Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.974

HIPERINSULISMO CONGÉNITO

Abordaje y nuevas terapias en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito

The treatment of congenital hyperinsulinism and new therapies

Diva D. De Leon-Crutchlow

Profesora. Departamento de Pediatría; Escuela de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania; Jefe. División de Endocrinología y Diabetes; Directora. Centro de Hiperinsulinismo Congénito; Hospital Infantil de Filadelfia, Pensilvania. Estados Unidos de América

Objetivos de aprendizaje

- Describir las manifestaciones clínicas, genética e historia natural del hiperinsulinismo congénito.
- Discutir el enfoque terapéutico de los niños con hiperinsulinismo congénito.
- Describir nuevas terapias en desarrollo para el hiperinsulinismo congénito.

Conclusiones principales

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en recién nacidos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo puede ser adquirido o genético. En recién nacidos, factores perinatales, como la asfixia perinatal, pueden causar hiperinsulinismo adquirido. Existen múltiples formas genéticas de hiperinsulinismo, pero la forma más común y grave se debe a variantes patógenas en los genes que codifican los canales de potasio (K_{ATP}) de las células β. Esta forma de hiperinsulinismo puede ser difusa o focal. El hiperinsulinismo focal se puede curar mediante la extirpación quirúrgica de la lesión. El diagnóstico de hiperinsulinismo se establece mediante la demostración de que la secreción/acciones de la insulina no son adecuadamente suprimidas durante la hipoglucemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la concentración plasmática de insulina no siempre está elevada en el hiperinsulinismo.

La primera línea de tratamiento para el hiperinsulinismo es el diazóxido, un abridor de canales K_{ATP}. La falta de respuesta al diazóxido sugiere que el hiperinsulinismo se debe a variantes patógenas del canal K_{ATP} y, por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hiperinsulinismo focal y se deben solicitar pruebas genéticas de inmediato. El hallazgo de una variante recesiva heredada por vía paterna en uno de los dos genes que codifican los canales K_{ATP} tiene una sensibilidad del 97% para el hiperinsulinismo focal. Cuando se sospecha hiperinsulinismo focal, está indicado el diagnóstico por imagen especializado con tomografía de emisión de positrones (PET) con ^{18}F-fluoro-l-dihidroxifenilalanina (PET-^{18}F-DOPA) para la localización de la lesión, seguido por resección quirúrgica. Para los pacientes con hiperinsulinismo difuso que no responde al diazóxido, la segunda línea de tratamiento son los análogos de la somatostatina. Cuando esto falla, puede ser necesaria una pancreatectomía casi total; sin embargo, varias terapias actualmente en ensayos clínicos prometen ser una mejor alternativa de tratamiento. Los niños con hiperinsulinismo requieren un seguimiento continuo del control glucémico, de los efectos adversos asociados al tratamiento, así como del crecimiento y el neurodesarrollo.

Importancia del problema clínico

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo es una afección poco frecuente con una incidencia estimada en Estados Unidos y Europa de 1 de cada 28.000 nacidos vivos. A pesar de los avances en la comprensión de la genética molecular y la fisiopatología del hiperinsulinismo, los niños afectados siguen teniendo altas tasas de problemas del neurodesarrollo, hasta del 50%. El diagnóstico oportuno y el establecimiento de una terapia eficaz

son fundamentales para optimizar los resultados neurológicos. Sin embargo, se necesitan también nuevas terapias para los niños que no responden al tratamiento disponible actualmente.

Estrategias para el abordaje diagnóstico y terapéutico

Introducción

En el recién nacido normal, la concentración de glucosa plasmática disminuye después del nacimiento, llega a un nadir de 55-60 mg/dL (3-3,3 mmol/L) aproximadamente a las dos horas de vida y se mantiene más baja que el rango normal para niños y adultos durante 3-5 días. Este fenómeno de adaptación fisiológica se conoce como hipoglucemia transicional. Durante este período de hipoglucemia fisiológica transicional, la concentración de glucosa plasmática se mantiene relativamente estable y luego aumenta gradualmente, y alcanza el rango normal 3-5 días después del nacimiento. La hipoglucemia grave, la hipoglucemia sintomática o la hipoglucemia que persiste más allá de este período deben investigarse[1].

El hiperinsulinismo es la causa más común de hipoglucemia persistente en neonatos, lactantes y niños. El hiperinsulinismo puede ser secundario a factores perinatales, como la asfixia perinatal y la preeclampsia materna, o puede estar causado por defectos genéticos en factores importantes para la regulación de la secreción de insulina. El hiperinsulinismo también puede estar asociado con síndromes en los que es solo una de las manifestaciones de la condición. Los síndromes más comúnmente asociados con hiperinsulinismo son el síndrome de Beckwith-Wiedemann[2] y el síndrome de Kabuki[3]. Los mecanismos por los cuales el estrés perinatal causa hiperinsulinismo aún no están dilucidados, pero esta forma de hiperinsulinismo transitorio puede ser tan grave como las formas genéticas y también se asocia con resultados pobres del desarrollo neurológico[4], por lo que los neonatos con factores de riesgo deben ser examinados después del nacimiento para detectar hipoglucemia y conducir una evaluación diagnóstica adecuada si está indicado[1].

Formas genéticas del hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo congénito es una condición heterogénea con respecto al genotipo, el fenotipo, y la histología[5]. Más de 30 *loci* se han asociado con el hiperinsulinismo, pero la forma de hiperinsulinismo más común y grave está causada por variantes patógenas en *ABCC8* o *KCNJ11,* los genes que codifican los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (K_{ATP}); esta forma de hiperinsulinismo se conoce como K_{ATP}-HI[6]. Desde el punto de vista histológico, el K_{ATP}-HI puede ser difuso o focal. El K_{ATP}-HI difuso está causado por variantes recesivas bialélicas o variantes dominantes monoalélicas en *ABCC8* o *KCNJ11.* En el hiperinsulinismo focal, las células β afectadas forman una lesión adenomatosa que se limita a una parte muy pequeña del páncreas (<1 cm). El hiperinsulinismo focal es el resultado de dos eventos: herencia de una variante recesiva en *ABCC8* o *KCNJ11* por vía paterna junto con isodisomía paterna de la región cromosómica 11p15 confinada a la lesión. El hiperinsulinismo focal se puede curar si la lesión se extirpa quirúrgicamente.

El segundo subtipo genético de hiperinsulinismo más común es el síndrome de hiperinsulinismo con hiperamonemia, que está causado por variantes activantes monoalélicas en *GLUD1,* el gen que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). El fenotipo de hiperinsulinismo asociado con *GLUD1* (GDH-HI) se caracteriza por hipoglucemia durante el ayuno e hipoglucemia inducida por proteínas, hiperamonemia y manifestaciones neurológicas, como crisis de ausencia y problemas de aprendizaje.

Una forma menos común de HI está causada por variantes activantes monoalélicas en *GCK,* el gen que codifica la enzima glucocinasa (GCK-HI). La glucocinasa establece el umbral de glucosa para la secreción de insulina en las células β, por lo que variantes activantes en esta enzima dan lugar a un umbral de glucosa para la secreción de insulina por debajo del nivel normal e hipoglucemia. Recientemente, se describió una forma de hiperinsulinismo con fenotipo similar al GCK-HI en asociación con variantes en el segundo intrón de la hexocinasa. La hexocinasa es una enzima glucolítica con mayor afinidad por la glucosa que la glucocinasa. Las variantes intrónicas afectan a elementos regulatorios específicos de la hexocinasa y provocan la expresión aberrante de esta enzima en las células β, lo que da lugar a un umbral bajo de glucosa para la secreción de insulina e hipoglucemia[7].

Variantes inactivantes en *HNF1A* y *HNF4A* heredadas de forma autosómica dominante causan un fenotipo bifásico con hiperinsulinismo transitorio temprano en la infancia y la niñez, seguido por diabetes, que generalmente se manifiesta en la adolescencia. Otras causas genéticas menos frecuentes de hiperinsulinismo incluyen variantes bialélicas inactivantes en el gen *HADH,* que codifica la enzima 3-hidroxiacil-CoA de cadena corta (SCHAD), y variantes monoalélicas inactivantes en el gen *UCP2,* que codifica la proteína de desacoplamiento 2. Variantes patógenas en la región promotora de el gen *SCL16A1,* que codifica el transportador de monocarboxilato 1 (MCT1), dan lugar a la expresión aberrante de este gen no permitido en células β y causan una forma de hiperinsulinismo caracterizada por hipoglucemia inducida por el ejercicio.

Diagnóstico

El diagnóstico de hiperinsulinismo se establece demostrando que la secreción/acciones de la insulina

están activas en presencia de hipoglucemia (glucosa plasmática < 50 mg/dL [<2,8 mmol/L])[8]. Los hallazgos de laboratorio en la muestra 'crítica' obtenida durante un episodio espontáneo de hipoglucemia o al final de un ayuno diagnóstico incluyen: concentración plasmática de insulina detectable (sensibilidad: 82%; especificidad: 100%), concentración baja de ácidos grasos libres en el plasma (<1,7 mmol/L; sensibilidad: 87%; especificidad: 100%), concentración baja de hidroxibutirato β en el plasma (<1,8 mmol/L; sensibilidad: 100%; especificidad: 100%) y una respuesta glucémica a una dosis farmacológica de glucagón (>30 mg/dL (>1,7 mmol/L; sensibilidad: 89%; especificidad: 100%)[8]. La concentración plasmática de insulina no es siempre alta en casos de hiperinsulinismo; en algunos casos, la concentración plasmática de insulina es 'baja' e incluso indetectable. Estudios de laboratorio adicionales pueden ayudar a establecer el diagnóstico del subtipo específico de hiperinsulinismo, por ejemplo, el nivel plasmático de amonio está elevado en el GDH-HI, y en el SCHAD-HI, los niveles plasmáticos de C4-OH acilcarnitina y de ácido 3-hidroxiglutárico en la orina. Las pruebas genéticas son importantes para determinar la forma genética específica del hiperinsulinismo y para el asesoramiento familiar, pero son particularmente esenciales para identificar a los niños con hiperinsulinismo focal. El hallazgo de una variante patógena recesiva en *ABCC8* y *KCNJ11* heredada por vía paterna predice el hiperinsulinismo focal con una sensibilidad del 97%[6].

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de hiperinsulinismo, se debe iniciar tratamiento específico. El diazóxido, un medicamento que abre los canales K_{ATP} y que inhibe la secreción de insulina, es el único fármaco con aprobación regulatoria para el tratamiento del hiperinsulinismo y es la primera línea de tratamiento[9]. El rango terapéutico de diazóxido es 5-15 mg/kg/día, divididos en dos dosis diarias. Para prevenir complicaciones por retención de líquidos inducida por el diazóxido, el tratamiento con diuréticos debe iniciarse concomitantemente con el diazóxido[10]. La dosis inicial de diazóxido se debe seleccionar cuidadosamente sopesando la respuesta y el potencial para efectos adversos; por ejemplo, en neonatos pequeños para la edad gestacional en los que se sospecha hiperinsulinismo debido a estrés perinatal se recomienda utilizar una dosis inicial de 5 mg/kg/día, mientras que en neonatos con requerimiento alto de glucosa se recomienda iniciar una dosis más alta de diazóxido (por ejemplo, 10 mg/kg/día). Debido a su larga vida media, el diazóxido puede necesitar hasta cinco días para lograr un efecto terapéutico completo. Un siguiente paso importante es la evaluación de la respuesta al diazóxido, lo cual tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La evaluación de la respuesta al diazóxido requiere la demostración de que la característica cardinal del hiperinsulinismo, la hipoglucemia hipocetósica, ha sido corregida con el tratamiento. Esto se evalúa mejor mediante una prueba de ayuno que demuestre que el niño puede ayunar durante 12-18 horas (dependiendo de la edad) con valores de glucosa plasmática ≥ 70 mg/dL (≥3,9 mmol/L), o que los niveles plasmáticos de hidroxibutirato β aumentan a ≥1,8 mmol/L antes de que la glucosa plasmática disminuya por debajo de 50-60 mg/dL (2,8-3,3 mmol/L) durante el ayuno. La falta de respuesta al diazóxido sugiere la posibilidad de que el hiperinsulinismo se deba a variante(s) inactivante(s) en los genes que codifican los canales K_{ATP}, que representan hasta el 90% de los casos de hiperinsulinismo que no responden al diazóxido. Para estos pacientes, pruebas genéticas rápidas de *ABCC8* y *KCNJ11* son fundamentales para determinar la probabilidad de hiperinsulinismo focal[6].

La cirugía es el tratamiento de elección para el hiperinsulinismo focal, pero antes de la cirugía es importante localizar la lesión. Estas lesiones no son visibles con las técnicas de imagen convencionales, como ultrasonidos, tomografía axial computarizada y resonancia magnética; sin embargo, la PET-^{18}F-DOPA es casi un 100% precisa en la localización de lesiones focales[11]. La evaluación de la histología pancreática durante la cirugía mediante biopsias intraoperatorias por un patólogo con experiencia y la experiencia del cirujano son clave para el éxito quirúrgico. Por lo tanto, estos niños deben ser remitidos a un centro de hiperinsulinismo de excelencia para la evaluación por parte de un equipo multidisciplinario de expertos. La tasa de curación notificada para el hiperinsulinismo focal es del 97%[12].

Para pacientes con hiperinsulinismo que no es focal y que no responde al diazóxido, las opciones de tratamiento son limitadas actualmente. La segunda línea de tratamiento es la octreotida, un análogo de la somatostatina[9,13]. Sin embargo, la eficacia de la octreotida es limitada por el desarrollo de taquifilaxia. Debido a su asociación con la enterocolitis necrotizante, que puede ser potencialmente mortal[14], la octreotida no se recomienda en lactantes de menos de 8 semanas de edad. El rango terapéutico recomendado de octreotida es 5-20 µg/kg/día. La octreotida se puede administrar de forma continua a través de una bomba de infusión subcutánea o de forma intermitente cada seis horas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, octreotida LAR y lanreotida[15,16], son una opción conveniente para niños mayores de 1 año. Un enfoque de tratamiento alternativo para pacientes que no responden a monoterapia es el uso de una infusión continua de dextrosa al 20% a través de una sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía[17]. Debido a la tolerancia, la tasa máxima de infusión de glucosa administrada por esta vía es de 10 mg/kg/min. La dextrosa intragástrica continua se puede utilizar en combinación con octreotida, lo que permite una dosificación menos frecuente de octreotida para evitar la taquifilaxia. En nuestro programa, nosotros comenza-

mos con una infusión intragástrica continua de dextrosa al 20% administrada durante todo el día hasta que el niño tenga la edad suficiente para introducir la octreotida. Por lo general, introducimos la octreotida a los 4-6 meses de edad y la dosificamos dos veces al día, una dosis de 2-3 µg/kg por la mañana y una dosis ligeramente superior de 4-5 µg/kg administrados seis horas más tarde en combinación con dextrosa al 20% continua por vía intragástrica durante 12 horas por la noche. Aproximadamente al año de edad, cambiamos de octreotida a lanreotida, 60 mg cada 28 días. En algunos pacientes, la introducción de la lanreotida permite suspender la infusión nocturna de dextrosa.

La pancreatectomía casi total está indicada cuando el tratamiento médico falla. Debido a que la hipoglucemia persiste hasta en el 50% de los niños con hiperinsulinismo difuso después de la pancreatectomía, se coloca una sonda de gastrostomía en el momento de la cirugía para facilitar el tratamiento de la hipoglucemia residual mediante el uso de dextrosa intragástrica continua.

El manejo exitoso de los niños con hiperinsulinismo requiere un enfoque escalonado con evaluación continua y ajuste del tratamiento de acuerdo con la respuesta. Se recomienda un seguimiento frecuente para evaluar el control glucémico, los efectos adversos asociados a la terapia, y el crecimiento y desarrollo. Además del control glucémico en el hogar, es importante realizar una evaluación anual intrahospitalaria de la tolerancia al ayuno para guiar los ajustes del tratamiento. Los niños que se han sometido a una pancreatectomía ≥50% deben ser monitorizados por la posibilidad de diabetes e insuficiencia pancreática. El 91% de los niños que se someten a una pancreatectomía casi total requiere insulina a la edad de 14 años. La frecuencia de problemas del neurodesarrollo y del comportamiento en niños con hiperinsulinismo es del 40-50%[18,19]; por lo tanto, deben realizarse evaluaciones del desarrollo neurológico a lo largo de la infancia y la niñez.

Nuevas terapias en desarrollo

Actualmente hay múltiples programas que desarrollan nuevas terapias para el hiperinsulinismo, incluyendo diferentes enfoques terapéuticos. Los enfoques propuestos por estos programas incluyen formulaciones novedosas de glucagón que superan las limitaciones del glucagón comercializado mediante la modificación de la molécula para hacerla estable en solución o para prolongar su vida media[20,21], la inhibición de la señalización de la insulina por un anticuerpo monoclonal humano que se une alostérica y reversiblemente al receptor de insulina[22], y el antagonismo del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)[23,24].

El dasiglucagón es un análogo de glucagón que es soluble y estable debido a la sustitución de siete aminoácidos en la secuencia. Está actualmente aprobado como tratamiento de rescate para la hipoglucemia grave en niños y adultos con diabetes. Los resultados de dos ensayos clínicos de fase 3 en infantes y niños con hiperinsulinismo se publicaron recientemente[25,26]. El primero fue un estudio en el que 32 niños con hiperinsulinismo (0,6-10,9 años) fueron aleatorizados a recibir terapia estándar o terapia estándar + dasiglucagón (como infusión continua subcutánea) durante cuatro semanas. Las siguientes cuatro semanas todos los participantes recibieron terapia estándar + dasiglucagón. La administración de dasiglucagón dio lugar a una reducción del 43% en la hipoglucemia –<70 mg/dL (3,9 mmol/L)– detectada por monitor continuo de glucosa en las semanas 2-4; sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa en la frecuencia de hipoglucemia detectada por glucómetro entre los dos grupos. En el segundo estudio, 12 infantes (de 28-89,5 días de vida) con hiperinsulinismo dependientes de una infusión intravenosa continua de dextrosa fueron aleatorizados a recibir dasiglucagón seguido por placebo o placebo seguido por dasiglucagón durante 48 horas cada uno en la primera parte del estudio, seguido por dasiglucagón por 21 días. El requerimiento de dextrosa intravenosa se redujo significativamente con el dasiglucagón comparado con el placebo. En ambos estudios, el dasiglucagón fue bien tolerado por los participantes.

El efpegerglucagón es otro análogo del glucagón en ensayos clínicos en el que el glucagón está conjugado con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G humana que prolonga la vida media. Actualmente, un ensayo clínico de fase 2 está reclutando participantes. Resultados preliminares en los primeros seis participantes se presentaron recientemente y demostraron buena tolerancia y una reducción en el número de eventos de hipoglucemia del 70% después de ocho semanas de tratamiento con efpegerglucagón administrado subcutáneamente una vez por semana[21].

RZ358 es un anticuerpo monoclonal humanizado que atenúa las acciones de insulina alostéricamente y que está actualmente en ensayos clínicos de fase 3. En estudios de fase 2b en 23 participantes (edad: 2-22 años), RZ358 administrado intravenosamente cada dos semanas dio lugar a una disminución del 50% en el número de eventos de hipoglucemia y del tiempo en hipoglucemia[22].

La avexitida es un antagonista del receptor del péptido similar al GLP-1 que en ensayos clínicos de fase 2 en niños, adolescentes y adultos con hiperinsulinismo demostró una disminución en la hipoglucemia después de un ayuno y también en la hipoglucemia provocada por el consumo de proteínas[23,24].

Para obtener información actualizada sobre los ensayos clínicos en hiperinsulinismo, visite www.clinicaltrials.gov.

Bibliografía

1. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr 2015; 167: 238-45.

2. Kalish JM, Boodhansingh KE, Bhatti TR, Ganguly A, Conlin LK, Becker SA, et al. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome. J Med Genet 2016; 53: 53-61.

3. Rosenfeld E, Mitteer LM, Boodhansingh K, Sanders VR, McKnight H, De Leon DD. Clinical and molecular characterization of hyperinsulinism in Kabuki syndrome. J Endocr Soc 2024; 8: bvae101.

4. Sigal W, Boodhansingh KE, Ganguly A, Mitteer LM, Stanley CA, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism and long QT syndrome attributable to a variant in KCNE1. Horm Res Paediatr 2025; [Online ahead of print].

5. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon DD. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181: 682-92.

6. 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.

7. Wakeling MN, Owens NDL, Hopkinson JR, Johnson MB, Houghton JAL, Dastamani A, et al. A novel disease mechanism leading to the expression of a disallowed gene in the pancreatic beta-cell identified by non-codign, regulatory mutations controlling HK1. medRxiv. 2022; doi: https: //doi.org/10.1101/2021.12.03.21267240.

8. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. J Pediatr 2016; 168: 212-9.

9. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, Bergada I, Bhatti T, Conwell LS, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. Horm Res Paediatr 2024; 97: 279-98.

10. Brar PC, Heksch R, Cossen K, De Leon DD, Kamboj MK, Marks SD, et al. Management and appropriate use of diazoxide in infants and children with hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa543.

11. States LJ, Saade-Lemus S, De Leon DD. 18-F-L 3,4-dihydroxyphenylalanine PET/computed tomography in the management of congenital hyperinsulinism. PET Clin 2020; 15: 349-59.

12. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. J Pediatr Surg 2019; 54: 27-32.

13. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 150.

14. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26: 26-31.

15. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C, Valayannopoulos V, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. Eur J Endocrinol 2012; 166: 333-9.

16. Cuff H, Lord K, Ballester L, Scully T, Stewart N, De Leon DD. The use of lanreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e3115-e20.

17. Vajravelu ME, Congdon M, Mitteer L, Koh J, Givler S, Shults J, et al. Continuous intragastric dextrose: a therapeutic option for refractory hypoglycemia in congenital hyperinsulinism. Horm Res Paediatr 2019; 91: 62-8.

18. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, Pryce M, Nicholson J, Rigby L, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 4: 60.

19. Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De Leon DD. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 4133-9.

20. Hawkes CP, De Leon DD, Rickels MR. Novel preparations of glucagon for the prevention and treatment of hypoglycemia. Curr Diab Rep 2019; 19: 97.

21. Dastamani A, Banerjee I, Mohnike K, Puri M, Gwak E, Kang S, et al. Safety and efficacy of efpegerglucagon in patients with congenital hyperinsulinism: interim results from a phase 2 study. Horm Res Paediatr. 2024; 98: P1-309.

22. Demirbilek H, Melikyan M, Galcheva S, Dastamani A, Thornton P, De Leon D, et al. Results from a global, multi-center, phase 2b study (RIZE) in congenital hyperinsulinism: characterization of a high unmet treatment need and glycemic response to RZ358. Horm Res Paediatr 2022; 95: FC3.2.

23. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De Leon DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K+ channel. Diabetes 2012; 61: 2585-91.

24. Stefanovski D, Vajravelu ME, Givler S, De Leon DD. Exendin-(9-39) effects on glucose and insulin in children with congenital hyperinsulinism during fasting and during a meal and a protein challenge. Diabetes Care 2022; 45: 1381-90.

25. De Leon DD, Banerjee I, Kummer S, Birch S, Boge E, Ivkovic J, et al. Dasiglucagon in children with congenital hyperinsulinism up to 1 year of age: results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2024; [Online ahead of print].

26. Thornton PS, De Leon DD, Empting S, Zangen D, Kendall DM, Birch S, et al. Dasiglucagon for the treatment of congenital hyperinsulinism: a randomized phase 3 trial in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109: 1071-79.