

Tomasz Klupa<sup>1</sup>, Maciej T. Małecki<sup>1</sup>, Joanna Nazim<sup>2</sup>, Marta Ciechanowska<sup>2</sup>,  
Jerzy Starzyk<sup>2</sup>, Mieczysław Szalecki<sup>3</sup>, Jacek Sieradzki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Wojewódzki Szpital Pediatriczny w Kielcach

# Poszukiwanie mutacji w genie Kir6.2 u chorych z utrwaloną cukrzycą noworodków w populacji polskiej

## Charakterystyka kliniczna i zmiana sposobu leczenia

Mutation screening in Kir6.2 gene in subjects with permanent neonatal diabetes.  
Clinical characteristics and the modification of treatment method

### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W ostatnim czasie opisano aktywujące mutacje w genie KCJN11 kodującym Kir6.2, ATP-wrażliwą podjednostkę kanału potasowego, występujące u pacjentów z trwałą cukrzycą noworodków (PND, *permanent neonatal diabetes*).

**MATERIAŁ I METODY.** Celem badania była ocena znaczenia mutacji w genie KCJN11 w powstawaniu PND w populacji polskiej. U 7 chorych na cukrzycę, leczonych insuliną, u których choroba rozwinęła się przed ukończeniem 6. miesiąca życia (zakres 1–26 tygodni), przeprowadzono sekwencjonowanie genu KCJN11.

**WYNIKI.** Zidentyfikowano 3 pacjentów z heterozygotycznymi mutacjami zmiany sensu. Dwóch chłop-

ców (Pol1 i Pol2) było nosicielami uprzednio opisanej mutacji R201H, natomiast jedna dziewczynka (Pol3), u której diagnozę postawiono w wieku 26 tygodni, była nosicielem nowej mutacji R50Q. W chwili zachorowania wszyscy trzej nosiciele mutacji w genie Kir6.2 charakteryzowali się znaczną hiperglikemią (30–50 mmol/l). Warte odnotowania były cechy klinicznej heterogenności: wiek rozpoznania wynosił 2, 3 i 26 tygodni odpowiednio w badaniach Pol1, Pol2, Pol3; wszyscy troje byli urodzeni o czasie, urodzeniowa masa ciała wynosiła odpowiednio 2450, 2700 i 3000 g, a zapotrzebowanie na insulinę w chwili badania — 0,25, 0,68 oraz 0,1 U/kg. Wszystkich trzech pacjentów z powodzeniem przedstawiono na terapię pochodną sulfonylomocznika. W przypadku Pol1 i Pol2 zastosowano glipizyd o zmodyfikowanym uwalnianiu (GITS) odpowiednio w dawce 5 i 30 mg, w przypadku Pol3 użyto 0,5 mg glimepirydu.

**WNIOSKI.** Podsumowując, mutacje genu Kir6.2 są powszechną przyczyną PND w populacjach europejskich. Na uwagę zasługuje kliniczna heterogenność cechująca nosicieli mutacji. Mutacja R50Q wydaje się łagodniejsza niż R201H, jednak różnice między nosicielami mutacji R201H dowodzą, że inne czynniki genetyczne i środowiskowe mogą wpływać na fenotyp choroby.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, cukrzyca noworodków, Kir6.2, pochodne sulfonylomocznika

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Maciej Małecki  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl  
malecki\_malecki@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 3, 115–120

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 5.05.2005 Przyjęto do druku: 30.05.2005

Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego (Grant 501/NKL/59/L) oraz grantowi KBN: Badanie znaczenia mutacji w genie KCJN11 kodującym ATP-zależnych podjednostek kanału potasowego Kir6.2 w patogenie utrwalonej cukrzycy noworodków w populacji polskiej

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** Activating mutations in the KCJN11 gene encoding Kir6.2, the ATP-sensitive potassium-channel subunit have been recently described in patients with permanent neonatal diabetes (PND).

**MATERIAL AND METHODS.** We examined the contribution of KCJN11 mutations to PND in patients from Poland. We sequenced the KCJN11 gene in 7 insulin treated, diabetic patients diagnosed before 6 months (range 1–26 weeks).

**RESULTS.** We identified three patients with de novo heterozygous missense mutations. Two males, (Pol1 and Pol2) carried the previously described R201H mutation and one female (Pol3) diagnosed at 26 weeks was a carrier of novel mutation R50Q. All three subjects with Kir6.2 mutations presented with severe hyperglycemia at the diagnosis (30–50 mmol/l). There was evidence of clinical heterogeneity: the age of diagnosis was 2, 3 and 26 weeks in Pol1, Pol2, Pol3 respectively; all were born at term with birth weights of 2450, 2700 & 3000 g and insulin requirements varied 0.25, 0.68, 0.1 U/kg. All three patients were successfully transferred to sulphonylurea therapy: Pol1 and Pol2 to sustained-release Glipizide 5 and 30 mg daily, respectively, Pol3 to 0.5 mg glimepiride.

**CONCLUSION.** We conclude that Kir6.2 mutations are a common cause of PND in European Caucasians and provided the evidence of clinical heterogeneity between mutation carriers. The clinical results are consistent with the novel mutation R50Q being less severe than R201H although variation between patients with R201H suggest there may be other genetic or environmental moderators of phenotype

**Key words:** diabetes, neonatal diabetes, Kir6.2, sulphonylurea

**Wstęp**

U człowieka prawidłowa funkcja komórek  $\beta$  jest niezbędna do utrzymania stężenia glukozy w granicach normy. Cukrzyca powstaje, gdy precyzyjny mechanizm zapewniający homeostazę glukozy przestaje działać. Postać choroby związana z ciężkimi, rzadkimi mutacjami genów komórki  $\beta$  może przybierać kliniczny obraz cukrzycy noworodków (przejściowej lub utrwalonej) [1] albo *maturity onset diabetes of the young* (MODY) [2, 3].

W ostatnich latach cukrzyca typu MODY była przedmiotem intensywnych badań. Jej powstawanie wiąże się z występowaniem mutacji w 6 genach: hepatocytowym czynnikiem jądrowym  $4\alpha$  (HNF- $4\alpha$ ,

*hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$* ) [4], glukokinazie [5], HNF- $1\alpha$  [6], czynnika promotora insuliny (IPF-1, *insulin promoter factor-1*) [7], HNF- $1\beta$  [8] oraz NEUROD1 [9]. Odpowiadają one odpowiednio za formy MODY 1-6. W minionej dekadzie odkryto kilka genów, których rzadkie mutacje odpowiadają za powstawanie utrwalonej cukrzycy noworodków [10–13]. Jednak to ostatnie miesiące przyniosły prawdziwy przełom związany z poznaniem patogenezy tej cukrzycy o jeszcze wcześniejszym początku niż cukrzyca typu MODY. Wiąże się to z odkryciem, iż aktywujące mutacje w genie KCJN11, który koduje wrażliwą na ATP podjednostkę Kir6.2 kanału potasowego są najczęstszą przyczyną cukrzycy o bardzo wczesnym, często noworodkowym początku zachorowania (z reguły < 6 miesięcy) [14]. Nosiciele mutacji Kir6.2 charakteryzują się upośledzeniem wydzielania insuliny o różnym, często głębokim charakterze [14, 15]. Przeprowadzone do chwili obecnej badania sugerują, że cukrzyca ta bardzo rzadko zaczyna się u dzieci powyżej 6. miesiąca życia [14–18]. Wywiad rodzinny, w przeciwieństwie do pokrewnej patogenetycznie formy monogenowej cukrzycy typu MODY, nie ma większego znaczenia przy diagnozowaniu cukrzycy związanej z upośledzeniem podjednostki Kir6.2, co wynika z tego, że zdecydowana większość mutacji w Kir6.2 ma charakter spontaniczny.

Na podstawie badań przeprowadzonych dotychczas w kilku populacjach wydaje się, że mutacje w genie Kir6.2 odpowiadają aż za około 50% przypadków utrwalonej cukrzycy noworodków, definiowanej jako zachorowanie przed 6. miesiącem życia [14–18]. Z patogenetycznego punktu widzenia mechanizm powstawania tej formy choroby polega na trwałej aktywacji i otwarciu kanału potasowego komórki  $\beta$ , co z kolei powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i zamknięcie kanałów wapniowych. To natomiast stanowi przyczynę zaburzeń wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  [14, 20]. Ponieważ ekspresja Kir6.2 nie ogranicza się tylko do wysp trzustkowych, ale ma również miejsce w innych układach i organach, można było oczekiwać, że zmiana struktury kanału potasowego, wywołana mutacjami tego białka, spowoduje wystąpienie objawów pozatrzustkowych. Rzeczywiście, u pewnego odsetka ich nosicieli stwierdzono objawy neurologiczne (epilepsja, zaburzenia mięśniowe), którym towarzyszył niedorozwój umysłowy [14–19]. Wstępne doniesienia sugerują, że ważnym i ciekawym elementem obrazu klinicznego może być bardzo dobra reakcja na pochodne sulfonilomocznika. Mechanizm działania tych leków polega na interakcji z podjednostką SUR1

kanatu potasowego komórki  $\beta$  [4]. Podjednostka SUR1 pozostaje w fizycznej i funkcjonalnej łączności z Kir6.2. Pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny poprzez zamknięcie i czynnościowe zahamowanie kanałów potasowych komórek  $\beta$ . W przypadku mutacji podjednostki Kir6.2 leki te są skuteczne w terapii zaburzeń leżących u podstaw choroby. Próby odstawienia insuliny i wprowadzenia leczenia pochodnymi sulfonilomocznika w cukrzycy związanej z mutacjami Kir6.2 podjęto u pacjentów z kilku populacji [14, 15, 17–19]. Dotyczyły one zarówno osób dorosłych, jak i dzieci, w tym także niemowląt [19]. Istnieją teoretyczne przesłanki, że stosowanie pochodnych sulfonilomocznika może też korygować pozatrzustkowe defekty spowodowane mutacjami w Kir6.2 [14].

Celem niniejszej pracy było: a) określenie roli mutacji w Kir6.2 w grupie osób z utrwaloną cukrzycą noworodków z populacji polskiej; b) charakterystyka kliniczna nosicieli mutacji; c) podjęcie próby wprowadzenia terapii pochodnymi sulfonilomocznika u nosicieli mutacji.

## Material i metody

Dzięki analizie rejestrów badań przeprowadzonych w Katedrze i Klinice Chorób Metabolicznych CMUJ, Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży CMUJ oraz w Wojewódzkim Szpitalu Pediatricznym w Kielcach zidentyfikowano 7 pacjentów z cukrzycą, rozpoznaną w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Wszystkie te osoby leczono insuliną, jednak u 4 z nich przeprowadzono badanie i uzyskano ujemny wynik w kierunku autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1. U pozostałych 3 osób nigdy nie przeprowadzono badań immunologicznych. Od rodziców wszystkich dzieci uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego i jest prowadzony zgodnie z Deklaracją Helsińską.

Rodzice pacjentów wypełnili ankietę dotyczącą przebiegu cukrzycy, sposobu jej leczenia, wywiadu rodzinnego i innych kwestii medycznych. Przeprowadzono także analizę dostępnej dokumentacji medycznej. Izolację DNA z krwi obwodowej wykonano za pomocą standardowych procedur. Poszukiwanie mutacji prowadzono z zastosowaniem bezpośredniego sekwencjonowania, jak opisano poprzednio [21]. Oznaczono także wyjściowo wartość stężenia HbA<sub>1c</sub>, stężenie peptydu C oraz dobowy profil glikemii. Ponadto wykonano również badanie neurologiczne. U nosicieli mutacji podjęto próbę zmiany sposobu leczenia z terapii insuliną na leki doustne. Efektywność zmodyfikowanego postępowania terapeutycznego

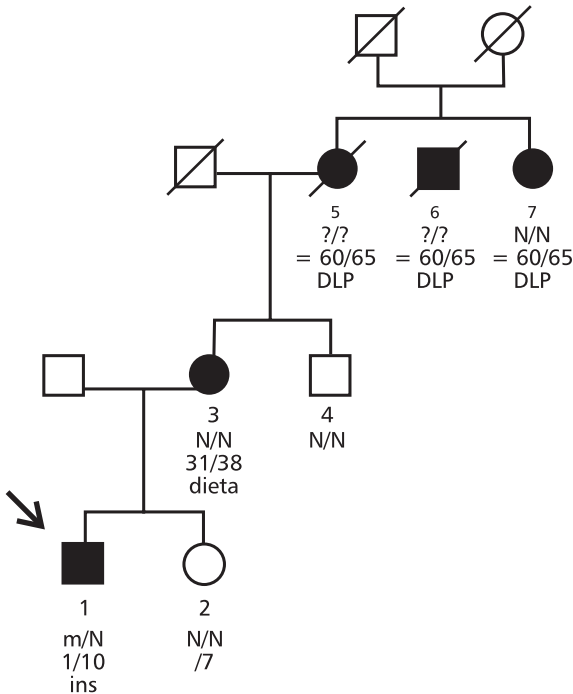
oceniano za pomocą dobowego profilu glikemii, pomiaru stężenia HbA<sub>1c</sub> oraz ciągłego monitorowania glikemii.

## Wyniki

Mutacje w obrębie genu Kir6.2 znaleziono u 3 spośród 7 przebadanych pacjentów. Wszystkie one miały charakter zmiany sensu (*missense mutations*). Dwóch chłopców (Pol1 i Pol2) było nosicielami uprzednio opisanego substytucji R201H (Arg201His), natomiast jedna dziewczynka (Pol3) była nosicielem nowej mutacji R50Q (Arg50Gln). Ostatnio opublikowano niektóre z danych klinicznych na temat badania Pol1 [21].

Wszyscy trzej nosiciele mutacji w genie Kir6.2 w chwili zachorowania mieli znaczną hiperglikemię (30–50 mmol/l). Wiele innych cech charakteryzowała jednak kliniczna heterogenność odnosząca się do okresu rozpoznania choroby i późniejszego przebiegu klinicznego. Wiek pacjentów w chwili postawienia diagnozy wynosił 2, 3 i 26 tygodni odpowiednio w badaniu Pol1, Pol2, Pol3; dzieci były urodzone o czasie, urodzeniowa masa ciała wynosiła 2450 (Pol1), 2700 (Pol2) oraz 3000 g (Pol3). W momencie włączenia do opisywanego badania i identyfikacji mutacji dzieci te były odpowiednio w wieku: Pol1 — 9 lat, Pol2 — 12 lat, Pol3 — 8 lat. Parametry auksologiczne rozwoju somatycznego według skali Pragera wyniosły: Pol1 — 0,13/94,5%, Pol2 — 0,68/99,2%, Pol3 — 0,4/99,5%, odpowiednio dla wzrostu skali odchylenia standardowego (SDS, *standard deviation score*) i wskaźnika wzrost/masa ciała. Chłopiec z badania Pol1 w tym okresie otrzymywał w jednym wstrzyknięciu (0,25 U/kg) 7 jednostek insuliny o przedłużonym czasie działania (izofanowej), natomiast chłopca z badania Pol2 leczono za pomocą osobistej pompy insulinowej, a jego dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło około 30 jednostek (0,68 U/kg). Dziewczynka (Pol3) otrzymywała natomiast 3 wstrzyknięcia insuliny izofanowej na dobę po 1 jednostce (0,1 U/kg). U żadnego z nosicieli mutacji nie stwierdzono pozatrzustkowych zaburzeń rozwojowych (przede wszystkim dotyczących układu nerwowego) opisywanych w przypadku niektórych mutacji w Kir6.2. U dwóch (Pol2 i Pol3) spośród trzech nosicieli mutacji wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był ujemny, a w przypadku badania Pol1 w rodzinie występowały przypadki cukrzycy o innym niż noworodkowy charakterze (ryc. 1).

Przeprowadzono badania w kierunku mutacji R201H u 4 osób z tej rodziny, uzyskując negatywny wynik, co potwierdza, że w badaniu Pol1, podobnie jak i w badaniach Pol2 i Pol3, mutacja miała charakter *de novo*. Charakterystykę kliniczną nosicieli mutacji przedstawia tabela 1.



**Rycina 1.** Rodzina probanta POL1 (osoba nr 1 w rodowodzie), w której odnotowano szereg przypadków cukrzycy; u matki probanta (3) cukrzycę rozpoznano w wieku 31 lat (cukrzyca ciężarnych rozpoznana w pierwszej ciąży, po rozwiązaniu drugiej ciąży utrzymywały się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, aktualnie dobrze kontrolowane dietą), u członków rodziny oznaczonych numerami 5, 6, 7 cukrzycę rozpoznawano w późniejszym wieku, wszyscy troje byli leczeni za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych; spośród osób, u których można było przeprowadzić badanie genetyczne (2, 3, 4, 7), u żadnej nie stwierdzono mutacji obecnej u probanta, stąd wniosek, iż mamy do czynienia z mutacją *de novo*

**Tabela 1.** Kliniczna charakterystyka nosicieli mutacji w Kir6.2 — heterogenność obrazu klinicznego

Nr	Mutacja	Wiek diagnozy	Urodzeniowa masa ciała	Zapotrzebowanie na insulinę
Pol1	R201H	2. tydzień	2450 g	0,25 U/kg
Pol2	R201H	3. tydzień	2700 g	0,68 U/kg
Pol3	R50Q	26. tydzień	3000 g	0,1 U/kg

Wszyscy trzej nosiciele mutacji w genie Kir6.2 w chwili zachorowania charakteryzowali się znaczną hiperglikemią (30-50 mmol/l)

U wszystkich 3 chorych podjęto próbę odstawienia insuliny oraz wdrożenia leczenia pochodną sulfonilomocznika. W przypadku pierwszego z chłopców (Pol1) insulinę odstawiano stopniowo w ciągu 5 dni, zmniejszając jej dawkę o 1–2 jednostki na dobę. Równocześnie wprowadzono glipizyd o zmodyfikowanym uwalnianiu (GITS), przez pierwsze 3 dni podawano

5 mg, a następnie — 10 mg. Po wystąpieniu epizodów hipoglikemii dawkę ponownie zmniejszono do 5 mg. U drugiego z chłopców (Pol2) ze względu na większą wyjściowo dawkę insuliny zastosowano algorytm, który był bardziej rozłożony w czasie. W pierwszym tygodniu wprowadzono 5 mg glipizydu GITS, a dawkę dobową insuliny zmniejszono o 5 jednostek. W ciągu kilku kolejnych tygodni procedurę powtarzano, zwiększając dawkę pochodnej sulfonilomocznika o 5 mg, redukując jednocześnie podaż insuliny o 5 jednostek na dobę. U dziecka z najłagodniejszym klinicznie obrazem choroby (Pol3) insulinę odstawiono z dnia na dzień, wprowadzając glipizyd GITS w dawce 5 mg. W związku z wystąpieniem epizodów niedocukrzeń zmieniono stosowaną pochodną sulfonilomocznika, wprowadzając glimepiryd w dawce 0,5 mg.

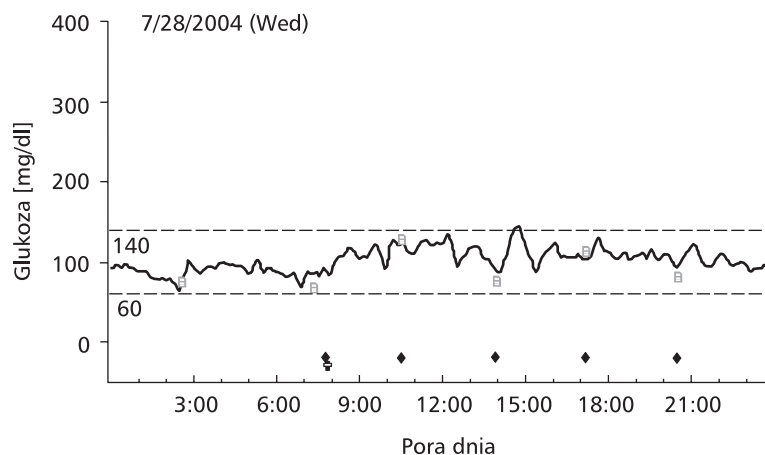
U wszystkich trzech nosicieli mutacji, dzięki zastosowaniu pochodnych sulfonilomocznika, uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne. Najdłuższy, bo prawie 12-miesięczny, okres obserwacji dotyczy badania Pol1. Kolejne pomiary stężenia HbA<sub>1c</sub> po wdrożeniu glipizydu GITS wynosiły: po miesiącu leczenia — 6,4%, a po 4 miesiącach leczenia — 5,8%. Na rycinie 2 przedstawiono zapis 24-godzinnego monitorowania glikemii przeprowadzonego u tego chłopca.

W badaniu Pol2 i Pol3 okresy obserwacji były krótsze i wynosiły około 3 miesięcy. W tym czasie w badaniu Pol2 przeprowadzono jeden pomiar stężenia HbA<sub>1c</sub>, które obniżyło się do 6,1%. Przykładowy zapis glikemii z zeszytu samokontroli reprezentatywny dla okresu po wprowadzeniu pełnej dawki pochodnej sulfonilomocznika: 3.00 — 84 mg%, 7.00 — 99 mg%, 11.00 — 112 mg%, 13.00 — 76 mg%, 15.00 — 130 mg%, 17.00 — 96 mg%, 20.00 — 116 mg%, 22.30 — 112 mg%. W badaniu Pol3 również udało się uzyskać wyrównanie metaboliczne na poziomie normoglikemii. Wszystkie dzieci i ich rodzice podkreślali, że w porównaniu z leczeniem insuliną zastosowanie leku doustnego raz dziennie było dobrze tolerowane i poprawiło jakość życia.

## Dyskusja

W niniejszym badaniu mutację w genie Kir6.2 zidentyfikowano u 3 z 7 pacjentów, którzy zachorowali przed 6. miesiącem życia. Liczba ta zgadza się z danymi pochodzącymi z innych ośrodków, gdzie częstość mutacji w Kir6.2 w tak zdefiniowanej badanej grupie wynosiła około 50% [5–7]. W badaniu populacji polskiej, którego wyniki opublikowano uprzednio, poszukiwanie mutacji przeprowadzono także u 20 pacjentów, którzy zachorowali na cukrzycę między 6. a 24. miesiącem życia. Jednak wynik tych poszukiwań był ujemny. Warto zwrócić uwagę, że wiek





Rycina 2. Zapis ciągłego monitorowania glikemii przeprowadzonego w badaniu Pol1 około 2 miesiące po wdrożeniu terapii lekami doustnymi

diagnozy u wszystkich nosicieli mutacji w genie Kir6.2 jest zbliżony, natomiast obraz kliniczny może wykazywać znaczną heterogenność. Wśród badanych dzieci dawki dobowe insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała znacznie się od siebie różniły. Z pewnością jedną z przyczyn tego faktu był charakter mutacji i jej lokalizacja w obrębie badanego genu. Z drugiej strony różnice dotyczą również nosicieli tej samej mutacji R201H. Należy założyć, że w tym wypadku ważną rolę odgrywa wielogenowe tło, a prawdopodobnie także niezidentyfikowane czynniki środowiskowe (przypuszczalnie wewnątrzmaciczne). Wśród zidentyfikowanych przez autorów niniejszego badania nosicieli mutacji u żadnego nie stwierdzono odchylenia od normy w klinicznym badaniu neurologicznym. Jak wynika z przeprowadzonych wcześniej badań, w niektórych mutacjach w Kir6.2 stwierdzano cały szereg anomalii pozatrzustkowych, między innymi: zaburzenia dysmorficzne, opóźnienie rozwoju umysłowego, padaczkę i osłabienie mięśniowe [11, 12]. Występowanie tych objawów można wiązać z ekspresją Kir6.2 poza trzustką, na przykład w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych, tkance nerwowej. Warto dodać, że u chorych, u których zastosowano pochodną sulfonylomocznika, wykazywali istotne zmniejszenie objawów neurologicznych, co jest pośrednim dowodem na aktywność pochodnych sulfonylomocznika w stosunku do białka Kir6.2 zlokalizowanego na przykład w tkance nerwowej.

Identyfikacja mutacji w genie Kir6.2 pozwalała na odstawienie insuliny i wdrożenie pochodnej sulfonylomocznika, natomiast we wcześniej opisywanych przypadkach stosowano wyłącznie glibenklamid [8–10]. Jego wybór wiązał się z działaniem pozatrzustkowym, które potencjalnie może powodować kliniczną poprawę w zakresie objawów neuro-

logicznych. Stosowanie glibenklamidu wiąże się z koniecznością przyjmowania leku kilka razy na dobę, co szczególnie wśród młodszych pacjentów może być trudne do wyegzekwowania. Z tego względu w niniejszym badaniu zdecydowano się na zastosowanie długodziałających pochodnych sulfonylomocznika, które podawano raz na dobę. Dobór preparatu uzależniono od charakterystyki klinicznej pacjenta przed wdrożeniem leczenia. W przypadku cięższej klinicznie mutacji w kodonie 201 zastosowano preparat dostępny w dużej dawce i cechujący się znaczną siłą działania. Różnice w dawce docelowej leku (odpowiednio: 5 i 30 mg glipizydu) odzwierciedlały odmienne wyjściowe zapotrzebowanie na insulinę. Należy podkreślić, iż w badaniu Pol2 docelową okazała się dawka glipizydu równa maksymalnej stosowanej u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Z opublikowanych danych z innych ośrodków wynika, że specyfiką tej formy choroby jest konieczność stosowania wysokich dawek pochodnych sulfonylomocznika.

## Wnioski

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają celowość prowadzenia badań w kierunku mutacji w Kir6.2. Mutacje te odpowiadają za prawie połowę wszystkich przypadków utrwalonej cukrzycy noworodków w populacji polskiej. Przeprowadzenie tego typu badania wydaje się szczególnie uzasadnione w przypadku pacjentów, którzy zachorowali przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Nosiciele mutacji w Kir6.2 cechuje znaczna heterogenność kliniczna. Dotyczy ona także pacjentów z tym samym typem mutacji. Wykrycie mutacji w Kir6.2 u pacjenta z rozpoznaniem trwałej cukrzycy noworodków stanowi podstawę do podjęcia próby leczenia za pomocą pochod-

nej sulfonilomocznika. Przy doborze preparatu i jego dawki przed wdrożeniem leczenia doustnego powinno się uwzględnić kliniczną charakterystykę pacjenta, a przede wszystkim dobową dawkę insuliny.

## PIŚMIENNICTWO

- Polak M., Shield J.: Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin. Neonatol.* 2004; 9: 59–65.
- Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 971–980.
- Hattersley A.T.: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998; 15: 15–24.
- Yamagata K., Furuta H., Oda N. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  gene in the maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
- Froguel P., Zouali H., Vionnet N. i wsp.: Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 697–702.
- Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J., Menzel S. i wsp.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458.
- Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W.L., Habener J.F.: Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat. Genet.* 1997; 17: 138–139.
- Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. i wsp.: Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat. Genet.* 1997; 17: 384–385.
- Malecki M.T., Jhala U.S., Antonellis A. i wsp.: Mutations in NEUROD1 gene are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; 23: 323–328.
- Njolstad P.R., Sovik O., Cuesta-Munoz A. i wsp.: Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1588–1592.
- Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V., Clarke W.L., Habener J.F.: Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110.
- Delepine M., Nicolino M., Barrett T., Golamaully M., Lathrop G.M., Julier C.: EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet.* 2000; 25: 406–409.
- Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J. i wsp.: X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet.* 2001; 27: 18–20.
- Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1838–1849.
- Sagen J.V., Raeder H., Hathout E. i wsp.: Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–2718.
- Edghill E.L., Gloyn A.G., Gillespie K.M. i wsp.: Activating mutations in the KCNJ11 gene encoding the K<sub>ATP</sub> channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined Type 1 diabetes diagnosed before 2 years. *Diabetes* 2004; 53: 2998–3001.
- Vaxillaire M., Populaire C., Busiah K. i wsp.: Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719–2722.
- Massa O., Iafusco D., D'Amato E. i wsp.: KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum. Mutat.* 2005; 25: 22–27.
- 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: 5504–5507.
- Proks P., Antcliff J.F., Lippiat J., Gloyn A.L., Hattersley A.T., Ashcroft F.M.: Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 17539–17544.
- Klupa T., Edghill E.L., Nazim J. i wsp.: The identification of a R201H mutation in KCNJ11, which encodes Kir6.2, and successful transfer to sustained-release sulphonylurea therapy in a subject with neonatal diabetes: evidence for heterogeneity of beta cell function among carriers of the R201H mutation. *Diabetologia* 2005; 48 (5): 1029–1031.