

## CASE REPORT

# 무긴장성 발작을 주소로 내원한 2개월 영아의 선천성 고인슐린혈증 1예

김지원, 김도현, 김승수

순천향대학교 천안병원 소아과학교실

## A Case of 2-Month-Old Infant with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia Presenting as Atonic Seizure

Ji Won Kim, Do Hyun Kim, Seung Soo Kim

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Congenital hyperinsulinism is the most frequent cause of severe, persistent hypoglycemia in infancy and childhood. It is caused by an inappropriate insulin secretion from the pancreatic  $\beta$ -cells secondary to various genetic disorders. Recognition of this entity becomes important due to the fact that hypoglycemia is very severe and frequent and that it may lead to severe neurological damage in the infant manifesting as mental or psychomotor retardation or even a life-threatening events if not recognized and treated effectively in time. Hypoglycemias can be detected by seizures, fainting, or any other neurological symptoms in the neonatal period or later, usually within the first two years of life. Hypoglycemias must be rapidly and intensively treated to prevent severe and irreversible brain damages. Next, a treatment to prevent the recurrence of hypoglycemia must be set, which may include frequent and glucose-enriched feeding, diazoxide and octreotide. We report a case of congenital hyperinsulinemia in a 2 months old infant presenting as atonic seizure which has been treated with diazoxide.

**Keywords:** Congenital hyperinsulinism; Hypoglycemia; Seizures

### 서론

선천성 고인슐린혈증은 영아에서의 심하고 지속적인 저혈당증을 일으키는 가장 흔한 원인이다. 이는 다양한 유전학적 이상에 의해서 나타나는 췌장의 베타세포에 의한 부적절한 인슐린 분비로 저혈당의 임상증상으로 나타난다[1]. 현재까지 선천성 고인슐린혈증의 원인으로 ATP-binding cassette transporter (ABCC8), potassium inwardly-rectifying channel (KCNJ11), glucokinase (GCK), glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1) 유전자의 이상이 알려져 있다[2-5]. 하지만 이런 유전자 변이가 관찰되는 경우는 45-55% 정도로 현재까지 보고된 유전자 변이가 관찰되지 않는 경우가 있으나

치료에 대한 반응과 예후를 평가하기 위해 유전자검사의 중요성이 강조되고 있다[6].

선천성 고인슐린혈증은 심하고, 반복적인 저혈당을 일으켜 적절하게 치료받지 못한 경우 정신지체와 정신운동장애를 보일 수 있거나 심한 경우 생명을 잃을 수도 있다[7]. 저혈당증은 경련이나 실신, 혹은 다른 신경학적 증상으로 진단되며 대부분 생후 첫 2년 안에 진단된다. 저혈당증은 심한 뇌손상을 막기 위하여 즉각적으로 치료해야 하며 그 이후에도 재발을 막기 위한 치료를 준비해야 한다. 이런 치료에는 당분이 많은 음식물의 잦은 섭취나 diazoxide 혹은 octreotide 경구 복용 등을 이용한다. 이에 저자들은 무긴장 발작을 주소로 내원한 2개월 여아에서 고인슐린혈증과 저혈당을 확인하

Correspondence to: Seung Soo Kim

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-930, Korea

Tel: +82-41-570-2160, Fax: +82-41-572-4996, E-mail: equalks@schmc.ac.kr

Received: May 30, 2013 / Accepted after revision: May 9, 2014

© 2014 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

였고, ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD1 gene에서 유전적 이상을 확인하지는 못했으나, 8개월의 추적기간 diazoxide 치료에 좋은 반응을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

특이 과거력이 없던 2개월 된 여아로 생후 70일부터 수유량이 감소하였으며 생후 73일부터는 거의 먹지 못하는 모습을 보이던 중, 생후 74일인 내원 당일 보호자가 안고 있던 중 양쪽 안구가 고정되며 청색증을 동반하며 사지의 근육 긴장이 소실된 무긴장 발작을 2분가량 하여 지역의원 방문 후 대학병원을 권유받고 응급실로 내원하여 입원하였다. 응급실 도착 당시 혈당치 44 mg/dL을 보여 10% dextrose 10 mL 정맥투여 후 혈당치 306 mg/dL로 증가되어, 5% dextrose 수액으로 변경하고 normal saline 100 mL를 30분간 정맥투여 후 혈당 86 mg/dL로 확인되었다.

환아는 출생 시 체중 3.3 kg, 키 49 cm, 두위 33 cm로 만삭아로 출생하였으며 두 명의 아이 중 둘째였고, 출생 시 다른 특이 문제는 보이지 않았으며, 출생 시 시행한 대사이상선별검사에서도 이상을 보이지 않았다. 할아버지가 2형 당뇨병을 앓고 있는 가족력이 있었으며 어머니가 첫 번째 아기 출산 시 갑상선 기능항진증으로 치료 받았으나 현재는 호전되어 치료받고 있지 않는 상태였다. 전신 고찰상 4일 전 발생한 수유량 감소와 내원 당일 발생한 2분가량의 무긴장 발작 이외에 특이 증상은 없었다.

신체진찰에서 생징후는 혈압 80/50 mm Hg, 심박수 124회/분, 호흡수 34회/분, 체온 36.3°C로 안정적이었으며 신체계측상 몸무게 5.6 kg으로 25-50백분위수, 키 59 cm로 25-50백분위수로 정상적인 성장을 보였다. 응급실 내원 시의 의식상태는 명료하였으며 다른 신경학적 이상은 없었다.

내원하여 시행한 말초혈액검사결과 백혈구 7,530/ $\mu$ L, 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 371,000/ $\mu$ L, 전해질검사에서 sodium (Na) 141 mEq/L, chloride (Cl) 107 mEq/L, potassium (K) 5.5 mEq/L, calcium (Ca) 9.9 mg/dL, ionized calcium ( $Ca^{++}$ ) 5.0 mg/dL, phosphorus (P) 6.0 mg/dL를 보였다. Blood urea nitrogen (BUN) 8.4 mg/dL, creatinine (Cr) 0.1 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 70 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 73 IU/L로 경한 상승소견을 보였으며 ammonia는 56  $\mu$ g/dL (range, 18 to 74  $\mu$ g/dL)로 정상소견이었고, C-reactive protein (CRP)은 0.22 mg/L로 정상이었다. 정맥혈로 시행한 혈액가스검사에서 pH 7.229, pCO<sub>2</sub> 44.7 mm Hg, pO<sub>2</sub> 34.2 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 19.5 mmol/L로 이상소견은 없었으며, 소변검사에서 specific gravity 1.005, pH 7, ketone (-), urine protein (-), urine glucose (-)로 정상소견을 보였으며 요백혈구 20-29/high power field (HPF), 적혈구 1-4/HPF를 보였다. 혈당은 81 mg/dL로 정상소견을 보였으나 이는 경구 및 정맥 수액공급 후 시행한 결과여

서 내원 당시의 상황을 설명하기는 어렵다고 생각되고, 혈중 인슐린 농도 6.63  $\mu$ U/mL (range, 7 to 24  $\mu$ U/mL), C-peptide 1.59 ng/mL (range, 0.4 to 2.2 ng/mL), insulin/glucose ratio 0.08로 측정되었으며 혈청 케톤은 검출되지 않았고, 유리지방산이 0.47 mmol/L (range, 0.15 to 0.6 mmol/L)로 증가되지 않은 소견을 보였다(Table 1). 그 외 lactate 27.3 mg/dL (range, 4.5 to 19.8 mg/dL), pyruvate 1.34 mg/dL (range, 0.3 to 0.9 mg/dL), glucagon 84.56 pg/mL (range, 59 to 177 pg/mL), cortisol 21.85  $\mu$ g/dL (range, 5 to 23  $\mu$ g/dL), insulin-like growth factor-1 63.70 ng/mL (range, 56 to 144 ng/mL), 갑상선기능검사에서 free thyroxine 1.22 ng/dL (range, 0.7 to 2.0 ng/dL), thyroid stimulating hormone 3.99  $\mu$ IU/mL (range, 0.5 to 6.0  $\mu$ IU/mL)로 각각 정상소견을 보였다.

응급실 내원하여 시행한 영상검사에서는 흉부 및 복부 단순촬영에서 특이 이상소견은 보이지 않았으며, 경련의 평가를 위해 시행한 두부 전산화 단층촬영에서도 이상소견을 보이지 않았다. 환아 1병일째 glucose infusion rate 11.9 mg/kg/min으로 수액유지하며 혈당을 관찰하였고, 2병일째부터 4병일째까지 14.9 mg/kg/min으로 수액유지하며, 경구 섭취 호전을 보여 5병일째 퇴원하였다. 퇴원 후 집에서 측정한 혈당치가 57 mg/dL로 측정되었으나 증상이 없어 관찰하던 중 퇴원 1주일째에 수유 중 우측 안구 편위를 보이며 침을 흘리는 모습의 경련을 3분 정도 하여 응급실 내원하여 시행한 혈당치가 44 mg/dL를 보여 재입원하였다.

**Table 1.** Patient laboratory blood test results

Variable	1st admission	2nd admission	Reference range
White blood cell count (/ $\mu$ L)	7,530	7,100	6,000-14,000
Hemoglobin (g/dL)	10.8	9.8	10.5-14.0
Platelet count (/ $\mu$ L)	371,000	401,000	150,000-450,000
Sodium (mEq/L)	141	143	139-146
Chloride (mEq/L)	107	108	98-106
Potassium (mEq/L)	5.5	5.2	3.5-5.6
Glucose (mg/dL)	44	42	60-100
Calcium (mg/dL)	9.9	9.9	8.8-10.8
Ionized calcium (mg/dL)	5.0	5.0	4.8-4.92
Phosphorus (mg/dL)	6.0	6.0	3.8-6.5
Urea nitrogen (mg/dL)	8.4	8.8	5-18
Creatinine (mg/dL)	0.1	0.2	0.03-0.5
Aspartate aminotransferase (IU/L)	70	54	22-63
Alanine aminotransferase (IU/L)	73	48	12-45
Ammonia ( $\mu$ g/dL)	56	54	18-74
C-reactive protein (mg/L)	0.22	0.3	0.01-3.0
Insulin ( $\mu$ U/mL)	6.63	37.14	7-24
C-peptide (ng/mL)	1.59	4.2	0.4-2.2
Insulin/glucose ratio	0.08	0.88	-
Blood ketone	Negative	Negative	Negative
Free fatty acid (mmol/L)	0.47	0.19	0.15-0.60

시행한 말초혈액검사결과 백혈구 7,100/ $\mu$ L, 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 401,000/ $\mu$ L를 보였으며, 전해질검사에서 Na 143 mEq/L, Cl 108 mEq/L, K 5.2 mEq/L, Ca 9.9 mg/dL, Ca<sup>++</sup> 5.0 mg/dL, P 6.0 mg/dL로 이전과 마찬가지로 큰 이상소견은 없었고, BUN/Cr 8.8/0.2 mg/dL, AST/ALT 54/48 IU/L, ammonia는 54  $\mu$ g/dL, CRP는 0.3 mg/L로 정상이었다. 정맥혈로 시행한 혈액가스검사 역시 이상이 없었으며, 시행한 소변검사에서도 정상소견을 보였다. 혈당은 42 mg/dL로 감소된 소견을 보였으며 혈중 인슐린 농도는 낮은 혈당치에도 불구하고 37.14  $\mu$ U/mL로 상승되어 있었고, C-peptide 4.20 ng/mL (range, 0.4 to 2.2 ng/mL)로 측정되었으며 insulin/glucose ratio 0.08로 측정되었으며 혈청 케톤은 측정되지 않았고, 유리지방산이 0.19 mmol/L (range, 0.15 to 0.6 mmol/L)로 증가되지 않은 소견을 보여 고인슐린혈증에 합당한 소견[8]을 보였다(Table 1). 이에 혈당이 안정된 6명일때부터 diazoxide 10 mg/kg/day를 세 번 분복 하였으며 이후 혈당이 안정되어 퇴원하였다. 시행한 유전자검사에서 ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD1 유전자에서 돌연변이는 관찰되지 않았다. 이후 간헐적으로 저혈당증이 발생했지만, 10개월까지 정상적으로 성장하고 있다.

## 고 찰

저자들은 생후 2개월에 무긴장 발작을 주소로 내원하여 원인 불명의 고인슐린성 저혈당증을 진단받고, 현재 diazoxide치료에 반응하며, 몸무게 11.8 kg (range, 25 to 50 percentile), 키 86 cm (range, 25 to 50 percentile)로 성장 및 발달에서 정상소견을 보이는 환아 1예를 경험하였다.

선천성 고인슐린혈증은 다양한 유전학적 이상에 의해서 나타나는 췌장의 베타세포에 의한 부적절한 인슐린 분비로 인해서 나타나는 고인슐린성 저혈당증을 증상으로 보이며 이것이 치료되지 않고 지속될 경우 심각한 신경학적 손상을 초래하거나 심하면 사망에 이를 수도 있는 질환이다. 다양한 병리적 분류가 있는데, 첫 번째로는 베타세포의 혈청 측 막의 K<sub>ATP</sub> channel의 아단위가 유전학적 이상으로 영향받은 경우로, ABCC8 유전자에 의해 코딩되는 sulfonylurea 수용체(SUR1)와 KCNJ11 유전자에 의해 코딩되는 칼륨을 안쪽으로 정류하는 channel (Kir6.2) 모두에서 이상이 발생할 수 있으며, 이환될 경우 K<sub>ATP</sub> channel이 닫히고, 인슐린 분비를 유도하게 된다. Diazoxide가 K<sub>ATP</sub> channel의 항진작용을 하기 때문에, 이 분류의 이상의 경우 유전자에 의해 K<sub>ATP</sub> channel의 작용이 없어서 치료에 반응하지 않는다.

두 번째로는 효소의 이상 혹은 대사이상에 의한 질환으로, GCK 유전자에 의해 코딩되는 GCK와 GLUD1 유전자에 의해 코딩되는 GLUD1, HADH 유전자에 의해 코딩되는 short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase의 이상에 의해 증상이 발생하는

것으로 알려져 있으며[9], 최근 lactate and pyruvate의 세포 내 이동을 조절하는 monocarboxylate transporter가 SLC16A1 유전자에 의해 코딩되고, 이의 이상으로 인해 운동 시에만 저혈당을 유발하는 경우도 있는 것으로 밝혀졌다[10]. 이런 형태의 선천성 고인슐린혈증은 베타세포 안의 ATP/ADP의 비에 영향을 미치며, 이 비율이 K<sub>ATP</sub> channel의 열리고 닫힘을 조절한다. 그렇기 때문에 GCK 유전자에 이상을 제외한 다른 형태에서는 diazoxide에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다[9].

마지막으로는 전사 인자의 결함에 의한 것으로 hepatocyte nuclear factor 4 alpha 유전자(HNF4A)와 연관이 있다. 아직 완전하게 밝혀지지는 않았지만 HNF4A가 Kir6.2의 표현에 관여하는 것으로 알려져 있다[11].

다양한 병리기전처럼 원인이 되는 유전자 이상에도 여러 가지 종류가 있으며, 각각의 영향받은 유전자에 따라 임상양상 및 치료법, 예후에도 차이를 보인다. 이런 이질성이 검사 및 치료에 중요한 영향을 미친다. 앞에서 언급된 것처럼 ABCC8 혹은 KCNJ11에 이상이 있는 경우는 diazoxide의 치료에 반응하지 않으며, 신생아기에 발병하는 경우가 많고, GLUD1에서 이상이 보이는 경우는 다른 돌연변이와 병발하지 않는다[6].

질환이 발생하여 발생하는 저혈당의 증상은 저혈당에 대한 보상 기전으로 길항호르몬인 카테콜라민 분비의 증가로 자율 신경계가 활성화되어 나타나는 증상(빈맥, 발한, 가슴 두근거림 등)과 뇌의 포도당 결핍에 따른 신경 증상으로 의식장애, 경련, 혼수 등이 나타날 수 있다. 그러나 신생아시기에서의 증상은 비특이적으로 신생아 패혈증 증상처럼 수유량 저하, 구토, 기면, 긴 긴장도 저하, 무호흡, 청색증, 약하거나 고성의 울음소리, 경련 및 혼수상태 등이 있으나 때로는 증상이 없을 수도 있기 때문에 진단에 주의를 기울여야 한다[8]. 저혈당 발생 시의 빠른 진단과 즉각적인 관리가 뇌의 손상과 지능장애를 예방하기 위해 필수적이다. 질환의 중등도는 정상 혈당을 유지하기 위해 필요한 당의 투여속도와 약물치료의 반응 정도로 결정할 수 있다[12].

저혈당이 발생한 환아에서의 선천성고인슐린혈증의 진단 기준은 다음과 같다: 1) 금식 시 혹은 식후에 발생하는 저케톤성 저혈당증(<36 mg/dL); 2) 저혈당 시 고인슐린혈증(혈장 인슐린 농도 >2 mU/L); 3) 혈당을 54 mg/dL 이상 유지하기 위하여 10 mg/kg/min 이상의 당주입의 필요; 4) 1 mg의 glucagon 투여 후 30-40분 내에 18-36 mg/dL 이상의 혈당의 상승; 5) 금식 시 저혈당증이 발생하였을 때 부적절하게 낮은 혈장 및 소변의 케톤(혈장  $\beta$ -hydroxybutyrate <2 mmol/L)과 혈청의 낮은 유리지방산(혈장 유리지방산 <1.5 mmol/L) [13,14].

이 외에도 신생아에서 54 mg/dL 이상의 혈당유지를 위하여 10 mg/kg/min 이상의 정맥 내 당 공급이 필요한 경우에도 인슐린과 연관된 저혈당증을 진단할 수 있다. 이 기준은 연령이 증가함으로



써 점점 감소하여 5세 환아에서는 7 mg/kg/min, 성인에서는 4 mg/kg/min까지 감소한다. 사실 대부분의 호르몬(cortisol, growth hormone, glucagon, epinephrine, etc.)과 대사경로들은 간에서의 당 신생작용 및 글리코겐 용해작용을 자극하여, 생리적인 당 배출을 신생아에서 최대 10 mg/kg/min까지 발생시킬 수 있다. 그러므로 정맥 내로 높은 용량의 당을 투여했음에도 불구하고, 저혈당이 개선되지 않는다면 생각해야 할 유일한 문제는 인슐린 관련 문제이다[9].

치료에 사용되는 약물로는 glucagon과 diazoxide, 그리고 somatostatin analogue 등이 있다. Glucagon은 췌장의 알파세포에서 분비되는 호르몬으로 글리코겐 분해를 촉진하여 초기 치료에 필수적이나, 장기 치료에는 적합하지 않다. Diazoxide는 췌장의 베타세포에 작용하여  $K_{ATP}$  channel을 열어 인슐린의 분비를 제한한다[14]. 경구 diazoxide는 초기 5-15 mg/kg/day (신생아), 혹은 10 mg/kg/day를 하루 두 번 혹은 세 번에 분복하며, 향후 혈당치에 따라서 용량을 조절한다. Somatostatin analogue의 octreotide는 diazoxide에 반응하지 않는 환아에게 사용될 수 있다[15]. 이런 요소를 고려하여 시행한 내과적 치료에도 반응이 없는 경우 반복적인 저혈당증에 의한 뇌손상을 막기 위하여 수술적 치료의 적응증이 된다[16]. Diazoxide에 반응하지 않는 환자의 경우 유전학적 검사 이외에 18F-fluoro-L-DOPA positron emission tomography를 통한 추가적 진단이 필수적이다. 이를 통하여 병변이 국소적인지, 광범위한 범위에 있는지 확인하여 병변의 크기에 따라 국소적 병변일 경우 부분적 췌장 절제술을 시행하고, 광범위한 병변이 있을 경우 췌장의 아전절제술을 시행하게 된다. De Lonlay-Debeney 등[16]의 보고에 따르면 수술을 시행한 신생아에서 조직검사결과 총 52명의 신생아 중 30명에서 베타세포의 과기능이 관찰되었고, 22명이 섬세포의 과형성을 보였다.

Menni 등[7]이 연구한 선천성 고인슐린혈증의 신경학적 예후에 대한 연구에서, 전체 연구대상 중 10% 미만에서 심한 정신지체를 보였으며, 대부분이 신생아기에 발병한 환아들로 빠른 발병이 정신지체의 위험인자라고 보고하였다. 신생아의 경우 저혈당의 증상이 비특이적으로 보일 수 있기 때문에 선천성 고인슐린 혈증을 의심하게 빠른 진단을 내리는 것이 환아의 예후에 큰 영향을 미칠 것으로 보인다.

본 환아의 경우 glucagon 투여 후 반응을 확인하지 못하였지만, 그 외의 진단기준에는 부합하는 모습을 보였으며 diazoxide에 반응을 보여 정상 성장 및 발달소견을 보이는 상태로 유전자검사결과 알려진 4가지의 유전자돌연변이는 정상소견을 보였다. Diazoxide 치료에 반응을 보이지만 추적관찰결과 간헐적인 저혈당 증상을 호소하고 있어 향후 증상이 지속될 경우 추가적 치료 혹은 영상의학적 평가후의 수술적 치료방법도 고려해야 할 것으로 생각된다.

본 환자와 같이 저혈당에 의한 경련 혹은 다른 저혈당 증상으로 내원한 환아의 초기 평가 및 치료에 있어 혈당 유지에 높은 농도의

당 투여가 필요한 케톤음성 저혈당증 환자의 경우 선천성고인슐린 혈증을 의심하여 초기부터 진단기준에 필요한 검사를 시행하고, 빠른 진단 및 치료를 한다면, 좀 더 향상된 신경학적 예후를 보여줄 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:363-74.
2. Ustun NU, Dilli D, Kundak AA, Okumus N, Erdogan D, Apaydin S. A novel mutation in ABCC8 gene in a newborn with congenital hyperinsulinism: a case report. *Fetal Pediatr Pathol* 2013;32:412-7.
3. Xu ZD, Yu HF, Sang YM, Zhang YN, Yan J, Wu YJ, et al. ABCC8, KCNJ11 and GLUD1 gene mutation analysis in congenital hyperinsulinism pedigree. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93:1089-92.
4. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998;338:1352-7.
5. Cuesta-Munoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004;53:2164-8.
6. De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, Groos MS, Martin D, Sevin C, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002;161:37-48.
7. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-9.
8. Kim EY. Glucose metabolism and evaluation of hypoglycemia in neonates. *Korean J Pediatr* 2007;50:223-9.
9. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:63.
10. Huypens P, Ling Z, Pipeleers D, Schuit F. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence of insulin release. *Diabetologia* 2000;43:1012-9.
11. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, et al. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest* 2005;115:1006-15.
12. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child* 2007;92:568-70.
13. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, de Klerk JB, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990;150:80-5.
14. Goel P, Choudhury SR. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: an overview of current concepts. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2012;17:99-103.
15. Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg* 1997;32:342-6.
16. De Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340:1169-75.