

# Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене *GLUD1*

© М.А. Меликян, А.Н. Тюльпаков, М.А. Карева

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся развитием гипогликемий у детей 1-го года жизни. Поздняя диагностика и неадекватно проводимая терапия могут приводить к развитию тяжелых неврологических осложнений. Одной из причин ВГИ являются мутации в гене *GLUD1*, кодирующем фермент глутаматдегидрогеназу. Данная форма ВГИ характеризуется наличием у пациентов протеининдуцированных гиперинсулинемических гипогликемий и гипераммониемии. Постановка диагноза может быть затруднительной в связи с отсутствием характерной гиперинсулинемической гипогликемии при пробе с голоданием. Для уточнения диагноза необходимо расширенное обследование, включающее пробу с нагрузкой белком. Нами описан семейный случай, где у матери и двух дочерей был диагностирован ВГИ и выявлена мутация в каталитическом домене гена *GLUD1*. Представлена клиническая картина, лабораторные данные, а также результаты терапии и динамического наблюдения за пациентками.

**Ключевые слова:** врожденный гиперинсулинизм, синдром гиперинсулинизма и гипераммониемии, глутаматдегидрогеназа.

## Familial case of congenital hyperinsulinism associated with mutation in the *GLUD1* gene

© Maria A. Melikyan, Anatoliy N. Tyulpakov, Maria A. Kareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a rare hereditary disease characterized by hypoglycemia in children during the first year of life. Late diagnosis and inadequate therapy may result in severe neurological complications. Mutations in the *GLUD1* gene that encodes glutamate dehydrogenase are one of the causes of CHI. This form of CHI is characterized by protein-induced hyperinsulinemic hypoglycemia and hyperammonemia in patients. Diagnosing can be challenging because hyperinsulinemic hypoglycemia cannot be detected using the conventional fasting glucose test. Extensive examination including the protein load test is needed to refine diagnosis. We report a familial case where the mother and two daughters were diagnosed with CHI and had a mutation in the catalytic domain of the *GLUD1* gene. The clinical presentation, the laboratory data, the outcome of therapy, and the dynamic follow up data for the patients are presented.

**Keywords:** congenital hyperinsulinism, hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome, glutamate dehydrogenase.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий. Поздняя диагностика и неадекватное лечение могут приводить к тяжелым неврологическим осложнениям [1]. Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30 000—1:50 000 живых новорожденных [2]. ВГИ является этиологически гетерогенным заболеванием. В настоящий момент описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ [2]. Наиболее часто ВГИ ассоциирован с мутациями генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, структурирующие АТФ-зависимые калиевые каналы в бета-клетках поджелудочной железы, которые в свою очередь играют ключевую роль в механизмах секреции инсулина [2—4].

Активирующие мутации гена *GLUD1* являются второй по частоте причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10—15% случаев заболевания [5,6]. Данную форму ВГИ в силу клинической картины называют также гипераммониемической лейцинчувствительной гипогликемией, или синдромом гиперинсулинизма и гипераммониемии (ГИ/ГА).

Ген *GLUD1* расположен на длинном плече хромосомы 10 и содержит 13 экзонов, кодирующих фермент глутаматдегидрогеназу (ГДГ), состоящий из 505 аминокислот [7]. ГДГ — митохондриальный фермент, который в высоких концентрациях экспрессируется в печени, головном мозге, почках, поджелудочной железе, сердце и легких [7]. Этот фермент катализирует превращение глутамата в  $\alpha$ -кетоглутарат и аммоний. В бета-клетках  $\alpha$ -кетоглутарат, участвуя в цикле Кребса, приводит к повышению концентрации внутриклеточной АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ влечет за собой закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, деполяризацию мембраны и открытие вольтажзависимых  $Ca^{++}$ -каналов, что в свою очередь приводит к проникновению  $Ca^{++}$  в клетку, стимулируя секрецию инсулина [6]. ГДГ играет ключевую роль в глутаминолизе и регулировании индуцированной аминокислотами секреции инсулина [6]. Активность ГДГ регулируется сложным взаимодействием ее аллостерических активаторов и ингибиторов. Активирующим воздействием на ГДГ обладают лейцин и АДФ, тогда как ГТФ является ее потенциальным ингибитором [8]. Аллостерическая активация глутаминолиза яв-

ляется одним из механизмов стимуляции лейцином секреции инсулина [7].

Активирующие мутации в гене *GLUD1* снижают чувствительность ГДГ к ее ингибитору ГТФ и в редких случаях приводят к повышению активности самой ГДГ [9–11]. Отсутствие ингибирующего влияния ГТФ при наличии активирующего влияния лейцина влечет за собой гиперсекрецию инсулина. Патофизиологический механизм объясняет клиническую картину ВГИ, ассоциированного с мутациями *GLUD1*: гипогликемии развиваются преимущественно после еды, содержащей протеины.

К настоящему времени в литературе описано около 30 различных мутаций в гене *GLUD1*, большинство которых расположены в экзонах 11 и 12, кодирующих ГТФ-связывающий домен фермента [5, 9]. Также существуют описания мутаций каталитического домена (экзоны 6 и 7) [10]. Все они приводят к снижению чувствительности фермента к ингибирующему действию ГТФ. Недавно появились описания мутаций, затрагивающих домен 3 (экзон 10) [10]. Функциональные исследования этих мутаций показали, что они в большей степени повышают активность самого фермента, нежели снижают его чувствительность к ингибирующему влиянию ГТФ [10].

Гипогликемический синдром при данной форме ВГИ, как правило, протекает мягко и хорошо поддается терапии диазоксидом в комбинации с низкопротеиновой диетой [5, 6, 8]. Макросомия при рождении нехарактерна. Манифестация гипогликемического синдрома, как правило, приходится на второе полугодие жизни. Гипогликемии могут развиваться как натощак, так и после протеинового питания. Гипераммониемия является биохимическим маркером синдрома ГИ/ГА и протекает без каких-либо клинических проявлений интоксикации (летаргия, головные боли, рвоты). В отличие от других форм гипераммониемии при ГИ/ГА показатели аминокислотного профиля у пациентов не выходят за пределы нормы [12, 13].

Р. Кароог и соавт. [12] опубликовали данные о 20 пациентах с синдромом ГИ/ГА, ассоциированным с мутациями в гене *GLUD1*. Все пациенты родились с нормальной массой тела по отношению к гестационному возрасту. Средний возраст манифестации гипогликемии составил 23,4 нед. У 19 пациентов лабораторно зафиксирована гипераммониемия. Хороший терапевтический эффект диазоксида отмечался более чем у 90% пациентов. Наиболее частым клиническим симптомом были судороги (94%), а у 43% детей развивалась генерализованная эпилепсия. Это осложнение чаще отмечалось у пациентов с мутациями в экзонах 6 и 7 гена *GLUD1* [12, 14].

Несмотря на относительно мягкое течение и поздний дебют гипогликемического синдрома, для синдрома ГИ/ГА характерна генерализованная эпи-

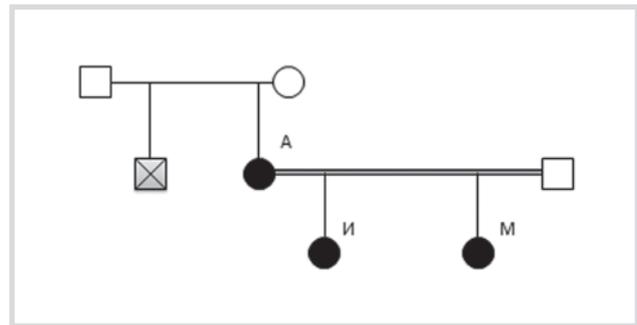


Рисунок. Родословная пациентов.

Черный цвет — наличие клинических проявлений заболевания; белый цвет — отсутствие клинических проявлений заболевания; серый цвет — предположительно наличие заболевания.

лепсия и тяжелые неврологические расстройства, механизм развития которых до конца не ясен [15]. Предполагается, что гиперактивность ГДГ в головном мозге приводит к снижению уровня глутамина и глутамата, которые защищают ЦНС от нейротоксикации [9, 11].

Как уже отмечалось, ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене *GLUD1*, в подавляющем большинстве случаев поддается терапии диазоксидом. Этот препарат является прямым агонистом АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов бета-клеток, предотвращающим деполаризацию мембраны клеток и подавляющим тем самым секрецию инсулина. Дозы диазоксида при синдроме ГИ/ГА колеблются от 5 до 15 мг/кг/сут. В некоторых случаях дополнительно показана диетотерапия с частичным ограничением протеинов [16].

В настоящее время описано несколько прямых ингибиторов ГДГ. К ним относятся, в частности, катехины — органические вещества из группы флавоноидов. Проводятся клинические исследования различных препаратов с оценкой их эффективности в лечении синдрома ГИ/ГА [17, 18].

Нами представлено клиническое описание трех пациентов из одной семьи (две сестры и их мать) с генетически верифицированным синдромом ГИ/ГА.

## Описание случая

### Пациентка И.

Девочка (см. рисунок) от близкородственного брака (родители троюродные брат и сестра), от второй спокойно протекавшей беременности, первых срочных оперативных родов. Родилась массой тела 3700 г, ростом 54 см, 8–9 баллов по шкале Апгар. Неонатальный период протекал без особенностей. До года росла и развивалась в соответствии с возрастом. В возрасте 1 года утром натощак у ребенка отмечалось развитие клонико-тонических подергиваний конечностей без потери сознания. Была консультирована неврологом по месту жительства, за-

Таблица 1. Результаты пробы с голоданием

Показатель	Пациентка И.	Пациентка М.
Возраст проведения исследования, мес	15	12
Продолжительность голодного промежутка, ч	10	9
Гликемия по окончании пробы, ммоль/л	2,5	5,07
Кетонурия	Отрицательно	Не исследована
Кетонемия, ммоль/л	Не исследована	0,1
Инсулин, мкЕд/мл	1,4	2,03
Кортизол, нмоль/л	605	800

подозрена эпилепсия и назначена терапия антиконвульсантами (вальпроевая кислота). Несмотря на проводимое лечение, подобные судорожные приступы сохранялись до 3 раз в месяц.

В возрасте 1 года 3 мес ребенок был госпитализирован по месту жительства, где впервые была зафиксирована гипогликемия (минимально до 1,4 ммоль/л) без существенных клинических проявлений. При исследовании гликемического профиля в течение нескольких суток выявлены рецидивирующие гипогликемии (1,9—2,5 ммоль/л), которые отмечались как натощак, так и после еды. Была проведена проба с голоданием: через 10 ч после приема пищи развилась субклиническая гипогликемия (2,5 ммоль/л), на фоне которой показатели инсулина и кортизола были в пределах нормы (табл. 1). В спектре аминокислот и ацилкарнитинов отклонений от нормы выявлено не было. При ЭЭГ зафиксирована эпилептиформная активность в лобной области. С диагнозом «гипогликемия неуточненного генеза» девочка была направлена на обследование в ФГБУ ЭНЦ.

В 1 год 8 мес впервые обследована в ЭНЦ. Выявлены рецидивирующие гипогликемии, преимущественно в дневные часы. На фоне спонтанно развившейся гипогликемии (1,7 ммоль/л) обнаружено неадекватное повышение уровня инсулина до 4,4 мкЕд/мл, кетоновые тела в моче отсутствовали. На основании полученных результатов (гипокетотическая гипогликемия, отсутствие подавления секреции инсулина) был установлен диагноз врожденного гиперинсулинизма и рекомендована терапия аналогами соматостатина в дозе 20 мкг/кг/сут. На фоне терапии отмечалась некоторая положительная динамика, однако редкие эпизоды гипогликемии (до 2,6 ммоль/л) сохранялись и появились жалобы на частые боли в животе и диарею. Из-за побочных эффектов терапия октреотидом была отменена. Отменены и антиконвульсанты.

При повторной госпитализации в 2 года ребенку был назначен диазоксид в дозе 5,5 мг/кг/сут, на фоне чего была достигнута стойкая эугликемия (3,7—6,2 ммоль/л) в течение дня. Исследованы гены *KCNJ11*, *ABCC8* — мутаций не выявлено.

В возрасте 3 лет ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK*,

*GLUD1*. Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация с.G965A p.R322H (транскрипт NM\_005271) [19] в гене *GLUD1*, что позволило верифицировать диагноз протеининдуцированной гипогликемии.

Девочка ежегодно наблюдается в ЭНЦ, где проводится коррекция дозы диазоксидом. В настоящий момент ребенку 7 лет, доза диазоксидом составляет 5,56 мг/кг/сут. Режим питания свободный, специфической диеты не придерживается. На фоне приема протеинсодержащих продуктов (мясо, яйца, творог) показатели гликемии в пределах нормы. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Судорог не отмечается. При контрольных ЭЭГ — эпилептиформности не зарегистрировано.

#### Пациентка А.

Обследована в возрасте 27 лет в связи с выявлением заболевания у ребенка (см. рисунок). При молекулярно-генетическом исследовании гена *GLUD1* была выявлена идентичная гетерозиготная мутация с.G965A p.R322H. Из анамнеза известно, что до 6 лет наблюдалась неврологом с диагнозом эпилепсии, получала терапию антиконвульсантами. В возрасте 6 лет противосудорожные препараты были отменены, судороги не повторялись, диагноз был снят. До выявления генетического дефекта, гликемию не измеряла. Специфической диеты не соблюдала. Родной брат матери умер в возрасте до 1 года по неуточненной причине, родители здоровы, не обследовались.

После молекулярно-генетической верификации диагноза было проведено обследование: гликемия натощак в пределах нормы, однако, после нагрузки белком (проба с протеиновой смесью 1 г на 1 кг массы тела) зафиксирована субклиническая гиперинсулинемическая гипогликемия (табл. 2). На фоне свободного режима питания гипогликемией зафиксировано не было. Учитывая мягкое течение заболевания, терапия диазоксидом не назначена.

#### Пациентка М.

Родилась в срок массой тела 3840 г, ростом 51 см, 8—9 баллов по шкале Апгар (см. рисунок). В связи с наличием молекулярно-генетически подтвержденного врожденного гиперинсулинизма у матери и старшей сестры, девочке в неонатальном периоде проводился контроль гликемии — показатели были

Таблица 2. Результаты перорального теста с нагрузкой белком (1 г на 1 кг массы тела) пациентки А., 27 лет

Показатель	0'	30'	60'	90'
Гликемия, ммоль/л	5,1	4,7	3,1	2,6
Кетонемия, ммоль/л				0,1
Инсулин, мкЕД/мл	18,9			47,2

в пределах нормы. В дальнейшем мама самостоятельно периодически измеряла гликемию, минимальные значения составляли 2,6 ммоль/л; эпизоды гипогликемии протекали без существенной клинической симптоматики, купировались приемом сладкой воды.

В возрасте 8 мес после завтрака творогом впервые была зафиксирована гипогликемия 2,1 ммоль/л, сопровождавшаяся резкой слабостью и потливостью. Купирована приемом сладкого чая. После данного эпизода белковая пища была исключена из рациона. В возрасте 1 года ребенок был впервые госпитализирован в ФГБУ ЭНЦ, где проведено комплексное обследование, по результатам которого был подтвержден диагноз синдрома ГИ/ГА. Стоит отметить, что при пробе с голоданием гипогликемии зафиксировано не было (см. табл. 1), тогда как при пробе с нагрузкой белком гипогликемия развилась через 30 мин и сопровождалась выраженным подъемом уровня инсулина в крови (табл. 3). Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие у девочки мутации с.G965A p.R322H в гене *GLUD1*.

Пациентке был назначен диазоксид в дозе 10 мг/кг/сут, однако при проведении контрольной пробы с белком на фоне терапии сохранялись субклинические гипогликемии, в связи с чем было рекомендована диетотерапия с ограничением продуктов с высоким содержанием протеинов.

В возрасте 2 лет при очередном стационарном обследовании в ЭНЦ проводилась попытка выпивания ребенка зеленым чаем (200—250 мл/сут), на фоне чего существенных изменений в гликемическом профиле замечено не было. При попытке дать белковый продукт (творог) в комбинации с зеленым чаем была зафиксирована субклиническая гипогликемия (3,1 ммоль/л) после еды.

В настоящее время девочке 2,5 года; в постоянном режиме получает терапию диазоксидом в дозе 6 мг/кг/сут. На этом фоне показатели гликемии стойко в пределах нормы. Рацион питания расширен; комбинированный прием белковых и углеводных продуктов не приводит к развитию гипогликемий.

## Обсуждение

Представлен семейный случай синдрома ГИ/ГА. Диагноз был подтвержден молекулярно-генети-

Таблица 3. Результаты перорального теста с нагрузкой белком (1 г на 1 кг массы тела) пациентки М., 1 год

Показатель	0'	15'	30'
Гликемия, ммоль/л	4,6	3,6	2,7
Кетонемия, ммоль/л			0,1
Инсулин, мкЕД/мл	6,9		37,64

чески: у всех пациенток была выявлена гетерозиготная мутация с.G965A p.R322H в экзоне 7 гена *GLUD1*, кодирующем каталитический домен ГДГ. Данная мутация ранее описана в литературе. Базальная активность ГДГ в лимфоцитах пациентов с этой мутацией находится в пределах нормы, но чувствительность фермента к ГТФ резко снижена [19]. По данным литературы [12], для пациентов с мутациями в экзоне 7 *GLUD1*, характерно более мягкое течение гипогликемического синдрома, отсутствие выраженной гипераммониемии, а также частое развитие генерализованной эпилепсии, чем у пациентов с дефектами в аллостерическом домене (экзоны 11 и 12). В нашем случае также было отмечено мягкое течение гипогликемий, однако данных об эпиктивности и неврологическом дефиците у пациентов не получено.

Описанный клинический случай интересен и сточки зрения дифференциальной диагностики. Золотым стандартом диагностики ВГИ является проба с голоданием и оценкой уровня гликемии, инсулина и кетоновых тел [1]. В нашем случае у всех 3 пациенток не отмечалось повышения уровня инсулина при пробе с голоданием (см. табл. 1), что затрудняло диагностику и позволяло усомниться в наличии органического гиперинсулинизма. Однако, несмотря на адекватное подавление секреции инсулина на фоне голодания, у девочек (пациентки И. и М.) не отмечалось нарастания кетоновых тел. Гормональная верификация диагноза была возможна только после проведения теста с нагрузкой белком (см. табл. 2, 3). Это наблюдение указывает на необходимость расширенного диагностического протокола для пациентов с гипокетотическими гипогликемиями.

В описанной семье родители пациенток М. и И. являлись родственниками (см. рисунок), что заставляло исходно предположить аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, тогда как синдром ГИ/ГА наследуется по аутосомно-доминантному типу. В данной ситуации последовательный

анализ генов (поиск мутаций был начат с генов *KCNJ11* и *ABCC8*) замедлил молекулярно-генетическую верификацию диагноза. Современные методики генетического анализа, включающие параллельное секвенирование сразу нескольких генов, являются предпочтительными в случаях мягких форм ВГИ.

Синдром ГИ/ГА, как правило, хорошо поддается терапии диазоксидом. В нашем случае у старшей сестры удалось достичь полной компенсации на фоне указанной терапии, у младшей девочки на фоне лечения сохраняется потребность в ограничении протеинов в питании, а маме не требуется медикаментозная терапия вовсе. Исходя из данных литературы, а также основываясь на наших наблюдениях, можно сделать вывод о более мягком течении заболевания у взрослых пациентов и предположить возможность отмены медикаментозной терапии у девочек в будущем.

Показательным является отсутствие существенного влияния аналогов соматостатина на уровень гликемии у пациентки И. Это, вероятно, связано с неселективным действием соматостатина и его неспособностью влиять на протеинзависимый механизм секреции инсулина.

Учитывая данные об ингибирующем воздействии на ГДГ катехинов, мы пробовали использовать зеленый чай (природный источник этих веществ) в качестве дополнительного терапевтическо-

го компонента у младшей девочки, однако существенных изменений в гликемии нами отмечено не было. Не исключено, что для подавления активности фермента нужны более высокие дозы катехинов.

## Заключение

Следует подчеркнуть особенности клинико-лабораторной картины синдрома ГИ/ГА, характеризующегося относительно мягким течением гипогликемического синдрома и отсутствием гиперпродукции инсулина натощак, что обуславливает необходимость включения в протокол обследования пациентов с ВГИ стимуляционного теста с нагрузкой белком. Учитывая этиологическую гетерогенность ВГИ, предпочтительным методом молекулярно-генетической диагностики в настоящий момент является параллельное секвенирование сразу нескольких генов (секвенирование нового поколения). Препаратом выбора при синдроме ГИ/ГА является диазоксид.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):568-570. doi: 10.1136/adc.2006.115543
- Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F79-F86. PMC1721059
- Thomas P, Cote G, Wohlk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995;268(5209):426-429. doi: 10.1126/science.7716548
- Thomas P. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet.* 1996;5(11):1809-1812. doi: 10.1093/hmg/5.11.1809
- Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998;338(19):1352-1357. doi: 10.1056/NEJM199805073381904
- Weinzimer SA, Stanley CA, Berry GT, et al. A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr.* 1997;130(4):661-664. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70256-7
- Hudson RC, Daniel RM. L-glutamate dehydrogenases: Distribution, properties and mechanism. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry.* 1993;106(4):767-792. doi: 10.1016/0305-0491(93)90031-y
- MacMullen C, Fang J, Hsu BYL, et al. Hyperinsulinism/Hyperammonemia Syndrome in Children with Regulatory Mutations in the Inhibitory Guanosine Triphosphate-Binding Domain of Glutamate Dehydrogenase 1. *J Clin Endocr Metab.* 2001;86(4):1782-1787. doi: 10.1210/jcem.86.4.7414
- Stanley CA, Fang J, Kutyna K, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. HI/HA Contributing Investigators. *Diabetes.* 2000;49(4):667-673. doi: 10.2337/diabetes.49.4.667
- Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. *Hum Genet.* 1999;104(6):476-479. doi: 10.1007/s004390050990
- Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab.* 2004;81:Suppl 1:S45-S51. doi: 10.1016/j.ymgme.2003.10.013
- Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):731-735. doi: 10.1530/EJE-09-0615
- Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(2):101-112. doi: 10.1038/ncpendmet1046
- Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure.* 2008;17(7):658-664. doi: 10.1016/j.seizure.2008.01.005

15. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):945-949. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03114.x
16. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):171-178. doi: 10.1007/s11154-010-9146-0
17. Li C, Li M, Chen P, et al. Green tea polyphenols control dysregulated glutamate dehydrogenase in transgenic mice by hijacking the ADP activation site. *J Biol Chem*. 2011;286(39):34164-34174. doi: 10.1074/jbc.M111.268599
18. Li M, Smith CJ, Walker MT, Smith TJ. Novel inhibitors complexed with glutamate dehydrogenase: allosteric regulation by control of protein dynamics. *J Biol Chem*. 2009;284(34):22988-23000. doi: 10.1074/jbc.M109.020222
19. Santer R, Kinner M, Superti-Furga A, et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet*. 2001;108(1):66-71. doi: 10.1007/s004390000432

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Меликян Мария Арменаковна**, к.м.н. [Maria A. Melikyan, MD, PhD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова 11 [address: 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, Russia, 117036]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikyan.maria@gmail.com.

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com.

**Карева Мария Андреевна**, к.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; e-mail: i\_marusya@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5089-0310.

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 27.03.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Меликян М.А., Тюльпаков А.Н., Карева М.А. Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене *GLUD1* // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 195—200. doi: 10.14341/probl2017633195-200

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Melikyan MA, Tiulpakov AN, Kareva MA. Familial case of congenital hyperinsulinism associated with mutation in the *GLUD1* gene. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(3):195-200. doi: 10.14341/probl2017633195-200