

**Yenidoğan Döneminde Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanısı Alan Hastaların Farmakolojik Tedavi Yaklaşımına Göre Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**

Evaluation Of Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia According To Pharmacological Treatment Approach: Single Center Experience

Nilüfer OKUR<sup>1</sup>, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI<sup>1</sup>, Mehmet Yekta ÖNCEL<sup>1</sup>, Nurdan URAŞ<sup>1</sup>, Fuat Emre CANPOLAT<sup>1</sup>, Şerife Suna OĞUZ<sup>1</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>2</sup><sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye<sup>2</sup> Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Ankara, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Hiperinsülinizmin infantlarda persistan ve tekrarlayan hipogliseminin en sık nedenidir. Bu çalışmamızın amacı hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı alan hastaları tedavi ihtiyaçlarına göre gruplandırmak ve kısa dönem prognozlarını araştırmaktır.**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2012-Ocak 2015 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde yatan ve hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.**Bulgular:** Diazoksit ile kombine tedavi grubu karşılaştırıldığında insülin, glukoz, insülin/glukoz oranı, en yüksek dekstroz ihtiyacı, hipoglisemi kontrol zamanı ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).**Sonuç:** Yenidoğanda hiperinsülinemik hipoglisemi, nörolojik hasarı önlemek için acil ve etkin tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hiperinsülinemik hipoglisemi yenidoğanlarda normoglisemiyi sağlamak için yüksek konsantrasyonda glukoz infüzyonu yapılması ve erken dönemde ilaç tedavisi başlanması gerekmektedir. İlk seçeneğe tedavi olan diazoksit etkindir ve iyi tolere edilmektedir.**Anahtar kelimeler:** Hiperinsülinizm, hipoglisemi, diazoksit, yenidoğan**ABSTRACT****Aim:** Hyperinsulinism is the most common cause of persistent and recurrent hypoglycaemia in newborn. The aim of this study was to evaluate patients who were diagnosed with hyperinsulinemic hypoglycemia retrospectively.**Material and Methods:** Patients' records that were admitted to Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital Neonatal Intensive Care Unit to between January 2012 and January 2015 were overviewed.**Results:** Levels of insulin and glucose, insulin/glucose ratio, the highest glucose infusion rates, time of recovery from hypoglycemia and duration of hospitalization were similar between diazoxide monotherapy group and combined multi-therapy group ( $p>0.05$ ).**Conclusion:** Hyperinsulinemic hypoglycemia in the newborn period should be immediately and effectively treated to prevent further neurological damage. Maintaining normoglycemia with appropriate glucose infusion rates and early pharmacologic treatment is essential. Diazoxide is an effective and well-tolerated option as first line therapy in newborn hypoglycemia.**Keywords:** Hyperinsulinism, hypoglycemia, diazoxide, newborn

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Nilüfer Okur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Talatpaşa Bulvarı,  
Samanpazarı, Altındağ Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0506 536 00 59

E-mail:n.matur@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 03/08/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 02/01/2017

## Giriş

Hiperinsülinizmin infantlarda persistan ve tekrarlayan hipogliseminin en sık nedenidir (1). Kan glukoz konsantrasyonunu düzenlemede rol oynayan pankreatik beta hücrelerinden düzensiz insülin salgılanması ile karakterizedir. Hiperinsülinemik hipogliseminin geçici, uzamış ve persistan formları mevcuttur. Geçici formu diyabetik anne bebeklerinde, uzamış formu ise düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülmektedir. Persistan form pankreastaki beta hücre regülasyonu ile ilişkili bir grup konjenital hastalığın parçasıdır (2). Tahmini sıklığı 50000 canlı doğumda 1'dir. Vakaların %40-45'inden ABCC8 ve KCNJ11 genlerindeki mutasyonlar sorumludur (3). Vakaların %45-55'inde ise genetik etioloji halen bilinmemektedir (4).

Hiperinsülinizm tedavi edilmediğinde beyin hasarına neden olabilen nöbetlerle karakterize ağır hipoketotik hipoglisemi ile kendini gösterir. Klinik prezentasyon hipogliseminin ortaya çıktığı yaşa göre değişkendir. Yenidoğanda hipoglisemi genellikle yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkar ve vakaların yarısı nöbetle baş vurur. Etkilenmiş bebeklerin çoğu doğumda makrozomiktir (5). Son yıllarda, diazoksit hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır (6). Glukagon ve kalsiyum kanal blokerleri diazoksit ve oktreotid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılabilir. Nifedipin tedavisine yanıtın iyi olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (7).

Bu çalışmamızın amacı hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı alan hastaların tedavi ihtiyaçlarına göre gruplandırarak ve kısa dönem prognozlarını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde Ocak 2012- Ocak 2015 tarihleri arasında yatan ve hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya gestasyon haftası 35 hafta ve üstünde olan 61 hiperinsülinemik hipoglisemili hasta alındı. Asfiksi, erken ve geç neonatal sepsis ve major konjenital anomalileri olan ve hiperinsülinemi dışındaki nedenlerden hipoglisemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kliniğimizde 2012-2014 yıllarında (ilk dönem) hiperinsülinemik hipoglisemilere oktreotid ve diazoksit tedavisi bir arada başlanmaktaydı. Ancak 2014-2015 yıllarında (ikinci dönem) hiperinsülinizm tedavisinde diazoksit tek ilaç olarak kullanılmaya başlandı. Çalışmaya alınan hastalar sadece glukoz infüzyonu gereksinimi olan, diazoksit ile tedavi edilen ve kombine tedavi uygulanan olmak üzere gruplandırıldı. Hastaların demografik verileri, antenatal ve natal özellikleri, postnatal takip ve tedavi verileri retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların glukoz infüzyon hızı  $> 12$  mg/kg/dak hızında olmasına rağmen, serum glukoz seviyesinin  $< 50$  mg/dl olduğu durumda; insülin, büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyeleri ölçüldü. Hiperinsülinizm tanısı; kan glukoz seviyesi düşük ( $< 50$  mg/dL) ve uygunsuz olarak plazma insülin seviyesinin yüksek olması ( $> 2$   $\mu$ U/mL) şeklinde tanımlandı. İnsülin/ glukoz oranının 0.30' un altında olması normal, 0.30'un üstünde olması hiperinsülinizm ile ilişkili olarak kabul edildi. Hipoglisemi tedavisinde Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre serum glukoz seviyesi  $< 40$  mg/dL olan semptomatik infantlara 2mL/kg %10 dekstroz solüsyununun 1 mL/dk puşe verilmesi sonrası, 5-8 mg/kg/dak intravenöz glukoz infüzyonu uygulandı (8). Hiperinsülinemik hipoglisemide ilk dönemde uzun etkili bir somatostatatin analogu olan oktreotid 2-10 mcg/kg/gün ve diazoksit 5-15 mg/kg/gün 3 doza bölünerek verildi. İkinci dönemde ise sadece aynı dozda diazoksit tedavisi

başlandı.

Hastaların günlük ağırlık değişiklikleri, vital bulguları, serum glukoz değerleri, tam kan sayımı, ürik asit değerleri dosya kayıtlarından elde edildi. Hastalar diazoksitin sıvı retansiyonu, hipertrikozis, hiperürisemi, taşikardi, lökopeni ve beslenme bozuklukları gibi yan etkileri açısından değerlendirildi.

Neonatal sepsis açısından risk altında olanlara kan kültürü alınarak ampirik antibiyoterapi başlandı. Kan şekeri regülasyonu sağlanan yenidoğanların glukoz infüzyon hızları 2 mg/kg/dk'lık azaltmalarla düşürüldü. Medikal tedavi alan hastaların diazoksit ve oktreotid tedavileri kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra kademeli olarak azaltılarak kesildi.

## İstatistiksel analiz

Analizler SPSS version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Fisher exact ve  $X^2$  testleri kategorik değişkenler arasındaki farklılığı incelemek ve iki grup arasındaki farkı ortaya koymak amacıyla student *t* test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin verileri için Mann-Whitney *U* testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Toplam 61 hastanın ortalama gestasyonel yaşı 36.2 hafta, doğum ağırlığı ise 2678 gram idi. Hastaların 43 (%70.5) tanesi erkekti. 56 hasta (%81.4) sezaryen ile doğdu. Hastaların 17 (%26.7) tanesine antenatal dönemde steroid uygulanmıştı (Tablo 1). Gebelik yaşına göre düşük ağırlığa sahip bebek (SGA) sayısı 16 (%34.8), gebelik yaşına göre yüksek ağırlığa sahip bebek (LGA) sayısı ise 9 (%14.7) idi. Hastaların 11'i (%23.9) diyabetik anne bebeğiydi. Semptomların ortalama başlangıç yaşı  $3.8 \pm 3$  gündü (Tablo 1).

**Tablo 1** : Hastaların demografik özellikleri

	n=61
Gestasyon yaşı, hafta (ort±std)	36.2±2.9
Doğum ağırlığı, g (ort±std)	2678±1008
Erkek (%)	70.5 (n=43)
Antenatalsteroid (%)	26.4 (n=17)
Sezaryen doğum (%)	81.4 (n=56)
Gestasyonel diyabet (%)	18 (n=11)
SGA (%)	34.8 (n=16)
LGA (%)	14.7 (n=9)
Semptomların başlangıç zamanı (ort±std)	3.8±3.0

Başlıca başvuru semptomları asemptomatik hipoglisemi (%46.6), konvülsiyon veya jitteriness (%14.7), hipotoni (%10), prematürite (%6.2), polistemi (%5.6), SGA (%11.3) ve solunum sıkıntısı (%5.6) şeklinde sıralandı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama glukoz infüzyon hızı  $12.7 \pm 3.02$  g/dL/dak idi. Glukoz infüzyonu grubunda 15(%24.9) hasta, diazoksit grubunda 37(%60.5) hasta ve kombine tedavi grubunda 9 hasta (%15) takip edildi. Çalışmamızda ortalama diazoksit dozu  $10.8 \pm 3.6$  mg/kg/gün olarak tespit edildi. Ortalama diazoksit kullanım süresi  $11.2 \pm 7.7$  gündü. Oktreotid 4 mg/kg/gün dozunda verildi. Ortalama oktreotid kullanma süresi ise  $5.2 \pm 1.8$  gün olarak hesaplandı. Diazoksit ile kombine tedavi grubu karşılaştırıldığında insülin, glukoz, insülin/glukoz oranı, en yüksek dekstroz ihtiyacı, hipoglisemi kontrol zamanı ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2 :** Tedavi gruplarının klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Glukoz infüzyon grubu	Diazoksit grubu	Diazoksit + Oktreotid grubu	P
İnsülin ( $\mu$ IU/mL)	n=15 26.6 $\pm$ 5.3	n=37 44.9 $\pm$ 8.5	n=9 40 $\pm$ 12.6	0.746
Glukoz (mg/dL)	n=15 26.6 $\pm$ 5.3	n=37 37 $\pm$ 8.9	n=9 32 $\pm$ 10.9	0.088
İnsülin/ glukoz	n=15 0.75 $\pm$ 0.12	n=37 1.17 $\pm$ 0.2	n=9 1.82 $\pm$ 0.87	0.415
Kortizol ( $\mu$ g/dL)	n=8 10 $\pm$ 2.2	n=16 15.1 $\pm$ 2.8	n=9 12.8 $\pm$ 2.6	0.555
ACTH (pg/ml)	n=8 13.5 $\pm$ 2.8	n=6 21.7 $\pm$ 3.3	n=4 17.1 $\pm$ 2.7	0.354
GH (ng/mL)	n=3 23.5 $\pm$ 4.8	n=5 24 $\pm$ 3.6	n=3 11.1 $\pm$ 2.8	0.454
En yüksek glukozin- füzyon hızı (mg/kg/dak)	n=15 11 $\pm$ 2.6	n=37 12.6 $\pm$ 2.5	n=9 14.3 $\pm$ 0.7	0.415
Hipoglisemi kontrol za- manı (gün)	n=15 15 $\pm$ 5.6	n=37 10.8 $\pm$ 1.5	n=9 13.8 $\pm$ 1.3	0.170
Yatış süresi (gün)	n=15 28 $\pm$ 13	n=37 24.4 $\pm$ 3.7	n=9 24.7 $\pm$ 2.3	0.956

Diazoksit grubundaki hiçbir hastaya oktreotid tedavisi uygulanmadı.

Dosyalardan elde edilen kayıtlar değerlendirildiğinde sadece diazoksit alan grupta bir hastada hipertrikozis, 2 hastada sıvı retansiyonu tespit edildi. Çalışmaya alınan hiçbir hastada taşikardi, lökopeni ve hiperürisemi saptanmadı.

## Tartışma

Çalışmamızda hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı alan hastalar tedavi ihtiyaçlarına göre gruplandırılarak, uygulanan tedavi yaklaşımlarının kısa dönem etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında diazoksit tedavisine ihtiyaç duyulmuş, %14 oranında ise diazoksit tedavisi ile oktreotid tedavisi birlikte verilmiştir. Her üç grup arasında hastanede yatış süreleri, hipoglisemi kontrol süreleri ve ilaç yan etkileri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Hiperinsülinemik hipoglisemili hastalarda beyin hasarını ve entelektüel bozulmayı önlemek için erken ve etkin tedavi çok önemlidir (9). Son yıllarda tedavide ilk seçenek ilaç olarak diazoksit tercih edilmektedir. Diazoksitin klinik etkinliği değişkendir. Diazoksit etkisini pankreatik  $\beta$  hücreleri üzerinde gösterir ve K-ATP kanallarının açılmasını sağlayarak insülin salgılanmasını engeller. Başlangıç dozu 5-15 mg/kg/gün, iki üç doza bölünerek verilir (9-11). Çalışmamızda ortalama diazoksit dozu 10.8 $\pm$ 3.6 mg/kg/gündü. Diazoksitin en sık görülen yan etkileri sıvı retansiyonu, hipertrikozis, taşikardi, hiperürisemi, lökopeni ve

beslenme bozukluklarıdır. Çalışmamızda da iki hastada sıvı retansiyonu ve 1 hastada hipertrikozis gözlenmiştir. Sıvı retansiyonu olan 2 hasta 2 mg/kg/gün hidroklorotiazid ile tedavi edilmiştir. Bu çalışma dışında bir preterm bebekte diazoksit sonrası abdominal distasyon ve beslenme intoleransı görmüştük (12).

Wutrich ve ark. (13) yenidoğanda hiperinsülinemik hipogliseminin diazoksit ile cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmadan etkin bir şekilde tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir. Touati ve ark. yaptığı çalışmada ise 77 hastadan 42'si diazoksit tedavisine yanıt vermemiştir. Bu hastaların çoğunluğunu neonatal başlangıçlı vakalar oluşturmaktadır (14). Çalışmamızda ilk dönemde 9 hasta diazoksit ve oktreotid tedavisi, ikinci dönemde ise tüm hastalar sadece diazoksit tedavisi almış olup, hiçbir hastamızda cerrahi tedavi ihtiyacı olmamıştır.

Oktreotid, uzun etkili bir somatostatin analogudur, somatostatin çok kısa bir yarı ömre sahip olduğu için tercih edilir. Son yıllarda diazoksit tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda ilk dönemde 9 hastaya oktreotid ve diazoksit bir arada verilmiş, ancak kombine tedavi ile normoglisemi sağlanma süresi ve hastanede yatış süresinde sadece diazoksit grubuna göre değişiklik olmamıştır.

Hiperinsülinemik yenidoğanların tedavisi zordur ve yüksek konsantrasyonda glukoz infüzyonu gerektirir. Çalışmamızda hastaların bulguları ilk 4 gün içinde ortaya çıkmıştır. Hiperinsülinemik hipoglisemi tanısındaki en önemli parametrelere göre biri 7 günden uzun süre normoglisemiyi sağlamak için >12 mg/kg/dak glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyulmasıdır. Bizim çalışmamızda hastaların glukoz infüzyon hızı ortalama 12.7 mg/kg/dak idi.

Hipogliseminin uzamış formu düşük doğum ağırlıklı ve asfiktik bebeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmamızda hastaların %34.8'i düşük doğum ağırlıklı ve hiperinsülinemikti. Hiperinsülinemik hipoglisemili yenidoğanların yaklaşık üçte biri intrauterin aşırı insülin maruziyetine bağlı olarak makrozomiktir. LGA bebeklerde hiperinsülinizm genellikle ağırdır ve kanalopati ile ilişkilidir (15). Çalışmamızda hastaların %14.7'si LGA idi. Ancak genetik değerlendirme yapılmadı. Literatürde neonatal hiperinsülinemik hipoglisemili vakaların çoğu nöbetler ve koma gibi ağır nöroglükopenik semptomlar (>50), siyanoz, beslenme güçlüğü ve irritabilite gibi spesifik olmayan bulgular ve asemptomatik hipoglisemi (%20) olarak ortaya çıkmıştır (15). Bizim serimizde hastaların %46.6'sı asemptomatik hipoglisemi ve %24.7'si hipotoni, konvülsiyon gibi nörolojik semptomlarla prezente olmuştur. Bunun nedeni kliniğimizde anne yanında izlenen riskli hastaların düzenli kan glukoz takibinin yapılması ve semptomlar ortaya çıkmadan önce hipogliseminin tespit edilerek tedavi edilmesi olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; öncelikle retrospektif olmasından dolayı demografik verilerin tümü her hastada değerlendirilemedi. Ayrıca örneklemin küçük olması ve oktreotid verilen hasta sayısının az olması değerlendirmeyi sınırlandırdı. Ayrıca, taburculuk sonrası hastaların farklı hastanelerdeki pediatrik endokrinoloji takipleri ve düzenli takip sınırlılığından dolayı nörogelişimsel sonuçlarına ilişkin verilere ulaşamadı.

Sonuç olarak; yenidoğanda hiperinsülinemik hipoglisemi, nörolojik hasarı önlemek için acil ve etkin tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hiperinsülinemik hipoglisemi yenidoğanlarda normoglisemiyi sağlamak için yüksek konsantrasyonda glukoz infüzyonu yapılması ve erken dönemde ilaç tedavisi başlanması gerekmektedir. İlk seçenek tedavi olan diazoksit etkindir ve iyi tolere edilmektedir.

## Kaynaklar

1. Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, Gough MH, Keeling J, Ashcroft SJ et al. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1981; 56 : 496-508.
2. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C.. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child*. 2000; 82 : 79-86.
3. Bellanné-Chantelot C1, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, Vaury C, Verkarre V, Arnoux JB et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*. 2010; 47 : 752-759.
4. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*. 2009; 46 : 289-299.
5. De Lonlay P1, Cormier-Daire V, Amiel J, Touati G, Goldenberg A, Fournet JC et al. Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J med genet* .2002; 111 : 130-133.
6. Touati G1, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 628-633.
7. Hussain Khalid. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res*. 2008; 69: 2-13.
8. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575–579.
9. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT., et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 568-570.
10. Panten U1, Burgfeld J, Goerke F, Rennie M, Schwanstecher M, Wallasch A et al. Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol*. 1989; 38: 1217-1229.
11. Shilyansky J1, Fisher S, Cutz E, Perlman K, Filler RM et al. Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg*. 1997; 32: 342-346.
12. Degirmencioglu H, Oncel MY, Yurttutan S, Ekmen S, Suna Oguz S, Uras N, et al. Intractable Feeding Intolerance and Abdominal Distention in a Preterm Infant: An Unusual Side Effect of Diazoxide. *Pediat Therapeut*. 2013; 3:149.
13. Wuthrich C, Schubiger G, Zuppinger K. Persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in two siblings successfully treated with diazoxide. *Helv Paediatr Acta*. 1986; 41: 455-459.
14. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1999; 340:1200-1201.
15. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 43-51.