Неонатальный сахарный диабет: эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в зависимости от типа мутаций в гене KCNJ11

Шестакова А.А.

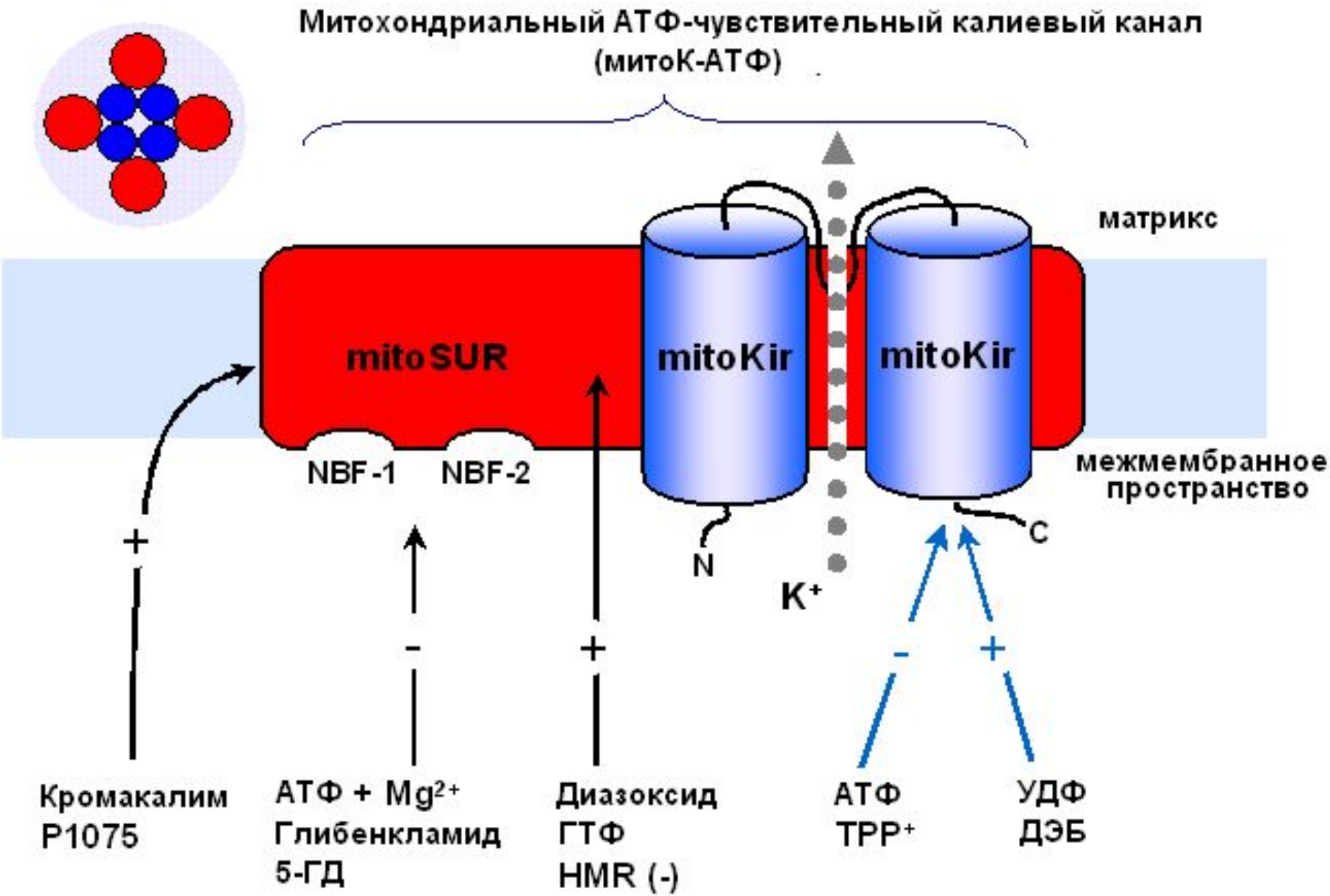
Неонатальный сахарный диабет (НСД) — тяжелая патология эндокринной системы, диагностируемая у детей первых месяцев жизни. НСД встречается с частотой 1/500 000 новорожденных. НСД относится к редким заболеваниям, вызванным нарушениями обмена веществ с постнатальной панкреатической b-клеточной дисфункцией

Существуют данные о неиммунных моногенных формах СД, одной из которых является неонатальный сахарный диабет (НСД), проявляющийся, как правило, в первые 6 мес жизни.

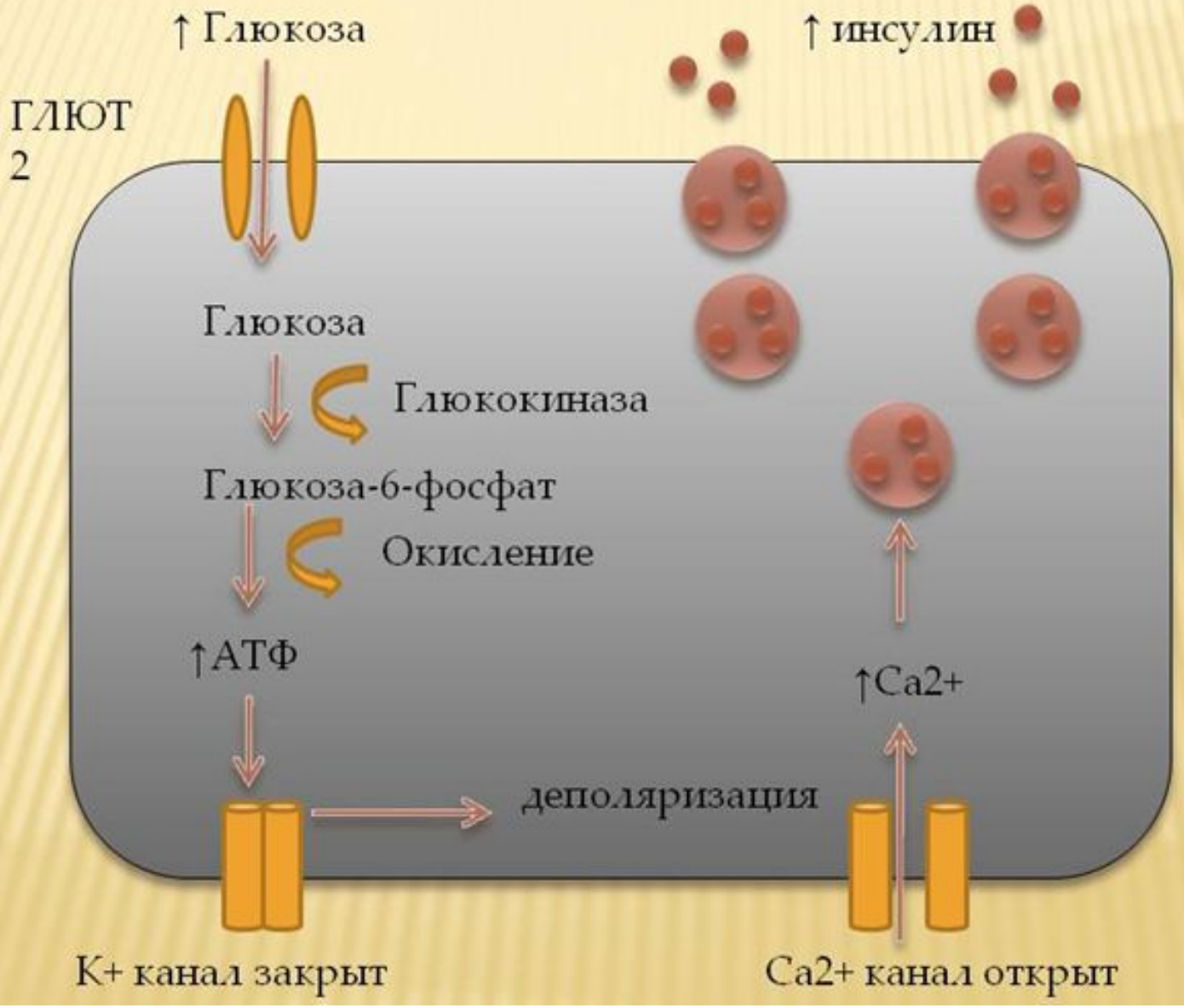
В основе развития НСД лежат изменения участка хромосомы 6q24 и активация мутации в генах, кодирующих гликолитические ферменты, глюкокиназу и две белковые субъединицы (Kir6.2 и SUR1) панкреатического КАТФ-канала панкреатических b-клеток.

Мутации ряда **генов (IPF1, PTF1A, FOXP3, E1F2AK3, HNF1B, GLIS3),** которые могут вызывать мультисистемные заболевания, включая НСД.

Транзиторный	Перманентный
Недостаточность митрального клапана, гипотериоз, β-талассемия	Дисплазия легких, высокое кровяное давление
Каортация аорты, эпифизарная дисплазия, высокое кровяное давление	Гипогонадизм
Множественные эпифизарные дисплазии	Агенезия щитовидной железы, дисплазия поджелудочной железы, повреждение почек и печени
Агенезия левой почки, атрофия вещества мозга	Транспозиция магистральных сосудов, стеноз пульмональной артерии
Макроглосия, пупочная крыжа	Миопия
Кардиомегалия	Врожденный стридор
	Нарушения роста
	Гипоплазия мозжечка


Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал
(митоК-АТФ)
матрикс
mitoSUR
mitoKir
mitoKir
NBF-1
NBF-2
межмембранное пространство
N
C
K+
+
-
+
-
+
Кромакалим
P1075
АТФ + Mg2+
Глибенкламид
5-ГД
Диазоксид
ГТФ
HMR (-)
АТФ
TPP+
УДФ
ДЭБ

СТИМУЛЯЦИЯ ГЛЮКОЗНОЙ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА



Обнаружены три мутации (Q52R, V59G и I296L), вызывающие наиболее тяжелую форму заболевания, включающую, кроме НСД: задержку интеллектуального развития, эпилепсию, ассоциированную с гипогликемиями, и дисморфические особенности. Этот симптомокомплекс получил в дальнейшем наименование **DEND-синдрома**.

Пациенты с неврологическими нарушениями, но без судорог, рассматривались как имеющие **iDEND-синдром**

Пероральные сахароснижающие препараты (ПСП)

Препараты сульфонилмочевины (СМ):

- гликлазид (Диабетон МВ);
- гликвидон (Глюренорм);
- глибенкламид (Манинил 5, Манинил 3, 5, Манинил 1, 75);
- глипизид (Глибенез-ретард);
- глимепирид (Амарил).

Меглитиниды и производные фенилаланина:

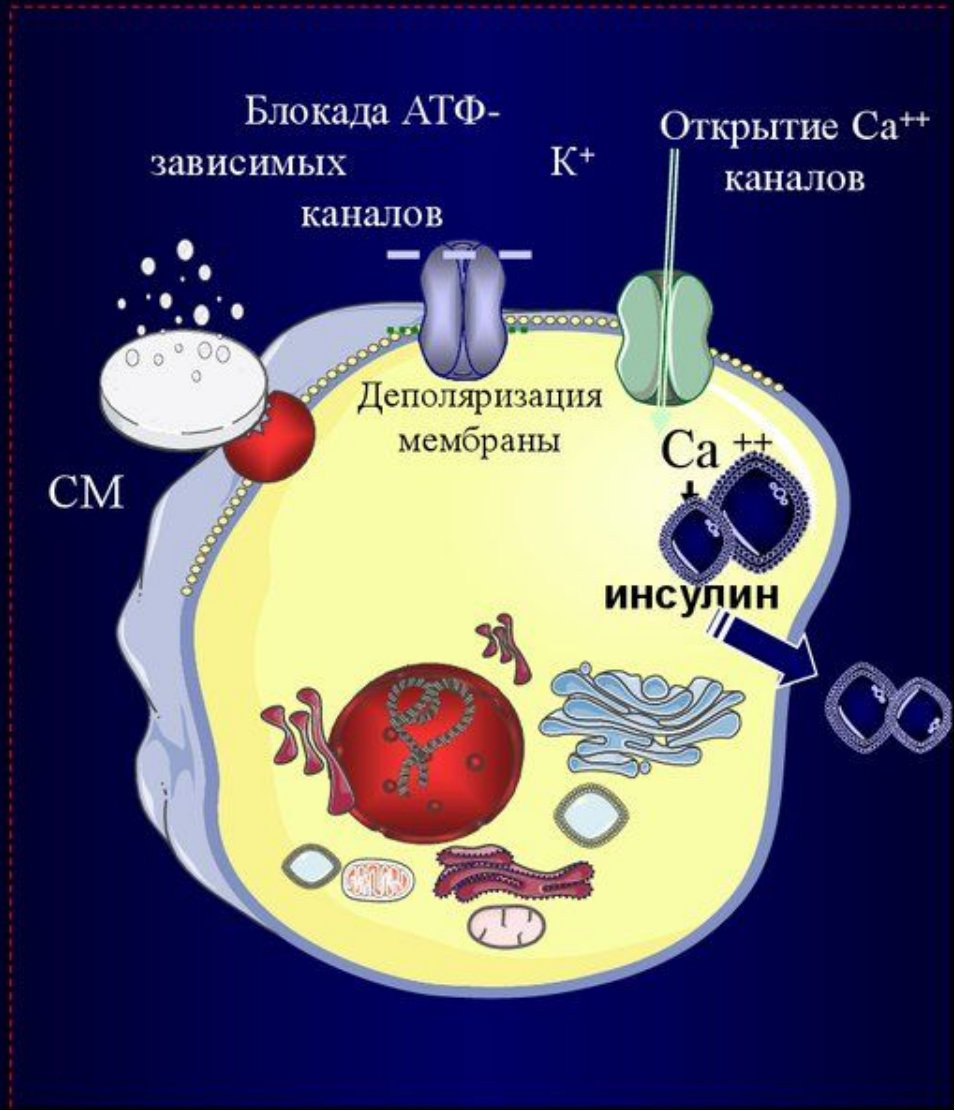
- репаглинид (Новонорм);
- натеглинид (Старликс).

Возникающие транзиторные желудочно-кишечные нарушения и эпизоды гипогликемии устранялись подбором адекватного препарата, дозы и увеличением частоты его введения (например, 2 или 3 раза в день). Нейромышечные симптомы менее выраженных DEND-синдромов отвечают на терапию глибенкламидом.

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

- ✓ Препараты 1 генерации *(толбутамид, карбутамид и др.)* - не применяются с 1998 г.
- ✓ Препараты 2 генерации
  - глибенкламид *(Манинил, Даонил, Эугликон)*
  - глипизид *(Минидиаб, Глюкотрол)*
  - гликлазид *(Диабетон, Диамикрон, Предиан)*
  - гликвидон *(Глюренорм)*
- ✓ Препараты 3 генерации
  - глимепирид *(Амарил)*

Механизм действия



Клинический случай

Девочка М., 1 год 6 мес – ПНСД

Девочка М., 1 год 6 мес, от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. За 2 нед до родов мать перенесла ОРВИ. Роды на сроке 39 нед, оперативные (поперечное положение плода). Масса тела при рождении 2960 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 7—8 баллов, выписана на 6-е сутки.

Наследственность: бабушка по материнской линии (61 год) страдает СД2 в течение 5 лет, получает пероральные сахароснижающие препараты.

В мед учреждение впервые поступила в возрасте 11 мес.

Инсулинотерапия: новорапид и левемир в соотношении 60:40, суточная доза 0,9—1,0 Ед/кг/ сут. Уровень HbA1c — 7,8%. С-пептид — 0,1 нг/мл; титр антител к островковым клеткам, инсулину и тирозинфосфатазе не повышен. При осмотре невропатологом патологии не выявлено. В отделении добиться стабилизации гликемии не удалось. Взяты образцы крови для исследования гена KCNJ1. В дальнейшем по месту жительства в связи с постоянными гипогликемиями переведена на инсулин беспикового действия Лантус. Тяжелых гипогликемических, кетоацидотических состояний не наблюдалось.

Повторная госпитализация в больницу в возрасте 1 год 6 мес.
Инсулинотерапия при поступлении: новорапид + лантус в соотношении 75:25, суточная доза 0,8—0,9 Ед/кг/сут, суточные колебания гликемии 7,8—22,2 ммоль/л, уровень HbAlc 10,0%

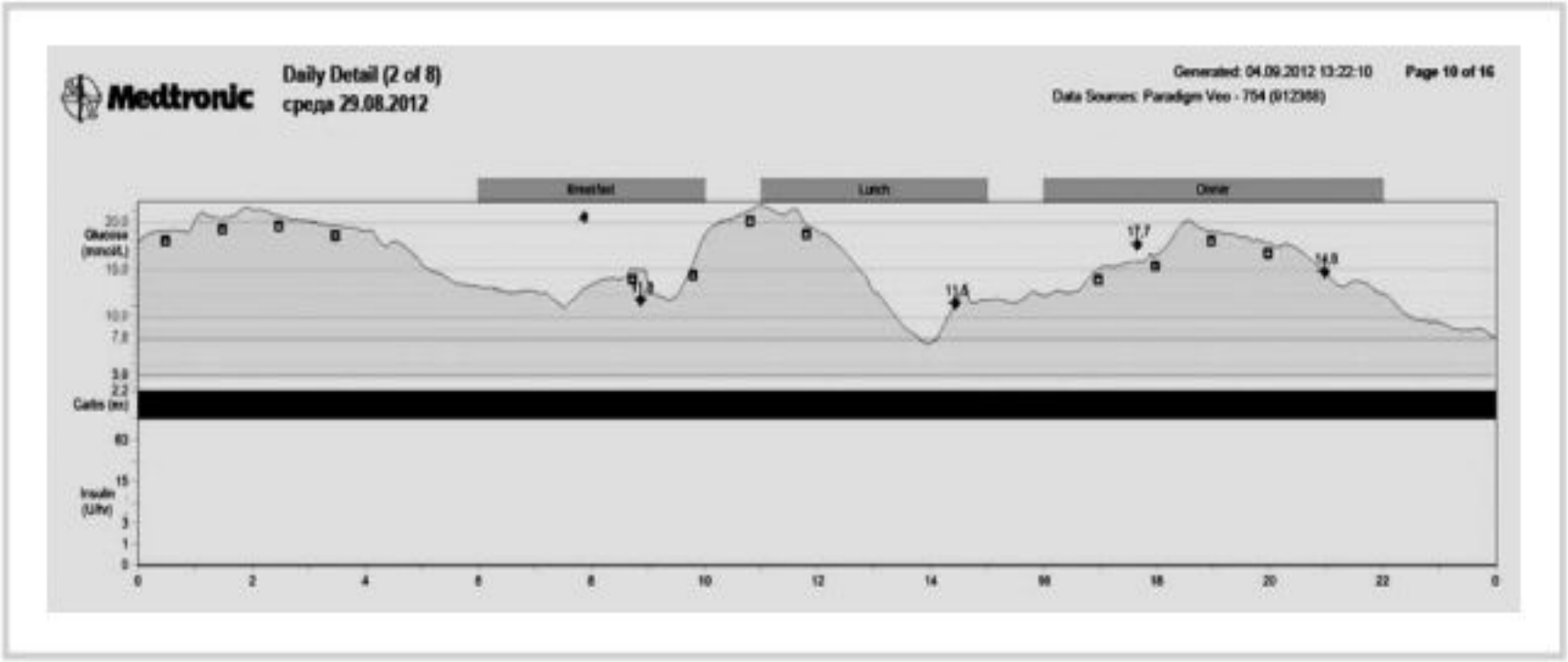


Рис. 2. Девочка М., 1 год 6 мес. Гликемия (по данным CGMS) на инсулинотерапии.

Секреция С-пептида резко снижена

Показатель	Натощак	Через 60 мин после нагрузки	Через 120 мин после нагрузки
С-пептид (норма 1,1-4,4 нг/мл)	0,1	0,1	0,1

Произведен перевод на глибенкламид, в стартовой дозе 0,6 мг/кг/сут с последующей титрацией по гликемии под контролем CGMS. На этом фоне: снижение дозы инсулина Лантус до 1—0,07 Ед/кг/сут, инсулин НоноРапид отменен; суточные колебания гликемии от 5 до 10 ммоль/л

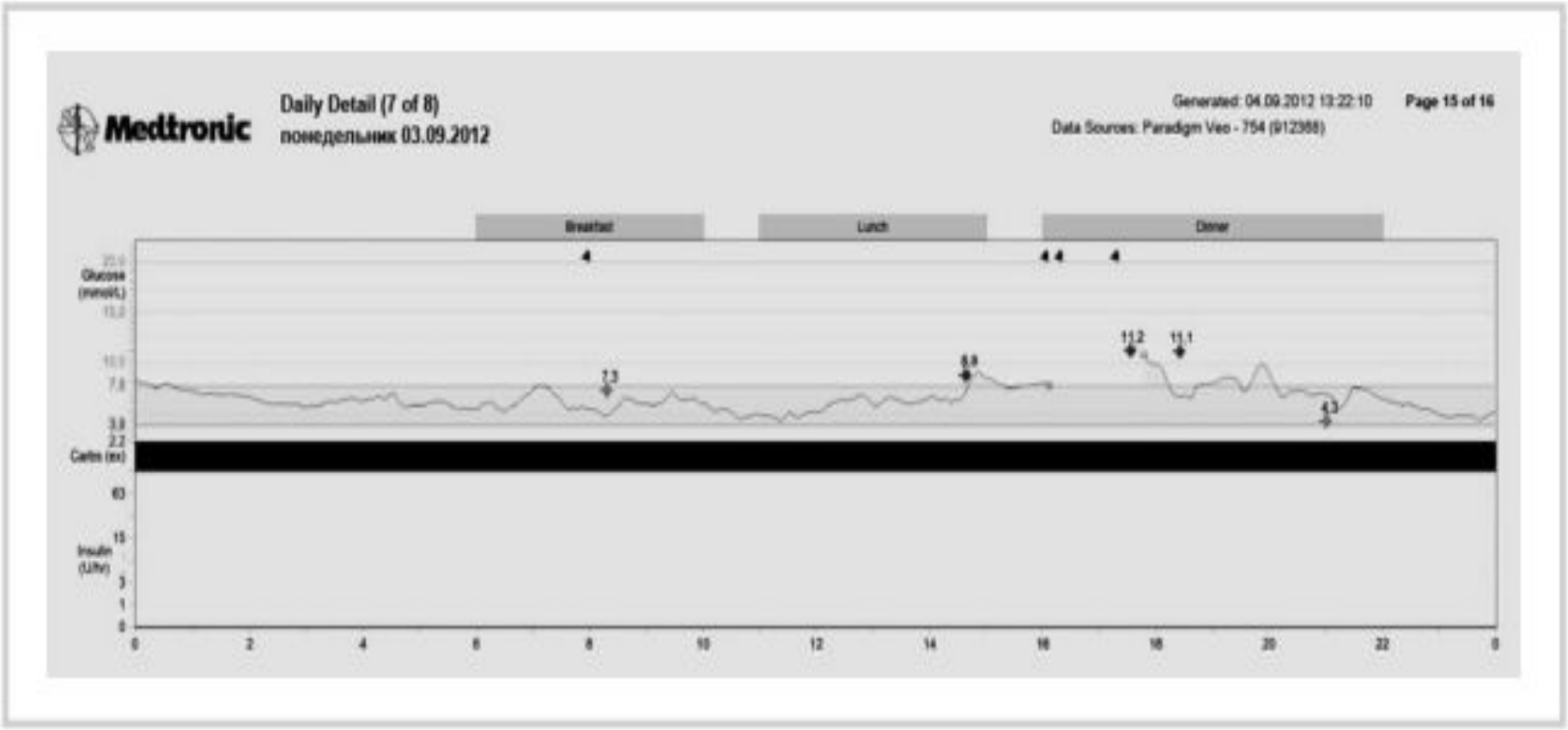


Рис. 3. Девочка М., 1 год 6 мес. Гликемия (по данным CGMS) после назначения глибенкламида.

Наблюдалось также восстановление уровня С-пептида при пробе с нагрузкой

Показатель	Натощак	Через 60 мин после нагрузки	Через 120 мин после нагрузки
С-пептид (норма 1,1-4,4 нг/мл)	1,4	2,3	2,2

После выписки из стационара в домашних условиях инсулин Лантус был полностью отменен из-за гипогликемий в ночное время. В связи с продолжающимися гипогликемиями доза Манинила была сначала снижена до 0,6 мг/сут, а затем девочка переведена на препарат Диабетон в дозе 45 мг/сут. На этом фоне колебания гликемии составили 4,7—7,9 ммоль/л в течение суток, уровень HbA1c — 7,1%.

Описаны несколько случаев перевода пациентов с НСД на препараты сульфонилмочевины; до генетической верификации диагноза все пациенты получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме в средней суточной дозе 1,15 Ед/кг. После генетической верификации диагноза 6 (42,9%) пациентов: 4 — с мутациями в гене KCNJ11 и 2 — с мутациями в гене ABCC8 были полностью переведены с инсулинотерапии на лечение производным сульфонилмочевины второго поколения (глибенкламидом) в средней суточной дозе 0,54 мг/кг (0,1—1,4 мг/кг).

В первом случае перевод был осуществлен у ребенка с ПНСД (мутация R201H в гене KCNJ11) тяжелым лабильным течением заболевания, достаточно большой потребностью в инсулине (до 1,5 Ед/кг/сут) и DEND-синдромом.

Был установлен диагноз: симптоматическая эпилепсия, синдром двигательных нарушений. Назначена терапия депакином в дозе 10 мг/кг/сут. После перевода на глибенкламид в дозе 0,3 мг/кг/сут отмечалась нормализация гликемического профиля, улучшение психомоторного развития ребенка.

Второй случай — девочка с ТранзиторнымНСД; манифестация с 4-месячного возраста с ремиссией в 8 мес. Повторная манифестация заболевания произошла в возрасте 6 лет. Следует отметить мягкое течение заболевания (HbA1c — 7,9%) и небольшую потребность в инсулине (0,3 Ед/кг/сут). При молекулярно- генетическом исследовании обнаружена мутация I284E в гене KCNJ11. Перевод на терапию ППС был произведен через 10 лет после первой манифестации заболевания. Переведена на глибенкламид в дозе 0,16 мг/кг/сут; после перевода гликемия 5,4— 7,8 ммоль/л, уровень HbA1c — 6,0%. Доза ППС со временем снизилась до 0,07 мг/кг/сут.

Прогноз зависит от формы данной патологии и сроков её выявления. При условии своевременной коррекции нарушений гомеостаза транзиторная форма СД новорожденных обещает благоприятный прогноз, а её перманентный вариант предполагает пожизненное применение инсулина с ранним развитием сосудистых осложнений.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Ответьте на вопросы

1. Что такое неонатальный сахарный диабет?
2. Изменение какого участка хромосомы лежит в основе развития НСД?

   а) 4p16.3

   б) 3p23

   в) 6p24

   г) 6q24

3. Перечислите гены, мутации которых могут вызывать мультисистемные заболевания, включая НСД (*их должно быть 6*).

Ответьте на вопросы

4. Соотнесите:

- Транзиторный НСД
- Перманентный НСД

- Гипогонадизм
- Миопия
- Кардиомегалия
- Нарушения роста
- Гипоплазия мозжечка
- Дисплазии
- Атрофия мозга
- Макроглосия

Ответьте на вопросы

5. Привести примеры пероральных сахароснижающих препаратов