

Spædbørnsdiabetes kan ofte behandles med sulfonylurinstof i stedet for insulin

Læge Mette Høj Lauridsen, læge Trine Welløvn Boesgaard, overlæge Oluf Borbye Pedersen, læge Torben Hansen & overlæge Birgitte Hertz

Omkring halvdelen af de patienter, der har permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM), defineret som debut af permanent insulinkrævende diabetes før seks måneders alderen, har en aktiverende mutation i KCNJ11 [2]. KCNJ11 koder for kalium *inward rectifier* (Kir)-6.2-delen af de adenosintrifosfat (ATP)-følsomme kaliumkanaler i betacellen, som medierer glukosestimuleret insulinsekretion. Genmutationen gør, at kaliumkanalerne ikke som normalt lukkes, når ATP-niveaulet stiger som følge af glukoseinfluks i betacellen. Når kaliumkanalerne holdes åbne, depolariseres cellemembranen ikke, og ingen insulin secernerer [1].

De ATP-følsomme kaliumkanaler består – ud over en Kir6.2-del – af en sulfonylureareceptor (SUR1)-del. Sulfonylurinstof kan ved binding til SUR1 lukke kanalen og depolarisere betacellens membran via en ATP-uafhængig vej (Figur 1).

Vi præsenterer det første danske barn, der har fået konstateret en mutation i KCNJ11, og som derefter er omstillet fra insulinterapi til sulfonylurinstofbehandling.

SYGEHISTORIE

En to måneder gammel pige blev indlagt på Børneafdelingen i Viborg efter et døgn utilpashed, opkastninger og intermitterende påskyndet vejrtrækning. Hun var ved ankomsten bleg, marmorert med kølig hud, dårlig kontakt, let indsunken fontanelle og tørre slimhinder. Oxygensaturation 98-100%.

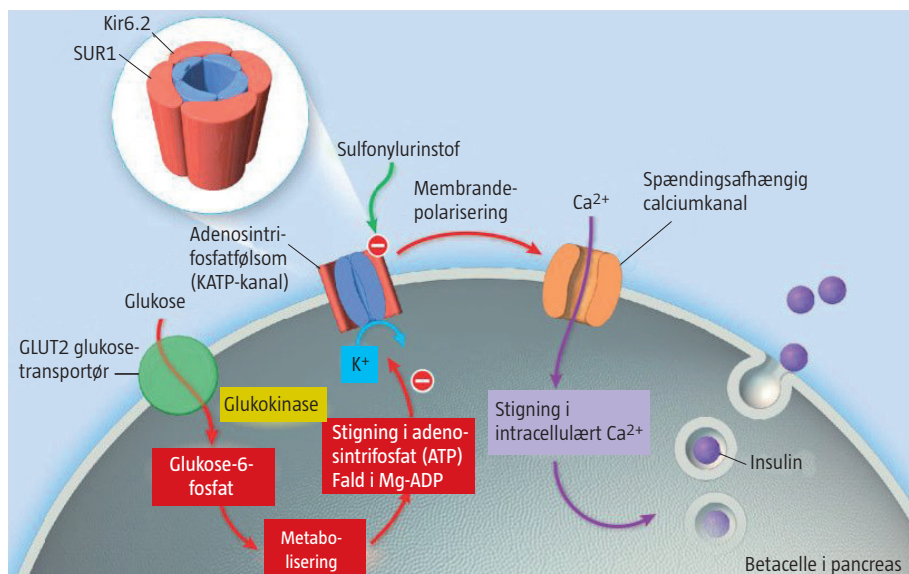
De parakliniske resultater var forenelige med svær diabetisk ketoacidose; blodsukker (BS) 48 mmol/l (4-7,8 mmol/l), pH 6,89 (7,35-7,42), BaseExcess -24,6 mmol/l (-3-2 mmol/l) og HCO₃- 6 mmol/l (21-27 mmol/l). Hun blev behandlet med NaCl- og KCl-infusion og insulindrop under intensiv overvågning. Hun blev opstartet i insulinterapi via insulflon, indtil insulinpumpebehandling kunne institueres. Hun var velbehandlet med glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) omkring 7% (4,1-6,4) (gennemsnitlig HbA_{1c} hos danske diabetesbørn er omkring 8,4% [3]), men meget omsorgsafhængig med behov for blodsuktermåling ca. 12 gange/døgn. Hun fik tildelt 15 støttetimer ved børnehavestart til diabetesreguleringen.

KASUISTIK

Regionshospitalet Viborg, Børneafdelingen, og Steno Diabetes Center, Gentofte

FIGUR 1

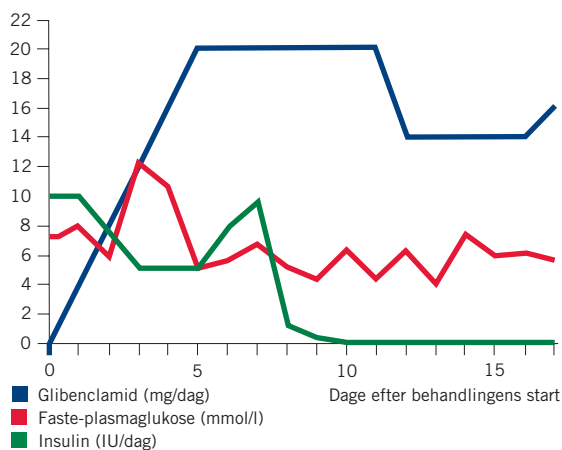
Skematisk præsentation af betacellen i pancreas, der illustrerer den adenosintrifosfat (ATP)-følsomme kalium-(KATP)-kanals rolle ved insulinsekretion. Glukose optages i betacellen via en GLUT2 glukosetransportør. Glukosen metaboliseres, hvilket fører til, at ATP-koncentrationen øges. Det hæmmer KATP-kanalen, som lukkes. KATP-kanalen består af fire sulfonylureareceptor (SUR1)-enheder og fire kalium *inward rectifier* (Kir)-6.2-enheder i en oktamer. Når kanalen lukkes, fører det til, at cellemembranen depolariseres, hvilket aktiverer den spændingsafhængige calcium (Ca²⁺)-kanal og medfører en stigning af intracellulær Ca²⁺, som forårsager insulinsekretion. Sulfonylurinstof initierer insulinsekretion ved direkte binding til SUR1-enhederne i KATP-kanalerne, hvilket medfører kanallukning [1].



Kir6.2 = kalium *inward rectifier* (Kir)-6.2
SUR1 = sulfonylureareceptor (SUR1)

FIGUR 2

Grafisk præsentation af skiftet fra insulin- til tabletbehandling (glibenclamid).



Da hun var tre år og ni måneder gammel, blev hun og hendes raske forældre molekylærgenetisk undersøgt på Steno Diabetes Center. Pigen var bærer af en KCNJ11 Arg201His-mutation, mens forældrene ikke fik påvist mutationer.

På baggrund af erfaringer fra en europæisk multicenterundersøgelse [1], blev pigens i løbet af ti dage skiftet fra insulin- til tabletbehandling (glibenclamid) (Figur 2).

Under insulinbehandling var C-peptid 14 picomol/l (200-700 picomol/l) (BS 6,1 mmol/l). Efter start af glibenclamidbehandling var C-peptid 1.585 picomol/l, (BS 3,1 mmol/l).

Ved seneste kontrol var pigens fire år og en måned gammel, tog glibenclamid 2-3 gange daglig i en døgndosis på 10,5-12,25 mg, og BS var stabile. Hendes HbA_{1c} var 6,2%, hun var i trivsel og uden bivirkninger af behandlingen.

DISKUSSION

Insulinpumpebehandling af et lille barn kræver betydelig opmærksomhed fra forældre og øvrige omsorgspersoner. Kulhydratindholdet i al mad skal vurderes, og mængden af både basal og bolusinsulin skal justeres i forhold til mad, aktivitet, søvn, sygdom o.a. Behandlingen muliggør en bedre diabetesregulation end to- eller tregangsterapi [4], men blodsukkeret skal følges tæt, da hypoglykæmi giver risiko for kognitive problemer hos barnet, især kan den spatielle hukommelse forringes.

De seneste år har givet ny og stor viden om genmutationer, der forårsager monogene og syndromformer for diabetes [1]. Cirka 50% af patienter med permanent insulinkrævende diabetes, der debuterer inden for første halve leveår har en af flere forskellige mutationer i KCNJ11-genet [2]. Andre har mutatio-

ner i ABC8, som koder for SUR1 [5]. De fleste mutationer har kun indflydelse på insulinsekretionen, mens andre og sjældnere mutationer også er associeret med udviklingsforstyrrelser og epilepsi (*developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes (DEND) syndrome*) [2].

Omkring 90% af patienter med mutationer i KCNJ11 kan overgå fra insulinbehandling til sulfonylurinstof med en ofte bedre diabeteskontrol til følge [2]. Bivirkningerne til sulfonylurinstof er abdominalia, hypoglykæmi, hududslet og sjældent marvpåvirkning, men generelt tåles behandlingen godt.

Pigen debuterede med diabetisk ketoacidose i to måneders alderen. Hun blev derfor molekylærgenetisk undersøgt og efter påvisning af en aktiverende KCNJ11-mutation skiftet fra insulinpumpebehandling til behandling sulfonylurinstof i tabletform. Prognosen ved langtidsbehandling med sulfonylurinstof kendes ikke. Dog findes der en case, som har været velbehandlet i 45 år [1].

På baggrund af litteraturen på området [1, 2] og med det konkrete eksempel i denne case anbefales, at alle med diabetesdebut før seks måneders alderen testes molekylærgenetisk med henblik på identifikation af en eventuel sygdomsforårsagende mutation i KCNJ11 eller andre kendte mutationer. Screeningen bør foregå uanset patientens aktuelle alder, da også voksne mutationsbærere ofte kan skifte til sulfonylurinstofbehandling.

KORRESPONDANCE: Mette Høj Lauridsen, Holken 11, DK-8210 Århus V.

E-mail: lauridsen.mette@gmail.com

ANTAGET: 4. august 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF 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.
- Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-77.
- Højberg AS, Hansen D, Svensson J et al. First 10 years with the danish registry of childhood diabetes. *Ugeskr Læger* 2007;169:2106-8.
- Olsen BS, Johannesen J, Dansk Selskab for Diabetes i Børne- og ungdomsalderen. Insulinpumpe til børn med type 1-diabetes. *Dansk Selskab for Diabetes i Børne- og ungdomsalderen. Ugeskr Læger* 2007;169:1101.
- Flechtner I, Vaxilaire M, Cavé H et al. Diabetes in very young children and mutations in the insulin-secreting cell potassium channel genes: therapeutic consequences. *Endocr Dev* 2007;12:86-98.