

Otrzymano: 09–03–2013
Akceptowano: 10–03–2013
Opublikowano: 23–03–2013

Czy dziecko z cukrzycą zawsze trzeba leczyć insuliną?

Is insulin therapy always needed for diabetes treatment in children?

Wojciech Młynarski¹

¹ Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, PL

Wstęp:	Streszczenie
Opis przypadku:	<p>U dzieci główną przyczyną cukrzycy jest cukrzyca typu 1. Innymi typami cukrzycy występującymi u dzieci mogą być cukrzyca typu 2 oraz inne określone przyczyny cukrzycy takie jak polekowa, towarzysząca mukowiscydozie, czy cukrzyca uwarunkowana defektem pojedynczego genu (typ 3).</p> <p>W pracy przedstawiono przypadek dziecka płci żeńskiej z cukrzycą rozpoznaną w 12 tygodniu życia. Przy rozpoznaniu obserwowano hiperglikemię, kwasicę metaboliczną, polidypsję i glukozurię. W surowicy dziecka wykazano obecność przeciwciał ICA. Dziewczynka wymagała intensywnej insulinoterapii. W wieku 2 lat dodatkowo pojawiły się pierwsze zaburzenia neurologiczne pod postacią osłabienia siły mięśniowej, w wieku 6 lat zaś rozpoznano ADHD typu mieszanego oraz upośledzenie umysłowe w stopniu średnim. W roku 2005 dziewczynka została zakwalifikowana do wykonania badań genetycznych – zidentyfikowano nieopisaną wcześniej mutację w genie KCNJ11 (H46L). Podjęta została decyzja o zmianie terapii na pochodną sulfonylomocznika. Obserwowano poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz ustąpienie objawów ADHD. W badaniu SPECT-CT wykazano również poprawę perfuzji mózgowej.</p>
Wnioski:	<p>U dzieci z cukrzycą spowodowaną mutacjami Kir6.2/SUR1 skuteczną metodą leczenia jest zastosowanie pochodnych sulfonylomocznika, przy czym po zastosowaniu takiej terapii można również oczekiwać poprawy funkcji ośrodkowego układu nerwowego.</p>
Słowa kluczowe:	cukrzyca, dzieci, pochodne sulfonylomocznika
Background:	Abstract <p>Type 1 diabetes is the most frequent cause of diabetes in children. Moreover, type 2 diabetes, other specific types (type 3) e.g. drug-related diabetes, CF-related and monogenic diabetes may be also diagnosed among pediatric patients.</p>
Case report:	<p>The reported case refers to a girl with diabetes type 1 diagnosed at the age of 12 weeks. Hyperglycemia, ketoacidosis, polydipsia, and glycosuria were observed at onset. She was positive for ICA autoantibodies at that time. She was treated with intensive insulin therapy. At the age of 2 years progressive muscle weakness was observed as the first neurological symptom. At age of 6 years mixed type of ADHD and mild mental retardation were stated. In 2005 she was referred to genetic testing and novel mutation in KCNJ11 gene was found (H46L). Insulin therapy was successfully replaced with sulfonylurea drug (glibenclamide). Besides good metabolic control of diabetes also symptoms of ADHD resolved. Neurological improvement was confirmed using SPECT-CT, which revealed significant increase in brain perfusion.</p>
Conclusions:	<p>In diabetic children with mutations in Kir6.2/SUR1 subunits sulfonylurea drugs are effective and this therapy may also improve function of the central nervous system.</p>
key words:	diabetes, child, sulfonylurea derivatives
Adres pocztowy:	Młynarski Wojciech, Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91–738 Łódź, PL; e-mail: wojciech.mlynarski@joslin.harvard.edu

u podstaw choroby. Jednocześnie, zastosowanie leczenia doustnego preparatami pochodnych sulfonilomocznika w istotny sposób zwiększa komfort życia i poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy w porównaniu do leczenia insuliną w tej grupie pacjentów [8–11].

W przypadku opisanej dziewczynki napotkano wiele problemów diagnostycznych i terapeutycznych. Po pierwsze wykazano obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1. Mogło to zmylić czujność diagnostyczną lekarzy diabetologów, choć są opisy pacjentów z cukrzycami monogenowymi, u których obecne były przeciwciała przeciw antygenom komórek beta [12, 13]. Przeprowadzone badania genetyczne mimo obecności przeciwciał ICA u dziewczynki z cukrzycą wykrytą w okresie niemowlęcym pozwoliły na zmianę rozpoznania choroby. U pacjentki znaleziono nową nieopisaną mutację H46L genu Kir6.2 i dopiero badania *in vitro* dostarczyły dowodu, że zmiana leczenia na pochodne sulfonilomocznika jest uzasadniona i może być skuteczna. Bez badań molekularnych *in vitro* pojawiłby się aspekt etyczny zasadności zmiany terapii u dziecka wcześniej skutecznie leczonego insuliną.

Dodatkowo, bardzo istotną obserwacją kliniczną była poprawa u dziecka funkcji ośrodkowego układu nerwowego po zastosowaniu pochodnej sulfonilomocznika. Po raz pierwszy dostarczono dowodu klinicznego, że glibenklamid przekracza barierę krew-mózg i ma swoje działanie ośrodkowe [14]. Zostało to również udokumentowane obiektywnie w badaniach obrazowych. W ostatnich badaniach zostało to również potwierdzone na większej grupie pacjentów, przy czym wydaje się, że głównym regionem odpowiadającym na pochodne sulfonilomocznika jest mózdzek [15].

Wnioski

W przedstawionym przypadku, u dziecka zmieniono rozpoznanie choroby z cukrzycy typu 1 na cukrzycę typu 3, spowodowaną mutacją aktywującą kanał potasowy Kir6.2/SUR1, z możliwością skutecznej terapii przyczynowej z zastosowaniem pochodnej sulfonilomocznika jako leczenia z wyboru.

Jednocześnie po raz pierwszy przedstawiono dowód kliniczny na działanie pochodnych sulfonilomocznika w ośrodkowym układzie nerwowym.

Autor pracy deklaruje brak konfliktu interesów, jednocześnie badania autora prezentowane w pracy są finansowane przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej w programie TEAM.

Bibliografia

- Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel

- subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 18:1838–48, 2004.
- Sellick G.S., Barker K.T., Stolte-Dijkstra I. et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nature Genetics*, 36:1301–05, 2004.
- Gach A., Gadzicka A., Młynarski W. Cukrzyca noworodkowa o znanym podłożu genetycznym: zastosowanie leków doustnych w terapii cukrzycy u dzieci. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*, 14:45–49, 2008.
- Ashcroft F.M. K(ATP) channels and insulin secretion: a key role in health and disease. *Biochemical Society Transactions*, 34:243–6, 2006.
- Koster J.C., Remei M.S., Dao C. et al. ATP and sulfonilurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes*, 54:2645–54, 2005.
- Vaxillaire M., Populaire C., Busiah K. et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*, strony 2719–2722, 2004.
- Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. *Diabetes*, 54:2503–13, 2005.
- Ellard S., Flanagan S.E., Girard C.A. et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive or compound heterozygous sur1 mutations with opposite functional effects. *The American Journal of Human Genetics*, 81:375–82, 2007.
- Stanik J., Gasperikova D., Paskova M. et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonilurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92:1276–82, 2007.
- Tonini G., Bizzarri C., Bonfanti R. et al. Sulfonilurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia*, 49:2210–3, 2006.
- Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Switching from insulin to oral sulfonilureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *The New England Journal of Medicine*, 355:467–77, 2006.
- Gach A., Wyka K., Malecki M.T. et al. Islet-specific antibody seroconversion in patients with long duration of permanent neonatal diabetes caused by mutations in the KCNJ11 gene. *Diabetes Care*, 30(8):2080–2, 2007.
- Gach A., Wyka K., Pietrzak I. et al. Neonatal diabetes in a child positive for islet cell antibodies at onset and kir6.2 activating mutation. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 86(2):e25–7, 2009.
- Młynarski W., Tarasov A.I., Gach A. et al. Sulfonilurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3:640–5, 2007.
- Fendler W., Pietrzak I., Brereton M.F. et al. Switching to Sulfonilureas in Children With iDEND Syndrome Caused by KCNJ11 Mutations Results in Improved Cerebellar Perfusion. *Diabetes Care*, Mar 2013. [Epub ahead of print].

