



11.10.2002

# CHI 2018 Athens– Israeli Experience use of pumps and glucose sensors and some new thoughts



David Zangen MD,  
Division of Pediatric Endocrinology  
Hadassah Hebrew University Medical Center  
Jerusalem Israel

Zangen DH<sup>1</sup>, Gillis D<sup>1</sup>, Glaser B<sup>2</sup>, and Landau H<sup>1,3</sup> Kineret Mazor-Aronovitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Endocrinology and the <sup>2</sup>Adult Endocrine Service Hadassah University Hospital, Jerusalem and

<sup>1,3</sup>Pediatric Endocrinology Tel Hashomer University Hospital Tel Aviv Israel.



# K.M.

- 38 weeks, B.W. 5040 – LGA.
- Apgar score – 1' – 5, 5' – 9.
- 15' – Generalized convulsions, bradycardia.
- Initial laboratory tests: Glucose 1.2- 1.7 mmol/l, CBC, Na, K, Urea and blood gases – Nl.
- Transferred to NICU on I.V. glucose replacement.

## K.M. (II)

### Family History:

- Parents are first cousins.
- Brother died from CHD, another brother died from birth asphyxia. 5 normal siblings.

# K.M. - 4.5 days



# K.M. - Laboratory Evaluation

- Insulin Secretion:           Glucose - 2.7mmol/l (3.4-6.2).  
  Insulin - 692pmol/l ( <110).
  
- Insulin Action:                Glucose - 2.7 mmol/l.  
  Acetoacetate - 26 $\mu$ mol/l (20-80).  
  FFA - 189 $\mu$ eq/l (350-550).
  
- Glucose infusion Rate - 17- 22 mg/Kg/min.
  
- Abdominal U/S: Homogenous liver and pancreas, sizes within normal limits. No suspected mass in both organs.

# K.M. – Therapy

## prevent HYPOGLYCEMIA

- Increasing amounts of I.V. Glucose ( $>17\text{mg/Kg/Min}$ ).
- P.Z. Diazoxide ( 10 – 20 mg/Kg/d).
- 11 days – S.C. Octreotide ( 10 – 20 mcg/ Kg/ d).
- I.V. Glucagon – 3-5 mcg/Kg/h.
- Hyperalimentation followed by NG feedings, Cornstarch
- FAILURE: Recurrent hypoglycemia, GI symptoms,  
Recurrent severe infections.
- Near total **PANCREATECTOMY**. (Gastrostomy)

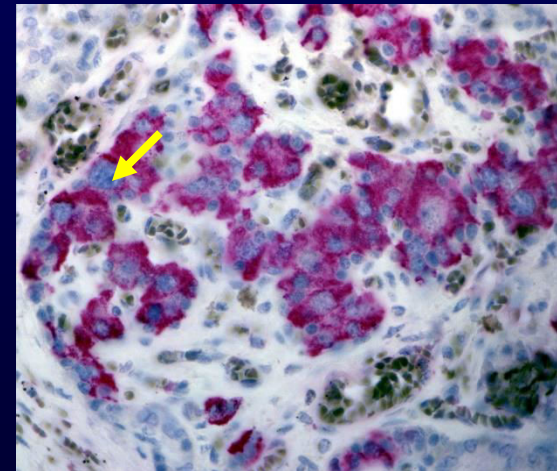
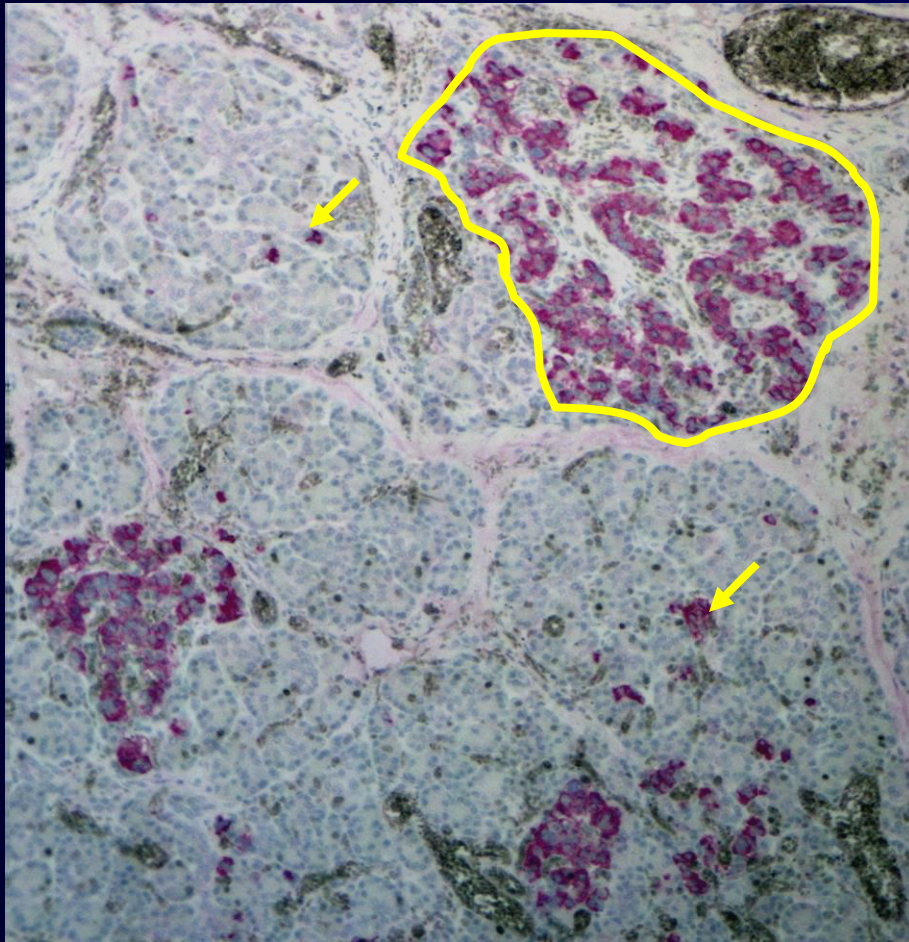
# K.M. - 4.5 months - s/p Px





# K.M. - Histopathology

Ductuloinsular complexes and giant  $\beta$  cell nuclei



# K.M. - 4.5 years

- No hypoglycemia.
- No gastrostomy.
- No other medical treatment.
- HbA1C - 5%.



# Long term neurodevelopmental outcome of conservatively treated CHI

- 14-44% of patients treated surgically have neuro-developmental delay
- 21 Ashkenazi CHI patients
- 12 homozygous and 9 heterozygous (focal?)
- 3 years in full “remission”
- Age 8-23 years
- Telephone and written interviews, siblings were the controls

# Long term neurodevelopmental outcome of conservatively treated CHI

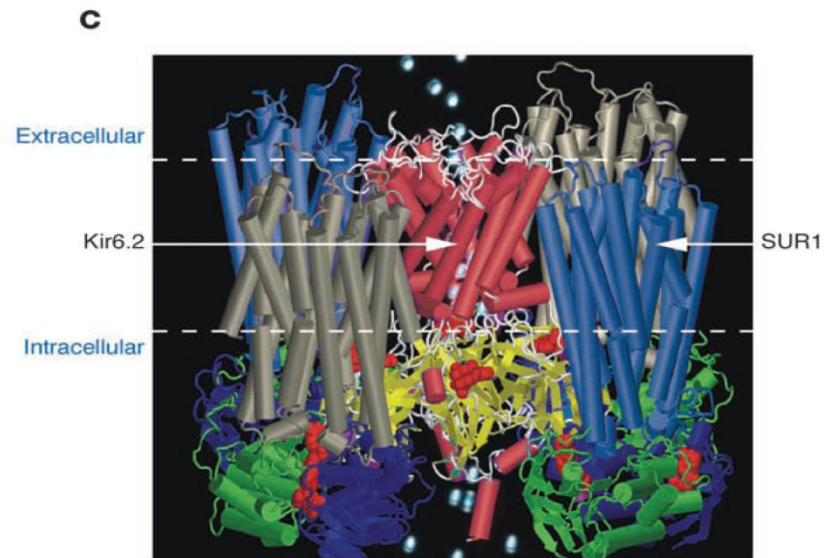
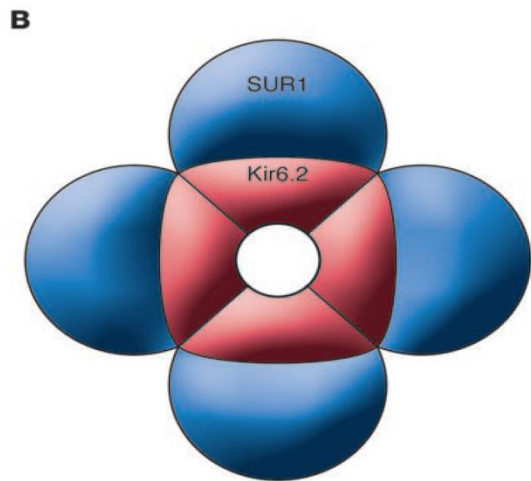
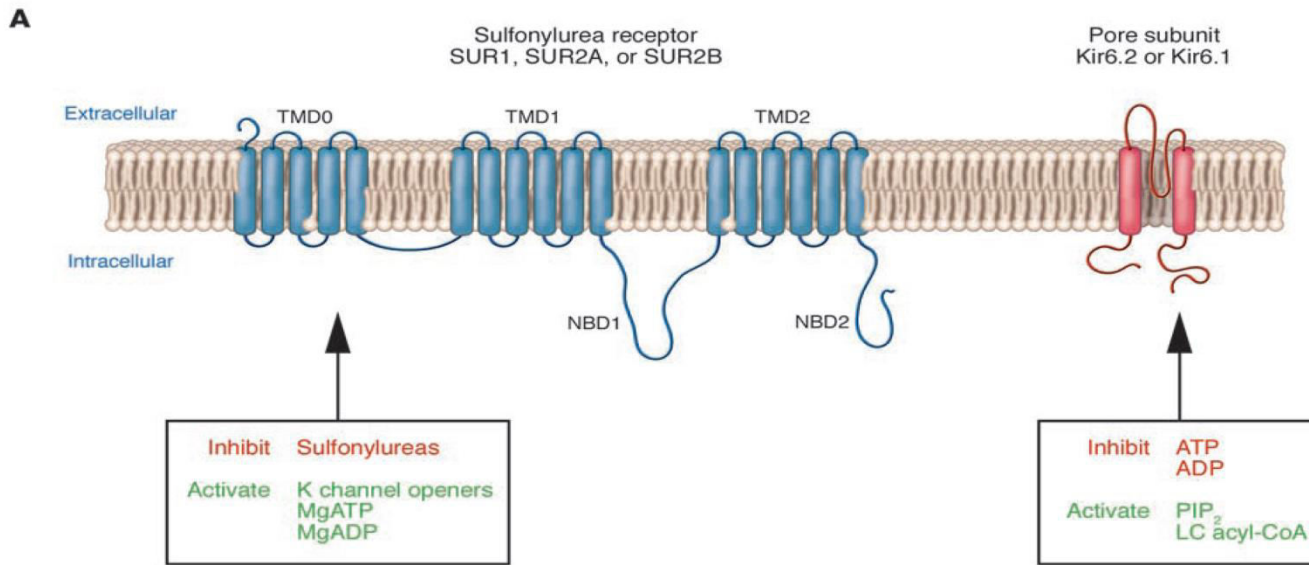
- Infancy/Early childhood:
  - 4 - post neonatal seizures – remitted
  - 4 – hypotonia (19%)
  - 8 – fine motor problems (38%)
  - 7 – gross motor problems – (clumsiness) (33%)
  - 3 – speech problems (14%)
  - 1 – mild cerebral palsy

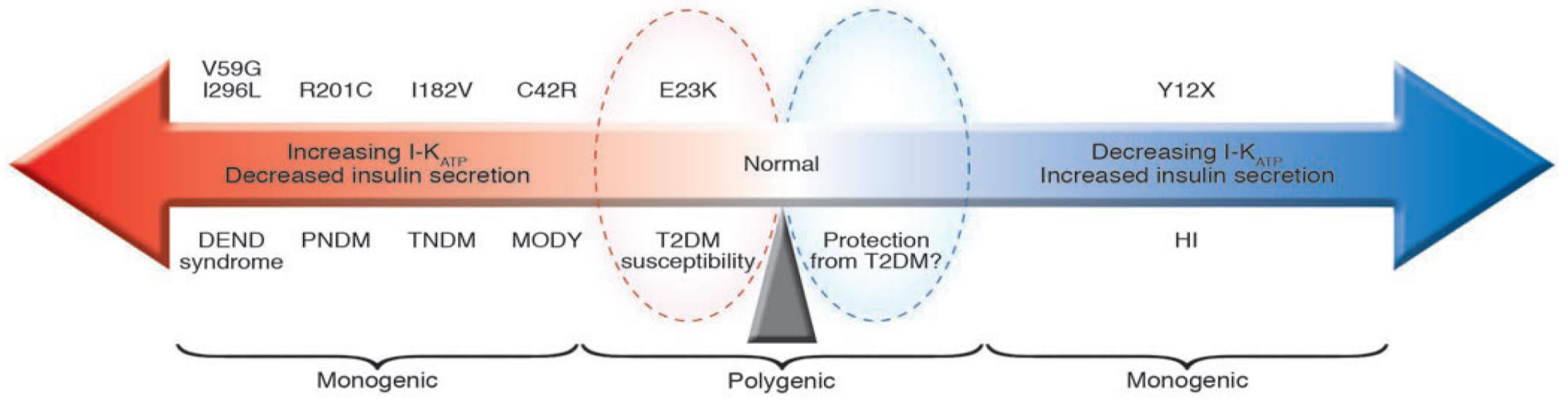


# **Long term neurodevelopmental outcome of conservatively treated CHI**

- **The vast majority of these problems resolved at 4-5 years**
- **None had mental retardation**
- **All enrolled in regular education classes**
- **6/21 had mild learning problems compared to 2/21 in the controls**

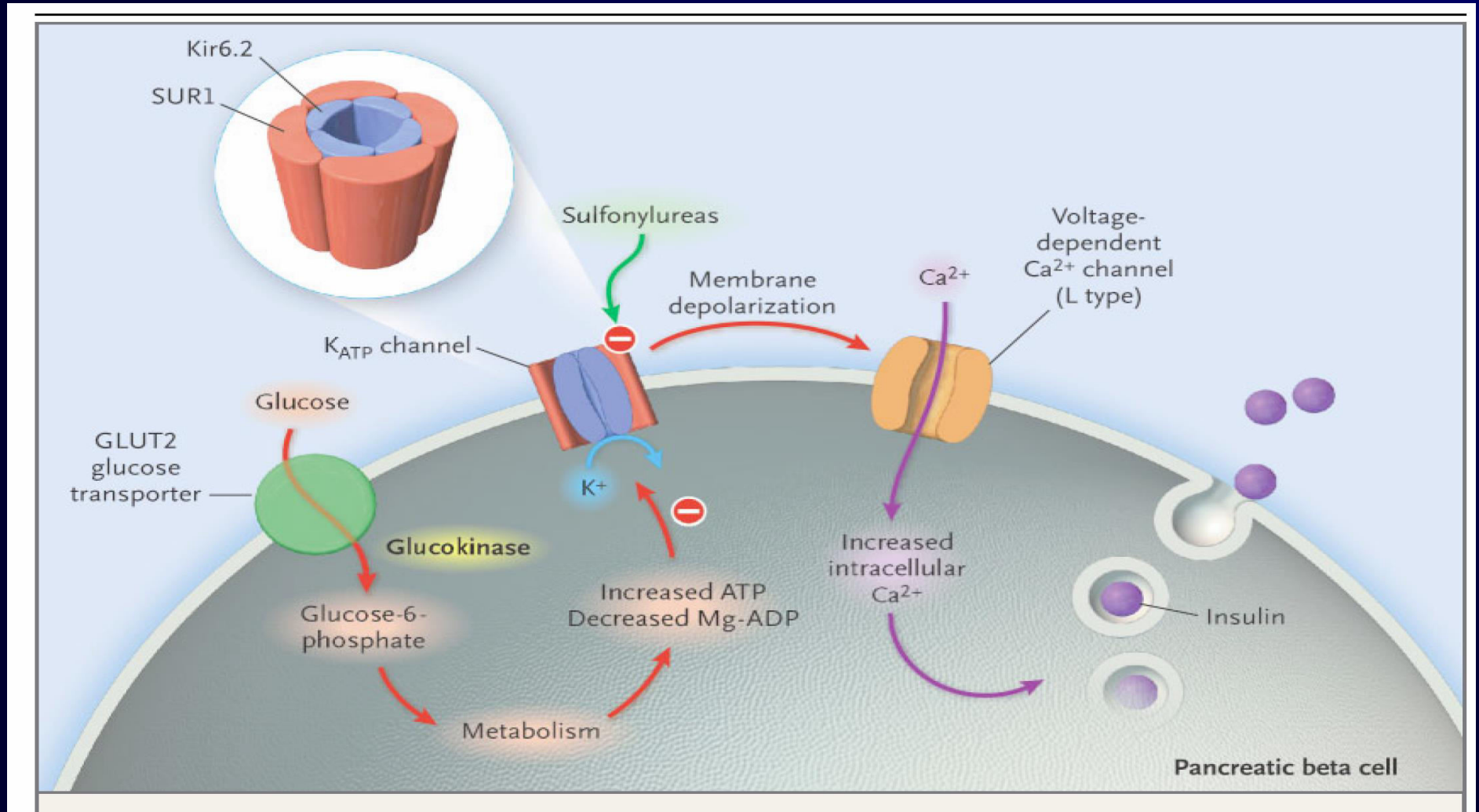




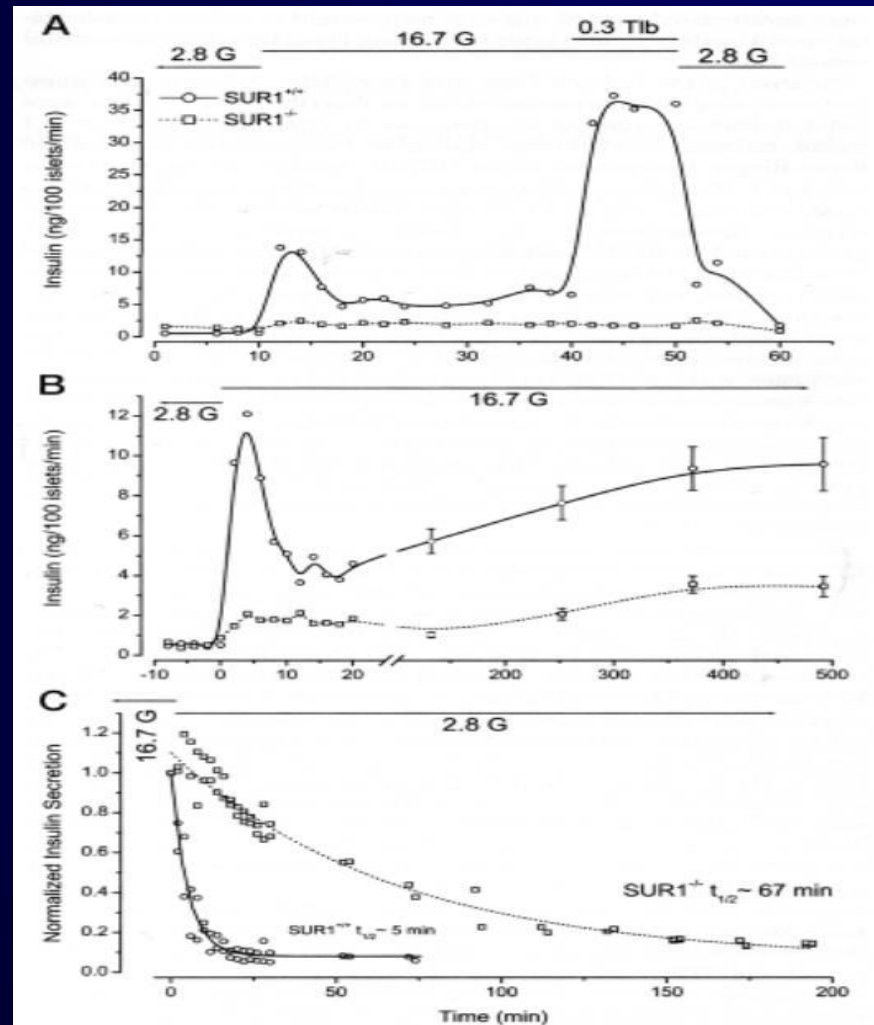




# Signal transduction in the $\beta$ cell



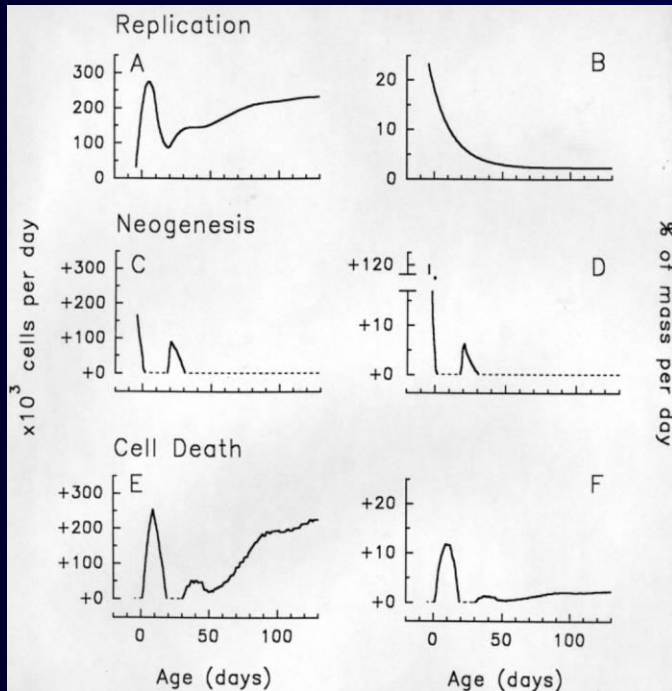
# Alternative Insulin Secretion Pathways



SUR-1 knockout mice

Seghers V. et al JBC 9270-9,2000

# The neonatal $\beta$ cell- Neogenesis Replication and Apoptosis



Bonner-weir, Diabetes 44:249-55,1995

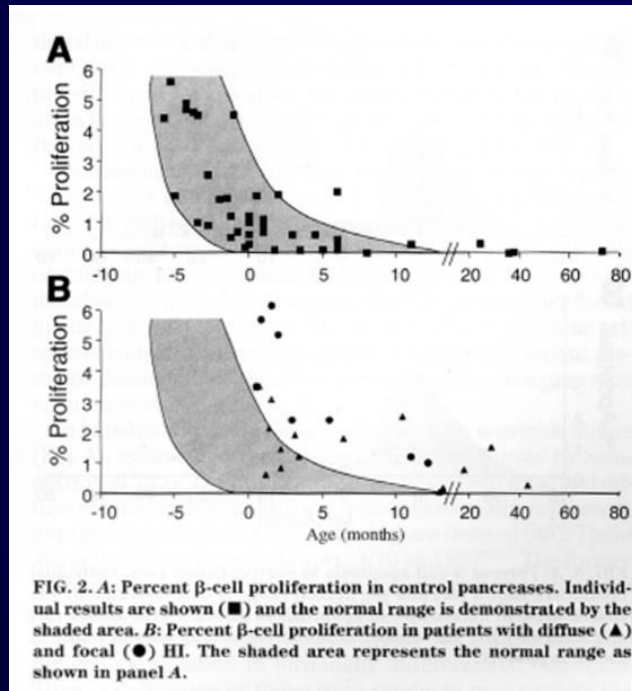


FIG. 2. A: Percent  $\beta$ -cell proliferation in control pancreases. Individual results are shown (■) and the normal range is demonstrated by the shaded area. B: Percent  $\beta$ -cell proliferation in patients with diffuse (▲) and focal (●) HI. The shaded area represents the normal range as shown in panel A.

Glaser, Diabetes 49:1325-33,2000

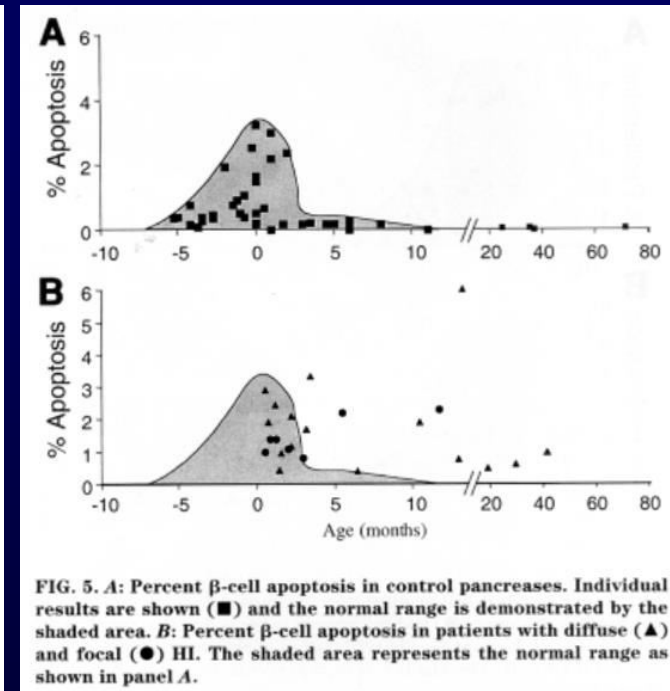


FIG. 5. A: Percent  $\beta$ -cell apoptosis in control pancreases. Individual results are shown (■) and the normal range is demonstrated by the shaded area. B: Percent  $\beta$ -cell apoptosis in patients with diffuse (▲) and focal (●) HI. The shaded area represents the normal range as shown in panel A.

Rahier, Modern Pathology 11:444-9,1998

# Aim

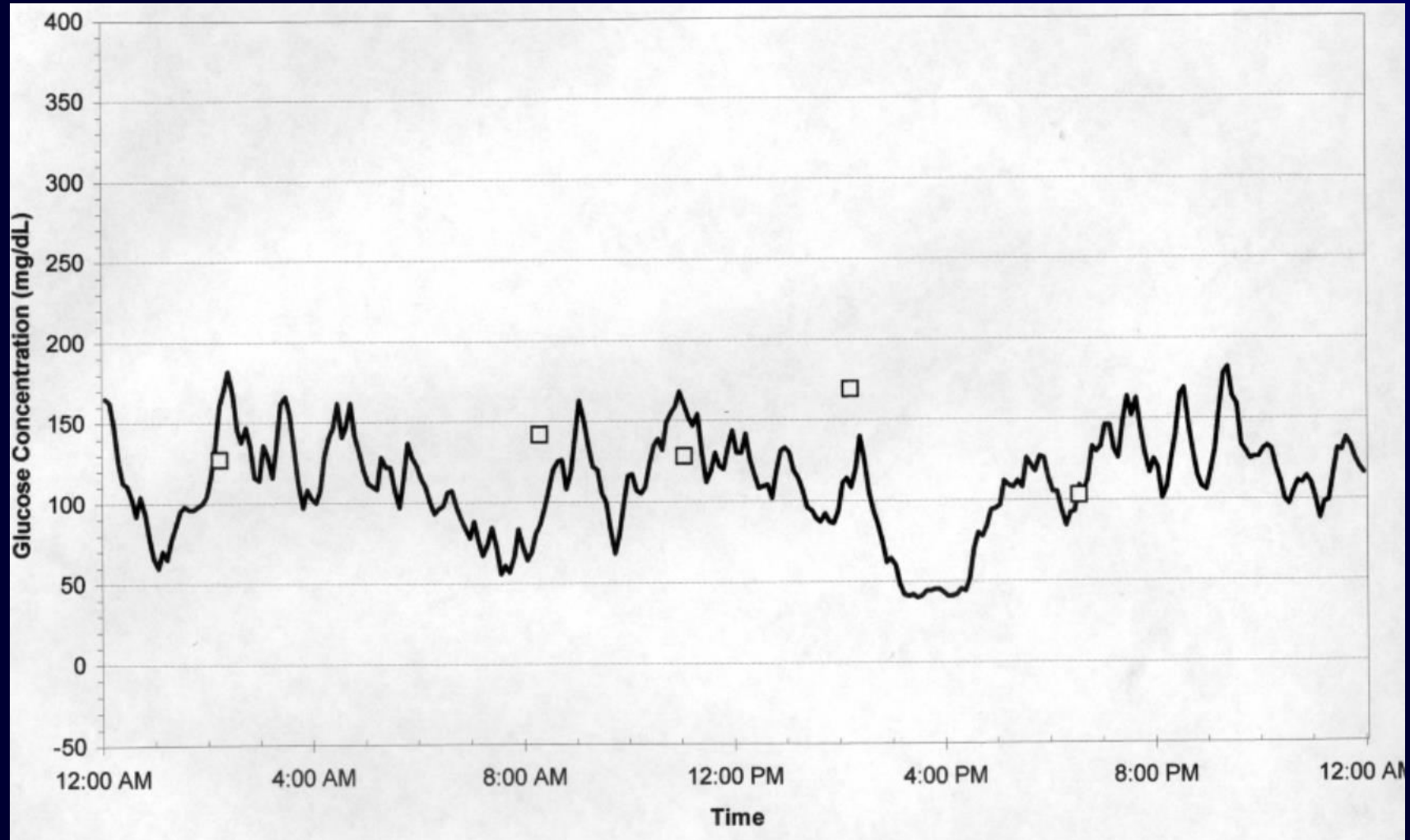
To study the use of continuous subcutaneous glucose monitoring system (CSGMS) in adjusting or changing treatment modality in PHHI patients.



# Patients and Protocol

- 8 PHHI patients, 5 males, 3 females.
- Age: 6 weeks – 3 years.
- Insulin > 200pmol/L while BG lower than 40mg%.
- CSGMS connected for 3 consecutive days.
- 4-6 glucometer readings daily.
- Registry of feeding, medications and special activities.

# BM- Hypoglycemic episodes not registered by glucometer

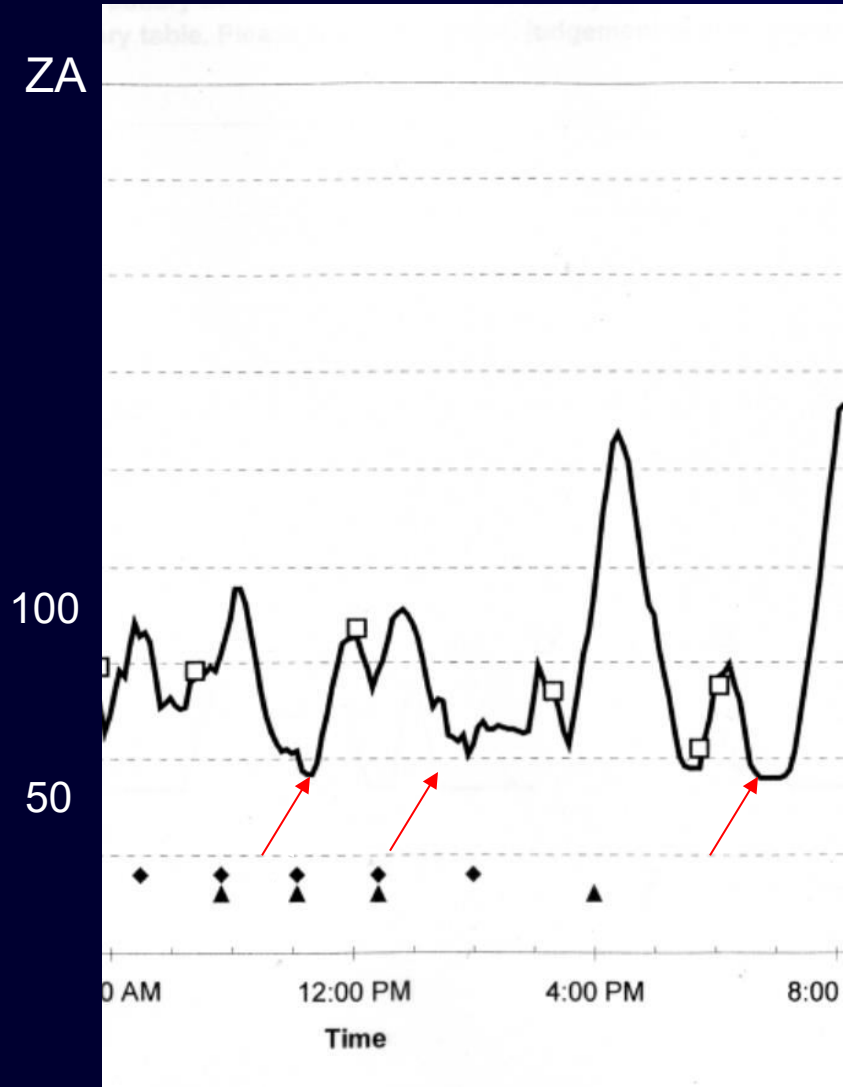


# Hypoglycemic episodes not registered by glucometer testing

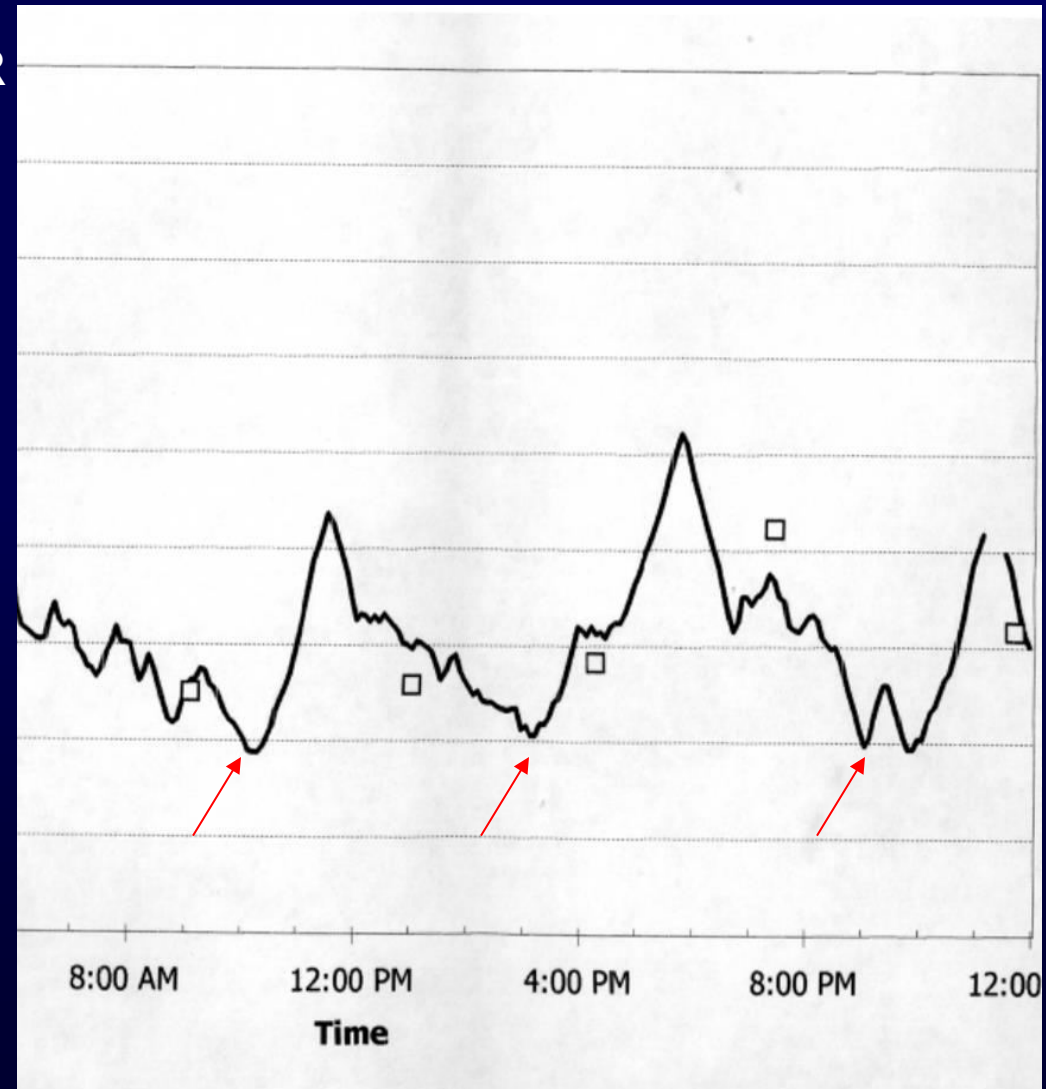
- In 16 monitoring days the CSGMS enabled detection of an average of  $2.88 \pm 0.69$  asymptomatic hypoglycemic episodes not registered by glucometer testing.
- The average length of these episodes was  $27.34 \pm 17.35$  minutes.

# Pre Octreotide Hypoglycemia

ZA



NR





# הדקה בריאות

**עוד סיבה לאוטיזם**  
מחקר ישראלי מצא ששיבושים בלידה עלולים להגדיל את הסיכון שהילוד ילקה באוטיזם

17

**זרעי פשתן – מזון הפלא החדש?**

הדגן שידוע במגלותו הבריאותית כבר אלפי שנים זוכה לתחייה בקרב תזונאים, צרכנים ושפים



18

**מיטה חולה**

מיטות השינוף, שהפכו ללחיצו חם, מתימרות לא להיזק לעור. האמת היא שכן מוקות יותר מחטיבט

20

**מלחמת השחרור**

10%-17% מתגשים סובלות מכיוניז לא רצוני של שרירי רצפת האגן, שמונע מרובן לקיים יחסים מין. איך מתרמים את הבעיה?



22



כריתת הלבלב נוחת לחיטוק ללקוח כסוכרת. קביר זוירי, צילום: אלעד נרטרון

## שלמה ובריאה

אפשר לדפא הפרשת יתר של אינסולין גם בלי לכרות את הלבלב • עביר זוידו, למשל, סבלה מלידתה מהבעיה, שעלולה לגרום לפגיעה מוחית ואף למוות • היא אושפזה במרכז הרפואי הדסה, קמפוס הר הצופים, הראשון וכנראה היחיד בעולם שמתפל במחלה בלי לכרות את האיבר האחראי לה • ד"ר דוד צנגן, שמתפל בילדה, אומר שהיא בדרך להחלמה מלאה

מבצעים של הסר סוכר, רמת האינסולין אצל עביר היתה גבוהה. למבצעים כאלה, מסביר ר"ר צנגן, כשהגוף לא יכול לאזן את רמת האינסולין, יש כמה פתרונות רפואיים שמטרתם למנוע את הידרות הסוכר, כגון תרופות המעכבות את שחרור האינסולין, או האכלה תמשכת, המתבצעת על ידי הדרת צונוני לניבוב למשך הלילה. מי שיל נוסף הוא התבשרת המזון ברוב סוכרים המסנים ברוב באיטיות וגורמים לגוף להחשיק לסוכר באופן קבוע.

אך הטיפול הרווח הוא כריתת הלבלב, האיבר שבו טורבו האינסולין, במסרה להיפטר מתארים הלא תקינים שגורמים להפרשת הרתר של האינסולין. לכריתה טורבו כטיפול טוב שמנוע מהיילוד נותן מוח, אבל מצד שני, כריתת הלבלב גורמת לחיטוק ללקוח כסוכרת", מסביר ר"ר צנגן.

כשעביר הרתר בן חדש תתייצב רופאה עם ר"ר צנגן, שטיפאטו בהרסה הוא המרכז הראשון וכנראה היחיד בעולם, שמפיק את הנישה הנדרשת כטיפול בהרסה אינסולניום. ר"ר צנגן המ לייז על טיפול משולב – מתן הויקית מספר פעמים ביום תרופות החרדת צינור הוגה הטיפול לא פויר את הפעיה במלואה והרופאה של עביר המלי צו לחדיר על כריתת הלבלב.

בשלב הזה, מספר ר"ר צנגן, "העבירה תיניקת הרתר וה הצופים, כי על מסך הניסיון הרב שצברנו, ידעתי שניתן להתגבר על הבעיה גם ללא כריתה". עביר בן החדש קיבלה מיד טיפול מהיר ואגרסיבי. "הרופאת סיכלה החולפו כטיפול במ שאבת תת עורית", אומר ר"ר צנגן, שהרופאת לרמה את התרופה באופן רציף והמשכי, מה ששמר על רמת סוכר קבועה.

בנוסף, השימשו כמכשיר דרש המחווד מוחת ליעד ובוודי כל חשך רימת את רמת הסוכר במשך 72 שעות רצופה. הרופאות היו משביעות

בן כיום השני לחייה של עביר זוידו, בת שנתיים וחשפה ורשיים, גילו הרופאים כרית החולים כצפון הארץ שבו נולדה שרא סובלת מירידות משמעותיות ברמת הסוכר ברוב שבוע למשך כשנתיים סים ובדורות צונוני גננו ולחלופין באמריקה המשקל הגבנה שבו נולדה – יותר מ 4 ק"ג – עורר את תשומת ליבם של הרופאים, כי ידוע שלנשים הרות שחולות כסוכרת נולדים מ"י נישות גדולים, ולעיתים הם גם סובלים ומנחת מרפת סוכר נמוכה כרומם. אך לזכרי אמה של עביר, רמת הסוכר ברמה היתה תקינה לאורך כל הדרתו.

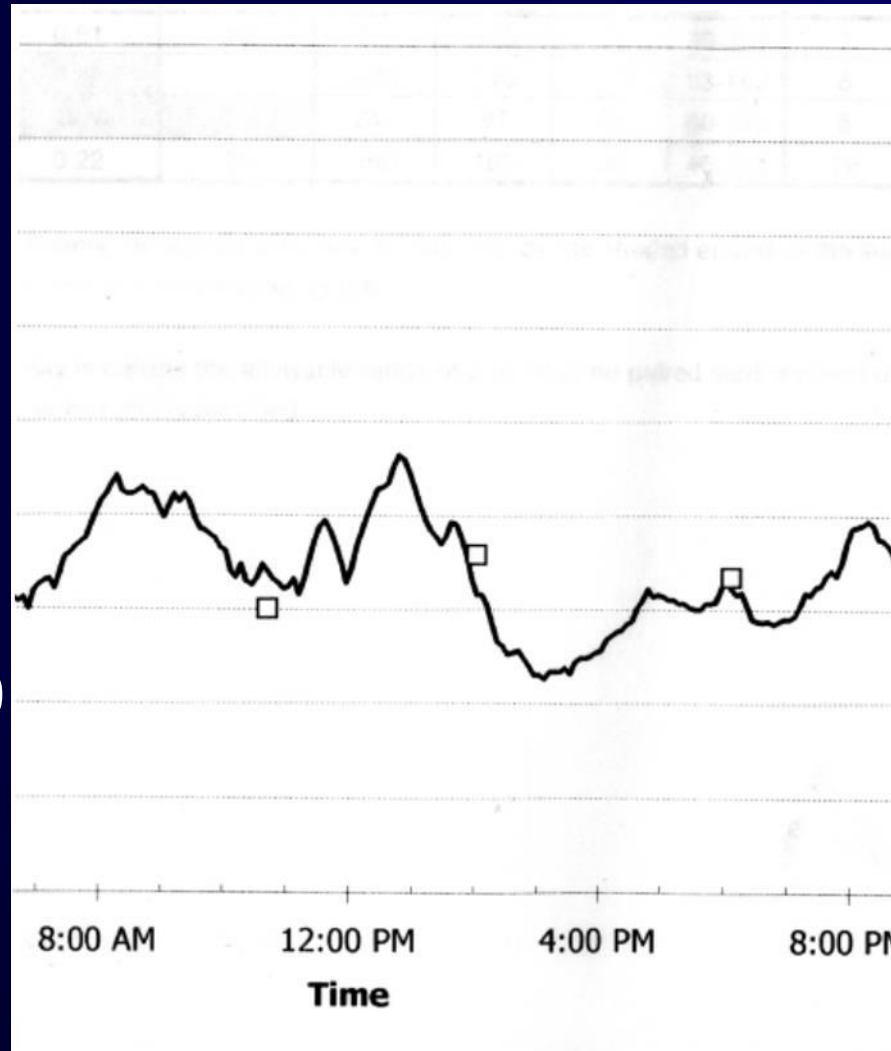
כברירת דם שנעשה לתינוטת התגלו רמת סוכר נמוכה במיוחד – שהגיעו עד ל 30 מ"ג ליגרת אדום, לעומת הרמה שהיא מעל 50 – שע לוחל לברום לפגיעה מוחית במלי התיבה ולמות. הרופאים חיברו מלי לוודי של עביר ערוי לניקוי זה והעלה בדרגה את המסירות. הטיפול היה יעיל רק כריתה כסוכרת – והיא המשכה לטבול מתח"מ מדויקת, אם כי כריתת פוחתה.

כברירת זה, אומר ר"ר צנגן, רופא לריום כביר ומנהל המרפאה האנדוקרינית במרכז הרפואי הדסה וה הצופים, והרופאים חשיו שעביר לוקה במרפ אינסולניום – הפרשת יתר של אינסולין, מחלה שבה לויקים בעיקר יודיים ממוצא אשכנזי וערבים. אצל ילדיהם המחלה חו מתאפיינת בכך שהפרשת הרתר של האינסולין מתרחשת באופן מלתי צפוי וכלי קשר למוח. כשאדם בריא אוכל, נעלה רמת האינסולין בקווי ובמות הסוכר העורית נקלחת ברמות הגבוהה שהיית חושפת שרמת האינסולין יורדת, כפי ששרירי בני האחרות שאינם מאגרים מוחים לרם אינסולין, וכך מתאזנת רמת הסוכר. כמילים אחרות, אספקת הסוכר למוח מדי זה וקבועה.

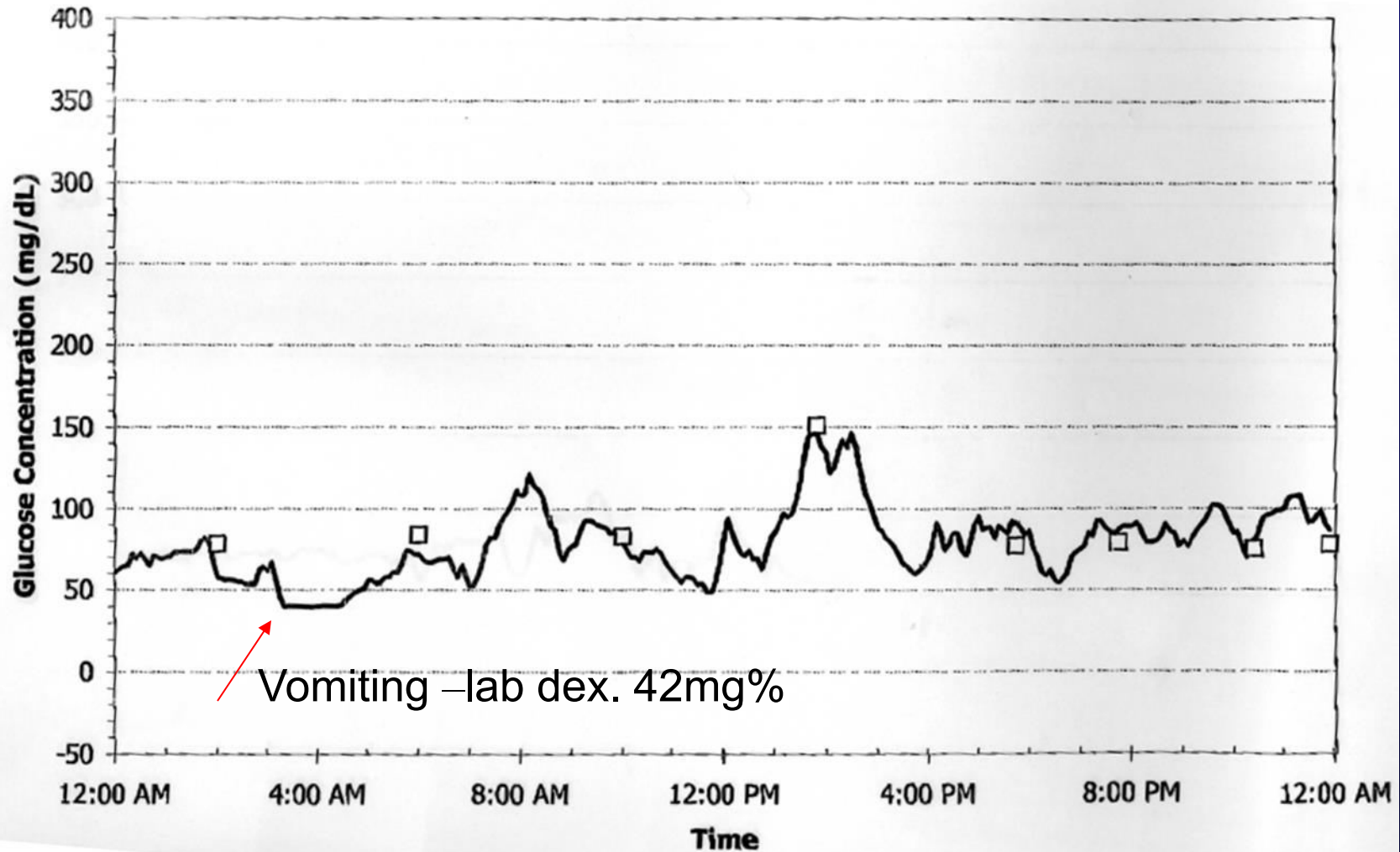
# Continuous Octreotide Pump

ZA

50



# Nocturnal continuous feeding



# Genetic Studies

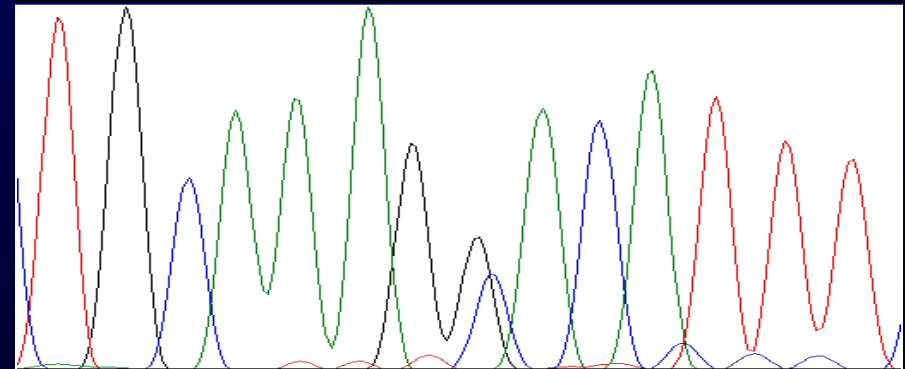
DNA extractions from the patient, her parents, and her brother were studied for a possible mutation in Kir6.2 or SUR1 components of KATP channel complex

## Results

□ No mutation was found in Kir6.2 gene.

□ *A novel heterozygous mutation R370S* was detected in the patient's *SUR1* gene

### ABCC8 Proband Sequence



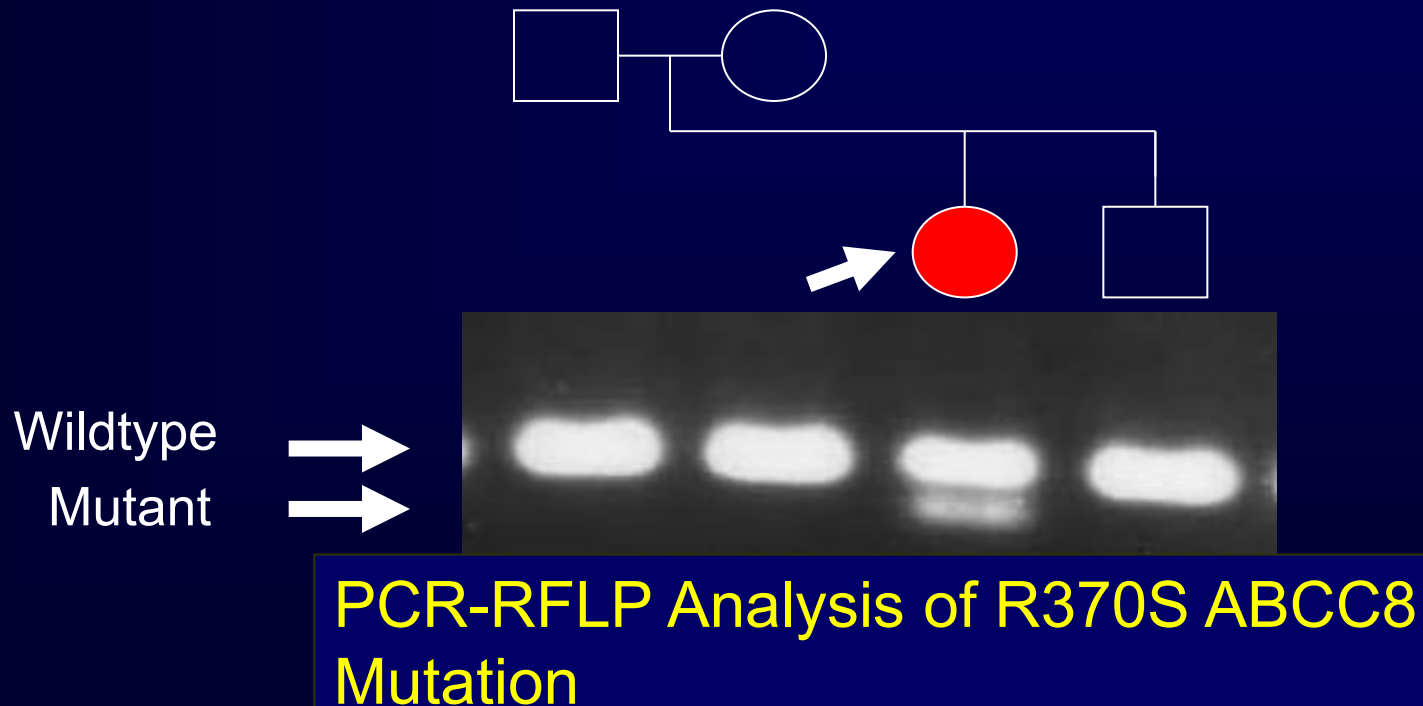
T G C A A A G G A C A T T T  
C

R370S

# Genetic Results- cont.

- ❑ *R370S* mutation was not found in her parents or her brother.
- ❑ HLA typing proved that these are her biological parents.

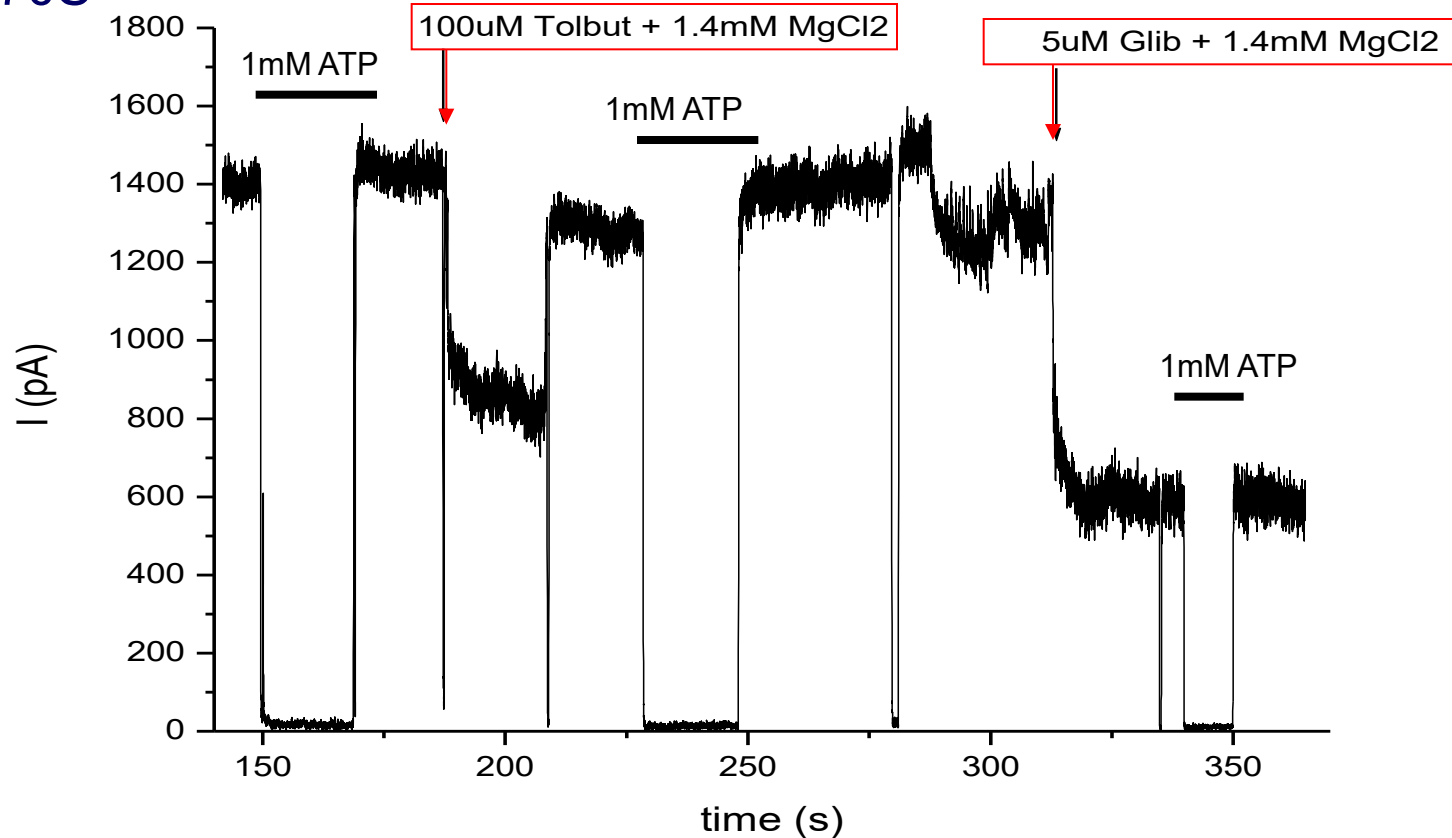
- ❑ Absence of *R370S* in 65 healthy control samples.





# R370S glibenclamide sensitivity (Homozygous state)

R370S



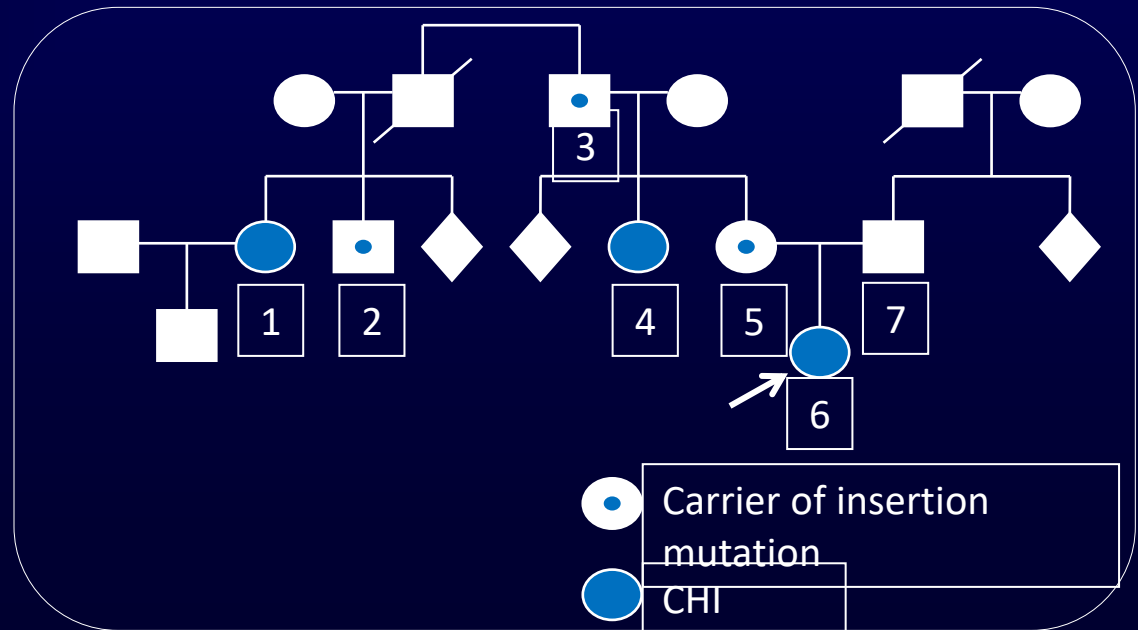
Homozygous R370S mutant channels are still responsive to Sulfonylureas, specifically *tolbutamide* and *glibenclamide*.

# Family history

- Our patient has CHI (6)
- No similar history on father's side (7)
- Mother's paternal cousin has CHI (1) – known mutation on 1 allele
- Cousin's brother is haploidentical – but NO CHI (2)
- Mother's sister hypoglycemic

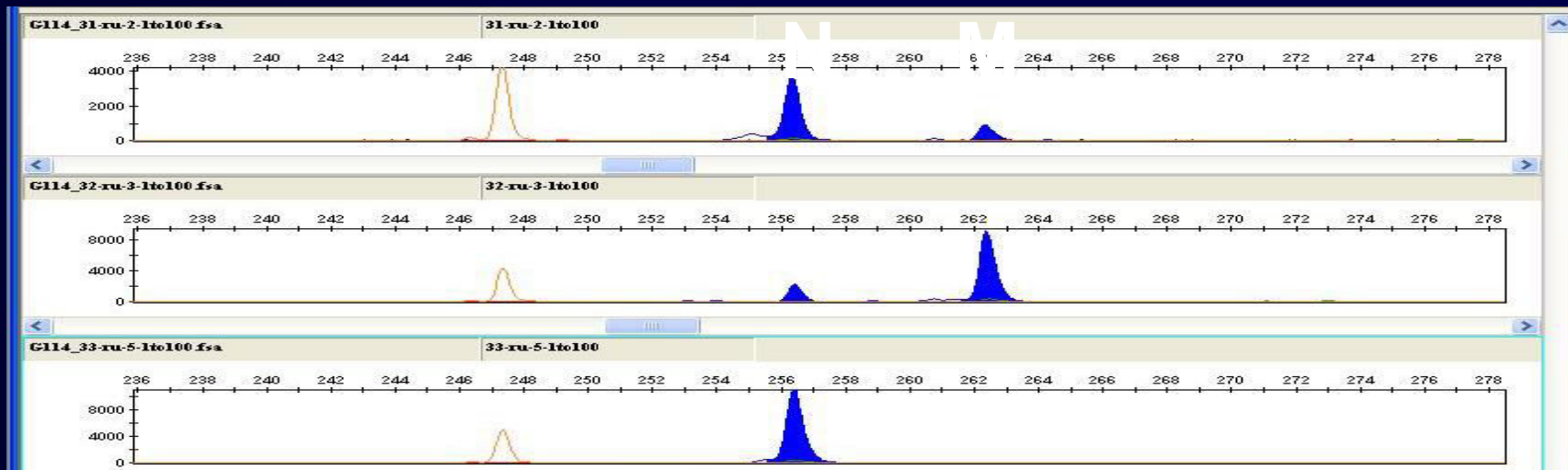
- Mother (5) and
- Grandfather (3) carry mutation

- Shemer, Zangen Diabetes 2012



# Quantitative analysis of mRNA transcripts (2)

- The cDNA was amplified by PCR with 6FAM labeled primer. The total product was separated by high resolution sequencing gel electrophoresis.
- A difference of 6 AA: 256-262
  - [A]The mother – predominate short (N) fragment
  - [B]The patient – predominate long (M) fragment
  - [C]The father – only a short (N) fragment.



# Thank You

Peditric Endocrine Unit

David Gillis M.D.

Abdulsalam Abu Libdeh M.D.

Najwa Abed El Haq M.D.

Eran Lavi M.D.

Maha Abdulhadi-Atwan M.D.

Omar Maali M.D.

Moriya Barkasa R.N.

Jessica Libovsky D.N.

Shoshana Palmor PhD

Noa Shemesh Ms.C.



# Summary

- **The CSGMS enabled the detection of hypoglycemic episodes (<50mg%) not found by intermittent glucometer testing.**
- **These episodes seem to be significant in frequency and duration.**
- **In 3 patients hypoglycemic episodes were reduced using data acquired by the CSGMS.**