

**NISKE DOZE SULFONILUREJE KAO USPJEŠNA ZAMJENA
ZA INZULIN U LIJEČENJU NEONATALNOG DIJABETESA
UZROKOVANOG AKTIVIRAJUĆOM MUTACIJOM KIR6.2**

**LOW DOSES OF SULPHONYLUREA AS A SUCCESSFUL REPLACEMENT
FOR INSULIN THERAPY IN A PATIENT WITH NEONATAL DIABETES
DUE TO A MUTATION OF KCNJ11 GENE ENCODING KIR6.2**

JASENKA ILLE, NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, ANA RADICA, ANDREW HATTERSLEY,
SIAN ELLARD, MIROSLAV DUMIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest – genetika, patofiziologija, farmakoterapija; Bolesti novorođenačke dobi – genetika; K_{ATP} kanali – genetika; Mutacija; Kalijevi kanali – genetika; Adenozin trifosfat – metabolizam; Glibenklamid – terapijska upotreba; Inzulin – terapijska upotreba; Antidijabetici – terapijska upotreba

Sažetak. Neonatalni dijabetes javlja se u 1 na 300 000 do 400 000 novorođenčadi, a u manje od 50% od njih radi se o trajnom dijabetesu. Nedavno je dokazano da je najčešći uzrok trajnoga neonatalnog dijabetesa aktivirajuća mutacija KCNJ11-gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu kalijeva kanala (KATP-kanal) čija je funkcija regulirana adenozin trifosfatom (ATP). Ovo je otkriće važno ne samo kao dokaz monogenske etiologije bolesti već je izmijenilo i način liječenja ovih bolesnika, s obzirom na to da se na mutirane K_{ATP} -kanale koji nisu osjetljivi na ATP zbog mutacije Kir6.2-podjedinice i dalje mogu vezati preparati sulfonilureje i potaknuti endogeno izlučivanje inzulina. Prikazujemo dječaka u kojeg su se simptomi dijabetesa javili u dobi od nepuna 3 mjeseca kada je uvedena inzulinska terapija, a u dobi od 4 godine i 7 mjeseci dokazano je da je njegova bolest uzrokovana aktivirajućom mutacijom R201H KCNJ11-gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu K_{ATP} -kanala. Inzulinska terapija uspješno mu je zamijenjena vrlo niskim peroralnim dozama glibenklamida, dugodjelujućeg preparata sulfonilureje. Ova nova saznanja nameću potrebu da se u sve djece u koje se dijabetes javi prije šestog mjeseca života što ranije definira genski poremećaj, bez obzira na aktualnu životnu dob, a sve informacije o provođenju testiranja na mutacije K_{ATP} -kanala moguće je dobiti na internetskoj stranici www.diabetesgenes.org.

Descriptors: Diabetes mellitus – genetics, physiopathology, drug therapy; Infant, newborn, diseases – genetics; K_{ATP} channels – genetics; Mutation; Potassium channels – genetics; Adenosine triphosphate – metabolism; Glyburide – therapeutic use; Insulin – therapeutic use; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Neonatal diabetes mellitus is a rare metabolic disorder with an estimated incidence of 1:300.000 to 400.000 newborns, and less than 50% of the neonates have permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM). Recently, activating mutation in the KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of the adenosine triphosphate-sensitive potassium (K_{ATP}) channel has been described as the most frequent cause of PNDM. Under physiological circumstances K_{ATP} channel closure plays a central role in glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta cells. Sulphonylurea drugs stimulate insulin secretion by binding to and closing K_{ATP} channels and thus bypassing beta cell metabolism stimulate the same chain of reactions as glucose. We describe a boy diagnosed with PNDM at the age of 3 months when insulin therapy was started, and at the age of 4.5 years KCNJ11 gene was sequenced and found that the boy carried a de novo activating R201H mutation. Insulin therapy was successfully switched to low doses of oral glibenclamide. Accordingly, it is important to emphasize that every person diagnosed with diabetes before six months of life, however old they actually are, should be tested for K_{ATP} mutations which is offered via the website www.diabetesgenes.org.

Liječ Vjesn 2010;132:90–93

Neonatalni dijabetes javlja se u oko 1 na 300 000 do 400 000 djece u dobi do navršenoga šestog mjeseca života.^{1,2} Ovisno o potrebama za inzulinom govorimo o prolaznom ili trajnom obliku bolesti. Prolazni je dijabetes češći i obuhvaća 50–60% svih bolesnika s neonatalnim dijabetesom. Simptomi dijabetesa u ovom se obliku javljaju ranije, a potreba za inzulinom traje u prosjeku oko 12 tjedana. U djece s trajnim neonatalnim dijabetesom potreba za inzulinom nakon postavljanja dijagnoze donedavno je bila doživotna.²

Trajni neonatalni dijabetes u većine je bolesnika uzrokovan aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu kalijeva kanala (K_{ATP} -kanal) čija je funk-

cija regulirana adenozin trifosfatom (ATP).^{1,3,4,5} K_{ATP} -kanal ima ključnu ulogu u procesu izlučivanja inzulina stimulirano-glukozom. Sastoji se od četiri Kir6.2-podjedinice koje

* **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.; prim. mr. sc. Ana Radica, dr. med.; prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.), **Peninsula Medical School, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, UK** (prof. dr. sc. Andrew Hattersley, dr. med.; prof. dr. sc. Sian Ellard, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. J. Ille, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. ožujka 2009., prihvaćeno 1. srpnja 2009.

čine sam otvor kanala i četiri pripadajuće SUR-podjedinice odnosno receptora za sulfonilureju, koje imaju regulacijsku ulogu. Kao i Kir6.2 i SUR-podjedinice postoje u više izoblika (SUR1, SUR2A i SUR2B), a varijacije u strukturi SUR-podjedinica odgovorne su za različitu osjetljivost K_{ATP} -kanala na metaboličke utjecaje i lijekove. SUR1-podjedinice nalaze se u gušterači, SUR2A u srcu i skeletnim mišićima, a SUR2B u mozgu i glatkim mišićima.^{1,6}

Najvažniji modulatori funkcije K_{ATP} -kanala su adenozin nukleotidi, i to adenozin trifosfat (ATP) koji zatvara kanal vezanjem na Kir6.2 i magnezijev ATP (Mg ATP) i magnezijev adenozin difosfat (Mg ADP) koji vezanjem na SUR-podjedinicu stimuliraju aktivnost kanala. Povišene razine glukoze u krvi dovode do povećanog ulaska glukoze u beta-stanice gušterače, uz pojačani metabolizam i porast koncentracije ATP-a i pad koncentracije Mg ADP-a i Mg ATP-a. Kao posljedica toga dolazi do zatvaranja K_{ATP} -kanala i depolariziranja stanice, što dovodi do otvaranja kalcijevih kanala i ulaska kalcijevih iona u stanicu gdje potiču egzocitozu inzulinskih granula i lučenje inzulina.¹

Aktivirajuće mutacije KCNJ11-gena za Kir6.2-podjedinicu K_{ATP} -kanala održavaju ga u otvorenom stanju, pri čemu se ne stvara akcijski potencijal i ne dolazi do lučenja inzulina, što rezultira trajnom hiperglikemijom.⁷ Ovo je otkriće bilo važno ne samo kao dokaz monogeneske etiologije bolesti već je otvorilo nove mogućnosti liječenja bolesnika s neonatalnim dijabetesom. Pokazalo se naime da se u bolesnika čiji K_{ATP} -kanali nisu osjetljivi na ATP zbog mutacije Kir6.2-podjedinice oni mogu ipak zatvoriti primjenom preparata sulfonilureje. Ovi peroralni antidijabetici koji se rabe u liječenju dijabetesa tipa 2 vežu se na SUR-podjedinicu i zaobilazeći stanični metabolizam, direktno zatvaraju K_{ATP} -kanal i stimuliraju lučenje inzulina.^{1,8-12}

Zanimljivo je da mutacije Kir6.2 koje inhibiraju funkciju K_{ATP} -kanala, s druge strane dovode do kongenitalnog hiperinzulinizma. Prema tome aktivirajuće i inhibirajuće mutacije istoga gena odgovornog za funkciju ionskog kanala pokazuju posve različite fenotipske osobitosti.¹

Prikazujemo dječaka u dobi od 6 godina s trajnim neonatalnim dijabetesom nastalim zbog aktivirajuće mutacije KCNJ11-gena za Kir6.2-podjedinicu K_{ATP} -kanala, prvog dosad dijagnosticiranog u nas. Nakon što je u dobi od 4 godine i 7 mjeseci postavljena dijagnoza, inzulinska terapija uspješno mu je zamijenjena peroralnom terapijom preparatom sulfonilureje.

Prikaz bolesnika

Dječak je prvo dijete mladih i zdravih roditelja, koji nisu u krvnom srodstvu. Rođen je u 42. tjednu gestacije, iz prve uredne i kontrolirane trudnoće, spontanom porodom bez komplikacija. Rodna težina bila mu je 2570 g (5 ct, -1,66 SD), a rodna dužina 50 cm (50 ct). Imao je novorođenačku žuticu koja je liječena fototerapijom. Tjelesni i psihomotorni razvoj u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi bili su uredni. Obiteljska anamneza nije opterećena šećernom bolešću.

U dobi od 2 mjeseca i 24 dana zbog febriliteta i dehidracije dječak je prvo hospitaliziran u regionalnoj medicinskoj ustanovi, odakle je zbog sumnje na pneumoniju sa znakovima endotoksičnog šoka premješten na pedijatrijski infektološki odjel. Kod prijma bio je izrazito lošeg općeg stanja, a u laboratorijskim nalazima dominirale su hiperglikemija (razina glukoze u krvi bila je 64,8 mmol/l) i teška metabolička acidoza (pH 6,97, HCO₃ 4,2 mmol/l, BE -26) i acetonurija. U to vrijeme bio je težak 4600 g (<3 ct, -2,17 SD) i dugačak 62 cm (50.-75. ct, +0,53 SD; tjelesna težina u od-

nosu na tjelesnu visinu <3 ct, -3,8 SD). Započeta je terapija inulinom i nadoknada tekućine, pa je nakon korekcije i stabilizacije glikemije i acidobaznog poremećaja, trećeg dana boravka premješten na pedijatrijski endokrinološki odjel. HLA-tipizacijom nađen je HLA DR3-antigen koji se češće javlja u bolesnika s autoimunim dijabetesom melitusom tipa 1. Titar antitijela na beta-stanice Langerhansovih otočića gušterače bio je negativan, dok je titar antitijela na glutamičku kiselinu dekarboksilazu u prvom mjeranju bio blaže povišen (53,5 ng/ml, referentna vrijednost <32 ng/ml), a u ponovljenom uzorku nemjerljivo nizak.

Bazalna razina C-peptida bila je u dva uzorka snižena (0,13 nmol/l i 0,09 nmol/l, referentni raspon 0,2–1,3 nmol/l). Nije bilo odstupanja u psihomotornom razvoju.

Nastavljena je konvencionalna inzulinska terapija [kombinacija brzodjelujućeg (Actrapid HM) i srednje dugodjelujućeg (Insulatard HM) inzulina u dvije dnevne doze]. Kod otpusta iz bolnice u dobi od 4 i pol mjeseca ukupna doza inzulina bila je 0,8 i.j./kg. S vremenom se doza postupno snižavala, pa je u dobi od 20 mjeseci kada je počeo primati samo Insulatard HM u dvije dnevne doze iznosila 0,3 i.j./kg, a nakon treće godine života bila je 0,16–0,2 i.j./kg. HbA1c u prvih godinu dana liječenja kretao se od 8,6 do 11,4%, a nakon toga od 7,1 do 8,2%.

Mjesec dana od uvođenja inzulinske terapije u dobi od 4,5 mjeseci dječak je težinom dostigao 25. centilu (6400 g), a u dobi od 6,5 mjeseci težinom je na 50. centili (8000 g).

S obzirom na rani početak bolesti i nisku ukupnu dozu inzulina potrebnu za regulaciju glikemije pomišljalo se na neonatalni dijabetes uzrokovan aktivirajućom mutacijom Kir6.2. Nakon što se pružila mogućnost molekularnogenske analize, u dobi od 4 godine i 7 mjeseci dokazano je da je dječak heterozigot za aktivirajuću mutaciju R201H u KCNJ11-genu (G>A-mutacija u 602. nukleotidu koja rezultira supstitucijom histidina argininom na kodonu 201), što je upućivalo na trajni neonatalni dijabetes uzrokovan mutacijom Kir6.2-podjedinice K_{ATP} -kanala.³ Genskom analizom nisu nađene mutacije ovoga gena u majke, oca i mlađeg brata, što je upućivalo na to da se u bolesnika radi o novonastaloj mutaciji.

Dječak je ponovo primljen u Zavod radi prevođenja na terapiju glibenklamidom, dugodjelujućim preparatom sulfonilureje (Euglukon, Pliva), prema preporučenom protokolu,⁴ www.diabetesgenes.org. U to vrijeme bio je težak 17,5 kg (50 ct) i visok 111,7 cm (95 ct, +1,65 SD). Terapija je započeta s 0,9 mg glibenklamida ujutro uz postupno povišenje doze do maksimalnih 2x1,8 mg petog dana liječenja (0,19 mg/kg/dan). Uvođenjem glibenklamida doza inzulina se postupno snižavala, da bi se petog dana inzulini potpuno isključio iz terapije. Već dva tjedna nakon uvođenja terapije glibenklamidom uspjela se postići zadovoljavajuća glikemija (razina glukoze u krvi kretala se od 3,8 do 7,2 mmol/l), a za cijelo vrijeme boravka u bolnici nije zabilježena ni jedna simptomatska hipoglikemija. Moguće nuspojave na terapiji glibenklamidom: teške i prolongirane hipoglikemije, mučnina, povraćanje, nadutost, dispepsija, anoreksija i proljev, alergijske reakcije kože te različiti hematološki poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, trombotocitopenična purpura, agranulocitoza, hemolitička anemija, pancitopenija, eozinofilija, aplastična anemija, aplazija koštane srži i poremećaji koagulacije) i poremećaj funkcije jetre, nisu zabilježene. Dječak je otpušten kući s dozom glibenklamida od 1,8 mg ujutro i 1,35 mg navečer per os (0,175 mg/kg), bez inzulina.

Doza glibenklamida nastavila se snižavati, i tri mjeseca nakon uvođenja terapije ustalila se na 1,36 mg ujutro i 0,9

mg navečer (0,12 mg/kg). Razine glukoze u krvi kretale su se do najviše 8,0 mmol/l, a hipoglikemija nije imao. Koncentracija HbA1c bila je 6,0%. Devet mjeseci nakon uvođenja terapije doza glibenklamida bila je i dalje 0,12 mg/kg, uz trajno vrlo dobru kontrolu glikemije i koncentraciju HbA1c od 6,0 do 6,2%.

Izmjerena razina C-peptida tri mjeseca nakon uvođenja terapije glibenklamidom porasla je na 0,4 nmol/l. Dvanaest mjeseci nakon uvođenja terapije bazalne razine C-peptida od 0,31 nmol/l i inzulina od 3,6 mU/l (referentni raspon 2–17 mU/l) bile su u granicama referentnih vrijednosti. Kontrolna laboratorijska, neurološka i psihološka obrada dale su uredne rezultate.

Rasprava

Incidencija neonatalnog dijabetesa u svijetu procjenjuje se na oko 1 na 300 000 do 400 000 živorođene djece.^{1,2} Pretraživanjem baze podataka o novootkrivenim bolesnicima s dijabetesom u Republici Hrvatskoj, nalazimo da je dječak kojeg prikazujemo jedini bolesnik s dijabetesom u kojeg se u razdoblju od 1995. do 2007. godine u kojem je rođeno 561 286-ero djece, bolest očitovao u prvih šest mjeseci života.¹³ S obzirom na kratko razdoblje u kojem je rođeno relativno malo djece u odnosu na incidenciju bolesti i mogućnost da neko dijete i neprepoznato umre, točna procjena učestalosti neonatalnog dijabetesa u nas nije za sada moguća.

S učestalošću od 30 do 64% heterozigotne mutacije Kir6.2 najčešći su uzrok trajnoga neonatalnog dijabetesa.¹ Do danas ih je opisano više od 20 i sve se nalaze unutar jednog egzona KCNJ11-gena.¹ Najčešće su R201H i V59M, a u više od 90% od njih radi se o novim mutacijama.¹⁴ Iako rijetko, bolest se nasljeđuje, i to autosomno dominantno od majke ili oca.^{1,14}

Trajni neonatalni dijabetes može nastati i zbog mutacije ABCC8-gena koji kodira SUR1-podjedinicu K_{ATP} -kanala,¹⁵ a rjeđe i kao posljedica mutacije gena koji kodiraju glukokinazu¹⁶ inzulinski promotor faktor 1,¹⁷ pankreasni transkripcijski faktor 1α ,¹⁸ FOXP3^{19,20} ili faktor inicijacije translacije 2- α kinaze 3.²¹

Postoji nekoliko kliničkih oblika povezanih s aktivirajućim mutacijama u Kir6.2. Gotovo svi bolesnici imaju neonatalni dijabetes koji može biti trajan ili, što je rjeđe, prolazan. Neki bolesnici s aktivirajućim mutacijama u Kir6.2 imaju i neurološke simptome, koji se očituju kao zaostatak u motoričkom razvoju, mišićna slabost i epilepsija, i u tom se slučaju govori o sindromu DEND (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes),^{1,3,7,22} koji je uzrokovan posebnom skupinom mutacija (C166F, V59G, I296V, Q52R).^{1,22} Češći je intermedijarni oblik sindroma DEND koji je karakteriziran blažom kliničkom slikom (neonatalni dijabetes, usporen psihomotorni razvoj i/ili mišićna slabost, ali bez epilepsije),^{3,23–25} najčešće povezan s V59M, a rjeđe s C42R-mutacijom.²⁶ Zakasnjeli razvoj najčešće se očituje usporenijim razvojem govora.¹ Bolesnici s najčešćom, R201H-mutacijom, koja je kao novonastala dokazana i u našeg bolesnika, uglavnom nemaju neuroloških simptoma.¹

U osnovi, mutacije koje uzrokuju samo neonatalni dijabetes smanjuju blokirajući učinak ATP-a na Kir6.2-kanal,²⁷ dok mutacije koje uzrokuju DEND-sindrom trajno stabiliziraju kanal držeći ga u otvorenom stanju i na taj način smanjuju mogućnost blokiranja kanala ATP-om.^{14,27–31}

Iako ovi podaci upućuju na povezanost između fenotipa i genotipa, ona nije apsolutna, što je dokazano i različitim stupnjem oštećenja funkcije beta-stanica, kao i različitim

neurološkom simptomatologijom u bolesnika s istom V59M ili R201C-mutacijom, dok je s druge strane uočena uglavnom dobra povezanost između fenotipa i genotipa u bolesnika s R201H-mutacijom koju ima i naš bolesnik.^{1,6,32} Očito je prema tome da uz genotip i faktori iz okoline utječu na klinički fenotip kao što se to vidi i u drugim monogenetski uzrokovanim oblicima dijabetesa.

Bolesnici s Kir6.2-mutacijom imaju sve karakteristike bolesnika ovisnih o inzulinu. Prve manifestacije bolesti su hiperglikemija, a nerijetko i ketoacidoza,¹ što je bio slučaj i u našeg bolesnika. Kao i u bolesnika s dijabetesom tipa 1, snižene su im i bazalne i glukagonom stimulirane razine C-peptida i inzulina (u našeg bolesnika u dva uzorka bazalne razine C-peptida bile su snižene, 0,13 nmol/l i 0,09 nmol/l).¹ Razina inzulina u vrijeme otkrivanja bolesti nije mjerena s obzirom na to da se odmah započelo s inzulinskom terapijom.

Činjenica da se bolest obično ne očituje neposredno nakon rođenja pokazuje da ipak ne postoji potpun manjak inzulina od rođenja.¹ U našeg se bolesnika bolest očitovao u dobi od 2 mjeseca i 24 dana, što je nešto kasnije od srednje dobi kada se postavlja dijagnoza neonatalnog dijabetesa (oko 6 tjedana). U gotovo svih do sada opisanih bolesnika dijagnoza trajnoga neonatalnog dijabetesa postavljena je do navršene šestog mjeseca života.^{1,14}

Zbog slabije produkcije inzulina u fetalno doba ova se djeca rađaju s nižom rodnom težinom (prosječno oko 2,5 kg), pa je čak 70% njih ispod 10. centile za gestacijsku dob.¹ Nakon uvođenja inzulinske terapije i primjerenog kalorijskog unosa u ovih bolesnika u pravilu dolazi do ubrzanja rasta i prirasta na težini, što se vrlo brzo uočilo i u našeg bolesnika.

Ubrzo nakon prevođenja na terapiju glibenklamidom postigla se odlična regulacija bolesti uz vrlo malu inicijalnu dozu od samo 0,175 mg/kg na dan, da bi već nakon mjesec dana doza bila snižena na 0,12 mg/kg na dan i takva zadržana 12 mjeseci nakon uvođenja terapije. Prosječna koncentracija HbA1c u tom razdoblju bila je 6,0–6,2%. Nakon uvođenja terapije sulfonilurejom značajno su porasle i bazalne koncentracije C-peptida (od 0,13 nmol/l i 0,09 nmol/l prije, do 0,4 i 0,31 nmol/l nakon uvođenja terapije), dok je koncentracija inzulina bila u granicama referentnih vrijednosti, što je bio slučaj i u drugih bolesnika.^{4,33,34}

Velike promjene u liječenju ovih bolesnika koje je donijelo nedavno otkriće etiologije neonatalnog dijabetesa na molekularnoj razini ipak ne umanjuju važnost inzulinske terapije u vrijeme pojave prvih simptoma bolesti, pa inzulin i dalje ostaje terapija izbora u sve dojenčadi s hiperglikemijom.^{4,9,33,34} Kasnije prevođenje na oralnu terapiju sulfonilurejom u bolesnika u kojih je dokazana aktivirajuća mutacija Kir6.2 pokazalo je međutim niz prednosti, i to kako bolju metaboličku kontrolu bolesti tako i bolju kvalitetu života.^{32,35,36}

Ova nova saznanja nameću potrebu da se u sve djece u koje se dijabetes javi prije šestog mjeseca života, ako je to moguće, što ranije definira genski poremećaj, bez obzira na aktualnu životnu dob. Sve informacije o provođenju testiranja na mutacije K_{ATP} -kanala moguće je dobiti na internetskoj stranici www.diabetesgenes.org. Nužna su međutim daljnja praćenja većeg broja bolesnika kako bi se stekla saznanja o dugoročnim učincima ove terapije u djece i odraslih osoba.

LITERATURA

1. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503–13.

2. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:12.
3. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL i sur. Permanent Neonatal Diabetes due to Paternal Germline Mosaicism for an Activating Mutation of the KCNJ11 Gene Encoding the Kir6.2 Subunit of the β -Cell Potassium Adenosine Triphosphate Channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3932–5.
4. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR i sur. for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355(5):507–10.
5. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006;49(11):2559–63.
6. Girard CA, Shimomura K, Proks P i sur. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch* 2006;453(3):323–32.
7. Proks P, Girard C, Haider S i sur. A gating mutation at the internal mouth of the Kir6.2 pore is associated with DEND syndrome. *EMBO Rep* 2005;6(5):470–5.
8. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875–91.
9. Sagen JV, Raeder H, Hathout E i sur. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004;53(10):2713–8.
10. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K i sur. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3174–8.
11. 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;89:5504–7.
12. Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005;28:758–9.
13. Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2008. Zagreb: Zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2008.
14. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJG i sur. Mutations in ATP-sensitive K- channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56:1930–7.
15. Babenko AP, Polak M, Cavé H i sur. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355(5):456–66.
16. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A i sur. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588–92.
17. 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;15:106–10.
18. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I i sur. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004;36:1301–5.
19. Peake JE, McCrossin RB, Byrne G, Shepherd R. X-linked immune dysregulation, neonatal insulin dependent diabetes, and intractable diarrhoea. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:195–9.
20. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F i sur. The immune dysregulation, oleyndocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20–1.
21. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25:406–9.
22. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL i sur. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006;14(7):824–30.
23. Edghill EL, Gloyn AL, Gillespie KM i sur. Activating mutations in the KCNJ11 gene encoding the ATP-sensitive K-channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined type 1 diabetes diagnosed before 2 years. *Diabetes* 2004;53:2998–3001.
24. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL i sur. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3932–5.
25. Vaxillaire M, Populaire C, Buisiah K i sur. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004;53:2719–22.
26. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K i sur. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:E3174–E3178.
27. Shimomura K, Girard CAJ, Proks P i sur. Mutations at the Same Residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) That Cause Neonatal Diabetes Produce Different Functional Effects. *Diabetes* 2006; 55: 1705–12.
28. Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn A, Hattersley AT, Ashcroft FM. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17539–44.
29. Proks P, Girard C, Haider S i sur. A novel gating mutation at the internal mouth of the Kir6.2 pore is associated with DEND syndrome. *EMBO Rep* 2005;6:470–5.
30. Proks P, Girard C, Ashcroft FM. Enhanced activation by MgATP contributes significantly to the functional effects of KCNJ11 mutations causing neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2005;14:2717–26.
31. Trapp S, Proks P, Tucker SJ, Ashcroft FM. Molecular analysis of KATP channel gating and implications for channel inhibition by ATP. *J Gen Physiol* 1998;112:333–49.
32. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006;49(6):1190–7.
33. Chan YM, Laffel LM. Transition from insulin to glyburide in a 4-month-old girl with neonatal diabetes mellitus caused by a mutation in KCNJ11. *Pediatr Diabetes* 2007;8(4):235–8.
34. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M i sur. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1276–82.
35. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL i sur. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006;14(7):824–30.
36. Kuo A, Gulbis JM, Antcliff JF i sur. Crystal structure of the potassium channel KirBac1.1 in the closed state. *Science* 2003;300(5627):1922–6.



Vijesti News

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti s međunarodnim sudjelovanjem

Organizatori: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest,
Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a,
Hrvatsko društvo za neuroznanost

Mjesto održavanja: Zadar, Hrvatska, 22.–25. rujna 2010.

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
gđa. Ljubica Grbić, dip.oec., Tel: +385 /0/1 6110 449, Fax: +385 /0/1 6110 452,
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

