

# Súčasný trendy v diagnostike a liečbe kongenitálneho hyperinzulinizmu

Juraj Staník<sup>1,2</sup>, Martina Škopková<sup>1</sup>, Monika Rosoľanková<sup>3</sup>, Iwar Klimeš<sup>1</sup>, Daniela Gašperíková<sup>1</sup>

<sup>1</sup> DIABGENE & Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> I. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Neonatologická klinika intenzívnej medicíny LF UK a DFNSP Bratislava, Slovenská republika

## Súhrn

Kongenitálny hyperinzulinizmus (congenital hyperinsulinism – CHI) je najčastejšou príčinou závažných perzistujúcich hypoglykémii u novorodencov a dojčiat. Z hľadiska prognózy je kľúčová včasná diagnostika, ktorá určí príčinu ochorenia a účinná liečba volená podľa princípov farmakogenetiky. Pri diagnostike typu CHI má dominantné postavenie DNA analýza 11 génov zasahujúcich do sekrécie inzulínu, ktoré spôsobujú izolované formy CHI. Genotyp zároveň určí aj optimálny liečebný postup, ktorý pozostáva z medikamentózneho liečby a diétnych opatrení, menej často z chirurgickej intervencie. Najmä medikamentózna liečba najťažších (na diazoxid rezistentných) foriem CHI zaznamenala v posledných rokoch výrazný posun vpred.

**Kľúčové slová:** analógy somatostatínu – diazoxid – DNA analýza – hypoglykémie – kongenitálny hyperinzulinizmus

## Actual trends in diagnostics and treatment of congenital hyperinsulinism

### Summary

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of severe persistent hypoglycemia in neonates and infants. Early diagnosis and effective treatment (based on the principles of pharmacogenetics) play the key role for the prognosis. The DNA analysis, which can identify mutation in one of the 11 genes causing MODY, is crucial in the diagnostics. Moreover, The genotype determines also the optimal therapy approach (medicaments, diet or rarely surgery). There was a large progress of novel medicaments treating particularly most severe (diazoxide-resistant) forms of CHI.

**Key words:** congenital hyperinsulinism – diazoxid – DNA analysis – hypoglycemia – somatostatine analogues

## Úvod

V posledných desaťročiach sa čoraz viac klinický výskum v oblasti diabetológie a endokrinológie orientuje na presné určenie typu ochorenia (napr. metódami DNA analýzy) a voľby optimálnej liečby šitej na mieru pacienta (ideálne podľa princípov farmakogenetiky). Kým pri najčastejších ochoreniach ako sú napr. diabetes 1. a diabetes 2. typu (DM1T, DM2T) je tento smer len v plienkach, pri monogénových poruchách sekrécie a účinku inzulínu je realitou už niekoľko rokov. Známejšie je uplatnenie DNA analýzy a farmakogenetiky pri monogénovom diabete, ako je MODY alebo neonatálny diabetes [1], ale rovnakú úlohu hrá aj pri monogénovej nadprodukcii inzulínu (kongenitálnom hyperinzulinizme), s ktorou ju spája podobná genetická príčina (viaceré rovnaké gény, avšak odlišné mutácie).

**Kongenitálny hyperinzulinizmus** (congenital hyperinsulinism – CHI) je označenie pre hypoglykémie s nadprodukcii inzulínu na podklade genetického defektu, ktorý zasahuje do sekrécie inzulínu v B-bunkách pankreasu. Genetický defekt vedie k hyperplázii (a pri niektorých formách aj hypertrofii) B-buniek, ktorá zvyčajne vzniká už prenatálne. Klinicky sa prejavuje závažnými hypoglykémiami (glykémia býva často aj pod 1 mmol/l), ktoré môžu mať trvalé následky v dôsledku poškodenia mozgu [2].

## Epidemiológia

Výskyt CHI vzhľadom na veľkú etiologickú a príznakovú šírku nie je presne známy. Výskyt CHI je vo väčšine Európskych krajín približne 1 : 30 000–1 : 50 000 živo narodených detí [3]. V niektorých uzavretých komunitách s vy-

sokou konsangvinitou (určité oblasti v Izraeli a Saudskej Arábii) je jeho výskyt niekoľkonásobne vyšší (až 1 : 2 500) [4,5].

### Etiológia

Vo viac ako 50 % prípadov je etiológia kongenitálneho hyperinzulinizmu známa, pričom najčastejšie ide o mutácie v génoch zodpovedných za sekréciu inzulínu (schéma 1) [6]. Jednotlivým typom CHI sa podrobnejšie venujeme v samostatnej časti nižšie.

### Patogenéza

Patogenéza vzniku hypoglykémii je u všetkých foriem kongenitálneho hyperinzulinizmu rovnaká a súvisí s nadprodukciou inzulínu [7]. Pri CHI nefunguje riadenie vylučovania inzulínu, ktoré je nezávislé od hladín glykémie. Napriek hypoglykémii pokračuje nadprodukcia inzulínu. Tento fakt je kľúčovým pri diagnostike CHI. Počas hypoglykémie je najviac ohrozeným orgánom mozog, nakoľko glukóza je jeho primárnym zdrojom energie. Sekundárnym zdrojom sú ketolátky [8], ktoré sa ale pri CHI v dôsledku hyperinzulinémie netvoria vôbec. Mozog tak prichádza o primárny aj sekundárny zdroj energie [9].

### Klinický obraz

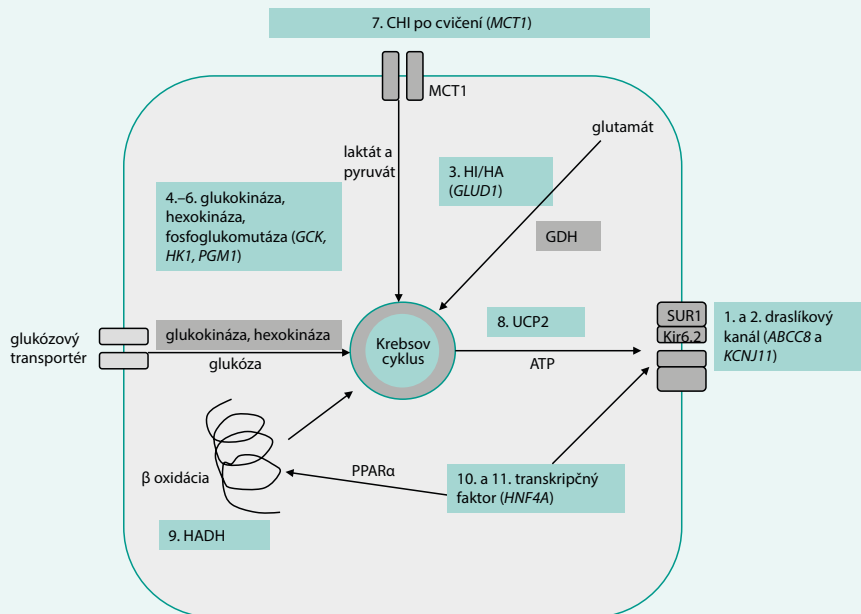
Hoci väčšina prípadov CHI sa manifestuje hypoglykémiami už v neonatálnom období, niektoré sa môžu manifestovať kedykoľvek v priebehu detstva. Závažnosť hypoglykémii ale spravidla so stúpajúcim vekom manifestácie klesá. Ak je nadprodukcia inzulínu už počas intrauterinného vývoja, býva prítomná makrozómia novorodenca (zvyčajne stupeň makrozómie koreluje so stupňom hyperinzulinizmu). Po na-

rodení v dôsledku liečby glukózou dochádza k ďalšiemu veľmi rýchlemu nárastu hmotnosti. **Príznaky pri manifestácii CHI v neonatálnom období** sú nešpecifické (slabé satie, letargia alebo iritabilita), dokonca niekedy úplne chýbajú, pri závažnejšej hypoglykémii to môže byť apnoe, kŕče a kóma v dôsledku neuroglykopenie [10]. U niektorých pacientov sa môže objaviť kardiomyopatia a hepatomegália

**Tab. 1. Diagnostické a podporné kritériá hyperinzulinemických hypoglykémii.**  
Upravené podľa [7]

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>diagnostické kritériá</b> | <p>aplikácia glukózy i.v. rýchlejšie ako 10 mg/kg/min na dosiahnutie normoglykémie</p> <p>glykémia &gt; 3 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pri sérovej koncentrácii inzulínu nad 2 µU/ml s nízkymi koncentraciami ketolátok (3-OH butyrátu v sére)</li> <li>s nízkymi koncentraciami mastných kyselín v sére</li> </ul>                                      |
| <b>špecifické kritériá</b>   | <p>zvýšená koncentrácia amoniaku v sére (pri HI/HA syndróme)</p> <p>zvýšená koncentrácia hydroxybutyrylkarnitínu a močového 3-hydroxyglutarátu (deficit HADH)</p>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>podporné kritériá</b>     | <p>dobrá odpoveď na podanie glukagónu (vzostup glykémie o minimálne 1,5 mmol/l)</p> <p>dobrá odpoveď na podanie oktreotidu</p> <p>nízke sérové koncentrácie IGFBP1 (inzulín znižuje expresiu IGFBP1)</p> <p>znížené hladiny rozvetvených aminokyselín (leucín, izoleucín, valín), niektoré formy CHI</p> <p>provokačné testy s leucínom alebo záťažou (niektoré formy CHI)</p> |

**Schéma 1. Schematické znázornenie miesta účinku produktov poškodených génov v B-bunke.** Upravené podľa Senniappan 2012 [7]



(v dôsledku ukladania glukózy vo forme glykogénu) [11,12]. Pri manifestácii CHI od neonatálneho obdobia **do jedného roka** sú príznakmi hypoglykémie kŕče a epizódy ospalosti alebo iritability [10]. **Po prvom roku života** sú to typické príznaky hypoglykémie, spôsobené adrenalinom a aktiváciou sympatika, ako je bledosť, slabosť, tachykardia a potenie [9]. Stupeň poškodenia mozgu závisí od závažnosti a dĺžky trvania hypoglykémie ako aj od vnímavosti mozgového tkaniva (závisí aj od zrelosti plodu), preto je vo všeobecnosti ťažko odhadnuteľný [7].

## Diagnostika

Včasná diagnóza je nesmierne dôležitá najmä vzhľadom na riziko poškodenia mozgu hypoglykémiou. Diagnostické a pomocné kritériá, platné pre všetky formy hyperinzulinemických hypoglykémii, vrátane CHI, sú uvedené v **tab. 1** [7,13].

Ďalším krokom diagnostického procesu je rýchla identifikácia pacientov, ktorí nereagujú adekvátne na štandardnú liečbu a vyžadujú agresívnejší terapeutický prístup. Na ich identifikáciu sa využíva najmä citlivosť na diazoxid, PET-CT a DNA analýza. Rezistencia na diazoxid (liek voľby v chronickej liečbe CHI) je prvým znakom závažnej formy ochorenia. V publikovaných súboroch 55–60 % z diazoxid rezistentných pacientov má fokálnu formu CHI na podklade *ABCC8* alebo *KCNJ11* mutácií, zvyšok tvoria pacienti s difúznymi formami. Odlíšenie prináša DNA analýza – akýkoľvek iný nález ako paternálna *ABCC8* alebo *KCNJ11* mutácia prakticky vylučuje fokálnu formu. V prípade paternálnych mutácií je ale potrebné fokálnu formu verifikovať pomocou PET-CT za použitia  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA, nakoľko druhá mutácia spôsobujúca vznik difúznej formy môže raritne vzniknúť v germinálnych bunkách [14]. PET-CT je nevyhnutnosťou pred chirurgickým zákrokom, nakoľko určí polohu fokusu [15]. Keďže DNA analýza má vyššiu senzitivitu (100 %) ale nižšiu špecifitu ako PET-CT, stále častejšie sa volí ako prvá metóda [16].

## Diferenciálna diagnostika

Nakoľko je diferenciálna diagnostika hypoglykémii v detstvom veku veľmi široká, je v prvom rade potrebné potvrdiť, že hypoglykémia vznikla na podklade hyperinzulinizmu (hyperinzulinemická hypoglykémia – HH). Avšak ani pri potvrdení hyperinzulinemickej hypoglykémie nie je kongenitálny hyperinzulinizmus jedinou príčinou. Nadprodukciu inzulínu môžu spôsobovať aj iné príčiny, ktoré primárne nezasahujú do metabolizmu B-buniek pankreasu.

## Syndrémové formy hyperinzulinemickej hypoglykémie

Medzi syndrémové formy CHI patria poruchy glykozylácie a niektoré iné syndrómy [17]. Pri syndrémových formách je hypoglykémia len jedným z príznakov (na rozdiel od CHI, u ktorého je zvyčajne jediným príznakom). Medzi **dedičné metabolické poruchy asociované s hyperinzulinemickými hypoglykémiami** patria kongenitálne poruchy

**glykozylácie (congenital disorder glycosylation – CDG) a tyrozinémia**. CDG sú multisystémové ochorenia, vznikajúce na podklade poruchy syntézy glykánov alebo ich väzby na iné makromolekuly (glykoproteíny, glykolipidy). V súčasnosti poznáme viacero typov porúch glykozylácie, pričom najčastejšou formou je CDG Ia [18]. CDG Ia má veľmi široké spektrum klinických prejavov, pričom medzi menej časté patrí aj hyperinzulinemická hypoglykémia [18] s miernym klinickým priebehom. Hyperinzulinemické hypoglykémie sú hlavným príznakom pri CDG Ib, spolu s enteropatiou, kongenitálnou fibrózou pečene a koagulopatiou [19]. Včasná diagnostika CDG Ib je veľmi dôležitá, nakoľko existuje účinná liečba manózou. V prípade pretrvávania hypoglykémii je úspešná liečba diazoxidom. Hyperinzulinemické hypoglykémie boli opísané aj pri CDG 1d [20]. Tyrozinémia I. typu sa okrem závažného poškodenia pečene a obličiek u niektorých pacientov spája aj s CHI [21]. Diétne opatrenia nebývajú úspešné, využíva sa preto citlivosť na diazoxid. V opísaných prípadoch sa hyperinzulinémia upravila do 3 rokov života. Pri ďalších **syndrémových formách HH** sa hypoglykémia spája s nadmerným rastom (celého tela alebo len niektorých častí), ide o tzv. **makrozomické syndrómy**. Najznámejším a aj najčastejším sa vyskytujúcim je **Beckwithov-Wiedemannov syndróm** [22], ktorý sa vyskytuje v incidencii približne 1 : 13 700 živonarodených detí [23]. Charakterizuje ho zvýšený pre- aj postnatálny rast, makroglosia, defekty brušnej steny, organomegália, hemihypertrofia, ryhy na ušniciach, zvýšené riziko neoplaziem a abnormality obličiek [24]. HH sa vyskytuje približne u 50 % pacientov s týmto syndrómom, pričom u väčšiny sú hypoglykémie len tranzitórne a ustúpia spontánne do niekoľkých dní [25]. Zriedkavo sa vyskytujú perzistujúce hypoglykémie vyžadujúce liečbu diazoxidom alebo raritne aj subtotálnu pankreatektómiu. **Sotov syndróm, Perlmanov syndróm a Simpsonov-Golabiho-Behmelov syndróm** majú podobný klinický obraz ako Beckwithov-Wiedemannov syndróm, sú však omnoho zriedkavejšie [25]. Medzi syndrómy bez zjavnej makrozómie spôsobujúce HH patria **Usherov syndróm, Kabuki syndróm, Costellov syndróm a Ondinov syndróm** [25,26]. Prehľad syndrémových foriem spájaných s hyperinzulinemickými hypoglykémiami je uvedený v **tab. 2**.

## Liečba

Cieľom liečby CHI je dosiahnutie normoglykémie (3,5–5,6 mmol/l), pričom voľba terapeutického postupu závisí od závažnosti hypoglykémii.

V **akútnych prípadoch** sa podávajú roztoky glukózy. Pri ohrození života alebo riziku poškodenia mozgu sa môže pri závažných hypoglykémiách podávať **bolus glukózy** do periférnej žily. Z definície CHI (potreba glukózy minimálne 10 mg/kg/min) vyplýva, že efektívna býva liečba 10% glukózou pri rýchlosti viac ako 6 ml/kg/hod. **V prípadoch, v ktorých nie je možné zabezpečiť intravenózný prístup**, alebo bolus glukózy a následná infúzia do periférnej žily je nedostatočná, sa môže podať **intramuskulárne glukagón** (0,5–1 mg) [7]. Hlavným efektom glukagónu je

mobilizácia glukózy z glykogénu v pečeni. Glukagón je preto **účinný najmä pri náhle vzniknutých hypoglykémiami**; pri postupne sa rozvíjajúcich alebo prolongovaných je jeho účinok viditeľne menší, nakoľko sa pečenný glykogén spotreboval už v priebehu rozvoja hypoglykémie. **Výnimku tvorí práve CHI** (a iné príčiny hyperinzulinemickej hypoglykémie), kedy vysoké hladiny inzulínu bránia glykogenolýze. Vysoké bolusy glukagónu ale spôsobujú paradoxnú reakciu – glukagón je totiž stimulátor vylučovania inzulínu. Preto po boluse glukagónu, keď odznie jeho maximálny účinok, dochádza k **rebound-hypoglykémii**. Vzhľadom na tento fenomén je potrebné po podaní glukagónu zabezpečiť i.v. prístup a podať roztok glukózy. Ďalším nežiaducim efektom glukagónu je vracanie, ktoré môže znemožniť podanie stravy (glukózy) per os. Inou možnosťou použitia glukagónu pri akútnych hypoglykémiami je vo forme intravenózneho alebo subkutánnej infúzie.

V **chronickej liečbe** perzistujúcich hypoglykémiami je **liekom prvej voľby diazoxid**. Diazoxid sa pôvodne používal ako antihypertenzívum. Viazá sa na draslíkový kanál (hladkého svala, ale aj B-buniek), ktorý otvára. V B-bunkách bráni tak depolarizácii bunkovej membrány a splynutiu sekrekčných granúl s inzulínom s bunkovou membránou a uvoľneniu inzulínu do cirkulácie. Pacienti s mutáciou *ABCC8* a *KCNJ11* sú rezistentní na diazoxid v 82 % prípadov [27]. Nakoľko práve mutácie *ABCC8* a *KCNJ11* tvoria väčšinu prípadov CHI s manifestáciou po narodení, väčšina závažných neonatálnych prípadov je rezistentná na diazoxid.

Nakoľko drvivá väčšina pacientov s inými formami CHI dobre reaguje na podávanie diazoxidu, citlivosť na tento liek sa veľmi často využíva v diferenciálnej diagnostike jednotlivých foriem CHI (pozri nižšie). Za rezistenciu sa pokladá stav, pri ktorom sa nepodari udržať u pacienta glykémiu nad 3 mmol/l pri normálnej strave a aj pri 8–12-hodinovom lačnení. Iniciálna dávka je zvyčajne 5 mg/kg/deň (pri ťažkých formách až do 20 mg/kg/deň). Najčastejším nežiaducim účinkom diazoxidu je hypertrichóza. Je prítomná takmer vždy na celom tele s maximom na čele. Druhým častým nežiaducim účinkom je retencia tekutín. Vyskytuje sa najmä u novorodencov a môže spôsobiť srdcové zlyhanie (spomedzi slovenských pacientov liečených diazoxidom sa nevyskytlo ani u jedného, na rozdiel od hypertrichózy, ktorú mali všetci – nepublikované dáta). Odporúča sa preto najmä v neonatálnom období kombinácia diazoxidu a tiazidového diuretika. Počas liečby diazoxidom je potrebné aj monitorovanie tlaku, pretože spôsobuje hypotenziu u normotenzných pacientov (diazoxid je pôvodne antihypertenzívum). Ďalším nežiaducim efektom liečby môže byť pokles koncentrácie IgG.

**Oktreotid** je analóg somatostatínu a používa sa najmä v dlhodobej liečbe CHI. Má širokospektrálne účinky na endokrinný systém, pričom v liečbe CHI sa využíva najmä supresia vylučovania inzulínu. Oktreotid býva účinný aj pri formách CHI rezistentných na diazoxid [28], pri ktorých býva liekom voľby [28]. Úvodná dávka je 5–10 µg/kg/deň, pričom sa môže zvýšiť až na 15–50 µg/kg/deň [9]. Nevýhodou oktreotidu je vytvorenie si tolerance a potreba stále vyš-

**Tab. 2. Prehľad syndrémových foriem spájaných s hyperinzulinemickými hypoglykémiami a ich základné klinické charakteristiky.** Modifikované podľa [9]

| syndróm                     | dedičnosť  | gén              | PMR | makrozómia | malformácie kostí | syndaktylia | hemi hypertrofia | srdcové chyby | malformácie čreva | cutis laxa | tumory | agenéza corpus callosum | atrofia cerebella | hluchota | retinitis pigmentosa |
|-----------------------------|------------|------------------|-----|------------|-------------------|-------------|------------------|---------------|-------------------|------------|--------|-------------------------|-------------------|----------|----------------------|
| Beckwithov-Wiedemannov      | AR         | 11p15.5          |     | x          |                   |             | x                |               |                   |            | x      |                         |                   |          |                      |
| Perlmannov                  | AR         | ?                |     | x          |                   |             |                  | x             | x                 |            | x      | x                       |                   |          |                      |
| Simpsonov-Golabiho-Behmelov | X-viazaná  | <i>glypican3</i> | x   | x          | x                 |             |                  | x             | x                 |            | x      | x                       | x                 | x        |                      |
| Sotosov                     | sporadické | <i>NSD1</i>      | x   | x          | x                 |             |                  | x             |                   |            | x      | x                       | x                 | x        |                      |
| Kabuki                      | AD         | <i>MLL2</i>      | x   |            | x                 |             |                  | x             | x                 |            |        |                         |                   |          |                      |
| Timotyho                    | AD         | <i>CACNA1C</i>   | x   |            |                   | x           |                  | x             |                   |            |        |                         |                   |          |                      |
| Costellov                   | AD         | <i>HRAS</i>      | x   |            |                   |             |                  | x             |                   | x          | x      |                         |                   |          |                      |
| Ondinov                     | AD/AR      | <i>PHOX2B</i>    |     |            |                   |             |                  |               |                   |            | x      |                         |                   |          |                      |
| Usharov                     | AR         | <i>USH1C</i>     |     |            |                   |             |                  |               |                   |            |        |                         |                   | x        | x                    |
| porucha glykolyzy 1a        | AR         | <i>PPM2</i>      | x   |            |                   |             |                  | x             |                   |            |        |                         | x                 |          | x                    |
| porucha glykolyzy 1b        | AR         | <i>PMI</i>       |     |            |                   |             |                  |               |                   |            |        |                         |                   |          |                      |

AD – autozómovo dominantná dedičnosť AR – autozómovo recesívna dedičnosť PMR – psychomotorická retardácia

ších dávok u niektorých pacientov. Nežiadúcim účinkom je potlačenie vylučovania aj rastového hormónu a spomalenie lineárneho rastu. Časté bývajú gastrointestinálne ťažkosti – žľzníkové kamene, hnačka a nafukovanie a vzostup pečeneových aminotransferáz [29,30]. V roku 2010 bola publikovaná práca, v ktorej spomedzi 192 dojčiat liečených oktreotidom mali 4 nekrotizujúcu enterokolitídu [31]. Aj keď sa jej výsledky citujú v takmer každej zahraničnej práci o CHI, jej výstupy pre prax sú veľmi diskutabilné (vzhľadom na nízky počet prípadov s NEC ako aj rizikovosť CHI pacientov per se).

Ďalším liekom, ktorý sa používa v liečbe CHI, je kalciový blokátor **nifedipín**. Nifedipín redukuje vtok kalciových iónov do B-buniek, čím znižuje sekréciu inzulínu. Tento efekt sa prejavuje v oveľa nižších dávkach ako v iných indikáciách (kardiologických v dospelosti), preto je riziko vedľajších účinkov minimálne. Problémom tohto lieku je, že je účinný len u malého počtu pacientov a jeho použitie v indikácii CHI je len sporadické a neoverené na väčšom počte pacientov [7].

Použitie **glukokortikoidov** nie je odporúčané v žiadnom z publikovaných liečebných postupov.

### Nové medikamenty v liečbe CHI

Trend hľadania nových liekov pre CHI sa zameriava najmä na závažné prípady rezistentné na diazoxid ako alternatívu oktreotidu ako aj invazívnemu chirurgickému zákroku. Prvou skupinou týchto liečiv sú **analógy somatostatínu s predĺženým účinkom**, nakoľko oktreotid je potrebné podávať subkutánne 4krát denne, alebo kontinuálne inzulínovou pumpou. Patrí medzi ne oktreotid LAR (long-acting release) a lanreotid, ktoré sa podávajú 1krát mesačne [32,33] a zabezpečujú porovnateľnú (alebo dokonca lepšiu) stabilitu glykémii ako oktreotid. Riziko nežiaducich účinkov je taktiež podobné ako pri oktreotide (podľa našich klinických skúseností je vplyv lanreotidu na rast nižší ako pri oktreotide). Na Slovensku boli doposiaľ 2 detskí pacienti liečení oktreotidom nastavení na lanreotid. Okrem vyššej kvality života sa zmena prejavila aj zvýšenou chuťou do jedla, čo je pri tejto diagnóze veľmi kľúčové. Ďalším perspektívnym liekom je sirolimus (pôvodne rapamycin), ktorý inhibuje jednu z dráh vylučovania inzulínu (mTOR). V roku 2013 bola uverejnená štúdia v prestížnom New England Journal of Medicine, ktorá prezentovala 4 deti s CHI rezistentné na oktreotid, ktoré dobre zareagovali na liečbu sirolimomom [34–36]. Vzhľadom na závažnosť ich hypoglykémii bolo inou možnosťou len chirurgické odstránenie väčšej časti pankreasu.

**Systém kŕmenia** je veľmi dôležitou súčasťou zachovania normoglykémie. Efektívne je podávanie sacharidovej stravy v kratších intervaloch. U niektorých detí býva v domácom prostredí nevyhnutné kontinuálne kŕmenie cez **nazogastrickú sondu** alebo cez **gastrostómiu** [37]. Kontinuálne kŕmenie býva vhodné najmä v priebehu nočných hodín. S cieľom protekcie mozgových funkcií sa pri medikamentózne nezládnuteľných formách CHI ojedinele skúšala aj ketogénna diéta (spolu s oktreotidom) s dobrým efektom [38].

Počas liečby CHI je nevyhnutný **monitoring glykémii** aj v domácom prostredí glukomerom. Frekventnejšie merania glykémii by mali byť najmä počas infekcií, keď je limitovaný perorálny príjem.

### Chirurgická liečba CHI

Jej indikácie závisia od typu CHI. Pri **fokálnych formách** s presným určením lokalizácie fokusu sú dobré výsledky pri parciálnej pankreatektómii (v súčasnosti už laparoskopicky) [39–41]. Ak sa odstráni fokus, je riziko pretrvávania hypoglykémii minimálne a nízke je aj riziko vzniku diabetu po operácii. Pri **difúzných formách** so závažným priebehom je situácia odlišná. Operácia býva úspešná v liečbe hypoglykémii len **pri odstránení viac ako 95 % pankreasu** (takmer totálna pankreatektómia) [42]. Riziká operácie, ktorá sa robí laparotomickým prístupom, sú vysoké [43]. V 50–60 % prípadov pretrvávajú hypoglykémie aj po odstránení takmer celého pankreasu [9,44]. Riziko vzniku diabetu a exokrinnej pankreatickej insuficiencie po operácii je rovnako veľmi vysoké (20–50 % bezprostredne po operácii a viac ako 90 % do 14 rokov od operácie) [9,44]. Preto sa zvyčajne operácia indikuje len pri konzervatívne nezládnuteľných hypoglykémiiach (rezistentných na oktreotid a inú liečbu a kontinuálne kŕmenie cez gastrostómiu) [45]. V ostatných prípadoch sa volí radšej vyčkávací taktika, ktorá sa v najväčších centrách uprednostňuje v poslednej dobe aj pri fokálnych formách, nakoľko u väčšiny detí s CHI sa hypoglykémie vekom zmierňujú [7].

### Prognóza

Z hľadiska prežívania a kvality života pacientov s CHI sú rozhodujúce 2 orgány – mozog a pankreas. **Poškodenie mozgu** nastáva v dôsledku prolongovaných hypoglykémii, ktoré sa u novorodencov zvyčajne prejavujú ako kóma alebo status epilepticus; u starších detí sú takéto závažné prejavy hypoglykémii veľmi zriedkavé [9,44]. Zaostávanie v psychomotorickom vývoji alebo neurologický deficit sú následkom takýchto stavov u približne 25 % pacientov s CHI, pričom tretina z nich má závažný neurologický deficit. Závažné poškodenie intelektu je u 11 % pacientov s neonatálnou manifestáciou CHI, kým u detí s neskorším objavením sa CHI je to len 3 %. U pacientov po operácii je to asi 10 % (bez ohľadu na to, či mal pacient fokálnu alebo difúznú formu), kým u detí, ktoré nevyžadovali operáciu, len 4 % [9,44].

### Formy izolovaného kongenitálneho hyperinzulinizmu

Spôsobujú ho mutácie génov zasahujúcich do sekrécie inzulínu v B-bunkách pankreasu. V súčasnosti poznáme už 11 génov, ktorých mutácie spôsobujú izolovaný CHI (schéma 1) [46]. Na základe funkcie proteínového produktu sa dajú rozdeliť na mutácie transmembránových prenášačov (poškodené gény *ABCC8* a *KCNJ11* pre podjednotky draslíkového kanála a *MCT1*), **enzymopatie** (*GLUD1*, *GCK*, *HK1*, *PGM1*, *HADH*, *UPC2*), **mutácie génov pre transkripčný faktor** (*HNF4A*, *HNF1A*).

## Mutácie génov *KCNJ11* a *ABCC8* pre podjednotky draslíkového kanála

Mutácie génov *KCNJ11* a *ABCC8* sú najčastejšou príčinou kongenitálneho hyperinzulinizmu a sú zodpovedné za 40–45 % prípadov izolovaného CHI [6,27,47]. Ich klinický obraz ale môže byť veľmi rôznorodý v závislosti od typu mutácie. Pacienti vo väčšine prípadov neodpovedajú na liečbu diazoxidom.

### Genetika

Gény *KCNJ11* (kóduje Kir6.2) a *ABCC8* (kóduje SUR1) sa nachádzajú na chromozóme 11 [48]. Kým *KCNJ11* má len 1 exón, *ABCC8* ich má 39. Inaktivačné mutácie týchto génov sú zodpovedné za kongenitálny hyperinzulinizmus, aktivačné mutácie spôsobujú naopak diabetes. Doposiaľ sa opisalo 150 inaktivačných mutácií génu *ABCC8* a 24 génu *KCNJ11* [7]. Najnovšie sa zistilo, že okrem mutácií môžu vyvolávať CHI aj parciálne delécie *ABCC8* génu [49]. Oba gény sú ale veľmi polymorfné, čo značne komplikuje DNA diagnostiku a najmä interpretáciu výsledku [50]. Väčšina prípadov CHI na podklade *ABCC8* a *KCNJ11* mutácií je **sporadických**, rodinný výskyt je omnoho zriedkavejší. **Dedičnosť** závisí od typu mutácie; autozómovo dominantná alebo recesívna [51]. **Dominantné mutácie sú menej časté**, ale spôsobujú takmer všetky familiárne formy [52]. Na klinické prejavenie sa stačí poškodenie jednej z alel génu. **Recesívne mutácie sú oveľa častejšie**, ale na klinickú ma-

nifestáciu sú potrebné mutácie oboch alel génu [53]. Pri zdedení mutovanej alely od matky aj od otca sú poškodené obe alely génu vo všetkých B-bunkách pankreasu a vzniká difúzna hyperplázia B-buniek s najzávažnejším klinickým priebehom. Recesívne mutácie sa môžu klinicky prejavíť, aj keď dieťa zdedí len jednu mutovanú alelu – a druhá sa poškodí počas intrauterinného vývoja – vznikajú tak **fokálne formy** (obr. a schéma 2) [54]. Mutácie *ABCC8* a *KCNJ11* sú jedinou známou príčinou fokálnych foriem CHI [6,55,56].

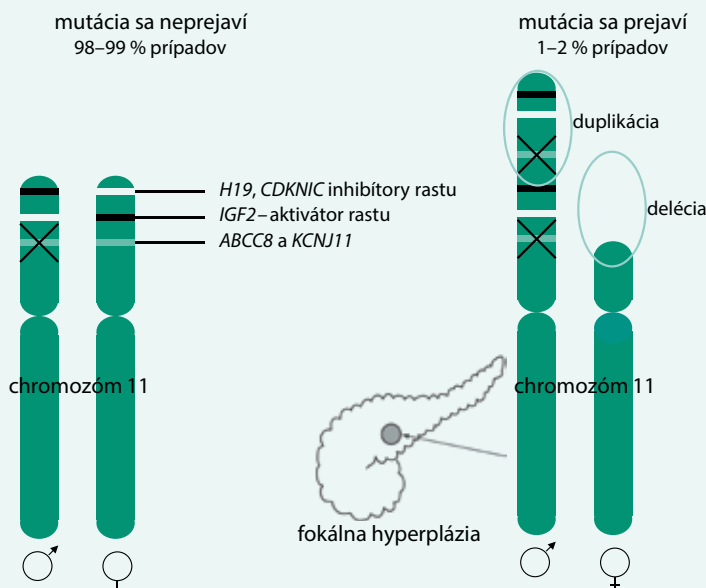
Obr. PET-CT u pacientky s fokálnou formou CHI



### Schéma 2. Schéma jednej z možností vzniku fokálnych foriem CHI

Ľavá časť obrázku zachytáva situáciu, kedy má pacient mutáciu na otcovskom chromozóme 11, ale materinský chromozóm 11 je intaktný. Táto situácia sa vyskytuje u 98–99 % prípadov a nosič je klinicky zdravý. Na schéme vpravo je situácia u 1–2 % detí, kedy počas ontogenézy pankreasu dochádza k delícii časti materinského chromozómu 11 s génmi *KCNJ11*, *ABCC8*, ale aj génmi, ktoré podliehajú imprintingu. Na otcovskom chromozóme 11 sa naopak celá oblasť zduplikuje. Výsledkom je, že dieťa má 2 mutácie na otcovskom chromozóme a poruchu imprintovaných génov. Na chromozóme od otca je totiž aktívny aktivátor rastu (*IGF2*) a inaktívne sú rastové inhibítory (gény *H19* a *CDKN1C*). Výsledkom je nekontrolovaný rast buniek s mutovanými génmi *ABCC8* alebo *KCNJ11*, čo spôsobuje v hyperplastickej oblasti nadprodukcii inzulínu.

Upravené podľa [81]



## Syndróm hyperinzulinizmu a hyperamonémie (HI/HA syndróm)

HI/HA syndróm je spôsobený mutáciami génu pre mitochondriálny enzým – glutamátdehydrogenázu [57]. Po mutáciách *ABCC8* a *KCNJ11* je to **druhá najčastejšia príčina CHI**.

### Genetika

Ochorenie vzniká na podklade mutácií génu *GLUD1*, ktorý kóduje glutamátdehydrogenázu [58]. Doteraz sa opísalo viac ako 20 aktivačných mutácií *GLUD1*. **Ochorenie má autozómovo dominantný typ dedičnosti**. Aj keď väčšina prípadov je sporadická, bol opísaný aj rodinný výskyt *GLUD1* mutácií [9]. **Klinický obraz** je charakterizovaný opakujúcimi sa postprandiálnymi hypoglykémiami po jedlách bohatých na bielkoviny [59,60] ako aj hypoglykémiami nalačno [61]. Hypoglykémie sú sprevádzané asymptomatickým 2- až 5-násobným zvýšením amoniaku v plazme [59]. Pri HI/HA syndróme sú časté neurologické komplikácie, ako je epilepsia a poruchy učenia [61,62]. Pre diagnostiku tohto ochorenia je dôležitý rutinný skríning hladiny amoniaku v plazme u všetkých pacientov s CHI.

## Mutácie HADH

Ďalšou formou CHI sú mutácie génu pre mitochondriálny enzým L-3-hydroxyacyl-koenzým A dehydrogenázu (HADH), ktorý zasahuje do  $\beta$ -oxidácie mastných kyselín [63].

### Genetika

Gén pre HADH sa nachádza na chromozóme 4 a exprimuje sa v rôznych tkanivách, pričom jeho vysoká expresia je práve v pankrease [63]. Ochorenie má **autozómovo recesívny charakter** a pacienti sú často z **konsangvinných rodín** [64]. **Klinický obraz** môže byť veľmi rôznorodý – od závažných neonatálnych foriem CHI až po mierne CHI so vznikom v priebehu detstva. Všetky formy dobre reagujú na podávanie diazoxidu [64].

## Glukokinázový hyperinzulinizmus

Spôsobujú ho mutácie génu pre glukokinázu, ktorá slúži ako glykemický senzor B-buniek.

### Genetika

Inaktivačné mutácie glukokinázy spôsobujú diabetes (heterozygotné MODY-2, homozygotné neonatálny diabetes), kým aktivačné heterozygotné mutácie vedú k zvýšenej sekrécii inzulínu [65]. **Klinický obraz:** Glukokináza má dominantnú úlohu v regulácii sekrécie inzulínu nalačno, preto aj hypoglykémia sa prejavuje najmä nalačno. Ich závažnosť veľmi kolíše a závisí aj od typu mutácie [66]. Začiatok hypoglykémii môže byť od neonatálneho obdobia až do dospelosti [67].

## Hexokinázový a fosfoglukomutázový hyperinzulinizmus

Ide o raritné formy CHI [46]. Hexokináza (*HK1*) podobne ako glukokináza fosforyluje glukózu, ale za normálnych

podmienok sa v B-bunkách neexprimuje. Mutácie v nekódujúcej oblasti *HK1* génu u jednej rodiny ale mohli spôsobiť abnormálny prepis hexokinázy aj v pankrease [68].

Mutácie fosfoglukomutázy boli nedávno opísané u pacientov s hypoglykémiami, rúžštením podnebia, slabosťou a abnormálnou glykozyláciou. Aj keď fenotyp podobný glykogenóзам (hyperketotické hypoglykémie) bol častejší, u časti pacientov bol obraz typický pre CHI [69].

## Cvičením indukovaný hyperinzulinizmus

Toto ochorenie charakterizuje vznik hypoglykémii 30–45 minút po intenzívnom aeróbnom cvičení [70]. Príčinou je porucha monokarboxylového transportéra MCT1, ktorý prenáša laktát a pyruvát do buniek [71].

### Genetika

MCT1 transportér je kódovaný génom *SLC16A1* [71]. Za normálnych okolností sa tento gén neexprimuje v B-bunkách pankreasu, ale v mnohých iných tkanivách. Autozómovo dominantné mutácie jeho promótoru ale spôsobujú, že sa prepisuje aj v B-bunkách. Doposiaľ boli opísané mutácie u troch fínskych rodín. **Liečbu** táto forma CHI zvyčajne nevyžaduje, stačí sa vyhybať intenzívnemu aeróbnemu cvičeniu.

## Mutácie génu UCP2

Mitochondriálny proteín UCP2 je negatívny regulátor sekrécie inzulínu, pretože znižuje pomer ATP/ADP [72]. Doteraz sa opísalo niekoľko pacientov s miernou formou CHI pri heterozygotných inaktivačných mutáciách UCP2 [73].

## Mutácie *HNF4A* a *HNF1A*

*HNF4A* je gen kódujúci **transkripčný faktor** HNF4 $\alpha$  (hepatálny nukleárny faktor 4  $\alpha$ ), ktorý riadi expresiu génov zasahujúcich do vylučovania inzulínu [74]. Mutácie *HNF4A* spôsobujú postupné zlyhanie sekrécie inzulínu a prejavujú sa ako cukrovka typu HNF4A-MODY so vznikom v adolescencii ačasnej dospelosti. V rokoch 2007 a 2008 sa zistilo, že rovnaké mutácie ako u dospelých spôsobujú cukrovku HNF4A-MODY, u detí spôsobujú makrozómiu a tranzientný alebo perzistentný hyperinzulinizmus s hypoglykémiami [75–77].

### Genetika

Ide o heterozygotné mutácie s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Aj keď jedna mutácia sa môže prejaviť ako CHI vo včasnom detstve a neskôr v dospelosti ako HNF4A-MODY [78], väčšina rodičov detí s CHI, ktorí sú nosičmi mutácie, diabetes nemá [79]. Rovnaké prejavy ako pri mutáciách *HNF4A* sa opísali nedávno aj pri mutáciách *HNF1A*, ktoré spôsobujú aj cukrovku typu HNF1A-MODY a sú veľmi časté u detských pacientov v ČR [47]. **Klinický obraz:** Závažnosť hypoglykémii je veľmi rôznorodá od miernych foriem reagujúcich na diétne opatrenia, po formy vyžadujúce liečbu diazoxidom. Boli opísané aj prípady, kedy CHI pretrvával od narodenia až do 8. roku života [80].

## Diagnostika CHI na Slovensku

Zavedením DNA analýzy génov *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK* a *HNF4A* v laboratóriu DIABGENE (pôvodne z dôvodu DNA analýzy monogénovej cukrovky) sa na Slovensku výrazne posunula aj diagnostika kongenitálneho hyperinzulinizmu [82,83]. V súčasnosti naše pracovisko disponuje rutinnou analýzou väčšiny génov spôsobujúcich CHI ako aj panelom 40 génov vyšetřovaných metódou sekvenovania novej generácie. Za obdobie rokov 2004–2016 bolo vyšetřených 16 pacientov s CHI, pričom genetická príčina sa potvrdila u 5 z nich, čo sa využilo aj pri farmakogenetickej úprave liečby.

## Záver

Kongenitálny hyperinzulinizmus patrí medzi zriedkavé ochorenia so závažnými, život ohrozujúcimi komplikáciami a možnými trvalými následkami. Včasná DNA analýza umožňuje výrazné skrátenie času diagnostiky a voľbu účinnej liečby na báze princípov farmakogenetiky.

*Podporené „Transendogen“ (ITMS kód projektu 26240220051), APVV 0107–12 a DIASAN.*

## Literatúra

- Staník J, Hucková M, Staníková D et al. Genetics of monogenic forms of diabetes. *Vnitř Lék* 2011; 57(11): 937–945.
- Lang TF, Hussain K. Pediatric hypoglycemia. *Adv Clin Chem* 2014; 63: 211–245.
- Palladin AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem* 2008; 54(2): 256–263.
- Mathew PM, Young JM, Abu-Osba YK et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27(3): 148–151.
- Glaser B, Blech I, Krakinovsky Y et al. *ABCC8* mutation allele frequency in the Ashkenazi Jewish population and risk of focal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Genet Med* 2011; 13(10): 891–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821fea33>>.
- Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20(1): 13–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.004>>.
- Senniappan S, Shanti B, James C et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 589–601.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM et al. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 239–275.
- Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-63>>.
- Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010; 86(5): 287–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.003>>.
- Akay T, Taskin N, Ulucan K et al. Congenital hyperinsulinism and cardiomyopathy. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31(3): 190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2012.656831>>.
- Bulbul A, Bolat F, Comert S et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia with left ventricular hypertrophy and dysrhythmia: a case report. *Fetal Pediatr Pathol* 2010; 29(3): 165–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15513811003777334>>.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(2): F98–F107.
- Barthlen W, Blankenstein O, Mau H et al. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 869–875.
- Barthlen W. Surgery in congenital hyperinsulinism-tips and tricks not only for surgeons. A practical guide. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20(1): 56–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.002>>.
- Banerjee I, Skae M, Flanagan SE et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5): 733–740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-1136>>.
- Sperling MA. New insights and new conundrums in neonatal hypoglycemia: enigmas wrapped in mystery. *Diabetes* 2013; 62(5): 1373–1375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db12-1839>>.
- Shanti B, Silink M, Bhattacharya K et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: Heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(Suppl 1): S241–S251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1180-2>>.
- Bohles H, Sewell AA, Gebhardt B et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia – leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(8): 858–862.
- Sun L, Eklund EA, Chung WK et al. Congenital disorder of glycosylation Id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 4371–4375.
- Baumann U, Preece MA, Green A et al. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(2): 131–135.
- Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(1): F67–F69.
- Wangler MF, An P, Feinberg AP et al. Inheritance pattern of Beckwith-Wiedemann syndrome is heterogeneous in 291 families with an affected proband. *Am J Med Genet A* 2005; 137(1): 16–21.
- Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y et al. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4(4): 381–390.
- Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009; 14: 95–113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000207480>>.
- Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H et al. Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet A* 2005; 139(3): 227–230.
- Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ et al. *ABCC8* and *KCNJ11* molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010; 47(11): 752–759. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2009.075416>>.
- Bas VN, Ozkan M, Zenciroglu A et al. Seizure due to somatostatin analog discontinuation in a case diagnosed as congenital hyperinsulinism novel mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(5–6): 553–555.
- Abdel Khalek M, Kandil E. Is octreotide safe for the management of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy? *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21(3): 188–189.
- Demirbilek H, Shah P, Arya VB et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3660–3667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1866>>.
- Laje P, Halaby L, Adzick NS et al. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(2): 142–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00547.x>>.
- Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 333–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0874>>.

33. Kuhn P, Marquard J, Ernert A et al. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012; 78(2): 106–112.
34. Unal S, Gonulal D, Ucakurk A et al. A novel homozygous mutation in the KCNJ11 gene p. F315I of a neonate with congenital hyperinsulinism and successful management by sirolimus. *J Clin Res Paediatr Endocrinol* 2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.2773>>.
35. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1131–1137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310967>>.
36. Shah P, Arya VB, Flanagan SE et al. Sirolimus therapy in a patient with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a compound heterozygous ABCC8 gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(5–6): 695–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014-0371>>.
37. Al-Shanafey S, Alkhudhur H. Food aversion among patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2012; 47(5): 895–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.002>>.
38. Maiorana A, Manganozzi L, Barbetti F et al. Ketogenic diet in a patient with congenital hyperinsulinism: a novel approach to prevent brain damage. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0342-6>>.
39. Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA et al. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 270–275.
40. Al-Shanafey S. Laparoscopic vs open pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5): 957–961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.01.042>>.
41. Bax KN, van der Zee DC. The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16(4): 245–251.
42. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2010; 74(6): 438–443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000321902>>.
43. Al-Nassar S, Sakati N, Al-Ashwal A et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy in 43 children: long-term clinical and surgical follow-up. *Asian J Surg* 2006; 29(3): 207–211.
44. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 198–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1296>>.
45. Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2011; 75(4): 304–310. <<http://dx.doi.org/10.1159/000323532>>.
46. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3): 815–826. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3651>>.
47. Rozenkova K, Malikova J, Nessa A et al. High Incidence of Heterozygous ABCC8 and HNF1A Mutations in Czech Patients With Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12): E1540–E1549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2763>>.
48. Bryan J, Munoz A, Zhang X et al. ABCC8 and ABCC9: ABC transporters that regulate K<sup>+</sup> channels. *Pflugers Arch* 2007; 453(5): 703–718.
49. Flanagan S, Damhuis A, Banerjee I et al. Partial ABCC8 gene deletion mutations causing diazoxide-unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 285–289.
50. Staník J, Lethby M, Flanagan SE et al. Coincidence of a novel KCNJ11 missense variant R365H with a paternally inherited 6q24 duplication in a patient with transient neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(9): 1736–1737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0549>>.
51. Fernandez-Marmiesse A, Salas A, Vega A et al. Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI). *Hum Mutat* 2006; 27(2): 214.
52. Ocal G, Flanagan SE, Hacıhamdioglu B et al. Clinical characteristics of recessive and dominant congenital hyperinsulinism due to mutation(s) in the ABCC8/KCNJ11 genes encoding the ATP-sensitive potassium channel in the pancreatic beta cell. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(11–12): 1019–1023.
53. Darendeliler F, Bas F. Hyperinsulinism in infancy – genetic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(Suppl 3): S521–S526.
54. de Lonlay P, Touati G, Robert JJ et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Semin Neonatol* 2002; 7(1): 95–100.
55. Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 2007; 38(3): 387–399.
56. Ismail D, Smith VV, de Lonlay P et al. Familial focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 24–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1524>>.
57. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11(3): 171–178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-010-9146-0>>.
58. Kibbey RG, Choi CS, Lee HY et al. Mitochondrial GTP insensitivity contributes to hypoglycemia in hyperinsulinemia hyperammonemia by inhibiting glucagon release. *Diabetes* 2014; 63(12): 4218–4229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-0783>>.
59. Hsu BY, Kelly A, Thornton PS et al. Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Pediatr* 2001; 138(3): 383–389.
60. Balasubramaniam S, Kapoor R, Yeow JH et al. Biochemical evaluation of an infant with hypoglycemia resulting from a novel de novo mutation of the GLUD1 gene and hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(7–): 573–577.
61. Aso K, Okano Y, Takeda T et al. Spectrum of glutamate dehydrogenase mutations in Japanese patients with congenital hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome. *Osaka City Med J* 2011; 57(1): 1–9.
62. de las Heras J, Garin I, de Nancrales GP et al. Familial hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome in a family with seizures: case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(8): 827–830.
63. Flanagan SE, Patch AM, Locke JM et al. Genome-wide homozygosity analysis reveals HADH mutations as a common cause of diazoxide-responsive hyperinsulinemic-hypoglycemia in consanguineous pedigrees. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): E498–E502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1906>>.
64. Di Candia S, Gessi A, Pepe G et al. Identification of a diffuse form of hyperinsulinemic hypoglycemia by 18-fluoro-L-3,4 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography/CT in a patient carrying a novel mutation of the HADH gene. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 1019–1023. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0945>>.
65. Christesen HB, Tribble ND, Molven A et al. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(1): 27–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0203>>.
66. Cuesta-Munoz AL, Huopio H, Otonkoski T et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004; 53(8): 2164–2168.
67. Sayed S, Langdon DR, Odili S et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009; 58(6): 1419–1427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1792>>.
68. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(1): 18–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000351943>>.
69. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370(6): 533–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206605>>.
70. Meissner T, Friedmann B, Okun JG et al. Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 690–694.
71. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate

transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 467–474.

72. Zhang CY, Baffy G, Perret P et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 2001; 105(6): 745–755.

73. Gonzalez-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One* 2008; 3(12): e3850. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003850>>.

74. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS et al. The MODY1 gene HNF-4α regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115(4): 1006–1015.

75. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4(4): e118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040118>>.

76. Kapoor RR, Heslegrave A, Hussain K. Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF4A and HADH. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11(3): 185–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-010-9148-y>>.

77. Kapoor RR, Locke J, Colclough K et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008; 57(6): 1659–1663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db07-1657>>.

78. Conn JJ, Simm PJ, Oats JJ et al. Neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia and monogenic diabetes due to a heterozygous mutation of the HNF4A gene. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(3): 328–330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01009.x>>.

79. Stancu DE, Hughes N, Kaplan B et al. Novel Presentations of Congenital Hyperinsulinism due to Mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): E2026–E2030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1356>>.

80. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(5): 987–992. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0861>>.

81. James C, Kapoor RR, Ismail D et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46(5): 289–299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2008.064337>>.

82. Staník J, Gašperiková D, Klimeš I. Monogénové poruchy sekrécie a účinku inzulínu. Bratislava. Univerzita Komenského, 2015. ISBN 978–80–223–3803–5.

83. Staník J, Rosolanková M, Hučková M et al. Klinický manažment a DNA diagnostika detí s kongenitálnym hyperinzulinizmom. *Diabetes a obezita* 2012; 12(24): 42–60.

**RNDr. Daniela Gašperiková, DrSc.**

✉ [daniela.gasperikova@savba.sk](mailto:daniela.gasperikova@savba.sk)

DIABGENE & Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Bratislava, Slovenská republika

Ústav experimentálnej endokrinológie BMC SAV, Bratislava, Slovenská republika

[www.sav.sk](http://www.sav.sk)

*Doručeno do redakce 3. 9. 2016*

*Přijato po recenzii 4. 11. 2016*