

Ανασκόπηση

Υποδοχείς σουλφονουλουριών, διαύλοι καλίου και ρύθμιση έκκρισης ινσουλίνης

Περίληψη

Φ. Χαρσούλης

Η επίμονη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των νεογνών και ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζουν διαμετρικά αντίθετο τρόπο έκκρισης της ινσουλίνης και ρύθμιση της γλυκόζης αίματος: μη ρυθμιζόμενη έκκριση ινσουλίνης versus ανεπαρκής έκκριση. Πρόσφατες μελέτες της νεογνικής υπογλυκαιμίας έδειξαν κοινές μεταβολικές οδούς κυτταρικής δυσλειτουργίας, οι οποίες ενδεχομένως θα επιτρέψουν καλύτερη κατανόηση του διαβήτη. Η έρευνα επικεντρώθηκε στη σχέση της γενετικής αυτών των παθήσεων με την κυτταρική και μοριακή βιολογία των διαύλων καλίου, που παίζουν ουσιώδη ρόλο στην «αισθητηριακή συσκευή της γλυκόζης», του παγκρεατικού β-κυττάρου, τον δίαυλο K ευαίσθητο στο ATP (KATP). Η δομή αυτής της πρωτεΐνης είναι μοναδική καθόσον αποτελείται από το δίαυλο K⁺ και από μία πρωτεΐνη που παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τις σουλφονουλουρίες. Περιγράφονται οι γονιδιακές μεταλλάξεις των διαύλων K⁺ που προκαλούν υπερέκκριση ινσουλίνης και ενδεχομένως υπεισέρχονται στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη. Αναμένεται ότι στο μέλλον θα αναπτυχθούν φάρμακα για τη θεραπεία της υπερινσουλιναιμικής υπογλυκαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη.

Τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος είναι ηλεκτρικά ενεργά και επί παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων γλυκόζης (συνήθως > 5.5 mM) εκκρίνουν ινσουλίνη.

Η έκκριση ινσουλίνης προκαλείται από την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία καταλήγει σε ενεργοποίηση των διαύλων Ca²⁺, η λειτουργία των οποίων καθορίζεται από το δυναμικό της μεμβράνης. Το αποτέλεσμα είναι η είσοδος των ιόντων Ca²⁺ μέσα στο κύτταρο, προϋπόθεση για την εξωκύτωση των κοκκίων ινσουλίνης, τα οποία συγχωνεύονται στην κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους. Η μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης προϋποθέτει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και έχει ως βασικό στοιχείο τη σύγκλιση των διαύλων K, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στο ATP (KATP). Η σχέση των διαύλων KATP με την αποπόλωση της μεμβράνης, την είσοδο του Ca²⁺ στο κύτταρο και την έκκριση της ινσουλίνης, έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια εκτενώς και

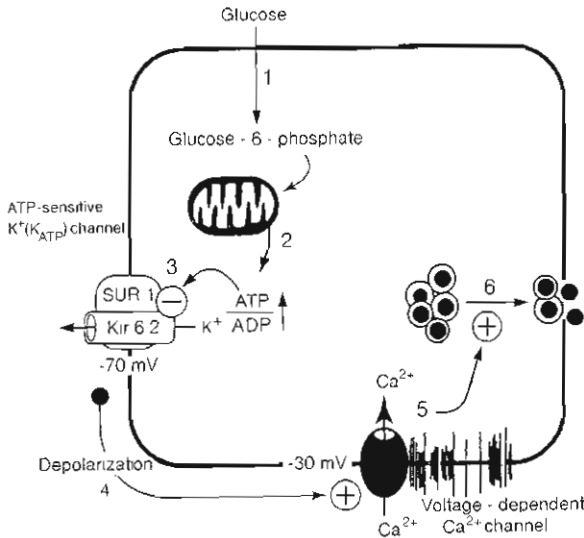
ανασκοπείται πρόσφατα¹ (Εικ. 1). Η αντλία Na^+ - K^+ ΑΤΡάση και οι ανοικτοί διαύλοι ΚΑΤΡ διατηρούν το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης². Οι διαύλοι ΚΑΤΡ ενεργογούν ως αισθητήριες συσκευές και συγκλείονται από την αύξηση του ενδοκυτταρίου ΑΤΡ: ΑDΡ που προκαλείται από το μεταβολισμό της γλυκόζης³. Η αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί την ενεργοποίηση των διαύλων ιόντων Ca^{2+} ⁴. Η επακόλουθη αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{2+} κοντά στην κυτταρική μεμβράνη προκαλεί την έκκριση των κοκκίων ινσουλίνης με το μηχανισμό της εξωκύτωσης.

Η κατανόηση της σχέσης των δύο διαύλων, K^+ ΑΤΡ και Ca^{2+} , δείχνει τον ουσιώδη ρόλο που παίζουν οι διαύλοι K^+ στον έλεγχο έκκρισης της

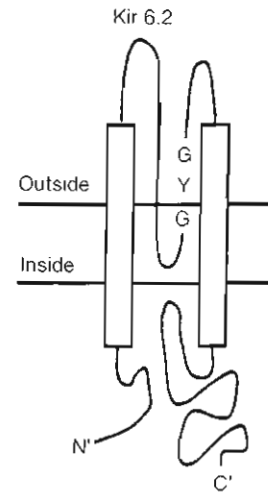
ινσουλίνης. Είναι αυτονόητο ότι διαταραχή της λειτουργίας των διαύλων θα έχει επιπτώσεις στην έκκριση της ινσουλίνης. Συγχρόνως παρέχεται η δυνατότητα για φαρμακευτική επίδραση και τροποποίηση της έκκρισης της ινσουλίνης. Η εκλεκτική αναστολή των διαύλων ΚΑΤΡ με φάρμακα όπως οι αντιδιαβητικές σουλφονουρίες, θα μιμηθεί τη δράση της γλυκόζης και θα προάγει την έκκριση ινσουλίνης. Αντίθετα, φάρμακα που θα ανοίγουν τους διαύλους K^+ , όπως το υπεργλυκαιμικό διαζοξίδη και η οκτρεοτίδη θα ελαττώσουν την έκκρισή της. Υπάρχουν ως εκ τούτου δύο πεδία από τα οποία αναμένονται βασικές πληροφορίες: η κατανόηση σε βάθος της δομής των διαύλων ΚΑΤΡ και η αναγνώριση των παθολογικών καταστάσεων που επέρχονται μετά από βλάβη των διαύλων ΚΑΤΡ.

Διαύλοι ΚΑΤΡ και υποδοχείς σουλφονουριών

Τα φυσιολογικά β -κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος περιέχουν υποδοχείς έκαστος των οποίων αποτελείται από δύο υπομονάδες, την α - και τη β -². Η α υπομονάδα αποτελεί τη βασική πρωτεΐνη του διαύλου K^+ και ονομάζεται $\text{Kir} 6.2$. Η πρωτεΐνη αποτελείται από 390 αμινοξέα και έχει δύο διαμεμβρανικά ελικοειδή τμήματα που συνδέονται με μία άλυσο αμινοξέων (Εικ. 2). Η άλλη υπομονάδα είναι μεγαλύτερη διαμεμβρανική πρωτεΐνη, με 1581 αμινοξέα και είναι ο υποδοχέας με μεγάλη χημική συγγένεια προς τις



Εικ. 1. Έλεγχος της έκκρισης ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος. Τα φυσιολογικά β -κύτταρα, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης διατηρούν ανοικτούς τους διαύλους K^+ , μέσω του δυναμικού ηρεμίας (περίπου -70 mV) της κυτταρικής μεμβράνης. Όταν η γλυκόζη ωξάνεται, προσλαμβάνεται από τα β -κύτταρα και αρχίζει ο μεταβολισμός της, με καθοριστικό ένζυμο τη γλυκοκινάση¹ και το σχηματισμό της φωσφορικής 6-γλυκόζης. Η μεταβολισμός της γλυκόζης στον κύκλο του Κρεβς οδηγεί σε αύξηση στο κυτταρόπλασμα της σχέσης ΑΤΡ: ΑDΡ² και τη σύγκλειση των διαύλων K^+ ³. Αυτό προκαλεί αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης⁴ και διάνοξη των διαύλων Ca^{2+} ⁵. Η αυξημένη είσοδος Ca^{2+} προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης με εξωκύτωση των κοκκίων⁶. Τα γεγονότα αυτά προκαλούν την έκκριση ινσουλίνης κατά την πρώτη φάση, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση γλυκόζης. Η δεύτερη φάση έκκρισης επέρχεται ανεξάρτητα με τους διαύλους K^+ και εξαρτάται από την ενδοκυττάρια αύξηση Ca^{2+} .

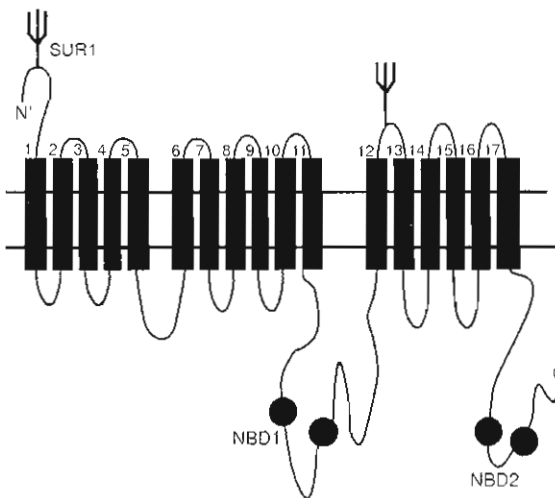


Εικ. 2. Η α -υπομονάδα του διαύλου K^+ αποτελείται από δύο διαμεμβρανικά τμήματα που συνδέονται μεταξύ τους με άλυσο αμινοξέων.

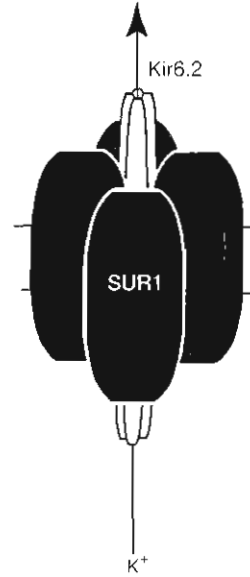
σουλφονουρίες, που χαρακτηρίζεται ως SUR1³ (Εικ. 3). Υπάρχουν δύο γονίδια, στενάς συνδεδεμένα, που εκφράζουν δύο υποδοχείς σουλφονουριών SUR1 και SUR2 και τμήματα των υποδοχέων διαφορετικού ματίσματος SUR2A, SUR2B, SUR2C. Τα γονίδια των δύο πρωτεϊνών Kir 6.2 και SUR1 ευρίσκονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 που αντιστοιχεί σε μία γενετική περιοχή συνδεδεμένη με τις οικογενείς μορφές της επίμονης υπερινσουλιαιμικής υπογλυκαιμίας των νεογνών. Ο διαύλος του KATP είναι ένα οκταμερές σύμπλεγμα που σχηματίζεται από τέσσερις Kir 6.2 υπομονάδες περιβαλλόμενες από τέσσερις υπομονάδες SUR1. (Εικ. 4).

Η πρωτεΐνη Kir 6.2 καθορίζει τις βιοφυσικές ιδιότητες του διαύλου, ενώ η πρωτεΐνη SUR τη διαμεμβρανική αγωγιμότητα και παρέχει υψηλή ευαισθησία στα μεταβολικά ερεθίσματα και στους φαρμακολογικούς παράγοντες, όπως η διαζοξιδη και οι σουλφονουρίες.

Τα παράγωγα της σουλφονουρίας έχουν και άλλες επιδράσεις στα β-κύτταρα εκτός από τη σύγκλιση των διαύλων KATP. Αναστέλλουν την NaK-ATPάση και δρουν στους διαύλους χλωρίου⁵. Επί πλέον οι σουλφονουρίες ενισχύουν τη λειτουργία της εξωκύτωσης των κοκκίων ινσουλίνης, μέσω των ιόντων Ca²⁺⁶. Η τελευταία επίδραση ασκείται με μηχανισμό που είναι ανεξάρτητος από τη σύγκλιση των διαύλων KATP, αλλά εξαρτάται από τη σύνδεση τους με πρωτεΐνες της εξωκύτωσης, όπως είναι μία πρωτεΐνη, που ονομάζεται α-ενδοσουλφίνη⁷.



Εικ. 3. Η β-υπομονάδα SUR1 είναι η πρωτεΐνη που παρουσιάζει συγγένεια με τις σουλφονουρίες.



Εικ. 4. Ο διαύλος K⁺ είναι ένα οκταμερές σύμπλεγμα που σχηματίζεται από τέσσερις Kir 6.2 υπομονάδες, περιβαλλόμενες από τέσσερις υπομονάδες SUR1.

Διαύλοι K⁺ και διαταραχή έκκρισης της ινσουλίνης – Επίμονη υπερινσουλιαιμική υπογλυκαιμία των νεογνών

Η υπογλυκαιμία είναι μία σχετικώς συχνή μεταβολική διαταραχή των νεογνών και όταν είναι επίμονη ή υποτροπιάζουσα συνήθως οφείλεται σε υπερινσουλιισμό. Ο νεογνικός υπερινσουλιισμός χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή καταστολή έκκρισης της ινσουλίνης, παρά τη βαρεία και υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία νηστείας. Το σύνδρομο περιγράφηκε στη δεκαετία του 1930, εντούτοις η κατανόηση της μοριακής παθολογίας επιτεύχθηκε μόλις κατά τα τελευταία 5 χρόνια⁸⁻¹⁰. Κατά τα προηγούμενα χρόνια το σύνδρομο εκαλείτο με διάφορα ονόματα, επικρατέστερον των οποίων ήταν η νησιδιοβλάστωση, σήμερα όμως καλείται υπερινσουλιισμός, όταν δεν υπάρχει οικογενές ιστορικό και οικογενής υπερινσουλιισμός, όταν υπάρχει οικογενές ιστορικό που υποδηλώνει γενετική νόσο. Το επίθετο νεογνικός προστίθεται προς αντιδιαστολή από τα ινσουλινώματα ή το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1, που δεν διαγιγνώσκεται πρακτικώς ποτέ στη νεογνική περίοδο.

Κλινική διάγνωση

Η βιοχημική επιβεβαίωση της υπογλυκαιμίας που οφείλεται σε υπερέκκριση ινσουλίνης συνήθως είναι δύσκολη καθόσον, τα επίπεδα της

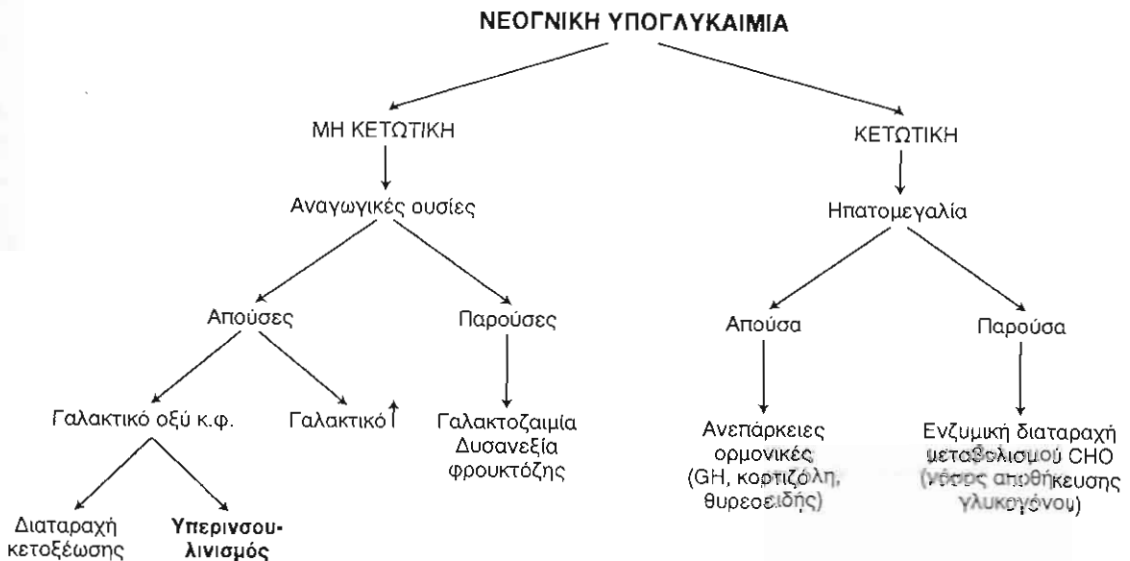
στο αίμα συνήθως κυμαίνονται σημαντικά και στην πράξη είναι δύσκολο να αποδειχθεί ότι είναι αυξημένα. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται διάφορες μετρήσεις ουσιών που συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση των παθολογικών καταστάσεων που προκαλούν υπογλυκαιμία (Εικ. 5). Τα διαγνωστικά κριτήρια του νεογνικού υπερινσουλινισμού παρατίθενται στον πίνακα 1.

Παθογένεια

Η γενετική βάση της υπερινσουλιναιμικής υπογλυκαιμίας δεν έχει καθορισθεί επακριβώς. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις νεογνών με μεταλλάξεις των γονιδίων των πρωτεϊνών SUR1 και Kir 6.2, και τα γονίδια αυτά κληρονομούνται κατά τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Συγγενής υπερινσουλινισμός μπορεί να προηγηθεί και από εστιακές αδενωματώδεις βλάβες του παγκρέατος, οι οποίες προκαλούνται από μεταλλάξεις των υποδοχέων SUR1. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με την κλινική παρατήρηση ότι αμφότεροι οι τύποι του εστιακού και διάχυτου υπερινσουλινισμού δεν απαντούν στη διαζοξίδη. Οι εστιακές βλάβες προκαλούνται από ετεροζυγωτικό μηχανισμό δύο απωλειών. Ο πρώτος είναι μη γενετικός: μία τυχαία απώλεια ενός μητρικού χρωμοσώματος 11p, στο οποίο είναι εγχαραγμένα τα ανασταλτικά γονίδια αύξησης. Ο δεύτερος είναι γενετικός: η μεταβίβαση μιάς μετάλλαξης του SUR1 ή Kir 6.2 σε ένα πατρικό χρωμόσωμα 11p, το οποίο καθίσταται δισωμικό στη βλάβη

και καταλήγει στην ίδια απορύθμιση έκκρισης της ινσουλίνης, που παρατηρείται στα νεογνά που κληρονομούν τις δύο μεταλλάξεις. Στις περιπτώσεις μεταλλάξεων των γονιδίων των SUR1 και Kir 6.2 προκαλούνται διάφορες μεταβολές της λειτουργίας των διαύλων KATP. Τα β-κύτταρα του παγκρέατος αυτών των παιδιών παραμένουν μονίμως ηλεκτρικώς ενεργά, ακόμη και σε ελαττωμένα επίπεδα γλυκόζης με αποτέλεσμα το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης να παραμένει αποπολωμένο (περίπου -30 mV) επί απουσία μεταβολισμού γλυκόζης (Εικ. 6). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε επίμονη ενεργοποίηση των διαύλων Ca^{2+} , που προκαλεί μη ρυθμιζόμενη είσοδο ιόντων Ca^{2+} και συνεχή έκκριση ινσουλίνης¹¹. Δεδομένου ότι οι διαύλοι KATP απουσιάζουν, οι ασθενείς με επίμονη υπερινσουλινική υπογλυκαιμία δεν απαντούν στη θεραπεία με διαζοξίδη, που διεγείρει τη λειτουργικότητα των διαύλων KATP.

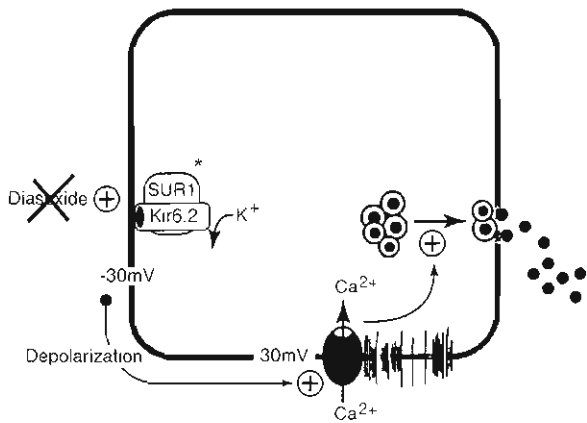
Μία δεύτερη κατηγορία παιδιών με συγγενή υπερινσουλινισμό παρουσιάζει ηπιότερα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, συχνά με επεισόδια που είναι σποραδικά και ενίοτε επέρχονται μετά τη λήψη τροφής¹². Επί πλέον, ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα πολύ αργότερα στη ζωή τους, ενίοτε και στην ενήλικη ζωή, και απαντούν στη θεραπευτική χορήγηση διαζοξίδης. Στις περιπτώσεις αυτές ο υπερινσουλινισμός κληρονομείται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο και δεν συνδέεται με μεταλλάξεις



Εικ. 5. Σχηματική προσέγγιση στη διαφορική διάγνωση της νεογνικής υπογλυκαιμίας.

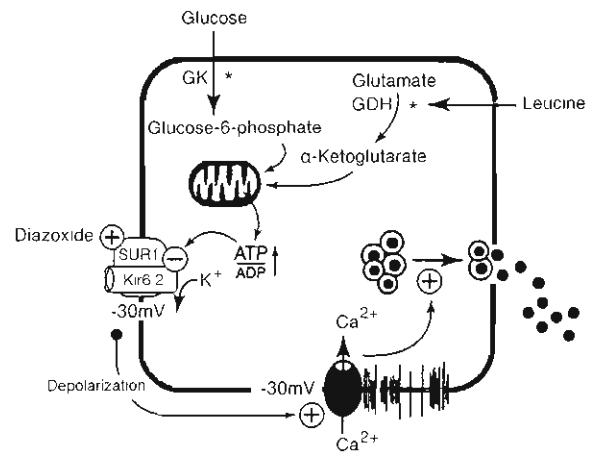
Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια του υπερινσουλινισμού

Επίπεδα γλυκόζης αίματος < 48 mg/dl
Μη ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης κατά την υπογλυκαιμία
Ελαττωμένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και κετονικών σωμάτων κατά την υπογλυκαιμία
Αύξηση γλυκόζης > 30 mg/dl μετά ένεση 0,03 mg γλουκαγόνου
Ανάγκες σε γλυκόζη > 15 mg/kg/min προς διατήρηση ευγλυκαιμίας
Απουσία κετονικών σωμάτων στα ούρα



Εικ. 6. Η επίμονη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των νεογνών προκαλείται από διαταραχή των γονιδίων Kir 6.2 και SUR1. Δεδομένου ότι αυτά τα β-κύτταρα δεν έχουν λειτουργικούς διαύλους K⁺, το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης παραμένει αποπολωμένο (περίπου -30 mV). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε επίμονη ενεργοποίηση των διαύλων Ca²⁺, με αποτέλεσμα την συνεχή είσοδο Ca²⁺ στο κύτταρο και συνεχή έκκριση ινσουλίνης. Δεδομένου ότι οι διαύλοι K δεν λειτουργούν, τα νεογνά με υπογλυκαιμία αυτού του τύπου δεν απαντούν στη χορήγηση διαζοξιδης.

των γονιδίων SUR1 και Kir 6.2, αλλά με μεταλλάξεις δύο άλλων γονιδίων που συνδέονται με την ομοιοστασία της γλυκόζης στα β-κύτταρα¹³ (Εικ. 7). Η πρώτη μετάλλαξη αφορά το γονίδιο της γλυκοκινάσης⁸. Η γλυκοκινάση είναι ένα καθοριστικό ένζυμο του μεταβολισμού της γλυκόζης και καθορίζει το επίπεδο της γλυκόζης στο οποίο η έκκριση της ινσουλίνης τερματίζεται (Εικ. 1). Γονιδιακές μεταλλάξεις που ελαττώνουν την ευαισθησία του ενζύμου για γλυκόζη προκαλούν την εμφάνιση του διαβήτη τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), κατάσταση που μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα



Εικ. 7. Στην παραλλαγή αυτή της υπερινσουλιναιμικής υπογλυκαιμίας η απώλεια της λειτουργικότητας των διαύλων K οφείλεται σε διαταραχή των ενζύμων γλυκοκινάση ή δεϋδρογενάση του γλουταμινικού που οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή ATP και σύγκλειση των διαύλων K. Το αποτέλεσμα είναι η αποπόλωση της μεμβράνης και η υπερβολική είσοδος Ca²⁺ στο κύτταρο. Δεδομένου ότι οι διαύλοι K παραμένουν σε λειτουργία, η διαζοξίδη είναι δραστική στη θεραπευτική αντιμετώπιση νεογνών με υπογλυκαιμία αυτού του τύπου.

χαρακτήρα. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν σ' αυτούς τους ασθενείς οδηγούν στη δημιουργία προϊόντος, ενός «ενεργοποιημένου» γονιδίου με αυξημένη ευαισθησία στη γλυκόζη. Στις περιπτώσεις αυτές οι μεταλλάξεις καταλήγουν σε αυξημένη παραγωγή ATP στα β-κύτταρα και σύγκλειση των διαύλων KATP⁸.

Η δεύτερη μετάλλαξη περιγράφηκε σε ασθενείς με κλινικό φαινόμενο υπερινσουλινισμού που συνοδεύεται με αυξημένα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα. Έχουν περιγραφεί ανωμαλίες στο γονίδιο που κωδικοποιεί την δεϋδρογενάση του γλουταμινικού¹⁰. Μερικές περιπτώσεις έχουν σποραδική εμφάνιση, με νέες μεταλλάξεις γονιδίων στους πάσχοντες, ενώ σε άλλες οικογένειες έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει κληρονομικότητα κατά τον επικρατούντα σωματικό τρόπο. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου προκαλούν ενεργοποίηση του ενζύμου. Στο ήπαρ προκαλείται υπερβολική παραγωγή αμμωνίας, ενώ στα β-κύτταρα κατά τη διαιτητική πρόσληψη λευκίνης, επέρχεται διέγερση της δεϋδρογενάσης του γλουταμινικού και αύξηση της εισόδου της γλουταμίνης στον κύκλο του Krebs. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση του ενδοκυττάρου ATP και η επακόλουθη σύγκλειση των διαύλων KATP (Εικ. 7). Αυτό επιφέρει συνεχή απο-

πόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και μη ελεγχόμενη δραστηριότητα των διαύλων Ca^{2+} . Πάντως, σε αντίθεση με τους ασθενείς της επίμονης υπερινσουλιναϊκής υπογλυκαιμίας, οι διαυλοι ΚΑΤΡ είναι ακέραιοι και ως εκ τούτου οι ασθενείς απαντούν στη θεραπευτική χορήγηση με διαζοξίδη¹⁰.

Θεραπεία

Η αρχική θεραπεία συνίσταται σε ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης που στοχεύει στην ταχεία αποκατάσταση των επιπέδων γλυκόζης, ενώ συγχρόνως διενεργείται ο εργαστηριακός έλεγχος προς επιβεβαίωση της νόσου^{14,15}. Μετά τη σταθεροποίηση, η βασική θεραπευτική προσέγγιση είναι φαρμακευτική. Χορηγείται διαζοξίδη και/ή οκτρεοτίδη, ουσίες που ανταγωνίζονται την έκκριση της ινσουλίνης. Εάν δεν υπάρχει θεραπευτική ανταπόκριση τότε τίθεται το ερώτημα της χειρουργικής εκτομής του παγκρέατος.

Πρώιμη χειρουργική επέμβαση

Η εγχείρηση συνιστάται συχνά καθόσον η επίμονη υπογλυκαιμία *per se* εγκλείει τον κίνδυνο της άμεσης και βαρείας βλάβης του εγκεφάλου. Η έκταση της παγκρεατεκτομής είναι σημείο αμφιλεγόμενο. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζει εστιακή νόσο και μπορεί να απαντήσει σε περιορισμένη εκτομή του παγκρέατος¹⁴. Προς εντοπισμό της περιοχής του παγκρέατος που πάσχει έχει προταθεί ο προεγχειρητικός εκλεκτικός καθετηριασμός της σπληνικής φλέβας προς δειγματοληψία και μέτρηση της ινσουλίνης, μέθοδος εξαιρετικά δυσχερής και μη προσιτή, στα περισσότερα κέντρα¹⁶. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν διάχυτη νόσο και στις περιπτώσεις αυτές μόνο η ολική παγκρεατεκτομή εγγυάται 100% ύφεση της νόσου. Εν τούτοις η προσέγγιση αυτή σπανίως εφαρμόζεται καθόσον ο σακχαρώδης διαβήτης που ακολουθεί την επέμβαση είναι μείζον θεραπευτικό πρόβλημα. Σε μία εκτενή ανασκόπηση του θέματος, οι Shilansky et al κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα¹⁷: Η αφαίρεση παγκρέατος κατά 95% συνοδεύεται από υποτροπή της υπογλυκαιμίας σε 33% των περιπτώσεων, ενώ 15% παρουσιάζουν επιπλοκές και 69% παρουσιάζουν διαβήτη, που εκδηλώνεται κατά μέσο όρο μετά 9,7 έτη μετά την εγχείρηση. Παγκρεατεκτομή κατά 85% έχει ποσοστό ίασης περίπου 50% ενώ ο κίνδυνος του σακχαρώδη διαβήτη παραμένει αυξημένος κατά την εφηβεία και την ενηλικίωση¹⁸. Έτσι ενώ η παγκρεατεκτομή

μπορεί βραχυπρόθεσμα να ανακουφίσει την υπογλυκαιμία, εντούτοις η αξία της περιορίζεται σημαντικά από την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η παρατεταμένη συντηρητική αγωγή.

Εντατική συντηρητική αγωγή¹⁴

Περιλαμβάνει τη χορήγηση διαζοξίδης ή οκτρεοτίδης καθώς και συχνή χορήγηση τροφής, ιδίως κατά τη νύκτα. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη διαδερματική γαστροστομία, δια της οποίας χορηγείται τροφή ακόμη και όταν το νεογνό αρνείται να φάει. Μετά την παρέλευση αρκετών μηνών πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν ύφεση, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η αγωγή. Με τον τρόπο αυτόν αποφεύγεται η χειρουργική θνησιμότητα και αποτρέπεται η εγκατάσταση σακχαρώδους διαβήτη. Εντούτοις η φυσική ιστορία της νόσου δεν είναι γνωστή, καθόσον ελάχιστοι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά παρακολούθηθηκαν για αρκετά χρόνια.

Διαυλοι Κ και σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία ομάδα παθολογικών καταστάσεων που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, τα οποία οφείλονται στην ανεπαρκή έκκριση ή δράση της ινσουλίνης. Ο τύπος 1 οφείλεται σε αυτοάνοσο καταστροφή των β-κυττάρων, η δε ανεπάρκεια της ινσουλίνης είναι απόλυτη, και επιβάλλει την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Ο τύπος 2 είναι ενδεχόμενο να συνδέεται με διαταραχές αποπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης, καθόσον η κατάσταση οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης και αδυναμία δράσης στην περιφέρεια. Ο τύπος 2 συνοδεύεται συχνά από παχυσαρκία και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, που στο σύνολο συμβάλλουν κατά 75% σε όλες τις περιπτώσεις διαβήτη. Τέλος ο τύπος 3 της νόσου, ή MODY, αφορά περίπου 10% των περιπτώσεων τύπου 2. Είναι μονογονική κατάσταση με πέντε διαφορετικά υποψήφια γονίδια (συμπεριλαμβανομένου και του γονιδίου της γλυκοκινάσης) τα οποία προκαλούν τη νόσο, η οποία κληρονομείται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα με υψηλή διεισδυτικότητα. Σε μελέτες πληθυσμού διαβητικού τύπου 2, βρέθηκε ότι υπάρχουν γενετικές διαταραχές του γονιδίου SUR1 εντούτοις οι πολυμορφισμοί του γονιδίου φαίνεται ότι έχουν μικρή λειτουργική επίδραση στους διαύλους ΚΑΤΡ και περιγράφονται με την ίδια συ-

χνότητα και σε μη διαβητικά άτομα. Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Kir 6.2 παίζουν ρόλο στην πολυγενετική βάση του ΣΔ-2²².

Οι παραπάνω πληροφορίες θεωρούνται εισέτι ανεπαρκείς προκειμένου να τεκμηριώσουν το πιθανό παθογενετικό ρόλο των διαύλων KATP στην πολυπαραγοντική νόσο του ΣΔ, υπάρχει όμως η ελπίδα ότι στο μέλλον θα υπάρξουν περισσότερα στοιχεία που θα επιτρέπουν την πρόληψη και την καλύτερη φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Summary

Harsoulis F. Potassium channels, sulfonylurea receptors and control of insulin release *Hellen Diabetol Chron 2000; 1: 7-14.*

Neonatal persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycemia and diabetes mellitus are diametrically opposed conditions: unregulated insulin secretion versus insulin insufficiency. Recent studies of the first condition have revealed common pathways of cellular dysfunction relevant to our understanding of diabetes. Research has been concentrated on the genetics of these diseases and the cellular and molecular biology of a potassium channel, known to play a major role in the «glucose sensing apparatus» of the β -cell, ATP-sensitive K^+ (KATP) channel. This protein complex is composed partly of a K^+ channel and of a protein, that has a high affinity for sulfonylurea compounds. We describe the gene mutations of KATP channels that give rise to insulin hypersecretion and that may also predispose to the onset of type 2 diabetes. In the future, the better understanding of pancreatic β -cell physiology, might result in the development of novel drugs for the treatment of both hyperinsulinism and non-insulin dependent diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Ashcroft FM. Recent advances in our understanding of sulphonylurea receptors and ATP. Sensitive K-channels in pancreatic B-cells. The Diabetes Annual. Marshall SM, Home PD, Rizza RA (eds). Elsevier Science BW, 1998; 1-17.
2. Ashcroft SJH, Ashcroft FM. The sulfonylurea receptor. Mini review. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1992; 1175: 45-59.

3. Aguilar-Bryan L, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulphonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423-26.
4. Aguilar-Bryan L, Bryan J. ATP-sensitive potassium channels, sulphonylurea receptors and persistent Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes Reviews*, 1996; 4: 336-46.
5. Statin LS. New mechanisms for sulfonylurea control of insulin secretion. *Endocrine* 1996; 4: 191-8.
6. Tian YM, Johnson G, Ashcroft SJH. Sulphonylureas enhance exocytosis from pancreatic beta-cells by a mechanism that does not involve direct activation of protein kinase C. *Diabetes* 1998; 47: 1722-26.
7. Heron L, et al. Human alpha-endosulfine, a possible regulator of sulphonylurea-sensitive K-ATP channel: molecular cloning, expression and biological properties. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 8387-8391.
8. Glaser B, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *New Engl J Med* 1998; 338: 226-230.
9. Thomas PM, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426-29.
10. Stanley CA, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *New Engl J Med* 1998; 338: 1352-57.
11. Dunne MJ, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulphonylurea receptor. *New Engl J Med* 1997; 336: 703-6.
12. Dunne MJ, et al. Potassium channels, sulphonylurea receptors and control of insulin release. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 146-52.
13. Thornton PS, et al. Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998; 132: 9-14.
14. Glaser B, Landau H, Permutt AM. Neonatal Hyperinsulinism. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 55-61.
15. Permutt A, Nestorowitz A, Glaser B. Familial hyperinsulinism: an inherited disorder of spontaneous hypoglycemia in neonates and infants. *Diabetes Reviews* 1996; 4: 347-55.
16. Dubois J, et al. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 512-6.
17. Shilyansky J, Fisher S, Cutz E, et al. Is 95% pancreatectomy the procedure for hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate? *J Pediatr Surg* 1997; 32: 342-46.
18. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: incidence of diabetes mellitus and persistent β -cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 386-92.
19. Inoue H, et al. Sequence variants in the sulfonylurea re-

- ceptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. *Diabetes* 1996; 45: 825-31.
20. *Hani E. et al.* Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians. *Diabetes* 1997; 46: 688-94.
21. *Hansen T. et al.* Decreased tolbutamide-stimulated insulin secretion in healthy subjects with sequence variants in the high-affinity sulfonylurea receptor gene. *Diabetes* 1998; 47: 598-605.
22. *Hem E. et al.* Missence mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (Kir 6.2/Bir); a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998; 41: 1511-16.