



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



## CARTA CIENTÍFICA

### Reclasificación de una diabetes mellitus tipo 1 en diabetes neonatal permanente y transferencia efectiva de insulina a sulfonilurea

#### Reclassification of a consistent neonatal type 1 diabetes mellitus and effective transfer from insulin to sulphonylurea

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad que se presenta habitualmente en los 6 primeros meses de vida y está causada por mutaciones genéticas de tipo monogénico. Existen 2 formas clínicas, una DN transitoria y otra DN permanente (DNP). Las mutaciones de los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, que codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales de potasio sensibles al ATP ( $K_{ATP}$ ) de la célula  $\beta$ -pancreática respectivamente, representan la mayoría de los casos de DNP. El 33-50% de estos presentan mutaciones activadoras del gen *KCNJ11*. Las sulfonilureas (SU) se utilizan en el tratamiento de la DNP por mutaciones de los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, consiguiendo la suspensión de la insulina en un 90% de los casos. Presentamos el caso de un paciente con DNP clasificado previamente como DM1 y la transferencia efectiva de insulina a SU.

Varón de 27 años de edad, nacido a las 42 semanas de gestación, con un peso de 2,680 kg y longitud de 52 cm. A los 2 meses y medio presentó un comienzo diabético en forma de cetoacidosis. Como antecedente familiar tenía un abuelo materno con DM2. Fue catalogado de DM1 y se inició tratamiento con insulina presentando un regular control glucémico desde el inicio, con una HbA1c: 8-9% (3,8-6,2%), que empeoró a partir de la adolescencia (HbA1c: 10-13%) por falta de adherencia al tratamiento a pesar de utilizar diferentes pautas de tratamiento. Tuvo 2 ingresos hospitalarios por cetoacidosis. A los 21 años tuvo una hija que presentó una diabetes a los 2 meses de edad, cuyo estudio genético fue positivo para la mutación R201C en heterocigosis del gen *KCNJ11*, clasificándola de DNP. Debido a ello se le realizó el estudio genético que detectó la misma mutación, reclasificando su diabetes como DNP. El resto de los familiares (padre, madre y hermano con epilepsia) no presentaron dicha mutación.

Se realizó la transferencia de insulina a SU en abril de 2008. Estaba en tratamiento con insulina NPH 8-10-16 UI e insulina rápida Actrapid® 8-8-8 UI (0,9 UI/kg/día), con una

HbA1c: 11,5% péptido C: 0,11 ng/ml (0,51-3,85), antiGAD negativos. La exploración neurológica era normal. No presentaba complicaciones crónicas de la diabetes. El peso era de 65,2 kg, la altura de 173,5 cm, el índice de masa corporal de 21,6 kg/m<sup>2</sup>. Para la transferencia se utilizó el protocolo del grupo internacional de colaboración para la diabetes neonatal para pacientes hospitalizados<sup>1</sup>, usando glibenclamida como SU y seguimiento en el hospital de día de endocrinología. Las dosis de insulina se fueron reduciendo según los controles glucémicos, suspendiendo la insulina NPH al tercer día y quedándose con la insulina rápida y la SU. Las glucemias antes de la comida y de la cena se fueron normalizando, pero la glucemia en ayunas se mantuvo elevada (200-300 mg/dl), por lo que se reinició la insulina NPH a dosis bajas (4 UI) a partir del día 14. Finalmente, la insulina rápida Actrapid® se suspendió el día 22 y la insulina NPH el día 27. La dosis inicial de glibenclamida fue de 0,2 mg/kg/día y se aumentó en 0,2 mg/kg/día hasta llegar a 1 mg/kg/día al quinto día y manteniéndola hasta el día 24. Las dosis se disminuyeron hasta llegar a 0,53 mg/kg/día el día 38. Posteriormente, se sustituyó por glimepirida 16 mg/día. Durante la transferencia presentó 2 hipoglucemias leves. Al cabo de un mes se practicó un test de reserva de glucagón con 1 mg de glucagón intravenoso: glucemia de 143 mg/dl, péptido C basal de 0,9 y a los 6 min de 1,33 ng/ml. La HbA1c había mejorado y era 8,6%. A los 4 meses la HbA1c fue de 5,2%. En 2011 se obtuvo un registro continuo de la glucosa con el monitor Medtronic iPRO2® durante 7 días. La glucemia media fue de 118 mg/dl, con una desviación estándar de 29 y sin hipoglucemias (figs. 1 y 2). Las dosis de glimepirida se han ido reduciendo a lo largo de estos años. En el último control realizado en abril 2013 tenía un peso de 64,6 kg, estaba con glimepirida 4 mg/día (2 mg/12 h), glucemia de 86 mg/dl, HbA1c: 5,4% y péptido C: 1,11 ng/ml. A los 25 años tuvo otro hijo nacido a las 38 semanas, con peso de 3,450 kg y longitud de 50 cm, cuyo estudio genético fue negativo. El servicio de pediatría realizó en el mismo periodo la transferencia a SU en su hija.

Las mutaciones de los genes codificantes del canal  $K_{ATP}$  de las células  $\beta$ -pancreáticas en heterocigosis (*KCNJ11* y *ABCC8*), del gen de la glucocinasa en homocigosis, del gen de la insulina, se han implicado en casos de DN. Las mutaciones activadoras del gen *KCNJ11* que codifican las subunidades Kir6.2 del canal  $K_{ATP}$  de las células  $\beta$ -pancreáticas provocan que las subunidades sean menos sensibles al ATP, se dificulta

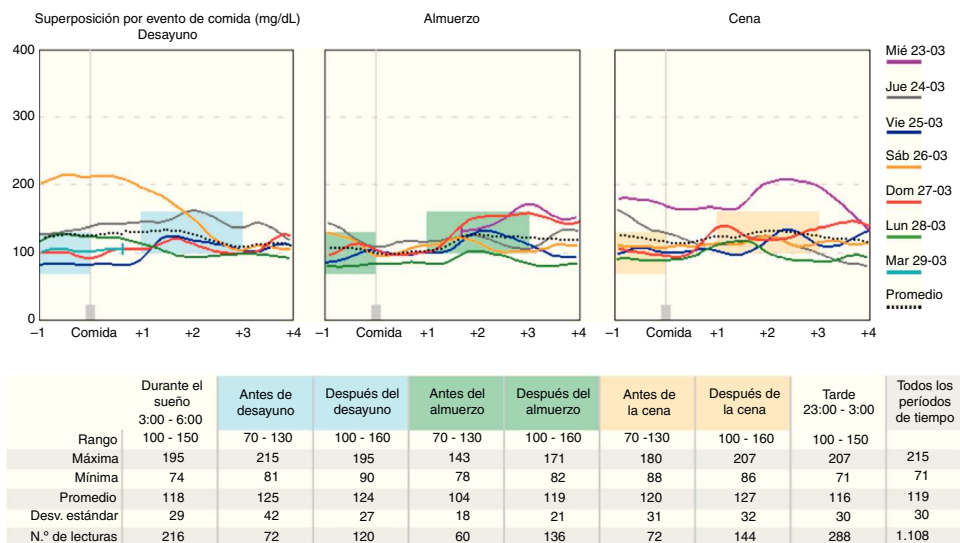


Figura 1 Superposición por comida del registro continuo de la glucosa de 7 días.

el cierre adecuado del canal, se impide la despolarización de la membrana plasmática y no se segrega insulina. La mayoría de las mutaciones son espontáneas, y en los casos familiares la herencia es autosómica dominante. La mutación más común es la R201H. Algunas de ellas se asocian a alteraciones neurológicas, como las mutaciones V59G, Q52R, I296L que se asocian al síndrome de retraso desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal (DEND) y las mutaciones G53R, V59M, R201C, al DEND intermedio (retraso desarrollo menos severo, diabetes neonatal)<sup>1,2</sup>. Los pacientes se caracterizan por nacer en la semana 40 de edad gestacional, con un bajo peso, entre 2,600-2,800 kg, debido a una hipoinsulinemia fetal al final del embarazo, comenzando con hiperglucemia marcada o cetoacidosis entre el primer al sexto mes tras el nacimiento<sup>3,4</sup>. El caso descrito no presentó

alteraciones neurológicas a pesar de tener la mutación R201C, y presentaba las características clínicas mencionadas.

El tratamiento de estos pacientes era hasta hace unos años con insulina<sup>1</sup>. En 2004 aparecen los primeros trabajos sobre la utilización de las SU en el tratamiento de la DN. Las SU actúan sobre el canal K<sub>ATP</sub> por una vía independiente del ATP, cerrándolo al unirse a la subunidad SUR1. En 2006 el grupo internacional de colaboración para la diabetes neonatal<sup>1</sup> desarrolló un protocolo para la transferencia de insulina a SU en pacientes con DN por mutaciones en Kir6.2, con 2 variantes: ingresado en el hospital o de forma ambulatoria, con una duración más larga. La SU más utilizada es la glibenclamida porque se une a la subunidad SUR2 de las células musculares y por su experiencia en niños, si bien

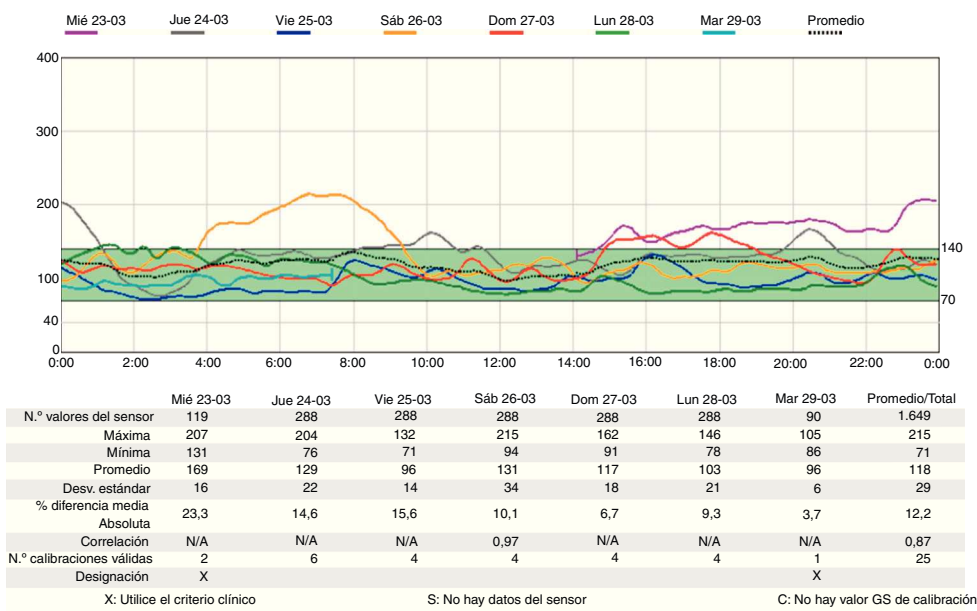


Figura 2 Superposición diaria del registro continuo de la glucosa de 7 días.

es un efecto de clase y se han utilizado otras SU con éxito (gliclazida, glimepirida, glipizida, tolbutamida). Las dosis de glibenclamida utilizadas son superiores a las empleadas en la DM2, dosis media de 0,45 mg/kg/día frente a 0,25 mg/kg/día respectivamente<sup>1</sup>. En nuestro caso se siguió el protocolo citado para pacientes hospitalizados, con glibenclamida inicialmente, con una dosis media de 0,53 mg/kg/día. Se sustituyó por glimepirida, que se une con menor afinidad a la subunidad SUR a nivel cardiaco, para evitar los efectos cardiacos con altas dosis de glibenclamida. Hasta el momento no se han descrito efectos adversos cardiacos en los casos publicados. Los efectos adversos más frecuentes son: diarrea transitoria, dolor abdominal e hipoglucemia, que no ocasionan la interrupción de la transferencia<sup>1</sup>. Las dosis de SU se van reduciendo en los 2-3 años posteriores<sup>3</sup>.

Según el protocolo para pacientes hospitalizados la insulina basal se suspende el segundo día y se continúa con insulina rápida. En nuestro caso, al suspender la insulina basal, las glucemias en ayunas aumentaron considerablemente y obligaron a reintroducir una dosis baja de insulina basal. Por ello, en casos de una larga duración de la DN y mal control glucémico probablemente se deba suspender progresivamente la insulina basal y/o realizar la transferencia según el protocolo de forma ambulatoria, donde el proceso es más prolongado.

La transferencia de insulina a SU se consigue en el 90% de los casos, con una mejoría del control glucémico y reducción media de la HbA1c de 1,7% a los 3 meses, que no va acompañado de un aumento de las hipoglucemias graves<sup>1</sup>. Solo en un 10% no se consigue suspender la insulina. Entre los factores relacionados con el fracaso están el tipo y la severidad de la mutación, como las que causan el síndrome DEND y el DEND intermedio, la mayor edad del paciente, los años de evolución de la diabetes y el mal control glucémico, que conllevan una disminución de las células  $\beta$ -pancreáticas<sup>1-6</sup>. Dupont et al.<sup>7</sup> relatan el caso de una paciente con DNP por mutación R201C en heterocigosis del gen *KCNJ11* diagnosticada tardíamente, con mal control glucémico (HbA1c: 10,5%), cuya transferencia de insulina a SU con glibenclamida se realizó a los 33 años y fracasó.

El tiempo requerido para la suspensión de la insulina es variable (3-60 días), dependiendo del protocolo utilizado y del caso, si bien en la mayoría de ellos se suspende en los primeros 15 días<sup>4,6-13</sup>. En nuestro caso se suspendió la insulina tras 27 días de tratamiento, condicionado probablemente por los 21 años de evolución de la diabetes y el mal control glucémico.

Una cuestión que preocupa es cuánto tiempo durará la mejoría de control glucémico obtenido con las SU en la DNP. Iafusco et al.<sup>13</sup> presentan una serie de 11 pacientes en los que el control glucémico se mantiene estable hasta 6,5 años y Gloyd et al.<sup>2</sup> un caso que continúa con buen control tras 45 años de tratamiento con tolbutamida. Esto sugiere que en estos pacientes no existe un deterioro o desensibilización de la célula  $\beta$ -pancreática, a diferencia de lo que ocurre en la DM2.

Debido a la importancia que representa el cambio de tratamiento de insulina a SU en cuanto al control glucémico, y la calidad de vida de los pacientes, se aconseja realizar un estudio genético a todos los pacientes

que inician una diabetes antes de los 6 meses de edad y aquellos entre los 6 y 12 meses con autoinmunidad pancreática negativa, con independencia de la edad actual.

Se recomienda realizar la transferencia lo antes posible, incluso en el periodo neonatal<sup>12</sup>, y basándose en el protocolo de transferencia con el que se tiene más experiencia, el del grupo internacional de colaboración para la diabetes neonatal.

Este caso pone de manifiesto la importancia de clasificar adecuadamente el tipo de diabetes, en concreto una DNP, la mejoría importante del control glucémico tras la transferencia de insulina a SU y la permanencia del mismo después de 5 años de tratamiento. Asimismo, se demuestra la utilidad del hospital de día de endocrinología para la transferencia, evitando la estancia y los costes de una hospitalización.

## Bibliografía

1. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, 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.
2. Gloyd 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.
3. 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 insulin with sulfonylurea therapy in *KCNJ11* and *ABCC8* mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1276-82.
4. 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.
5. Aydin BK, Bundak R, Baş F, Maraş H, Saka N, Günöz H, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus: Same mutation, different glycemic control with sulfonylurea therapy on long-term follow-up. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4:107-10.
6. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, Gach A, Noczynska A, Zubkiewicz-Kucharska A, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to *KCNJ11* gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:387-91.
7. Dupont J, 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.
8. Russo C, Salina A, Aloï C, Iafusco D, Lorini R, d'Annunzio G. Mother and daughter carrying the same *KCNJ11* mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:e50-2.
9. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: Extending the age of *KCNJ11* mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:203-7.
10. Wagner VM, Kremke B, Hiort O, Flanagan SE, Pearson ER. Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in *KCNJ11* encoding Kir6.2-initial and long-term response to sulfonylurea therapy. *Eur J Pediatr*. 2009;168:359-61.

11. Bremer AA, Ranadive S, Lustig RH. Outpatient transition of an infant with permanent neonatal diabetes due to a KCNJ11 activating mutation from subcutaneous insulin to oral glyburide. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(Part 1):236–9.
12. Ješić MM, Ješić MD, Maglajlić S, Sajić S, Necić S. Successful sulfonylurea treatment of a neonate with neonatal diabetes mellitus due to a new KCNJ11 mutation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:e1–3.
13. lafusco 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.

Guillermo Serra-Soler<sup>a,\*</sup>, Bárbara Manga<sup>b</sup>,  
Magnolia Navarro-Falcón<sup>a</sup> y Mercè Codina-Marcet<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Llevant, Porto Cristo, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [gserseol@hotmail.com](mailto:gserseol@hotmail.com)  
(G. Serra-Soler).