

# Diabetes neonatal: implicaciones de la genética en el tratamiento

### NEONATAL DIABETES: GENETIC IMPLICATIONS IN TREATMENT

A 2-month-old newborn was diagnosed with diabetes mellitus presenting with ketoacidosis and negative islet antibodies. Genetic study revealed the R201C mutation of the *KCNJ11* gene. In the last few years, the heterozygous activating mutation in *KCNJ11* encoding the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channel has been shown to cause permanent neonatal diabetes. Diabetes results from impaired insulin secretion caused by failure of the beta cell- $K_{ATP}$  channel to close in response to increased intracellular ATP. Recent studies have demonstrated the effectiveness of oral sulfonylurea in the treatment of this disease. Sulfonylurea closes the  $K_{ATP}$  channel by an ATP-independent route. Treatment with sulfonylurea in permanent neonatal diabetes has not yet been approved due to the lack of long-term studies in infants. However, the present case illustrates the importance of genetics to identify patients who may benefit from treatment.

*Key words:* Neonatal diabetes. Kir6.2. Sulfonylurea.

ARÁNTZASU SEBASTIÁN OCHOA<sup>a</sup>, DIEGO FERNÁNDEZ-GARCÍA<sup>b</sup>, PEDRO ROZAS MORENO<sup>a</sup>, REBECA REYES-GARCÍA<sup>a</sup>, PABLO J. LÓPEZ-IBARRA LOZANO<sup>a</sup> Y JUAN MANUEL FERNÁNDEZ GARCÍA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. España.*

<sup>c</sup>*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.*

Neonato de 2 meses de edad diagnosticado de diabetes en el que se inició cetoacidosis con anticuerpos contra antígenos del islote negativos. En el estudio genético, se detectó la mutación R201C en el gen *KCNJ11*. En los últimos años se ha estudiado el cuadro de diabetes neonatal permanente debido a una mutación del gen *KCNJ11* que codifica la subunidad Kir6.2 del canal del potasio sensible al adenosintrifosfato ( $K_{ATP}$ ). Las mutaciones de Kir6.2 producen en última instancia una hiperpolarización de la membrana y la imposibilidad de secretar insulina al mantenerse los  $K_{ATP}$  permanentemente abiertos. Estudios recientes demuestran la efectividad de las sulfonilureas en el tratamiento. Las sulfonilureas se unen a la subunidad del receptor de sulfonilureas SUR1 y cierran el canal de forma independiente del ATP, de este modo restauran la secreción de insulina. Esta indicación no está aprobada debido a la falta de estudios de seguridad a largo plazo en lactantes; sin embargo, nos hace reflexionar sobre la importancia de la genética en la etiología y las implicaciones en su tratamiento.

*Palabras clave:* Diabetes neonatal. Kir6.2. Sulfonilureas.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal es una entidad poco frecuente que afecta a 1 de cada 400.000 recién nacidos<sup>1</sup>. Se define como la aparición de hiperglucemia antes del tercer mes de vida<sup>1-5</sup>. Existen dos formas: una transitoria con resolución en las primeras 12 semanas de vida y que precisa tratamiento insulínico al menos durante 2 semanas, relacionada con una anomalía de la región cromosómica 6q24, y una forma permanente que requiere tratamiento con insulina de por vida<sup>1-5</sup>. Se sabe en la actualidad que la mutación en el gen *KCNJ11* es la causa de más de la mitad de los casos de diabetes neonatal permanente<sup>1-6</sup>. Este gen codifica Kir6.2, subunidad del poro del canal de  $K^+$  sensible al adenosintrifosfato ( $K_{ATP}$ )<sup>7,8</sup>. Otra causa de diabetes neonatal permanente, descrita muy recientemente por Babenko et al<sup>9</sup>, tiene relación con

Correspondencia: Dra. A. Sebastián Ochoa.  
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio.  
 Dr. Oloriz, 16. 18012 Granada. España.  
 Correo electrónico: arantzazuso@hotmail.com

Manuscrito recibido el 31-10-2006 y aceptado para su publicación el 15-10-2007.

la mutación en el gen *ABCC8*, que codifica el receptor de sulfonilureas (SUR1), la otra subunidad del canal  $K_{ATP}$ . Además existen otras causas conocidas de diabetes neonatal permanente, como las mutaciones homocigotas de la glucocinasa y la aplasia pancreática debida a mutaciones del factor promotor de la insulina-1 (IPF-1)<sup>3,5,6,10-13</sup>.

La presentación clínica más habitual es una marcada hiperglucemia y un bajo peso al nacer debido a la disminución o ausencia de secreción de insulina intrauterina<sup>3,5,14</sup>, y la cetoacidosis es infrecuente. Los anticuerpos ICA (*islet cell antibodies*), anti-IA2 (proteína parecida a tirosinofosfata) y anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) son negativos y la concentración de péptido C está disminuida<sup>2,3,5,6</sup>. Se ha descrito algunas mutaciones con afección neurológica que combina retraso del desarrollo, debilidad muscular y epilepsia. Esta tríada constituye el síndrome DEND (*delay, epilepsy and neonatal diabetes*)<sup>1,4,10</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niña de 2 meses de edad que ingresó en la unidad pediátrica de cuidados intensivos por cetoacidosis diabética severa. La paciente nació, tras 42 semanas de gestación, por cesárea con un peso al nacimiento de 2.650 g (< percentil 10). Se trataba de la segunda hija de padres sanos, y sin antecedentes familiares de interés. Presentó al ingreso: glucemia capilar, 800 mg/dl; pH, 6,92; bicarbonato, 5,8;  $pCO_2$ , 27,7; además, cetonuria, con glucohemoglobina ( $HbA_{1c}$ ) del 9,4%. Los anticuerpos anti-IA2, anti-GAD e ICA fueron negativos. Tras sueroterapia e insulino-terapia intravenosa intensiva a dosis iniciales de hasta 2 UI/kg/día, remitió el cuadro de cetoacidosis. Posteriormente inició lactancia materna y tratamiento con insulina lispro subcutánea después de cada toma y NPH nocturna, con una dosis total de 1 UI/kg/día. La  $HbA_{1c}$  fue el 5,8% tras 4 meses de tratamiento y presentaba un percentil 25 de peso y longitud, con un desarrollo neurológico normal para su edad. En el estudio genético se detectó la mutación R201C en *KCNJ11*, de la que ninguno de los progenitores era portador.

## DISCUSIÓN

Gloyn et al<sup>12</sup> fueron los primeros que asociaron la diabetes neonatal con la mutación de Kir6.2, de tal modo que mutaciones heterocigotas de Kir6.2 aparecen en un 40-64% de los pacientes con diabetes neonatal permanente<sup>2</sup>. La mayoría de las mutaciones son de novo (> 90%). Las mutaciones más prevalentes son R201H, R201C, Y330C y V59M<sup>2,3,10-12</sup>.

La importancia fisiológica de los  $K_{ATP}$  para la secreción de insulina es conocida desde hace muchos años<sup>7,8</sup>. Los  $K_{ATP}$  pertenecen a la superfamilia de los canales rectificadores internos del  $K^+$  (Kir), constituidos por cuatro subunidades Kir, llamadas Kir6.2 y 4 SUR1. Tanto Kir6.2 como SUR1 son necesarios para la correcta regulación metabólica del canal. La elevación de las concentraciones de glucosa activa el meta-

bolismo de la célula beta y produce cambios en las concentraciones citosólicas de nucleótidos, el adenosintrifosfato (ATP) cierra el canal al unirse a Kir6.2, y los nucleótidos de magnesio (Mg-ADP y Mg-ATP) estimulan la actividad del canal interactuando con SUR1<sup>2,4,13</sup>. Esto lleva a la despolarización de la membrana y a la posterior apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. El aumento de flujo de calcio al interior produce la exocitosis de los gránulos de insulina<sup>2,4,13</sup> (fig. 1).

Todas las mutaciones estudiadas conllevan en última instancia una disminución marcada en la habilidad del ATP para bloquear el canal de  $K_{ATP}$ <sup>2,4,13</sup>. Esta disminución implica que el canal permanezca abierto, se hiperpolarice la membrana y suprima el influjo de calcio y de la secreción de insulina<sup>2,4,13</sup>. El mecanismo molecular por el que la mutación de Kir6.2 disminuye la sensibilidad a ATP varía entre las diferentes mutaciones<sup>2,4,13</sup> (fig. 1).

Hasta la actualidad se han descrito hasta 14 mutaciones<sup>15</sup>, con una presentación clínica variable en función del tipo de mutación y el número de subunidades del poro afectas<sup>4,12</sup>. Los síntomas neurológicos encontrados en algunos casos de diabetes neonatal, característicos de las mutaciones Q52R, I126L, V59G, C166Y, G53D y V59M12, probablemente se deban a la actividad de los  $K_{ATP}$  en otros tejidos como el muscular y el nervioso<sup>16</sup> (fig. 2).

La identificación de la mutación en el gen que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio tiene importantes implicaciones terapéuticas. Gloyn et al<sup>2</sup> en diversos estudios in vitro hallaron que el canal de potasio podía regularse por un mecanismo independiente del ATP. Estudios iniciales con animales de experimentación demostraron la respuesta al tratamiento con tolbutamida intravenosa, con restablecimiento de la secreción insulínica<sup>2</sup>. Posteriormente estudios clínicos con glibenclamida vía oral corroboraron dichos resultados<sup>10,16-19</sup>.

Las sulfonilureas se unen a SUR1 y cierran el  $K_{ATP}$ , lo que permite que se despolarice la membrana y se restablezca la funcionalidad de la célula beta, pudiendo responder a GLP1 y a otros secretagogos<sup>10,18,19</sup> (fig. 1).

Un estudio reciente de Pearson et al<sup>20</sup> incluyó a 49 pacientes con diabetes mellitus neonatal con edades comprendidas entre 3 meses y 36 años, procedentes de 40 familias con mutaciones en *KCNJ11*. Los pacientes fueron tratados con glibenclamida a una dosis media de 0,45 mg/kg (intervalo, 0,05-1,5 mg/kg); 44 de ellos pudieron dejar el tratamiento con insulina, 38 pacientes obtuvieron una mejoría en el control glucémico y se produjo una disminución significativa del 1,7% en la  $HbA_{1c}$  tras 12 semanas de tratamiento, sin incremento del número de hipoglucemias. Se observó además un marcado aumento de la secreción de insulina en respuesta a la sobrecarga oral de glucosa. Los pacientes requirieron dosis altas de sulfonilureas comparado con la dosis máxima recomendada en adultos con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, como efecto ad-

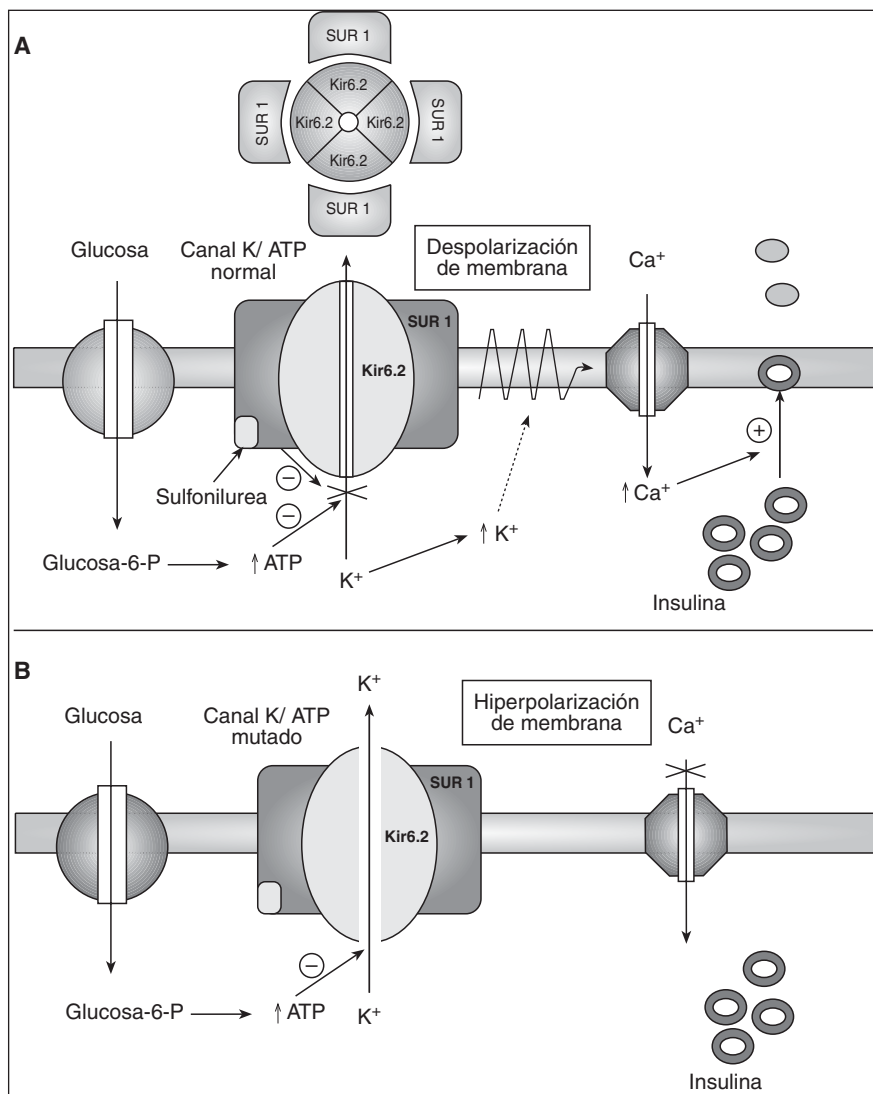


Fig. 1. Representación esquemática de la secreción insulínica. A: funcionamiento normal de los canales de potasio dependientes de adenosintrifosfato (ATP) en la célula beta y el mecanismo de acción de las sulfonilureas. B: consecuencias de la mutación de la subunidad Kir6.2 en los canales de potasio dependientes de ATP en la secreción de insulina. Glucosa-6-P: glucosa 6 fosfato; Kir6.2: subunidad del poro del canal de K<sup>+</sup> sensible a ATP; SUR1: receptor de sulfonilureas.

verso apareció solamente diarrea transitoria. Babenko et al<sup>9</sup> también demostraron una respuesta adecuada al tratamiento con sulfonilureas en 5 de 9 pacientes con mutación de la subunidad SUR1 del K<sub>ATP</sub>.

La efectividad del tratamiento depende del tipo de mutación del canal. En la serie de Pearson, 5 de 6 pacientes con la mutación R201C respondieron satisfactoriamente al tratamiento, a diferencia de otras mutaciones, como la R201H en la que respondieron 23 de 23 pacientes<sup>20</sup>.

Las mutaciones que afectan a la parte del receptor implicado en la apertura del canal, como aquellas con alteración neurológica, son menos sensibles a la inhibición por sulfonilureas y requieren dosis mayores<sup>4,15</sup>. Sin embargo, el tratamiento con sulfonilureas cerraría también los canales de K<sup>+</sup> en otras partes y mejoraría los síntomas neurológicos<sup>4,15</sup>.

Con este caso se ilustra el principio farmacogenético aplicado a algunos pacientes diabéticos y cómo la definición genética de su etiología puede servir para

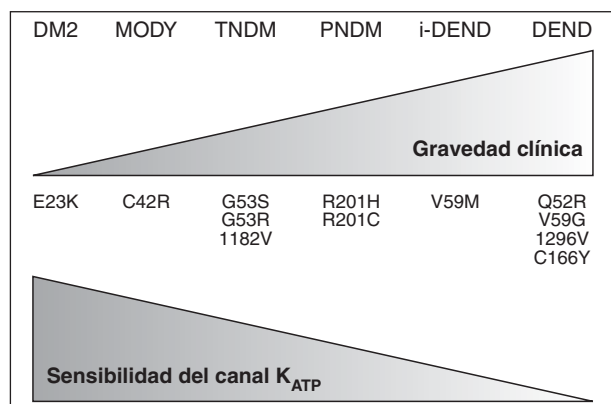


Fig. 2. Relación entre genotipo, fenotipo y grado de disfunción en las distintas mutaciones de Kir6.2 y sus polimorfismos. DEND: síndrome con diabetes neonatal, retraso en desarrollo y epilepsia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; i-DEND: síndrome DEND intermedio; MODY: maturity onset diabetes of the young; PNDM: diabetes neonatal permanente; TNDM: diabetes neonatal transitoria.

elegir el tratamiento óptimo. La falta de aprobación del uso de sulfonilureas en lactantes dificulta su tratamiento. Futuros estudios evaluarán la indicación de estos fármacos como tratamiento de primera elección de la diabetes neonatal con mutación del gen *KCNJ11*. En cualquier caso, se necesitan otros estudios a largo plazo que verifiquen la seguridad del fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

- Polak M, Shield J. Neonatal and very early onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol*. 2004;9:59-65.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium- channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:1838-49.
- Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*. 2004;53:2719-22.
- Hattersley AT, Pearson ER. Pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response,  $\beta$ -cell physiology, and genetic diabetes. *Endocrinology*. 2006;147:2657-63.
- Polak M, Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;9:12.
- Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes. New clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*. 2005;54:2503-13.
- Clement JP IV, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Aguilar-Bryan L, et al. Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits. *Neuron*. 1997;18:827-38.
- Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003;81:133-76.
- Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355:456-66.
- Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2004;53:2713-8.
- Edghill EL, Gloyn AL, Gillespie KM, Lambert AP, Raymond NT, Swift PG, et al. Activating mutations in the *KCNJ11* gene encoding the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined type 1 diabetes diagnosed before 2 years. *Diabetes*. 2004;53:2998-3001.
- Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in *KCNJ11*. *Hum Mol Genet*. 2005;14:925-34.
- Koster JC, Permutt MA, Nichols CG. Diabetes and insulin secretion: the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel (K<sub>ATP</sub>) connection. *Diabetes*. 2005;54:3065-72.
- Slingerland AS, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding Kir6.2 alter fetal and postnatal growth and also cause neonatal diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2782-8.
- Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutation 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.
- Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn AL, Hattersley AT, Aschoff FM. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17539-44.
- Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5504-7.
- Koster JC, Remedi MS, Dao C, Nichols CG. ATP and sulfonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes*. 2005;54:2645-54.
- Lin CW, Lin YW, Yan FF, Casey J, Kochlar M, Pratt EB, et al. Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes reduce expression of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Implications in disease mechanism and sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2006;55:1738-46.
- Pearson RE, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonilureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006;355:467-77.