

Il diabete neonatale, nelle sue forme transitorie e permanenti

ELENA FALESCHINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Patologia rara e bizzarra, sostenuta da errori genetici molto diversi, imparentata sia col diabete tipo 2 sia con l'ipoglicemia neonatale (nesidioblastosi). La sua conoscenza sarà difficilmente utile al di fuori del campo neonatologico, ma apre qualche spiraglio alla comprensione del controllo della produzione di insulina e dell'efficacia terapeutica della sulfanilurea.

Si parla di *diabete mellito neonatale* quando ci si trova di fronte a un'iperglicemia che richiede trattamento insulinico, insorta entro il 3° mese di vita, in bambini nati a termine¹.

Questa condizione ha un'incidenza di 1:400.000/1:500.000 nati vivi e può essere classificata in:

- diabete neonatale transitorio (TNDM) nel 50-60% dei casi²
- diabete neonatale permanente (PNDM)

Il *diabete neonatale transitorio* si caratterizza per un esordio nelle prime 6 settimane di vita, con remissione entro 18 mesi. In genere il disturbo si esaurisce così; può però, invece, avere un andamento bifasico, con un esordio neonatale, remissione e ricomparsa all'adolescenza sotto forma di diabete di tipo 2^{3,4}.

Nel 70% dei casi viene rilevata la presenza di un difetto genetico a livello del cromosoma 6 (UPD6 paterna, 50%; duplicazione paterna in 6q24, 34%; difetto di metilazione, 16%). È stata ipotizzata una sovra-espressione di un gene di origine paterna. In modelli animali sono coinvolti i geni ZAC e HYMAI^{5,6}.

Si è, infatti, riscontrato che la sovra-espressione dei geni ZAC, che codifica per una proteina proapoptotica, e HYMAI determina una riduzione della massa betacellulare nella vita fetale, mediata probabilmente da

TRANSIENT AND PERMANENT NEONATAL DIABETES MELLITUS

(Medico e Bambino 2007;26:169-172)

Key words

Neonatal diabetes mellitus, Sulphonylurea, Potassium channels

Summary

Transient and permanent neonatal diabetes mellitus are rare conditions occurring in 1:400,000-500,000 newborns. Transient neonatal diabetes mellitus begins in the first few weeks of life and disappears in a few months with frequent later relapse as permanent type 2 diabetes in adolescence. It is mostly associated to genetic defects of the chromosome 6. Permanent neonatal diabetes requires treatment for life and until recently the genetic etiology was largely unknown. Now we know that the most common cause of permanent neonatal diabetes mellitus is associated with activating mutations in the genes, which encode the subunits of the ATP-sensitive potassium channels. In this paper, we report the success of the sulphonylurea treatment in a case of permanent neonatal diabetes with activating mutations of KCNJ11.

una soppressione dei fattori di trascrizione pancreatici (pdx1, ngn3, pax6).

La maggior parte dei casi sono sporadici. Tuttavia, in presenza di anomalie cromosomiche (trisomia 6q), un soggetto con diabete neonatale e UDP6 (pat) ha un 50% di rischio di trasmettere la malattia ai figli⁵.

Un rapido aumento della massa betacellulare subito dopo la nascita è in grado di compensare l'iperglicemia. Tali cellule hanno però un minore contenuto di insulina. L'aumento compensatorio non è mantenuto nel tempo con una riduzione della produzione insulinica e ricomparsa di diabete⁷.

Questo suggerisce che la forma

transitoria potrebbe essere dovuta a un difetto permanente della betacellula con espressività variabile durante la crescita e lo sviluppo. La relativa insulino-resistenza che si verifica alla pubertà è probabilmente il fattore causale dell'eventuale ricaduta in adolescenza⁸.

Il *diabete neonatale permanente* si caratterizza invece per una richiesta a vita di insulina.

Fino a pochi anni fa la causa del diabete neonatale permanente era sconosciuta; solo in una minoranza di casi poteva essere attribuita a una mutazione in omozigosi o eterozigosi composta del gene che codifica per la glucocinasi (nelle forme con deficit parziale

Problemi non correnti

si parla di MODY 2)^{9,10}; o a delezione del gene IPF1, che codifica per un fattore di trascrizione implicato nello sviluppo pancreatico e la cui delezione comporta agenesia pancreatica, caratteristica del MODY 4¹¹; in altri casi a mutazioni in geni implicati in sindromi estremamente rare (mutazione del gene FOXP3, che caratterizza la IPEX; mutazione del gene EIF2AK3 nella sindrome di Wolkott-Rallison)^{12,13}.

La letteratura negli ultimi due anni ci fornisce, però, l'evidenza che circa la metà dei casi di diabete neonatale permanente ha come causa un'alterazione del canale del potassio della betacellula. Sono interessate rispettivamente la subunità Kir6.2 (per una mutazione a carico del gene ABCC8) o, più raramente, la subunità SUR1 (per una mutazione a carico del gene KCNJ11)¹⁴. Quest'ultima mutazione è stata trovata anche in alcuni casi di diabete neonatale transitorio¹⁵. Il canale del potassio ha un ruolo centrale nella produzione di insulina ed è la sede d'azione della sulfanilurea.

MECCANISMO DI SECREZIONE DELL'INSULINA

I canali del potassio ATP-sensibili giocano un ruolo centrale nella secrezione di insulina stimolata dal glucosio da parte delle betacellule del pancreas: la secrezione di insulina è iniziata dalla chiusura di tali canali e inibita dalla loro apertura¹⁶.

Il canale K-ATP è un ottamero complesso, costituito da 4 subunità che sono dei canali per il potassio (Kir6.2) e 4 subunità recettori per la sulfanilurea (SUR1)¹⁷.

Il glucosio entra nella betacellula attraverso il trasportatore GLUT2 e viene fosforilato a glucosio 6-fosfato da parte dell'enzima glucokinasi: questo comporta un aumento dell'ATP intracellulare con diminuzione del Mg-ADP intracellulare, che comporta la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti, con conseguente depolarizzazione di membrana che fa aprire i canali del calcio, con conseguente ingresso di calcio nella betacellula e fuoriuscita di insulina con un meccanismo di esocitosi. La secrezione di insulina può verificarsi anche con un meccanismo ATP-indipendente in seguito al legame delle sulfaniluree con la componente SUR1 del complesso del canale del potassio, che ne determina la chiusura (Figura 1).

CARATTERISTICHE CLINICHE

Non è possibile distinguere in base alle caratteristiche cliniche tra le due forme di diabete neonatale. Il basso peso alla nascita è una caratteristica comune, legata alla scarsa produzione di insulina nella vita prenatale, che indica ancora una volta come l'insulina sia il principale fattore di crescita nella vita intrauterina.

All'esordio l'iperglicemia, che comporta poliuria e polidipsia, non sempre si accompagna a chetoacidosi.

Una parte dei pazienti con diabete neonatale permanente, dovuto a mutazioni attivanti del gene KCNJ11, presentano ritardo di sviluppo psicomotorio con importante ritardo del linguaggio, debolezza muscolare, epilessia e caratteristiche dismorfiche (ptosi palpebrale, rima labiale verso il basso). In questi bambini non sono state rilevate alterazioni documentabili con studi di neuroimmagini (RMN, TC)¹⁴.

Si è vista una associazione tra il tipo di mutazione attivante riscontrata a carico del gene KCNJ11 e il fenotipo; per esempio i pazienti che presentano la mutazione V59 hanno generalmente ritardo di sviluppo psicomotorio.

I pazienti con mutazioni a carico del gene

ABCC8, in alcuni casi, possono presentare ritardo di sviluppo motorio, ma nessuno ha finora presentato dismorfismi facciali e neppure alterazioni delle funzioni cognitive¹⁵.

È interessante l'osservazione che una mutazione del gene KCNJ11 è responsabile di un'altra rara forma di patologia neonatale, l'ipoglicemia cronica.

UNA NUOVA TERAPIA

Molto spesso è difficile ottenere un buon controllo nella gestione del diabete neonatale, per cui potrebbe rivelarsi utile, perlomeno in una fase iniziale, l'infusione endovenosa di insulina con pompa.

Vi sono recenti segnalazioni che indicano come la terapia con microinfusore in alcuni casi di diabete neonatale abbia permesso di ottenere un buon controllo glicemico¹⁸.

È ironico che le sulfaniluree, farmaci inizialmente utilizzati per trattare milioni di pazienti con diabete mellito di tipo 2, considerato generalmente una malattia dell'età media o avanzata, potrebbero trovare la loro principale applicazione fisiologica nel diabete neonatale¹⁹.

Negli ultimi anni diversi studi hanno indicato come nelle forme di dia-

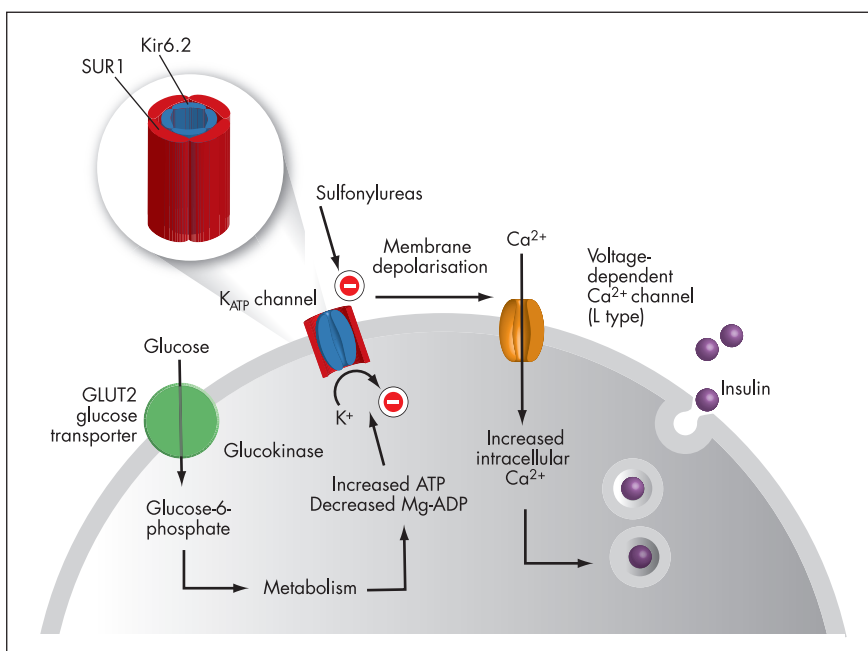


Figura 1. Meccanismo di secrezione dell'insulina (betacellula pancreatica).

Box - CASO CLINICO

M., nata a termine con basso peso alla nascita da difetto di crescita intrauterino (2360 g a 39 settimane di età gestazionale), all'età di 2 mesi aveva presentato febbre elevata e irritabilità, per cui nel sospetto di un'infezione urinaria era stata sottoposta a un esame urine con riscontro di chetonuria e glicosuria. La glicemia è risultata pari a 1083 mg/dl senza importante acidosi (pH 7,34).

Nelle prime sei ore dopo l'inizio del trattamento dell'iperglicemia chetotica si era assistito a una rapida caduta della glicemia (100 mg/h di media). La piccola ha presentato una crisi convulsiva dopo 19 ore dall'inizio del trattamento, in assenza di ipoglicemia (glicemia 500 mg/dl). La piccola è stata dimessa con uno schema insulinico con 3 iniezioni (2 iniezioni di insulina rapida a pranzo e 1 di insulina miscelata 30/70 prima di cena, con dosaggio complessivo di 1,5 U/die). La bimba ha presentato un pessimo controllo glicemico con HbA1c oscillante tra 7,7% e 9,2%.

Nei mesi successivi all'avvio del trattamento insulinico la curva di crescita statura-ponderale della piccola è migliorata, passando da un percentile < 3° al 10°-25° percentile.

All'età di 9 mesi, M. presenta ipotonia e ipomobilità del braccio destro e ritardo di sviluppo psicomotorio, senza riscontro di danni cerebrali alla RMN e alla TAC.

Essendo risultata la ricerca per gli anticorpi correlati al diabete (ICA, GAD, IAA) negativa, visto l'esordio precoce del diabete e l'associazione con caratteristiche neurologiche, sono state ricercate mutazioni attivanti del gene (KCNJ11) che codifica per la subunità Kir6.2 del canale del potassio che gioca un ruolo chiave nella secrezione di insulina da parte delle beta-cellule del pancreas. È stata riscontrata una mutazione attivante (V59), già descritta in letteratura, spesso associata a diabete neonatale con caratteristiche neurologiche. Pertanto, in considerazione delle recenti segnalazioni in letteratura, M., con il consenso informato dei genitori, ha iniziato una terapia con sulfanilurea (*glibenclamide*). Prima del passaggio alla glibenclamide la dose di insulina era pari a 0,9 U/kg/die, con pessimo controllo glicemico (Hb 9,2%). Dopo l'avvio della terapia con glibenclamide, l'insulina era gradualmente ridotta con sospensione dopo tre giorni. Il regime terapeutico ottimale veniva raggiunto in sette giorni con dose massima pari a 0,7 mg/kg/die; per poter somministrare il farmaco alla bimba, sono state confezionate dal farmacista delle bustine con il dosaggio richiesto, riducendo in polvere le compresse presenti in commercio. Dopo un mese il dosaggio della glibenclamide era ridotto a 0,53 mg/kg/die. Dopo 4 mesi dall'avvio della nuova terapia il controllo glicemico era decisamente migliorato (HbA1c 5,4%) senza episodi di ipoglicemia e sostenuto a un anno di distanza nonostante la riduzione del dosaggio del farmaco, che non ha comportato neppure effetti negativi sulla crescita, indice di un'adeguata secrezione di insulina. Dopo pochi giorni dall'avvio del trattamento con sulfanilurea abbiamo inoltre notato un notevole miglioramento nelle capacità motorie della bambina che ha cominciato ad alzarsi in piedi da sola e a usare entrambe le braccia, dato che suggerisce un possibile effetto farmacologico della sulfanilurea anche sui canali del potassio presenti a livello muscolare, possibilità non ancora confermata dagli studi presenti in letteratura.

bete neonatale dovuto a mutazioni attivanti a carico del gene KCNJ11 la terapia con sulfanilurea portò a un controllo glicemico decisamente superiore a quello registrato in trattamento insulinico (HbA1c prima del trattamento pari a 8,1% vs HbA1c pari a 6,4% dopo 3 mesi dall'avvio della terapia con sulfanilurea); tale miglioramento viene mantenuto anche a un anno di distanza, nonostante la riduzione nella dose di sulfanilurea rispetto a quella iniziale. Il dosaggio richiesto è mediamente pari a 0,45 mg/kg/die, che è un dosaggio più alto rispetto a quello utilizzato nel diabete di tipo 2, pari a 0,25 mg/kg/die. Il miglior controllo glicemico non ha

comportato episodi di ipoglicemia severa. Non sono stati registrati effetti collaterali importanti; è stata segnalata diarrea associata in alcuni casi a dolore addominale, che peraltro non ha comportato la sospensione della terapia²⁰ (vedi Box).

Indirizzo per corrispondenza:

Elena Faleschini

e-mail: faleschini@burlo.trieste.it**Bibliografia**

1. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res* 2000; 53 suppl 1:7-11.

MESSAGGI CHIAVE

□ Il diabete neonatale transitorio (che va in remissione nel secondo anno di vita e in qualche caso ricade alla pubertà) è dovuto a una povertà della massa beta-cellulare, ed è legato ad anomalie strutturali a carico del cromosoma 6 (6q24), probabilmente per sovra-espressione dei geni ZAC e HYMAI. In alcuni casi di diabete neonatale transitorio l'errore genetico era però eguale a quello del diabete permanente (cioè a un difetto della subunità SUR1 del canale del potassio della beta-cellula, per mutazione del gene KCNJ11).

□ Il diabete neonatale permanente è dovuto ad errori genetici diversi, e, almeno nella metà dei casi, all'alterazione di una delle due subunità del canale del potassio della beta-cellula, rispettivamente la subunità Kir6.2 (mutazione del gene ABCC8) o la subunità SUR1 (mutazione del gene KCNJ11). Come si è detto, un difetto della subunità SUR1 si è trovato anche in alcuni casi di diabete transitorio.

□ Sia il diabete transitorio sia quello permanente sono caratterizzati dal basso peso alla nascita (l'insulina è il principale fattore di crescita prenatale). Una parte dei soggetti con diabete permanente presentano ritardo di sviluppo psicomotorio.

□ Sia il diabete neonatale da difetto della subunità SUR1 sia quello da difetto della subunità Kir6.2 rispondono molto meglio al trattamento con sulfanilurea che al trattamento insulinico.

□ Una mutazione inattivante dello stesso gene ABCC8 implicato nella genesi del diabete neonatale dà luogo, "simmetricamente", alla ipoglicemia neonatale permanente (nesidioblastosi).

2. Von Muhlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995;333:704-8.

3. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000;49: 1359-66.

4. Polak M, Shield J. Neonatal diabetes mellitus: genetic aspects 2004. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2(2):193-8.

5. Metz C, Cave H, Bertrand AM, et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141:483-9.

6. Arima T, Drewell RA, Arney KL, et al. A conserved imprinting control region at the HY-

Problemi non correnti

MAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2001;10:1475-83.

7. Ma D, Shield JP, Dean W, et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. *J Clin Invest* 2004;114:339-48.

8. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215-9.

9. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.

10. Gloyn AL, Ellard S, Shield JP, et al. Complete glucokinase deficiency is not a common cause of permanent neonatal diabetes. *Diabetologia* 2002;45:290.

11. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997;15(1):106-10.

12. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001;27:18-20.

13. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Gola-mauly M, Lathrop GM, Julier C. EIF2Ak3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Gen* 2000;25:406-9.

14. 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.

15. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Acti-

vating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.

16. Gribble FM, Ashcroft FM. Sulfonylurea sensitivity of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels from beta cells and extra-pancreatic tissues. *Metabolism* 2000;49(10 Suppl 2):3-6.

17. Clement JP 4th, Kunjilwar K, Gonzalez G, et al. Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits. *Neuron* 1997;18:827-38.

18. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006;7(5):284-8.

19. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels-neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Engl J Med* 2006;355:507-10.

20. 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.



ACP
UMBRIA

LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Perugia, Collegio ONAOSI, 21-22 settembre 2007

MEDICO
E BAMBINO

Venerdì 21 settembre

15.00-15.50 **Highlights in Ortopedia pediatrica** (G. Tagliavoro)

15.50-16.05 **L'Ortopedia sul campo:**
il caso della dottoressa Sebastiani

16.05-16.30 **Punto fermo. La terapia della bronchiolite** (E. Barbi)

16.30-16.45 **La bronchiolite sul campo:**
il caso della dottoressa Sambugaro

16.45-17.20 **I farmaci del reflusso gastroesofageo... e dintorni**
(A. Ventura)

17.20-17.50 *Tè e biscotti*

17.50-19.00 GRUPPI DI LAVORO

Con il gastroenterologo: non si capisce più niente: vere e false malattie, vere e false cure, veri e falsi dottori (A. Ventura)

Con l'ortopedico: dal piede piatto alla zoppia, alla scoliosi: il pediatra è sempre pieno di incertezze (G. Tagliavoro)

Con il reumatologo: dal vecchio reumatismo alle terapie biologiche. La reumatologia pediatrica tra vere e false novità (L. Lepore)

Sabato 22 settembre

9.00-10.00 **Highlights in Neuropsichiatria infantile** (S. Millepiedi)

10.00-10.40 **La Neuropsichiatria infantile vissuta in diretta dal pediatra**

1. Il caso del dottor Bianchi
2. Il caso del dottor Basile

10.40-11.15 **Linee guida internazionali sul trattamento della dermatite atopica** commentate da *Giorgio Longo*

11.15-11.45 *Caffè e biscotti*

11.45-13.00 GRUPPI DI LAVORO

Con il pediatra che insegna a curare le urgenze (e a riconoscerle) (E. Barbi)

Il sospetto di immunodeficienza, ragionamenti e conoscenze per un agire semplice ed efficace (A. Tommasini)

L'epatologo: gli straordinari casi del prof. Maggiore

Vaccinazioni: si discute sempre, ancora non siamo tutti d'accordo (G. Bartolozzi)

13.00 *Pranzo in terrazza*

15.00-16.00 **Highlights in: febbri facili e difficili** (A. Tommasini)

16.00-16.40 **La febbre "difficile" sul campo**

1. Il caso del dottor Troianiello
2. Il caso del dottor Amoroso

16.40-17.10 *Tè e biscotti*

17.15-18.45 **Parla il prof. Panizon: una ora e mezza di Novità in Pediatria**
Come sempre finiamo alla grande!!!

Per questo Congresso saranno richiesti i crediti formativi ECM

SEGRETERIA SCIENTIFICA: E. Barbi, S. Bianchi, F. Panizon, F. Passalacqua, L. Sebastiani, G. Troianiello, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline Traduzioni&Congressi
via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586 Fax 040 7606590
e-mail: congressi@quickline.it <http://www.quickline.it>