



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



## CARTA CIENTÍFICA

### Reclasificación y transferencia de insulina a sulfonilureas en un paciente con mutación en KCNJ11 tras 15 años de tratamiento con insulina



### Reclassification and transfer from insulin to sulfonilureas in a KCNJ11 mutation after 15 years of insulin therapy

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad poco frecuente (1/160.000-260.000 recién nacidos)<sup>1-3</sup>, caracterizada por diabetes de inicio antes de los 6 meses de vida con autoinmunidad negativa. Existen 2 entidades que difieren en algunas características: la diabetes neonatal permanente (DNP) y la diabetes neonatal transitoria (DNT). Representan un 40-50% y 50-60% respectivamente y ambas aparecen antes de los 6 meses de vida. La DNT presenta una remisión al año de vida y en un 50% de los casos recidiva generalmente en la pubertad<sup>1</sup>, mientras que la DNP no presenta remisión<sup>4</sup>. Un gran porcentaje de estas diabetes pueden ser tratadas exitosamente con sulfonilureas (SU) debido a que la mutación más frecuentemente implicada en su etiología (KCNJ11/ABCC8) causa una activación del mismo canal de potasio que es bloqueado por las SU.

Presentaremos un caso de transferencia de insulina a SU en un paciente de 53 años diagnosticado de DNT con mutación en KCNJ11 tras 15 años de insulino terapia.

Hombre de 53 años con antecedentes de dislipidemia y diabetes diagnosticada a los 18 años en hiperglucemia simple como hallazgo en un examen rutinario. Recibió tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) durante 18-20 años (desconocemos esquema). A los 37 años de edad, debido al mal control metabólico con ADO (HbA<sub>1c</sub> 11%), se decidió insulinar al paciente con múltiples dosis de insulina, tratamiento con el que presentó un excelente control glucémico posterior (HbA<sub>1c</sub> alrededor de 6% hasta la fecha). En los últimos meses su esquema de tratamiento ha sido: insulina rápida regular 6 UI en desayuno e insulina premezclada 50% 15 UI en la comida y 20 en la cena (0,5 UI/kg/día). Hasta la fecha el paciente no ha presentado complicaciones crónicas. Pesa 77 kg, mide 1,76 m, IMC 24,9. A la exploración neurológica no presenta alteraciones motoras, sensitivas ni cognitivas.

Entre sus antecedentes familiares destacan: padres con diabetes de diagnóstico tardío, un hermano sin diabetes y 2 hijos: uno de 23 años sin diabetes y el otro de 18 años que presentó DNT de inicio a los 2 meses de edad con remisión a los 9 meses. A los 16 años, su hijo pequeño presentó una recidiva de la diabetes por lo que se realizó el estudio genético, encontrándose una mutación en heterocigosis del gen KCNJ11 (cambio del nucleótido c.149G > A -p. Arg50Gln-) con lo que inició tratamiento con SU, consiguiendo un perfecto control metabólico con gliclazida 30 mg/día.

A raíz del diagnóstico del hijo se realizó el estudio genético al padre, confirmándose la presencia de la misma mutación.

Por esta razón y dado el buen control del hijo con SU, se decidió realizar el cambio de tratamiento en el padre.

El paciente es ingresado para iniciar el cambio de insulina a SU según el protocolo del grupo internacional de colaboración para la DN para pacientes hospitalizados<sup>5</sup>. El día 1 se instala un sensor subcutáneo de glucosa (modelo iPRO-2 de Medtronic) para realizar el registro de todo el proceso y se mantiene con su dosis habitual de insulina. El día 2 se inicia el tratamiento con glibenclamida 7,5 mg (0,1 mg/kg/día) más 3UI de insulina rápida regular en el desayuno (50% de su dosis habitual) con lo que presenta repetidas hipoglucemias (40-55 mg/dl) durante las siguientes 12 h, suspendiéndose totalmente la insulina. En los días siguientes se van titulando las dosis de glibenclamida con mejoría progresiva del control glucémico (tabla 1) hasta llegar a una dosis de 7,5 mg en cada comida (0,3 mg/kg/día) con controles correctos, dosis con la que es dado de alta tras 5 días de ingreso hospitalario.

En los días siguientes al alta, los niveles de glucemia van descendiendo, primero normalizándose y luego presentando hipoglucemias, por lo que se disminuye la dosis de glibenclamida a 5 mg en cada comida (0,2 mg/kg/día) y posteriormente a las 2 semanas a 2,5 mg en cada comida (0,1 mg/kg/día), manteniéndose buen control glucémico y HbA<sub>1c</sub> 6,5% a los 4 meses del cambio de tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento con glibenclamida se midió el péptido C que fue de 0,16 ng/ml y al cuarto día de tratamiento se incrementó hasta 1,9 ng/ml.

Todo el proceso ha sido monitorizado por un sensor subcutáneo de glucosa que mostró la progresión del control glucémico durante los días del cambio a glibenclamida y en los 5 días posteriores al alta (fig. 1).

**Tabla 1** Controles de glucemia capilar y dosis de glibenclamida administrada durante la transferencia de insulina a SU

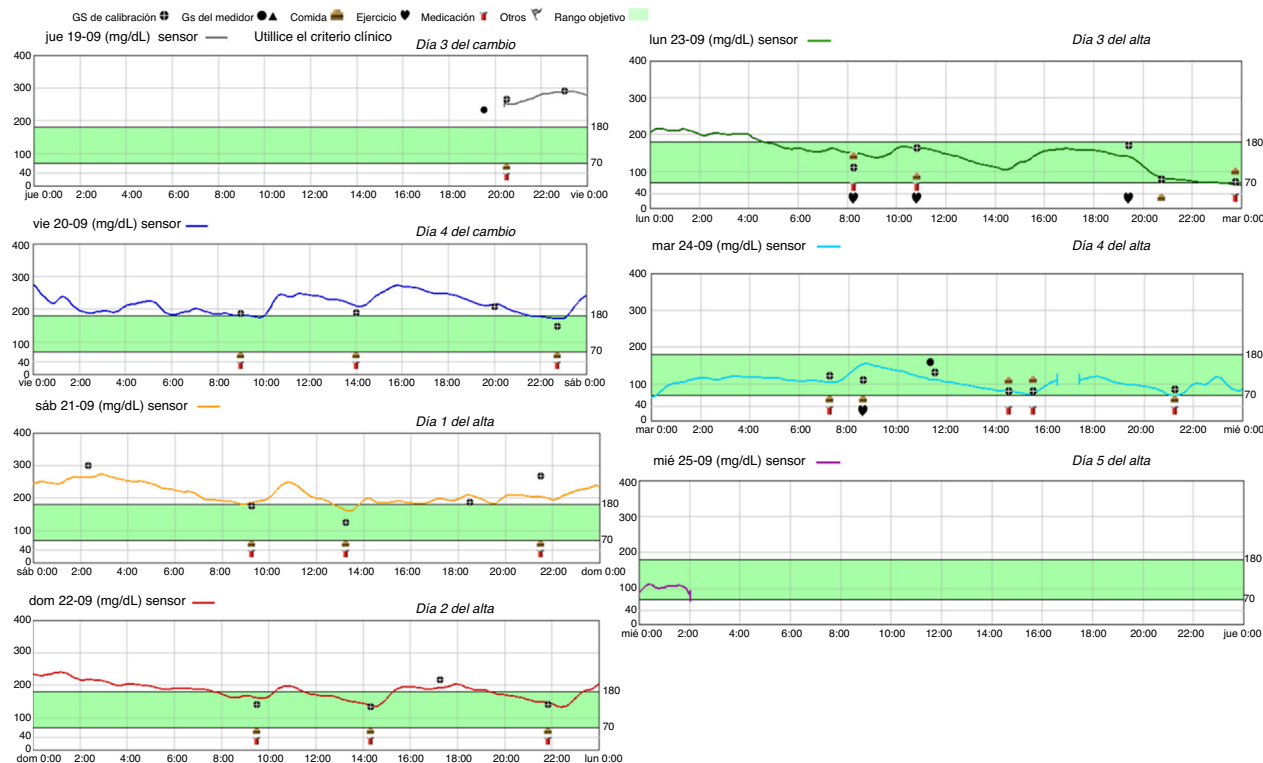
| Día/hora                                  | Basal                                    | Posdesayuno | Precomida              | Poscomida | Precena                | Poscena | Madrugada (3-4 h) |
|---|--|-------------|------------------------|-----------|------------------------|---------|-------------------|
| Día 1: glucemia <sup>a</sup> /tratamiento | -6 UI <sup>c</sup>                       | 216         | 141/15 UI <sup>d</sup> | 44        | 115/20 UI <sup>d</sup> | -       | -                 |
| Día 2: glucemia/tratamiento               | 127/7,5 <sup>b</sup> + 3 UI <sup>c</sup> | 148         | 41→64                  | 42→62     | 58/-                   | 158     | -                 |
| Día 3: glucemia/tratamiento               | 232/2,5 <sup>b</sup>                     | 341         | 284/5 <sup>b</sup>     | 365       | 297/5 <sup>b</sup>     | 358     | 261               |
| Día 4: glucemia/tratamiento               | 202/5 <sup>b</sup>                       | 267         | 258/7,5 <sup>b</sup>   | 276       | 265/7,5 <sup>b</sup>   | 291     | 238               |
| Día 5: glucemia/tratamiento               | 189/7,5 <sup>b</sup>                     |             |                        |           |                        |         |                   |

- <sup>a</sup> Glucemia en mg/dL.
- <sup>b</sup> Glibenclamida (mg).
- <sup>c</sup> Unidades de insulina rápida.
- <sup>d</sup> Unidades de insulina humalog mix 50%.

El 30-58% de las DNP presentan una mutación del gen KCNJ11 que codifica para la subunidad Kir6.2 del canal de potasio ATP sensible de la célula beta pancreática<sup>6</sup>. En la DNT en cambio, lo más frecuente (70-80%) es una anomalía en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24)<sup>1,7</sup>, aunque existe

un porcentaje importante con la misma mutación activadora del gen KCNJ11 o ABCC8 que en la DNP<sup>3,6</sup>. Cabe destacar que el 80% de estas mutaciones son esporádicas<sup>3,6,8</sup>.

En condiciones normales, el aumento de glucosa plasmática produce un aumento en la entrada de glucosa a la célula



|                             | jue 19-09 | vie 20-09 | sáb 21-09 | dom 22-09 | lun 23-09 | mar 24-09 | mié 25-09 | Promedio/total |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| N.º valores del sensor      | 44        | 288       | 288       | 288       | 288       | 278       | 25        | 1,499          |
| Máxima                      | 290       | 273       | 273       | 240       | 216       | 154       | 112       | 290            |
| Mínima                      | 249       | 170       | 159       | 132       | 62        | 64        | 79        | 62             |
| Promedio                    | 274       | 215       | 213       | 182       | 146       | 105       | 103       | 175            |
| Desv. estándar              | 14        | 28        | 28        | 25        | 41        | 19        | 7         | 53             |
| % diferencia media absoluta | 3,2       | 7,7       | 16,1      | 6,3       | 14,1      | 16,6      | N/A       | 12,0           |
| Correlación                 | N/A       | N/A       | 0,88      | N/A       | N/A       | N/A       | N/A       | 0,93           |
| N.º calibraciones válidas   | 2         | 4         | 5         | 4         | 5         | 6         | 0         | 26             |
| Designación                 | X         |           |           |           |           |           | C         |                |

X: Utilice el criterio clínico

S: No hay datos del sensor

C: No hay valor GS de calibración

**Figura 1** Registro de monitorización continua de la glucosa retrospectivo durante la transferencia de insulina a SU.

y su glucosilación desencadena un cambio en la relación ATP/ADP intracelular, inhibiendo el canal ATP sensible de la célula beta pancreática. Esto produce una despolarización en la célula que desencadena la secreción de insulina<sup>2,3,5,8</sup>.

La mutación del gen KCNJ11 que codifica para la subunidad Kir6.2, una de las subunidades implicadas en el cierre del canal de potasio, conlleva una menor sensibilidad de este canal al aumento de ATP intracelular, manteniéndose abierto, por lo que no se genera despolarización celular y, consiguientemente, se produce una menor secreción de insulina<sup>5,8</sup>. La relevancia clínica de este hecho radica en que las SU generan el cierre de este canal de potasio ATP sensible por una vía alternativa a la subunidad Kir6.2 por lo que son eficaces en el tratamiento de las DN que presentan esta mutación<sup>1,7</sup>.

Hasta la fecha, el estudio más amplio publicado en que se realizó la transferencia de insulina a SU<sup>6</sup> incluyó a 49 pacientes con DN por mutación del gen KCNJ11 y se logró el éxito, definido como posibilidad de suspender la insulina con dosis adecuada de SU, en el 90% de los casos.

Se utilizó glibenclamida en el 87% de los casos, pero también fueron utilizadas gliclazida, tolbutamida, glipizida y glimepirida sin diferencias en la eficacia, por lo que se cree que se trata de un efecto de clase. El rango de edad de los pacientes de este estudio fue entre 3 meses y 36 años, el control metabólico previo era deficiente (HbA<sub>1c</sub> promedio de 8,1%) y la dosis promedio utilizada de 0,45 mg/kg/día de glibenclamida. Por último, el péptido C presentó un importante aumento posterior al tratamiento con SU.

A diferencia de los incluidos en el estudio previo, nuestro paciente tenía un excelente control previo con insulina (HbA<sub>1c</sub> en torno a 6%) y la dosis de glibenclamida que ha requerido ha sido mucho menor (0,1 mg/kg/día), además de que la transición se realizó en menor tiempo que otros casos descritos (4-5 días vs. 4 o más semanas)<sup>8</sup>. La edad del paciente en el momento de la transición es superior (53 años) a la de los pacientes del estudio y curiosamente no había presentado DN conocida (cabría pensar la posibilidad de que el paciente presentara una forma de diabetes leve que pasó desapercibida en los primeros meses de vida). Los niveles de péptido C previos y posteriores al inicio de SU, en cambio, no difieren de los observados en el estudio previamente citado. El tipo de mutación, la forma de diagnóstico y el buen control glucémico mantenido podrían haber jugado un papel importante en el éxito de la transferencia a SU.

El caso más similar descrito es el de un hombre de 32 años al momento de la transferencia a SU, que fue exitosa, y con buen control hasta los 57 meses de seguimiento<sup>9</sup>. El paciente requirió mayor dosis de SU que en nuestro caso (0,8 vs. 0,1 mg/kg/día)<sup>9</sup>. Aunque algunos estudios describen que la transferencia en la edad adulta tendría menos eficacia, nuestro caso y el citado en este último estudio no lo confirman.

Existe un caso publicado de una familia en que se realizó la transferencia de insulina a SU en la madre y la hija (la madre con DNP y la hija con DNP y retraso mental moderado), en el que, a diferencia de nuestro caso, la madre, que fue tratada en la edad adulta, presentó resistencia a las SU y la hija respondió exitosamente<sup>10</sup>.

Por último, en nuestro caso la transferencia se ha realizado inicialmente en una unidad de hospitalización y después en hospital de día, si bien es cierto que se ha demostrado previamente que es posible realizar esta transferencia de forma ambulatoria en su totalidad con éxito<sup>11</sup>.

Este caso pone de manifiesto la importancia de evaluar los antecedentes familiares en los pacientes con diabetes de cara a clasificar el diagnóstico correctamente, puesto que, incluso en aquellos pacientes adultos con más de 15 años de tratamiento con insulina y portadores de una mutación en KCNJ11, la transferencia a SU podría ser efectiva.

## Bibliografía

1. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: A disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:12.
2. Greeley SA, Tucker SE, Worrel HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:13-9.
3. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:252-8.
4. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life with the phenotype determined by genotype? *Diabetologia.* 2006;49:1190-7.
5. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insuline with sulphonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1276-82.
6. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to sulfonylureas in patients with diabetes due to kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006;355:467-77.
7. Jones AG, Hattersley AT. Reevaluation of a case of type 1 diabetes mellitus diagnosed before 6 months of age. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:347-51.
8. Proks P. Neonatal diabetes caused by activating mutations in the sulphonylureas receptor. *Diabetes Metab J.* 2013;37, 157-164.8.
9. Iafisco D, Bizzarri C, Cadario F, Pesavento R, Tonini G, Tumini S, et al. No beta cell desensitisation after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:2736-8.
10. Dupont J1, Pereira C, Medeira A, Duarte R, Ellard S, Sampaio L. Permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation in a Portuguese family: Transition from insulin to oral sulfonylureas. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:367-70.
11. Serra-Soler G, Manga B, Navarro-Falcón M, Codina-Marcet M. Reclasificación de una diabetes mellitus tipo 1 en diabetes neonatal permanente y transferencia efectiva de insulina a sulfonylurea. *Av Diabetol.* 2014;30:23-6.

Magdalena Capponi, Carmen Quirós, Ignacio Conget, Enric Esmatjes y Marga Giménez\*

*Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, ICMDiM, Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gimenez@clinic.ub.es](mailto:gimenez@clinic.ub.es) (M. Giménez).