

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы крови. В практике эндокринолога основной причиной гипогликемии у больных без сахарного диабета является инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы – инсулинома. В ткани инсулиномы происходят различные молекулярно-генетические нарушения, которые приводят к изменению секреции инсулина и его предшественников.

Нередко возникает ситуация, в которой не удается установить причину снижения уровня глюкозы крови. В таких случаях развитие гипогликемии может быть результатом различных генетически детерминированных ферментных, аутоиммунных и рецепторных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. При мягком течении таких врожденных заболеваний гипогликемические состояния могут впервые проявляться во взрослом возрасте. В представленном обзоре описаны различные генетические предикторы (мутации), играющие решающую роль в возникновении ферментных, аутоиммунных, рецепторных и пролиферативных нарушений и, как следствие, гипогликемии.

Ключевые слова: гипогликемия, гипогликемический синдром, инсулинома, врожденные нарушения метаболизма, ферментные нарушения, гиперинсулинемическая гипогликемия.

M.Yu. YUKINA, PhD in medicine, N.F. NURALIEVA, E.A. TROSHINA, MD, Prof., correspondence fellow of Russian Academy of Sciences, N.M. PLATONOVA, MD, N.S. KUZNETSOV, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
GENETICALLY DETERMINED CAUSES OF HYPOGLYCEMIC SYNDROME IN ADULTS WITHOUT DIABETES

Hypoglycemic syndrome is a symptom complex that results from low blood sugar levels. In the endocrinologist practice, an insulinoma that is a small tumor in the pancreas that produces an excess amount of insulin is regarded as the main cause of hypoglycemia in patients without diabetes mellitus. Various molecular and genetic disorders develop in the insulinoma tissue, that lead to a change in the secretion of insulin and its precursors.

There is often a situation when it is not possible to establish the cause of lowering blood glucose levels. In such cases, the development of hypoglycemia can result from various genetically determined enzyme, autoimmune and receptor disorders that cause a change in glucose metabolism or the synthesis/bioactivity of insulin. In the mild course of such congenital diseases, hypoglycemic conditions may first manifest in adulthood.

The review describes various genetic predictors (mutations) that play a decisive role in the development of enzyme, autoimmune, receptor and proliferative disorders and, as a consequence, hypoglycemia.

Keywords: hypoglycemia, hypoglycemic syndrome, insulinoma, congenital metabolic disorders, enzyme disorders, hyperinsulinemic hypoglycemia.

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы крови. Гипогликемия – это снижение уровня глюкозы крови менее 2,8–3,0 ммоль/л. Клинически данное состояние проявляется симптомами активации вегетативной нервной системы (потливость, сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность и т.д.) и депривации головного мозга глюкозой (зрительные, речевые, двигательные и другие неврологические нарушения). По некоторым данным, частота гипогликемии у больных без сахарного диабета составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год. Гипогликемия развивается у пациентов с инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (инсулиномой), незидиобластомом, при тяжелой полиорганной и экстрапанкреатической опухолевой патологии, а также на фоне экзогенного искусственного введения сахароснижаю-

щих препаратов и после бариатрических операций в анамнезе.

Наиболее частой причиной гипогликемии у пациентов без сахарного диабета, с которой сталкивается эндокринолог, является инсулинома. Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год. В ткани инсулиномы происходят различные молекулярно-генетические нарушения, которые приводят к изменению секреции инсулина и его предшественников. Однако точные механизмы развития опухоли, ее злокачественный потенциал в настоящее время изучены недостаточно.

В клинической практике нередко возникает ситуация, в которой не удается установить причину снижения уровня глюкозы крови. В таких случаях развитие гипогликемии может быть обусловлено рядом генетически детерминированных ферментных, аутоиммунных и рецептор-

ных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. В частности, различные врожденные нарушения могут впервые проявляться во взрослом возрасте при мягком течении заболевания.

Целью данного обзора является представление различных генетических предикторов, играющих решающую роль в возникновении ферментных, аутоиммунных, рецепторных и пролиферативных нарушений и, следовательно, гипогликемии.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФЕРМЕНТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия (распространенность $<1-9/1000000$ [1]) – наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена активирующей гетерозиготной мутацией гена глюкокиназы GCK [2]. Глюкокиназа – это фермент β -клеток поджелудочной железы, который катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, стимулирующий синтез и секрецию инсулина. При активирующей мутации GCK происходит неадекватная секреция инсулина с развитием гипогликемии на фоне голодания и у некоторых пациентов после приема пищи [1–3].

Чаще всего заболевание диагностируется в период новорожденности. Описан случай манифестации на пятой декаде жизни, но у большинства взрослых заболевание протекает бес- или малосимптомно, и гипогликемия выявляется только при обследовании в связи с наличием в семье ребенка с подтвержденным диагнозом. В некоторых случаях могут развиваться спонтанная ремиссия заболевания и даже сахарный диабет [2].

С целью диагностики заболевания проводятся проба с длительным голоданием и продленный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). При подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии, согласно стандартному обследованию для исключения инсулиномы, выполняется визуализирующее обследование поджелудочной железы. При отсутствии данных за опухоль целесообразно проведение генетического обследования для подтверждения наличия мутации GCK [2].

Для предупреждения гипогликемии у пациентов с активирующей мутацией GCK рекомендуется питание с ограничением углеводов [2]. Однако в некоторых случаях требуется медикаментозное лечение: возможно назначение акарбозы, диазоксиды, октреотида [2–3].

Болезни накопления гликогена (гликогенозы, GSD) – это группа заболеваний, связанных с дефектами гликогенеза, гликогенолиза или гликолиза. Выделяют гликогенозы с поражением печени, с поражением мышц и генерализованные гликогенозы. Гипогликемия отмечается наиболее часто при печеночных (GSD 0, I, III, IV, VI, IX, XI (синдром Фанкони – Биккеля)) и – реже – при мышечных (GSD XIV) гликогенозах [1,4]. У взрослых с гипогликемией описаны GSD III и XIV [5,6].

GSD III (распространенность $<1-9/100000$ [1]) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с

дефицитом дебранчинг-фермента (GDE) и обусловленное мутацией гена AGL. Данный фермент в норме имеет 2 каталитические активности, обеспечивающие изменение структуры гликогена в процессе гликогенолиза: олигосахаридтрансферазную и амило-1,6-гликозидазную. При дефиците дебранчинг-фермента происходит избыточное накопление аномального гликогена в печени и мышцах (GSD IIIa) или только в печени (GSD IIIb). В очень редких случаях выявляется нарушение изолированно гликозидазной (GSD IIIc) или трансферазной (GSD IIId) активностей [7].

Гипоинсулинемическая гиперкетонемическая гипогликемия обычно возникает на фоне голодания и обусловлена нарушением гликогенолиза. К другим клиническим проявлениям относятся гепатомегалия, гиперлипидемия, кардиомиопатия, проксимальная и дистальная миопатия [7].

Диагностика заболевания основана на выявлении избыточного накопления аномального по структуре гликогена и низкой активности дебранчинг-фермента в печени и/или мышцах или генетическом подтверждении заболевания. С целью профилактики гипогликемии рекомендуется частое дробное питание с ограничением простых углеводов [7].

GSD XIV (распространенность $<1/1000000$ [8]) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом фосфоглюкомутазы 1 (мутация гена PGM1). Данный фермент в норме обеспечивает синтез (превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат) и расщепление (обратная реакция) гликогена. При дефиците фосфоглюкомутазы 1 в постпрандиальном периоде нарушается образование глюкозо-1-фосфата (и последующий синтез гликогена), вследствие чего избыток глюкозо-6-фосфата распадается в ходе реакций гликолиза с образованием лактата, а также расходуется на синтез жирных кислот. В постабсорбтивном периоде расщепление гликогена печени до глюкозы блокируется на этапе образования глюкозо-6-фосфата, вследствие чего развивается гипогликемия. При физической нагрузке нарушение гликогенолиза в скелетных мышцах приводит к невозможности быстрого получения энергии в ходе анаэробного гликолиза, в результате чего развивается рабдомиолиз [6].

В 2014 г. L.C. Tegtmeyer и др. [6] доказали, что дефицит фосфоглюкомутазы 1 ассоциирован с нарушением гликозилирования, вследствие чего заболевание было отнесено к группе врожденных нарушений гликозилирования (CDG) и получило второе название – PGM1-CDG. Развитие гипогликемии при данном нарушении, как и при других CDG, также обусловлено гиперинсулинемией (механизм – см. ниже). При этом необходимо отметить, что патогенез снижения глюкозы крови у пациентов индивидуален: так, в зависимости от преимущественного механизма развития гипогликемии уровень инсулина может быть нормальным или повышенным [9].

Клинически заболевание проявляется миопатией, гепатопатией, дилатационной кардиомиопатией, задержкой роста, возможно развитие гипогонадотропного гипогонадизма. При рождении в некоторых случаях выявляется раздвоение язычка [6]. Заболевание нередко диагностируется во взрослом возрасте [6, 10]. Для диагностики

проводится анализ активности фосфоглюкомутазы 1 и генетическое исследование [6].

С целью профилактики гипогликемий при дефиците фосфоглюкомутазы 1 рекомендуется частое дробное питание с высоким содержанием сложных углеводов с ограничением физической активности до уровня ниже аэробного порога. В некоторых случаях успешно применялся диазоксид [6, 9]. L.C. Tegtmeier и др. впервые успешно применили галактозу/лактозу в лечении PGM1-CDG с целью коррекции процессов гликозилирования [6]. Последующие исследования продемонстрировали эффективность монотерапии галактозой/лактозой с целью профилактики гипогликемий [9].

Нарушения окисления жирных кислот – группа наследственных заболеваний, которая включает в себя:

- нарушения карнитинового цикла – гипогликемия в детском возрасте развивается при дефиците карнитин-пальмитоилтрансферазы I и II типов (мутации генов CPT1A и CPT2 соответственно). Однако в литературе не описано случаев диагностики данных заболеваний у взрослых с гипогликемическим синдромом [1];

- нарушения β -окисления жирных кислот – к данной группе относится дефицит очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD), среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LHCAD) и короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (SCHAD), который проявляется снижением уровня глюкозы с детства [1]. Манифестация гипогликемии во взрослом возрасте может иметь место при дефиците MCAD [1, 11]. Это аутосомно-рецессивное заболевание [12] с распространенностью от 1/19000 до 1/15000 [11], ассоциированное с мутацией гена ACADM. В результате дефицита MCAD во время голодания нарушается расщепление жирных кислот и, следовательно, снижается уровень ацетил-КоА, который в норме активирует глюконеогенез и является субстратом для кетогенеза, что приводит к развитию гипоинсулинемической гипокетонемической гипогликемии. В то же время происходит накопление ацилкарнитин (преимущественно октаноилкарнитина) в крови и развитие вторичного дефицита карнитина, повышение экскреции бикарбонатов и ацилглицинов с мочой. Вследствие низкого уровня глюкозы и кетонных тел, которые являются источниками энергии для головного мозга, возникает поражение нервной системы. Клинически заболевание проявляется развитием типичных приступов (рвота, выраженная заторможенность, судороги, гепатомегалия, кома и в последующем смерть), возникающих на фоне длительного голодания или состояний, требующих увеличения энергетических затрат организма [12].

В большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте до 2 лет. В 18% случаев первый же приступ заболевания заканчивается летальным исходом [12]. Однако заболевание может длительное время протекать бессимптомно [11, 12]. В частности, описан случай манифестации дефицита MCAD в 33 года: клинически заболевание проявлялось типичным приступом в сочетании с желудочковыми аритмиями и острой почечной недостаточностью [11].

Для диагностики дефицита MCAD на фоне приступа в первую очередь проводится исследование ацилкарнитинового профиля крови, анализ мочи на органические кислоты и ацилглицины. Далее выполняются подтверждающие тесты – поиск мутации гена ACADM или определение ацилкарнитина или анализ активности MCAD в культивируемых фибробластах. С целью исключения дефицита MCAD вне приступов необходимо биохимическое (анализ крови на ацилкарнитины или анализ мочи на ацилглицины) и/или генетическое исследование [12].

С целью профилактики приступов пациентам показано частое дробное питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров (менее 30% суточного калоража), воздержание от употребления алкоголя. Также некоторые авторы рекомендуют дополнительный прием L-карнитина, однако результаты проведенных исследований не продемонстрировали значимого положительного эффекта данного лечения на метаболизм среднецепочечных жирных кислот [12];

- нарушение переноса электронов (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD) или

глутаровая ацидурия 2-го типа) – это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом электронпереносащего флавопротеина (ETF) – мутация генов ETFA или ETFB; ETF-дегидрогеназы – мутация гена ETFDH; синтетазы флавинадениндуклеотида (FAD-синтетазы) – мутация гена FLAD1; митохондриального переносчика FAD – мутация гена SLC25A32, переносчиков рибофлавина – мутация генов SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3 [13–16]. Распространенность MADD составляет 1–9/1000000 [13]. Дефицит вышеперечисленных переносчиков и ферментов, в норме обеспечивающих окисление жирных кислот и некоторых аминокислот (лизина и триптофана), приводит к снижению синтеза АТФ, избыточному накоплению в органах липидов и нарушению глюконеогенеза с развитием гипогликемии. В крови выявляется повышение коротко-, средне- и длинноцепочечных ацилкарнитин (C8–C16). В моче фиксируется повышение органических кислот и конъюгатов глицина [14]. Наиболее часто отмечается гипокетотическая гипогликемия, однако в некоторых случаях продукция кетонных тел значительно увеличивается и развивается кетонурия [17].

Взрослые пациенты, как правило, жалуются на хроническую мышечную слабость и боль, эпизодическую рвоту. У части пациентов на фоне голодания, длительной физической активности, инфекционных заболеваний и других факторов может развиваться острая метаболическая декомпенсация (гипогликемия, ацидоз, рабдомиолиз, гипераммониемия, гиперлактатемия) [14, 17].

Алгоритм обследования при MADD включает в первую очередь исследование ацилкарнитинового профиля крови, анализ мочи на органические кислоты и ацилглицины. Далее, у всех пациентов с подозрением на MADD обязательно подтверждение диагноза при помощи генетического тестирования [14]. Согласно данным Grunert S.H. (2014), все случаи гипогликемии вследствие MADD, выявленного во взрослом возрасте и подтвержденного данными генетического исследования, обусловлены мутацией

гена ETFDH [14]. Необходимо отметить, что в этом исследовании изучались только три гена: ETFA, ETFB и ETFDH. При отрицательном результате автор рекомендует секвенирование генов – транспортеров рибофлавина (SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3) [14]. Вместе с тем в 2016 г. было идентифицировано два других гена (FLAD1 [18] и SLC25A32 [16]), мутации в которых могут вызывать развитие MADD. Тем не менее данных о наличии гипогликемии у пациентов с MADD, обусловленном мутациями в SLC52A1-3, FLAD1 и SLC25A32, в настоящее время не получено.

Пациентам с MADD рекомендовано частое питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием белков и жиров. Также большинство больных отвечают на терапию рибофлавином [14];

■ нарушения кетогенеза 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-синтаза (ГМГ-КоА-синтаза) или ГМГ-КоА-енолаза обеспечивают синтез кетоновых тел, ГМГ-КоА-енолаза также участвует в метаболизме аминокислоты лейцина. Дефицит данных ферментов приводит к снижению синтеза глюкозы вследствие дефицита АТФ и ацетил-КоА, а также ингибирования глюконеогенеза органическими кислотами.

При дефиците ГМГ-КоА-енолазы описан случай манифестации гипогликемии во взрослом возрасте [1]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с мутацией гена HMGCL, распространенность менее 1 на 100000 [19]. Клинически данный синдром проявляется эпизодами гипокетотической гипогликемии, гиперлактатемии, гипераммониемии и ацидозом, возникающими на фоне голодания или инфекций. У некоторых пациентов развиваются неврологические осложнения: эпилепсия, гемиплегия, нарушения зрения [20].

При лабораторном исследовании выявляются изменения ацилкарнитинового профиля крови и профиля органических кислот в моче [19]. Для подтверждения диагноза необходимо ферментативное (снижение активности ГМГ-КоА-енолазы в лейкоцитах, культуре фибробластах или в гепатоцитах) или генетическое исследование [19, 20]. При МРТ головного мозга (как при манифестном, так и при бессимптомном течении заболевания) выявляются патогномические признаки – множество очаговых изменений МР-сигнала на фоне умеренных диффузных изменений в белом веществе на T2-взвешенных изображениях [20].

Пациентам с дефицитом ГМГ-КоА-енолазы рекомендовано питание с ограничением белков и жиров, а также исключить факторы, которые могут спровоцировать развитие метаболического криза [20].

Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP) (распространенность 1/900000–1/350000) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена FBP1 и ассоциированное с нарушением конечного этапа глюконеогенеза. У пациентов с данным синдромом на фоне длительного голодания, лихорадки, диареи и рвоты возникают эпизоды гипоинсулинемической резистентной к введению глюкагона гипогликемии, гиперлактатемии и ацидоза [21]. В большинстве случаев отмечается гиперкетонемия, однако также может фиксироваться снижение или отсутствие кетоновых тел в крови [22]. Приступы провоцируются приемом большого количества фруктозы, сорбитола или гли-

церола [21, 22], что обусловлено синтезом глюкозо-1-фосфата, который ингибирует гликогенолиз. Однако, в отличие от нарушения толерантности к фруктозе (см. ниже), прием незначительного количества данного углевода не вызывает развитие гипогликемии [22].

Почти в половине случаев заболевание манифестирует в первые дни жизни, но клинические признаки могут также возникнуть и у детей более старшего возраста [22]. Описаны единичные случаи диагностики дефицита FBP у взрослых [1, 23].

При подозрении на дефицит FBP необходимо проведение молекулярного анализа ДНК периферических лейкоцитов. При отсутствии мутации в гене FBP1 рекомендуется определение ферментативной активности FBP в гепатоцитах или лейкоцитах. При отрицательном результате возможно проведение нагрузочного теста с фруктозой (или аланином/глицеролом) или пробы с голоданием. Но эти тесты не позволяют установить точный диагноз дефицита FBP [22].

Пациентам с дефицитом FBP рекомендуется частое питание, особенно на фоне лихорадки, с высоким содержанием сложных углеводов. В рационе детей младшего возраста дополнительно следует уменьшить количество фруктозы, сахарозы и сорбитола, а также белков до 10% и жиров до 20–25% [22].

Нарушение толерантности к фруктозе или фруктоземия (точная распространенность не известна, но, по некоторым данным, может достигать 1/26000 [24]) – аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефицитом фруктозо-1-фосфаталядозы (мутация гена ALDOB) [1]. Данный фермент в норме расщепляет фруктозо-1-фосфат до дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегида. При приеме пищи, содержащей фруктозу или сорбитол (который превращается в печени во фруктозу), происходит накопление фруктозо-1-фосфата, который ингибирует гликогенолиз и глюконеогенез, что приводит к развитию гипогликемии [22]. При этом вследствие блокировки гликогенолиза и глюконеогенеза введение глюкагона не повышает уровень глюкозы крови. Стимуляция фруктозо-1-фосфатом одного из ключевых ферментов гликолиза – пируваткиназы – вызывает накопление лактата в крови. Кроме того, при дефиците фруктозо-1-фосфаталядозы происходит дегградация АТФ, что приводит к гиперурикемии, гипофосфоремии и гипопроотеинемии, вызывает микроструктурные изменения в печени и почках. В биохимическом анализе мочи во время приступа фиксируются фруктозурия и – при прогрессировании тубулярной недостаточности – глюкозурия [24, 25]. Клинически заболевание проявляется гипогликемией, желудочно-кишечным дискомфортом, тошнотой, рвотой, бледностью кожных покровов, потливостью, дрожью, заторможенностью. При рецидивировании подобных приступов, приводящих к прогрессированию печеночной и почечной недостаточности, может наступить кома и смерть.

В подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливается в грудном возрасте (после введения прикорма) [25]. Тем не менее заболевание может длительное время оставаться не диагностированным несмотря на наличие типичных клинических проявлений [1]. Более

того, описаны случаи бессимптомного течения заболевания у пациентов, которые с детства эмпирически соблюдают диету с низким содержанием фруктозы.

С целью диагностики заболевания проводится генетическое исследование – поиск мутации гена ALDOB в лейкоцитах периферической крови.

При дефиците фруктозо-1-фосфаталядозы прежде всего необходимо исключить из рациона пациента продукты, содержащие фруктозу (фрукты, фруктовые соки, продукты с добавлением сахарозы, некоторые овощи) [22, 24, 25]. Также необходимо полное исключение продуктов и лекарственных препаратов, содержащих фруктозу, сорбитол и сахарозу.

Врожденные нарушения гликозилирования (CDG; распространенность <math><1-9/100000</math> [1]) – это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным наследованием, характеризующихся дефектами синтеза углеводной части гликопротеидов и гликолипидов. В зависимости от вида гликозилированной формы трансферрина, различают CDG I и II типов. Клинически данные синдромы проявляются задержкой развития, патологией печени, неврологическими и иммунологическими нарушениями, энтеропатией с потерей белка, поражением глаз, кожи, скелета [26]. Некоторые из этих заболеваний: дефицит фосфоманномутазы (PMM2-CDG (CDG-Ia)), маннозо-6-фосфат изомеразы (MPI-CDG (CDG-Ib)) и α -1,3-маннозилтрансферазы (ALG3-CDG (CDG-Ic)) – также характеризуются развитием гиперинсулинемической гипогликемии [26, 27], предположительно, вследствие нарушения гликозилирования SUR1 (регулирующая субъединица рецептора сульфонилмочевины) и других белков, ответственных за секрецию инсулина, однако точный механизм неизвестен [27].

Большинство из этих синдромов манифестируют в детском возрасте. Однако при врожденном нарушении гликозилирования типа 1a (PMM2-CDG (CDG-Ia)), обусловленном мутацией гена фосфоманномутазы PMM2, заболевание может оставаться недиагностированным вплоть до взрослого возраста [28]. MPI-CDG (CDG-Ib) обусловлено мутацией гена маннозо-6-фосфат изомеразы MPI, а ALG3-CDG (CDG-Ic) – мутацией гена α -1,3-маннозилтрансферазы ALG3. Вместе с тем у взрослых пациентов с гипогликемическим синдромом данные гены ранее не исследовались.

Диагностика PMM2-CDG (CDG-Ia) включает анализ изоформ трансферрина, а также генетическое исследование. В случае сомнительных результатов проводится исследование активности фосфоманномутазы в лейкоцитах или фибробластах [28]. Специфическое медикаментозное лечение гипогликемии при PMM2-CDG (CDG-Ia) не разработано, тогда как при MPI-CDG (CDG-Ib) с целью поддержания нормального уровня глюкозы и коррекции других нарушений назначается манноза [26].

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

В литературе сообщается о 13 случаях данного состояния (12 из них – представители 2 семейств в Финляндии) [29]. Это аутосомно-доминантное заболевание, ассоции-

рованное с мутацией промотора гена SLC16A1, который в норме не транскрибируется в β -клетках и кодирует монокарбоксилатный переносчик 1 (MCT1), обеспечивающий межклеточный транспорт лактата и пирувата. Синтез MCT1 β -клетками у пациентов с данной патологией приводит к поступлению в них пирувата и пируват-стимулированной секреции инсулина на фоне анаэробной физической нагрузки [30].

Впервые случаи гипогликемии, индуцированной физической нагрузкой, описаны у 2 подростков, которые ранее были неоднократно обследованы в связи с симптомами нейрогликопении. При этом у одного из пациентов была зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия на фоне теста с длительным голоданием (через 12 часов от начала пробы) и неинтенсивной физической нагрузки (ходьба, подъем по лестнице), тогда как после ночного голодания отмечалась нормогликемия. При инструментальном обследовании (УЗИ, МРТ, сцинтиграфия с октреотидом, диагностическая лапаротомия с интраоперационным УЗИ и даже неоднократные биопсии поджелудочной железы) данных за инсулиному не получено [31]. Далее пациентам был выполнен тест с интенсивной (анаэробной) физической нагрузкой (упражнение с гантелями в первом случае и на велотренажере – во втором), на фоне которого у больных развилась гиперинсулинемическая гипогликемия [31]. При обследовании родственников данных больных (тест с физической нагрузкой) дополнительно выявлено 10 случаев – наиболее часто у взрослых пациентов и у большинства с детства отмечались симптомы гипогликемии на фоне интенсивной физической нагрузки, в частности плавания (только 2 пациента не предъявляли жалобы). При этом больные хорошо переносили нагрузки малой интенсивности. Наряду с этим, следует отметить нормальный уровень гликемии у всех пациентов после ночного голодания [29]. Таким образом, можно предположить большую распространенность гипогликемии, индуцированной физической нагрузкой, так как у многих лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, заболевание может протекать бессимптомно.

В то же время с целью диагностики данной формы гипогликемии предлагается проведение внутривенного пируватного теста: введение пирувата в дозе 46,3 мл/1,7 м² площади поверхности тела с последующим забором крови на глюкозу, инсулин и пируват на 0, 1, 3, 5, 10 и 30 минутах [31].

В настоящее время, медикаментозное лечение с целью предупреждения гипогликемии на фоне физической нагрузки не разработано. У некоторых пациентов незначительный положительный эффект отмечался на фоне приема диазоксиды [29].

АУТОИММУННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Данная патология обусловлена формированием аутоантител:

- к инсулину (инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС), болезнь Хирата);
- к проинсулину и его промежуточным формам;
- к рецептору инсулина [31–34].

Сообщалось о возможности наличия у пациента одновременно аутоантител к инсулину и его рецептору [32]. В настоящее время генетические изменения при аутоиммунной гипогликемии вследствие формирования аутоантител к проинсулину и рецептору инсулина не изучены.

Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали ассоциацию ИАС с определенными аллелями гена HLA-DRB1. В частности, при обследовании 50 пациентов из Японии у 96% выявлен аллель DR4, в большинстве случаев – DRB1*0406 (также у некоторых больных обнаружены аллели DRB1*0403 и DRB1*0407) [35]. У представителей европеоидной расы ИАС ассоциирован с DRB1*0403 [36]. Наиболее часто ИАС диагностируется в Восточной Азии (преимущественно в японской популяции – 380 пациентов [36], тогда как в остальных странах – всего 20 [35]), реже – в Европе и Америке (70 сообщений) [32]. В Японии данный синдром является третьей причиной гипогликемии после инсулиномы и экстрапанкреатических опухолей [32]. ИАС обычно развивается в возрасте старше 40 лет с пиком заболеваемости 60–69 лет [36].

ИАС чаще диагностируется у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, в т. ч. в составе полигландулярных синдромов. Триггерами для формирования аутоантител к инсулину (АИ) являются вирусные инфекции (паротит, краснуха и др.) и прием препаратов, содержащих сульфгидрильные группы (каптоприл, клопидогрел, имипенем, метионин, дилтиазем, пропилтиоурацил, метимазол, альфа-меркаптопропионилглицин, глутатион, гидралазин, изониазид, липоевая кислота, прокаинамид и пенициллин) [32, 36–38]. Также АИ могут формироваться на фоне множественной миеломы или доброкачественной моноклональной гаммапатии [37]. Наиболее часто выявляются АИ класса IgG (реже – IgM, IgA) [32].

В большинстве случаев при ИАС развивается постпрандиальная гипогликемия (реже тощачковая или индуцированная физической нагрузкой) [39]. После приема углеводсодержащей пищи аутоантитела связывают секретлируемый инсулин и блокируют его действие, в результате чего увеличивается продолжительность постпрандиальной гипергликемии. Вследствие сохраняющейся гипергликемии поджелудочная железа продолжает секретировать инсулин до тех пор, пока его уровень не превысит связывающую способность аутоантител и концентрация глюкозы не снизится до ~4,5 ммоль/л [32, 39]. Таким образом, развивается гиперинсулинемия (за счет длительной секреции поджелудочной железой и «депонирования» в крови в комплексе с АИ), при этом уровни проинсулина и С-пептида кратковременно увеличиваются после приема пищи и далее снижаются до нормы или ниже. Далее происходит диссоциация комплекса инсулин-аутоантитело с последующим снижением уровня глюкозы крови. При этом длительность и выраженность гипогликемии зависят от связывающей способности аутоантител [32].

Для диагностики ИАС нет единого алгоритма обследования: может проводиться тест с длительным голоданием [33] и ПГТТ [36]. При лабораторном исследовании на фоне гипогликемии выявляется повышение общего (свободного и связанного с антителами) инсулина (более 1000 пмоль/л),

проинсулина и С-пептида, титра АИ; уровень свободного инсулина может быть нормальным или высоким. При этом выраженное увеличение концентрации инсулина не коррелирует с незначительным повышением концентрации С-пептида [39]. АИ имеют период полувыведения 3 недели, что позволяет выявлять их в отсроченном периоде, но исследование желательнее проводить на фоне диагностических тестов [32]. Наряду с этим, у пациентов с ИАС часто фиксируется повышение гликированного гемоглобина, что объясняется длительной постпрандиальной гипергликемией [39].

В 80% случаев достигается спонтанная ремиссия заболевания без какого-либо специфического лечения [36, 39]. При сохранении гипогликемии рекомендуется дробное питание с низким содержанием углеводов, что позволит уменьшить концентрацию глюкозы крови и, следовательно, стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой. По возможности необходимо отменить лекарственные средства, которые стимулируют синтез аутоантител. Может потребоваться медикаментозная коррекция гипогликемии: акарбоза, преднизолон, диазоксид, октреотид [39].

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ РЕЦЕПТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Гиперинсулинемическая гипогликемия, обусловленная мутацией в гене рецептора инсулина (INSR), – это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое может манифестировать в детском или взрослом возрасте. Сообщалось о 14 случаях, 10 из них – представители трех поколений одного датского семейства [40–42]. Вследствие мутации в INSR нарушается интернализация и деградация комплекса «инсулин – рецептор инсулина», что приводит к развитию инсулинорезистентности и избыточной секреции инсулина после приема пищи. При этом сохраняется способность инсулина блокировать выброс глюкозы печенью, что приводит к развитию гипогликемии в постпрандиальном периоде [40].

Единого алгоритма диагностики гипогликемии, обусловленной мутацией INSR, нет. В большинстве случаев проводится продленный (3–5 часов [40–42]) ПГТТ. Результаты пробы позволяют выявить выраженную базальную и постпрандиальную гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, у некоторых пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе [40]. На фоне длительного голодания отмечается тенденция к снижению инсулина, однако, несмотря на это, также может быть зафиксирована гипогликемия [40–42]. При объективном обследовании в ряде случаев выявляются признаки инсулинорезистентности (acanthosis nigricans, синдром поликистозных яичников) [40, 41].

С целью профилактики снижения глюкозы крови у пациентов с мутацией в INSR эффективно назначение октреотида длительного действия [40] или метформина [41].

ГИПОГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ОПУХОЛЕВОЙ БЕТА-КЛЕТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (ИНСУЛИНОМА)

В редких случаях инсулинома диагностируется в рамках генетических синдромов: преимущественно – син-

дром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1; мутация гена MEN1), реже – болезнь фон Гиппеля – Линдау (VHL-синдром; мутация гена VHL) [43] и синдром Бурневилля (или туберозный склероз; мутация генов TSC1 или TSC2) [44]. Однако наиболее часто встречаются спорадические инсулиномы, молекулярные механизмы формирования которой малоизучены [45-47].

Обсуждается роль соматических мутаций в гене MEN1 в развитии спорадической инсулиномы. В частности, при нарушении экспрессии менина в клетках с мутацией гена MEN1 включаются механизмы туморогенеза, связанные с активацией циклинзависимой киназы 4 (Cdk4), которая участвует в клеточном цикле [48], а также с изменением экспрессии факторов транскрипции MAFA и MAFB (белков онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы, гомологи А и В) и, следовательно, с нарушением баланса дифференцировки/пролиферации β -клеток. Более того, предполагается, что снижение экспрессии менина и MAFA ассоциировано со злокачественной инсулиномой и Ki67 >2% [49].

Moore и др. обнаружили в ткани спорадической злокачественной инсулиномы мутацию в гене VHL [50]. Механизм туморогенеза, возможно, обусловлен активацией сигнального пути гипоксии, которая имеет место при гиперметилировании промотора и делеции VHL [45].

Ряд исследований продемонстрировал, что гены семейства *ras*, ответственные за регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки, тоже играют роль в развитии нейроэндокринных опухолей. В частности соматические мутации гена K-Ras были обнаружены как в доброкачественных, так и в злокачественных инсулиномах [51, 52].

При сравнительном анализе панкреатических нейроэндокринных опухолей выявлено, что для инсулином специфично гиперметилирование дифференциально метилированной области второго гена инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2 DMR2). Более того, с уменьшением степени метилирования увеличивается степень злокачественности опухоли по классификации WHO [53]. Примечательно, что в ткани инсулиномы также обнаружено увеличение экспрессии химерного гена INS-IGF2, который формируется в результате комбинации экзонов IGF2 и соседнего гена инсулина INS. Продукт INS-IGF2 может потенциально рассматриваться как кандидат в биомаркеры инсулиномы [46].

Нужно отметить характерную для спорадической инсулиномы особенность – сайленсинг гена белка репарации MLH1, что приводит к микросателлитной нестабильности ДНК. В частности, метилирование промотора и потеря гетерозиготности данного гена были обнаружены в 31 и 49% инсулином соответственно. Более того, уменьшение экспрессии белка MLH1 ассоциировано со злока-

чественной инсулиномой. Таким образом, определение данного протеина может использоваться для прогнозирования исхода заболевания [47].

Кроме того, в клетках инсулиномы идентифицирована соматическая мутация в гене Yin Yang 1. Изменение связывания одноименного фактора транскрипции с ДНК приводит к усилению экспрессии генов ADCY1 и CACNA2D2, которые кодируют, соответственно, аденилатциклазу 1 и субъединицу кальциевых каналов, играющих важную роль в нарушении секреции инсулина [54].

Некоторыми исследователями предполагается, что снижение экспрессии генов-онкосупрессоров p16INK4a, p14ARF может приводить к развитию инсулиномы. В частности, потеря экспрессии этих генов вследствие гомозиготной делеции или гиперметилирования было идентифицировано в 30% инсулином [51].

Таким образом, целый ряд врожденных нарушений метаболизма и других генетически детерминированных состояний, которые ранее расценивались как патология детского возраста, вполне могут являться редкой причиной гипогликемического синдрома у взрослых больных. Пациенты с данными заболеваниями длительное время (с детства!) находятся в состоянии рецидивирующей гипогликемии и имеют высокий риск развития жизнеугрожающего состояния – гипогликемической комы. При обращении за медицинской помощью уже во взрослом возрасте этим больным в большинстве случаев проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, в то время как истинная причина снижения глюкозы крови остается не уточненной, диагностированной как «идиопатическая гипогликемия».

В то же время изучение генетических маркеров спорадической и наследственной инсулиномы как одной из причин гипогликемического синдрома позволит определить прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику ведения пациентов.

Учитывая вышесказанное, необходимо внедрить в алгоритм обследования пациентов с гипогликемическим синдромом молекулярно-генетические исследования. Это позволит своевременно установить точный диагноз и назначить адекватное лечение с учетом механизма снижения глюкозы крови, провоцирующих факторов (например, высокое содержание углеводов в рационе в одних случаях и низкое – в других) и особенностей течения заболевания.



Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Vantghem M-C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7(1): 26. doi: 10.1186/1750-1172-7-26.
2. Challis BG, Harris J, Sleight A, Isaac I, Orme SM, Seevaratnam N, et al. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: Implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6): 855-861. doi: 10.1111/cen.12517.
3. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(4): 1017-1036. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010.
4. Laforet P, Weinstein DA, Smit GPA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G,

- Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 115-141. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_6.
5. Schoer B, Gläser D, Müller-Höcker J. Clinicopathological analysis of the homozygous p. W1327X AGL mutation in glycogen storage disease type 3. *Am J Med Genet Part A*, 2008, 146(22): 2911-2915. doi: 10.1002/ajmg.a.32529.
 6. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld M-E, Timal S, et al. Multiple Phenotypes in Phosphoglucomutase 1 Deficiency. *N Engl J Med*, 2014, 370(6): 533-542. doi: 10.1056/NEJMoa1206605.
 7. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*, 2010, 12(7): 446-463. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e655b6.
 8. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=319646.
 9. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency, review and outlook for a novel treatable CDG. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2014, 112: 275-279.
 10. Voermans NC, Preisler N, Madsen KL, Janssen MCH, Kusters B, Abu Bakar N, et al. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(4): 370-376. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.014.
 11. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 1594-1597. doi: 10.1007/s00134-003-1871-3.
 12. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>.
 13. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791.
 14. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 117. doi: 10.1186/s13023-014-0117-5.
 15. Udhayabanu T, Manole A, Rajeshwari M, Varalakshmi P, Houlden H, Ashokkumar B. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med*, 2017, 6(5): 52. doi: 10.3390/jcm6050052.
 16. Schiff, M., Veauville-Merliet, A., Acquaviva-Bourdain C. SLC25A32 mutations and riboflavin-responsive exercise intolerance. *New Eng J Med*, 2016, 374(1): 795-797. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.013.
 17. Izumi R, Suzuki N, Nagata M, Hasegawa T, Abe Y, Saito Y, et al. A Case of Late Onset Riboflavin-responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Manifesting as Recurrent Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Intern Med*, 2011, 50(21): 2663-2668. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.50.5172.
 18. Olsen RKJ, Koňářková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Mataković L, et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6): 1130-1145. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006.
 19. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=20.
 20. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 217-223. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_14.
 21. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=348.
 22. Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. Springer. 2012: 157-165. doi: 10.1007/978-3-642-15720-2_9.
 23. Lu JR, Wang C, Shao LP. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency. *Chin Med J*, 2017, 130: 2009-10. doi: 10.4103/0366-6999.211890.
 24. Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Kliegman R, Stanton B, Geme StJ, Schor N. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 20th Edition. Elsevier. 2015: 715-737.
 25. Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary Fructose Intolerance. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33439/>.
 26. Sparks SE, Krasnewich DM. Congenital Disorders of N-Linked Glycosylation and Multiple Pathway Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1332/>.
 27. Jain V, Chen M, Menon RK. Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn* (Ninth Edition). Elsevier Inc, 2012: 1320-1329. doi: 10.1016/B978-1-4377-0134-0.10094-0.
 28. Sparks SE, Krasnewich DM, PMM2-CDG (CDG-1a). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/>.
 29. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*, 2003, 52(1): 199-204. doi: 10.2337/diabetes.52.1.199.
 30. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE, 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. doi: 10.1086/520960.
 31. Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, Beinbrech B, Apostolidou S, Sipilä I, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child*, 2001, 84(3): 254-257. doi: 10.1136/adc.84.3.254.
 32. Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: An update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1715-1724. doi: 10.1515/ccml-2015-1255.
 33. Narla RR, Hashimoto T, Kelly K, Heaney A. Hypoglycemia: A tale of three causes. *J Clin Transl Endocrinol Case Reports*, 2016, 2(2016): 4-6. doi: 10.1016/j.jecr.2016.04.001.
 34. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
 35. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease). In: Eisenbarth, editor. *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*. Humana Press, 2011: 343-368.
 36. Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1581-1584. doi: 10.3892/etm.2014.1964.
 37. Masjhur JS. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata's disease): severe hypoglycemic episodes in Graves' hyperthyroidism patient treated with methimazole. *Acta Med Indones*, 2005, 37(4): 214-217.
 38. Guerci B, Kuhn JM, Larger E, Reznik Y. Hypoglycaemia in adults: When should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74(3): 168-173. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002.
 39. Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*, 2014, 29(1): 250-254. doi: 10.1007/s11606-013-2588-9.
 40. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*, 2004, 53(6): 1592-1598. doi: 10.2337/diabetes.53.6.1592.
 41. Preumont V, Feincoeur C, Lascols O, Courtillot C, Touraine P, Maiter D, et al. Hypoglycaemia revealing heterozygous insulin receptor mutations. *Diabetes Metab*, 2017, 43(1): 95-96. doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.001.
 42. Kuroda Y, Iwahashi H, Mineo I, Fukui K, Fukuhara A, Iwamoto R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: report of two cases. *Endocr J*, 2015, 62(4): 353-362. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0547.
 43. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, et al. Multimodal pre-operative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*, 2005, 60: 1039-1050. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.005>.
 44. Minnetti M, Grossman A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diagnosis and Management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016, 30: 115e127. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.007>
 45. Chou A, Toon C, Pickett J, Gill AJ. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4): 1219-27. doi: 10.1677/ERC-08-0297.
 46. Johannessen LE, Panagopoulos I, Haugvik SP, Gladhaug IP, Heim S, Micci F. Upregulation of INS-IGF2 read-through expression and identification of a novel INS-IGF2 splice variant in insulinomas. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2653-2662. doi: 10.3892/or.2016.5132.
 47. Mei M, Deng D, Liu TH, Sang X-T, Lu X, Xiang H-D, et al. Clinical implications of microsatellite instability and MLH1 gene inactivation in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3448-3457. doi: 10.1210/jc.2009-0173.
 48. Gillam MP, Nimbalkar D, Sun L, Christov K, Ray D, Kaldis P, et al. MEN1-tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires *Cdk4* but not *Cdk2*. *Oncogene*, 2015, 34(7): 932-938. <https://doi.org/10.1038/nc.2014.3>
 49. Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, et al. Altered MEN1N expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(6): 833-848. <https://doi.org/10.1530/erc-13-0164>.
 50. Moore PS, Missiaglia E, Antonello D, Bazzi W, Bonnavion R, Lu J, et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN 1 and VHL. *Genes Chromosome Cancer*, 2001, 32: 177-81.
 51. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 21(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.12.001>
 52. Hrašćan R, Pećina-Slaus N, Martić TN, et al. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: Insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(8): 1015-1022. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x.
 53. Dejeux E, Olaso R, Bertrand DB, Colic JF, Gall-Troselj K, Pavelic K. Hypermethylation of the IGF2 differentially methylated region 2 is a specific event in insulinomas leading to loss-of-imprinting and overexpression. *Endocrine-Related Cancer*, 2009, 16: 939-952. <https://doi.org/10.1677/erc-08-0331>.
 54. Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, Fonseca AL, Kunstman JW, Korah RM, et al. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(13): 4062-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503696112>.