distintos fármacos desarrollados para el control de la hiperglucemia e hipoglucemia, como las



Ca^{2+}: iones de calcio; GDH: glutamato deshidrogenasa; GLUT2: transportador de glucosa 2; HADH: hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa; HNF1α: factor hepatocítico 1 α; HNF4 α: factor hepatocítico 4 α; K^+: iones de potasio; Kir6.2: subunidad Kir6.2 del canal de K^+; MCT1: transportador de monocarboxilatos; NH_3: amoníaco; SUR1: subunidad SUR1 del canal de K^+; TCA: ácido tricarboxílico; UCP2: proteína desacopladora 2 mitocondrial.

Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos moleculares involucrados en la etiología del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito.

sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina mediante la inhibición de los canales KATP, o el diazóxido, que suprime la secreción de insulina mediante la activación de los canales KATP[8,9].

Determinantes genéticos del hiperinsulinismo congénito

El HHC es una condición grave, clínicamente heterogénea, con una prevalencia estimada de 1:40.000-50.000 en la población general, que puede incrementarse hasta 1:2.500 en poblaciones con elevado grado de consanguinidad[9]. Aunque desde su descubrimiento inicial en el año 1995 los defectos en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, que causan trastornos del control glucémico conocidos como 'canalopatías', siguen siendo los determinantes genéticos más frecuentemente identificados en los pacientes con HHC, si tenemos en cuenta que el metabolismo tanto de la glucosa como de los aminoácidos y ácidos grasos representa la principal fuente metabólica generadora de ATP en la célula β, todas las variantes genéticas en los genes que intervienen o modulan dichos procesos, que causen un incremento no controlado de la *ratio* ATP/ADP en el citoplasma de las células β , así como aquellas en genes que regulen la síntesis y la secreción, la biodisponibilidad y la inactivación de la insulina, pueden, sobre el papel, causar una secreción o actividad excesiva no regulada de la insulina que desencadene la hipoglucemia grave. De hecho, desde la descripción de los primeros defectos genéticos en los pacientes con HHC hasta la fecha se han descrito hasta 14 genes distintos cuyas variantes se asocian con el HHC (Tabla 1), así como múltiples síndromes que pueden aparecer asociados al hiperinsulinismo hipoglucemiante[10]. En los apartados siguientes revisaremos los más frecuentes, su mecanismo de acción y su presentación clínica.

Canalopatías

Se conocen como canalopatías los trastornos del control glucémico causados por mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, codificantes de las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales KATP, anteriormente mencionados. Ambos genes se encuentran en la misma región cromosómica, 11p15.1, y sus variantes patógenas pueden causar una secreción inadecuada de insulina tanto por exceso como por defecto, que causa hipo- o hiperglucemia, respectivamente.

En el HHC, mutaciones inactivantes de *KCNJ11* o *ABCC8* en homocigosis o heterocigosis compuesta causan las formas más graves, que normalmente no responden al tratamiento con diazóxido y con frecuencia precisan tratamiento quirúrgico mediante pancreatectomía parcial o total para controlar la hipoglucemia[9], cuando tampoco responden al tratamiento alternativo con octreotida o lanreotida, análogos de la somatostatina que inhiben la exocitosis de insulina

Tabla 1. Genes implicados en la etiología del hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito monogénico.

Gen	Proteína	Modo de herencia	Mecanismo de acción	Respuesta al diazóxido	Forma histológica
ABCC8	SUR1	AR	PdF	(–)	Difusa
KCNJ11	Kir6.2	AR	PdF	(–)	Difusa
ABCC8	SUR1	AD[a]	PdF	(–)/parcial	Difusa/focal
KCNJ11	Kir6.2	AD[a]	PdF	(–)/parcial	Difusa/focal
GLUD1	Glutamato deshidrogenasa I	AD	GdF	(+)	Difusa
SCHAD	L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	AR	PdF	(+)	Difusa
GCK	Glucoquinasa	AD/AR	GdF	(+)/(–)	Difusa
HADH	3-hidroxi-acil-Co-A deshidrogenasa	AR	PdF	(+)	Difusa
SLC16A1	Transportador de monocarboxilato	AD	GdF	(+)/(–)	Difusa
HNF4A	Factor hepatocítico nuclear 4α	AD	PdF	(+)	Difusa
HNF1A	Factor hepatocítico nuclear 1α	AD	PdF	(+)	Difusa
PMM2	Fosfomanomutasa 2	AR	PdF	(+)	?
PGM1	Fosfoglucomutasa 1	AR	PdF	(–)	?
HK1	Hexoquinasa 1	AD	GdF	(+)	?
CACNA1D	Subunidad α 1D del canal de Ca dependiente de voltaje	AD	GdF	(+)	?
UCP2	Proteína desacopladora 2	AD	PdF	(+)	Difusa

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GdF: ganancia de función; PdF: pérdida de función. [a] Las formas focales están causadas por la combinación de una variante patógena heredada de uno de los progenitores en línea germinal y una pérdida somática del alelo del otro progenitor en la región 11p15.1 en los focos hipersecretores.

mediante un mecanismo que implica la inhibición de los canales de Ca2+ dependientes de voltaje[11]. Aproximadamente el 97% de los casos de HHC insensibles al tratamiento con diazóxido se deben a mutaciones en *ABCC8* o *KCNJ11* con herencia autosómica recesiva (AR), y el 3% restante está causado por mutaciones de ganancia de función de *GCK* en heterocigosis, como veremos más adelante[12].

Las variantes inactivantes de *ABCC8* y *KCNJ11* en heterocigosis, sin embargo, suelen causar un fenotipo más leve de HHC, con una edad de presentación más tardía que la enfermedad recesiva, y pueden presentar una respuesta parcial muy variable al tratamiento con diazóxido por un efecto dominante negativo[9] sobre el alelo silvestre. La respuesta al diazóxido dependerá en estos casos de la actividad residual de los canales KATP, y las variantes dominantes que permitan una mayor actividad residual de los canales son las que mejor respuesta presentan al diazóxido[12].

Tanto las variantes en homocigosis/heterocigosis compuesta de *ABCC8* o *KCNJ11* como las heterocigotas dominantes causan formas difusas de HHC que afectan a todos los islotes pancreáticos, mientras que las formas focales, detectables mediante estudio con tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluoro-l-dihidroxifenilalanina (PET-^{18}F-DOPA), están causadas por un doble hito genético: la coexistencia en el paciente afecto de una variante patógena en *ABCC8* o *KCNJ11*, heredada de uno de los progenitores, y la pérdida somática del alelo alternativo en la región 11p15.1 en los focos hipersecretores de los islotes, lo que da lugar *de facto* a una expresión en homocigosis de la variante patógena heredada.

Debido a que aproximadamente el 50% de los casos de HHC insensibles a diazóxido son formas focales[12], el diagnóstico genético debe realizarse, siempre que sea posible, en el contexto familiar, incluyendo a ambos progenitores en el estudio. La detección de una variante patógena en *ABCC8* o *KCNJ11* en heterocigosis en el probando afecto, heredada de uno de los progenitores no afectos, es un fuerte indicio de que se trata de una forma focal de HHC. Esta deberá confirmarse mediante el pertinente estudio de imagen con PET-^{18}F-DOPA, ya que las formas focales pueden ser extirpadas mediante cirugía si se localizan los

focos adenomatosos mediante el estudio de imagen preoperatorio[13].

Genes implicados en el hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito sensible a diazóxido

GLUD1 (síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia; herencia autosómica dominante)

El gen *GLUD1* codifica la glutamato deshidrogenasa mitocondrial (GDH), una enzima expresada en el hígado, los túbulos renales, el cerebro y las células β del páncreas que cataliza la oxidación de glutamato a α-cetoglutarato y amoníaco (NH_3). Variantes *missense* de ganancia de función en *GLUD1* en heterocigosis –herencia autosómica dominante (AD)– reducen la sensibilidad de la GDH a la inhibición alostérica por trifosfato de guanosina, lo que resulta en un estado de activación continuo, hipersensible a los aportes de leucina o a la interacción de GDH con la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) durante el ayuno, incrementando de esta manera la oxidación de los aminoácidos (o la β-oxidación de los ácidos grasos), lo que secundariamente incrementa la *ratio* ATP/ADP y, por tanto, la secreción de insulina, desencadenando una hipoglucemia inducible tanto por la ingesta de proteínas como por el ayuno[14]. Las variantes de ganancia de función de *GLUD1* representan la causa más frecuente de HHC sensible a diazóxido, y en el 80% de los casos están causadas por mutaciones *de novo*. El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia se asocia con un peso normal en el nacimiento, hipoglucemia durante el ayuno e hiperamonemia asintomática, así como con hipoglucemia posprandial tras la ingesta de comidas ricas en proteínas o leucina. Puede acompañarse de síntomas neurológicos, como trastorno por déficit de atención/hiperactividad, epilepsia y dificultades de aprendizaje. El tratamiento con diazóxido y las restricciones de proteína en la dieta para evitar la hipoglucemia posprandial son los tratamientos más eficaces[14].

SCHAD (L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta)

El gen *SCHAD* codifica la L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, una enzima mitocondrial que cataliza la β-oxidación de los ácidos grasos, cuyas mutaciones han sido asociadas con una forma de HHC con herencia AR sensible al tratamiento con diazóxido[15]. El mecanismo patógeno es similar al descrito para el GLUD1-HHC e implica la pérdida de la capacidad de *SCHAD* de interactuar con la GDH para inhibir su actividad, lo que secundariamente incrementa la *ratio* ATP/ADP y, por tanto, la secreción de insulina, desencadenando una hipoglucemia inducible tanto por la ingesta de proteínas/leucina como por el ayuno. La presentación clínica es similar, con la diferencia de que en estos casos no se produce la hiperamonemia característica del GLUD1-HHC.

GCK (glucoquinasa; herencia autosómica dominante)

El gen *GCK* codifica la glucoquinasa, una hexoquinasa que se expresa principalmente en el hígado, donde regula la captación y el almacenamiento de la glucosa mediante su fosforilación a glucosa-6-fosfato para la síntesis de glucógeno, y en las células β del páncreas, donde funciona como sensor glucémico: al convertir la glucosa en glucosa-6-fosfato se incrementa la producción local de ATP, lo que desencadena la secreción de insulina por mecanismos anteriormente descritos. La GCK pancreática desempeña, por lo tanto, un papel central en la regulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Mientras que las mutaciones de pérdida de función de *GCK*, con herencia AD, incrementan el umbral de glucemia que desencadena la activación de la GCK y la secreción de insulina, y son la causa de la hiperglucemia característica de la GCK-MODY (MODY2; herencia AD), las mutaciones de ganancia de función de *GCK* disminuyen el umbral de glucemia que desencadena la actividad de *GCK*, fosforilando la glucosa a glucosa-6-fosfato e incrementando de forma inadecuada la secreción de insulina en bajos niveles de glucemia, lo que, en definitiva, causa la hipoglucemia característica del GCK-HHC (herencia AD)[16]. La edad de presentación del GCK-HHC es muy variable y los pacientes suelen tener antecedentes familiares de hipoglucemia con herencia AD; los neonatos pueden presentar macrosomía e hipoglucemia grave en el nacimiento; la respuesta al diazóxido es baja y muy variable, y en algunos casos requiere tratamiento quirúrgico o infusión continuada intragástrica de dextrosa[17,18].

HADH (3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa; herencia autosómica recesiva)

HADH codifica una enzima mitocondrial que cataliza la deshidrogenación de hidroxiacil-CoA a 3-cetoacil-CoA dependiente de NAD+ en la β-oxidación de los ácidos grasos. Sus niveles de expresión en las células β son muy elevados y son dependientes de FOXA2, un factor de transcripción crucial para la diferenciación de las células β. Variantes de pérdida de función de *HADH* en homocigosis o heterocigosis compuesta pueden causar HHC (con herencia AR) por un mecanismo que implica la pérdida de la capacidad de inhibir la GDH (codificada por *GLUT1*), lo que provoca, al igual que en el síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia, la sobreestimulación de la actividad de la GDH en las células β, con el consiguiente incremento de la *ratio* ATP/ADP y el consecuente hiperinsulinismo, en ausencia, en este caso, de hiperamonemia[14]. La mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento con diazóxido y la presentación clínica es variable, bien con presentación tardía asociada a hipoglucemia preprandial, bien inducida por proteína/leucina, bien como hipoglucemia neonatal grave en familias consanguíneas[19].

SLC16A1 (*Solute carrier family 16, member 1*; herencia autosómica dominante)

El gen *SLC16A1* codifica el transportador 1 de monocarboxilato (MCT1), cuya función es la de transportar monocarboxilatos como el piruvato y el lactato al interior celular. Si bien en condiciones normales MCT1 no tiene influencia sobre la secreción de insulina por su bajo nivel de expresión en las células β, se ha visto que variantes de ganancia de función con herencia AD localizadas en el promotor de *SLC16A1* causan HHC inducido por el ejercicio físico al elevar los niveles de expresión de MCT1, incrementando la importación de piruvato o lactatos y su metabolismo por parte de las células β, lo que incrementa la producción de ATP y, con ello, la secreción de insulina, lo que conduce a la hipoglucemia[20]. De forma característica, los pacientes con dichas mutaciones presentan hipoglucemias agudas al poco tiempo (30-50 minutos) de realizar ejercicio anaeróbico que desencadena la acumulación de piruvato. En estos casos, debido al carácter agudo de las hipoglucemias, el tratamiento con diazóxido puede no ser eficaz, por lo que se recomienda la ingesta de hidratos de carbono durante o después de la actividad física, así como evitar el ejercicio físico extremo.

HNF4A y *HNF1A* (factor hepatocítico 4 α y factor hepatocítico 1 α; herencia autosómica dominante)

Ambos genes codifican factores de transcripción implicados en el control de la expresión de genes involucrados en la regulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Variantes de pérdida de función con herencia AD tanto de *HNF4A* como de *HNF1A* son la causa conocida de dos subtipos de MODY, HNF4A-MODY (MODY1) y HNF1A-MODY (MODY3), pero también se ha visto que pueden causar HHC en el período neonatal por mecanismos que no se conocen con exactitud. Los neonatos con variantes de pérdida de función en *HNF4A* o *HNF1A* nacen con macrosomía y suelen presentar durante la primera semana de vida HHC de gravedad variable, con buena respuesta al diazóxido. En edades más avanzadas (segunda o tercera década), el HHC puede evolucionar a diabetes MODY, con buena respuesta al tratamiento con sulfonilureas. Las mutaciones de pérdida de función de *HNF4A* representan la tercera causa más frecuente de HHC sensible al diazóxido[21].

Otros genes implicados en formas poco frecuentes de hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito

PMM2 (fosfomanomutasa 2; herencia autosómica recesiva)

En el año 2017, Rubio-Cabezas et al[22] describieron por primera vez la coincidencia de HHC (con buena respuesta a diazóxido) y enfermedad congénita del riñón poliquístico en 17 niños (11 familias), identificando una mutación inactivante en el promotor del gen *PMM* en homocigosis o en heterocigosis compuesta con otras variantes codificantes de *PMM2*.

PMM2 codifica la fosfomanomutasa 2, una enzima clave en la N-glucosilación de proteínas y la glucosilación anómala se ha asociado con la enfermedad congénita del riñón poliquístico. En las células β-pancreáticas parece alterar la secreción de insulina. El hecho de que estos pacientes no presenten otras características asociadas normalmente a los trastornos congénitos de la glucosilación se explica por la localización específica de la mutación de *PMM2* en el promotor del transcrito que se expresa en las células β-pancreáticas.

PGM1 (fosfoglucomutasa 1; herencia autosómica recesiva)

Otro trastorno de la glucosilación que puede provocar HHC está causado por variantes de pérdida de función en el gen *PGM1* con herencia AR. *PGM1* cataliza la conversión reversible de glucosa-6-fosfato a glucosa-1-fosfato, esencial para la formación de glucógeno, la glucogenólisis y la glucosilación de proteínas. En las células β, *PGM1* interviene en la modulación de la respuesta insulínica sensible a la glucosa. Los pacientes afectos de esta forma de HHC no responden al diazóxido y pueden presentar tanto hipoglucemia cetósica preprandial como hipoglucemia posprandial hipocetósica sintomática por un defecto en la glucosilación de la subunidad SUR1 del canal KATP, que provoca una secreción excesiva de insulina estimulada por glucosa[23].

HK1 (hexoquinasa 1; herencia autosómica dominante)

El gen *HK1* codifica la hexoquinasa 1, una enzima que cataliza el primer paso del metabolismo de la glucosa mediante su fosforilación a glucosa-6-fosfato. En condiciones fisiológicas, la HK1 no se expresa o activa en las células β del páncreas, donde opera en su lugar la GCK como sensor de la glucemia, como se ha descrito anteriormente. Recientemente, sin embargo, se ha descrito una forma de HHC con herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función en *HK1*, que incrementa la *ratio* ATP/ADP, desencadenando la hipersecreción desregulada de insulina que conduce a la hipoglucemia. En esta familia de cuatro generaciones, una de las primeras descritas con HHC[2], los síntomas de hipoglucemia se presentaron durante la infancia, asociados en algunos casos a epilepsia y daño cerebral permanente. Es importante destacar que las variantes causantes identificadas se encontraban en regiones reguladoras no codificantes de *HK1* (intrón 2), por lo que se presume que pueden interferir con el mecanismo de supresión de la expresión de HK1 en las células β[24,25]. Esto es también relevante a la hora de realizar el análisis de las secuencias de *HK1* mediante estudios dirigidos de secuenciación masiva,

que deberán incluir la captura de las secuencias intrónicas reguladoras de este gen.

CACNA1D (subunidad α-1-D del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje)

El gen *CACNA1D* codifica la subunidad alfa-1D del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje, que desempeña un papel central en el mecanismo de regulación de la secreción de insulina en las células β del páncreas. En el año 2017, Flanagan et al[26] describieron el primer caso de un neonato macrosómico con una mutación de ganancia de función en *CACNA1D* que presentó HHC neonatal sensible al diazóxido, junto con insuficiencia aórtica leve, hernia umbilical, hipermetropía, hipotonía axial grave y convulsiones[26]. Posteriormente, De Mingo Alemany et al (2020) publicaron un segundo caso con HHC asociado a hiperaldosteronismo e hipotonía[27].

UCP2 (*uncoupling protein 2*; herencia autosómica dominante)

El gen *UCP2* codifica una proteína transportadora mitocondrial con altos niveles de expresión en las células α y β del páncreas, que desempeña un papel esencial en la protección contra el estrés oxidativo relacionado con la β-oxidación de los ácidos grasos. En la célula β se ha visto que actúa como regulador negativo de la secreción de insulina estimulada por glucosa[28]. Dos trabajos independientes han descrito variantes de pérdida de función en heterocigosis en *UCP2* en niños con HHC[29,30], lo que sugiere que la pérdida de función de *UCP2* puede causar hipersecreción de insulina, una hipótesis que, sin embargo, ha sido cuestionada posteriormente[31].

Entidades sindrómicas que incluyen el hiperinsulinismo hipoglucemiante congénito

Se conocen más de 30 entidades sindrómicas que pueden incluir el hiperinsulinismo congénito entre sus características clínicas, cuya revisión ha sido abordada por otros autores en profundidad recientemente[10,32].

Conclusión

El conocimiento de las bases genéticas del HHC es de importancia crítica para orientar el tratamiento y optimizar su manejo clínico, especialmente para el diagnóstico de una entidad, como el HHC, que se presenta en la mayoría de los casos en el período neonatal y que precisa una intervención temprana para evitar daños que pueden ser permanentes.

A pesar de los avances en el conocimiento de las bases genéticas del HHC en los últimos años, el defecto genético subyacente todavía se desconoce en el 45-55% de los casos[33], especialmente en los casos de HHC que responden al tratamiento con diazóxido. Las bases genéticas pueden ser múltiples y, de hecho, ya se han descrito en la bibliografía científica una gran variedad de alteraciones genéticas, como defectos en la metilación, cromosomopatías, deleciones y duplicaciones, inversiones y mutaciones somáticas en casos puntuales de HHC con presentación sindrómica, lo que ilustra su gran heterogeneidad genética[32]. Aunque la introducción de las técnicas de secuenciación masiva a la rutina diagnóstica en el ámbito asistencial ha contribuido, sin duda, a mejorar y acelerar el diagnóstico genético del HHC al permitir el análisis simultáneo de numerosos genes mediante la secuenciación dirigida de un panel de genes, o del exoma o genoma completo, dicha heterogeneidad dificulta en muchos casos su pronto diagnóstico, por no existir una técnica única que permita detectar todas las alteraciones genéticas que causan HHC en un único ensayo.

Futuras investigaciones deberán profundizar en el estudio de posibles determinantes genéticos del HHC que modifiquen o alteren la interacción de la insulina con su receptor y los moduladores de dicha interacción, así como aquellos que participen en la señalización posreceptor y regulen su biodisponibilidad tras la exocitosis.

Bibliografía

1. Hartmann AF, Jaudon JC. Hypoglycemia. J Pediatr 1937; 11: 1-36.

2. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of problem and treatment. AMA Am J Dis Child 1954; 87: 399-428.

3. Cochrane WA, Payne WW, Simpkiss MJ, Woolf LI. Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. J Clin Invest 1956; 35: 411-22.

4. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39: 1157-75.

5. Drash A, Wolff F. Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. Metabolism 1964; 13: 487-92.

6. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, et al. Cloning of the cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion Science 1995; 268: 423-6.

7. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science 1995; 268: 426-9.

8. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 35: 279-96.

9. Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 551-73.

10. Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. Front Endocrinol 2023; 14: 1013874.

11. Rozenkova K, Güemes M, Shah P, Hussain K. The diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015; 7: 86-97.

12. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E355-63.

13. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, et al. Accuracy of [18F]Fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4706-711.

14. Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, Chakrapani A, Chadefaux B, Ben-Omran T, et al. Hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations. Eur J Endocrinol 2009; 161: 731-5.

15. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta cell glucokinase: from basics to therapeutics. Diabetes 2002; 51 (Suppl 3): S394-404.

16. Martínez R, Gutierrez-Nogues A, Fernández-Ramos C, Velayos T, Vela A; Spanish Congenital Hyperinsulinism Group; et al. Heterogeneity in phenotype of hyperinsulinism caused by activating glucokinase mutations: a novel mutation and its functional characterization. Clin Endocrinol 2017; 86: 778-83.

17. Sayed S, Langdon DR, Odili S, Chen P, Buettger C, Schiffman AB, et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. Diabetes 2009; 58: 1419-27.

18. Clayton PT, Eaton S, Aysley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. J Clin Invest 2001; 108: 457-65.

19. Flanagan SE, Patch AM, Locke JM, Akcay T, Simsek E, Alaei M, et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycaemia in consanguineous pedigrees. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E498-502.

20. Pullen TJ, Sylow L, Sun G, Halestrap AP, Richter EA, Rutter GA. Overexpression of monocarboxylate transporter-1 (SLC16A1) in mouse pancreatic beta cells leads to relative hyperinsulinism during exercise. Diabetes 2012; 61: 1719-25.

21. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: *HNF1A* and *HNF4A*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E2026-30.

22. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H, et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 2529-39.

23. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. Endocr Dev 2009; 14: 95-113.

24. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. Horm Res Paediatr 2013; 80: 18e27.

25. Henquin JC, Sempoux C, Marchandise J, Godecharles S, Guiot Y, Nenquin M, et al. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of β-cells. Diabetes 2013; 62: 1689-96.

26. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, Caswell R, Laver TW, Lango Allen H, et al. A *CACNA1D* mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. Pediatr Diabetes 2017; 18: 320-3.

27. De Mingo Alemany MC, Mifsud Grau LM, Moreno Macián F, Ferrer Lorente B, León Cariñena S. A de novo *CACNA1D* mutation in a patient with congenital hyperinsulinism, primary hyperaldosteronism and hypotonia. Channels 2020; 14: 175-80.

28. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. Diabetes 2001; 50: 1302-10.

29. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, Fiermonte G, Steinkrauss LJ, Topor LS, et al. Novel hypo-

glycemia phenotype in congenital hyperinsulinism due to dominant mutations of uncoupling protein 2. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 942-9.

30. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, Hubert L, et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. PLoS One 2008; 3: e3850.

31. Laver TW, Weedon MN, Caswell R, Hussain K, Ellard S, Flanagan SE. Analysis of large-scale sequencing cohorts does not support the role of variants in UCP2 as a cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Hum Mutat 2017; 38: 1442e4.

32. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. Front Endocrinol 2022; 13: 873254.

33. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. Semin Pediatr Surg 2011; 20: 13-7.