

## ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ С НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ



© М.Ю. Юкина\*, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, С.В. Попов, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**Обоснование.** Недавние клинические описания показали, что у взрослых пациентов причиной недиабетических гипогликемий (НДГ) могут быть различные генетически-детерминированные нарушения метаболизма глюкозы или синтеза/биодоступности инсулина. В связи с чем у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение генетического исследования с целью поиска мутаций в генах, ассоциированных с врожденным нарушением метаболизма глюкозы (ВНМГ).

**Цель.** Оценить эффективность проведения генетического тестирования для исключения ВНМГ взрослым пациентам с идиопатической НДГ.

**Материалы и методы.** На основании проведенного анализа литературы разработана таргетная панель, включающая 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими группами заболеваний: 1) врожденный гиперинсулинизм (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) болезни накопления гликогена (*AGL*); 3) другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); 4) дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 5) нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 6) митохондриальные нарушения (*DLD*). В исследование включено 29 пациентов (из них с идиопатической НДГ 17 и, в качестве группы контроля, с инсулиномой 12) в возрасте от 19 до 66 лет, которым проведено генетическое исследование с применением данной кастомной панели.

**Результаты.** В результате проведенного обследования у 8 пациентов с идиопатической НДГ (47%, 95% ДИ (23%; 72%)) выявлено 12 генетических вариантов (все гетерозиготные), причем у двух пациентов выявлено по одному варианту в разных генах (*AGL* и *HMGCL*; *ACADM* и *FLAD1*) и у одного пациента — три варианта (один в гене *ETFA* и два в гене *ABCC8*). Частоты генетических вариантов: *AGL* — 18%, 95% ДИ (4%; 43%), *ETFA* — 12% (1%; 36%), *HMGCL* — 6% (0%; 29%), *ALDOB* — 6% (0%; 29%), *CPT1A* — 6% (0%; 29%), *ABCC8* — 6% (0%; 29%), *ACADM* — 6% (0%; 29%), *FLAD1* — 6% (0%; 29%). У 5 пациентов с инсулиномой (42%, 95% ДИ (15%; 72%)) выявлено 5 генетических вариантов (все гетерозиготные). Частоты генетических вариантов: *ABCC8* — 17%, 95% ДИ (2%; 48%), *HNF1A* — 8% (0%; 38%), *ETFDH* — 8% (0%; 38%), *MPI* — 8% (0%; 38%). При этом клинически значимые варианты выявлены только у одного пациента из группы с идиопатической НДГ (6%, 95% ДИ (0%; 29%)) в гене *ABCC8* и у одного пациента из группы с инсулиномой (8%, 95% ДИ (0%; 38%)) в этом же гене врожденного гиперинсулинизма (ВГИ). Доброкачественные варианты не включались в данный анализ.

**Заключение.** Разработана панель из 30 генов, варианты которых ассоциированы с ВНМГ. Результаты нашего исследования подтверждают возможность выявления ВНМГ во взрослом возрасте, в частности ВГИ, и свидетельствуют в пользу необходимости проведения генетического тестирования, в первую очередь пациентам с идиопатической НДГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденные нарушения метаболизма глюкозы; врожденный гиперинсулинизм; идиопатическая недиабетическая гипогликемия; генетическая панель, *ABCC8*.

## CONGENITAL DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM IN ADULTS WITH NONDIABETIC HYPOGLYCEMIA

© Marina Yu. Yukina\*, Ekaterina A. Troshina, Nurana F. Nuralieva, Sergey V. Popov, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Recent clinical descriptions have shown that in adult patients, the cause of nondiabetic hypoglycemia (NDH) may be various genetically determined disorders of glucose metabolism or insulin synthesis/bioavailability. In this connection, in adult patients with NDH of unclear genesis, it is important to conduct a genetic study in order to search for mutations in genes associated with congenital disorders of glucose metabolism (CDGM).

**AIM:** To evaluate the effectiveness of genetic testing to exclude CDGM in adult patients with idiopathic NDH.

**MATERIALS AND METHODS:** Based on the analysis of the literature, a targeted panel has been developed, including 30 genes, mutations in which are associated with the following groups of diseases: 1) congenital hyperinsulinism (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) glycogen storage diseases (*AGL*); 3) other carbohydrate metabolism disorders (*ALDOB*, *FBP1*); 4) glycosylation defects (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); 4) defects in fatty acid oxidation (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 5) disorders of ketone body metabolism (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 6) mitochondrial disorders (*DLD*). Twenty nine patients (n=29: with idiopathic NDH n=17 and with insulinoma n=12) aged 19 to 66 years underwent a genetic study using this custom panel.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** As a result of the examination 12 genetic variants (all heterozygous) were identified in 8 patients with idiopathic NDH (47%, 95% CI (23%; 72%)), at that two mutations were detected in three patients: in the genes *AGL* and *HMGCL*; *ACADM* and *FLAD1*, respectively; and one patient had three mutations: one mutation in the *ETFA* gene and two mutations in the *ABCC8* gene. Frequencies of genetic variants: *AGL* — 18%, 95% CI (4%; 43%), *ETFA* — 12% (1%; 36%), *HMGCL* — 6% (0%; 29%), *ALDOB* — 6% (0%; 29%), *CPT1A* — 6% (0%; 29%), *ABCC8* — 6% (0%; 29%), *ACADM* — 6% (0%; 29%), *FLAD1* — 6% (0%; 29%). 5 genetic variants (all heterozygous) were identified in 5 patients with insulinoma (42%, 95% ДИ (15%; 72%)). Frequencies of genetic variants: *ABCC8* — 17%, 95% CI (2%; 48%), *HNFI1A* — 8% (0%; 38%), *ETFDH* — 8% (0%; 38%), *MPI* — 8% (0%; 38%). We did not include benign variants in this analysis. At the same time, clinically significant variants were identified only in one patient from the group with idiopathic NDH (6%, 95% CI (0%; 29%)) in the *ABCC8* gene and in one patient from the group with insulinoma (8%, 95% CI (0%; 38%)) in the same gene congenital hyperinsulinism (CHI).

**CONCLUSION:** A panel of 30 genes has been developed, variants of which are associated with a CDGM. The results of our study confirm the possibility of detecting CDGM in adulthood, in particular CHI, and indicate the need for genetic testing, primarily in patients with idiopathic NDH.

**KEYWORDS:** congenital disorders of glucose metabolism; congenital hyperinsulinism; idiopathic nondiabetic hypoglycemia; genetic panel; *ABCC8*.

## ОБОСНОВАНИЕ

Недиабетическая гипогликемия (НДГ) — это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы венозной крови менее 3 ммоль/л у пациентов без сахарного диабета. Распространенность составляет приблизительно 50 случаев на 10 тыс. госпитализированных пациентов в год [1]. Причиной данного состояния могут быть: инсулинопродуцирующая опухоль поджелудочной железы, незидиобластоз, тяжелая полиорганная и экстрапанкреатическая опухолевая патология, преднамеренный прием/введение сахароснижающих препаратов, операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, гипокортицизм, соматотропная недостаточность и другое [2].

В детской клинической практике наиболее частой причиной снижения уровня глюкозы крови у пациентов без сахарного диабета является метаболически-эндокринное состояние, обусловленное рядом генетически-детерминированных ферментных и рецепторных нарушений, ассоциированных с изменением метаболизма глюкозы и/или синтеза/биодоступности инсулина (табл. 1) [3–5].

Недавние клинические описания показали, что различные ВНМГ могут быть причиной НДГ и у взрослых пациентов, обычно в мягкой форме [7–10, 12–15, 18–20, 27–29, 31–35, 37–38, 40]. При обращении за медицинской помощью этим больным в большинстве случаев проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, в то время как истинная причина снижения глюкозы крови остается неуточненной и диагностируется как «идиопатическая гипогликемия».

С учетом вышесказанного, мы предположили, что при обследовании взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций в генах, которые ассоциированы с врожденными нарушениями метаболизма глюкозы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность проведения генетического тестирования взрослым пациентам с идиопатической НДГ с целью выявления врожденных нарушений метаболизма глюкозы (ВНМГ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Время исследования. Период с 2017 по 2022 гг.

### Исследуемая популяция

В **группу 1** включены взрослые пациенты с идиопатической НДГ.

Набор пациентов проводился на основании критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; подтвержденная пробой с голоданием НДГ; исключение всех возможных других причин НДГ (кроме ВНМГ; код МКБ: E16.1).

Проба с голоданием, определение варианта НДГ (гипер- или гипоинсулинемический) и поиск причины заболевания проводились в соответствии с критериями Endocrine Society [86], с учетом анамнестических данных пациентов, а также результатов пробы с голоданием и прочего лабораторно-инструментального обследования.

При анализе анамнеза пациента данных за оперативные вмешательства на ЖКТ не получено. У всех участников исключено введение сахароснижающих препаратов.

При гипоинсулинемической НДГ исключены ИФР-продуцирующие новообразования (с учетом нормального уровня ИРФ1, а в сомнительных случаях — также по данным ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой), надпочечниковая и соматотропная недостаточность (по результатам анализа крови на кортизол и ИФР1), тяжелая органная патология (на основании анализа клинических и лабораторных данных).

У всех больных с гиперинсулинемической НДГ исключен инсулиновый аутоиммунный синдром (по результатам анализа крови на антитела к инсулину), данных за инсулиному не получено на основании отрицательных результатов визуализирующих методов: УЗИ, КТ с к/у и МРТ органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ панкреато-билиарной зоны, ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, артериально-стимулированный венозный забор, а также ОФЭКТ/КТ с 99Тс-Тектронидом или ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-TATE.

Критериев исключения не было.

В контрольную **группу 2** включены взрослые пациенты с инсулиномой.

Таблица 1. Характеристика наследственных синдромов, которые могут проявляться гипогликемиями [4, 6–85]  
Table 1. Characteristics of hereditary syndromes that can manifest as hypoglycemia [4, 6–85]

| Название синдрома                                                                     | Распространенность     | Ген <sup>1</sup>      | OMIM   | Тип наследования  | Дефектная молекула                                   | Вариант НДГ <sup>2</sup> (гипер-/гипо-инсулинемический) | Вариант НДГ <sup>2</sup> (гипер-/гипо-кетонемический) | Гипер-лактаемия     | Прочие клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ссылки <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------|-------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Врожденный гиперинсулинизм                                                            | 1/50 000 новорожденных | HNF1A                 | 142410 | АД                | Печеночный ядерный фактор-1α                         | Гипер-                                                  | Гипо-/гипер- <sup>3</sup>                             | Нет/Да <sup>4</sup> | Гепатомегалия, снижение артериального давления, дрожь, цианоз, гипотермия, макросомия, лицевой дисморфизм                                                                                                                                                                                          | 4, 6                |
|                                                                                       |                        | KCNJ11                | 601820 | АД/АР/Им-принтинг | Белок Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7                   |
|                                                                                       |                        | ABCC8                 | 256450 | АД/АР/Им-принтинг | Рецептор сульффонилмочевины 1                        |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8, 9                |
|                                                                                       |                        | GCK                   | 602485 | АД                | Глюкокиназа                                          |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10                  |
|                                                                                       |                        | GLUD1                 | 606762 | АД                | Глутамат-дегидрогеназа                               |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 11                  |
|                                                                                       |                        | HADH                  | 609975 | АР                | Коротко-цепочечная 3-гидроксацил-КоА-дегидрогеназа   |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12                  |
|                                                                                       |                        | UCP2                  | 601693 | АД                | Разобщающий белок 2                                  |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 13                  |
|                                                                                       |                        | INSR                  | 609968 | АД                | Рецептор инсулина                                    |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14                  |
|                                                                                       |                        | SLC16A1 (в промоторе) | 610021 | АД                | Монокарбоксилатный переносчик 1                      |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15                  |
|                                                                                       |                        | HNF4A                 | 125850 | АД                | Печеночный ядерный фактор-4α                         |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16, 17              |
| Болезнь накопления гликогена III типа (GSD III)                                       | <1–9/100000            | AGL                   | 232400 | АР                | Дебранчинг-фермент                                   | Гипо- <sup>5</sup>                                      | Гипер-                                                | Нет/да              | Гепатомегалия, повышение ферментов печени, креатинкиназы, миопатия, отставание в росте, гиперлипидемия, кардиомиопатия                                                                                                                                                                             | 18                  |
| Дефицит средне-цепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD)                               | 1/19000 - 1/15000      | ACADM                 | 607008 | АР                | MCAD                                                 | Гипо-                                                   | Гипо-                                                 | Да                  | Гепатомегалия, изменение профиля ацилкарнитинов, увеличение уровня среднецепочечных жирных кислот в моче                                                                                                                                                                                           | 19                  |
| Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD) или глутаровая ацидурия 2-го типа | 1–9/1000000            | ETFA                  | 231680 | АР                | Электронпереносящий флавопротеин ETF-дегидрогеназа   | Гипо- <sup>6</sup>                                      | Гипо-/гипер                                           | Да                  | Гепатомегалия, энцефалопатия, инсульт, снижение артериального давления, кардиомиопатия, дисморфии, рабдомиолиз, нейропатия, дыхательная недостаточность, косоглазие, миопатия, кисты почек, снижение массы тела, повышение ферментов печени, креатинкиназы, увеличение уровня жирных кислот в моче | 20                  |
|                                                                                       |                        | ETFB                  |        |                   | 21, 22                                               |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |
|                                                                                       |                        | ETFDH                 |        |                   |                                                      |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |
|                                                                                       |                        | FLAD1                 | 255100 |                   | FAD-синтетаза                                        |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |
|                                                                                       |                        | SLC25A32 <sup>7</sup> | 610815 |                   | Митохондриальный переносчик FAD                      |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |
|                                                                                       |                        | SLC52A1 <sup>8</sup>  | 615026 |                   | Переносчики рибофлавина                              |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |
| Дефицит ГМГ-КоА-енолазы                                                               | < 1/100000             | SLC52A2 <sup>8</sup>  | 614707 | АР                | ГМГ-КоА-енолаза                                      | Гипо-                                                   | Гипо-                                                 | Да                  | Гепатомегалия, макроцефалия, панкреатиты, кардиомиопатия, глиоз головного мозга                                                                                                                                                                                                                    | 25                  |
|                                                                                       |                        | SLC52A3 <sup>8</sup>  | 211530 |                   |                                                      |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 26                  |
|                                                                                       |                        | HMGCL                 | 613898 |                   |                                                      |                                                         |                                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 27                  |

Окончание таблицы 1

| Название синдрома                                  | Распространенность   | Ген <sup>1</sup> | OMIM                                         | Тип наследования          | Дефектная молекула                      | Вариант НДГ (гипер-/гипо-инсулинический) | Вариант НДГ (гипер-/гипо-кетонемический) | Гипер-лактаемия | Прочие клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ссылки <sup>2</sup> |
|----------------------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Нарушение толерантности к фруктозе или фруктоземия | 1/26000 <sup>9</sup> | ALDOB            | 612724                                       | AR                        | Фруктозо-1-фосфатальдоза                | Гипо-                                    | Гипер-                                   | Да              | Во время приступа: абдоминальные боли, тошнота, диарея, гиперурикемия, гипофосфатемия, гипотензия, фруктозурия. Осложнения: отставание в росте, дисфункция печени, почек, нарушение умственного развития                                                                                                                        | 28, 29              |
|                                                    | <1/1,000,000         | CPT1A            | 600528                                       | AR                        | Карнитин-пальмитойл-трансфераза I типа  | Гипо-                                    | Гипо-                                    | НД              | Рейе-подобный синдром, геморрагический диатез, гипераммониемия, повышение ферментов печени, карнитина крови, органических кислот мочи                                                                                                                                                                                           | 30                  |
| Нарушение карнитинового цикла                      | <1/1,000,000         | CPT2             | 255110 (мышечная «взрослая» форма)           | AR                        | Карнитин-пальмитойл-трансфераза II типа | Гипо- <sup>3</sup>                       | Гипо-                                    | НД              | Миалгия, рабдомиолиз и миоглобулинурия, индуцированные физической нагрузкой, увеличение соотношения (C16+C18:1)/C2 жирных кислот                                                                                                                                                                                                | 31                  |
|                                                    |                      |                  | 600649 (мульти-системная инфантильная форма) |                           |                                         | Гипо-                                    | Гипо-                                    | Да              | Острая почечная недостаточность, аритмии, Рейе-подобный синдром, гепатомегалия, повышение уровня C16 + C18:1 жирных кислот                                                                                                                                                                                                      |                     |
|                                                    |                      |                  | 608836 (летальная неонатальная форма)        |                           |                                         | Гипо-                                    | Гипо-                                    | Да              | Гипераммониемия, метаболический ацидоз, респираторный дистресс-синдром, гепатомегалия, кардиомегалия, снижение артериального давления, гиперрефлексия, генерализованные судороги, полимикрия, кровоизлияния в мозг, дисморфии, увеличенные почки с кистами, почечная недостаточность, повышение уровня C16+ C18:1 жирных кислот |                     |
|                                                    |                      |                  |                                              |                           |                                         | Гипо-                                    | Гипер-/гипо-                             | Да              | Гепатомегалия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
| Дефицит фруктозо-1,6-бис-фосфатазы                 | 1/900000–1/350000    | FBP1             | 229700                                       | AR                        | Фруктозо-1,6-бис-фосфатаза              | Гипо-                                    | Гипер-/гипо-                             | Да              | Задержка развития, неврологические и иммунологические нарушения, энтеропатия, поражение глаз, кожи, скелета                                                                                                                                                                                                                     | 32, 33              |
|                                                    |                      | PMM2             | 212065                                       | AR/X-сцепленный           | Фосфоманномутаза                        | Гипер-                                   | Гипер-                                   | НД              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 34                  |
| Врожденные нарушения гликозилирования (CDG)        | <1–9/100000          | MP1              | 602579                                       |                           | Маннозо-6-фосфат изомеразы              |                                          |                                          |                 | Гипер-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Гипер-              |
|                                                    |                      | ALG3             | 601110                                       | α-1,3-маннозилтрансфераза |                                         | 36                                       |                                          |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |
| Дефицит фосфоглюкомутазы 1 (GSD XIV)               | <1/1000000           | PGM1             | 614921                                       | AR                        | Фосфоглюкомутаза 1                      | Гипер-/гипо-                             | Гипер-                                   | Да              | Миопатия, гепатопатия, кардиомиопатия, задержка роста                                                                                                                                                                                                                                                                           | 37, 38              |
| Дефицит дигидропирамиддегидрогеназы                | <1/1000000           | DLD              | 246900                                       | FH                        | Дигидропирамиддегидрогеназа             | НД                                       | НД                                       | Да              | Отставание в развитии, гипотония, атаксия, эпизоды рвоты, абдоминальных болей, энцефалопатия, дисфункция клеток печени                                                                                                                                                                                                          | 39                  |

1 Ген, мутация в котором обуславливает развитие заболевания.  
2 Ссылки на случаи выявления гипогликемии, в том числе во взрослом возрасте.  
3 В редких случаях.  
4 В редких случаях.  
5 Предположительно (с учетом гипoinsулинемии при GSD 0 [69] и GSD I [70]).  
6 Предположительно, с учетом патогенеза заболевания.  
7 Мутация в данном гене вызывает переносимость физических нагрузок, отвечающую на терапию рибоблавином. Заболевание имеет клиническую картину, напоминающую MADD.  
8 Мутации в данных генах вызывают дефицит транспортеров рибоблавины, которые имеют клиническую картину, напоминающую MADD.  
9 Точная распространенность неизвестна.  
**Сокращения:** АД — аутосомно-доминантный; AR — аутосомно-рецессивный; НД — нет данных; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, И — imprinting; X-c — X-сцепленный, НДГ — недиабетическая гипогликемия, ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А, УДФ — уридиндифосфат.  
**Abbreviations:** AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive; ND — no data available; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, I — imprinting, X-I — X-linked, NDH — nondiabetic hypoglycemia, HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A, UDP — uridine diphosphate.

Набор пациентов проводился на основании критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; подтвержденная пробой с голоданием НДГ; подтвержденная результатами инструментальных методов (УЗИ, КТ с к/у, МРТ органов брюшной полости, селективно ОФЭКТ/КТ с <sup>99</sup>Tc-Текротидом и артериально-стимулированный венозный забор) и в последующем — патоморфологическим исследованием инсулинопродуцирующей опухоли поджелудочной железы (коды МКБ: C25.0-C25.4, C25.7-C25.8).

Критериев исключения не было.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Применен сплошной способ формирования выборки.

#### Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым, наблюдательным, одномоментным.

#### Методы

Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базе PubMed и Elibrary до 31.12.2020 г., включающих следующие ключевые слова: «nondiabetic hypoglycemia», «congenital glucose metabolism disorder», «congenital insulin synthesis disorder», «congenital insulin bioavailability disorder».

#### Молекулярно-генетическое исследование.

У всех больных выполнен забор венозной крови из локтевой вены в пробирки, содержащие дикалий (K2) ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту) в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Образцы крови были заморожены и сохранены при температуре -20 °C. В дальнейшем кровь была разморожена, геномная ДНК была выделена из цельной периферической крови с помощью роботизированной станции MagNA Pure-96 (Roche) с использованием наборов MagNA Pure 96 в соответствии с протоколом производителя. Качественный и количественный анализ выделенной ДНК был проведен при помощи набора для анализа dsDNA BR Qubit с использованием флуорометра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и флуоресцентного спектрофотометра (Eppendorf AG, Германия). Геномные библиотеки были подготовлены с использованием набора KAPA HyperPlus (Roche) с применением протокола производителя. Обогащение подготовленных библиотек осуществлялось с помощью набора HyperCap Target Enrichment Kit (Roche) и специально разработанной генетической панели праймеров и зондов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina Miseq в режиме парноконцевых прочтений 2x150.

Данные секвенирования обрабатывались с использованием автоматизированного алгоритма, включающего: выравнивание прочтений на референсный геном человека (hg19), постобработку выравнивания, идентификацию вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию идентифицированных вариантов для всех известных транскриптов каждого гена из базы данных VarSome с использованием компьютерных алгоритмов прогнозирования патогенности вариантов с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) и Российского института генетики и геномики (RIMG).

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №1 заседания локального этического комитета от 27.01.2016 г.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа литературы нами разработана таргетная панель генов-кандидатов, в которую включено 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими группами заболеваний: 1) врожденный гиперинсулинизм (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4*, *HNFA1*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) болезни накопления гликогена (*AGL*); 3) другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPL*); 5) дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 6) нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 7) митохондриальные нарушения (*DLD*) (табл. 1).

В группу 1 включено 17 взрослых пациентов с идиопатической НДГ. Количество женщин и мужчин составляло 13 и 4 соответственно, медианный возраст обследуемых — 34 года (диапазон от 19 до 55 лет).

В контрольную группу 2 включено 12 взрослых пациентов с инсулиномой. Количество женщин и мужчин составляло 10 и 2 соответственно, медианный возраст обследуемых — 47 лет (диапазон от 27 до 65 лет).

Результаты молекулярно-генетического исследования, проанализированные с учетом данных анамнеза и лабораторно-инструментального обследования, представлены в таблицах 2 и 3.

В результате проведенного исследования в группе 1 у 10 пациентов выявлено 14 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 1 — вероятно патогенный, 6 — неопределенного значения, 5 — вероятно доброкачественных и 2 — доброкачественных. Выявлены герминальные варианты в следующих генах (в порядке убывания): *AGL* (всего — 3; 2 — неопределенного значения и 1 — вероятно доброкачественный); *ABCC8* (всего — 2; 1 — вероятно патогенный и 1 — неопределенного значения), *ETFA* (всего — 2; 1 — вероятно доброкачественный и 1 — неопределенного значения), *HMGCL* (1 — вероятно доброкачественный), *ETFDH* (1 — доброкачественный), *ALDOB* (1 — неопределенного значения), *CPT1A* (1 — вероятно доброкачественный), *SLC52A3* (1 — доброкачественный), *FLAD1* (1 — вероятно доброкачественный) и *ACADM* (1 — неопределенного значения).

Таким образом, у 8 пациентов из 17 (47%, 95% ДИ (23%; 72%)) выявлено 12 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *AGL* (3/17=18% (4%; 43%)),
- *ETFA* (2/17=12% (1%; 36%)),
- *HMGCL* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *ALDOB* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *CPT1A* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *ABCC8* (1/17=6% (0%; 29%))<sup>1</sup>,
- *ACADM* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *FLAD1* (1/17=6% (0%; 29%)).

<sup>1</sup> У пациента №1/8 обнаружены две мутации в гене *ABCC8*.

Таблица 2. Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов в группе 1 (n=17)  
 Table 2. Anamnestic data and results of laboratory instrumental and molecular genetic examination of patients in group 1 (n=17)

| № пациента | Возраст на момент обследования, лет | Возраст манифестации НДГ, лет | Пол | Наследственность                                               | Вариант НДГ (гипер-/гипоинсулинемический)¹ | β-гидроксисубстрат², ммоль/л | Лактат³, ммоль/л | Триглицериды, ммоль/л      | Длительность заболевания, ч | Примечания                                                                                                                    | Предположительный генетический диагноз (дефектный ген) | Вариант                                                 | Классификация по данным базы VarSome [https://varsome.com/] | Зиготность | Прочие клинические синдромы у пациента                                                      |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1/1        | 55                                  | 55                            | Ж   | У матери — СД1                                                 | Гипо-                                      | 1,6                          | -                | Голод                      | 54                          | папиллярный рак щитовидной железы (правосторонняя гемитироидэктомия, по результатам гистологического исследования — рT1aN0M0) | GSD III (AGL)                                          | c.2433+5T>C                                             | Неопределенного значения                                    | Гетеро-    | Повышение ГГТ                                                                               |
| 1/2        | 50                                  | 50                            | М   | У отца — СД2                                                   | Гипер-                                     | 1,8                          | -                | Голод                      | 62                          | панкреатогенная нейсу-линомная гипогликемия                                                                                   | -                                                      | -                                                       | -                                                           | -          | -                                                                                           |
| 1/3        | 20                                  | 19                            | Ж   | У 4 членов семьи — СД2                                         | Гипо-                                      | 4,8                          | -                | Физическая нагрузка, голод | 61                          | псевдопапиллярная опухоль ПЖ, повышение антител к рецептору инсулина до 23,206 нг/мл (PI — 0-3,65 нг/мл)                      | Фруктоземия (ALDOB)                                    | c.541-28C>G                                             | Неопределенного значения                                    | Гетеро-    | Тошнота, гиперурикемия                                                                      |
| 1/4        | 33                                  | 33                            | Ж   | У дяди, двоюродного брата и сына — СД                          | Гипер-                                     | 4,1                          | 1,2⁴             | Голод                      | 52                          | гипергликемии в анамнезе, по поводу которых назначалась сахароснижающая терапия                                               | -                                                      | -                                                       | -                                                           | -          | -                                                                                           |
| 1/5        | 36                                  | 27                            | М   | Не отягощена по нарушениям углеводного обмена                  | Гипо-                                      | 4,8                          | -                | Голод                      | 32                          | гипергликемии в анамнезе                                                                                                      | -                                                      | -                                                       | -                                                           | -          | -                                                                                           |
| 1/6        | 31                                  | 28                            | М   | У родственников — СД2                                          | Гипо-                                      | 0,9                          | 2,7              | Физическая нагрузка, голод | 44                          | -                                                                                                                             | Нарушение карнитинового цикла (CPT1A)                  | c.2028+7C>G (однонуклеотидная замена)                   | Вероятно Д                                                  | Гетеро-    | -                                                                                           |
| 1/7        | 26                                  | 26                            | М   | Не отягощена                                                   | Гипо-                                      | 4,3                          | 1,9              | Физическая нагрузка, голод | 65,5                        | -                                                                                                                             | GSD III (AGL)                                          | c.1083-20C>T (однонуклеотидная замена)                  | Вероятно Д                                                  | Гетеро-    | Рост 161 см, гепатомегалия                                                                  |
| 1/8        | 33                                  | 30                            | Ж   | У матери — СД2                                                 | Гипер-                                     | 1,1                          | -                | Прием пищи, голод          | 41                          | -                                                                                                                             | Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)                     | c.533C>Gp. T178R (однонуклеотидная замена)              | Вероятно Д                                                  | Гетеро-    | Гепатомегалия                                                                               |
|            |                                     |                               |     |                                                                |                                            |                              |                  |                            |                             |                                                                                                                               |                                                        | c.3455C>A (однонуклеотидная замена); не описан          | Вероятно патогенный                                         | Гетеро-    | Гепатомегалия, сахарный диабет (манифестация в 30 лет; медикаментозную терапию не получала) |
| 1/9        | 19                                  | 18                            | Ж   | У матери — гипогликемическое состояние при физической нагрузке | Гипер-                                     | 7,2                          | -                | Физическая нагрузка, голод | 35                          | При секвенировании гена SLC16A1 (экзонов 2-5 и прилежащих к экзонам фрагментов интронов) — мутации не обнаружено              | GSD III (AGL)                                          | c.1028G>A p. R343Q (однонуклеотидная замена); не описан | Неопределенного значения                                    | Гетеро-    | Гиперлипидемия                                                                              |

Окончание таблицы 2

| № пациента | Возраст на момент обследования, лет | Возраст ма-нификации НДГ, лет | Пол | Наследствен-ность                               | Вариант НДГ (гипер-/гипо-инсулинеми-ческий) <sup>1</sup> | β-гидрок-сифутират <sup>2</sup> , ммоль/л | Лактат <sup>3</sup> , ммоль/л | Триггеры гипо-гликемии                                                                                           | Длительность голодания, ч | Примечания                                             | Предпо-лагаемый генетический дефект (ген)  | Вариант                                      | Классифика-ция вариантов по данным VarSome [https://varsome.com/] | Зиготность | Прочие клинические проявления у пациента                                                                                                        |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1/10       | 41                                  | 37                            | Ж   | У родственни-ков — СД2                          | Гипо-                                                    | 6,0                                       | 3,4                           | Прием пищи, голод                                                                                                | 52                        | -                                                      | MADD (ETFA)                                | с.127G>A.р. A43T (одно-нуклеотидная замена)  | Неопределенного значения                                          | Гетеро-    | Нейропатия, гепатомегалия, переходящее нарушение мозгового кро-вообращения, хроническая ишемия головно-го мозга, выра-женный дефицит массы тела |
| 1/11       | 35                                  | 30                            | Ж   | У отца — СД                                     | Гипер-                                                   | 0,6                                       | -                             | Голод                                                                                                            | 8                         | панкреатогенная нейнсу-линомная гипогликемия           | -                                          | -                                            | -                                                                 | -          | -                                                                                                                                               |
| 1/12       | 42                                  | 41                            | Ж   | Не отягощена по нарушени-ям углеводно-го обмена | Гипо-                                                    | 0,9                                       | 1,6 <sup>5</sup>              | Голод                                                                                                            | 42                        | -                                                      | Дефицит транспортера рибофлавина (SLC52A3) | с.1278C>T (одно-нуклеотидная замена)         | Д                                                                 | Гетеро-    | Расходящееся косолазие, кисты левой почки (до 45 мм)                                                                                            |
| 1/13       | 37                                  | 35                            | Ж   | У матери — СД2                                  | Гипер-                                                   | 1,8                                       | 2,1                           | Голод                                                                                                            | 28,5                      | -                                                      | -                                          | -                                            | -                                                                 | -          | -                                                                                                                                               |
| 1/14       | 27                                  | 21                            | Ж   | Не отягощена по нарушени-ям углеводно-го обмена | Гипер-                                                   | 6,4                                       | -                             | Нахождение в душном помещении, перемена положе-ния тела, длительное нахождение в вертикаль-ном положе-нии, голод | 58                        | повышение антител к рецептору инсулина до 12,299 нг/мл | -                                          | -                                            | -                                                                 | -          | -                                                                                                                                               |
| 1/15       | 38                                  | 38                            | Ж   | У матери — СД2                                  | Гипо-                                                    | 6,5                                       | -                             | Голод                                                                                                            | 53                        | -                                                      | MADD (ETFDH)                               | с.572G>A.р. G191D (одно-нуклеотидная замена) | Д                                                                 | Гетеро-    | Дилатация предсердий                                                                                                                            |
| 1/16       | 22                                  | 10                            | М   | У родственни-ков — СД2                          | Гипо-                                                    | -                                         | -                             | Голод                                                                                                            | 55                        | -                                                      | Дефицит MCAD (ACADM)                       | с.139G>A.р. E47K                             | Неопределенного значения                                          | Гетеро-    | -                                                                                                                                               |
| 1/17       | 34                                  | 24                            | Ж   | У родственни-ков — СД2                          | Гипо-                                                    | 4,4                                       | -                             | Голод                                                                                                            | 39                        | -                                                      | MADD (FLAD1)                               | с.503A>T.р. N168I                            | Вероятно доброкаче-ственный                                       | Гетеро-    | Повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, нейропатия                                                                                                             |

1 На фоне гипогликемии при гиперинсулинемическом варианте: инсулин ≥3 мкЕ/мл, С-пептид ≥0,6 нг/мл, проинсулин ≥5 пмоль/л; при гипоинсулинемическом варианте: инсулин <3 мкЕ/мл, С-пептид <0,6 нг/мл, проинсулин <5 пмоль/л.  
2 На фоне гипогликемии. Гипер-: >2,7 ммоль/л, гипо-: ≤2,7 ммоль/л.  
3 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.  
4 На фоне гипогликемии после физической нагрузки.  
5 При завершении пробы с физической нагрузкой на фоне гликемии 6,2 ммоль/л.

**Сокращения:** Ж — женский пол, М — мужской пол, НДГ — недиабетическая гипогликемия, гипо- — гипоинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии, гипер- — гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.  
1 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.  
2 На фоне гипогликемии после физической нагрузки.  
3 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.  
4 На фоне гипогликемии после физической нагрузки.  
5 При завершении пробы с физической нагрузкой на фоне гликемии 6,2 ммоль/л.

**Abbreviations:** F — female, M — male, NDH — nondiabetic hypoglycemia, hypo- — hypoinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia, hyper- — hyperinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia, h — hours, DM — diabetes mellitus; DM1 — type 1 diabetes mellitus, DM2 — type 2 diabetes mellitus, GSD — glycogen storage disease, MADD — multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD — medium chain acyl-CoA dehydrogenase, ALT-alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transpeptidase, HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A, hetero- — heterozygous variant.

Таблица 3. Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов группы 2 (n=12)  
Table 3. Anamnestic data and results of laboratory instrumental and molecular genetic examination of patients in group 2 (n=12)

| № пациента | Возраст на момент обследования, лет | Возраст манифестации НДГ, лет | Пол | Наследственность                             | β-гидроксипутират <sup>1</sup> , ммоль/л | Лактат <sup>2</sup> , ммоль/л | Триглицериды гипогликемии  | Длительность голодания, ч | Примечания                                                                   | Предположительный генетический (дефектный ген) | Вариант                                     | Классификация вариантов по VarSome [https://varsome.com/] | Зиготность | Прочие клинические проявления синдрома у пациента                                  |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----|----------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2/1        | 42                                  | 7                             | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | 1,9                                      | 1,5                           | Голод                      | 51                        | Мультигормональная секреция нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы | Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)             | c.4055G>A                                   | Патогенный                                                | Гетеро-    | Манифестация с детского возраста; сочетание с гиперликемией натощак; гепатомегалия |
| 2/2        | 51                                  | 36                            | Ж   | У сестры — СД2                               | -                                        | -                             | Голод                      | 70                        | Сочетание с гипoinsулинемической гипогликемией                               | MADD (ETFDH)                                   | c.1375C>T;p.N459Y (однонуклеотидная замена) | Д                                                         | Гетеро-    | Кисты почек                                                                        |
| 2/3        | 43                                  | 42                            | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | 0                                        | -                             | Голод                      | 3                         | гепатоцеллюлярная аденома печени                                             | Врожденный гиперинсулинизм (HNF1A)             | c.-40G>T; не описан                         | Неопределенного значения                                  | Гетеро-    | -                                                                                  |
| 2/4        | 58                                  | 55                            | М   | Неотягощена                                  | 0,9                                      | 0                             | Физическая нагрузка, голод | 3                         | -                                                                            | Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)             | c.4160 4162del                              | Патогенный                                                | Гетеро-    | -                                                                                  |
| 2/5        | 29                                  | 28                            | М   | Неотягощена                                  | -                                        | -                             | Голод                      | 17                        | -                                                                            | MADD (ETFDH)                                   | c.886G>C; не описан                         | Неопределенного значения                                  | Гетеро-    | -                                                                                  |
| 2/6        | 38                                  | 26                            | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | -                                        | -                             | Голод                      | 24,5                      | -                                                                            | Врожденное нарушение гликозилирования (MPPI)   | c.602T>A; не описан                         | Неопределенного значения                                  | Гетеро-    | -                                                                                  |
| 2/7        | 54                                  | 50                            | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | 0                                        | 1,4                           | Физическая нагрузка, голод | 3                         | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |
| 2/8        | 27                                  | 25                            | Ж   | Неотягощена                                  | -                                        | -                             | Голод                      | 29                        | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |
| 2/9        | 65                                  | 54                            | Ж   | У отца — СД2                                 | 0                                        | -                             | Голод                      | 4                         | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |
| 2/10       | 64                                  | 60                            | Ж   | Неотягощена                                  | 0,1                                      | 1,1                           | Голод                      | 3                         | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |
| 2/11       | 63                                  | 61                            | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | 0                                        | -                             | Голод                      | 3,5                       | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |
| 2/12       | 37                                  | 36                            | Ж   | Неотягощена по нарушениям углеводного обмена | 0,4                                      | -                             | Голод                      | 23,5                      | -                                                                            | -                                              | -                                           | -                                                         | -          | -                                                                                  |

1 На фоне гипогликемии. Гипер-: >2,7 ммоль/л, гипо-: ≤2,7 ммоль/л.  
2 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.

**Сокращения:** Ж — женский пол; М — мужской пол; НДГ — недиабетическая гипогликемия; гипо — гипoinsулинемический вариант недиабетической гипогликемии; гипер — гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии; ч — часы; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; GSD — болезнь накопления гликогена; MADD — множественный дефицит ацил-CoA-дегидрогеназы; MCAD — среднецепочечная ацил-CoA-дегидрогеназа; ALTT — аланинаминотрансфераза; ACT — аспаратаминотрансфераза; ГПТ — гамма-глутаматтранспептидаза; ГМГ-CoA — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А; гетеро- — гетерозиготный вариант.

**Abbreviations:** F — female; M — male; NDH — nondiabetic hypoglycemia; hypo — hypoinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia; hyper — hyperinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia; h — hours; DM — diabetes mellitus; DM1 — type 1 diabetes mellitus; DM2 — type 2 diabetes mellitus; GSD — glycogen storage disease; MADD — multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MCAD — medium chain acyl-CoA dehydrogenase; ALT-alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl-transpeptidase; HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A; hetero — heterozygous variant.

При этом 4 варианта ассоциировано с нарушением окисления жирных кислот (*ETFA* (2 варианта), *FLAD1*, *ACADM*), 3 варианта — с болезнями накопления гликогена (*AGL*), 2 варианта — с врожденным гиперинсулинизмом (*ABCC8*), 2 — с нарушением метаболизма кетоновых тел (*HMGCL*, *CPT1A*) и один — с непереносимостью фруктозы (*ALDOB*). В трех случаях выявлены комбинации генетических вариантов в разных генах: *AGL/HMGCL*, *ABCC8/ETFA* и *ACADM/FLAD1*. В одном случае детектирована комбинация вариантов в одном гене *ABCC8*.

Подчеркиваем, что доброкачественные варианты не учитывались в данном анализе, так как накопленные мировые данные достоверно свидетельствуют об отсутствии их ассоциации с развитием заболевания.

В результате проведенного исследования в группе 2 у 6 пациентов (50%) выявлено 6 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 2 патогенные, 3 неопределенного значения и 1 доброкачественный. Выявлены варианты в следующих генах (в порядке убывания): *ABCC8* (всего — 2; патогенные), *ETFDH* (всего — 2; 1 — доброкачественный и 1 — неопределенного значения), *HNF1A* (1 — неопределенного значения) и *MPI* (1 — неопределенного значения).

Таким образом, у 5 пациентов из 12 (42%, 95% ДИ (15%; 72%)) выявлено 5 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *ABCC8* (2/12=17% (2%; 48%)),
- *HNF1A* (1/12=8% (0%; 38%)),
- *ETFDH* (1/12=8% (0%; 38%)),
- *MPI* (1/12=8% (0%; 38%)).

При этом 3 варианта (1 в гене *HNF1A* и 2 в гене *ABCC8*) ассоциированы с врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ), 1 вариант (в гене *MPI*) — с болезнями накопления гликогена и 1 вариант (в гене *ETFDH*) — с нарушениями окисления жирных кислот.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика ВНМГ, ассоциированных с НДГ, весьма актуальна в педиатрической практике. В ряде случаев характерные клинические и биохимические данные позволяют предполагать у пациента эндокринно-метаболическое заболевание, однако, в связи с генетической гетерогенностью ВНМГ, идентификация может вызывать сложности.

При анализе клинических особенностей взрослых пациентов с НДГ неясного генеза группы 1, включенных в исследование, необходимо отметить, что в большинстве случаев эпизоды гипогликемии являлись ведущей жалобой, в то время как другие проявления были неярко выражены и неспецифичны. Как правило, отмечалось легкое и среднетяжелое течение гипогликемического синдрома (длительность нормогликемии на фоне пробы с голоданием составляла 52 [39; 55] ч). Таким образом, отсутствие яркой клинической картины и возможности выполнения дополнительных лабораторных исследований, которые доступны в единичных, часто экспериментальных, лабораториях РФ, не позволило предположить какое-либо конкретное нарушение углеводного обмена. В отличие от детской популяции, в которой, по данным Ponzi E. et al., в 14% случаев при клинко-лабораторном обследовании подозревался определенный генетиче-

ский диагноз [87], в нашем исследовании практически у всех пациентов имелись только неспецифические симптомы (например, гепатомегалия и пр.) за исключением пациента №1/8, у которого на основании чередования эпизодов гипергликемии и гипогликемии был заподозрен ВГИ, что в дальнейшем и подтвердилось генетическим исследованием. При этом в работе Ponzi E. et al. диагноз при молекулярно-генетическом исследовании подтвердился у 78% пациентов. Однако, на наш взгляд, это не является поводом повсеместно внедрять энзимодиагностику (исследование активности ферментов в биологических жидкостях человека с целью выявления тех или иных патологических состояний) и прочие редкие анализы у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза с учетом редкой встречаемости ВНМГ и высокой стоимостью этих исследований, которые придется проводить в большом количестве. Таким образом, во взрослой когорте целесообразно именно генетическое тестирование. При этом последовательное исследование отдельных генов является дорогостоящим и времязатратным. В этой связи было актуально секвенирование генетических панелей, включающих множество ассоциированных генов. В качестве генетических зондов в нашей панели в первую очередь рассматривались такие гены, варианты которых уже имели клинические описания у взрослых. Кроме того, были включены гены, которые ассоциировались с ВНМГ у детей, но также с долгосрочным прогнозом выживаемости и с возможным (описанным) мягким течением заболевания, так как предполагалось, что такие больные могут иметь продолжительность жизни, сравнимую с общепопуляционной, и, соответственно, первые симптомы могут проявиться только во взрослом возрасте, когда чаще встречаются провоцирующие факторы: чрезмерные нагрузки, недосыпание, голодание и прием алкоголя.

Необходимо отметить, что с учетом анализа данных литературы (невысокая распространенность ВНМГ; отсутствие при некоторых патологиях четких данных о варианте НДГ (гипо- или гиперинсулинемический)), а также результатов собственных исследований (обнаружение у некоторых пациентов нехарактерных для того или иного заболевания результатов лабораторных исследований), мы посчитали нецелесообразным разделение генетической панели в зависимости от варианта НДГ (гипо- или гиперинсулинемический).

По результатам секвенирования нашей генетической панели в группе 1 в 47% случаев выявлены гетерозиготные варианты, не классифицированные как доброкачественные. Однако для большинства генов нашей панели заболевание описано только при аутосомно-рецессивном наследовании. Исключением являлся случай пациента №1/8 с комбинацией ранее не описанных вариантов гена *ABCC8* с.3455C>A (вероятно патогенный) и с.1943G>A (неопределенного значения).

Как известно, мутации в гене *ABCC8*, наряду с мутациями гена *KCNJ11*, являются наиболее частыми причинами ВГИ, при этом тип наследования может быть аутосомно-доминантным [88]. *ABCC8* кодирует субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы — рецептора к сульфонилмочевине (SUR1). Закрывание АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для глюкозо-стимулированной секреции

инсулина  $\beta$ -клетками, открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина [89]. Соответственно, активирующие мутации *ABCC8* вызывают развитие диабета MODY, тогда как инактивирующие — ВГИ [90]. Кроме того, в детском возрасте описаны фокальные формы заболевания, которые подразумевают оперативное вмешательство на поджелудочной железе [91].

С учетом клинической картины и лабораторных данных, у пациента №1/8 диагностирован сахарный диабет MODY12 (подтвержден пероральным глюкозотолерантным тестом; гипергликемия в ночные и утренние часы) в сочетании с гипогликемическим синдромом (подтвержден на фоне пробы с голоданием; гипогликемия в основном в дневные и вечерние часы) на фоне ВГИ. При этом мы не исключаем, что один вариант гена у пациента является активирующим, а второй — инактивирующим. До уточнения диагноза проводилась визуализирующая диагностика инсулиномы, в том числе ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE и артериально-стимулированный венозный забор крови, таким образом, фокальные формы заболевания были исключены. На период последнего обследования, в связи с околоцелевыми показателями гликемии на фоне диетотерапии, пациент находился без медикаментозной поддержки.

Также у пациента №1/8, впервые для взрослого возраста, обнаружен вариант гена *ETFA* (вероятно доброкачественный), связанный с глутаровой ацидурией типа 2 (ГА2). С учетом патогенеза заболевания, для которого характерна гипоинсулинемическая гипогликемия, вариант в данном случае мы можем рассматривать как доброкачественный. Однако в литературе мы нашли случай сахарного диабета при ГА2 [92], но обусловленной мутацией *ETFDH* и без гипогликемии.

Обсуждение гетерозиготных вариантов генов, ассоциированных с заболеваниями, наследуемыми по ауто-сомно-рецессивному типу, являются предметом постоянных дискуссий. С одной стороны, данные варианты не могут вызвать развитие соответствующего генетического синдрома, с другой, не исключается доминантно-негативный эффект обнаруженных мутаций, при котором измененные субъединицы белкового комплекса могут нарушать активность белка дикого типа, что часто связано с развитием заболевания с минимальной выраженностью клинических симптомов [93, 94]. Так, описание снижения активности среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD) при гетерозиготном носительстве мутаций в *ACADM* [94]. Развитие заболевания при простых (не компаунд-) гетерозиготных мутациях описано при множественном дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD; ген *ETFDH* [95–97]), дефиците транспортера рибофлавина (ген *SLC52A3* [98]), MCAD [99], фруктоземии [100]. Мы предполагаем, что именно гетерозиготное носительство мутаций может обуславливать «мягкое» течение заболевания, не проявляющегося в детском возрасте. Известным примером является X-сцепленная адренолейкодистрофия, манифестирующая у гетерозиготных носительниц на 4–5-м десятилетии жизни [101]. Однако для подтверждения нашей гипотезы необходимо проведение отдельного исследования.

Кроме того, не исключается, что наличие у одного пациента гетерозиготных мутаций в двух разных генах, регулирующих гомеостаз глюкозы, также может спрово-

цировать развитие заболевания. Так, у пациента №1/16 с гипогликемией, нейропатией и повышением печеночных ферментов в нашем исследовании выявлены гетерозиготные варианты в генах *ACADM/FLAD1* (неопределенного значения и вероятно доброкачественный соответственно), регулирующих окисление жирных кислот. Важно отметить, что вариант в гене *FLAD1* у взрослого пациента с гипогликемией описан впервые.

Особый интерес представляет обнаружение у пациента №1/1 двух генетических вариантов, которые участвуют в регуляции разных видов метаболизма. В частности, не исключается кумулятивный эффект мутаций с.2433+5T>C и с.144+26A>C в генах *AGL* (вовлеченного в регуляцию гликогенолиза) и *HMGCL* (вовлеченного в регуляцию метаболизма кетонов и лейцина) соответственно, приводящий к развитию гипогликемии. Также при анализе лабораторных данных пациента №1/1 обращает на себя внимание меньший уровень бета-гидроксibuтирата по сравнению с другими пациентами с вариантом в гене *AGL* (№1/7 и №1/9). Наиболее вероятно, это обусловлено вариантом гена *HMGCL*, приводящим к нарушению синтеза кетонов, однако не полностью блокирующим его. Все выявленные в нашем исследовании варианты генов *AGL* и *HMGCL* являются либо вероятно доброкачественными, либо неопределенного значения.

Важным вопросом является определение патогенности выявленной мутации, к которому нужно подходить очень взвешенно. Поскольку изучаемые патологии являются орфанными, данные о фенотип-генотипических корреляциях при тех или иных вариантах ограничены. Соответственно, не исключается, что при увеличении числа пациентов и более детальном анализе молекулярно-генетических изменений некоторые «вероятно доброкачественные», «вероятно патогенные» варианты и варианты «неопределенного значения» будут переклассифицированы в «патогенные».

Вместе с тем возможны и обратные тенденции: так, на момент получения результатов генетического тестирования пациента №1/10 в 2020 г. вариант расценивался как «вероятно патогенный», однако на момент подготовки статьи к публикации в 2023 г. его статус изменился на «неопределенного значения». При этом у пациента, помимо гипогликемии, выявлен дефицит карнитина, что дополнительно указывает на наличие предполагаемого генетического диагноза — глутаровой ацидурии типа 2. Пациенту назначено лечение карнитином с положительным эффектом.

При анализе клинко-лабораторных данных других пациентов мы выявили некоторые особенности, требующие дополнительного обсуждения. В частности, наличие гиперинсулинемической гипогликемии у пациента №1/9, в то время как при GSD III описан именно гипоинсулинемический вариант. С другой стороны, в литературе уже описана нетипичная для GSD I гиперинсулинемическая гипогликемия [102]. Как бы то ни было, в данной ситуации нельзя исключить наличие у больного какого-либо дополнительного генетического дефекта, особенно с учетом жалобы пациентки и ее матери на учащение гипогликемических эпизодов на фоне физической нагрузки, характерное для мутаций в гене *SLC16A1*. По нашему мнению, отрицательные результаты могут быть обусловлены

наличием у больных мутаций в некодирующих областях и/или в генах, не включенных в панель. В связи с чем актуален поиск новых генов-кандидатов, а также проведение анализа таргетных генов с помощью полногеномного секвенирования.

Необходимо отметить, что у 53% включенных пациентов группы 1 изменений в исследованных генах не выявлено или они были доброкачественными. При разделении пациентов на подгруппы с гипер- и гипоинсулинемическими вариантами НДГ (пациент №1/14 в связи с неоднозначными результатами из данного анализа исключен) мы определили, что в группе с гипоинсулинемической гипогликемией дефектные гены (не включая доброкачественные варианты) обнаружены в 60% случаев (6 из 10), а в группе с гиперинсулинемической гипогликемией — в 33% случаев (2 из 6). Еще раз подчеркнем, что обнаруженные варианты в подавляющем большинстве случаев сомнительны относительно их клинической значимости и требуют биохимического подтверждения и в рамках настоящего исследования не позволяют диагностировать наличие того или иного типа ВНМГ. Несмотря на значительный прорыв в области визуализирующей и лабораторной диагностики НДГ различного генеза за последние годы, мы все же не можем исключить ложноотрицательные результаты применяемых методов в топической диагностике инсулиномы (в том числе эктопической), в выявлении преднамеренного (артифициального) приема/введения сахароснижающих препаратов или гиперсекреции некоторых гормонов, оказывающих влияние на секрецию инсулина (например, глюкагоноподобный пептид-1). Требуется продолжение научных изысканий в этих направлениях. Также не исключено, что в применяемой панели отсутствуют некоторые, еще не описанные, гены, мутации в которых ответственны за развитие того или иного варианта гипогликемии. Наконец, нельзя исключать возможность физиологического бессимптомного снижения уровня глюкозы у здоровых женщин при длительном голодании, о котором пишут некоторые авторы [86], но что достаточно спорно.

Интересные данные получены при анализе результатов генетического тестирования пациентов из контрольной группы 2.

Не скроем, что выявление патогенной мутации в гене *ABCC8* у пациента №2/1<sup>2</sup> с генетически подтвержденным синдромом МЭН 1 типа (вариант гена *MEN1* с.1A>G:p.M1V), гиперинсулинемической гипогликемией и наличием множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, было для нас неожиданностью. Однако при анализе случая многие особенности стали для нас более понятными. Так, по результатам артериально-стимулированного забора крови из вен поджелудочной железы, ни из одной области органа достоверно подтвердить кратный выброс инсулина не удалось. Кроме того, обращала на себя внимание манифестация симптомов гипогликемии с раннего детства и наличие у пациента гипергликемии<sup>3</sup> утром натощак. Учитывая перечислен-

ное, до выявления ВГИ, нами предполагалась мультигормональная опухолевая секреция, влияющая на течение заболевания, что и на текущий момент не исключается. Учитывая множественный характер поражения поджелудочной железы, легкое течение гипогликемического синдрома, от оперативного лечения в настоящее время принято решение воздержаться, эугликемия контролируется диетотерапией.

Но если у пациента №2/1 наличие патогенной мутации в гене *ABCC8* не вызывает сомнений, то у пациента №2/4 получены противоречивые данные. Вариант гена *ABCC8* у пациента №2/4 встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0,002628% и оказывает патогенный эффект на белок согласно компьютерному алгоритму PROVEAN. Таким образом, по совокупности сведений найденный вариант расценивается как патогенный. Однако согласно базе ClinVar, часть сообщений свидетельствует в пользу неопределенной значимости выявленного варианта [105]. Более того, у пациента после хирургического лечения инсулиномы отмечалась полная ремиссия гипогликемического синдрома. К сожалению, из-за отсутствия новых данных о пациенте мы не можем утверждать, есть ли у него гипергликемии или другие признаки ВГИ. Также не следует забывать о наличии фокальных форм данного заболевания [106–112].

Интересные результаты получены у пациента №2/3 с ранее не описанным вариантом неопределенного значения в гене *HNF1A*. Пациенту выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с инсулиномой и резекция IV сегмента печени с гепатоцеллюлярной аденомой, наиболее вероятно ассоциированной с мутацией в данном гене [113], как и ВГИ [114]. Как и в случае с пациентом №2/4, у пациента №2/3 после хирургического лечения отмечалась полная ремиссия гипогликемического синдрома, других признаков ВГИ не было.

Каких-либо особенностей у прочих пациентов группы 2 не отмечалось, у всех диагностирована ремиссия гипогликемического синдрома после оперативного лечения.

Мы не встретили в литературе описания случаев инсулиномы и ВГИ. В тоже время наши данные, а именно 3 случая сочетания ВГИ и инсулиномы (один из которых, по нашему мнению, клинически значимый), позволяют сделать смелое предположение о патогенезе инсулиномы как варианте развития ВГИ, а именно как это описано для фокальной формы ВГИ в детском возрасте. Вероятно, из-за воздействия определенных дополнительных генетических факторов или условий окружающей среды заболевание в детском возрасте не манифестирует, а у взрослых диагностируется уже как инсулинома.

В целом, и особенно с учетом данных, полученных в группе 2, можно сделать вывод о том, что распространенность вариантов генов, ассоциированных с ВНМГ (особенно гетерозиготных), в популяции относительно высокая, в связи с чем к интерпретации таких результатов следует подходить скептически и строго соотносить с клинической картиной и семейным анамнезом пациента. Однако выявленные клинически значимые варианты гена *ABCC8* (ВГИ) у пациента из группы с идиопатической НДГ и у пациента из группы с инсулиномой, что составляет

<sup>2</sup> Случай пациентки описан нами в журнале Genes [103].

<sup>3</sup> Важно отметить, что наличие гипергликемии и сахарного диабета (СД) не являлось критерием исключения, так как эти состояния могут сочетаться с гипогликемическим синдромом в рамках различных ВНМГ [92, 104]. В таких случаях мы также применяем термин «НДГ», поскольку развитие гипогликемий у пациентов с ВНМГ в сочетании с СД не ассоциировано с сахароснижающей терапией.

11% случаев в небольшой когорте пациентов с гиперинсулинемической НДГ (n=18), позволяют нам рекомендовать проведение секвенирования таргетной панели, в первую очередь пациентам с идиопатической НДГ.

Клинические описания случаев ВНМГ у взрослых с НДГ, а также системный анализ в мировой литературе, представлены в единичных зарубежных работах [32, 115, 116], тогда как в отечественных источниках есть только в одной публикации (Юкина М.Ю. и соавт., 2018) [40]. В нашем пилотном исследовании проведен анализ результатов секвенирования таргетной генетической панели для диагностики ВНМГ у взрослых пациентов с гипогликемическим синдромом, как с гипоперинсулинемическим вариантом. Данная работа — это первый шаг в изучении проблемы ВНМГ у взрослых. В перспективе необходима комбинация исследований как самих ферментов и их метаболитов, так и анализа таргетных генов с помощью полноэкзомного/полногеномного секвенирования, в том числе включая обследование членов семьи пробанда.

Кроме того, почти ежегодно выявляются новые гены, ответственные за те или иные заболевания. Таким образом, доработка панели с включением большего числа генов, которые участвуют в регуляции углеводного обмена, а также углубленное изучение фенотип-генотипических ассоциаций при ВНМГ, по всей видимости, будет актуальным в перспективе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России проведено исследование, направленное на поиск ВНМГ у взрослых пациентов с НДГ. На основании проведенного анализа литературы нами составлена панель из 30 таргетных генов: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*, *AGL*, *ALDOB*, *FBP1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*, *ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *CPT1A*,

*CPT2*, *HMGCL*, *DLD*. Выявлены клинически значимые варианты гена *ABCC8* (ВГИ) как в группе пациентов с идиопатической НДГ, так и в группе пациентов с инсулиномой (8%, 95% ДИ (0%; 38%) и 6%, 95% ДИ (0%; 29%) соответственно).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают возможность выявления ВНМГ во взрослом возрасте и свидетельствуют в пользу внедрения генетического тестирования в алгоритм диагностики НДГ, а также подтверждают необходимость углубленного изучения фенотип-генотипических особенностей ВНМГ у взрослых, в том числе фокальных форм ВГИ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена за счет средств НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023-2025 гг.).

**Конфликт интересов.** Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

**Участие авторов.** Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; участие в проведении лабораторных исследований; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. — помощь в разработке концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; Нуралиева Н.Ф. — помощь в сборе материала; подготовка статьи к публикации; Попов С.В. — проведение генетического исследования пациентам; Мокрышева Н.Г. — утверждение концепции исследования и финального текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? Sesti G, ed. *PLoS One*. 2012;7(7):e40384. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040384>
2. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245-256
3. Меликян М.А., Губаева Д.Н., Болмасова А.В., и др. Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей. Клинические рекомендации. Москва, 2021
4. McGlacken-Byrne SM, Mohammad JK, Conlon N, et al. Clinical and genetic heterogeneity of HNF4A/HNF1A mutations in a multicentre paediatric cohort with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(4):417-427. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0897>
5. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, et al. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684011>
6. Yau D, Colclough K, Natarajan A, et al. European Journal of Medical Genetics Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF1A. *Eur J Med Genet*. 2020;63(6):103928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmg.2020.103928>
7. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2877-86. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35414>
8. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia*. 2011;54(10):2575-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2207-4>
9. Gutgold A, Gross DJ, Glaser B, Szalat A. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):345-349. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3254>
10. Challis BG, Harris J, Sleight A, 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: <https://doi.org/10.1111/cen.12517>
11. Tran C, Konstantopoulou V, Mecija M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia: think of hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome caused by mutations in the GLUD1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(7-8):873-6. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0441>
12. Babiker O, Flanagan SE, Ellard S, et al. Protein-induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a homozygous HADH mutation in three siblings of a Saudi family. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(9-10):1073-7. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0033>

13. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):942–949. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3164>
14. Kuroda Y, Iwahashi H, Mineo I, 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: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0547>
15. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, 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: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.199>
16. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes.* 2008;57(6):1659–63. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1657>
17. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E2026–30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1356>
18. Schoser 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: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32529>
19. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med.* 2003; 29:1594–1597. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1871-3>
20. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:117. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0117-5>
21. Ryder B, Tolomeo M, Nochi Z, et al. A Novel Truncating FLAD1 Variant, Causing Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD) in an 8-Year-Old Boy. *JIMD Rep.* 2019;45:37–44. doi: [https://doi.org/10.1007/8904\\_2018\\_139](https://doi.org/10.1007/8904_2018_139)
22. Al Shamsi B, Al Murshedi F, Al Habsi A, Al-Thihli K. Hypoketotic hypoglycemia without neuromuscular complications in patients with SLC25A32 deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):976–979. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00995-7>
23. Ho G, Yonezawa A, Masuda S, Inui K, et al. Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B. *Hum Mutat.* 2011;32(1):E1976–84. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21399>
24. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC52A1>
25. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-mondo-condition/20678/gene/SLC52A2>
26. Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K, et al. Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep.* 2016;6:27557. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27557>
27. Bischof F, Nägele T, Wanders RJA, Trefz FK, Melms A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2004;56(5):727–730. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20280>
28. Morales-alvarez MC, Ricardo-silgado ML, Lemus HN, et al. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c. 1693T > A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7:1–5. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X18823098>
29. Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2412–2413
30. Collins SA, Hildes-Ripstein GE, Thompson JR, et al. Neonatal hypoglycemia and the CPT1A P479L variant in term newborns: A retrospective cohort study of Inuit newborns from Kivalliq Nunavut. *Paediatr Child Health.* 2020;26(4):218–227. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa039>
31. Deutsch M, Vassilopoulos D, Sevastos N, Papadimitriou A. Severe rhabdomyolysis with hypoglycemia in an adult patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *European Journal of Internal Medicine.* 2008;19:289–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.025>
32. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, et al. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-26>
33. Lu JR, Wang C, Shao LP. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency. *Chin Med J.* 2017;130:2009–10. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.211890>
34. Sparks SE, Krasnewich DM, PMM2-CDG (CDGla). 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/>
35. de la Morena-Barrio ME, Wypasek E, Owczarek D, et al. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. *Haematologica.* 2019;104(2):e79–e82. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211326>
36. Sun L, Eklund EA, Chung WK, et al. Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4371–5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0250>
37. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple Phenotypes in Phosphoglucomutase 1 Deficiency. *N Engl J Med.* 2014;370(6):533–542. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206605>
38. Voermans NC, Preisler N, Madsen KL, et al. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(4):370–376. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.014>
39. Alfarsi A, Alfadhel M, Alameer S, et al. The phenotypic spectrum of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency in Saudi Arabia. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100817. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgmr.2021.100817>
40. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета // *Медицинский совет.* — 2018. — Т. 4. — С. 66–73. doi: <https://doi.org/10.21518/2079>
41. Zamanfar D, Abbas S, Morteza H. A case of 3-hydroxy-3-methyl glutaric CoA lyase deficiency in north of Iran descent. *International journal of Medical Investigation.* 2014;3:140–142
42. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=469](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=469)
43. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org/>
44. Genetics Home Reference. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-i-deficiency>
45. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci. Rep.* 2016;36:e00281. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20150240>
46. Donato SD, Taroni F. Disorders of Lipid Metabolism. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition), Rosenberg RN, Pascual JM, eds. Academic Press. 2015
47. Deschauer M, Vivo DD. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Neurology Medlink.* 2017. Available from: [https://www.medlink.com/article/carnitine\\_palmitoyltransferase\\_ii\\_deficiency](https://www.medlink.com/article/carnitine_palmitoyltransferase_ii_deficiency)
48. Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. Mayorandan et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014;9:196. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0196-3>
49. Zimmermann A, Rossmann H, Bucerzan S, Grigorescu-Sido P. A Novel Nonsense Mutation of the AGL Gene in a Romanian Patient with Glycogen Storage Disease Type IIIa. *Case Reports in Genetics.* 2016;2016:8154910. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8154910>
50. Angelini C. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach. 2014. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-07500-6\\_63](https://doi.org/10.1007/978-3-319-07500-6_63)
51. PhenoDis. Available from: <http://mips.helmholtz-muenchen.de/pheno/disease/show/3416>
52. Puisac B, Arnedo M, Concepcion M, et al. HMG-CoA Lyase Deficiency. In: *Advances in the Study of Genetic Disorders.* 2011. doi: <https://doi.org/10.5772/20252>
53. Yalcınkaya C, Dinc,er A, Gu'ndu'z E, et al. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol.* 1999;20:375–380
54. Hegde VS, Sharman T. Hereditary Fructose Intolerance. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/#article-22816.s1>
55. Acidurias O, Disorders UC. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. *NEUROLOGICAL REVIEW.* 2010;67(2):148–153

56. Dernoncourt A, Bouchereau J, Acquaviva-Bourdain C, et al. Myogenic Disease and Metabolic Acidosis: Consider Multiple Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Case Reports in Critical Care*. 2019;2019:1598213. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1598213>
57. Naher N, Ln N, Sultana S, Matin A, Mhj F. Carnitine Palmitoyl Transferase Type 1 Deficiency in Fatty acid oxidation disorder: A Case report. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll*. 2014;6(1):38-40
58. Fontaine M, Briand G, Largilliere C, et al. Metabolic studies in a patient with severe carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 1998;273:161-170
59. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
60. Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):259-264. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12548>
61. Genetics Home Reference. Congenital hyperinsulinism. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-hyperinsulinism#:~:text=Congenital%20hyperinsulinism%20affects%20approximately%201,to%201%20in%202%2C500%20newborns>
62. Genetics Home Reference. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-ii-deficiency#inheritance>
63. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12(7):446-463. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
64. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain AcylCoenzyme 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/>
65. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=26791](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791)
66. Udhayabanu T, Manole A, Rajeshwari M, et al. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med*. 2017;6(5):52. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6050052>
67. Schiff M, Veauville-Merlié A, Su CH, et al. SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance. *N Engl J Med*. 2016;374(8):795-797. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513610>
68. Izumi R, Suzuki N, Nagata M, 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: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5172>
69. Hacıhamdioğlu B, Özgürhan G, Çaran B, Meydan-Aksanli E, Keskin E. Glycogen storage disease type 0 due to a novel frameshift mutation in glycogen synthase 2 (GYS2) gene in a child presenting with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. *Türk J Pediatr*. 2018;60(5):581-583. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2018.05.018>
70. Aydemir Y, Gürakan F, Temizel İNS, et al. Evaluation of central nervous system in patients with glycogen storage disease type 1a. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;52:12-18.
71. 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](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=20)
72. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:217-222. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2_14)
73. 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
74. 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
75. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм: Пособие для врачей. — М.: Практика, 2015. — 24с.
76. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №6. — С. 41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056641-47>
77. Gilis-Januszewska A, Piątkowski J, Skalniak A, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia in adults—a spotlight on its genetics. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):344-54. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0044>
78. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13823>
79. Petraitienė I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(3):190-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2014.08.006>
80. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы: описание первого генетически подтвержденного случая в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — №1. — С. 96-99
81. Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(1):148-163. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12286>
82. Loewenthal N, Haim A, Parvari R, Hershkovitz E. Phosphoglucomutase-1 deficiency: Intrafamilial clinical variability and common secondary adrenal insufficiency. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):3139-43. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37294>
83. Quinonez SC, Thoene JG. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022
84. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=5520&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=5520&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease_Search_Simple)
85. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
86. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
87. Ponzi E, Maiorana A, Lepri FR, et al. Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. *J Pediatr*. 2018;202:272-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.050>
88. Yan F-F, Lin Y-W, MacMullen C, Ganguly A, et al. Congenital hyperinsulinism associated ABCC8 mutations that cause defective trafficking of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: identification and rescue. *Diabetes*. 2007;56(9):2339-48. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0150>
89. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтштейндер Е.В., и др. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена ABCC8 (MODY 12): особенности клинического течения и терапии // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 88-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9600>
90. Li M, Han X, Ji L. Clinical and Genetic Characteristics of ABCC8 Nonneonatal Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2021;2021:9479268. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9479268>
91. Меликян М.А., Петрайкина Е.Е., Фомина В.Л., и др. Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — №1. — С. 59-65
92. Goh LL, Lee Y, Tan ES, et al. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report. *BMC Medical Genomics*. 2018;11:37
93. Bergendahl LT, Gerasimavicius L, Miles J, et al. The role of protein complexes in human genetic disease. *Protein Sci*. 2019;28(8):1400-1411. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3667>
94. Zschocke J, Schulze A, Lindner M, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet*. 2001;108(5):404-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390100501>
95. Merritt JL, Gallagher RC. Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid, and Organic Acid Metabolism. In: *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition). Gleason C, Juul S, authors. 2018
96. Zhu M, Zhu X, Qi X, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet*. 2014;59(5):256-61. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.10>

97. Béhin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(3):231-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.008>
98. Carreau C, Lenglet T, Mosnier I, et al. A juvenile ALS-like phenotype dramatically improved after high-dose riboflavin treatment. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(2):250-253. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50977>
99. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1408-18. doi: <https://doi.org/10.1086/320602>
100. Santer R, Rischewski J, von Weihe M, et al. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat*. 2005;25(6):594. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9343>
101. Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Воинова В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной адренолейкодистрофии. 2013
102. Christesen H, Nielsen RG, Lund AM, et al. Extreme Hypercalcaemia: Watch for Glycogen Storage Disease Type 1a with Hyperinsulinism. *ESPE Abstracts*. 2019;92:P3-29
103. Yukina M, Solodovnikova E, Popov S, et al. Clinical Case Report of Non-Diabetic Hypoglycemia Due to a Combination of Germline Mutations in the MEN1 and ABCC8 Genes. *Genes*. 2023;14:1952. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14101952>
104. Cohn A, Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type 1a: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11:319
105. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/196880/?o-q=rs151344624&m=NM\\_000352.6\(ABCC8\):c.4160\\_4162del%20\(p.Phe1387del](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/196880/?o-q=rs151344624&m=NM_000352.6(ABCC8):c.4160_4162del%20(p.Phe1387del)
106. Shyng SL, Ferrigni T, Shepard JB, et al. Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes*. 1998;47(7):1145-51. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.7.1145>
107. Glaser B, Blech I, Krakinovsky Y, et al. ABCC8 mutation allele frequency in the Ashkenazi Jewish population and risk of focal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Genet Med*. 2011;13(10):891-4. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821fea33>
108. Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA, et al. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. *Hum Mol Genet*. 1998;7(7):1119-28. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.7.1119>
109. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, et al. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(3):183-6. doi: <https://doi.org/10.1177/000992280204100310>
110. Cartier EA, Conti LR, Vandenberg CA, Shyng SL. Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(5):2882-7. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.051499698>
111. Glaser B, Furth J, Stanley CA, et al. Intragenic single nucleotide polymorphism haplotype analysis of SUR1 mutations in familial hyperinsulinism. *Hum Mutat*. 1999;14(1):23-9. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)14:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-#)
112. Nestorowicz A, Wilson BA, Schoor KP, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene are associated with familial hyperinsulinism in Ashkenazi Jews. *Hum Mol Genet*. 1996;5(11):1813-22. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/5.11.1813>
113. Jeannot E, Lacape G, Gin H, et al. Double heterozygous germline HNF1A mutations in a patient with liver adenomatosis. *Diabetes Care*. 2012;35(5):e35. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0030>
114. Tung JY-I, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):910-916. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12655>
115. Douillard C, Jannin A, Vantyghe M-C. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2020.04.003>
116. Vantyghe M-C, Mention C, Dobbelaere D, Douillard C. Hypoglycemia and endocrine effects of adults' inborn errors of metabolism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(1):25-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2008.12.007>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, к.м.н. [Nurana F. Nuralieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergei@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Попов С.В., Мокрышева Н.Г. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых с недиабетической гипогликемией // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13052>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Popov SV, Mokrysheva NG. Congenital disorders of glucose metabolism in adults with nondiabetic hypoglycemia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13052>