



ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΙΣΜΟΣ

1. Τι είναι ο Συγγενής Υπερινσουλινισμός ;

Ο Συγγενής Υπερινσουλινισμός (ΣΥ) χαρακτηρίζεται από αναίτια και αρρύθμιστη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Το πάγκρεας, το οποίο είναι υπεύθυνο για την έκκριση της ινσουλίνης, δεν αντιλαμβάνεται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και υπερπαράγει ινσουλίνη ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία. Με τον όρο υπογλυκαιμία εννοούμε τα επίπεδα γλυκόζης $< 60 \text{ mg/dl}$.

2. Πόσο συχνός είναι ο ΣΥ και πώς διαγιγνώσκεται;

Ο ΣΥ είναι η πιο συχνή αιτία σοβαρής και επίμονης υπογλυκαιμίας σε νεογνά και παιδιά. Στις περισσότερες χώρες η συχνότητά του κυμαίνεται από 1/25.000 έως 1/50.000 γεννήσεις. Περίπου το 60% των παιδιών με ΣΥ εμφανίζει υπογλυκαιμία τον πρώτο μήνα ζωής, το 30% θα διαγνωστεί αργότερα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ το υπόλοιπο 10% θα διαγνωστεί αργότερα.

3. Ποιος είναι ο ρόλος της ινσουλίνης;

Ο βασικός ρόλος της ινσουλίνης είναι να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Φυσιολογικά τα β-κύτταρα απελευθερώνουν ινσουλίνη σε απόκριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Εάν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα αυξηθούν (όπως πχ μετά από ένα γεύμα) τότε εκκρίνεται πολύ ινσουλίνη ώστε ο οργανισμός να μπορέσει να χρησιμοποιήσει και να αποθηκεύσει τη γλυκόζη αυτή. Η ινσουλίνη βοηθά στη μετατροπή της γλυκόζης σε μία μορφή που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ενέργεια από το σώμα μας. Η επιπλέον γλυκόζη αποθηκεύεται με τη μορφή γλυκογόνου στους μυς και το συκώτι, έτσι ώστε να είναι άμεσα διαθέσιμη για να μετατραπεί ξανά σε γλυκόζη, όταν η γλυκόζη δεν είναι διαθέσιμη. Επιπλέον, η ινσουλίνη εμποδίζει τη μετατροπή της πρωτεΐνης σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση), όπως και τη μετατροπή του λίπους σε κετόνες (οξειδωση λιπαρών οξέων και κετογένεση), οι οποίες είναι προστατευτικοί μηχανισμοί αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας.

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά, τα β-κύτταρα παράγουν περισσότερη ινσουλίνη, έτσι ώστε να επιτρέψουν στη γλυκόζη να απορροφηθεί από την κυκλοφορία στα κύτταρα του σώματος. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά, τα β-κύτταρα παράγουν μικρότερη ποσότητα ινσουλίνης ή και διακόπτουν τελείως την παραγωγή.

4. Ποια είναι τα συμπτώματα του ΣΥ;

Καθώς ο ΣΥ είναι μια συγγενής κατάσταση (δηλαδή υπάρχει ήδη από τη γέννηση), η εμφάνιση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας συνήθως ξεκινά ήδη από τις πρώτες μέρες ζωής, αν και κάποιες φορές τα συμπτώματα μπορεί να ξεκινήσουν και αργότερα κατά τη βρεφική ζωή. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν την ευερεθιστότητα, την έντονη πείνα, τον λήθαργο, την ατονία, την υπνηλία, τον τρόμο, την ταχυκαρδία και τις δυσκολίες σίτισης. Η υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει και σε σπασμούς. Αν η υπογλυκαιμία δεν διορθωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια συνείδησης και πιθανή εγκεφαλική βλάβη.



ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΙΣΜΟΣ

5. Ποια είναι η αιτία του Συγγενή Υπερίνσουλινισμού;

Ο ΣΥ οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις που οδηγούν σε αναίτια και υπερβολική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Το ακριβές γονιδιακό αίτιο ταυτοποιείται σε 50% των περιπτώσεων και αποδίδεται σε μεταλλάξεις σε κάποιο από τα γονίδια ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HK1, HNF1A, HNF4A, SLC16A1, UCP2, PGM1. Τα δύο πρώτα κωδικοποιούν τις υποομάδες SUR1 και K_{ir}6.2 του διαύλου K_{ATP}, ο οποίος είναι μια σημαντική δομή στην επιφάνεια του β-κυττάρου που επιτρέπει την έκκριση της ινσουλίνης. Σε αυτά τα δύο γονίδια οφείλονται το 45% και 5%, αντίστοιχα, των περιπτώσεων ΣΥ με ταυτοποιημένο γονιδιακό αίτιο.

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών μπορούν να κληρονομηθούν με

1. Τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
2. Σε αυτές τις περιπτώσεις η πάθηση εκδηλώνεται μόνο όταν και τα δύο αντίγραφα του υπεύθυνου γονιδίου είναι μεταλλαγμένα, δηλαδή όταν το παιδί κληρονομεί ένα μεταλλαγμένο γονίδιο από τον καθένα από τους δύο γονείς του, οι οποίοι είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου. Ζευγάρια που έχουν ένα παιδί με κάποιο αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα ή γνωρίζουν ότι είναι και οι δύο φορείς μιας αυτοσωμικής υπολειπόμενης μετάλλαξης έχουν 25% πιθανότητα να μεταβιβάσουν και τα δύο φυσιολογικά αντίγραφα σε κάθε τους παιδί και 25% πιθανότητα να μεταβιβάσουν και τα δύο παθολογικά γονίδια. Υπάρχει ακόμη 50% πιθανότητα το παιδί να είναι κι αυτό φορέας, δηλαδή να έχει κληρονομήσει ένα φυσιολογικό κι ένα παθολογικό γονίδιο. Τα ποσοστά αυτά είναι τα ίδια για κάθε κύηση, ανεξάρτητα από κάθε προηγούμενη έκβαση.
3. Τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα
4. Σε αυτή την περίπτωση αρκεί ένα μόνο μεταλλαγμένο αντίγραφο του γονιδίου για να εκδηλωθεί η πάθηση. Αρκεί ένας μόνο γονέας να φέρει το παθολογικό γονίδιο κι αυτό στη συνέχεια έχει 50% πιθανότητα να μεταβιβαστεί στο παιδί, το οποίο και θα εμφανίσει την πάθηση. Και σε αυτή την περίπτωση το ποσοστό ισχύει για κάθε νέα σύλληψη
5. Νέα μετάλλαξη
6. Σε αυτή την περίπτωση κανένας από τους δύο γονείς δεν φέρει τη μετάλλαξη, αλλά αυτή δημιουργήθηκε για πρώτη φορά σε αυτή την σύλληψη. Επόμενα παιδιά του ζευγαριού δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν τη μετάλλαξη και άρα την πάθηση.

Πολλές φορές η προέλευση του μεταλλαγμένου γονιδίου, μητρική ή πατρική, μπορεί να είναι σημαντική για την πορεία και τον τύπο της πάθησης.

6. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ΣΥ;

Οι δύο κυριότεροι τύποι ΣΥ διαφοροποιούνται με βάση την έκταση της ιστολογικής βλάβης του παγκρέατος και είναι ο *διάχυτος* κι ο *εστιακός* τύπος. Ο διάχυτος τύπος επηρεάζει ολόκληρο το πάγκρεας, ενώ στον εστιακό η βλάβη είναι περιορισμένη σε ένα μόνο τμήμα του παγκρέατος. Το υπόλοιπο πάγκρεας είναι ανατομικά και λειτουργικά άθικτο. Ο εστιακός τύπος μπορεί να θεραπευτεί, αν γίνει ακριβής εντοπισμός της βλάβης και αφαιρεθεί πλήρως. Από την άλλη μεριά, ο διάχυτος τύπος απαιτεί αφαίρεση σχεδόν ολόκληρου του παγκρέατος αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία.



ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΙΣΜΟΣ

7. Πώς γίνεται η διάγνωση του ΣΥ;

Όταν υπάρχει υποψία ΣΥ, λόγω εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με λεπτομερείς εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να ληφθούν όταν τα επίπεδα σακχάρου του παιδιού είναι χαμηλά. Σε περίπτωση που τα επίπεδα δεν είναι επαρκώς χαμηλά, διενεργείται δοκιμασία νηστείας, με σκοπό να προκληθεί υπογλυκαιμία. Όταν τα επίπεδα σακχάρου είναι <50 mg/dl, στον ΣΥ δεν ανευρίσκονται κετόνες στα ούρα ή ελεύθερα λιπαρά οξέα, η ινσουλίνη είναι αυξημένη (ή αναίτια φυσιολογική αντί για μηδενική), ενώ διαπιστώνεται αύξηση των επιπέδων σακχάρου κατά περισσότερο από 30 mg/dl όταν χορηγηθεί γλυκαγόνη. Με την εργαστηριακή επιβεβαίωση του ΣΥ, γίνεται έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας με σκοπό τη διακοπή της παραγωγής ινσουλίνης. Ενώ αξιολογείται η ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία, στέλνονται δείγματα για γονιδιακό έλεγχο, ο οποίος θα αναδείξει το υπεύθυνο γονίδιο και θα καθορίσει αν το παιδί θα χρειαστεί σπινθηρογράφημα παγκρέατος (18-F-DOPA scan) για τον εντοπισμό της βλάβης (διάχυτη ή εστιακή). Το σπινθηρογράφημα δίνει μια πολύ λεπτομερή τρισδιάστατη εικόνα του σώματος μετά τη χορήγηση ενός ισότοπου που λέγεται 18-F-DOPA από το οποίο παίρνει και το όνομά του. Είναι μια καινούρια τεχνική που επιτρέπει την απεικόνιση ακόμη και πολύ μικρών εστιακών βλαβών.

8. Πώς αντιμετωπίζεται ο ΣΥ;

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ΣΥ είναι η διαζοξίδη, η οκτρεοτίδη και η γλυκαγόνη.

Η διαζοξίδη χορηγείται από το στόμα 2-3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση της κυμαίνεται από 5-20 mg/kg/ημέρα. Συνήθως, αν η δόση των 15 mg/kg/ημέρα δεν είναι αποτελεσματική, υψηλότερες δόσεις δεν θα βοηθήσουν. Η διαζοξίδη δρα στο δίαυλο K_{ATP} ώστε να παρεμποδίσει την έκκριση της ινσουλίνης και για αυτό είναι αναποτελεσματική σε μεταλλάξεις των γονιδίων που σχετίζονται με το δίαυλο K_{ATP} (δηλαδή τα γονίδια KCNJ11 και ABCC8). Παρενέργειες της διαζοξίδης είναι η κατακράτηση υγρών και η εμφάνιση έντονης τριχοφυΐας στα φρύδια, στο μέτωπο και τη ράχη (υπερτρίχωση). Κάποιες φορές είναι απαραίτητη η συγχρήγηση διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη για την αποφυγή των οίδημάτων από την κατακράτηση υγρών. Τακτικός καρδιολογικός έλεγχος για πιθανή επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας συνιστάται επίσης.

Η οκτρεοτίδη είναι κι αυτή ένα φάρμακο που αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης. Χορηγείται σε ενέσιμη μορφή. Στο εμπόριο υπάρχουν διαθέσιμα ανάλογα μακράς δράσης που επιτρέπουν μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ των δόσεων. Η οκτρεοτίδη είναι συχνά αρχικά πολύ αποτελεσματική, αλλά η αρχική αποτελεσματικότητά της φθίνει σταδιακά. Επίσης η αύξηση της δόσης δεν προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα, καθώς φαίνεται ότι όσο υψηλότερες οι δόσεις ($> 20-40$ mcg/kg/ημέρα), τόσο μικρότερη η αποτελεσματικότητα. Παρενέργειες της οκτρεοτίδης είναι η μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές σίτισης. Μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία λίθων στη χοληδόχο κύστη και -σπάνια- μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό και χαμηλό ανάστημα. Όπως και σε όλες τις ενέσιμες θεραπείες, υπάρχει ο κίνδυνος τοπικού πόνου, μόλυνσης ή εκχύμωσης. Επιπλέον, η οκτρεοτίδη δεν συστήνεται σε νεογνά που διατρέχουν κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.

Η γλυκαγόνη διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Μπορεί να χορηγηθεί ως υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση σε επείγουσες περιπτώσεις βαριάς υπογλυκαιμίας στο σπίτι ή στο νοσοκομείο ως συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση.



ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΙΣΜΟΣ

Τα παιδιά με ΣΥ παρουσιάζουν συχνά σιτιστικά προβλήματα, τα οποία αφορούν ειδικότερα τη μετακίνηση της τροφής κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα και την εμφάνιση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με φαρμακευτική αγωγή, αν και κάποιες φορές μπορεί να απαιτηθεί η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα για την παροχή συνεχούς σίτισης. Όταν ο ρινογαστρικός σωλήνας παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να απαιτηθεί γαστροστομία. Παρά την παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας, είναι σημαντική η διατήρηση και της σίτισης από το στόμα, ώστε να αποφευχθούν οι μακροπρόθεσμες σιτιστικές διαταραχές.

Όταν η φαρμακευτική αγωγή δεν αρκεί για την αποφυγή των υπογλυκαιμιών, η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Αν έχει τεθεί διάγνωση εστιακής βλάβης, μετά τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος, η πάσχουσα περιοχή του παγκρέατος μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά υπό γενική αναισθησία. Η χειρουργική θεραπεία προσφέρει ίαση στο 96,9% των περιπτώσεων με εστιακή βλάβη. Η χειρουργική αφαίρεση όλου ή του μεγαλύτερου τμήματος του παγκρέατος σε περιπτώσεις της διάχυτης μορφής ΣΥ μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική μόνο σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή παγκρεατική ανεπάρκεια (δηλαδή η ανεπάρκεια ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας με σκοπό τη διευκόλυνση της διάσπασης των τροφών και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών). Περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία ακόμη και μετά το χειρουργείο για αντιμετώπιση διάχυτης νόσου, ωστόσο η υπογλυκαιμία είναι ηπιότερη και ανταποκρίνεται καλύτερα στη φαρμακευτική αγωγή.

Αν και οι γενετικές μορφές του ΣΥ παραμένουν εφ' όρου ζωής, κάποιες αντιμετωπίζονται πιο εύκολα καθώς το παιδί μεγαλώνει. Αυτόματη υποχώρηση του ΣΥ μετά από μία περίοδο φαρμακευτικής θεραπείας έχει περιγραφεί σε κάποιους ασθενείς με καλά καθορισμένες γονιδιακές βλάβες. Ειδικότερα, κάποιοι ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια ABCC8/KCNJ11 και περισσότεροι με μεταλλάξεις στο γονίδιο HNF4A έχουν παρουσιάσει αυτόματη υποχώρηση της νόσου. Οι αιτίες της αυτόματης υποχώρησης της νόσου παραμένουν αδιευκρίνιστες και ίσως επηρεάζονται από άλλους, ακόμη άγνωστους, γενετικούς παράγοντες.

9. Ποιες είναι οι συνέπειες του μη ελεγχόμενου ΣΥ;

Ο ΣΥ προκαλεί μια ιδιαίτερα βλαπτική μορφή υπογλυκαιμίας, καθώς στερεί από τον εγκέφαλο όλα τα απαραίτητα καύσιμα, από τα οποία εξαρτάται, δηλαδή τη γλυκόζη πρωτίστως, αλλά και τις κετόνες και το γαλακτικό οξύ. Η έλλειψη αυτών των καυσίμων μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς και κώμα και εάν είναι παρατεταμένη, σε εγκεφαλική βλάβη. Σε όλα τα παιδιά, η εμφάνιση μαθησιακών δυσκολιών δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί και εξαρτάται όχι μόνο από τη συχνότητα, αλλά κι από τη διάρκεια των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Εκτός από τις μαθησιακές δυσκολίες, η υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει και σημαντικότερα νευρολογικά προβλήματα όπως κακό συντονισμό κινήσεων, γνωσιακή καθυστέρηση, σπασμούς, εγκεφαλική παράλυση ή ακόμη και στραβισμό, νυσταγμό (ακούσιες κινήσεις του οφθαλμού) ή και τύφλωση.

Με την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας και την επιθετική πρόληψη της υπογλυκαιμίας, η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να αποφευχθεί. Είναι ωστόσο κάτι που μπορεί να συμβεί όταν η νόσος δε διαγνωστεί έγκαιρα ή αν η θεραπεία είναι αναποτελεσματική.