

---

# Medfødt hyperinsulinisme

---

## KLINISK OVERSIKT

### CHRISTOFFER DRABLØS VELDE

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: idé, utforming, litteratursøk og utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Christoffer Drabløs Velde er medisin- og forskerlinjestudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HALLVARD REIGSTAD

Seksjon for nyfødte

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manus.

Hallvard Reigstad er spesialist i barnesykdommer og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ERLING TJORA

Seksjon for gastroenterologi og ernæring

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manus.

Erling Tjora er ph.d., spesialist i barnesykdommer og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HANS JØRGEN TIMM GUTHE

Seksjon for nyfødte

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manus.

Hans Jørgen Timm Guthe er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EIRIK VANGSØY HANSEN

Seksjon for endokrinologi og metabolisme

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manus.

Eirik Vangsøy Hansen er spesialist i barnesykdommer og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDERS MOLVEN

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

og

Avdeling for patologi

og

Seksjon for kreftgenomikk

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: idé, utforming, og utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Anders Molven er dr.scient., professor og spesialingeniør i molekylærpatologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PÅL RASMUS NJØLSTAD

pal.njolstad@uib.no

Klinisk institutt 2

Universitetet i Bergen

og

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: idé, utforming samt utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Pål Rasmus Njølstad er dr.med., spesialist i barnesykdommer, professor, overlege og leder for Nasjonal behandlingstjeneste for diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

**Denne kliniske oversikten vil gi leger som arbeider med barn og nyfødte, en innføring i diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme, den vanligste årsaken til langvarig hypoglykemi hos nyfødte. Tilstanden er en sjelden, monogen sykdom karakterisert ved forhøyet insulinsekresjon og skyldes mutasjoner i gener som regulerer insulinsekresjonen fra betaceller i pankreas. Den anabole effekten av insulin induserer glukoseopptak i**

**kroppens celler og hemmer glukoneogenese, glykogenolyse, ketogenese og lipolyse. Lave nivåer av glukose og ketonlegemer i blodet er skadelig for sentralnervesystemet og kan medføre hjerneskade eller død. Tidlig diagnose og behandling av medfødt hyperinsulinisme er derfor avgjørende for god prognose.**

Nær 15 % av barn født til termin kan utvikle hypoglykemi innen 48 timer etter fødsel (1). Initial behandling er tilførsel av karbohydrater, enten som glukose, morsmelk eller morsmelkerstatning. Dette kan gis peroralt, bukkalt med glukosegel, eller som glukoseinfusjon for å stabilisere blodsukkeret. Dersom hypoglykemien vedvarer utover 48–72 timer uten klar årsak (f.eks. prematuritet, veksthemming, liten eller stor i forhold til svangerskapsalder) hos et terminfødt barn, er det grunn til å mistenke medfødt hyperinsulinisme (2).

I vestlige populasjoner er den angitte prevalensen 1: 28 000–50 000 (3). De siste ti årene har Nasjonal behandlingstjeneste for diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme ved Haukeland universitetssjukehus mottatt 1–7 nye henvisninger i året, og i overkant av 70 % har vært medfødt hyperinsulinisme. Medfødt hyperinsulinisme er en klinisk og genetisk heterogen sykdom (4). I de alvorligste tilfellene er tilstanden en betydelig byrde for pasient og pårørende på grunn av komplisert behandling som krever kontinuerlig tilsyn gjennom hele barnealderen (3).

Artikkelen har som formål å informere om kliniske funn, diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme. Innholdet er basert på forfatternes kliniske erfaring og et skjønnsmessig utvalg fra litteratursøk.

---

## Klinisk presentasjon

Medfødt hyperinsulinisme debuterer vanligvis i nyfødtp perioden, men hos om lag 10 % manifesterer tilstanden seg først i barne- og ungdomsårene (5). Sykdomsdebut med hypoglykemi opptrer oftest kort tid etter fødselen, og symptomene kan være uspesifikke og subtile (blekhet, hypotoni, slapphet) eller alvorlige og nevrologiske (apné, nedsatt bevissthet, sitringer, kramper, bevisstløshet, død) (4, 6). Høy fødselsvekt kan være en indikasjon på medfødt hyperinsulinisme, men normal eller lav fødselsvekt utelukker ikke tilstanden (4).

---

## Diagnostikk

Sentralt i diagnostikken er en detaljert anamnese for å avdekke opplysninger som kan indikere medfødt hyperinsulinisme (høy fødselsvekt, inngifte, familiehistorie med diabetes og hypoglykemisymptomer) eller andre årsaker til

hypoglykemi (intrauterin vekstretardasjon, svangerskapsdiabetes, prematuritet, asfyksi) (4).

Ved utredning er det viktig å tidlig etablere om det foreligger ketotisk eller non-ketotisk hypoglykemi. Ketonlegemer kan måles i serum og/eller urin, og testen bør tas under hypoglykemi (< 2,6 mmol/L). Mange av differensialdiagnosene er metabolske forstyrrelser (glukoneogenesesykdommer, glykogenoser, organiske acidurier, mitokondriesykdommer, kortisol- eller veksthormonmangel) og kan avkrefte ved reduserte verdier av ketonlegemer eller ved nyfødtscreeningen. Hyperinsulinisme opptrer som non-ketotisk hypoglykemi. Langvarig non-ketotisk hypoglykemi uten hyperinsulinemi gir mistanke om fettsyreoksidasjonsdefekter. Det finnes en rekke syndromer som er assosiert med hyperinsulinisme og som må utelukkes (f.eks. Beckwith-Wiedemanns syndrom, Sotos' syndrom, Kabukis syndrom, Turners syndrom, m.fl.) (7). Midtlinjeanomali eller små genitalier kan skyldes hypofysesykdommer som bør utelukkes (8).

Den generelle utredningen for langvarig hypoglykemi hos nyfødte oppsummeres i både internasjonale retningslinjer (9) og Norsk barnelegeforenings nyfødttveileder (2). Utredning av medfødt hyperinsulinisme foregår på sykehus, og det anbefales tidlig kontakt med Nasjonal behandlingstjeneste for diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme ved Haukeland universitetssjukehus. Det viktigste diagnosekriteriet for medfødt hyperinsulinisme er påvisbart insulin i serum samtidig med hypoglykemi. Hypoglykemi utløses ved faste og kan være spesielt skadelig for hjernens utvikling (10). Derfor må glukosenivået følges med en kontinuerlig glukosesensor eller ved hyppig blodprøvetaking.

Når blodsukkeret faller under 2,6 mmol/L, tas en venøs prøve der man i samme prøve samtidig måler glukose, insulin og C-peptid i serumet. Det bør tas tre slike prøvesett ved ulike tidspunkt, ettersom man kan måle falskt lave insulinverdier grunnet insulinsekresjonens pulsatile karakter, eller hemolyse kan ha påvirket prøven. C-peptid benyttes som et supplement til insulinmålingen, da C-peptid er mer stabilt og oftest vil være forhøyet ved hyperinsulinisme (2). Dersom s-insulin er påvisbart under 2,6 mmol/L blodglukose, foreligger klinisk verifisert hyperinsulinisme. Når det initialt testes for reduserte verdier av ketonlegemer ( $\beta$ -hydroksybutyrat), bør det i forbindelse med prøvesettene også sjekkes for reduserte verdier av frie fettsyrer (EDTA-plasma) for å underbygge insulinmålingen, fordi insulinets anabole effekt hemmer ketogenese og lipolyse. Videre skal glukagonrespons undersøkes. Typisk for pasienter med hyperinsulinisme er økning i blodsukker etter injeksjon av glukagon (0,03 mg/kg). I tillegg støtter et økt karbohydratbehov diagnosen ytterligere (> 8 mg/kg/min, referanseområde 4–6). Forhøyet ammoniakk kan avdekke en subtype av medfødt hyperinsulinisme som har defekter i *GLUD1*-genet (11).

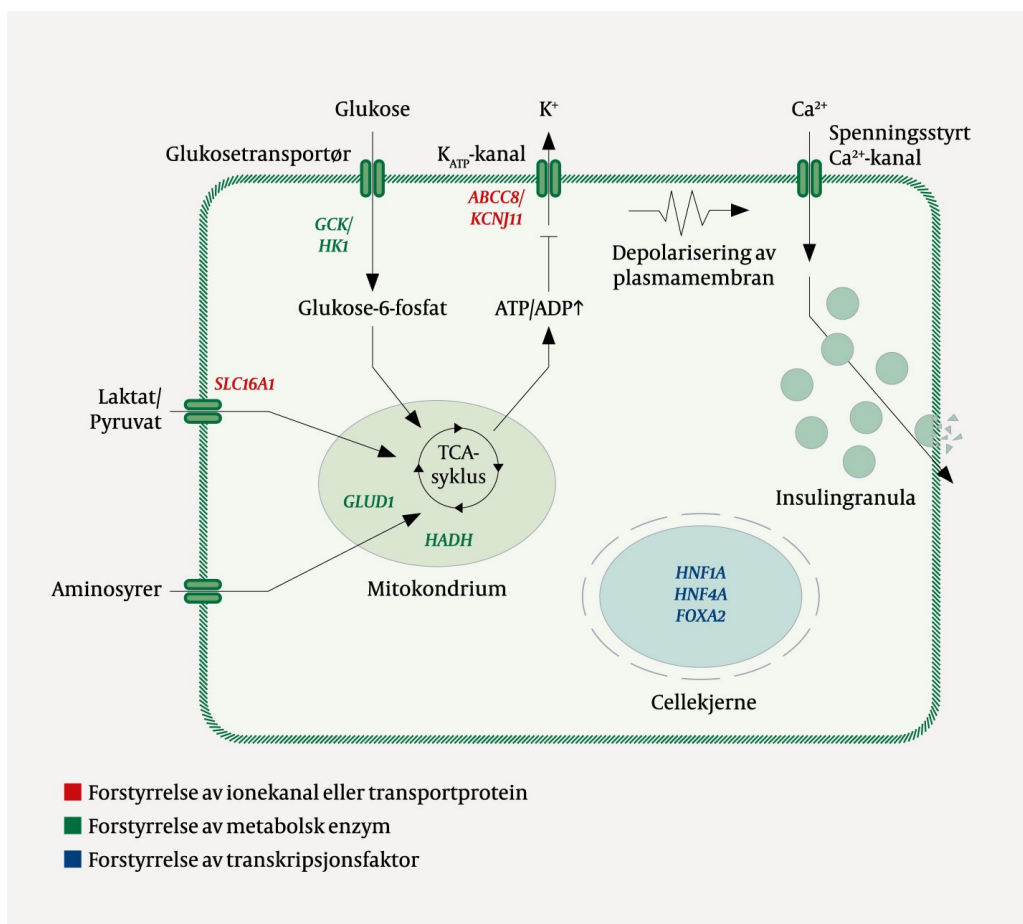
Ved påvist insulin samtidig med blodsukker under 2,6 mmol/L skal genetisk testing startes. Genotype er viktig for presis diagnose, videre utredning og behandling. Derfor skal det også tas prøve til genetisk undersøkelse av begge foreldrene. I dag er det kjent at mutasjoner i minst 15 gener kan forårsake medfødt hyperinsulinisme, og majoriteten av mutasjonene er recessive (se tabell 1 på tidsskriftet.no) (4, 6). Mutasjonene medfører endret funksjon av korresponderende proteinprodukter i betacellene og kan klassifiseres som forstyrrelser av ionekanaler, metabolske enzymer eller transkripsjonsfaktorer, hvor førstnevnte ofte er mest alvorlig (figur 1). En stor finsk kohortstudie på pasienter med medfødt hyperinsulinisme viser imidlertid at omkring 30 % av pasientene har ukjent genetisk årsak (12). Ved uavklart alvorlig hypoglykemi eller syndromtrekk anbefales en koptallsanalyse i tillegg.

**Tabell 1**

Oversikt over de viktigste genene som kan forårsake medfødt hyperinsulinisme når de er mutert (4, 6).

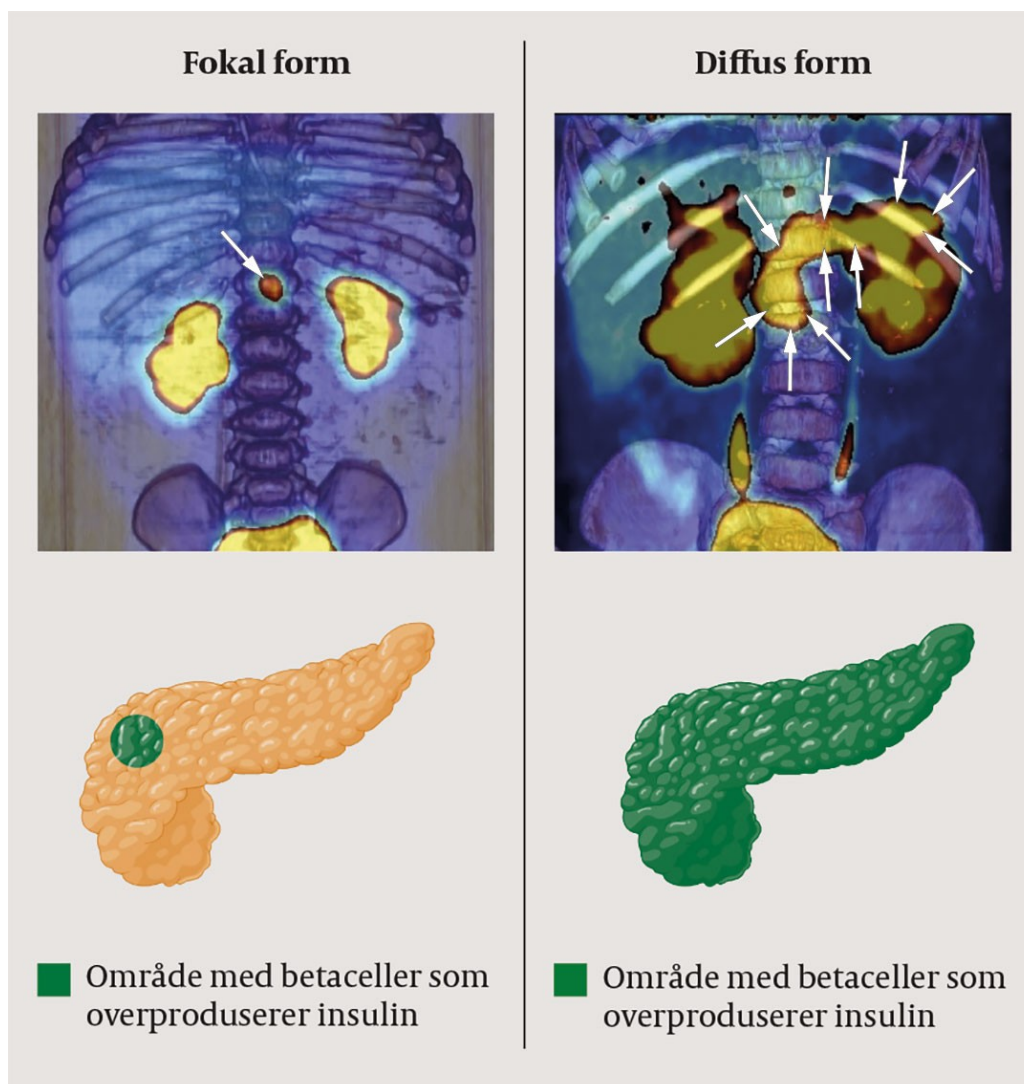
Affisert prosess i betacellene	Gen	Protein	Virkningsmekanisme
Transport av ioner over plasmamembranen	<i>ABCC8</i>	Sulfonylureareseptor 1 (SUR1)	SUR1 og Kir6.2 er subenheter i betacellenes ATP-avhengige kaliumkanal. Inaktiverende mutasjoner fører til at kanalen lukkes, membranen depolariseres og kalsium strømmer inn i cellen. Dermed skilles insulin ut ved lavt energinivå i cellene.
	<i>KCNJ11</i>	Innoverrettet kaliumkanal 6.2 (Kir6.2)	
Enzymatisk reaksjon i cellemetabolismen	<i>GLUD1</i>	Glutamat-dehydrogenase (GDH)	GDH katalyserer konversjon av glutamat til $\alpha$ -ketoglutarat, som kan brukes til energiproduksjon i sitronsyresyklusen. Mutasjon fører til overaktivt GDH. Energinivået i betacellene blir for høyt og for mye insulin skilles ut.
	<i>HADH</i>	Kortkjedet 3-hydroksyacyl-CoA-dehydrogenase (SCHAD)	SCHAD-proteinet hemmer aktiviteten til GDH. Mutasjon fører til at SCHAD ødelegges og dermed indirekte til overaktivt GDH.
	<i>GCK</i>	Glukokinase (GK)	GK fosforylerer glukose etter opptak i cellene og aktiverer energiproduksjon. Mutasjonene fører til overaktivt GK. Dermed blir energinivået i betacellene for høyt og for mye insulin skilles ut.

Affisert prosess i betacellene	Gen	Protein	Virkningsmekanisme
	<i>HK1</i>	Heksokinase 1 (HK1)	HK1 fosforylerer glukose etter opptak i cellen. Proteinet virker ved lave glukosenivåer og skal være avskrudd i betacellene. Mutasjon gjør at HK1 forblir påskrudd, og dette gir insulinutskilling ved lave glukosenivåer.
Modning og differensiering av cellene	<i>HNF1A</i>	Hepatocyttnukleærfaktor 1α (HNF-1α)	HNF-1α og HNF-4α er transkripsjonsfaktorer som er viktige for å gi betacellene rett identitet og dermed rette egenskaper. Mutasjon fører til at HNF-1α/HNF-4α blir endret. Dette forstyrrer indirekte betacellenes utskilling av insulin.
	<i>HNF4A</i>	Hepatocyttnukleærfaktor 4α (HNF-4α)	



**Figur 1** Betacelle. Figuren viser glukose- og aminosyreindusert insulinsekresjon og de vanligste genene som forårsaker medfødt hyperinsulinisme (6). Betacellen tar opp glukose og aminosyrer, som inngår i TCA-syklusen. Dette øker ATP/ADP-ratio i cytoplasma, noe som igjen lukker K<sub>ATP</sub>-kanalen og depolariserer plasmamembranen. Resultatet er at kalsium strømmer inn i cellen, insulingranula fusjonerer med plasmamembranen, og insulin skilles ut til blodet.

Histologisk kan alle betacellene i pankreas (diffus form) eller et avgrenset område med betaceller (fokal form) være affisert, avhengig av genotypen (figur 2 (13)) (14). Undersøkelser med  $^{18}\text{F}$ -DOPA-positronemisjonstomografi (PET) anvendes for å skille mellom diffus og fokal affeksjon av betacellene (15). PET-resultatet er avgjørende for valg av behandling (4).



**Figur**  $^{218}\text{F}$ -DOPA-PET-skanning av diffus og fokal form for medfødt hyperinsulinisme. Ved fokal form (venstre) er bare deler av pankreas affisert og kan kureres ved kirurgisk reseksjon av den fokale lesjonen. Fokal form forårsakes av en paternelt nedarvet, recessiv *ABCC8*- eller *KCNJ11*-mutasjon i kombinasjon med et somatisk tap av en kromosomregion på det maternelle allelet i et avgrenset område i pankreas. Dersom hele pankreas overproduserer insulin, foreligger diffus form (høyre). De to øvre panelene er reproduisert fra Haldorsen og medarbeidere (13), etter tillatelse fra Springer Nature (opphavsrett: Pål Rasmus Njølstad).

## Behandling

Alvorlighetsgraden av medfødt hyperinsulinisme varierer betydelig. Behandlingens overordnede mål er å unngå alvorlig hypoglykemi, oppnå nær normale blodsukkerverdier og forebygge utvikling av overvekt og

spiseforstyrrelser. For risikobarn er behandlingsmålet å holde blodglukose  $\geq 2,6$  mmol/L ved alder mindre enn 48 timer og  $\geq 3,0$  mmol/L ved alder mer enn 48 timer (2).

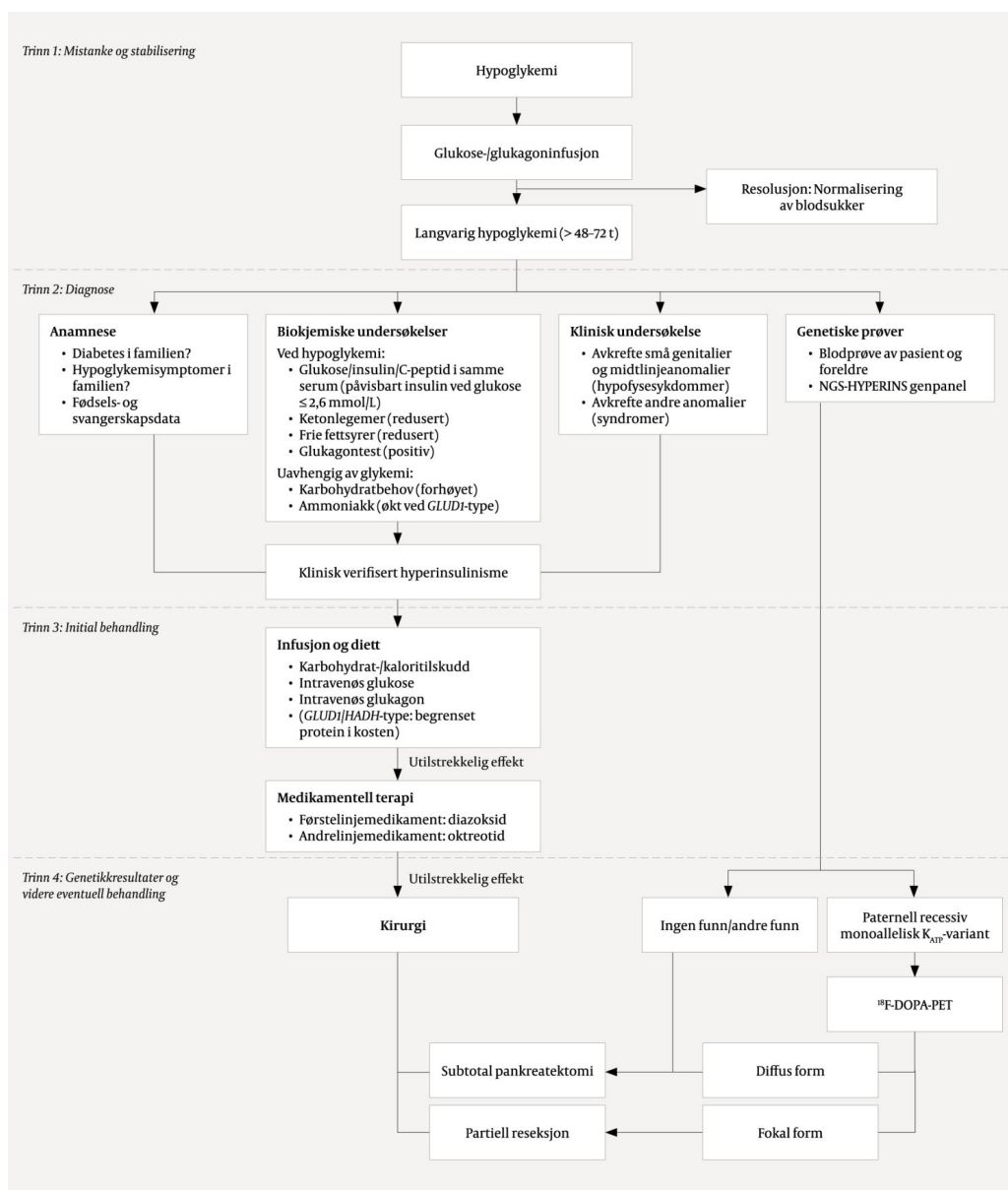
### **Akutt behandling**

Målet med akutt behandling er å stabilisere plutselig inntreffende hypoglykemi. Dette gjøres hjemme etter opplæring eller på sykehus ved å tilføre karbohydrater, eksempelvis i form av melk, glukosegel, tabletter eller mat med karbohydrattilskudd. Dersom barnet ikke klarer å ta til seg nødvendig mengde, må karbohydratene gis gjennom sonde eller på sykehus via intravenøs tilgang. Det kan kreve høye doser glukose for å stabilisere til normoglykemi (opptil 25 mg/kg/min kontinuerlig intravenøs glukoseinfusjon) (16). Man må unngå å gi glukose i repeterende boluser, da dette kan trigge insulinsekresjon og forverre situasjonen (16).

I tilfeller der karbohydrattilskudd er utilstrekkelig for å stabilisere blodsukkeret, kan det gis glukagon. Glukagon aktiverer glukoneogenese, glykogenolyse og lipolyse, og medfører umiddelbar økning av blodglukose. På sykehus kan glukagon gis som infusjon (5–20  $\mu\text{g/kg/t}$ ) samtidig med glukose i lavere doser (2). Pårørende kan få resept på subkutane/intramuskulære glukagoninjeksjoner (0,5–1 mg) til bruk ved hypoglykemi utenfor sykehus. Ved dårlig respons bør de oppsøke hjelp. Man må unngå doser over 1 mg, da dette paradoksalt kan øke insulinnivået (4). Et alternativ til barn over to år er glukagon i form av spray nasalt.

Episoder med hypoglykemi må også forebygges over tid. Det er tre former for behandling: diett, medikamentell terapi og kirurgi (se figur 3 på tidsskriftet.no) (6). Generelt er diett å foretrekke fremfor medikamentell terapi, og medikamentell terapi fremfor kirurgi. Unntaket er den fokale formen, der kirurgi har kurativt mål (figur 2) (17).





**Figur 3** Utrednings- og behandlingsalgoritme for pasienter med medfødt hyperinsulinisme fra Nasjonal behandlingstjeneste for diagnostikk og behandling av medfødt hyperinsulinisme.

## Diett

Ernæring er sentralt for behandling av medfødt hyperinsulinisme. Det gjelder å finne en balanse hvor pasienten har normal vektutvikling. For pasienter med mild sykdom kan det være tilstrekkelig med hyppige karbohydratrike måltider (hver 2.–3. time), eventuelt med tilskudd av langsomme karbohydrater. Gastrostomi er indisert hos barn som trenger stor tilførsel av karbohydrater og som blir mette og kvalme av den nødvendige mengden peroral ernæring (3, 16). Gastrostomien er også nyttig ved akutt inntreffende hypoglykemi. Dersom genetikprøver avdekker en defekt i genene *GLUD1* eller *HADH*, kan det bli aktuelt å begrense proteiner i kostholdet, da disse pasientene er ekstra følsomme for proteinutløst insulinsekresjon (4).

## Medikamentell terapi

Førstelinjemedikamentet ved behandling av medfødt hyperinsulinisme er diazoksid, en  $K_{ATP}$ -kanalagonist.  $K_{ATP}$ -kanalen kodes av genene *ABCC8* og *KCNJ11* og lukker seg ved økt energinivå i betacellen. Dette resulterer i depolarisering av cellens plasmamembran og leder til slutt til insulinsekresjon. Diazoksid har imidlertid dårlig effekt på pasienter med mutasjoner i genene som koder for  $K_{ATP}$ -kanalen, som utgjør 30–50 % av pasientene (4, 12, 18). Initialt gis 5–10 mg/kg/dag fordelt på tre perorale doser. Dosen kan økes til maksimalt 15–20 mg/kg/dag. Medikamentet kan gi væskeretensjon og må tas sammen med et diuretikum (hydroklortiazid).

Ved langtidsbehandling minsker den antidiuretiske effekten av diazoksid, og diuretika kan etter hvert seponeres. Andre bivirkninger er økt kroppsbe håring, dårlig appetitt, beinmargssuppresjon og i sjeldne tilfeller pulmonal hypertensjon eller hjertesvikt (4, 16). Det anbefales derfor ekkokardiografi før pasienten settes på diazoksid. Normale funn utelukker imidlertid ikke debut med potensielt alvorlige bivirkninger.

Oktreotid er en korttidsvirkende somatostatinanalog som brukes på pasienter hvor diett og diazoksid ikke er tilstrekkelig for å kontrollere hypoglykemien (19). Oktreotid gis subkutant med startdose på 15 µg/kg/dag fordelt på tre doser. Dosen kan økes til maksimalt 30 µg/kg/dag (16). Takyfylaksi, veksthemming, nekrotiserende enterokolitt og gallestein er sjeldne, men rapporterte bivirkninger (20). Når barn passerer to års alder, er det vanlig å gå over til en langtidsvirkende somatostatinanalog (lanreotid), som kan gis subkutant hver sjettede uke.

Sirolimus og exendin-(9 - 39) er nye og potensielt fremtidige medikamentelle alternativer. Sirolimus hemmer mTOR-signalveien, som er viktig for betacellevekst, og reduserer dermed insulinsekresjonen (21). Ulempen er bekymringer rundt langvarig eksposisjon (22). Exendin-(9 - 39) er en GLP-1-reseptorantagonist (23).

## Kirurgi

Dersom PET-skanning av pankreas indikerer fokal form, utredes pasienten med tanke på kirurgisk reseksjon av den affiserte lesjonen (partiell reseksjon).

Partiell reseksjon av pasienter med fokal form er kurativt. Subtotal pankreatektomi kan utføres på pasienter med diffus form og innebærer å fjerne 95–98 % av pankreas (6). Dessverre får alle pasienter med slik operasjon diabetes i løpet av livet, og mange får eksokrin pankreasinsuffisiens i tillegg (4, 24). Det er derfor sjelden man velger subtotal pankreatektomi.

---

## Oppfølging

Initial utredning og igangsetting av behandling skjer oftest på nyfødtavdelingen ved nærmeste sykehus. Pasienter med sykdomsdebut etter barselopp hold skal oppsøke nødetat eller legevakt ved alvorlige symptomer på hypoglykemi. De

blir da henvist eller lagt inn på nærmeste barneavdeling. Ved verifisert hyperinsulinisme skal pasienter henvises til Haukeland universitetssjukehus for optimalisering av behandling, eventuelt også PET-skanning eller videre etiologisk utredning. Det anbefales åpen retur for nydiagnostiserte pasienter og lav terskel for kontakt med sykehus eller legevakt ved hypoglykemi som ikke opphører etter karbohydrattilskudd og glukagoninjeksjon fra pårørende.

Barn med medfødt hyperinsulinisme skal følges med regelmessig kontrolltimer av spesialister på lokalsykehus i samarbeid med Haukeland universitetssjukehus. Etter hvert vil mange pasienter bli bedre uten behov for medikamentell behandling, mens noen dessverre får diabetes etter en del år (25). Ved oppfølging monitoreres effekten av behandling på blodsukkeret med hensyn til svingninger og hyppighet av hypoglykemiepisoder. Eventuelle bivirkninger overvåkes og behandles. Primærhelsetjenesten vil måtte tenke spesielt på komplikasjoner hos disse barna når de får infeksjoner. Gastroenteritter kan indusere alvorlig hypoglykemi som ofte nødvendiggjør sykehusinnleggelse, i alle fall de første gangene dette skjer. Andre interkurrente infeksjoner og fysisk stress vil kunne føre til høyere blodsukker. Opplæring av foreldre og lokalt behandlingsteam er derfor viktig for kontroll av blodsukkeret.

---

## Oppsummering

Medfødt hyperinsulinisme er en sjelden og alvorlig monogen sykdom som ofte debuterer kort tid etter fødsel. Det anbefales tidlig kontakt med nasjonal behandlingstjeneste ved Haukeland universitetssjukehus for å diskutere diagnostikk og behandling.

---

*Artikkelen er fagfellevurdert.*

---

## REFERENCES

1. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y et al. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 786–92. [PubMed][CrossRef]
2. Norsk barnelegeforening. Nyfødteveileder. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/nyfodtmedisin-veiledende-prosedyrer-fra-norsk-barnelegeforening> Lest 17.10.2023.
3. Banerjee I, Raskin J, Arnoux JB et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 61. [PubMed][CrossRef]
4. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 35: 279–96. [PubMed][CrossRef]

5. Hopkins JJ, Childs AJ, Houghton JAL et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia Diagnosed in Childhood Can Be Monogenic. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 680–7. [PubMed][CrossRef]
6. Krawczyk S, Urbanska K, Biel N et al. Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia-A Review and Case Presentation. *J Clin Med* 2022; 11: 6020. [PubMed][CrossRef]
7. Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1013874. [PubMed][CrossRef]
8. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21: 577–97. [PubMed][CrossRef]
9. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015; 167: 238–45. [PubMed][CrossRef]
10. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G et al. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 634305. [PubMed][CrossRef]
11. Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P et al. Hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 731–5. [PubMed][CrossRef]
12. Männistö JME, Maria M, Raivo J et al. Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz271. [PubMed][CrossRef]
13. Haldorsen IS, Ræder H, Vesterhus M et al. The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 148–59. [PubMed][CrossRef]
14. Lord K, Dzata E, Snider KE et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1786–9. [PubMed][CrossRef]
15. Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006; 55: 13–8. [PubMed][CrossRef]
16. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9 (Suppl 2): 69–87. [PubMed]

17. Männistö JME, Jääskeläinen J, Otonkoski T et al. Long-Term Outcome and Treatment in Persistent and Transient Congenital Hyperinsulinism: A Finnish Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1542–51. [PubMed][CrossRef]
18. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 557–64. [PubMed][CrossRef]
19. Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S et al. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. *Endocr J* 2017; 64: 867–80. [PubMed][CrossRef]
20. Martino M, Sartorelli J, Gragnaniello V et al. Congenital hyperinsulinism in clinical practice: From biochemical pathophysiology to new monitoring techniques. *Front Pediatr* 2022; 10: 901338. [PubMed][CrossRef]
21. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1131–7. [PubMed][CrossRef]
22. Banerjee I, De Leon D, Dunne MJ. Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 70. [PubMed][CrossRef]
23. Calabria AC, Li C, Gallagher PR et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel. *Diabetes* 2012; 61: 2585–91. [PubMed][CrossRef]
24. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 2014; 9: e98054. [PubMed][CrossRef]
25. Clemente M, Cobo P, Antolín M et al. Genetics and natural history of non-pancreatectomised patients with congenital hyperinsulinism due to variants in *ABCC8*. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: e1316–28. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 11. desember 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0425

Mottatt 16.6.2023, første revisjon innsendt 8.9.2023, godkjent 24.10.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 19. februar 2024.