



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



DIABETES NEONATAL

- Constanza Herrera Torres
- Residente Pediatría II Año
- Rotación Neonatología
- Viernes 19 Febrero 2021

CASO CLÍNICO

- RNT 37 sem
- Cesárea por Deterioro de la unidad feto placentaria
→ dilatación de ACM
- Crecimiento adecuado en controles ecográficos,
estancamiento desde la semana 30
- PEG severo < p3 (Peso al Nacer 2,3 kg, Talla 42,5 cm)
- Inicia alimentación con fórmula (madre poco calostro), al control con HGT 180 mg/dL (Según protocolo PEG)

Estudio Inicial

- Insulina Basal 0,7
(Severamente Disminuida)
 - Cortisol 3 (normal)
 - Glicemia 444 mg/dL
 - ELP : Na 134, K 5,2, Cl 108
-

EVOLUCIÓN

- Se inicia BIC insulina 0,001 UI/kg/hr con CG 4,3 mg/kg/min y régimen cero
- Difícil manejo de glicemias
- Al 2do ddv inicia apoyo con ALPAR
- Al 3er ddv se inicia estímulo enteral con aumento progresivo

Al examen físico

- Destaca cara triangular
 - Microretrognatia
 - Pabellón auricular con rotación hacia anterior
 - Pectum excavatum
 - Clinodactilia 5to dedo ambos pies
-

EVOLUCIÓN

- Desde nacimiento destaca trombocitopenia mantenida, mínimo 15.000 plaquetas
- Protrombina 39% → Requiere 1 dosis de vitamina K, clínicamente sin eventos de sangrado
- Hemograma con leucocitos vacuolados y con granulaciones patológicas

Se decide inicio de tratamiento antibiótico de primera línea (Ampicilina/Gentamicina) previa toma de hemocultivos I y II que se mantienen por 72 hrs

ESTUDIO COMPLEMENTARIO

- IC Endocrinología infantil

**Hiperglicemia Neonatal Transitoria Secundaria a PEG Severo V/S
Diabetes neonatal**

- Péptido C → estudio producción insulina (Pendiente, Derivación)
 - Elastasa Fecal → descartar FQ (por insuficiencia de páncreas exocrino) (Pendiente, Derivación)
 - Eco abdominal → Estudio de alteraciones del páncreas (agenesia, hipoplasia, otros): Normal
-

ESTUDIO COMPLEMENTARIO



IC genética

Cariograma

Eco
abdominal

Tándem
Mass



PEG SEVERO ? : ESTUDIO TORCH

- IgM CMV, Toxoplasma y rubeola negativos
- Eco cerebral : normal, sin hallazgos sugerentes de calcificaciones cerebrales, dilatación ventricular ni otros hallazgos



EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ajuste de BIC de Insulina según niveles de glicemia

Pendiente tomar cariograma y elastasa fecal

Pendiente resultados tándem mass y Péptido C

Se evaluará inicio de Insulina SC tras 7 días requiriendo BIC

Seguimiento por endocrinología Infantil

INTRODUCCIÓN



- La diabetes neonatal se caracteriza por la aparición de hiperglicemia persistente dentro de los primeros seis meses de vida, hasta los 12 meses
- Debido a función alterada de la insulina
- Con frecuencia causada por una mutación de un gen que afecta la función de las células B-pancreáticas.

INTRODUCCIÓN

Una mutación genética que afecta a las células B- pancreáticas o la síntesis/secreción de insulina está presente en más del 80% de los niños con DNN.

- Puede ser transitoria, permanente o ser un componente de un síndrome.
- Las pruebas genéticas son importantes ya que una mutación genética específica puede alterar significativamente el tratamiento y resultado.
- Pacientes con **mutaciones de KCNJ11 o ABCC8** que codifican las subunidades de la mutación del gen del canal KATP se pueden manejar con **terapia oral con sulfonilurea**. mientras que pacientes con otras mutaciones genéticas requieren tratamiento con insulina.



EPIDEMIOLOGÍA



- Varía de 1: 90.000 a 1: 160.000 en vivo nacimientos.
- **La hiperglicemia en RN no es un evento infrecuente** → puede dificultar el diagnóstico de Diabetes Neonatal
- Es más común que se desarrolle en los primeros 3-5 días de vida y se resuelva en 2 a 3 días desde el inicio, pero puede persistir hasta 10 días.
- **Dificultad en el diagnóstico** → población RNPT o RN con bajo peso al nacer

EPIDEMIOLOGÍA

- **Prevalencia hiperglicemia en RNPT** → varía de 25% a 75%
- **Estudio de 750 pacientes** → diabetes diagnosticada antes de los 6 meses, **etiología genética en 66% de los casos de RNPT v/s 83% RNT.**
- **Etiología genética** → menos frecuente en los RNT <32 semanas (31%) v/s RNPT 32– <37 semanas (81%)
- El diagnóstico de DNN , debe considerarse en presencia de hiperglicemia insulino dependiente sin factor causal claro en RNPT y RNT

Causas comunes de hiperglicemia en RNPT

1. Sepsis
2. Aumento de hormonas contrarreguladoras por estrés
3. Administración de glucosa parenteral
4. Fármacos : corticoides y beta-adrenérgicos
5. RN críticamente enfermos → tienen algún grado de insuficiencia de secreción de insulina pancreática y resistencia relativa a la insulina

PATOGÉNESIS

- Mutación genética (+) → aprox 80% de los niños con DNN. Hay más de 20 genes identificados para DNN
- Están asociados con patrón de herencia, fenotipo y características clínicas → Juegan un rol fundamental en el desarrollo de las células B-pancreáticas y síntesis y secreción de insulina.
- **Serie de 1020 pacientes con DNN < 6 meses** → mutaciones causales en el 82% de los casos (Secuenciación de Sanger, análisis de metilación 6q24 y secuenciación dirigida genes conocidos para DNN).
- **Síndrome de Wolcott-Rallison** → mutación homocigótica en EIF2AK3 fue la causa genética más común en familias consanguíneas (24%)

Mutaciones en genes del canal de potasio (KCNJ11 y ABCC8) fueron la causa más común (38,2%) de diabetes neonatal



PATOGÉNESIS: MECANISMOS SUBYACENTES DE MUTACIONES GENÉTICAS QUE CONDUCEN A DIABETES NEONATAL

1. **Alteración en la función de las células beta que afecta la síntesis o secreción de insulina** → KCNJ11, ABCC8, GCK, INS, RFX6, SLC2A2, SLC19A2
2. **Hipoplasia o aplasia pancreática** → PDX1 (IPF1), PTF1A, HNF1B, MNX1, RFX6, GATA4, GATA6, GLIS3, NKX2-2, NEUROG3, NEUROD1, PAX6
3. **Daño a las células beta pancreáticas** → INS, EIF2AK3, IER3IPI, FOXP3, WFS1

CAUSAS

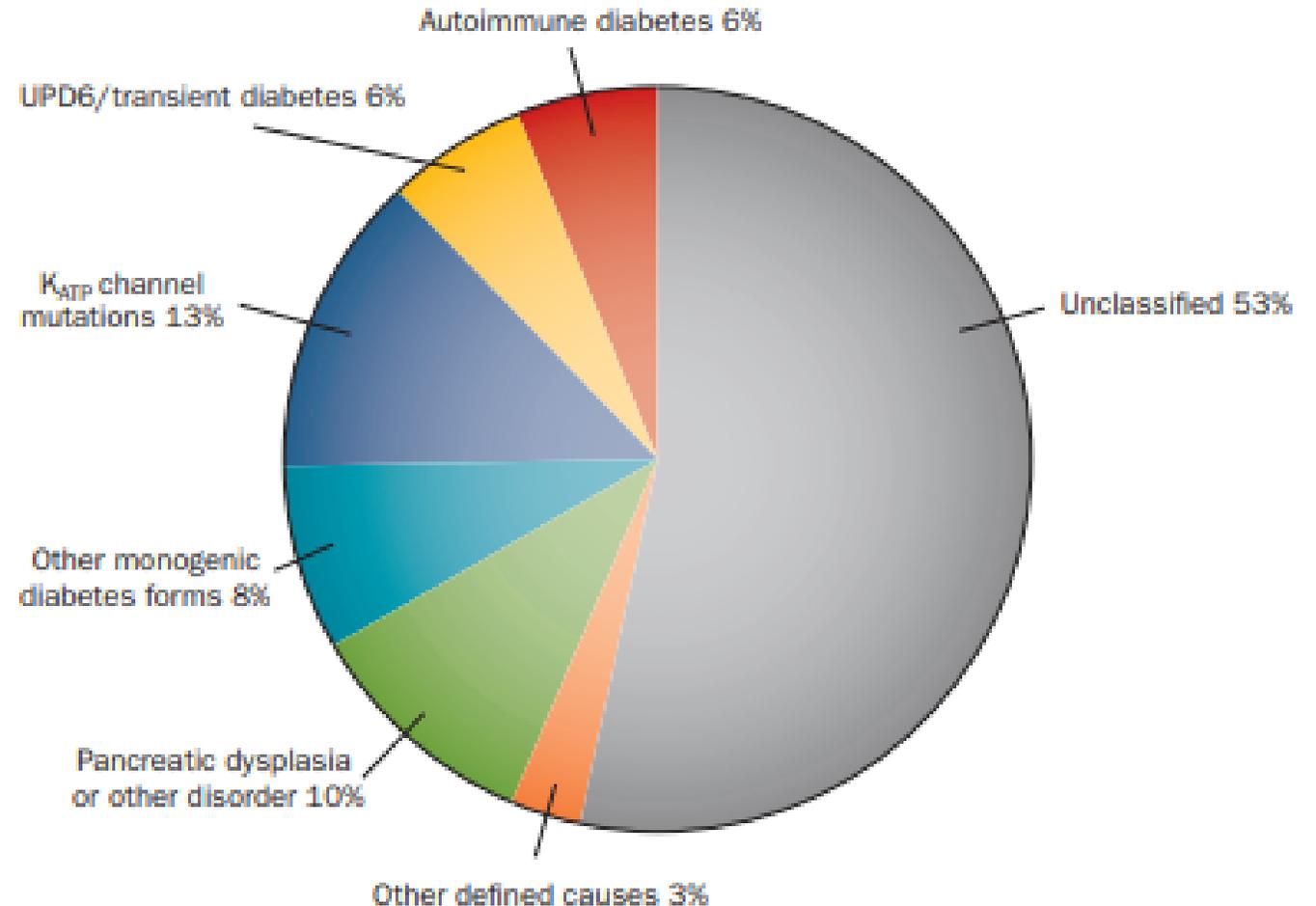
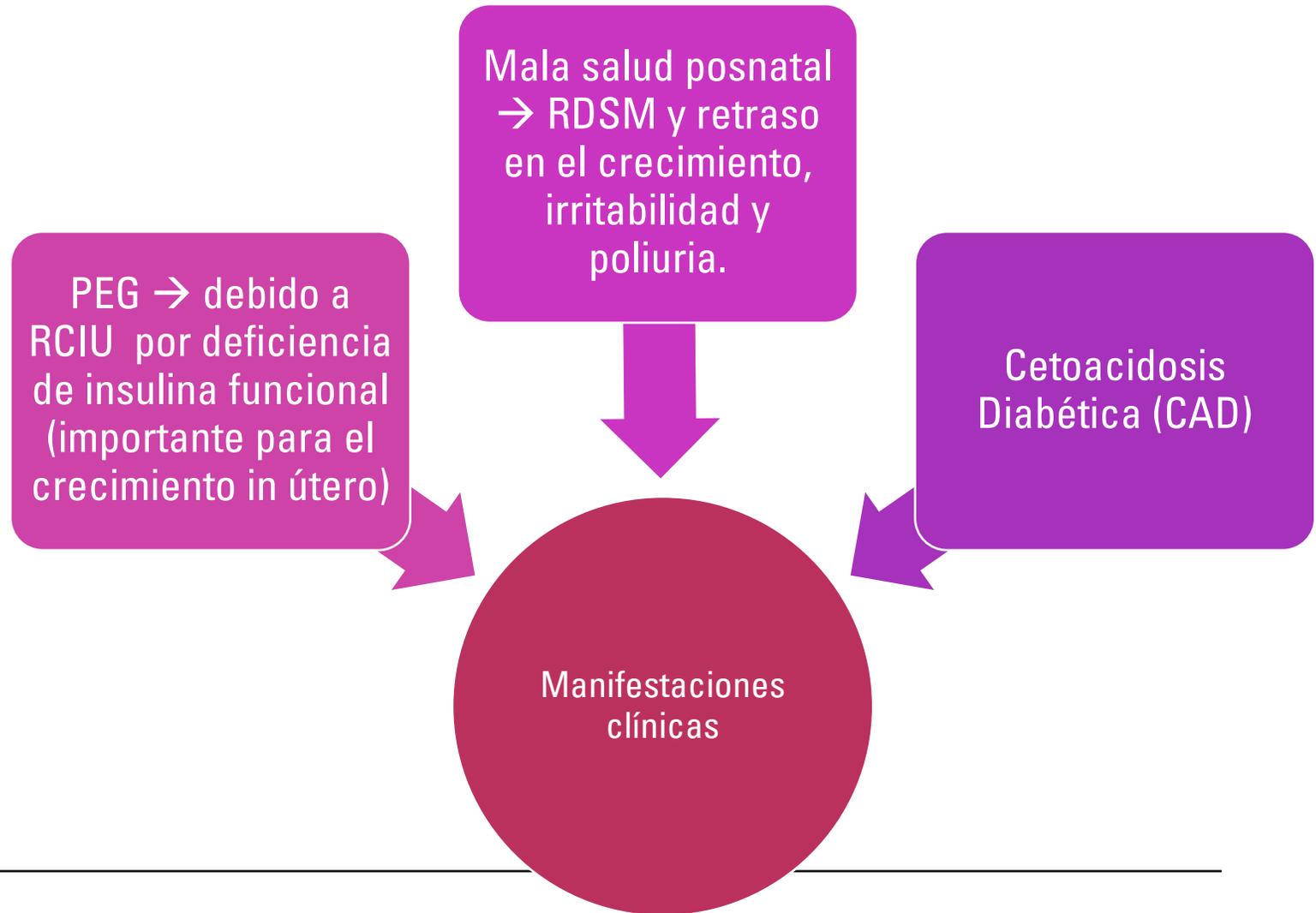


Figure 1 | Causes of neonatal diabetes mellitus with onset ≤ 6 months of age (in percent of total) in 225 infants from the DPV cohort (period of 2000–2010). Transient neonatal diabetes mellitus includes uniparental disomy of chromosome 6 (UPD6). Monogenic causes include K_{ATP} channel mutations ($n=16$ *KCNJ11*, $n=14$ *ABCC8* mutations) and mutations in the genes *GCK* ($n=4$), *INSR* ($n=1$), *INS* ($n=2$), *HNF1 α* ($n=1$) and *IPF1* ($n=2$), or IPEX syndrome ($n=4$) and Wollcott–Rallison syndrome ($n=3$). Other defined causes include cytomegaly virus infection ($n=1$), preterm birth ($n=3$), Noonan syndrome ($n=1$) and Down syndrome ($n=1$).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Varía desde detección incidental de hiperglicemia asintomática hasta deshidratación severa y cetoacidosis diabética (CAD)



CETOACIDOSIS DIABÉTICA

○ **Síntomas inespecíficos** → como taquipnea, letargo, irritabilidad y fontanelas y ojos hundidos.

○ Pueden desarrollar **desequilibrio electrolítico y deshidratación.**

○ Es más común en ciertas formas monogénicas de DM neonatal.

- **Estudio** → CAD en 78,8% de los pacientes con mutaciones de KCNJ11 / ABCC8 y en el 30% de los pacientes con mutaciones de INS.5
- Por el contrario, los niños con **DM transitoria por la sobreexpresión de 6q24 no desarrolló CAD.**
- La **diarrea malabsortiva** puede ocurrir cuando existe **alteración del páncreas exocrino** (asociada con GATA6, EIF2AK3, PTF1A).

Las probabilidades de presentar CAD aumentan con la edad (aumento 1,23 veces cada mes (IC del 95%))

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hallazgos extrapancreáticos que pueden asociarse a mutaciones genéticas específicas

1. Enfermedad renal poliquística (asociada con HNF-1 beta)
2. Anormalidades neurológicas y neurodesarrollo deterioro (asociado con KCNJ11, NEUROD1, PTF1A, IER3IP1)
3. Desregulación inmunológica (asociada con IPEX)
4. Hipotiroidismo (asociado con GLIS3)
5. Sordera (asociada con WFS1, SLC19A2)
6. Anormalidades esqueléticas (asociadas con EIF2A)
7. Disfunción hepática (asociada con EIF2A, SLC2A2)
8. Anomalías ópticas (asociadas con WFS1, PAX6)
9. Anormalidades cardíacas (asociadas con GATA4, GATA6)

Table 2 | Genetic causes of neonatal diabetes mellitus

Gene	Inheritance	Diabetes phenotype	Associated clinical features
Chromosome 6q24	Imprinting disorder, paternal uniparental disomy, duplication or methylation defect	Diagnosed week 1–4 Diabetic ketoacidosis rare TNDM	IUGR, macroglossia, umbilical hernia, cardiac abnormalities, dysmorphism, bone dysplasia and delayed maturation
<i>ZFP57</i>	Autosomal recessive; imprinting disorder, mosaicism of hypomethylation	Diagnosed week 1–4 Diabetic ketoacidosis rare TNDM	Similar to 6q24, developmental delay, hypotonia, hypoplasia of corpus callosum, impaired vision and hearing
<i>KCNJ11</i>	Autosomal dominant	Diagnosed month 1–2 TNDM, PNDM	DEND or iDEND syndrome
<i>ABCC8</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive	Diagnosed week 4–16 TNDM, PNDM	DEND or iDEND syndrome IUGR rare
<i>INS</i>	Autosomal dominant, autosomal recessive	TNDM, PNDM Onset month 6–12 rare	IUGR
<i>GCK</i>	Autosomal recessive	PNDM	IUGR
<i>EIF2AK3</i>	Autosomal recessive	PNDM	Wollcott–Rallison syndrome
<i>FOXP3</i>	X-linked recessive, male limited	PNDM	IPEX syndrome, enteropathy, eczema, thyroiditis, infections
<i>NEUROD1</i>	Autosomal recessive	PNDM	Intractable diarrhea
<i>NEUROG3</i>	Autosomal recessive	PNDM	IUGR, diarrhea
<i>GLIS3</i>	Autosomal recessive	PNDM	Hypothyroidism, cholestasis, glaucoma, polycystic kidneys, recurrent infections, deafness
<i>PAX6</i>	Autosomal recessive	PNDM	Eye and brain anomalies
<i>SLC19A1</i>	Autosomal recessive	PNDM or late-onset	Megaloblastic anemia, deafness, heart defects, visual impairment
<i>SLC2A2</i>	Autosomal recessive	Neonatal onset rare	Fanconi–Bickel syndrome, renal dysfunction, hypergalactosemia
<i>PDX1</i>	Autosomal recessive	PNDM	Exocrine pancreas deficiency
<i>PTF1A</i>	Autosomal recessive	PNDM	Hypoplasia of cerebellum
<i>RFX6</i>	Autosomal recessive	PNDM	Intestinal atresia, gallbladder aplasia, intractable diarrhea

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY VOLUME 8 | APRIL 2012 | 201. REVIEWS: Management of diabetes mellitus in infants
Beate Karges, Thomas Meissner, Andrea Icks, Thomas Kapellen and Reinhard W. Holl

Abbreviations: DEND, developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes; iDEND, intermediate DEND; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy enteropathy, X-linked; IUGR, intrauterine growth retardation, PNDM, permanent neonatal diabetes mellitus; TNDM, transient diabetes mellitus.

Table 1: Etiologies of neonatal diabetes

Transient neonatal diabetes mellitus	Permanent neonatal diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none">• Chromosome 6 anomalies detected<ul style="list-style-type: none">- paternal duplications- paternal isodisomy- Methylation defect• <i>ABCC8</i> (<i>SUR1</i>) and rarely <i>KCNJ11</i> (<i>Kir6.2</i>) mutations	<ul style="list-style-type: none">• Heterozygous activating mutation in <i>KCNJ11</i> gene and in <i>ABCC8</i> gene (<i>Kir6.2</i> and <i>SUR1</i> subunits of the pancreatic K_{ATP} channel)• IPEX syndrome: diffuse autoimmunity• Mitochondrial disease• Severe pancreatic hypoplasia associated with <i>IPF1</i> (<i>PDX1</i>) mutation• Homozygous glucokinase mutation: insensitivity to glucose• Associated with epiphyseal dysplasia: Wolcott Rallison syndrome• Possibly associated with enterovirus infection• Association with cerebellar hypoplasia and <i>PTF1A</i> mutation• Association with hypothyroidism, glaucoma and <i>GLIS3</i> mutation

FENOTIPOS CLÍNICOS



Diabetes neonatal transitoria → Diabetes remite y puede volver a presentar el cuadro a futuro

Diabetes neonatal permanente → cuadro no remite y es una manifestación aislada

Diabetes neonatal sindrómica → DNN es solo una de las características clínicas del síndrome.

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA

Hiperglicemia se resuelve entre las 13 y 18 semanas de edad. Sin embargo, puede haber recurrencia en la adolescencia o la edad adulta.

Sobreexpresión de genes en el locus 6q24 → causa común de DNN transitoria.

Consecuencia de la pérdida de impronta en 6q24 → disomía uniparental (duplicación paterna), o por pérdida de metilación del ADN, y activación del alelo materno.

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA

- **Mutación 6q24** → debut antes que aquellos con la mutación KCNJ11 / ABCC8.5 . También asociado son macroglosia o hernia umbilical.
- **Tratamiento** → DNN relacionada con 6q24 en la fase inicial : terapia con insulina. En pacientes mayores terapias no insulínicas (como para DM 2) puede ser eficaz.
- **2da causa más común de DNN transitoria** → mutaciones en dos genes que codifican subunidades del canal de K⁺ dependientes del voltaje. KCNJ11

Mutaciones en cualquiera de los dos genes da como resultado una KATP abierto de forma inapropiada a pesar de la hiperglucemia → incapacidad de la membrana celular para despolarizar y liberar insulina

Hasta el 14% de los pacientes con DNN transitoria relacionada con 6q24 desarrolló hipoglucemia después de la remisión de la diabetes.



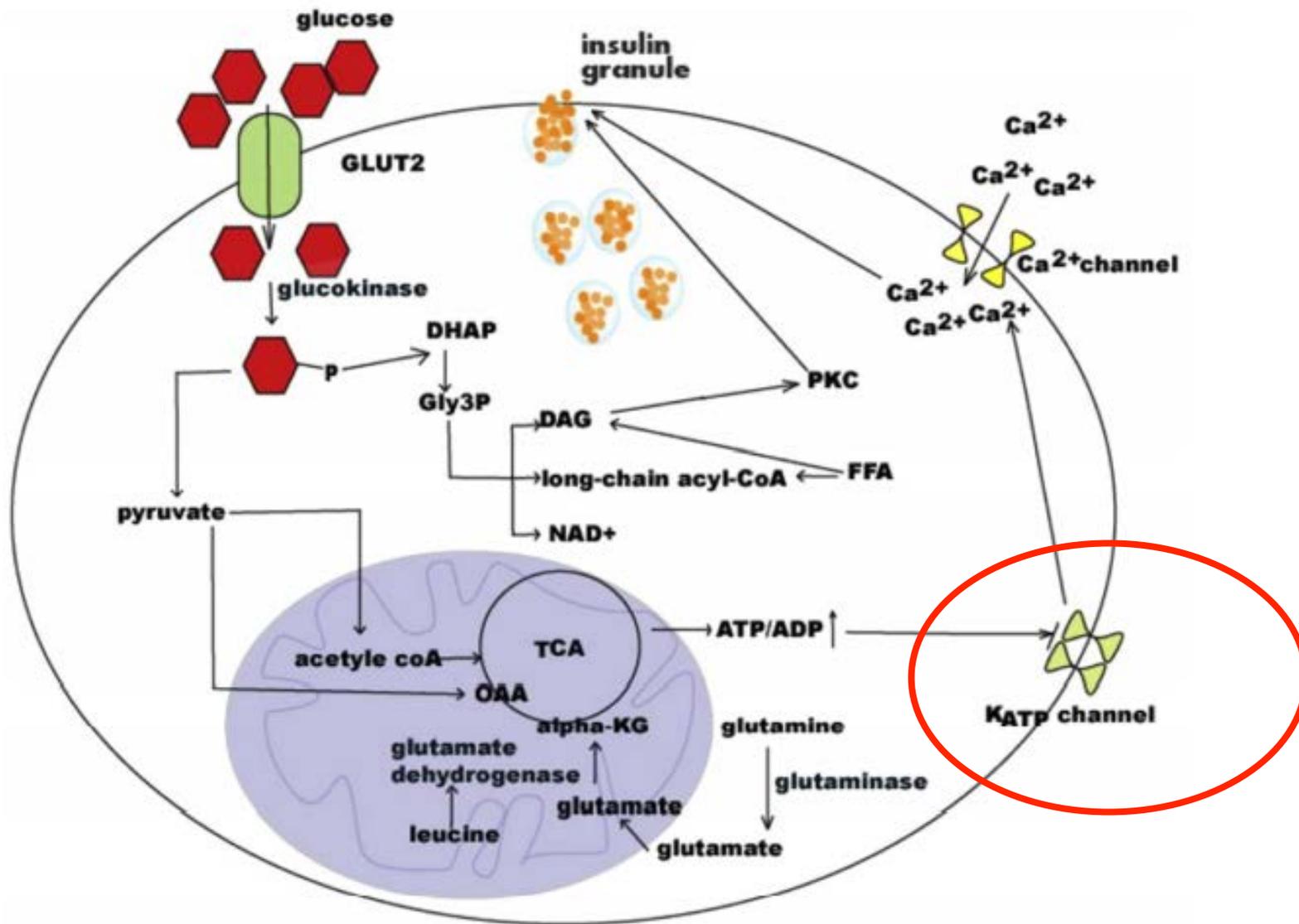


Figure 1 Schematic of regulation of insulin secretion.

Notes: Republished with permission of FUREKA SCIFNCF (F7C), from Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes, Fu Z, Gilbert ER, and Liu D, Volume 9(1), 2013; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.⁶⁶

DIABETES NEONATAL PERMANENTE

- La causa más común de diabetes neonatal permanente **es activando mutaciones heterocigotas en KCNJ11 o ABCC8**. → más del 50% de todos los casos de DNN
- Estas dos mutaciones genéticas también son **la segunda causa más común de DNN transitoria**.
- **Edad promedio de presentación** → 9,6 semanas (IQR 6,1-18,3 semanas) : mayoría de los pacientes se presentan antes de las 6 meses (Se ha reportado presentación más tardía)
- **Canales KATP se expresan en cerebro** → pueden haber una amplia gama de alteraciones neurocognitivas, como discapacidad intelectual (alteración de la capacidad de razonamiento, lectura, vocabulario y memoria de trabajo auditiva v/s pacientes sanos)
- Pacientes con mutaciones en estos dos genes **son sensibles al tratamiento con sulfonilurea (SU)**.



Signos y síntomas de alteración del sueño, déficit de atención hiperactividad, TDAH y epilepsia → Síndrome DEND (RDSM, epilepsia y Diabetes neonatal).

Los efectos pueden variar desde retrasos leves a retrasos severos asociados con epilepsia

DIABETES NEONATAL PERMANENTE

La diabetes por mutación del gen KCNJ11 / ABCC8 es una mutación en el gen de la insulina (INS).



Las mutaciones del INS pueden estar presente hasta en 20% de los lactantes con DNN permanente



Da como resultado un plegamiento incorrecto de la proteína de insulina que resulta en un aumento endoplásmico del retículo endoplasmático y eventual muerte de las células beta.



30% de estos pacientes presentará CAD.



Edad promedio al diagnóstico → 10 semanas,

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

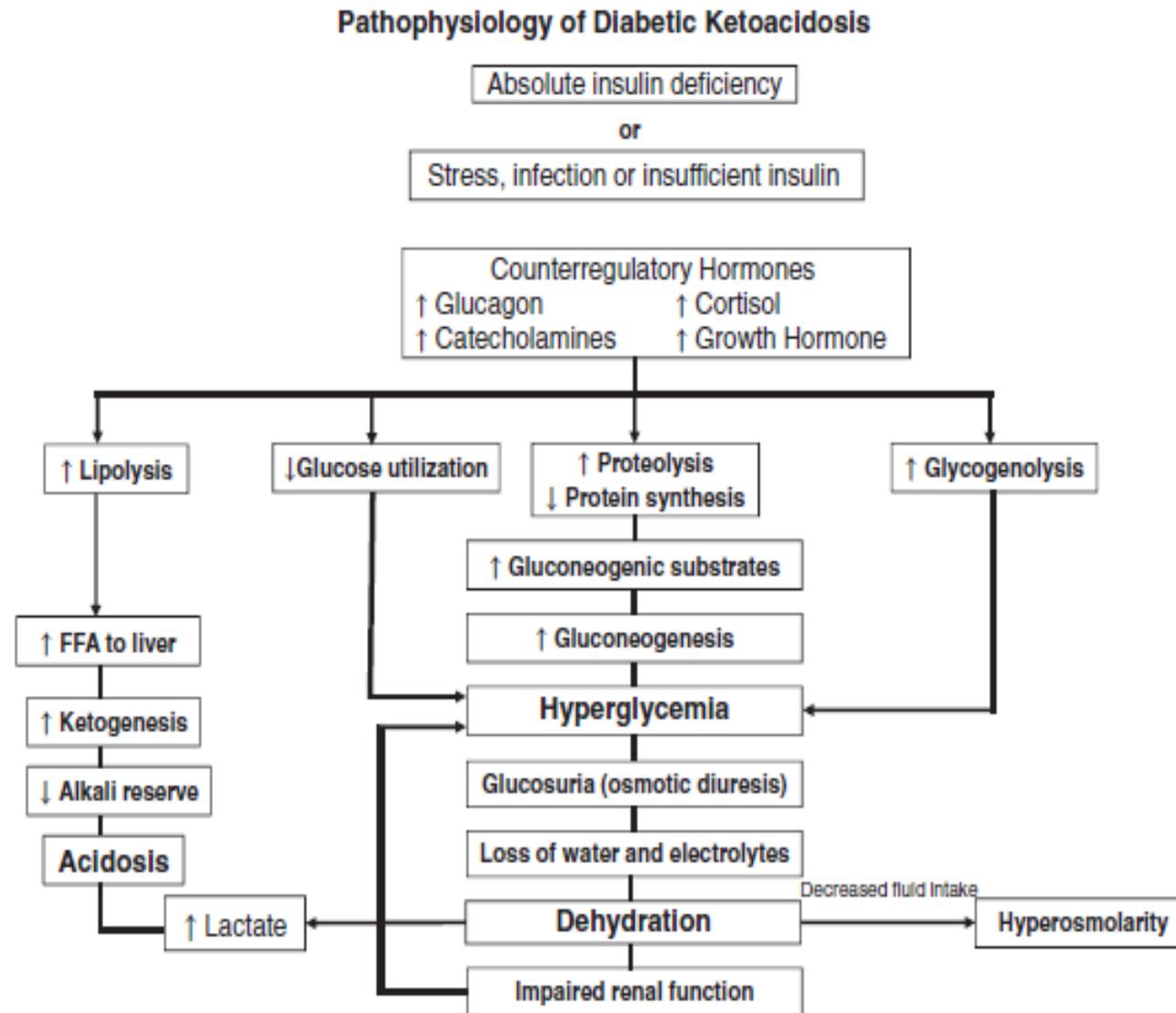


FIGURE 1 Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. Copyright© 2006 American Diabetes Association. From *diabetes care*, Vol. 29, 2006:1150-1159. Reprinted with permission of *The American Diabetes Association*

FORMAS SINDRÓMICAS DE DIABETES NEONATAL

- **Síndrome de Wolcott-Rallison** → forma más común, trastorno autosómico recesivo causado por una **mutación en EIF2A** (codifica la traducción factor de iniciación 2-alfa Kinasa 3, importante en la regulación del retículo endoplásmico).
- **Puede presentar** → disfunción hepática y displasia esquelética. Ocurre en aproximadamente el **30% de casos con familias consanguíneas**.

Mecanismos de acción

1. Destrucción de células beta
2. Hipoplasia o aplasia pancreática
3. Función alterada de las células beta
4. Resistencia grave a la insulina.

Orientación a síndromes genéticos

Buscar dismorfias al examen físico, disfunción de sistemas, historia familiar de consanguinidad, antecedentes de muertes perinatales inexplicables o muertes infantiles tempranas

FORMAS SINDRÓMICAS DE DIABETES NEONATAL

- Algunas de las formas sindrómicas son más comunes en familias consanguíneas (EIF23, GCK, GLIS3, RFX6, IER3IP1 y MNX1)
- **Otros** → **IPEX** Trastorno ligado al cromosoma X con desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía - mutación en FOXP3
- **Síndrome de Bickel** → trastorno autosómico recesivo que afecta el hígado, asociado a hipergalactosemia mutación de SLC2A2)
- **Síndrome de Rogers** → trastorno autosómico recesivo asociado a anemia megaloblástica sensible a tiamina e hipoacusia neurosensorial (mutación de SLC19A)
- Entre otros

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Diabetes tipo 1 autoinmune
- La mayoría de los pacientes diagnosticados con diabetes después de los 6 meses de edad, y especialmente después de los 12 meses de edad tendrá diabetes tipo 1 autoinmune.
- Edad media para el diagnóstico de RN con diabetes tipo 1 → 42,6 semanas (IQR 37,4-50,4) y el 87,5% se presentó en CAD.
- La mayoría de estos pacientes darán positivo en al menos uno de los autoanticuerpos relacionados con la diabetes.

DIAGNÓSTICO: ENFOQUE INICIAL

- Evaluar si una causa específica podría ser el factor desencadenante

Infusión de glucosa

- Las velocidades ideales de infusión de glucosa deben ser de 6-12 mg/kg/min en RN para un crecimiento y una nutrición eficaces. Puede normalizarse con una disminución de CG.

Fármacos

- Glucocorticoides en dosis altas, epinefrina, noradrenalina o dopamina, si es posible.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

- La evaluación inicial de RN con sospecha de diabetes debe incluir laboratorio con **medición de glucosa sérica, péptido C, insulina y cetonas en orina.**
- Al momento del diagnóstico, RN suelen tener niveles más altos de glucosa en sangre, HbA1c y péptido C v/s niños > 2 años → **sugiere destrucción más rápida de células B-pancreáticas.**
- **Ecografía abdominal con énfasis en páncreas** → buscar presencia o ausencia del páncreas y características morfológicas

Hipoplasia o agenesia pancreática se asocia con ciertas mutaciones genéticas



EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

- La sangre neonatal contiene un alto proporción de hemoglobina fetal (HbF), mientras que la hemoglobina A (HbA) representa sólo el 10-20%.
- Durante los primeros 6 meses de vida, la HbF es reemplazada gradualmente por HbA.
- **HbA1c** → menos adecuada para diagnosticar la diabetes en lactantes <6 meses de edad.
- **Autoanticuerpos son más útiles** → descarboxilasa del ácido glutámico, células de los islotes, anti-insulina.
- Son útiles en lactantes entre 6 y 12 meses meses de edad.

La mayoría de los niños con diabetes tipo 1 serán positivo para al menos un autoanticuerpo

TEST GENÉTICOS

Considerar para pacientes con hiperglicemia persistente como pronóstico y opciones de tratamiento para formas monogénicas de DM neonatal

La mayoría de los pacientes con mutaciones en KCNJ11 y ABCC8 responden a la terapia con sulfonilurea y pueden pasar de la terapia con insulina a glibenclamida

Se ha visto que el 37% de RN prematuros tienen mutación del canal de potasio y por lo tanto, la derivación oportuna de pruebas genéticas puede mejorar el control al reemplazar la insulina con la terapia con sulfonilureas.

TRATAMIENTO

- El tratamiento inicial en un RN con hiperglicemia persistente es la **reducción de la velocidad de infusión de glucosa** a los requisitos fisiológicos de glucosa para un crecimiento y nutrición óptimos.
- Tratar otras causas como la **sepsis**.
- **Disminuir dosis o suspender medicamentos que pueden provocar hiperglicemia** → epinefrina, norepinefrina, dopamina o glucocorticoides.
- **Manejo** de deshidratación, desequilibrio electrolítico o cetoacidosis
- **RN con hiperglucemia persistente** → iniciar una infusión de insulina intravenosa, mínima dosis eficaz (iniciar con 0.01 UI/kg/hr)

TRATAMIENTO

- **HGT horario** inicialmente para ajuste de BIC de insulina
- Velocidad de infusión de insulina ajustado en pequeños incrementos de 0.01 UI/ kg/hr cuando niveles de glucosa son superiores a 200 mg/dL.
- Con **HGT menor a 150 mg/DI se debe plantear traslape a insulina subcutánea**
- La dosis inicial de administración debe ser conservador para disminuir el riesgo de hipoglucemia
- Insulina SC se debe administrar cuando los valores de glucosa en sangre están por encima de 200 a 250 mg/dL.
- HGT de control preprandial y 1,5 hrs post prandial para evaluar hipoglicemia

TERAPIA CON SULFONILUREAS

La terapia con sulfonilurea es eficaz en el tratamiento de la hiperglicemia en pacientes con DNN que tienen una mutación en los genes KCNJ11 y ABCC8.

Hasta el 90-95% de estos pacientes puede suspender la insulinoterapia luego del inicio de SU

La gliburida (**glibenclamida**) es el fármaco más ampliamente utilizado

Mecanismo de acción → actúan sobre el canal KATP para promover el cierre, permitiendo que la insulina se libere de las células beta.

Otras sulfonilureas → glipizida, gliclazida, tolbutamida y glimepirida no ofrecen una ventaja sobre la glibenclamida.

MECANISMO DE ACCIÓN DE SULFONILUREAS

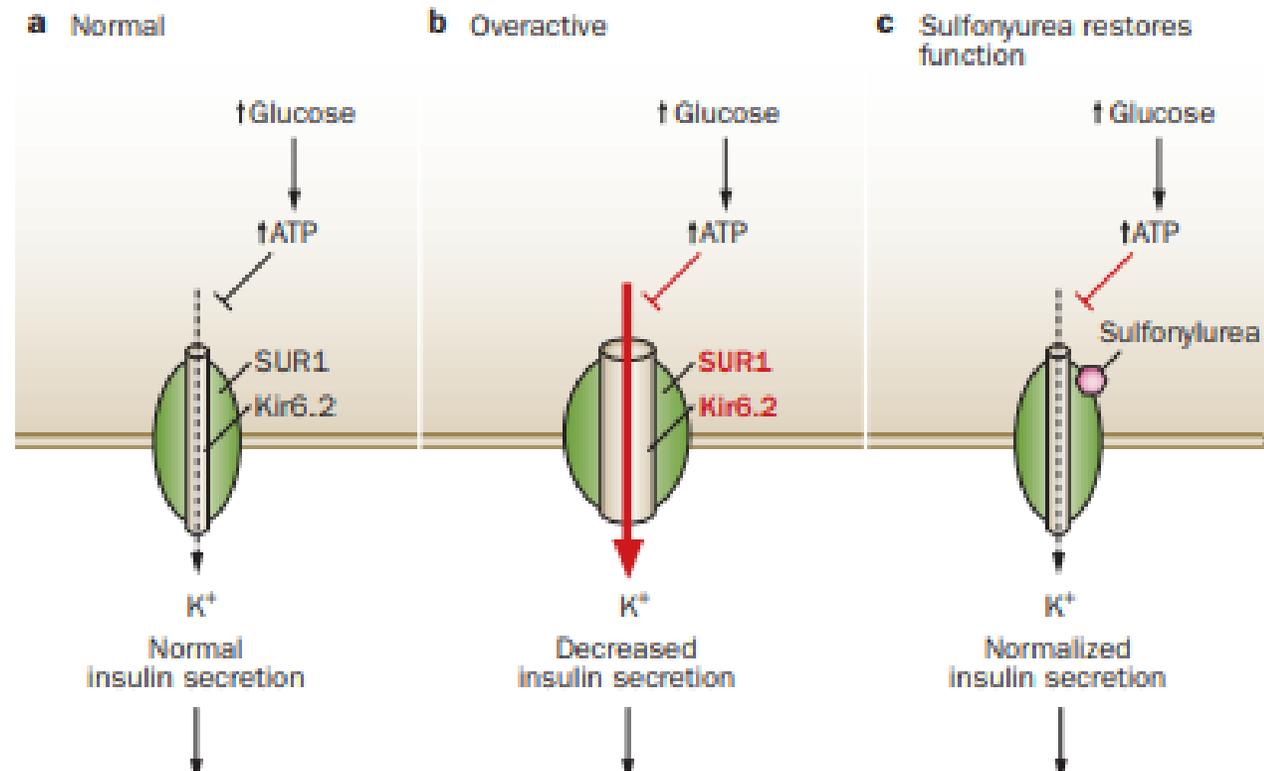


Figure 4 | Molecular mechanism of sulfonylurea therapy in neonatal diabetes mellitus. **a** | Normal β -cell K_{ATP} channels respond to hyperglycemia with an ATP increase that leads to channel closure and insulin secretion. **b** | The overactive K_{ATP} channel due to activating *ABCC8* or *KCNJ11* mutations remains open in the presence of hyperglycemia, attenuating insulin release. **c** | Sulfonylurea restores K_{ATP} channel function with closure in response to high glucose, resulting in insulin secretion.

SULFONILUREAS

- **Terapia con SU aumenta liberación de insulina** → existe el **riesgo de hipoglucemia**, sobre todo ante disminución de la ingesta oral.
- Sin embargo, el **riesgo de hipoglucemia con la terapia con SU se reduce en comparación con la terapia con insulina**.
- **Estudio de seguimiento multicéntrico** → 10 años de duración en pacientes con mutación KCNJ11 , se mantuvo un excelente control glucémico (HbA1c 8,1% antes de la transferencia a sulfonilureas, 5,9% al año y 6,4% en el último seguimiento)
- **Hasta el 14% de los pacientes había informado efectos secundarios leves y transitorios**→ incluían diarrea, náuseas, pérdida de peso debido a la reducción del apetito y dolor abdominal.





SULFONILUREAS

- Terapia con SU también puede producir **efectos beneficiosos sobre el desarrollo neurocognitivo**, especialmente con aquellos que tienen la mutación KCNJ11.2
- Los beneficios se ven con el inicio precoz de los fármacos
- Los receptores se expresan ampliamente en el cerebro y la mejora en el estado neurológico sugiere que las sulfonilureas atraviesan barrera hematoencefálica en cantidad suficiente para cerrar los Canales KATP de las neuronas.



TRANSICIÓN DE INSULINA A SULFONILUREAS

Se han utilizado varios enfoques para la transición de insulina a SU.

- Los pacientes pueden recibir múltiples inyecciones de insulina antes de la transición a SU.
- **Precaución** → controlar glicemia preprandial y antes de dormir todos los días durante la fase de transición. **Los monitores de glucosa continuo** pueden ser útiles para controlar la glucosa en sangre.
- Idealmente realizar en un entorno hospitalario bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de DNN
- Se puede realizar de forma ambulatoria con buena educación a los cuidadores.
- **Pearson et al** → recomiendan un corte 126 mg / dL para ajustar la dosis de glibenclamida.

Dosis inicial → 0,1 mg/kg/dosis dos veces al día, antes de las comidas.

AJUSTE DE DOSIS DE GLIBENCLAMIDA

- Glicemia preprandial > 126 mg / dL → puede ser aumentado en 0,1 mg/kg/dosis.
- Si glicemia continúa en valores > 126 mg/dL, la dosis debe ser aumentado a al menos 1 mg/kg/día que generalmente se logra en 5-7 días.
- Otros expertos recomiendan usar una glucosa en sangre corte de 200 mg / dL para titular la dosis de glibenclamida por el riesgo de hipoglicemia durante la transición.

RESUMEN

Key points

- Diabetes mellitus in infants and children differs in etiology, clinical presentation and therapeutic options; heterogeneous etiologies of diabetes mellitus in infancy include genetic abnormalities, developmental defects and autoimmune disease
- Monogenic forms of neonatal diabetes mellitus almost always occur in the first 6 months of life and very rarely after 12 months; onset of diabetes mellitus in infants aged >6 months is mostly due to type 1 diabetes mellitus (T1DM)
- Infants with T1DM exhibit rapid disease onset, poor residual β -cell function and a low rate of transient recovery
- Insulin is preferentially provided by continuous subcutaneous infusion
- Treatment with sulfonylurea is possible in most patients with mutations in the genes that encode the ATP-sensitive inward rectifier potassium (K_{ATP}) channel
- Special needs of infants with diabetes mellitus include comprehensive education of caregivers and provision of ongoing diabetes care

DESENLACE DEL CASO



CONCLUSIONES

- La diabetes neonatal debe diagnosticarse en RN con hiperglicemia persistente y las pruebas genéticas deben considerarse desde el inicio en todos los pacientes para evaluar la presencia de mutaciones genéticas específicas que pueden influir en el tratamiento.
 - El tratamiento con sulfonilurea es el tratamiento de elección para pacientes con mutación genética del canal KATP (KCNJ11 y ABCC8) y se ha demostrado que mejora características neurocognitivas.
 - Se recomienda un seguimiento estrecho en todos los pacientes con diabetes neonatal debido a su mayor riesgo tanto para la hiperglucemia como para la hipoglucemia
 - Antes del inicio de BIC de insulina chequear niveles de K⁺, antes de iniciar fleboclisis con K⁺ evaluar diuresis
-

REFERENCIAS

1. Neonatal diabetes mellitus. Authors: Sara E Pinney, MD, MS Jennifer A Sutter, MD Literature review current through: **Jan 2021**. | This topic last updated: **Mar 24, 2020**.
 2. Neonatal Diabetes Mellitus An Update on Diagnosis and Management. **Lemelman Et Al**. Clin Perinatol 45 (2018) 41–59
 3. Review Recent Advances in Neonatal Diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2020:13. Amanda Dahl Seema Kumar
 4. Diabet. Med. 34, 1800–1804 (2017) : Permanent neonatal diabetes mellitus caused by 6q24 abnormalities B. Y. Cao et al.
 5. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:12. Review Open Access Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms Michel Polak and Hélène Cavé
 6. NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY VOLUME 8 | APRIL 2012 | 201. REVIEWS: Management of diabetes mellitus in infants Beate Karges, Thomas Meissner, Andrea Icks, Thomas Kapellen and Reinhard W. Holl
 7. ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES 2018: DIABETIC KETOACIDOSIS AND THE HYPERGLICEMIC HYPEROSMOLAR STATE. 2018
-