

Cambio de insulina a sulfonilureas orales en los pacientes con diabetes debida a mutaciones de Kir6.2

Ewan R Pearson, Isabelle Flechtner, Pål R Njølstad, Maciej T Malecki, et al.

The New England Journal of Medicine. Boston: Aug 3, 2006. Vol.355, Iss. 5; pg. 467, 11 pgs

Resumen

Antecedentes

Las mutaciones heterocigotas activadoras en el gen *KCNJ11*, que codifica la subunidad Kir6.2 del canal del potasio sensible al ATP (K_{ATP}), causan entre el 30% y el 58% de los casos de diabetes que se diagnostican en los pacientes menores de seis meses de edad. Dichos pacientes presentan cetoacidosis o hiperglucemia grave y son tratados con insulina. La diabetes se produce como consecuencia de la deficiente secreción de insulina causada por la incapacidad del canal K_{ATP} de las células para cerrarse en respuesta al aumento del ATP intracelular. Las sulfonilureas cierran el canal K_{ATP} por una vía independiente del ATP.

Métodos

Evaluamos el control glucémico en 49 pacientes consecutivos con mutaciones del Kir6.2 que recibían dosis adecuadas de sulfonilureas y, en subgrupos más pequeños, investigamos las respuestas en cuanto a la secreción de insulina a la administración intravenosa y oral de glucosa, a una comida mixta y al glucagón. Se analizó la respuesta de los canales de K_{ATP} mutantes a la sulfonilurea tolbutamida en ovocitos de *xenopus*.

Resultados

En total, se suspendió con éxito la insulina en 44 pacientes (el 90%) tras el tratamiento con sulfonilureas. La magnitud del bloqueo por parte de la tolbutamida de los canales de K_{ATP} *in vitro* reflejó la respuesta observada en los pacientes. Los niveles de hemoglobina glicada mejoraron en todos los pacientes en los que se cambió al tratamiento con sulfonilureas (del 8,1% inicial al 6,4% al cabo de 12 semanas de tratamiento; $p < 0,001$). Transcurrido un año se mantenía un mejor control glucémico. El

tratamiento con la sulfonilurea hizo que aumentara la secreción de insulina, cuya estimulación fue mayor con la glucosa oral o una comida mixta que con la glucosa intravenosa. El glucagón exógeno aumentó la secreción de insulina sólo en presencia de sulfonilureas.

Conclusiones

El tratamiento con sulfonilureas es seguro a corto plazo en los pacientes con diabetes causada por mutaciones del *KCNJ11* y es, probablemente, más eficaz que la insulino terapia. La respuesta farmacogenética a las sulfonilureas podría tener su origen en el cierre de los canales K_{ATP} mutantes, que aumenta la secreción de insulina en respuesta a las incretinas y al metabolismo de la glucosa. (Número en ClinicalTrials.gov: NCT00334711 [[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)] .)

Source Information

From the Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Peninsula Medical School, Exeter (E.R.P., S.E.F., A.S.S, S.E., A.T.H.); the Division of Medicine and Therapeutics, University of Dundee, Dundee (E.R.P.); University Laboratory of Physiology, Oxford, (B.L., F.M.A.); the Department of Child Health, University of Bristol, Bristol (J.S.); and University Hospital Birmingham, Birmingham (P.M.C.) — all in the United Kingdom; the Faculty of Medicine, René Descartes University, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Necker Enfants Malades Hospital, Paris (I.F., J-J.R., M.P.); the Department of Clinical Medicine, University of Bergen (P.R.N., O.S.), and the Department of Pediatrics, Haukeland University Hospital (P.R.N.) — both in Bergen, Norway; the Department of Metabolic Diseases, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland (M.T.M.); Diabgene, Institute of Experimental Endocrinology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic (I.K.); Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago (E.C.); Medical University, Varna, Bulgaria (V.I.); the Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands (A.S.S.); and the Department of Medical Physiology, the Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen (J.J.H.).

Drs. Pearson, Flechtner, and Njølstad contributed equally to this article.

Address reprint requests to Dr. Hattersley at the Peninsula Medical School, Barrack Rd., Exeter EX2 5DW, United Kingdom, or at andrew.hattersley@pms.ac.uk

