

ASPECTE TERAPEUTICE MODERNE ÎN DOUĂ CAZURI DE HIPERINSULINISM CONGENITAL

Dr. Cristian Minulescu^{1,2}, Dr. Dana Spirea^{3,4}

¹ *Dr. Cristian Minulescu PFA, MedLife, București, România*

² *Société Francaise pour l'Etude des Maladies Hérititaires du Métabolisme, France*

³ *Spitalul Clinic pentru Copii Brașov, România*

⁴ *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

REZUMAT

În articolul de față vom prezenta aspectele terapeutice și clinice regăsite în cazul a doi pacienți de vârstă pediatrică diagnosticați cu hiperinsulinism congenital. Astfel, dorim să arătăm principiile terapeutice moderne folosite în tratarea acestor pacienți. Este important de reținut că hiperinsulinismul congenital este singura boală congenitală de metabolism curabilă, terapia chirurgicală nemaifiind indicată astăzi decât în cazuri izolate.

De aceea, este important ca diagnosticul să fie pus rapid, întrucât hipoglicemiile din această boală sunt severe. De asemenea, hiperinsulinismul congenital blochează cetogeneza, astfel că nici creierul și nici miocardul nu mai pot folosi corpii cetonici ca substrat energetic alternativ în cazul unei hipoglicemii, riscul apariției leziunilor cerebrale sau a stopului cardiac fiind foarte mare în această boală.

Cuvinte cheie: hipoglicemie hipocetotică, boală curabilă, diazoxid

INTRODUCERE

Pancreasul este un organ cu rol atât exocrin, cât și endocrin. Cel mai important hormon secretat de acesta este insulina. Rolurile acestuia sunt multiple, dar cel mai important este acela de a scădea nivelul glicemiei (1). Această capacitate de tamponare a glucozei este însă limitată, pancreasul având capacitatea de a secreta insulină suficientă pentru a tampona un debit de glucoză de maximum 10 mg/kg/min, o cantitate mai mare de glucoză depășind capacitatea acestuia de a secreta insulină și provocând hiperglicemie.

Un alt rol al insulinei este cel anabolizant, favorizând sinteza proteică (2). Acest rol este unul extrem de important în cazul pacienților cu boli congenitale de metabolism atât pentru terapia acestor boli, cât și pentru înțelegerea fiziopatologiei acestora.

Scăderea producției de insulină duce la diabet zaharat, iar creșterea acestei producții determină o tulburare numită hiperinsulinism congenital. Aceasta are trei forme principale, una focală, una difuză și alta numită sindromică (3).

Forma cel mai des întâlnită este cea focală, în această situație existând o hiperproliferație izolată a celulelor pancreatice, ceea ce duce la apariția unui insulinom.

În forma difuză, această hiperproliferație cuprinde întregul pancreas, iar în cea sindromică hiperinsulinismul apare în contextul unui sindrom genetic, care are și alte manifestări pe lângă anomalia pancreatică (4).

METODĂ

În lucrarea de față vom prezenta cazurile a doi pacienți diagnosticați și tratați de către autori pentru hiperinsulinism congenital. Diagnosticul a fost stabilit prin calcularea debitului de glucoză necesar controlării hipoglicemiei și prin testul la glucagon. Rolul testării genetice rămâne mic în această patologie, dar testări genice au fost efectuate la ambii pacienți.

PREZENTAREA CAZURILOR

Cazul 1

Este cel al unui sugar de 5 luni, de sex feminin, care s-a născut din părinți consanguini de grad mare. Începând cu vârsta de 2-3 zile, prezintă o stare generală alterată și tremor fin al extremităților membrelor inferioare, în contextul unei glicemii de 27 mg/dl. Astfel, se inițiază terapie cu glucoză iv în ritm de 6 mg/kg/min, crescută progresiv la 8 mg/kg/min. Se interpretează ca sepsis neonatal și se inițiază antibioterapie empirică cu supravegherea glicemiilor. Sub acest tratament, prezintă crize tonico-clonice generalizate în prezența unei glicemii de 4 mg/dl.

În spitalul Brașov, pacienta este spitalizată pe o perioadă de 3 zile, timp în care nu repetă manifestările neurologice, însă starea generală se menține mediocră, cu glicemii cu valori între 24 și 50 mg/dl care au necesitat ritm continuu de glucoză 9-11 mg/kg/min. Au fost excluse hipoglicemia tranzitorie asociată diabetului gestațional și sepsisul neonatal.

Pe parcursul acestei spitalizări, se continuă investigațiile de laborator cu reevaluare profil septic, care evidențiază *Klebsiella pn.* în secreția ombilicală și astfel se inițiază tratament conform antibiogrammei. Persistă hipoglicemia în ciuda tratamentului, motiv pentru care se suplimentează alimentația cu glucoză pulvis la fiecare biberon și bolusuri repetate de glucoză 10% iv. Întrucât celelalte cauze de hipoglicemie severă a nou-născutului au fost eliminate, se ia în considerare o afecțiune endocrinologică pentru care se recoltează ACTH, cortizol seric, STH, hormoni tiroidieni, insulină și peptidul C, toate cu valori normale. De asemenea, explorările imagistice efectuate (ecografie abdominală și transfontanelară) au fost normale. La investigațiile serologice, se evidențiază hiperamoniemie și acid lactic peste valorile normale, asociată unui discret sindrom de hepatocitoliză. Ținând cont de aceste modificări, se ridică suspiciunea unei boli de stocare a glicogenului, hepatomegalia putând lipsi la vârsta neonatală. Se recoltează probe genetice pentru confirmarea acestui diagnostic și se externează cu recomandări de suplimentare a aportului oral de glucoză prin adăugare la fiecare biberon de Polycal (maltodextrină) și Kreon la fiecare masă, iar pentru corectarea eventualelor hipoglicemii se va administra glucoză 10% oral.

Panelul genetic care testează cele 23 gene cunoscute ce pot determina apariția glicogenozei are rezultat negativ pentru fiecare genă. Hipoglicemiile au persistat, iar pentru asigurarea normoglicemiei s-a folosit un debit de glucoză de peste 10 mg/kg/min. În acest moment, se ridică suspiciunea de hiperinsulinism

congenital și se efectuează un test cu glucagon, care a fost pozitiv. Un tratament inițial cu octreotid a fost început. Sub acesta, s-a obținut o ameliorare a glicemiilor, dar nu o normalizare a lor. Din acest motiv, a fost necesar ca laptele pe care îl primea pacienta să fie îmbogățit nu doar cu dextrinmaltoză, ci și cu glucoză, pentru a se asigura un aport crescut de glucoză. Întrucât sugarul nu se alimenta corespunzător, s-a folosit un gavaj continuu inițial, apoi discontinuu. Ulterior, s-au folosit o pompă de nutriție și un buton de gastrostomie. Pacienta a fost externată cu acest tratament. O testare genetică a fost realizată folosindu-se un panel ce cuprindea toate genele cunoscute până în acest moment ca fiind implicate în patogenia hiperinsulinismului, acestea fiind secvențiate prin tehnica NGS. Rezultatul a fost însă negativ.

După câteva luni, păstrarea glicemiilor corecte a devenit din ce în ce mai dificilă, iar debitul de glucoză a trebuit crescut și mai mult. În această situație, s-a înlocuit octreotidul cu diazoxid, ceea ce a dus la o normalizare a rapidă a profilului glicemic. Nutriția orală a fost reluată la scurt timp, ceea ce a permis suprimarea gastrostomei. Rare hipoglicemii au mai fost înregistrate în lunile următoare, dar au dispărut ulterior.

Cazul 2

Este cel al unei fete de trei ani care a avut mai multe episoade de hipoglicemie. Pacienta s-a născut prematur la 34 de săptămâni, adaptare postnatală fiind dificilă. Hipoglicemiile s-au manifestat încă din perioada neonatală, necesitând o terapie cu glucoză cu debit de 16 mg/kg/min pentru controlul acestora. Nu se fac însă alte investigații pentru a se stabili etiologia acestora. Pe parcursul primului an de viață, persistă hipoglicemiile, care duc la convulsii tonico-clonice generalizate. La vârsta de 9 luni, este internată pentru convulsii în context hipoglicemic, aceste internări repetându-se din două în două luni. La vârsta de doi ani, se decelează ecografic un rinichi stâng mai mare decât cel drept, o hipertrofie a jumătății stângi a limbii și un perimetru al membrului superior stâng mai mare decât al celui drept. Se ridică suspiciunea unui sindrom Beckwith-Wiedemann, dar nu sunt efectuate teste genetice și nu este confirmat diagnosticul. La această vârstă însă, fetița dezvoltă o tumoră de uracă, pentru care necesită cură chirurgicală.

Diagnosticul de hiperinsulinism congenital a fost stabilit la vârsta de trei ani. Suspiciunea a fost ridicată pornind de la debitul de glucoză de peste 10 mg/kg/min necesar controlului hipoglicemiilor în perioada neonatală. Pentru confirmarea diagnosticului, am efectuat un test la glucagon, care a fost pozitiv. Clinic,

pacienta prezenta strabism convergent și hipertrofia jumătății stângi a limbii, constipație cronică și incontinență. Nu existau semne clare de suferință neurologică.

Terapia a constat în îmbogățirea alimentației cu fibre și amidon de porumb de tip Maizena, ceea ce a dus la dispariția constipației și a hipoglicemiilor. De asemenea, s-a administrat diazoxid în doză de 10 mg/kg/zi. Inițial, pacientul l-a tolerat prost, având dureri abdominale și vărsături, ulterior dezvoltând toleranță pentru medicament. Sub această terapie, glicemiile au fost superioare valorii de 100 mg/dl, ceea ce a permis oprirea amidonului de porumb.

O secvențiere prin tehnica NGS a genei CDKN1C a fost realizată, rezultatul fiind unul negativ. Restul anomaliilor genetice implicate în patogenia sindromului Beckwith-Wiedmann nu au putut fi căutate. Având în vedere însă dismorfismele copilului, rămâne totuși suspiciunea unui hiperinsulinism sindromic, posibil Beckwith-Wiedmann.

De asemenea, un test de toleranță orală la glucoză a fost efectuat, acesta nedecelând anomalii de cinetică în secreția de insulină (vezi tabelul 1).

TABEL 1. Rezultatele testului de toleranță orală la glucoză

Moment	Valoarea glicemiei
T0	50 mg/dl
T1h	171 mg/dl
T2h	89 mg/dl

O investigație IRM cu substanță de contrast efectuată identifică o formațiune nodulară localizată la nivelul cozii pancreasului, fără priza substanței de contrast, și o dilatare a colonului.

DISCUȚII

Hiperinsulinismul (HI) congenital este cea mai frecventă cauză de hipoglicemie în practica pediatrică, dacă nu luăm în discuție hipoglicemia funcțională.

Deși tabloul clinic este impresionant și, uneori poate avea aspecte dramatice, prognosticul bolii pe termen lung este unul bun, forma farmacologică fiind singura boală congenitală de metabolism curabilă.

Terapia acestei boli a cunoscut progrese deosebite în ultimii ani, existând în momentul acesta trei preparate farmaceutice ce pot fi folosite.

Există mai multe forme de hiperinsulinism, fiecare dintre ele având anumite particularități în ceea ce privește tratamentul, dar și prognosticul (5,6).

O discuție specială, în viziunea autorilor acestui articol, o merită testarea genetică în această boală. Deși au fost descrise mai multe gene implicate în patogenia hiperinsulinismului congenital, la 50% dintre

acești pacienți nu se descoperă o mutație în momentul testării. Acest fapt face foarte puțin utilă testarea genetică pentru stabilirea diagnosticului de hiperinsulinism congenital. Mult mai util rămâne testul la glucacon pentru diagnosticarea acestor pacienți. De asemenea, foarte utilă pentru recunoașterea rapidă a acestei boli este calcularea debitului de glucoză necesar controlării hipoglicemiilor. Dacă acest debit depășește 10 mg/kg/min, diagnosticul este sigur, nemaifiind necesare alte teste.

De asemenea, trebuie menționat faptul că determinarea insulinemiei nu are utilitate diagnostică reală în această boală. Această dozare se face într-o venă periferică, unde nivelul insulinemiei poate fi fals normal, așadar, un nivel normal al insulinemiei nu exclude diagnosticul de hiperinsulinism.

Un tip particular de HI este cel sindromic. În aceste situații, hipoglicemia hiperinsulinemică este asociată altor manifestări legate de sindromul respectiv, ceea ce face ca tratamentul să fie mai complicat, iar abordarea devine multidisciplinară.

Prognosticul în această situație este mult influențat de particularitățile sindromului respectiv.

Terapia acestei boli are două componente mari, una medicamentoasă și alta chirurgicală.

Terapia medicamentoasă

În prezent, terapia medicamentoasă este de primă intenție, având în vedere că sub acțiunea medicamentelor recomandate pancreasul își recapătă în timp funcția normală.

Există mai multe medicamente care se pot folosi, acestea putând fi clasificate, în viziunea autorilor acestui articol, în trei grupe mari; cele a căror eficiență nu poate fi contestată, cele care uneori s-au dovedit eficiente, dar trebuie folosite cu prudență, și cele experimentale.

În categoria celor cu eficiență certă, introducem diazoxidul, octreotidul și lanreotidul. Diazoxidul este considerat ca medicament de primă linie, el fiind foarte util atât în terapia formelor focale, cât și în formele difuze. Totuși, există forme rezistente care nu pot fi tratate cu acest medicament (6). Sunt citate ca efecte adverse hipertricoza, retenția de fluide, trombocitopenia, neutropenia și hiperuricemia, aceste lucruri indicând faptul că o urmărire atentă a pacienților aflați sub diazoxid este obligatorie (7).

Octreotidul este un medicament cu eficiență dovedită, dar are câteva dezavantaje care îl fac mai puțin utilizat decât diazoxidul. Primul este calea de administrare, aceasta fiind exclusiv injectabilă, ceea ce scade complianța terapeutică a copiilor. Al doilea este reprezentat de efectele adverse, el putând provoca liti-

ază biliară și enterocolită necrozantă. Un aspect interesant al acestui medicament este faptul că poate induce tahifilaxie, adică pierderea bruscă a eficacității. Mecanismul nu se cunoaște (8).

În unele cazuri atent selectate, putem folosi nifedipina sau glucagonul. În cazul alegerii nifedipinei, totuși, este utilă efectuarea testării genetice, întrucât ea s-a dovedit eficientă în mutațiile genei *ABCC8*, dar nu și în alte forme. Răspunsul la nifedipină este rar în această boală și studii suplimentare sunt necesare pentru a stabili locul său în terapia HI congenital (9).

Glucagonul a fost mult timp folosit în tratamentul hiperinsulinismului congenital, în special în timpul fazei acute și pentru combaterea hipoglicemiei. Astăzi, s-a observat că acesta dă însă fenomene de rebound, ceea ce a redus foarte mult utilizarea lui. În cazuri de urgență majoră însă (comă), mai ales când administrarea intrarectală nu este posibilă, el se poate folosi. De asemenea, sunt descrise efecte adverse redutabile în cazul folosirii acestuia, mai ales în cazul unei utilizări îndelungate sau al dozelor mari. Un astfel de efect este apariția unui eritem necrotic migrator. Deși rar, acesta poate fi extrem de greu de corectat și se recomandă o urmărire atentă a pacientului. O reală preocupare este, de asemenea, creșterea riscului de tromboză în cazul tratamentului cronic cu glucagon. Deși mecanismul nu este clar, sunt centre care recomandă adăugarea de heparină cu greutate moleculară mică atunci când se alege folosirea glucagonului ca tratament de durată (10).

Pentru combaterea hipoglicemiei, preferăm să folosim glucoză 33% administrată intrarectal (1 ml/kgc). Pentru tratamentul fazei acute, se va folosi glucoză în debit de 16-17 mg/kg/min la nou-născut și 12-13 mg/kg/min la sugar.

Două medicamente experimentale rețin atenția, exendin și sirolimus. Acesta din urmă însă este un imunosupresor și se recomandă prudență (8).

O altă terapie încercată a mai fost dieta cetogenă. Eficiența ei este discutabilă și sunt foarte puține cazuri raportate de HI congenital care au răspuns la această terapie (11).

Terapia chirurgicală

Intervenția chirurgicală se adresează în special formelor focale. În formele difuze, se poate interveni chirurgical doar în cazul lipsei de răspuns la terapia medicamentoasă sau dietetică. Pentru a se stabili forma histopatologică, este necesară efectuarea unei investigații de tip PET-CT, celelalte tehnici imagistice nefiind indicate de rutină. Din păcate, această investigație nu este posibilă în România din cauza unor probleme birocratice, programul național de PET-CT ne-

decontând această investigație decât pentru pacienții cu afecțiuni oncologice și nu și pentru bolnavii cu hiperinsulinism congenital.

Mai multe tehnici chirurgicale sunt folosite în terapia acestor pacienți în funcție de forma histopatologică (focală, difuză, atipică) (12).

În forma focală, se recomandă o intervenție limitată strict la tumoră, aceasta făcându-se sub ghidaj PET-CT. Se încearcă astfel să se conserve cât mai mult țesut pancreatic pentru a se evita un diabet secundar. În cazul formelor focale profunde însă, este posibil ca această tehnică să nu fie posibilă, fiind necesară o rezecție extinsă de țesut pancreatic.

În cazul formelor difuze, rezecția pancreatică focală nu mai este posibilă, fiind necesară o pancreatectomie totală, ceea ce va duce la un diabet secundar.

În cazul formelor atipice, nu există o tehnică standard, chirurgul trebuind să își adapteze intervenția în funcție de particularitățile cazului în așa fel încât să poată salva cât mai mult țesut pancreatic.

Într-un studiu publicat de o echipă de la spitalul de copii din Philadelphia (13), dintr-un total de 500 de pacienți, 261 au avut forme focale, dintre care 15 au fost insulinoame izolate și doar 202 forme difuze, iar 37 au fost forme atipice. Dintre pacienții cu forme focale, 97% s-au vindecat complet după operație și doar 1 pacient suferă de diabet secundar. În cazul pacienților cu forme difuze însă, dintr-un total de 202 pacienți operați, 47% au dezvoltat un diabet secundar. În cazul formelor atipice și al insulinoamelor, rezultatele au fost, de asemenea, mulțumitoare, rata de vindecare fiind de > 95%.

Un alt studiu publicat de un colectiv francez a arătat o rată de apariție a diabetului secundar de 0% după intervenția chirurgicală pentru formele focale, dar de 95% în cazul formelor difuze (14).

O statistică publicată de un grup din Londra a arătat o incidență a diabetului de 96% după intervenția pentru formele difuze (15).

Aceste statistici indică clar importanța terapiei medicamentoase și descoperirea de noi molecule, în special pentru formele difuze. Testarea răspunsului la diazoxid și octreotid este obligatorie în toate formele de HI înainte de a se recurge la terapia chirurgicală.

Rezultate încurajatoare în acest sens s-au obținut în cazul unei molecule numite exendin. Aceasta este un antagonist al receptorilor pentru GLP-1 (glucagon-like-protein 1), care poate fi folosit pentru cazurile de HI datorat blocării activității canalelor de potasiu ATP-dependente. Eficiența acestei molecule a fost evaluată în cadrul unui studiu dublu-orb randomizat placebo controlat efectuat de un colectiv din SUA (16). S-a folosit un lot de 9 pacienți cu mutații în gena *ABCC8* și s-a remarcat că sub tratament cu exendin

au dispărut complet hipoglicemiile la toți acești pacienți. Aceste rezultate sunt foarte încurajatoare, mai ales că mutațiile în gena ABCC8 induc de multe ori rezistență la diazoxid, iar octreotidul poate produce la nou-născut enterocolită necrozantă (17).

Având în vedere numărul mic de pacienți, sunt necesare noi studii legate de exendin.

CONCLUZII

Hiperinsulinismul congenital rămâne până în ziua de astăzi singura boală congenitală de metabolism curabilă. Din acest motiv, stabilirea diagnosticului la timp, înaintea apariției leziunilor cerebrale secundare

hipoglicemiei, și inițierea rapidă a tratamentului corect sunt esențiale pentru păstrarea unui prognostic bun.

Intervenția chirurgicală trebuie amânată cât mai mult timp, până la evaluarea răspunsului la tratamentul medicamentos, mai ales pentru formele difuze, iar atunci când se recurge la ea este esențială efectuarea înainte de operație a unei investigații de tip PET-CT și folosirea unei echipe chirurgicale cu experiență în această patologie pentru a se putea scoate cât mai puțin țesut pancreatic normal și să se evite astfel un diabet secundar.

BIBLIOGRAFIE

- Herzog RI, Sherwin RS, Rothman DL. Insulin-induced hypoglycemia and its effect on the brain: Unraveling metabolism by in vivo nuclear magnetic resonance. *Diabetes*. 2011;60(7):1856-8.
- Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Oct;291(4):E745-54.
- de Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. Déficit de l'oxydation des acides gras. In *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Paris: Springer, 2013, p. 307.
- Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:63.
- Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):69-87.
- Henquin JC, Nenquin M, Sempoux C, Guiot Y, Bellanné-Chantelot C, Otonkoski T, de Lonlay P, Nihoul-Fékété C, Rahier J. In vitro insulin secretion by pancreatic tissue from infants with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism deviates from model predictions. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3932-42.
- Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4365-4372.
- Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9-21.
- Khawash P, Hussain K, Flanagan SE, Chatterjee S, Basak D. Nifedipine in Congenital Hyperinsulinism - A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(2):151-4.
- Worth C, Yau D, Salomon Estebanez M, O'Shea E, Cosgrove K, Dunne M, Banerjee I. Complexities in the medical management of hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism. *Clinical Endocrinology* 2020;92(5):387-395.
- Maiorana A, Manganozzi L, Barbetti F, Bernabei S, Gallo G, Cusmai R, Caviglia S, Dionisi-Vici C. Ketogenic diet in a patient with congenital hyperinsulinism: A novel approach to prevent brain damage. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015;10(1):120.
- Barthlen W, Mohnike W, Mohnike K. Techniques in pediatric surgery: Congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(4):304-10.
- Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, Stanley CA. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):27-32.
- Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2012;35(2):198-203.
- Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One*. 2014;9(5):e98054.
- Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes*. 2012;61(10):2585-91.
- McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):26-31.