

## Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

# Diagnóstico y manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes

Siri Atma W. Greeley<sup>1</sup> | Michel Polak<sup>2</sup> | Pål R. Njølstad<sup>3</sup> | Fabrizio Barbetti<sup>4</sup> |  
Rachel Williams<sup>5</sup> | Luis Castano<sup>6</sup> | Klemens Raile<sup>7</sup> | Dung Vu Chi<sup>8,9</sup> |  
Abdelhadi Habeb<sup>10</sup> | Andrew T. Hattersley<sup>11</sup> | Ethel Codner<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Section of Pediatric and Adult Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Kovler Diabetes Center and Comer Children's Hospital, University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA

<sup>2</sup>Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Université de Paris Cité, INSERM U1016, Institut IMAGINE, Paris, France

<sup>3</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, and Children and Youth Clinic, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

<sup>4</sup>Clinical Laboratory Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00164 Rome, Italy

<sup>5</sup>National Severe Insulin Resistance Service, Cambridge University Hospitals NHS Trust, Cambridge, UK

<sup>6</sup>Endocrinology and Diabetes Research Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN, UPV/EHU, Barakaldo, Spain

<sup>7</sup>Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

<sup>8</sup>Department of Endocrinology, National Children's Hospital, Hanoi, Vietnam

<sup>9</sup>Department of Pediatrics, Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnam

<sup>10</sup>Department of Pediatrics, Prince Mohamed bin Abdulaziz Hospital, National Guard Health Affairs, Madinah, Saudi Arabia

<sup>11</sup>Institute of Biomedical and Clinical Sciences, University of Exeter Medical School, Exeter, UK

<sup>12</sup>Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

**Autores correspondientes:** Siri Atma W. Greeley, MD, PhD, University of Chicago, Chicago, IL, Email: sgreeley@uchicago.edu

Ethel Codner, MD, Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile. Santa Rosa 1234, Postal Code: 8360160, Santiago, Chile. Email: ecodner@med.uchile.cl. Telephone: 562-29770855. Fax: 562-24248240.

**Conflictos de intereses:** El Dr. Michel Polak, PhD, se desempeñó como asesor científico en el desarrollo de la suspensión de glibenclamida/gliburida llamada AMIGLIDIA en la Unión Europea. Los demás autores no han declarado ningún conflicto de intereses.

**Palabras clave:** Clasificación de la diabetes mellitus, genética, monogénica, diabetes neonatal, MODY

## 1. QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE

- La adición de subtipos de diabetes monogénica recientemente descritos, incluidas las causas asociadas con la diabetes en la primera infancia (*CNOT1*, *ONECUT1*, *YIPF5*, *EIF2B1*, *KCNMA1*) y las causas genéticas asociadas con la diabetes más adelante en la vida (*TRMT10A*, *DNAJC3*, *KCNK16*, *DUT*).
- La lista cada vez más grande de genes que causan diabetes monogénica enfatiza aún más que la secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*, NGS) es el mejor enfoque para llegar a un diagnóstico molecular precoz que pueda guiar el tratamiento, en vez de hacer análisis basados en el fenotipo, en particular en los casos de diabetes neonatal (DMN).

- El uso de información de público acceso, cada vez más disponible, sobre las variantes específicas permite la clasificación adecuada de la patogenia de las variantes genéticas de acuerdo con las pautas del Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica (*American College of Medical Genetics and Genomics*, ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (*Association for Molecular Pathology*, AMP), lo que se ve reforzado por la creación de paneles internacionales de expertos en diabetes monogénica para la asociación entre genes, variantes y enfermedades con elaboración de reglas concretas para los genes (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016>).
- Ahora se incluye una mayor comprensión de los aspectos neuroendócrinos de la DMN relacionada con el canal de potasio

- sensible al ATP (DMN-KATP).
- La aclaración de que una pequeña fracción de la DMN probablemente sea diabetes autoinmunitaria tipo 1 (DT1) y una etiología autoinmunitaria característica y distinta a la DT1 que ocurre en casos de trisomía 21.
  - Entre las personas jóvenes con diabetes y un diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 (DT2) se puede descubrir que una fracción pequeña pero relevante es portadora de mutaciones patogénicas de la diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 (*maturity onset diabetes of the young*, MODY); se resalta la importancia de tener en cuenta una causa monogénica, incluso en presencia de obesidad.
  - El índice de complicaciones relacionadas con la diabetes podría ser menor en las personas con diabetes monogénica tipo HNF1A (factor nuclear 1 alfa de hepatocito) que recibieron tratamiento con sulfonilureas (SU).
  - El trasplante de hígado (con o sin páncreas) puede mejorar los resultados en las personas con síndrome de Wolcott-Rallison.

**Tabla 1.** Subtipos monogénicos de diabetes neonatal y de aparición en la primera infancia (modificado de ref.<sup>47</sup>).

Gen	Locus	Herencia	Otras características clínicas	Referencia
<b>Desarrollo pancreático anormal:</b>				
<b>PLAGL1/HYMAI</b>	6q24	Variable (sellado)	DMNT ± macroglosia ± hernia umbilical	20
<b>ZFP57</b>	6p22.1	Recesiva	DMNT (síndrome de hipometilación múltiple) ± macroglosia ± retraso del desarrollo ± defectos umbilicales ± cardiopatía congénita	29
PDX1	13q12.1	Recesiva	DMNP + agenesia pancreática (esteatorrea)	265
<b>PTF1A</b>	10p12.2	Recesiva	DMNP + agenesia pancreática (esteatorrea) + hipoplasia/aplasia cerebelar + disfunción respiratoria central	266
<b>Potenciador de PTF1A</b>	10p12.2	Recesiva	DMNP + agenesia pancreática sin características en el SNC	134
<b>HNF1B</b>	17q21.3	Dominante	DMNT + hipoplasia pancreática y quistes renales	23
<b>RFX6</b>	6q22.1	Recesiva	DMNP + atresia intestinal + agenesia de la vesícula biliar	267,268
<b>GATA6</b>	18q11.1-q11.2	Dominante	DMNP + agenesia pancreática + defectos cardíacos congénitos + anomalías biliares	135
<b>GATA4</b>	8p23.1	Dominante	DMNP + agenesia pancreática + defectos cardíacos congénitos	269
<b>GLIS3</b>	9p24.3-p23	Recesiva	DMNP + hipotiroidismo congénito + glaucoma + fibrosis hepática + quistes renales	270
<b>NEUROG3</b>	10q21.3	Recesiva	DMNP + anendocrinosis entérica (diarrea malabsortiva)	271
<b>NEUROD1</b>	2q32	Recesiva	DMNP + hipoplasia cerebelar + trastornos visuales + sordera	272
<b>PAX6</b>	11p13	Recesiva	DMNP + microftalmia + malformaciones cerebrales	273
<b>MNX1</b>	7q36.3	Recesiva	DMNP + retraso del desarrollo + agenesia sacra + ano imperforado	4
<b>NKX2-2</b>	20p11.22	Recesiva	DMNP + retraso del desarrollo + hipotonía + baja estatura + sordera + estreñimiento	274
<b>CNOT1</b>	16q21	Espontánea	DMNP + agenesia pancreática + holoprosencefalia	275
<b>ONECUT1</b>	15q21.3	Recesiva	DMNP + hipoplasia pancreática + hipoplasia de la vesícula biliar	276
<b>Función anormal de las células beta:</b>				
<b>KCNJ11</b>	11p15.1	Espontánea o dominante	DMNP/DMNT ± DEND	41
<b>ABCC8</b>	11p15.1	Espontánea, dominante o recesiva	DMNT/DMNP ± DEND	42
<b>INS</b>	11p15.5	Recesiva	DMNP o DMNT aisladas	24
<b>GCK</b>	7p15-p13	Recesiva	DMNP aislada	108
<b>SLC2A2 (GLUT2)</b>	3q26.1-q26.3	Recesiva	Síndrome de Fanconi-Bickel: DMNP + hipergalactosemia, disfunción hepática	277
<b>SLC19A2</b>	1q23.3	Recesiva	Síndrome de Roger: DMNP + anemia megaloblástica sensible a la tiamina, sordera neurosensible	278

<b>KCNMA1</b>	10q22.3	Espontánea	DMNP (no todos los casos) + retraso del desarrollo + malformaciones intestinales + malformaciones cardíacas + osteodisplasia + características dismórficas	279
<b>Destrucción de células beta:</b>				
<b>INS</b>	11p15.5	Espontánea o dominante	DMNP aislada	90
<b>EIF2AK3</b>	2p11.2	Recesiva	Síndrome de Wolcott-Rallison: DMNP + displasia esquelética + disfunción hepática recurrente	99
<b>IER3IP1</b>	18q21.2	Recesiva	DMNP + microcefalia + lisencefalia + encefalopatía epiléptica	280
<b>FOXP3</b>	Xp11.23-p13.3	Ligada a X, recesiva	Síndrome IPEX (enteropatía autoinmunitaria, eccema, hipotiroidismo autoinmunitario, IgE elevada)	281
<b>WFS1</b>	4p16.1	Recesiva	DMNP* + atrofia óptica ± diabetes insípida ± sordera	190
<b>WFS1</b>	4p16.1	Dominante	DMNP o diabetes de aparición en la primera infancia + cataratas congénitas + sordera	282
<b>EIF2B1</b>	12q24.31	Espontánea	DMNP + disfunción hepática episódica	283
<b>YIPF5</b>	5q31.3	Recesiva	DMNP + microcefalia grave + epilepsia	284
<b>STAT3</b>	17q21.2	Espontánea	DMNP + enteropatía + otra afección autoinmunitaria, como citopenias	117
<b>CTLA4</b>	2q33.2	Espontánea	Síndrome linfoproliferativo + enteropatía + citopenias + diabetes + tiroiditis	128
<b>ITCH</b>	20q11.22	Recesiva	DMNP + dismorfia facial + problemas autoinmunitarios multisistémicos	129
<b>IL2RA</b>	10p15.1	Recesiva	Linfoproliferación + problemas autoinmunitarios multisistémicos + diabetes	130
<b>LRBA</b>	4q31.3	Recesiva	DMNP + enteropatía + hipotiroidismo + anemia hemolítica autoinmunitaria	119

\* La edad promedio del diagnóstico en las personas con mutaciones de WFS1 es de aproximadamente 5 años.<sup>195</sup>

**Tabla 2.** Subtipos más importantes de MODY y características clínicas asociadas.

Gen	Locus	Características clínicas	Tratamiento	Referencias
<b>GCK</b>	7p15-p13	Hiper glucemia asintomática leve	Ninguno	285
<b>HNF1A</b>	12q24.2	Glucosuria renal	Sulfonilurea	286
<b>HNF4A</b>	20q12-q13.1	Macrosomia e hipoglucemia neonatal, síndrome renal de Fanconi (específico de la mutación)	Sulfonilurea	287
<b>HNF1B</b>	17q12	Anomalías del desarrollo renal, malformaciones del aparato genital	Insulina	288
<b>KCNJ11</b>	11p15	Probando o familiares con antecedentes de DMNT o dificultades neuropsicológicas	Sulfonilurea en dosis alta	
<b>ABCC8</b>	11p15	Probando o familiares con antecedentes de DMNT o dificultades neuropsicológicas	Sulfonilurea en dosis alta	

## 2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

### 2.1 Aspectos generales de la diabetes monogénica

- La diabetes monogénica es poco común pero representa aproximadamente entre el 2.5 y el 6.5% de la diabetes pediátrica. **B**
- La NGS permite el análisis simultáneo de múltiples genes a un menor costo por gen, lo que proporciona un estudio integral. **B**
- La NGS es la metodología recomendada para el estudio de una supuesta diabetes monogénica, salvo que se dé un escenario clínico muy específico y sumamente sugestivo, como mutaciones de la glucocinasa, que causan un fenotipo característico de hiperglucemia leve asintomática y estable en ayunas. **B**
- Los resultados de las pruebas genéticas deben reportarse y presentarse a las familias de manera clara, sin ambigüedades. **E**
- Se sugiere la remisión a un especialista en diabetes monogénica o a una unidad de genética clínica interesada como guía de los elementos a tener en cuenta para el manejo específico o para facilitar las pruebas genéticas de otras personas emparentadas afectadas o presintomáticas. **E**

### 2.2 Diabetes neonatal

- Se recomienda someter a pruebas de genética molecular inmediatas a todos los bebés diagnosticados con diabetes durante los 6 primeros meses de vida. **B**
- Debe tenerse en cuenta hacer pruebas genéticas a los bebés diagnosticados entre los 6 y los 12 meses de edad, en especial aquellos sin autoanticuerpos contra islotes o que tengan otras características que sugieran una causa monogénica. **C**
- Un diagnóstico genético molecular de DMN ofrece información fundamental acerca de opciones de tratamiento, las características asociadas y el transcurso de la diabetes que podría tener un beneficio clínico importante. **B**
- Se recomienda el tratamiento con SU, en especial glibenclamida (también conocida como gliburida), para la DMN causada por anomalías en *KCNJ11* y *ABCC8*. **B**
- La glibenclamida mejoró significativamente las anomalías neurológicas y neuropsicológicas en las personas con diabetes de aparición neonatal causada por mutaciones en *KCNJ11* o *ABCC8*. El inicio precoz del tratamiento se asoció con más beneficios. **B**

**Tabla 3.** Clasificación de síndromes de resistencia a la insulina grave (modificado a partir de Parker et ál.<sup>229</sup>).

Subtipo de síndrome de RI	Gen (herencia)	Leptina	Adiponectina	Otras características clínicas	
<b>Defectos primarios de señalización de la insulina</b>	Defecto del receptor	INSR (AR o AD)	Disminuida	Normal o elevada	Sin dislipidemia ni esteatosis hepática
	Defectos posreceptor	AKT2, TBC1D4 (AD)			Triglicéridos y colesterol de las LDL en ayunas elevados, esteatosis hepática, diabetes (AKT2)
	Obesidad monogénica	MC4R (AD) LEP, LEPR, POMC (AR) Otros	Aumentada (baja en LEP)		Estatura alta (MC4R) Hipogonadismo (LEP) Hipoadrenalismo (POMC)
<b>Anomalías del tejido adiposo</b>	Lipodistrofia congénita generalizada	AGPAT2, BSCL2 (AR) Otros	Disminuida	Disminuida	Dislipidemia grave (triglicéridos altos, colesterol de las HDL bajo) Esteatosis hepática
	Lipodistrofia parcial	LMNA, PPARG, PIK3R1 (AD) Otros	Variable		Miopatía y miocardiopatía (LMNA) Pseudoacromegalia (PPARG) Síndrome SHORT con lipodistrofia parcial y diabetes (PIK3R1)
<b>Síndromes complejos</b>	Alström	ALMS1 (AR)			Distrofia de conos y bastones que conduce a la ceguera, pérdida auditiva neurosensible, diabetes y miocardiopatía
	Bardet-Biedl	BBS1 a BBS18 (principalmente AR)			Distrofia de conos y bastones, obesidad, disfunción renal, polidactilia, dificultades de aprendizaje, hipogonadismo y diabetes
	Trastornos de la reparación del daño del ADN	WRN (AR)  BLM (AR)			Cambios cutáneos similares a la esclerodermia, cataratas, mayor riesgo de cáncer, aterosclerosis y diabetes Cambios cutáneos telangiectásicos por sensibilidad al sol, mayor riesgo de cáncer y diabetes
	Enanismo primordial	PCNT (AR)			Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico y diabetes

AR: autosómico recesivo, AD: autosómico dominante

### 2.3 Diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 (MODY)

- Se recomienda el diagnóstico de MODY en los siguientes escenarios:
  - Antecedentes familiares de diabetes en uno de los padres y en un familiar de primer grado (directo) de ese padre o madre afectado en el caso de personas con diabetes que carecen de las características de la DT1 y la DT2. **B**
- Se recomiendan pruebas de detección de MODY con mutación de la glucocinasa (MODY-GCK), que es la causa más común de hiperglucemia casual persistente en la población pediátrica, en los casos de hiperglucemia leve y estable en ayunas que no evoluciona. **B**
- En casos de diabetes sintomática dominante autosómica familiar, las mutaciones del gen *HNF1A* (MODY-HNF1A) deben tenerse en cuenta como primera posibilidad de diagnóstico. **B**
- Las características específicas pueden sugerir subtipos de MODY, como por ejemplo, enfermedad renal del desarrollo o quistes renales (MODY-HNF1B), macrosomía o hipoglucemia neonatal (MODY-HNF4A), disfunción pancreática exocrina o quistes pancreáticos (MODY-CEL) o trastornos de audición y herencia materna de diabetes (diabetes mitocondrial). **C**
- La obesidad por sí sola no debe impedir que se hagan pruebas genéticas en personas jóvenes, en especial si: **C**
  - hay antecedentes familiares que sugieren con firmeza la herencia autosómica dominante de diabetes;
  - algunos de los familiares afectados NO son obesos;
  - no hay otras características de síndrome metabólico.
- Algunas formas de MODY son sensibles a la SU, como la MODY-HNF1A y la MODY-HNF4A. **B**
- La hiperglucemia leve en ayunas causada por la MODY-GCK no avanza durante la infancia. Estas personas no desarrollan complicaciones. **B** ni responden a las dosis bajas de insulina o agentes orales. **C** No deben recibir tratamiento.
- Se sugiere el establecimiento del diagnóstico molecular correcto de MODY por los siguientes motivos: **C**
  - evita el diagnóstico erróneo de DT1 o DT2
  - puede ofrecer pronósticos de riesgo de complicaciones más precisos
  - puede evitar el estigma y las limitaciones de oportunidades de empleo (en especial en el caso de la MODY-GCK)
  - puede habilitar la previsión de riesgo en los parientes, incluidos los hijos
  - puede ser económico cuando se estudia a las personas debidamente seleccionadas

## 3. INTRODUCCIÓN

La diabetes monogénica es el resultado de uno o más defectos en un único gen o locus cromosómico. La enfermedad se puede heredar dentro de las familias como rasgo dominante, recesivo o no mendeliano, o se puede presentar como caso espontáneo debido a una mutación *de novo* (de aparición nueva).

La diabetes monogénica se ha categorizado como diabetes

neonatal o diabetes de la primera infancia (Tabla 1), MODY (Tabla 2), diabetes asociada con características extrapancreáticas y síndromes monogénicos de resistencia a la insulina (RI) (Tabla 3).

## 4. RELEVANCIA CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MONOGENICA

- La identificación de los niños con diabetes monogénica suele mejorar su atención clínica.<sup>1</sup>
- Hacer un diagnóstico molecular específico ayuda a prever el curso clínico esperado de la enfermedad y guía el manejo más adecuado, incluyendo el tratamiento farmacológico, en una persona particular con diabetes.
- Caracterizar el diagnóstico molecular específico tiene consecuencias importantes para la familia, ya que sirve de base para el asesoramiento genético. Además, con frecuencia desencadena una serie de pruebas genéticas ampliadas en otros familiares con diabetes o hiperglucemia que también puedan ser portadores de una mutación causal, mejorando así la clasificación de la diabetes.<sup>2,3</sup>

## 5. SELECCIÓN DE CANDIDATOS PARA PRUEBAS MOLECULARES

En contraste con la DT1 y la DT2, para las que no existe una única prueba diagnóstica definitiva, las pruebas de genética molecular son tanto sensibles como específicas para el diagnóstico de la diabetes monogénica. Eventualmente debe obtenerse el consentimiento/ asentimiento informado correspondiente de parte de la persona afectada o de sus tutores legales, y debe tenerse en cuenta enfáticamente en personas con una supuesta causa monogénica. Actualmente las pruebas genéticas están disponibles (y podrían no tener costo si correspondieran a una investigación en determinadas instituciones académicas) en muchos países del mundo: <https://www.diabetesgenes.org>; <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu>; [www.mody.no](http://www.mody.no); <http://euro-wabb.org>; <https://www.ospedalebambinogesu.it/test-genetici-89757/>; <https://robertdebre.aphp.fr/equipes-cliniques/pole-biologie/genetique/genetique-moleculaire/#1461944418-1-40> y en varios laboratorios comerciales.

La NGS permite el análisis simultáneo de múltiples genes a un costo más bajo por gen, y en gran parte ha sustituido a las pruebas de gen único mediante secuenciación de Sanger u otros métodos.<sup>4-8</sup> Dichos paneles de NGS proporcionan un medio eficiente de prueba integral que da como resultado un diagnóstico genético más temprano, lo cual a su vez facilita el manejo adecuado y el control de otras características asociadas antes de que se vuelvan clínicamente evidentes. Es importante tener en cuenta que los paneles de prueba de NGS siguen siendo caros, por lo que sigue siendo adecuado usar un abordaje sensato para seleccionar a las personas con diabetes a quienes realizar las pruebas moleculares integrales y, en circunstancias específicas (como cuando se vive en

un entorno de bajos recursos), la secuenciación de Sanger de un número limitado de los genes más relevantes para el tratamiento podría ser el abordaje más práctico. Además, algunos paneles de NGS han incluido genes que carecen de evidencia sólida de tener un rol causal en la diabetes monogénica, y esto puede dar como resultado un diagnóstico equivocado y confusión para la persona con diabetes y demás familiares afectados. No obstante, la colaboración internacional creciente entre laboratorios de análisis ha empezado a limitar esos ejemplos de resultados inexactos de las pruebas genéticas. La secuenciación de Sanger sigue siendo adecuada como método eficiente y de bajo costo para analizar una variante que se encuentra mediante la prueba de NGS de la primera persona en otros familiares afectados o en riesgo (pruebas en cascada).

En la DMN, las pruebas genéticas pueden resultar en un ahorro de los costos debido al tratamiento mejorado y más barato; las pruebas para MODY en las poblaciones adecuadas también pueden ser económicas.<sup>2,3,9</sup> No obstante, la secuenciación de genes específicos igual podría ser adecuada para algunas personas con diabetes; por ejemplo, una mujer embarazada con hiperglucemia leve en ayunas, para quien una prueba rápida para identificar una mutación de GCK se utilizará en el manejo del embarazo. Para la mayoría de las personas con diabetes que se sospeche que tiene causa monogénica, la NGS proporciona un abordaje ideal para la atención clínica, ya que brinda un diagnóstico genético que suele preceder al desarrollo de características clínicas adicionales, sirve de base para el pronóstico y guía el manejo clínico.<sup>2,3,9</sup>

## 6. ¿CUÁNDO SOSPECHAR QUE UN DIAGNÓSTICO DE DT1 EN NIÑOS PODRÍA NO SER CORRECTO?

A continuación se enumeran las características que sugieren una diabetes monogénica en niños que originalmente se creía que tenían DT1. Salvo que la edad del diagnóstico sea de menos de 6 meses, ninguna es patognomónica y deben tenerse en cuenta juntas y no por separado.

1. Diabetes que se presenta antes de los 6 meses de edad (dado que la DT1 es sumamente excepcional en este grupo etario), o que se considere DMN si el diagnóstico se hace entre los 6 y 12 meses de edad sin evidencia de autoinmunidad, o si la persona con diabetes tiene otras características, como por ejemplo defectos congénitos o antecedentes familiares inusuales.<sup>10,11</sup>
2. Antecedentes familiares de diabetes en el padre o la madre y en otro familiar de primer grado de ese padre o madre afectado.
3. Ausencia de autoanticuerpos contra islotes, en especial si se hizo análisis en el momento del diagnóstico.
4. Función conservada de las células beta, con bajos requisitos de insulina y péptido C detectable (en sangre o en orina) durante una fase de remisión parcial extendida (por lo menos cinco años después del diagnóstico).

## 7. ¿CUÁNDO SOSPECHAR QUE UN DIAGNÓSTICO DE DT2 EN NIÑOS PODRÍA NO SER CORRECTO?

En las personas jóvenes, la DT2 suele presentarse en torno a la pubertad, y la mayoría de esas personas son obesas. Como no hay pruebas de diagnóstico para la DT2, y como la obesidad se ha vuelto tan común en los niños, los niños y adolescentes con diabetes monogénica también pueden ser obesos y es muy difícil distinguir esta enfermedad de la DT2.<sup>1</sup> Un estudio reciente descubrió que el 3% de los jóvenes obesos con supuesta DT2 de hecho eran portadores de variantes patógenas de la diabetes monogénica.<sup>5</sup> A continuación se enumeran las características que sugieren una diabetes monogénica en los jóvenes con sospecha de DT2:

1. Falta de obesidad grave constante entre los familiares afectados.
2. Falta de acantosis nigricans constante u otros marcadores de síndrome metabólico (hipertensión, bajo colesterol de las HDL, etc.) entre los familiares afectados.
3. Los antecedentes familiares de diabetes en el padre o la madre y en otros familiares de primer grado de ese padre o madre afectado, en especial si alguno de los familiares afectados no es obeso ni tiene otros marcadores de síndrome metabólico.
4. Distribución inusual de grasa, como grasa abdominal con extremidades delgadas o musculares.

## 8. INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS GENÉTICOS

Pese a los beneficios clínicos evidentes derivados de los servicios de diagnóstico genético:

- Es preciso brindar atención según lo que se interprete de los hallazgos genéticos. La forma en la que el médico interprete el informe genético tendrá un efecto importante sobre el futuro manejo clínico de la persona con diabetes y su familia.
- Los resultados deben presentarse de manera clara y sin ambigüedades, para garantizar que tanto los profesionales médicos como la persona con diabetes y su familia reciban información adecuada y comprensible. Se han publicado recomendaciones específicas que describen la información que debe incluirse en el informe de laboratorio de genética molecular para las pruebas de MODY.<sup>12</sup>
- Esto incluye el método utilizado para evaluación de la mutación, las limitaciones de la prueba, la clasificación de la variante como patógena/probablemente patógena o de relevancia incierta (con evidencia de respaldo incluida, cuando correspondiera) e información sobre la probabilidad de que los descendientes hereden la enfermedad.
- El laboratorio que presenta el informe de los resultados debe cumplir con las pautas de clasificación de variantes del ACMG y de la AMP.<sup>13</sup> Muchos laboratorios de pruebas genéticas han estado participando en el Panel de expertos para la asociación entre genes,

variantes y enfermedades de la variante de diabetes monogénica (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>), que ha ofrecido un análisis más definitivo de cientos de variantes fácilmente accesibles y reconocidas por la FDA de EE. UU. Este recurso se puede utilizar para ver si una variante en cuestión se ha considerado “patógena” o “probablemente patógena”, en cuyo caso se debe confiar en que esta es la causa de la diabetes, o “benigna” o “probablemente benigna” si debe tenerse en cuenta otra causa. Ya sea que el informe cumpla o no con las pautas del ACMG y la AMP, cuando los análisis revelan una variante de relevancia incierta (VRI), o cuando se solicitan análisis diagnósticos de personas asintomáticas, la consulta con un centro especializado con experiencia en diabetes monogénica a menudo puede aportar elementos adicionales de la interpretación y recomendaciones sobre cómo proceder.

## 9. SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MONOGENICA Y SU MANEJO

En los niños, la mayoría de los casos de diabetes monogénica son el resultado de mutaciones en los genes que causan la pérdida o mal funcionamiento de las células beta, aunque rara vez ocurre una diabetes a partir de mutaciones que deriven en una resistencia a la insulina muy grave. Desde un punto de vista clínico, cuando se diagnostica una diabetes monogénica, entre los escenarios específicos que deben tenerse en cuenta se incluyen:

1. **Diabetes que se presenta antes de los 6 meses de edad**, lo que se conoce como DMN.
2. **Hiper glucemia leve o diabetes familiar autosómica** dominante.
3. **Diabetes asociada con características extrapancreáticas** (como por ejemplo defectos cardíacos o gastrointestinales congénitos, malformaciones cerebrales, diarrea grave u otras afecciones autoinmunitarias en un niño muy pequeño).
4. **Síndromes monogénicos de RI (ver a continuación)**: se caracterizan por altos niveles de insulina o grandes requerimientos de insulina; distribución anormal de la grasa con carencia de grasa subcutánea, en especial en las extremidades; dislipidemia, particularmente con nivel alto de triglicéridos; o acantosis nigricans importante).

### 9.1 Diabetes neonatal diagnosticada dentro de los primeros 6 a 12 meses de vida

- Todos los bebés diagnosticados antes de cumplir los 6 meses deben ser sometidos a pruebas genéticas para detectar una causa monogénica, independientemente de su situación respecto a los autoanticuerpos contra islotes.
- Excepcionalmente, puede darse la presentación clínica de la DT1 autoinmunitaria antes de los 6 meses de edad:<sup>11,14</sup> un estudio reciente sugirió que alrededor del 4 % de los casos podrían ser de DT1 (ver la sección sobre diabetes monogénica autoinmunitaria).<sup>15</sup>
- Un estudio reciente observó trisomía 21 en una fracción mucho mayor de la esperada de personas con DMN, por lo que llegó

a la conclusión de que la trisomía 21 puede causar una forma autoinmunitaria de diabetes que parece ser diferente de la DT1 autoinmune, que es más común.<sup>16</sup>

- Algunos casos de DMN se pueden diagnosticar entre los 6 y los 12 meses,<sup>17,18</sup> aunque la amplia mayoría de estos bebés más grandes con diabetes tienen DT1. Los motivos para tener en cuenta las pruebas genéticas en los bebés diagnosticados entre los 6 y los 12 meses incluyen: pruebas de anticuerpos negativos, características extrapancreáticas como anomalías gastrointestinales o defectos congénitos, antecedentes familiares inusuales o incluso el desarrollo de múltiples trastornos autoinmunitarios a temprana edad.
- Alrededor de la mitad de los casos requerirá de un tratamiento de por vida para controlar la hiperglucemia, estos se denominan casos de diabetes mellitus neonatal permanente (DMNP).
- En los demás casos, conocidos como diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT), la diabetes tendrá una remisión en pocas semanas o meses, aunque podría reaparecer más adelante a lo largo de la vida.
- La DMNP y la DMNT suelen presentarse de manera aislada o son la primera característica que se observa.
- Algunos bebés con diabetes muestran una variedad de características clínicas extrapancreáticas asociadas que podrían apuntar a un gen en particular; no obstante, como estas características no suelen aparecer al principio, no siempre serán útiles como guía de la prueba genética y, en cambio, las pruebas integrales tempranas a menudo permiten que el resultado de la prueba genética preceda al reconocimiento de otras características (Tabla 1).

Muchos bebés con DMN nacen pequeños para su edad gestacional, lo que refleja una deficiencia prenatal de la secreción de insulina, ya que la insulina ejerce potentes efectos de promoción del crecimiento durante el desarrollo intrauterino.<sup>19</sup>

### 9.2 Diabetes neonatal transitoria por anomalía de sellado en 6q24

- La base genética de la DMNT prácticamente ya está revelada: alrededor de dos tercios de los casos son causados por anomalías en una región sellada del cromosoma 6q24.<sup>20,21</sup>
- Las mutaciones activadoras en cualquiera de los dos genes que codifican ambas subunidades del canal de potasio sensible al ATP ( $K_{ATP}$ ) de la membrana celular de las células beta (*KCNJ11* o *ABCC8*) causan la mayoría de los demás casos (DMN-KATP).<sup>22</sup>
- Una minoría de casos de DMNT son causados por mutaciones en otros genes, entre los que se incluyen el *HNF1B*<sup>23</sup> y el *INS*.<sup>24</sup>

Las anomalías en el locus 6q24, que abarcan a dos genes candidatos: *PLAGL1* y *HYMAI*, son la causa individual más común de DMN y siempre acaban siendo DMNT.<sup>25</sup> En circunstancias normales, esta región viene sellada por parte de la madre, de modo tal que solo se expresa el alelo heredado del padre. En última instancia, la DMNT se asocia con la sobreexpresión de los genes sellados.<sup>26</sup> Hasta la fecha, se han identificado tres mecanismos moleculares diferentes: 1) disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (DUP6), ya sea



completa o parcial: esto representa el 50 % de los casos esporádicos de DMNT, 2) duplicación paterna desequilibrada de 6q24 (que se encuentra en la mayoría de los casos familiares) y 3) hipometilación del alelo materno (que se encuentra en los casos esporádicos).<sup>27</sup> Los defectos de metilación podrían resultar de una variante de sellado aislada que afecta solamente el locus 6q24 o podrían surgir en el contexto de un síndrome de hipometilación generalizada causado por múltiples alteraciones de sellado en todo el genoma, p. ej. trastornos del sellado en múltiples locus (TSML), junto con otras características clínicas, incluyendo defectos cardíacos congénitos e malformaciones cerebrales.<sup>28</sup> Algunos casos de DMNT derivados de múltiples defectos de metilación son causados por mutaciones de acción recesiva en el ZFP57, un gen del cromosoma 6p involucrado en la regulación de la metilación del ADN.<sup>29</sup>

Los recién nacidos con diabetes causada por anomalías de 6q24 nacen con un retraso del crecimiento intrauterino grave (RCIG), y un tercio de ellos exhibe macroglosia; en casos más excepcionales, hay presencia de hernia umbilical. Desarrollan hiperglucemia grave pero no cetósica muy desde el principio, por lo general durante la primera semana de vida.<sup>27,30</sup>

- Pese a la gravedad de la presentación inicial, la dosis de insulina se puede ir disminuyendo rápidamente, por lo que la mayoría de los bebés no necesita ningún tratamiento para cuando llegan a una edad promedio de 12 a 14 semanas, y el índice de remisión es casi del 100%.<sup>31</sup>
- Como la mayoría de los casos exhiben cierto grado de función endógena de las células beta, la insulino terapia no siempre es necesaria, y estos bebés probablemente respondan a una sulfonilurea (SU) oral o a otros fármacos que se usan para la DT2.<sup>31-34</sup>
- En algunos, se ha observado una transición hacia la remisión sin necesidad de insulino terapia ni de tratamiento inicial con SU.<sup>34</sup>
- Algunos casos de DMNT han exhibido una respuesta positiva a las SU.<sup>34,35</sup>
- Después de la remisión, una baja proporción de bebés y niños afectados exhibirán hipoglucemia de relevancia clínica, que en ciertos casos requiere un tratamiento a largo plazo.<sup>36,37</sup> Durante la remisión, puede aparecer una hiperglucemia transitoria durante enfermedades intercurrentes.<sup>38</sup>
- Con el tiempo, la recidiva de la diabetes ocurre en al menos 50 a 60 % de estos jóvenes; en una cohorte grande donde se hizo un seguimiento hasta los 18 años de edad, hubo una recidiva en el 85%.<sup>39</sup> La recidiva suele ocurrir en la época de la pubertad, aunque se han observado recidivas en personas tan jóvenes como de 4 años de edad.

Por lo tanto, los padres de niños con DMNT deben internalizar el alto riesgo de una posible recidiva en el futuro de la diabetes de sus hijos; estos niños probablemente se beneficien de pruebas anuales de HbA1c. Clínicamente, la recidiva es parecida a la DT2 de aparición temprana, y se caracteriza por la pérdida de la secreción de insulina de primera fase.<sup>34</sup> El seguimiento metabólico y socioeducativo a largo plazo ha demostrado que estas personas tienen logros académicos de menor nivel, y aquellas con diabetes tienen menor capacidad de secreción de insulina.<sup>40</sup>

Las fases descritas anteriormente no se presentan de manera uniforme en todos los niños afectados. Es interesante observar que algunos familiares portadores desarrollan DT2 o diabetes gestacional en la edad adulta, sin ninguna evidencia de haber tenido DMN, al igual que en una pequeña fracción de personas con diabetes de aparición temprana no autoinmunitaria, no obesas y sin antecedentes de DMN. Esto sugiere una variabilidad importante en el fenotipo, posiblemente relacionada con otros factores genéticos o epigenéticos que podrían influir en la expresión clínica de las alteraciones del cromosoma 6q24.<sup>20,31</sup>

El rol del asesoramiento genético depende del mecanismo molecular subyacente. La disomía uniparental del cromosoma 6 suele ser esporádica y, por lo tanto, el riesgo de recidiva en los hermanos y la descendencia es bajo. Cuando se descubre una duplicación paterna de la región 6q24, los varones recién nacidos afectados tienen una probabilidad de 50 % de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos cuando son adultos. Por otro lado, las recién nacidas mujeres, una vez adultas transmitirán la duplicación pero sus hijos no desarrollarán la enfermedad. En este caso, la DMNT podría reaparecer en la siguiente generación, ya que sus hijos varones asintomáticos pasarán el defecto molecular a sus propios hijos. Algunos defectos de metilación (p. ej. las mutaciones de ZFP57) muestran una herencia autosómica recesiva y, por consiguiente, el riesgo de que los hermanos la padezcan es de 25 % y es casi insignificante para la descendencia de una persona afectada.

### 9.3 Diabetes neonatal permanente por mutaciones en los genes del canal de $K_{ATP}$ (DMN-KATP)

La DMN-KATP es la causa más común de DMNP<sup>41-45</sup> y la segunda causa más común de DMNT.<sup>22</sup> La prevalencia de la DMN-KATP en un grupo específico depende del grado de consanguinidad. En las poblaciones no consanguíneas, la causa conocida más común de DMNP son las anomalías en el canal de  $K_{ATP}$  o en el gen *INS*.<sup>9,46</sup> Si los padres están emparentados, las etiologías más comunes son el síndrome de Wolcott-Rallison o mutaciones homocigóticas del gen *GCK*.<sup>47</sup> Todavía se desconocen las causas de hasta el 20 % de casos de DMNP.

- Los canales de  $K_{ATP}$  son complejos heterooctaméricos formados por cuatro subunidades Kir6.2 formadoras de poros y cuatro subunidades reguladoras SUR1, codificados por los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, respectivamente.<sup>48</sup> Regulan la secreción de la insulina vinculando el estado metabólico intracelular con la actividad eléctrica de la membrana de las células beta. Todo aumento de la actividad metabólica intracelular induce una elevación de la proporción ATP/ADP dentro de las células beta pancreáticas. La proporción elevada de ATP/ADP cierra los canales de  $K_{ATP}$  y conduce a la despolarización de la membrana celular, lo que en última instancia genera la secreción de insulina.<sup>49</sup>
- Las mutaciones activadoras en *KCNJ11* o *ABCC8* evitan el cierre del canal de  $K_{ATP}$ , y, por ende, reducen la secreción de la insulina en respuesta a la hiperglucemia, lo que redundará en diabetes.<sup>42,41,43,45</sup> (Figura 1). También se ha reportado una mutación interruptora de *ABCC8*, con pérdida de función, que genera un aumento de la función del canal.<sup>50</sup>



Alrededor del 90 % de las personas con mutaciones de *KCNJ11* tienen DMNP, mientras que alrededor del 10 % desarrollan DMNT, en tanto que lo más frecuente es que las mutaciones de *ABCC8* (alrededor del 66 %) causen DMNT.<sup>42,51</sup> No hay diferencias relevantes en la gravedad del retraso del crecimiento intrauterino grave (RCIG) o en la edad en el momento del diagnóstico de diabetes entre los dos tipos de DMN.<sup>22</sup> Las mutaciones del canal de  $K_{ATP}$  suelen exhibir un RCIG más leve y reciben el diagnóstico un poco después que los bebés con anomalías de 6q24, lo que indica una deficiencia de insulina menos grave durante los últimos meses del desarrollo intrauterino y el momento del nacimiento. En la DMNT-KATP, la diabetes suele entrar en remisión más tarde, y la recidiva ocurre antes que en la DNMT-6q24.<sup>22</sup> Los niveles de péptido C bajos o indetectables y la presentación frecuente con cetoacidosis diabética en los casos de DMN-KATP sugieren insulinodependencia.<sup>52</sup>

Además de la diabetes, alrededor del 20 % de los niños con mutaciones de *KCNJ11* presentan características neurológicas asociadas<sup>41,53,54</sup> conforme a la expresión de los canales de  $K_{ATP}$  en las neuronas y células musculares.<sup>49,55</sup> Las mutaciones que generan daños más graves también están asociadas con un notorio retraso del desarrollo y epilepsia de aparición temprana, lo que se conoce como síndrome DEND (retraso del desarrollo, epilepsia y DMN). Es más común el síndrome DEND intermedio, caracterizado por DMN y un retraso del desarrollo menos grave, sin epilepsia. Estudios recientes que emplearon pruebas detalladas revelaron que ocurren anomalías leves del neurodesarrollo incluso en quienes tienen mutaciones más leves que anteriormente se creía que solo causaban diabetes en forma aislada. En algunos estudios en los que los hermanos se usaron como control, se descubrieron deficiencias leves pero relevantes en varios ámbitos, que incluyeron el coeficiente intelectual (CI), las mediciones de logros académicos y la función ejecutiva. Muchos de estos niños reunían los criterios de diagnóstico de trastorno de desarrollo de la coordinación (en particular dispraxia visoespacial), trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de ansiedad o autismo, o tenían problemas de conducta o para dormir.<sup>39,56-58</sup>

- Alrededor del 90 % de los niños con mutaciones activadoras en los genes del canal de  $K_{ATP}$  pueden pasar de insulina a comprimidos de sulfonilurea (SU), usándolos conforme a una indicación diferente a la prevista en la etiqueta.<sup>59-61</sup> Una suspensión de glibenclamida ha demostrado ser segura y eficaz en las personas con DMN,<sup>62</sup> y recibió la autorización para su uso en la Unión Europea.<sup>63</sup>
- El tratamiento con SU mejora drásticamente el control glucémico, aparentemente a largo plazo y en forma duradera, con una mínima hipoglucemia leve.<sup>64,65</sup>
- Las dosis de glibenclamida necesarias cuando se calculan en función del peso corporal son más altas en comparación con las dosis que se usan en los adultos con DT2; por lo general se necesitan alrededor de 0.5 mg/kg/día, aunque en ocasiones se han reportado dosis de hasta 2.3 mg/kg/día.<sup>66-68</sup> La dosis requerida depende sobre todo de la edad en la que la persona empiece a tomar la SU, al igual que de la mutación específica.<sup>69,70</sup>
- Muchas personas han podido reducir progresivamente la dosis después de la transición, manteniendo a la vez un excelente control

glucémico.<sup>71,72</sup> Los únicos efectos secundarios reportados hasta el momento son diarrea transitoria y manchas en los dientes.<sup>73,74</sup> Recientemente se ha reportado que la enfermedad celíaca podría causar, de manera secundaria, un fallo de las SU que no se explica por falta de cumplimiento con el tratamiento.<sup>75</sup>

- La secreción de insulina en los niños con diabetes tratados con dosis adecuadas de SU parece depender sobre todo de la ingesta de alimentos a través de vías no dependientes de  $K_{ATP}$ . Las comidas compuestas solo de carbohidratos o solo de proteínas/grasas generaron respuestas insulínicas similares, lo que resalta la importancia de ingerir carbohidratos con la mayoría de las comidas para evitar la hipoglucemia posprandial.<sup>76</sup>
- Algunos estudios demostraron que las SU pueden atravesar la barrera hematoencefálica, pero el mantenimiento de los niveles del líquido cefalorraquídeo podría limitar el beneficio de las SU sobre los resultados de neurodesarrollo, por lo que habría que tener en cuenta el uso de otros agentes.<sup>77-79</sup>
- Si bien las SU parecen mejorar en parte algunos de los síntomas neurológicos, el grado de mejoría probablemente también dependa de lo pronto que se haya empezado el tratamiento.<sup>80-83</sup>
- Se han reportado características neurológicas con menos frecuencia en las personas con mutaciones de *ABCC8*, quienes tienen DMNT más habitualmente.<sup>42,43</sup> No obstante, las personas con DMNP por mutaciones de *ABCC8* tuvieron un rango similar de dificultades que las personas con DMNP por mutaciones de *KCNJ11*.<sup>84</sup>
- La proteína SUR1 que codifica el gen *ABCC8* es fundamental para la función retiniana y la SU (glibenclamida) otorga una neuroprotección retiniana directa a través de los mecanismos mediados por SUR-1.<sup>85,86</sup>
- Un estudio reciente que utilizó células madre pluripotentes inducidas (induced Pluripotent Stem Cells, iPSC) para generar organoides cerebrales descubrió importantes defectos en el desarrollo inicial de la red neuronal cortical en mutantes de V59M en comparación con los controles que podrían, en parte, ser rescatados con la SU tolbutamida.<sup>87</sup>

Las mutaciones activadoras de *KCNJ11* que causan DMN son siempre heterocigóticas. Como alrededor del 90 % de estas mutaciones son *de novo*, no suele haber antecedentes familiares de DMN<sup>88</sup>; no obstante, los casos familiares exhiben un patrón de herencia autosómico dominante. El riesgo de recidiva para la descendencia de una persona afectada es del 50 %. También es cierto esto en la mayoría de las personas con mutaciones activadoras de *ABCC8*. No obstante, algunas personas son homocigóticas o heterocigóticas compuestas para dos mutaciones diferentes y la DMN se hereda en forma recesiva.<sup>43</sup> En este caso, el riesgo de DMN para futuros hermanos es de 25 %, pero prácticamente inexistente para los hijos de la persona afectada, salvo que el otro padre o madre también sea portador de la misma mutación. Se ha reportado mosaïcismo germinal (mutaciones presentes en las gónadas pero indetectables en la sangre) en varias familias<sup>88</sup> y, por lo tanto, habría que avisar a los padres y madres no afectados de un niño con una mutación aparentemente *de novo* respecto a que existe un riesgo bajo, pero no insignificante, de que los hermanos de ese niño tengan el mismo problema.

### 9.3.1 Diabetes neonatal por mutaciones en el gen *INS*

Las mutaciones en el gen de la proinsulina (*INS*) son la segunda causa más común de DMNP después de las mutaciones del canal de  $K_{ATP}$ .<sup>46,89-92</sup> Las personas con diabetes por mutaciones del *INS* carecen de características extrapancreáticas y son insulino dependientes.<sup>89,91,93</sup> Las mutaciones más comunes son las heterocigóticas dominantes, y en general redundan en una molécula de proinsulina mal plegada que queda atrapada y se acumula en compartimentos subcelulares, lo que produce estrés del retículo endoplasmático y apoptosis de las células beta.<sup>93-95</sup> Las mutaciones bialélicas recesivas (homocigóticas o heterocigóticas compuestas) producen pérdida o inactivación de la proinsulina.<sup>24</sup> Estas mutaciones no causan una destrucción lentamente progresiva de las células beta sino que producen una ausencia de biosíntesis de la insulina antes y después del nacimiento, lo que explica el peso mucho más bajo al nacer y la presentación más temprana de diabetes en los niños afectados. Como la enfermedad se hereda de manera recesiva, habrá un 25 % de riesgo de que vuelva a ocurrir en los hermanos cuando se haya confirmado que tanto el padre como la madre son portadores de una variante causal del *INS*.

La gravedad del RCIG en los niños con mutaciones de *INS* heterocigóticas es similar a la de aquellos con mutaciones del canal de  $K_{ATP}$ , pero se presenta a edades un poco posteriores.

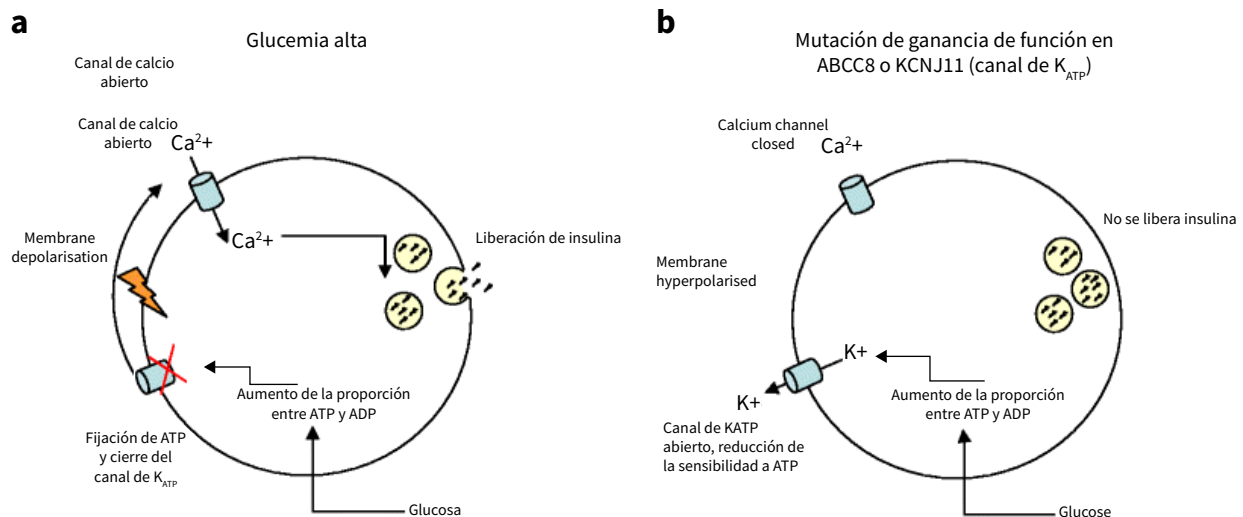
- Aunque lo más frecuente es que el diagnóstico de diabetes se haga antes de los 6 meses de edad, también puede ocurrir hasta el año de edad o incluso más adelante; por lo tanto, deben tenerse en cuenta las pruebas genéticas en niños que tengan diabetes con autoanticuerpos negativos a temprana edad,<sup>91,93,96,97</sup> así como también en aquellos con un fenotipo de tipo MODY.
- La mayoría de las mutaciones de *INS* son mutaciones esporádicas de novo, pero alrededor del 20 % de los probandos tienen antecedentes familiares de DMN autosómica dominante.<sup>91</sup>

### 9.3.2 Síndrome de Wolcott-Rallison (SWR)

Este síndrome recesivo autosómico raro es la causa más común de DMNP en poblaciones endogámicas (con lazos de consanguinidad), y se caracteriza por presentar diabetes mellitus de aparición temprana, displasia espondiloepifisaria y disfunción hepática o renal recurrente.<sup>98,99</sup> El SWR es causado por mutaciones bialélicas en el gen *EIF2AK3* (factor 2-alfa quinasa 3 de iniciación de la traducción eucariota), que codifica a una proteína involucrada en la regulación de la respuesta al estrés del retículo endoplasmático (RE). El desarrollo pancreático es bastante normal en ausencia de la proteína funcional, pero se acumulan proteínas mal plegadas dentro del retículo endoplasmático después del nacimiento y, a la larga, inducen la apoptosis de las células beta. Si bien la diabetes suele manifestarse durante la primera infancia, podría no aparecer hasta los 3 o 4 años de edad. La diabetes podría ser la primera manifestación clínica del síndrome y, por lo tanto, debe tenerse en cuenta este diagnóstico incluso en niños con DMNP aislada, en especial si nacieron de padres consanguíneos o en una población sumamente endogámica.<sup>100,101</sup> Como la enfermedad se hereda de manera recesiva, hay un 25 % de riesgo de que ocurra también en los hermanos. La insuficiencia hepática fulminante es la causa principal de muerte en las personas con SWR y actualmente no existe un agente que revierta esta anomalía<sup>102</sup>; no obstante, hay informes recientes que indican que el trasplante de hígado (con o sin páncreas) podría salvar la vida a las personas con este síndrome y mejorar los resultados.<sup>102-105</sup>

### 9.3.3 Diabetes neonatal por mutaciones del GCK

La enzima glucocinasa es considerada el sensor de glucosa de las células beta, ya que cataliza el paso del factor limitante de tasa de fosforilación de la glucosa y, por consiguiente, permite que las células beta respondan correctamente al grado de glucemia.<sup>106</sup>



**Figura 1.** Secreción de insulina desde la célula beta pancreática a **(a)** una célula normal en un entorno de glucemia alta y **(b)** a una célula con mutación del canal de  $K_{ATP}$  – adaptado de <sup>264</sup>.

**(a)** La glucosa entra en la célula y es metabolizada, causando un aumento de ATP, el cierre del canal de  $K_{ATP}$  se induce a través de la fijación de ATP, se despolariza la membrana y se dispara el flujo de entrada de calcio, lo que genera liberación de insulina desde sus vesículas de almacenamiento. **(b)** Mutación de ganancia de función del canal de  $K_{ATP}$  genera la imposibilidad del ATP de fijarse al canal, haciendo que permanezca abierto; la membrana se mantiene hiperpolarizada y no se libera insulina.

- La deficiencia completa de glucocinasa derivada de mutaciones en ambos alelos, ya sea homocigótica o heterocigótica compuesta, evita que las células beta segreguen insulina en respuesta a la hiperglucemia.<sup>107,108</sup>
- Los recién nacidos que presentan retraso del crecimiento intrauterino grave (RCIG) suelen tener un diagnóstico de diabetes durante los primeros días de vida y necesitan insulino terapia exógena. Además de la diabetes, no exhiben ninguna característica relevante extrapancreática.<sup>107-114</sup>

El *GCK* es responsable de no más del 2 o 3 % del total de casos de DMNP;<sup>47</sup> pero ha aumentado su prevalencia en regiones con alto grado de consanguinidad.<sup>115</sup> Este tipo de PNDM se hereda de manera recesiva, por lo que el riesgo de que ocurra también en futuros hermanos es del 25 %. Este diagnóstico debe tenerse en cuenta enfáticamente en probandos nacidos de padres con hiperglucemia leve asintomática; por lo tanto, se suele recomendar la medición de la glucemia en ayunas de los padres de cualquier niño con DMN, incluso cuando no haya consanguinidad conocida ni antecedentes familiares de diabetes.

Son pocos los estudios que evaluaron el riesgo de complicaciones microvasculares en la DMN, pero un estudio mostró que las personas con DMNP-KATP o con anomalías del gen de la insulina (*INS*) no parecían propensas a sufrir complicaciones oftalmológicas graves, incluso luego de una duración promedio de la diabetes de 24 años.<sup>116</sup>

## 10. SÍNDROME IPEX Y OTRAS CAUSAS MONOGENÉTICAS DE DIABETES AUTOINMUNITARIA

- Actualmente se sabe que las mutaciones en al menos nueve genes diferentes causan síndromes autoinmunitarios que pueden incluir diabetes de aparición neonatal o durante la primera infancia asociada con los autoanticuerpos contra islotes pancreáticos: *AIRE*, *CTLA4*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ITCH*, *LRBA*, *STAT1*, *STAT3* y *STAT5B*.
- Estas afecciones monogénicas que causan diabetes autoinmunitaria comparten características básicas con la DT1 pediátrica<sup>15,117-119</sup> y representan los casos raros anteriormente mencionados de DT1 durante los primeros meses de vida.
- En ocasiones excepcionales, algunos casos de diabetes que se presenta en los primeros 6 meses de vida tienen una base autoinmune; actualmente se acepta que las mutaciones en el rango de genes relacionados con la función inmunitaria (como *FOXP3*, *STAT3* o *LRBA*) son, como mínimo, tan probables como la DT1.

Las mutaciones del gen *FOXP3* son responsables del síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X).<sup>120,121</sup> El síndrome IPEX es clínicamente heterogéneo y va desde formas intrauterinas graves hasta fenotipos moderados, según se ha descrito recientemente en diferentes cohortes<sup>118,122,123</sup>. Entre los bebés varones que presentan diarrea, eccema, diabetes autoinmunitaria, deficiencia inmunitaria o una infección

potencialmente mortal, deben tenerse en cuenta las mutaciones del *FOXP3*.<sup>124,125</sup> Tratamiento con agentes inmunosupresores (sirolimus o esteroides).<sup>124,125</sup> Como alternativa, se recomienda un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) con acondicionamiento de intensidad reducida.<sup>126</sup> La supervivencia es similar con el tratamiento de inmunosupresores y con el HSCT, pero se ha demostrado que con el HSCT hay índices más altos de supervivencia sin enfermedad y una mejor calidad de vida.<sup>127</sup>

Además de las mutaciones del *FOXP3*, el “IPEX clásico”, hay un grupo con un fenotipo “similar al IPEX” con defectos en otros genes. Entre los ejemplos se incluyen personas con mutaciones heterocigóticas de *CTLA4* que causan un síndrome autoinmunitario linfoproliferativo que puede incluir diabetes autoinmunitaria, enteropatía, citopenias y tiroiditis<sup>128</sup>; personas con mutaciones recesivas en el gen de ubiquitina ligasa (*ITCH*) que presentan enfermedad autoinmunitaria multisistémica y dismorfia facial<sup>129</sup>; personas con mutaciones bialélicas en *IL2RA* (receptor alfa de interleucina 2) que generan síndrome de inmunodeficiencia 41 con linfoproliferación, otros problemas autoinmunitarios y diabetes autoinmunitaria;<sup>130,131</sup> y personas con mutaciones de herencia recesiva en *LRBA* que se reportan como una causa de inmunodeficiencia 8 con enteropatía autoinmunitaria, DT1, hipotiroidismo autoinmunitario y anemia hemolítica autoinmunitaria.<sup>119</sup>

Las proteínas codificadas por los genes *STAT3*, *STAT1* y *STAT5B* son factores de transcripción involucrados en la respuesta celular a las citocinas y a los factores de crecimiento. Las mutaciones activadoras de *STAT3* causan múltiples enfermedades autoinmunitarias con enteropatía, trastornos autoinmunitarios hematológicos, citopenia autoinmunitaria y diabetes autoinmunitaria, que a menudo se presentan durante el período neonatal.<sup>117,132</sup> Las personas con mutaciones de ganancia de función en *STAT1* presentan infecciones fúngicas crónicas, incluyendo infecciones de las vías respiratorias; un subgrupo de personas desarrolla autoinmunitaria orgánica específica grave, incluyendo DT1.<sup>133</sup> Por otra parte, las mutaciones con pérdida de función en *STAT5B* están asociadas con trastornos caracterizados por manifestaciones alérgicas o autoinmunitarias.

Las mutaciones como pérdida de función en el gen *AIRE* causan síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 (APS1), que se categoriza por candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria. Además, el 13 % de las personas presentan diabetes cuando llegan al entorno de los 30 años de edad.<sup>129</sup>

## 11. OTRAS CAUSAS DE DIABETES NEONATAL

Se han descrito más de 30 subtipos genéticos de DMN. Las características clínicas observadas en las causas más comunes de diabetes neonatal y de aparición durante la primera infancia se muestran en la Tabla 1. Los estudios de imagen pancreáticos son poco confiables en los recién nacidos, por lo que es mejor usar pruebas funcionales de la función pancreática exocrina (elastasa fecal y grasas fecales) para evaluar la presencia de aplasia pancreática.<sup>134,135</sup>

A excepción de la DMN-KATP y algunas personas con mutaciones de *SLC19A2* que causan síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (*thiamine-responsive megaloblastic anaemia*, TRMA),<sup>136</sup> todas las demás causas deben recibir tratamiento con insulina subcutánea. Los niños con aplasia o hipoplasia pancreática también necesitarán complementos pancreáticos exocrinos.

### 11.1 Las pruebas genéticas deben hacerse tan pronto se diagnostique la diabetes en un niño menor de 6 meses

- Todos los bebés con diagnóstico de diabetes durante los primeros 6 meses de vida deben ser sometidos a pruebas de genética molecular de inmediato para definir su subtipo de DMN monogénica, ya que la DT1 es sumamente rara en este subgrupo.
- Las pruebas genéticas permitirán el diagnóstico de un tipo específico de diabetes monogénica en más del 80 % de los niños a quienes se les diagnostica diabetes antes de los 6 meses de edad. Tal como se comentó anteriormente, esto influirá tanto sobre el tratamiento como sobre la predicción de las características clínicas.
- Ya no es necesario esperar para ver si la diabetes se resuelve o si se desarrollan otras características, ya que los principales laboratorios ofrecerán pruebas integrales de todos los subtipos de DMN, además de pruebas muy rápidas de subtipos que alteran el tratamiento.

## 12. AUTOSOMAL DOMINANT FAMILIAL MILD HYPERGLYCEMIA OR DIABETES (MODY)

Una forma familiar de diabetes leve que se presenta durante la adolescencia, o en los primeros años de la edad adulta, que se describió por primera vez hace ya muchos años.<sup>10,137</sup> Si bien la diabetes se presentaba en las personas jóvenes, la enfermedad era clínicamente similar a la diabetes de aparición en las personas mayores no insulino dependiente, y el subtipo recién reconocido de diabetes familiar pasó a conocerse como diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 o MODY.<sup>138</sup> Como las personas con MODY pasan la enfermedad a su descendencia siguiendo un patrón hereditario autosómico dominante, rápidamente surgió la sospecha de que podría tratarse de un trastorno monogénico.<sup>139</sup> La MODY es, por lejos, el tipo más común de diabetes monogénica. Todos los subtipos de MODY que se conocen actualmente son causados por mutaciones heterocigóticas dominantes en acción en genes importantes para el desarrollo o el funcionamiento de las células beta. No obstante, durante los últimos años, se han identificado una serie de formas de diabetes monogénica clínica y genéticamente diferente a la MODY.1 Hay personas que podrían albergar mutaciones dominantes que surgen de novo; en tales casos, no hay antecedentes familiares que sugieran una afección monogénica.<sup>41,90,140</sup> Estos hechos, junto con una falta de conciencia generalizada, obstaculizan el diagnóstico clínico, por lo que la mayoría de los niños con diabetes monogénica genéticamente comprobada en principio reciben un diagnóstico equivocado de DT1<sup>141,142</sup> o DT2.<sup>143,144</sup> Aunque la diabetes monogénica es poco común, representa entre el 2.5 y el 6 % de los casos de diabetes pediátrica.<sup>145-150</sup>

- Los síndromes MODY son formas de diabetes monogénica

caracterizados por una secreción deficiente de insulina, con defectos mínimos o inexistentes en la acción de la insulina.<sup>151</sup>

- La mayoría causa diabetes aislada y, por lo tanto, podrían diagnosticarse de manera equivocada como DT1 o DT2 familiar.<sup>143,152</sup>
- Los criterios clásicos de MODY incluyen antecedentes familiares de diabetes; no obstante, se han reportado mutaciones esporádicas de novo en varios genes causales.<sup>153</sup>
- Los distintos subtipos genéticos de MODY difieren en la edad de aparición, el patrón de hiperglucemia y la respuesta al tratamiento.
- Hay tres genes responsables de la mayoría de los casos de MODY (*GCK*, *HNF1A* y *HNF4A*) y a continuación se describirán en un poco de detalle.
- La mayoría de los subtipos de MODY tendrán un fenotipo de diabetes aislada o hiperglucemia estable y leve en ayunas, pero algunos genes de MODY tienen características adicionales, como quistes renales (ver *HNF1B* a continuación) o disfunción pancreática exocrina.<sup>154</sup>

Se ha reportado que hay al menos 14 genes diferentes que causan diabetes con un fenotipo similar a MODY (Tabla 2), y algunos paneles incluirán todos estos genes o, posiblemente, también muchos otros genes asociados con causas recesivas extremadamente raras. Es razonable tener en cuenta la inclusión de causas sindrómicas, como diabetes mitocondrial, ya que a menudo la diabetes puede ser la primera característica que se presenta, y un diagnóstico molecular puede, por consiguiente, orientar el control y el tratamiento de otras características asociadas. En la era moderna de pruebas ampliadas por muchos laboratorios, hay que tener cuidado al interpretar los resultados de las pruebas, ya que a menudo hay muy poca información disponible que respalde la causalidad de las variantes raras en los subtipos poco comunes.

## 13. HIPERGLUCEMIA LEVE EN AYUNAS POR MUTACIONES DEL GEN DE LA GLUCOCINASA (MODY-GCK, MODY2)

- La MODY-GCK es el subtipo más común de diabetes monogénica en la clínica de diabetes pediátrica, y su fenotipo clínico es notablemente homogéneo entre las personas afectadas.
- En comparación con otros subtipos de diabetes monogénica, las personas con MODY-GCK regulan correctamente la secreción de insulina pero en torno a un punto de consigna más alto que las demás personas. Como resultado, exhiben una hiperglucemia leve no progresiva desde el nacimiento.<sup>155</sup>
- La HbA1c está levemente elevada, pero por lo general está por debajo del 7.5 % (59 mmol/mol).<sup>156</sup>
- Pese a la leve hiperglucemia en ayunas, suele haber un pequeño aumento de la glucemia durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) (<60 mg/dl o <3.5 mmol/l)<sup>157</sup>, aunque esto no debería considerarse un criterio absoluto debido a la variabilidad de la TTOG.
- Como el nivel de hiperglucemia no es lo suficientemente alto como para causar síntomas osmóticos, la mayoría de los casos suelen

diagnosticarse en forma incidental cuando se mide la glucemia por otro motivo.

- El descubrimiento incidental de hiperglucemia leve (5.5-8 mmol/l o 100-145 mg/dl) en niños y adolescentes por lo demás asintomáticos plantea la posibilidad de que desarrollen DT1 o DT2 posteriormente. En ausencia de una autoinmunidad contra islotes concurrente, el riesgo de una DT1 futura es mínimo<sup>158</sup> y una proporción importante tendrá una mutación heterocigótica del *GCK*.<sup>159</sup> En niños y adolescentes peripuberales con diagnóstico de DT2, la ausencia de obesidad u otros signos de RI deberían plantear una preocupación respecto al diagnóstico de MODY.
- Como la glucemia no se deteriora significativamente con el transcurso del tiempo, este subtipo de diabetes monogénica rara vez está asociada con complicaciones crónicas microvasculares o macrovasculares de la diabetes,<sup>160,161</sup> y las personas afectadas no suelen necesitar ningún tratamiento<sup>162</sup> salvo en el contexto de un embarazo donde una madre afectada tenga un feto no afectado y hubiera evidencia de crecimiento acelerado dentro del útero.<sup>163</sup>
- Cuando hay presencia de características clínicas de hiperglucemia estable y leve en ayunas, asintomática y duradera, es adecuado hacer pruebas específicas de *GCK*.

Con mucha frecuencia, el padre o madre afectado no tiene un diagnóstico o recibió un diagnóstico equivocado de DT2 de aparición temprana. La medición de las concentraciones de glucosa en ayunas en los padres o las madres aparentemente no afectados es importante cuando se está pensando en un diagnóstico de mutación de *CGK*. La MODY-*GCK* se puede diagnosticar por primera vez durante el embarazo; representa entre el 2 y el 6 % de los casos de diabetes gestacional y se puede diferenciar de la diabetes gestacional en función de las características clínicas y la concentración de glucosa en ayunas.<sup>164,165</sup>

Cabe mencionar que la presencia de una mutación de *GCK* no protege contra el desarrollo simultáneo de DT2 poligénica más adelante en la vida, lo que ocurre con una prevalencia similar a la de la población general.<sup>166</sup> La DMNP-*GCK* puede manifestarse en familias con MODY-*GCK*, en especial en un entorno de consanguinidad.

## 14. DIABETES FAMILIAR POR MODY-HNF1A (MODY3) Y MODY-HNF4A (MODY1)

- La posibilidad de diabetes monogénica debe tenerse en cuenta siempre que el padre o la madre de un niño con diabetes también tenga diabetes, incluso aunque se piense que tienen DT1 o DT2.
- Por lo general, la intolerancia a la glucosa asociada con MODY-*HNF1A* y MODY-*HNF4A* suele quedar en evidencia durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta. En las primeras etapas de la enfermedad, es posible que la glucemia en ayunas sea normal, pero podría haber un gran aumento de glucemia (>80 mg/dl o 5 mmol/l) después de las comidas o a las 2 horas durante una TTOG.<sup>157</sup>
- Con el tiempo, se presentan la hiperglucemia en ayunas y los síntomas osmóticos (poliuria, polidipsia), pero rara vez desarrollan cetosis, porque persiste cierta secreción residual de insulina durante muchos años.

- Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes y su desarrollo está relacionado con el grado de control glucémico.<sup>167</sup>
- La MODY-*HNF1A* es la forma más común de diabetes monogénica que deriva en diabetes *familiar sintomática*, donde las mutaciones heterocigóticas en *HNF1A* son unas 10 veces más frecuentes que las mutaciones heterocigóticas en *HNF4A*.<sup>168</sup> Por lo tanto, la MODY-*HNF1A* es la primera posibilidad de diagnóstico a tener en cuenta en las familias con diabetes sintomática autosómica dominante.
- Las personas con MODY-*HNF1A* demuestran un efecto deficiente de las incretinas y respuestas inadecuadas del glucagón ante la TTOG.<sup>169</sup>
- Pese a la asociación de las mutaciones de *HNF1A* con complicaciones microvasculares, los datos recientes sugieren que la iniciación a tiempo del tratamiento con SU se asocia con un menor índice de complicaciones microvasculares que en la DT1.<sup>170</sup> Las mutaciones de *HNF1A* también se asocian con una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad.<sup>171</sup>

Las mutaciones de *HNF1A* muestra un alto nivel de penetrancia, por lo que el 63 % de los portadores de la mutación desarrollan diabetes antes de los 25 años de edad, el 79 % antes de los 35 años y el 96 % antes de los 55 años.<sup>1</sup> La edad en el momento del diagnóstico de la diabetes está parcialmente determinada por la ubicación de la mutación dentro del gen.<sup>172,173</sup> Las personas con mutaciones que afectan a los exones terminales (8 a 10) reciben el diagnóstico, en promedio, 8 años después que los que tienen mutaciones en los exones 1 a 6. Por otra parte, la exposición a la diabetes materna dentro del útero (cuando la mutación se hereda por vía materna) adelanta la edad del inicio de la diabetes unos 12 años.<sup>157</sup> En la población pediátrica, la diabetes en los portadores de la mutación de *HNF4A* tienden a aparecer a una edad similar a la que aparece en los portadores con mutaciones de *HNF1A*.<sup>147</sup>

Es posible que se noten algunas características clínicas diferenciales entre las personas con mutaciones de *HNF4A* y *HNF1A*; no obstante, no suelen ayudar en la elección de genes a secuenciar y sería preferible someter a prueba a todos los genes simultáneamente con secuenciación de nueva generación (next-generation sequencing, NGS) siempre que sea posible.<sup>174</sup>

- Las personas con mutaciones de *HNF1A* suelen tener un bajo umbral renal de reabsorción de glucosa debido a un transporte de glucosa deficiente por los túbulos renales, y podrían presentar glucosuria posprandial antes de desarrollar una hiperglucemia relevante.<sup>175</sup>
- Además de la diabetes, los portadores de la mutación p.Arg76Trp (R76W) en *HNF4A* presentan una forma atípica de síndrome de Fanconi que incluye hipercalciuria y nefrocalcinosis.<sup>176</sup>
- Alrededor del 50 % de los portadores de la mutación de *HNF4A* son macrosómicas en el momento del nacimiento y el 15 % tiene hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal que responde al diazóxido.<sup>177</sup> En este caso, el hiperinsulinismo suele remitir durante la primera infancia y las personas desarrollan diabetes a partir de la adolescencia.<sup>178,179</sup> También se ha reportado hipoglucemia hiperinsulinémica en portadores de la mutación *HNF1A*,<sup>180</sup> pero es algo muy extraordinario.

Las personas con diabetes por *HNF1A* y *HNF4A* pueden en principio tratarse con dieta, aunque tendrán una notoria hiperglucemia posprandial al comer alimentos con alto contenido de carbohidratos.<sup>157</sup>

- La mayoría necesitará tratamiento farmacológico a medida que exhiban un deterioro progresivo del control glucémico. Son sumamente sensibles a las SU,<sup>181</sup> que en general permiten un mejor control glucémico que el que se logra con la insulina, en especial en niños y adultos jóvenes.<sup>182</sup>
- La dosis inicial de SU debe ser baja (un cuarto de la dosis con la que se comienza normalmente en adultos) para evitar la hipoglucemia. Mientras no haya problemas con la hipoglucemia, se pueden mantener las SU en dosis bajas (p. ej. 20-40 mg de gliclazida diarios) durante décadas.<sup>183,184</sup>
- Si hubiera hipoglucemia pese a un ajuste de dosis de preparación de SU una o dos veces por día, tal vez deba tenerse en cuenta una preparación de liberación prolongada o dosis a la hora de las comidas con un agente de acción corta, como la meglitinida.<sup>185</sup> Un ensayo aleatorizado y controlado que comparó a un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon-like peptide receptor agonist*, GLP1RA) con una SU demostró que los tratados con GLP1RA tenían niveles más bajos de glucosa en ayunas.<sup>169</sup>

## 15. DIABETES ASOCIADA CON CARACTERÍSTICAS EXTRAPANCREÁTICAS

Se debe tener en cuenta un trastorno monogénico en todo niño con diabetes asociada con características extrapancreáticas multisistémicas<sup>186</sup> o en el caso de diabetes de aparición en la juventud cuando se sabe o se sospecha que hay consanguinidad, incluso sin presencia de características sindrómicas evidentes.<sup>187</sup> Estos síndromes pueden causar DMN (Tabla 1) o presentarse más adelante durante la vida (ver a continuación). El sitio web de Herencia Mendeliana en el Hombre en línea (*Online Mendelian Inheritance in Man*, [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) o [www.omim.org](http://www.omim.org)) puede ayudar con las características clínicas y a averiguar si se ha definido el gen de un síndrome en particular y, por consiguiente, hay una prueba de genética molecular disponible. Hay pruebas genéticas disponibles para algunas de estas afecciones sobre la base de investigaciones en [www.euro-wabb.org](http://www.euro-wabb.org).<sup>188</sup> Los síndromes más comunes que suelen presentarse después de la primera infancia se describen en un poco más de detalle a continuación. También es posible hacer pruebas de una serie de síndromes raros que incluyen la diabetes a través de un abordaje de panel genético (ver, por ejemplo, <https://www.diabetesgenes.org/>).

### 15.1 Síndrome de diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera (DIDMOAD; síndrome de Wolfram, SWF)

La combinación de diabetes y atrofia óptica progresiva en menores de 16 años es un diagnóstico de este síndrome autosómico recesivo.<sup>189</sup> La diabetes no autoinmunitaria e insulino dependiente que se presenta, en promedio, a los 6 años de edad, suele ser la

primera manifestación de la enfermedad.<sup>190</sup> Otras características reportadas, incluida sordera neurosensible, diabetes insípida central, disfunción de las vías urinarias y síntomas neurológicos se desarrollan más adelante, en un orden variable, incluso dentro de la misma familia.<sup>191-193</sup> A muchas personas con SWF en principio se les diagnostica DT1, y la posterior pérdida de visión, que ocurre alrededor de 4 años después del diagnóstico de diabetes, podría ser diagnosticada erróneamente como retinopatía diabética.<sup>194,195</sup> Las personas con SWF mueren a la edad promedio de 30 años, sobre todo por las complicaciones neurodegenerativas. Al menos el 90 % de estas personas poseen mutaciones bialélicas en el gen *WFS1*.<sup>196</sup> Este gen codifica la *WFS1*, que es una proteína transmembrana del retículo endoplasmático (RE) importante para la regulación negativa del estrés del RE y el mantenimiento de la homeostasis celular del calcio.<sup>197</sup> Los estudios preclínicos en modelos de células y animales sugieren que las estrategias terapéuticas dirigidas a la homeostasis del calcio del RE podrían ser beneficiosas. No obstante, un ensayo reciente que usó dantroleno sódico en 19 sujetos con SWF no mostró ninguna mejoría relevante en la función de las células beta, retiniana ni neurológica.<sup>198</sup>

Se ha descrito una segunda variante del síndrome (SWF2) en asociación con mutaciones en el gen *CISD2*.<sup>199</sup> Las personas con esta rara variante no desarrollan diabetes insípida pero presentan síntomas adicionales, incluyendo diátesis hemorrágica y enfermedad ulcerosa péptica.

El actual manejo del SWF conlleva el tratamiento sintomático de las características asociadas, sin que haya agentes que curen o ralenticen el avance de la enfermedad.

### 15.2 Síndrome de quistes renales y diabetes (RCAD [MODY-HNF1B o MODY5])

Si bien inicialmente se describió como un subtipo raro de la diabetes familiar, actualmente está claro que las personas con mutaciones heterocigóticas de *HNF1B* rara vez presentan diabetes aislada.<sup>200</sup> En contraste, casi todas las personas con mutaciones o deleciones del gen *HNF1B* presentan trastornos del desarrollo renal (en especial quistes renales y displasia renal)<sup>140</sup> y esto constituye la principal presentación en los niños, incluso en ausencia de diabetes.<sup>201-203</sup> También puede haber malformaciones del aparato genital (en particular anomalías uterinas), hiperuricemia y gota, además de pruebas funcionales hepáticas anormales.<sup>200</sup> La diabetes se desarrolla después, por lo general durante la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta,<sup>204,205</sup> aunque se ha reportado DMNT en unos pocos casos.<sup>23,204</sup> Además de la deficiencia de insulina relacionada con la hipoplasia pancreática,<sup>206</sup> las personas afectadas presentan cierto grado de RI hepática,<sup>207</sup> lo que explica por qué no responden de manera adecuada al tratamiento con SU y necesitan insulino terapia en forma temprana. Además, los portadores de mutaciones tienen una función pancreática exocrina inferior, con elastasa fecal reducida; esto afecta tanto a las células ductales como a las acinares.<sup>208</sup> Por lo tanto, el fenotipo de RCAD es sumamente variable, incluso dentro de familias que comparten la misma mutación de *HNF1B* y, por lo tanto, se debe tener en cuenta este diagnóstico no solo en la clínica de diabetes sino también en otras clínicas (de nefrología, urología, ginecología, etc.). En las personas con



diabetes en quienes se descubren quistes renales, está indicado hacer estudios de imagen del páncreas, ya que la ausencia del cuerpo o de la cola del páncreas es una indicación importante de MODY-HNF1B.<sup>209</sup> Asimismo, debe medirse la elastasa fecal, ya que siempre es anormal en las personas con MODY-HNF1B.<sup>208</sup> Es importante tener en cuenta que los antecedentes familiares de enfermedad renal o diabetes no son fundamentales para pedir pruebas genéticas, ya que son comunes las mutaciones y deleciones de novo de este gen (entre uno y dos tercios de los casos).<sup>140,201</sup>

### 15.3 Diabetes mitocondrial

La diabetes causada por mutaciones y deleciones mitocondriales se ve muy rara vez (<1 %) en niños y adolescentes,<sup>210</sup> ya que las personas más afectadas desarrollan diabetes siendo adultos jóvenes o de mediana edad. La forma más común de diabetes mitocondrial es causada por la mutación m.3243A>G del ADN mitocondrial. La aparición de la diabetes suele ser gradual, pero un 20 % podría tener presentación aguda, incluyendo cetoacidosis diabética.<sup>211</sup> Si bien suele presentarse en la vida adulta, se han reportado algunos casos en adolescentes con un alto grado de heteroplasmia.<sup>210,212,213</sup> Se debe sospechar de diabetes mitocondrial en el caso de personas que presenten diabetes y pérdida de audición neurosensible heredada por vía materna, o diabetes y oftalmoplejía externa progresiva. Es interesante mencionar que la misma mutación m.3243A>G también causa un síndrome clínico mucho más grave, conocido como MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y apoplejía).<sup>214</sup>

Las personas con diabetes mitocondrial podrían responder inicialmente a la dieta o a agentes hipoglucémicos orales, pero a menudo requieren tratamiento con insulina en cuestión de meses o años. Se debe evitar la metformina, ya que interfiere con la función mitocondrial y podría generar episodios de acidosis láctica.<sup>215</sup>

La penetrancia de la diabetes en portadores de la mutación depende de la edad, pero se estima que supera el 85 % a los 70 años.<sup>211</sup> Los varones afectados no transmiten la enfermedad a su descendencia. En contraste, las mujeres transmiten la mutación a todos sus hijos, aunque puede que algunos no desarrollen la enfermedad. Además de la mutación m.3243A>G, se ha reportado diabetes de aparición temprana (incluso en la primera infancia) en otros trastornos mitocondriales menos comunes, como el síndrome de Kearns-Sayre<sup>216</sup> y el síndrome de Pearson.<sup>217</sup>

### 15.4 Diabetes derivada de enfermedades monogénicas del páncreas exocrino.

Las mutaciones heterocigóticas en CEL, que codifica una lipasa pancreática, causan MODY-CEL, o MODY8, un trastorno autosómico dominante de insuficiencia pancreática exocrina y diabetes.<sup>154</sup> Algo importante es que el componente exocrino del síndrome es evidente en la infancia, de 10 a 30 años antes de que se desarrolle una diabetes, y puede revelarse mediante una reducción de la elastasa fecal o lipomatosis pancreática.<sup>218,219</sup> La diabetes suele desarrollarse entre los 30 y los 40 años de edad, junto con quistes pancreáticos.<sup>219</sup> El gen CEL es muy polimórfico y sumamente difícil de secuenciar. El Jellas et ál. describieron recientemente cómo diagnosticar la MODY-

CEL.<sup>220</sup> El mecanismo de la enfermedad de la MODY-CEL implica el pliegue incorrecto/agregación de proteínas, estrés del retículo endoplasmático y proteotoxicidad.<sup>221-224</sup> Entre otras enfermedades monogénicas autosómicas dominantes que afectan sobre todo al páncreas exocrino y que pueden conducir a una diabetes, tarde o temprano, se incluyen la fibrosis quística (CFTR), la pancreatitis hereditaria (PRSS1 y SPINK1)<sup>225</sup> y la agenesia/hipoplasia pancreática (GATA6).<sup>135</sup>

### 15.5 Diabetes sindrómica por deficiencias de TRMT10A y DNAJC3: estrés oxidativo, apoptosis de células beta.

Las mutaciones de TRMT10A, un ARNt nuclear de metiltransferasa, están asociadas con un nuevo síndrome de diabetes mellitus de aparición en la juventud o metabolismo de glucosa deficiente, microcefalia, discapacidad intelectual, baja estatura y retraso de la pubertad [OMIM 616013]. Hasta la fecha, se han descrito cinco familias en la bibliografía, con un total de 11 personas con una mutación. Los fenotipos son heterogéneos y la mayoría de las personas presentan una homeostasis de glucosa deficiente, microcefalia, baja estatura, convulsiones y discapacidad intelectual.<sup>226</sup>

Se ha descrito una mutación de DNAJC3 asociada con DM y neurodegeneración multisistémica. Caso de mutación de *DNAJC3* familiar que se manifiesta como DM de aparición en la juventud, hipotiroidismo, neurodegeneración multisistémica, baja estatura y pérdida de audición neurosensible con nuevo descubrimiento de fibrosis y atrofia pancreática.<sup>227</sup>

## 16. SÍNDROMES MONOGENICOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

- Las características fundamentales de los síndromes de RI incluyen acantosis nigricans moderada a grave asociada con concentraciones de insulina notoriamente elevadas (insulina en ayunas >150 pmol/l) o, en casos de diabetes, aumento del requerimiento de insulina, por lo general en ausencia de un grado correspondiente de obesidad.
- Se describen tres subtipos diferentes, basados en el mecanismo patógeno subyacente: defectos de señalización de insulina primaria, RI derivada de anomalías del tejido adiposo y RI como característica de síndromes complejos.<sup>228</sup>
- La caracterización clínica y bioquímica de las personas con RI grave se puede usar para orientar las pruebas genéticas (Tabla 3).
- En contraste con los síndromes monogénicos de insuficiencia de las células beta, la hiperglucemia y la diabetes tienden a ocurrir más adelante en los síndromes genéticos de RI grave y pueden no ser una característica antes del comienzo de la pubertad,<sup>229</sup> a excepción del síndrome de Donohue.

Los fenotipos de los síndromes monogénicos de RI tienden a ser más pronunciados en las mujeres, quienes durante la adolescencia podrían presentar un hiperandrogenismo ovárico importante. La apariencia física de las lipodistrofias parciales también puede ser menos pronunciada en los varones, por eso el cuadro es más común



en las mujeres que presentan características similares a las que se observan en un síndrome de ovario poliquístico.

### 16.1 Defectos primarios de señalización de la insulina por mutaciones en el gen receptor de insulina (INSR)

Las mutaciones de INSR son responsables de una serie de síndromes raros de RI.<sup>230,231</sup> Los niveles de leptina son bajos, pero los de adiponectina son paradójicamente normales o altos, dado que la insulina suele inhibir la secreción de adiponectina.<sup>232</sup> Hay un espectro de gravedad que depende del efecto de la mutación sobre la función de señalización del receptor. Las formas más graves están asociadas con mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen *INSR*, responsable de los síndromes de Donohue y de Rabson-Mendenhall. En el síndrome de Donohue, esto conduce a una pérdida casi absoluta de la acción de la insulina a nivel celular, y en el síndrome de Rabson-Mendenhall, donde hay cierta señalización residual de la insulina, el fenotipo puede ser más leve.<sup>233</sup> Los bebés con síndrome de Donohue nacen pequeños para su edad gestacional y desarrollan diabetes durante la primera infancia, con concentraciones de insulina de más de 1000 pmol/l, a menudo asociadas con miocardiopatía e hipertrigliceridemia. La hiperglucemia posprandial puede ser grave, y presentarse al principio de la vida, pero suele ir acompañada de hipoglucemia en ayunas. No existe un tratamiento eficaz y lamentablemente la mayoría de los bebés fallecen por infecciones o complicaciones cardíacas durante el primer año de vida. Los niños con síndrome de Rabson-Mendenhall tal vez no presenten signos hasta más avanzada la infancia; durante la adolescencia presentan retraso del crecimiento, hiperplasia gingival, acantosis nigricans, hiperandrogenismo y diabetes resistente a la insulina que requiere de dosis muy altas de insulina.<sup>230,234</sup>

El síndrome de RI tipo A es la forma más leve, suele ser el resultado de una mutación heterocigótica en el gen *INSR* y se hereda por vía autosómica dominante.<sup>230</sup> Es raro que haya diabetes antes de la adolescencia, pero podría haber hiperandrogenismo ovárico y acantosis nigricans importantes durante la pubertad.

El manejo de la hiperglucemia en personas con mutaciones de *INSR* puede ser un gran desafío, ya que la insulina resulta sumamente ineficaz incluso en dosis altas. En principio se podría probar con sensibilizadores de la insulina, como la metformina, pero la mayoría necesitará dosis extraordinariamente altas de insulina, con efecto limitado.<sup>230</sup> Como método de tratamiento alternativo para niños pequeños, se ha reportado que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) humano recombinante mejora tanto la glucemia en ayunas como la posprandial, aunque todavía no están claros los efectos a largo plazo sobre la supervivencia.<sup>235,236</sup> Recientemente, un ensayo mostró beneficios del tratamiento a largo plazo con metreleptina en las personas con síndrome de Rabson-Mendenhall.<sup>237</sup> También se ha reportado que el uso de SGLT2i ayuda a mejorar la hiperglucemia.<sup>238,239</sup> En el caso de las mujeres, el hirsutismo resultante del hiperandrogenismo ovárico debe manejarse utilizando estrategias similares a las que se aplican en casos de síndrome de ovario poliquístico.<sup>240</sup>

### 16.2 Lipodistrofias monogénicas

Las lipodistrofias se caracterizan por una reducción parcial o total

del tejido adiposo, lo que genera una reducción de los niveles de adipocinas y RI.<sup>241,242</sup> Las mutaciones de AGPAT2 o BSCL representan aproximadamente el 80 % de los casos de lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip).<sup>243</sup> Estos son trastornos de herencia recesiva que se caracterizan por una ausencia casi absoluta de grasa subcutánea y visceral. Las características clínicas suelen ser evidentes en el momento del nacimiento. La incapacidad de almacenar el exceso de grasa de la dieta provoca una deposición de grasa ectópica en el hígado, con esteatosis hepática que podría convertirse en cirrosis.<sup>242</sup> La diabetes puede manifestarse a principios de la primera infancia, pero luego puede haber un período de remisión hasta fines de la infancia.

En contraste, un diagnóstico clínico de lipodistrofia hereditaria parcial (familiar partial lipodystrophy, FPLD) suele hacerse después de la pubertad cuando no se logra acumular grasa subcutánea en las extremidades y en la parte inferior del tronco durante la pubertad, en combinación con una acumulación progresiva de tejido adiposo subcutáneo en la cara y alrededor del cuello.<sup>242,244</sup> Las mutaciones heterocigóticas de *LMNA* o *PPARG* representan aproximadamente el 50 % de los casos.<sup>241</sup> La grasa visceral aumenta mucho y a eso se le suma la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol de las HDL.<sup>245</sup> La diabetes suele aparecer sobre el final de la adolescencia o al principio de la vida adulta. Más recientemente ha habido oportunidad de efectuar un diagnóstico genético en la descendencia de las personas con FPLD. En teoría, esto permite la intervención temprana con recomendaciones de estilo de vida y evaluación de comorbilidades, con la esperanza de retrasar el desarrollo de esas comorbilidades, pero es demasiado pronto para saber si este abordaje será eficaz.

Más raro aún es que la lipodistrofia ocurra como parte de un trastorno multisistémico. Una mutación en *POLD1*, una ADN polimerasa universal, causa lipodistrofia subcutánea combinada con diabetes, sordera, hipoplasia mandibular e hipogonadismo en varones.<sup>246</sup> El síndrome SHORT (baja estatura, hiper movilidad de las articulaciones, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la dentición) con lipodistrofia parcial, es causado por una mutación en un punto caliente de *PIK3R1*, lo que tiene un rol fundamental en la vía de señalización de la insulina y resistencia al factor de crecimiento.<sup>247-249</sup> Los portadores de la mutación dominante negativa en *PIK3R1* parecen estar protegidos de la obesidad y la esteatosis hepática pero no de la diabetes,<sup>250</sup> y los mecanismos de la enfermedad se asocian con la respuesta de desdoblamiento proteico y sensibilidad reducida a la apoptosis dependiente del estrés de RE.<sup>251</sup>

El pilar del tratamiento de la lipodistrofia es la intervención dietética, implementando una dieta con bajo contenido de grasas y neutral en calorías,<sup>242</sup> y es de fundamental importancia la participación de un dietista experto en el equipo multidisciplinario. En casos de lipodistrofia parcial, los sensibilizadores de la insulina, como la metformina y las glitazonas, podrían ser eficaces en principio,<sup>252</sup> pero las glitazonas podrían exacerbar la acumulación de grasa ectópica en la cara y el cuello.<sup>229</sup> Más recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con leptina recombinante, administrada a diario mediante inyección subcutánea, se tolera bien y exhibe mejorías sostenidas de la hipertrigliceridemia, el control glucémico y el volumen hepático.<sup>253</sup> La eficacia en las formas parciales de lipodistrofia es

menos clara, pero donde el tratamiento convencional de la diabetes y la hipertrigliceridemia no tuvieron éxito, debe tenerse en cuenta un tratamiento complementario con metreleptina.<sup>254</sup>

### 16.3 Resistencia a la insulina y diabetes relacionadas con ciliopatías

#### 16.3.1 Síndrome de Alström (ALMS)

Este trastorno autosómico recesivo comparte síntomas con el síndrome de Bardet-Biedl (ver a continuación), incluidos trastornos oftalmológicos progresivos relacionados con la distrofia de conos y bastones, pérdida de audición neurosensorial, obesidad y diabetes mellitus. Se puede distinguir del síndrome siguiente por la ausencia de polidactilia, de hipogonadismo y de trastornos cognitivos.<sup>255</sup> Más del 60 % de las personas con ALMS desarrollan miocardiopatía. El síndrome es causado por mutaciones dentro del gen *ALMS1*, de función desconocida.<sup>256</sup> Las personas con síndrome de Alström suelen exhibir muchas características de síndrome metabólico, incluida acantosis nigricans, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipertensión y diabetes resistente a la insulina de evolución lenta.<sup>257</sup> Las intervenciones en el estilo de vida pueden, en principio, mejorar las anomalías metabólicas.<sup>258</sup>

#### 16.3.2 Síndrome de Bardet-Biedl (BBS)

Este trastorno se caracteriza por la discapacidad intelectual, trastornos oftalmológicos progresivos por distrofia de conos y bastones, polidactilia, obesidad, diabetes mellitus, displasia renal, fibrosis hepática e hipogonadismo. Casi todas las personas afectadas son obesas, mientras que la diabetes afecta a menos del 50 %.<sup>259</sup> Si bien el síndrome tiene algunas similitudes con el síndrome de Lawrence-Moon, estos dos trastornos pueden distinguirse por la presencia de paraplejia y la ausencia de polidactilia, obesidad y diabetes mellitus en el síndrome de Lawrence-Moon. Por lo tanto, es preciso evitar las expresiones tales como síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl o Lawrence-Moon-Biedl. El síndrome de Bardet-Biedl se ha vinculado con 18 locus genéticos diferentes, denominados BBS1 a BBS18.<sup>260,261</sup> La mayoría de los casos son autosómicos recesivos,<sup>262</sup> pero se han reportado casos de herencia trialélica.<sup>263</sup> Los laboratorios de diagnóstico genético y las recomendaciones clínicas detalladas para personas con ALMS y BBS se encuentran en <http://www.euro-wabb.org>.

## 17. CONCLUSIONES

Los adelantos en la genética molecular han conducido a la identificación de genes asociados con muchos subgrupos de diabetes identificados a nivel clínico. Las pruebas de genética molecular deben ahora considerarse una herramienta de diagnóstico clínico fundamental que puede ayudar a definir el diagnóstico y determinar el tratamiento adecuado de los niños con diabetes. Si bien el costo de la secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*, NGS) sigue bajando, las pruebas de diagnóstico genético deben limitarse a las personas con diabetes con probabilidades de tener una mutación, basándose en las características clínicas sugerentes que se describieron anteriormente.

## Referencias:

- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Apr 2008;4(4):200-13. doi:10.1038/ncpendmet0778
- Greeley SA, John PM, Winn AN, et al. The cost-effectiveness of personalized genetic medicine: the case of genetic testing in neonatal diabetes. *Diabetes care.* Mar 2011;34(3):622-7. doi:10.2337/dc10-1616
- Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care.* 2014;37(1):202-9. doi:10.2337/dc13-0410
- Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care.* Feb 2014;37(2):460-7. doi:10.2337/dc13-0698
- Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* Sep 2013;56(9):1958-63. doi:10.1007/s00125-013-2962-5
- Gao R, Liu Y, Gjesing AP, et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet.* Jan 29 2014;15:13. doi:10.1186/1471-2156-15-13
- Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One.* 2012;7(5):e38050. doi:10.1371/journal.pone.0038050
- Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab.* Dec 2014;113(4):315-320. doi:10.1016/j.ymgme.2014.09.007
- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet.* Sep 5 2015;386(9997):957-63. doi:10.1016/S0140-6736(15)60098-8
- Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med.* Jan 1998;15(1):11-4. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199801)15:1<11::AID-DIA561>3.0.CO;2-0
- Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia.* Jun 2002;45(6):798-804.
- Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* Apr 2008;51(4):546-53. doi:10.1007/s00125-008-0942-y
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* May 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30
- Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA Genotyping Supports a Nonautoimmune Etiology in Patients Diagnosed With Diabetes Under the Age of 6 Months. *Diabetes.* June 1, 2006 2006;55(6):1895-1898.
- Johnson MB, Patel KA, De Franco E, et al. Type 1 diabetes can present before the age of 6 months and is characterised by autoimmunity and rapid loss of beta cells. *Diabetologia.* Dec 2020;63(12):2605-2615. doi:10.1007/s00125-020-05276-4
- Johnson MB, De Franco E, Greeley SAW, et al. Trisomy 21 Is a Cause of Permanent Neonatal Diabetes That Is Autoimmune but Not HLA Associated. *Diabetes.* Jul 2019;68(7):1528-1535. doi:10.2337/db19-0045
- Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes.* Jun 2012;13(4):322-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00824.x
- Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes.* May 2010;11(3):203-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00548.x
- Slingerland AS, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding Kir6.2 alter fetal and postnatal growth and also cause neonatal diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 2006;91(7):2782-8. doi:10.1210/jc.2006-0201
- Temple I, Gardner R, Mackay D, Barber J, Robinson D, Shield J. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes.* August 1, 2000 2000;49(8):1359-1366.
- Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):589-96.
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes.* Jul 2007;56(7):1930-7. doi:10.2337/db07-0043 [pii]10.2337/db07-0043
- Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonatal Diabetes Mellitus and Neonatal Polycystic, Dysplastic Kidneys: Phenotypically Discordant Recurrence of a Mutation in the Hepatocyte Nuclear Factor-1[beta] Gene Due to Germline Mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* June 1, 2004 2004;89(6):2905-2908.
- Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Feb 16 2010;107(7):3105-10. doi:10.1073/pnas.0910533107
- Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK. Clinical utility gene card for: Transient Neonatal Diabetes Mellitus, 6q24-related. *Eur J Hum Genet.* Sep 2014;22(9)doi:10.1038/ejhg.2014.27
- Ma D, Shield JPH, Dean W, et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. *J Clin Invest.* August 1, 2004 2004;114(3):339-348.
- Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. Review. *J Med Genet.* Dec 2002;39(12):872-5.
- Mackay DJ, Hahnemann JM, Boonen SE, et al. Epimutation of the TNDM locus and the Beckwith-Wiedemann syndrome centromeric locus in individuals with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet.* Mar 2006;119(1-2):179-84. doi:10.1007/s00439-005-0127-4
- Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM, et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet.* Aug 2008;40(8):949-51. doi:10.1038/ng.187
- Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia.* Apr 2013;56(4):758-62. doi:10.1007/s00125-013-2832-1
- Yorifuji T, Matsubara K, Sakakibara A, et al. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes. *Diabet Med.* Jul 2015;32(7):963-7. doi:10.1111/dme.12758
- Sovik O, Aagaens O, Eide SA, et al. Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up. *Pediatr Diabetes.* Mar 2012;13(2):155-62. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00776.x
- Carmody D, Beca FA, Bell CD, et al. Role of Noninsulin Therapies Alone or in Combination in Chromosome 6q24-Related Transient Neonatal Diabetes: Sulfonylurea Improves but Does Not Always Normalize Insulin Secretion. *Diabetes Care.* June 1, 2015 2015;38(6):e86-e87. doi:10.2337/dc14-3056
- Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, et al. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol.* Apr 2021;184(4):575-585. doi:10.1530/EJE-20-1030
- Neumann U, Bührer C, Blankenstein O, Kuhnen P, Raile K. Primary sulphonylurea therapy in a newborn with transient neonatal diabetes attributable to a paternal uniparental disomy 6q24 (UPD6). *Diabetes Obes Metab.* Feb 2018;20(2):474-475. doi:10.1111/dom.13085
- Flanagan SE, Mackay DJ, Greeley SA, et al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects: expanding the clinical phenotype. *Diabetologia.* Jan 2013;56(1):218-21. doi:10.1007/s00125-012-2766-z
- Kalaivanan P, Arya VB, Shah P, et al. Chromosome 6q24 transient neonatal diabetes mellitus and protein sensitive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Nov 2014;27(11-12):1065-9. doi:10.1515/jpem-2014-0031
- Shield JP, Temple IK, Sabin M, et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Jul 2004;89(4):F341-3. doi:10.1136/adc.2003.030502
- Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, et al. Neuropsychological dysfunction

- and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study [corrected]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Nov 2013;1(3):199-207. doi:10.1016/S2213-8587(13)70059-7
40. Le Bourgeois F, Beltrand J, Baz B, et al. Long-term Metabolic and Socioeducational Outcomes of Transient Neonatal Diabetes: A Longitudinal and Cross-sectional Study. *Diabetes Care*. Jun 2020;43(6):1191-1199. doi:10.2337/dc19-0324
  41. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *N Engl J Med*. April 29, 2004 2004;350(18):1838-1849.
  42. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating Mutations in the ABCC8 Gene in Neonatal Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. August 3, 2006 2006;355(5):456-466.
  43. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet*. Aug 2007;81(2):375-82. doi:S0002-9297(07)61202-6 [pii]10.1086/519174
  44. 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*. Jun 2006;49(6):1190-7.
  45. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 Mutations Are a Common Cause of Permanent Neonatal Diabetes in a Large Cohort of French Patients. *Diabetes*. October 1, 2004 2004;53(10):2719-2722.
  46. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. Jul 2011;54(7):1693-701. doi:10.1007/s00125-011-2094-8
  47. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):137-46. doi:10.1159/000354219
  48. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol*. Sep 1 2010;588(Pt 17):3201-9. doi:10.1113/jphysiol.2010.191767
  49. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*. Aug 2005;115(8):2047-58. doi:10.1172/JCI25495
  50. Flanagan SE, Dung VC, Houghton JAL, et al. An ABCC8 Nonsense Mutation Causing Neonatal Diabetes Through Altered Transcript Expression. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. Sep 1 2017;9(3):260-264. doi:10.4274/jcrpe.4624
  51. Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet*. Apr 13 2006;
  52. Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes Presentation in Infancy: High Risk of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. Oct 2017;40(10):e147-e148. doi:10.2337/dc17-1145
  53. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet*. Jul 2006;14(7):824-30. doi:5201629 [pii]10.1038/sj.ejhg.5201629
  54. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating Mutations in Kir6.2 and Neonatal Diabetes: New Clinical Syndromes, New Scientific Insights, and New Therapy. *Diabetes*. September 1, 2005 2005;54(9):2503-2513.
  55. Clark RH, McTaggart JS, Webster R, et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science*. Jul 23 2010;329(5990):458-61. doi:10.1126/science.1186146
  56. Carmody D, Pastore AN, Landmeier KA, et al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls. *Diabet Med*. Oct 2016;33(10):1380-6. doi:10.1111/dme.13159
  57. Bowman P, Broadbridge E, Knight BA, et al. Psychiatric morbidity in children with KCNJ11 neonatal diabetes. *Diabet Med*. Oct 2016;33(10):1387-91. doi:10.1111/dme.13135
  58. Landmeier KA, Lanning M, Carmody D, Greeley SAW, Msall ME. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. Nov 2017;18(7):518-523. doi:10.1111/pedi.12428
  59. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. Feb 2008;31(2):204-9. doi:10.2337/dc07-1785
  60. Garcin L, Mericq V, Fauret-Amsellem AL, Cave H, Polak M, Beltrand J. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: Response to sulfonylurea according to the genotype. *Pediatr Diabetes*. Sep 2020;21(6):932-941. doi:10.1111/pedi.13041
  61. Ngoc CTB, Dien TM, De Franco E, et al. Molecular Genetics, Clinical Characteristics, and Treatment Outcomes of KATP-Channel Neonatal Diabetes Mellitus in Vietnam National Children's Hospital. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:727083. doi:10.3389/fendo.2021.727083
  62. Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2019;20(3):246-254. doi:10.1111/pedi.12823
  63. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-amglicia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-amglicia_en.pdf).
  64. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(8):637-646. doi:10.1016/s2213-8587(18)30106-2
  65. Lanning MS, Carmody D, Szczerbinski L, Letourneau LR, Naylor RN, Greeley SAW. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated KCNJ11-neonatal diabetes: Mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures. *Pediatr Diabetes*. May 2018;19(3):393-397. doi:10.1111/pedi.12599
  66. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent Neonatal Diabetes due to Mutations in KCNJ11 Encoding Kir6.2: Patient Characteristics and Initial Response to Sulfonylurea Therapy. *Diabetes*. October 1, 2004 2004;53(10):2713-2718.
  67. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Trends Endocrinol Metab*. Aug 2010;21(8):464-72. doi:10.1016/j.tem.2010.03.004
  68. Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Feb 2010;17(1):13-9. doi:10.1097/MED.0b013e328334f158
  69. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia*. Jul 2015;58(7):1430-5. doi:10.1007/s00125-015-3593-9
  70. Babiker T, Vedovato N, Patel K, et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia*. Jun 2016;59(6):1162-6. doi:10.1007/s00125-016-3921-8
  71. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther*. May 2010;12(5):387-91. doi:10.1089/dia.2009.0165
  72. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. Aug 3 2006;355(5):467-77. doi:10.1056/NEJMoa061759
  73. 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*. March 1, 2005 2005;28(3):758-759.
  74. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA, et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care*. Aug 2009;32(8):1428-30. doi:dc09-0280 [pii] 10.2337/dc09-0280
  75. Iafusco D, Zanfardino A, Piscopo A, et al. Case report: coeliac disease as a cause of secondary failure of glibenclamide therapy in a patient with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11/R201C mutation. *Diabetologia*. Jul 2021;64(7):1703-1706. doi:10.1007/s00125-021-05454-y
  76. Bowman P, McDonald TJ, Knight BA, et al. Patterns of postmeal insulin secretion in individuals with sulfonylurea-treated KCNJ11 neonatal diabetes show predominance of non-KATP-channel pathways. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000721. doi:10.1136/bmjdc-2019-000721
  77. Fendler W, Pietrzak I, Brereton MF, et al. Switching to Sulphonylureas in



- Children With iDEND Syndrome Caused by KCNJ11 Mutations Results in Improved Cerebellar Perfusion. *Diabetes Care*. August 1, 2013 2013;36(8):2311-2316. doi:10.2337/dc12-2166
78. Mlynarski W, Tarasov AI, Gach A, et al. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. *Nat Clin Pract Neurol*. Nov 2007;3(11):640-5. doi:ncpneu0640 [pii] 10.1038/ncpneu0640
  79. Lahmann C, Kramer HB, Ashcroft FM. Systemic Administration of Glibenclamide Fails to Achieve Therapeutic Levels in the Brain and Cerebrospinal Fluid of Rodents. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134476. doi:10.1371/journal.pone.0134476
  80. Battaglia D, Lin YW, Brogna C, et al. Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation. *Pediatr Diabetes*. Dec 2012;13(8):656-60. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00874.x
  81. Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, Belzunces E, Rahal MA, Moises RS. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene: improvement in glycemic control and neurological function. *Diabetes Care*. Nov 2007;30(11):e108. doi:10.2337/dc07-1196
  82. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2008;93(3):1054-61. doi:10.1210/jc.2007-1826
  83. Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, Greeley SA, Msall ME. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care*. Oct 2012;35(10):2086-8. doi:10.2337/dc11-2225
  84. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):35-42. doi:10.2337/dc20-1520
  85. Berdugo M, Delaunay K, Lebon C, et al. Long-Term Oral Treatment with Non-Hypoglycemic Dose of Glibenclamide Reduces Diabetic Retinopathy Damage in the Goto-KakizakiRat Model. *Pharmaceutics*. Jul 17 2021;13(7) doi:10.3390/pharmaceutics13071095
  86. Berdugo M, Delaunay K, Naud MC, et al. The antidiabetic drug glibenclamide exerts direct retinal neuroprotection. *Transl Res*. Mar 2021;229:83-99. doi:10.1016/j.trsl.2020.10.003
  87. Dalgin G, Tryba AK, Cohen AP, et al. Developmental defects and impaired network excitability in a cerebral organoid model of KCNJ11 p.V59M-related neonatal diabetes. *Scientific reports*. Nov 3 2021;11(1):21590. doi:10.1038/s41598-021-00939-7
  88. Edghill EL, Gloy AL, Goriely A, et al. Origin of de Novo KCNJ11 Mutations and Risk of Neonatal Diabetes for Subsequent Siblings 10.1210/jc.2006-2817. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1, 2007 2007;92(5):1773-1777.
  89. Polak M, Dechaume A, Cave H, et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1115-9.
  90. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 18 2007;104(38):15040-4. doi:0707291104 [pii] 10.1073/pnas.0707291104
  91. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1034-42. doi:db07-1405 [pii] 10.2337/db07-1405
  92. Flechtner I, Vaxillaire M, Cave H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M. Neonatal hyperglycaemia and abnormal development of the pancreas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Feb 2008;22(1):17-40. doi:S1521-690X(07)00080-2 [pii] 10.1016/j.beem.2007.08.003
  93. Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Jun 2008;118(6):2148-56. doi:10.1172/JCI33777
  94. Liu M, Sun J, Cui J, et al. INS-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease. *Mol Aspects Med*. Apr 2015;42:3-18. doi:10.1016/j.mam.2014.12.001
  95. Wang H, Saint-Martin C, Xu J, et al. Biological behaviors of mutant proinsulin contribute to the phenotypic spectrum of diabetes associated with insulin gene mutations. *Mol Cell Endocrinol*. Dec 1 2020;518:111025. doi:10.1016/j.mce.2020.111025
  96. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1131-5. doi:db07-1467 [pii] 10.2337/db07-1467
  97. Polak M, Dechaume A, Cave H, et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1115-9. doi:10.2337/db07-1358
  98. Senee V, Vatted KM, Delepine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: Clinical, Genetic, and Functional Study of EIF2AK3 Mutations and Suggestion of Genetic Heterogeneity. *Diabetes*. July 1, 2004 2004;53(7):1876-1883.
  99. 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*. Aug 2000;25(4):406-9. doi:10.1038/78085
  100. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2009;94(11):4162-70. doi:jc.2009-1137 [pii] 10.1210/jc.2009-1137
  101. Habeb AM, Flanagan SE, Deeb A, et al. Permanent neonatal diabetes: different aetiology in Arabs compared to Europeans. *Arch Dis Child*. Aug 2012;97(8):721-3. doi:10.1136/archdischild-2012-301744
  102. Habeb AM, Deeb A, Johnson M, et al. Liver disease and other comorbidities in Wolcott-Rallison syndrome: different phenotype and variable associations in a large cohort. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):190-7. doi:10.1159/000369804
  103. Tzakis AG, Nunnelley MJ, Tekin A, et al. Liver, pancreas and kidney transplantation for the treatment of Wolcott-Rallison syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Feb 2015;15(2):565-7. doi:10.1111/ajt.13005
  104. Nordstrom J, Lundgren M, Jorns C, et al. First European Case of Simultaneous Liver and Pancreas Transplantation as Treatment of Wolcott-Rallison Syndrome in a Small Child. *Transplantation*. Mar 2020;104(3):522-525. doi:10.1097/TP.0000000000002869
  105. Elsabagh AM, Hawksworth J, Khan KM, Yazigi N, Matsumoto CS, Fishbein TM. World's smallest combined en bloc liver-pancreas transplantation. *Pediatric transplantation*. Feb 2018;22(1)doi:10.1111/ptr.13082
  106. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. Jun 2005;5(3):171-6. doi:10.1007/s11892-005-0005-4
  107. Njølstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*. Nov 2003;52(11):2854-60. doi:10.2337/diabetes.52.11.2854
  108. Njølstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. May 24 2001;344(21):1588-92.
  109. Raimondo A, Chakera AJ, Thomsen SK, et al. Phenotypic severity of homozygous GCK mutations causing neonatal or childhood-onset diabetes is primarily mediated through effects on protein stability. *Hum Mol Genet*. Dec 15 2014;23(24):6432-40. doi:10.1093/hmg/ddu360
  110. Esquiveto-Aun AM, De Mello MP, Paulino MF, Minicucci WJ, Guerra-Junior G, De Lemos-Marini SH. A new compound heterozygosis for inactivating mutations in the glucokinase gene as cause of permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM) in double-first cousins. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:101. doi:10.1186/s13098-015-0101-9
  111. Lin DC, Huang CY, Ting WH, et al. Mutations in glucokinase and other genes detected in neonatal and type 1B diabetes patient using whole exome sequencing may lead to disease-causing changes in protein activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Feb 1 2019;1865(2):428-433. doi:10.1016/j.bbdis.2018.11.013
  112. Bolu S, Eroz R, Dogan M, Arslanoglu I, Uzun H, Timur F. A family with novel homozygous deletion mutation (c.1255delT; p.Phe419Serfs\*12) in the glucokinase gene, which is a rare cause of permanent neonatal diabetes mellitus. *Turk Pediatr Ars*. 2020;55(4):434-437. doi:10.14744/TurkPediatrArs.2019.05882

113. Shepherd M, Knight BA, Laskey K, McDonald TJ. Parental experiences of a diagnosis of neonatal diabetes and perceptions of newborn screening for glucose: a qualitative study. *BMJ open*. Nov 4 2020;10(11):e037312. doi:10.1136/bmjopen-2020-037312
114. Oza CM, Karguppar MB, Khadilkar V, Khadilkar A. Variable presentations of GCK gene mutation in a family. *BMJ Case Rep*. Feb 28 2022;15(2) doi:10.1136/bcr-2021-246699
115. Al Senani A, Hamza N, Al Azkawi H, et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jan 26 2018;31(2):195-204. doi:10.1515/jpem-2017-0284
116. Iafusco D, Salardi S, Chiari G, et al. No sign of proliferative retinopathy in 15 patients with permanent neonatal diabetes with a median diabetes duration of 24 years. *Diabetes Care*. Aug 2014;37(8):e181-2. doi:10.2337/dc14-0471
117. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet*. Aug 2014;46(8):812-814. doi:10.1038/ng.3040
118. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2009;32(1):111-6. doi:10.2337/dc08-1188
119. Johnson MB, De Franco E, Lango Allen H, et al. Recessively Inherited LRBA Mutations Cause Autoimmunity Presenting as Neonatal Diabetes. *Diabetes*. Aug 2017;66(8):2316-2322. doi:10.2337/db17-0040
120. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. Jan 2001;27(1):20-1.
121. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. Dec 2013;25(6):708-14. doi:10.1097/MOP.0000000000000029
122. Duclaux-Loras R, Charbit-Henrion F, Neven B, et al. Clinical Heterogeneity of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A French Multicenter Retrospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. Nov 2 2018;9(10):201. doi:10.1038/s41424-018-0064-x
123. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. doi:10.3389/fimmu.2018.02411
124. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol*. Sep 2008;28(5):581-7. doi:10.1007/s10875-008-9196-1
125. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. Aug 2005;147(2):256-9. doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.017
126. Rao A, Kamani N, Filipovich A, et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*. Jan 1 2007;109(1):383-5. doi:10.1182/blood-2006-05-025072
127. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Mar 2018;141(3):1036-1049.e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.041
128. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. Dec 2014;20(12):1410-1416. doi:10.1038/nm.3746
129. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. Oct 2016;4(10):862-72. doi:10.1016/S2213-8587(16)30095-X
130. Goudy K, Aydin D, Barzaghi F, et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clinical immunology*. Mar 2013;146(3):248-61. doi:10.1016/j.clim.2013.01.004
131. Roth TL, Puig-Saus C, Yu R, et al. Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting. *Nature*. Jul 2018;559(7714):405-409. doi:10.1038/s41586-018-0326-5
132. Velayos T, Martinez R, Alonso M, et al. An Activating Mutation in STAT3 Results in Neonatal Diabetes Through Reduced Insulin Synthesis. *Diabetes*. Apr 2017;66(4):1022-1029. doi:10.2337/db16-0867
133. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. Jun 23 2016;127(25):3154-64. doi:10.1182/blood-2015-11-679902
134. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet*. Jan 2014;46(1):61-4. doi:10.1038/ng.2826
135. Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Nat Genet*. Jan 2012;44(1):20-2. doi:10.1038/ng.1035
136. Habeb AM, Flanagan SE, Zulali MA, et al. Pharmacogenomics in diabetes: outcomes of thiamine therapy in TRMA syndrome. *Diabetologia*. May 2018;61(5):1027-1036. doi:10.1007/s00125-018-4554-x
137. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes care*. Aug 2011;34(8):1878-84. doi:10.2337/dc11-0035
138. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. Jan 1975;24(1):44-53. doi:10.2337/diab.24.1.44
139. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. Apr 1974;43(170):339-57.
140. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. Nov 2005;54(11):3126-32. doi:10.2337/diabetes.54.11.3126
141. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia*. Dec 1998;41(12):1528-31. doi:10.1007/s001250051101
142. Lambert AP, Ellard S, Allen LI, et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2003;26(2):333-7.
143. Awa WL, Schober E, Wiegand S, et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2011;94(3):463-7. doi:10.1016/j.diabres.2011.09.011
144. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. Jun 2018;20(6):583-590. doi:10.1038/gim.2017.150
145. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. Oct 2012;55(10):2631-5. doi:10.1007/s00125-012-2621-2
146. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. Jul 2013;56(7):1512-9. doi:10.1007/s00125-013-2916-y
147. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. October 1, 2013 2013;98(10):4055-4062. doi:10.1210/jc.2013-1279
148. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. Apr 2017;60(4):625-635. doi:10.1007/s00125-016-4167-1
149. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 1 2017;102(6):1826-1834. doi:10.1210/jc.2016-2490
150. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. Nov 2016;39(11):1879-1888. doi:10.2337/dc16-0645
151. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. Jan 1 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
152. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. Dec 2010;53(12):2504-8. doi:10.1007/s00125-010-1799-4
153. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A

- and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. Mar 2014;57(3):480-4. doi:10.1007/s00125-013-3119-2
154. Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. Jan 2006;38(1):54-62. doi:10.1038/ng1708
  155. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia*. Oct 2000;43(10):1331-2. doi:10.1007/s001250051531
  156. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One*. 2013;8(6):e65326. doi:10.1371/journal.pone.0065326
  157. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. Mar 2002;45(3):427-35.
  158. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care*. Jul 2001;24(7):1210-6.
  159. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care*. Oct 2009;32(10):1864-6. doi:10.2337/dc08-2018
  160. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. Jan 15 2014;311(3):279-86. doi:10.1001/jama.2013.283980
  161. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. Feb 1997;40(2):217-24.
  162. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. Jan 2014;57(1):54-6. doi:10.1007/s00125-013-3075-x
  163. Chakera AJ, Steele AM, Gloyne AL, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. Jul 2015;38(7):1383-92. doi:10.2337/dc14-2769
  164. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-6. doi:10.2337/dc13-2248
  165. Rudland VL, Hinchcliffe M, Pinner J, et al. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Mellitus Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c. *Diabetes Care*. Jan 2016;39(1):50-2. doi:10.2337/dc15-1001
  166. Fendler W, Malachowska B, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet Med*. Jul 2014;31(7):881-3. doi:10.1111/dme.12449
  167. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. Apr 1998;41(4):467-73. doi:10.1007/s001250050931
  168. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. May 2005;48(5):878-85. doi:10.1007/s00125-005-1738-y
  169. Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. Jul 2014;37(7):1797-805. doi:10.2337/dc13-3007
  170. Bacon S, Kythar MP, Rizvi SR, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabet Med*. Jul 2016;33(7):976-84. doi:10.1111/dme.12992
  171. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. Feb 2010;27(2):157-61. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x
  172. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes*. Feb 2008;57(2):503-8. doi:10.2337/db07-0859
  173. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*. Jul 15 2006;15(14):2216-24. doi:10.1093/hmg/ddl147
  174. Donath X, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, et al. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med*. Jul 11 2019;17(1):132. doi:10.1186/s12916-019-1363-0
  175. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1751-6. doi:10.2337/diacare.28.7.1751
  176. Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ, et al. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a beta cell phenotype. *J Med Genet*. Mar 2014;51(3):165-9. doi:10.1136/jmedgenet-2013-102066
  177. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. Apr 2007;4(4):e118. doi:10.1371/journal.pmed.0040118
  178. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol*. May 2010;162(5):987-92. doi:10.1530/EJE-09-0861
  179. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes*. Jun 2008;57(6):1659-63. doi:10.2337/db07-1657
  180. Stancescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De Leon DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. Research Support, N.I.H., Extramural. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2012;97(10):E2026-30. doi:10.1210/jc.2012-1356
  181. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. Oct 18 2003;362(9392):1275-81.
  182. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes*. Nov 1996;45(11):1503-10. doi:10.2337/diab.45.11.1503
  183. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. Sep 1993;16(9):1254-61. doi:10.2337/diacare.16.9.1254
  184. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. Apr 2009;26(4):437-41. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x
  185. Raile K, Schober E, Konrad K, et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med*. Apr 2015;32(4):526-30. doi:10.1111/dme.12662
  186. Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Nov 2012;120(10):579-85. doi:10.1055/s-0032-1306330
  187. Patel KA, Ozbek MN, Yildiz M, et al. Systematic genetic testing for recessively inherited monogenic diabetes: a cross-sectional study in paediatric diabetes clinics. *Diabetologia*. Feb 2022;65(2):336-342. doi:10.1007/s00125-021-05597-y
  188. Farmer A, Ayme S, de Heredia ML, et al. EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alstrom syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC Pediatr*. Aug 27 2013;13:130. doi:10.1186/1471-2431-13-130
  189. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet*. Oct 1998;20(2):143-8. doi:10.1038/2441
  190. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. Dec 2 1995;346(8988):1458-63. doi:10.1016/s0140-6736(95)92473-6



191. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Apr 27 2013;8:64. doi:10.1186/1750-1172-8-64
192. Karzon R, Narayanan A, Chen L, Lieu JEC, Hershey T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Jun 27 2018;13(1):102. doi:10.1186/s13023-018-0852-0
193. Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine.* Sep 2018;61(3):440-446. doi:10.1007/s12020-018-1608-2
194. de Heredia ML, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med.* Jul 2013;15(7):497-506. doi:10.1038/gim.2012.180
195. Zmyslowska A, Borowiec M, Fichna P, et al. Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* Jan 2014;122(1):35-8. doi:10.1055/s-0033-1357160
196. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat.* May 2001;17(5):357-67. doi:10.1002/humu.1110
197. Fonseca SG, Ishigaki S, Osowski CM, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest.* Mar 2010;120(3):744-55. doi:10.1172/JCI39678
198. Abreu D, Stone SI, Pearson TS, et al. A phase Ib/IIa clinical trial of dantrolene sodium in patients with Wolfram syndrome. *JCI Insight.* Aug 9 2021;6(15) doi:10.1172/jci.insight.145188
199. Amr S, Heisey C, Zhang M, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet.* Oct 2007;81(4):673-83. doi:10.1086/520961
200. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - *European Renal Association.* Nov 2004;19(11):2703-8. doi:10.1093/ndt/gfh348
201. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol.* Feb 2006;17(2):497-503. doi:10.1681/ASN.2005101040
202. Madariaga L, Garcia-Castano A, Ariceta G, et al. Variable phenotype in HNF1B mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin Kidney J.* Jun 2019;12(3):373-379. doi:10.1093/ckj/sfy102
203. Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Molecular Defects. *Diabetes Care.* Nov 2017;40(11):1436-1443. doi:10.2337/dc16-2462
204. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet.* Jan 2006;43(1):84-90. doi:10.1136/jmg.2005.032854
205. Raile K, Klopocki E, Holder M, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 2009;94(7):2658-64. doi:jc.2008-2189 [pii] 10.1210/jc.2008-2189
206. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F, et al. Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1{beta} Mutations. *Ann Intern Med.* April 6, 2004 2004;140(7):510-517.
207. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care.* May 2004;27(5):1102-7. doi:10.2337/diacare.27.5.1102
208. Tjora E, Wathle G, Erchinger F, et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med.* Aug 2013;30(8):946-55. doi:10.1111/dme.12190
209. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med.* Jul 2008;25(7):782-7. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02460.x
210. Reinauer C, Meissner T, Roden M, et al. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry. *Eur J Pediatr.* May 2016;175(5):613-22. doi:10.1007/s00431-015-2675-5
211. Maassen JA, 't Hart LM, van Essen E, et al. Mitochondrial Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Presentation 10.2337/diabetes.53.2007.S103. *Diabetes.* February 1, 2004 2004;53(90001):S103-109.
212. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab.* Apr 2004;30(2):181-6. doi:10.1016/S1262-3636(07)70105-2
213. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2009;94(8):3025-30. doi:10.1210/jc.2008-2680
214. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature.* Dec 13 1990;348(6302):651-3. doi:10.1038/348651a0
215. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* Sep 1 2010;33(9):727-40. doi:10.2165/11536790-000000000-00000
216. Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab.* Apr 2006;32(2):182-6. doi:10.1016/s1262-3636(07)70267-7
217. Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschmid P, et al. Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr.* Jan 1993;152(1):44-50. doi:10.1007/BF02072515
218. Raeder H, Haldorsen IS, Erslund L, et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes.* Feb 2007;56(2):444-9.
219. Raeder H, McAllister FE, Tjora E, et al. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid. *Diabetes.* Jan 2014;63(1):259-69. doi:10.2337/db13-1012
220. El Jellas K, Dusatkova P, Haldorsen IS, et al. Two New Mutations in the CEL Gene Causing Diabetes and Hereditary Pancreatitis: How to Correctly Identify MODY8 Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* Mar 24 2022;107(4):e1455-e1466. doi:10.1210/clinem/dgab864
221. Johansson BB, Fjeld K, El Jellas K, et al. The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* Jan 2018;18(1):12-19. doi:10.1016/j.pan.2017.12.001
222. Gravdal A, Xiao X, Cnop M, et al. The position of single-base deletions in the VNTR sequence of the carboxyl ester lipase (CEL) gene determines proteotoxicity. *J Biol Chem.* Jan-Jun 2021;296:100661. doi:10.1016/j.jbc.2021.100661
223. Xiao X, Jones G, Sevilla WA, et al. A carboxyl ester lipase (CEL) mutant causes chronic pancreatitis by forming intracellular aggregates that activate apoptosis. *J Biol Chem.* May 12 2017;292(19):7744. doi:10.1074/jbc.A116.734384
224. Dalva M, Lavik IK, El Jellas K, et al. Pathogenic Carboxyl Ester Lipase (CEL) Variants Interact with the Normal CEL Protein in Pancreatic Cells. *Cells.* Jan 18 2020;9(1)doi:10.3390/cells9010244
225. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* Jan 2009;58(1):97-103. doi:10.1136/gut.2008.149179
226. Yew TW, McCreight L, Colclough K, Ellard S, Pearson ER. tRNA methyltransferase homologue gene TRMT10A mutation in young adult-onset diabetes with intellectual disability, microcephaly and epilepsy. *Diabet Med.* Sep 2016;33(9):e21-5. doi:10.1111/dme.13024
227. Alwatban S, Alfaraidi H, Alosaimi A, et al. Case Report: Homozygous DNAJC3 Mutation Causes Monogenic Diabetes Mellitus Associated With Pancreatic Atrophy. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:742278. doi:10.3389/fendo.2021.742278
228. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Endocr Rev.* Aug 2011;32(4):498-514. doi:10.1210/er.2010-0020
229. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol.* Oct 2013;169(4):R71-80. doi:10.1530/EJE-13-0327

230. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*. Jul 2004;83(4):209-22.
231. Taylor SI, Cama A, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev*. Aug 1992;13(3):566-95. doi:10.1210/edrv-13-3-566
232. Groeneveld MP, Huang-Doran I, Semple RK. Adiponectin and leptin in human severe insulin resistance - diagnostic utility and biological insights. *Biochimie*. Oct 2012;94(10):2172-9. doi:10.1016/j.biochi.2012.01.021
233. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, et al. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2003;88(9):4251-7. doi:10.1210/jc.2003-030034
234. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev*. Jun 2018;50:60-67. doi:10.1016/j.gde.2018.02.002
235. Regan FM, Williams RM, McDonald A, et al. Treatment with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF)-I/rhIGF Binding Protein-3 Complex Improves Metabolic Control in Subjects with Severe Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1, 2010 2010;95(5):2113-2122. doi:10.1210/jc.2009-2088
236. Carmody D, Ladsaria SS, Buikema RK, Semple RK, Greeley SA. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation. *Diabet Med*. Mar 2016;33(3):e8-e12. doi:10.1111/dme.12884
237. Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, Brown RJ. Long-Term Effects of Metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on Glycemia, Growth, and Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 17 2022;107(3):e1032-e1046. doi:10.1210/clinem/dgab782
238. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, Attia N, Moretti C, Barbetti F. SGLT2i Improves Glycemic Control in Patients With Congenital Severe Insulin Resistance. *Pediatrics*. Jul 1 2022;150(1)doi:10.1542/peds.2021-055671
239. Hosokawa Y, Ogawa W. SGLT2 inhibitors for genetic and acquired insulin resistance: Considerations for clinical use. *Journal of diabetes investigation*. Nov 2020;11(6):1431-1433. doi:10.1111/jdi.13309
240. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2013;98(12):4565-92. doi:10.1210/jc.2013-2350
241. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. Mar 18 2004;350(12):1220-34. doi:10.1056/NEJMra025261
242. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2016;101(12):4500-4511. doi:10.1210/jc.2016-2466
243. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2003;88(10):4840-7. doi:10.1210/jc.2003-030855
244. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Vasandani C, Gomez-Diaz RA, Garg A. Regional Body Fat Changes and Metabolic Complications in Children With Dunnigan Lipodystrophy-Causing LMNA Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 1 2019;104(4):1099-1108. doi:10.1210/jc.2018-01922
245. Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol*. Dec 2010;207(3):245-55. doi:10.1677/JOE-10-0272
246. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ, et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat Genet*. Aug 2013;45(8):947-50. doi:10.1038/ng.2670
247. Chudasama KK, Winnay J, Johansson S, et al. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling. *Am J Hum Genet*. Jul 11 2013;93(1):150-7. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.023
248. Winnay JN, Solheim MH, Dirice E, et al. PI3-kinase mutation linked to insulin and growth factor resistance in vivo. *J Clin Invest*. Apr 1 2016;126(4):1401-12. doi:10.1172/JCI84005
249. Solheim MH, Clermont AC, Winnay JN, et al. Iris Malformation and Anterior Segment Dysgenesis in Mice and Humans With a Mutation in PI 3-Kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jun 1 2017;58(7):3100-3106. doi:10.1167/iovs.16-21347
250. Solheim MH, Winnay JN, Batista TM, Molven A, Njolstad PR, Kahn CR. Mice Carrying a Dominant-Negative Human PI3K Mutation Are Protected From Obesity and Hepatic Steatosis but Not Diabetes. *Diabetes*. Jul 2018;67(7):1297-1309. doi:10.2337/db17-1509
251. Winnay JN, Solheim MH, Sakaguchi M, Njolstad PR, Kahn CR. Inhibition of the PI 3-kinase pathway disrupts the unfolded protein response and reduces sensitivity to ER stress-dependent apoptosis. *FASEB J*. Sep 2020;34(9):12521-12532. doi:10.1096/fj.20200892R
252. Owen KR, Donohoe M, Ellard S, Hattersley AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med*. Oct 2003;20(10):823-7. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01034.x
253. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*. Jun 2018;60(3):479-489. doi:10.1007/s12020-018-1589-1
254. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2012;97(3):785-92. doi:10.1210/jc.2011-2229
255. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl*. 1959;129:1-35.
256. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet*. May 2002;31(1):79-83. doi:10.1038/ng874
257. Mokashi A, Cummings EA. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome. *Pediatr Diabetes*. May 2011;12(3 Pt 2):270-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00698.x
258. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M, et al. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alstrom syndrome. *European journal of medical genetics*. Feb 2014;57(2-3):71-5. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.008
259. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol*. Jul 2007;22(7):926-36. doi:10.1007/s00467-007-0435-0
260. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW, et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBS1 (BBS18). *J Med Genet*. Feb 2014;51(2):132-6. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101785
261. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. Jul 2011;22(7):286-93. doi:10.1016/j.tem.2011.02.009
262. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, et al. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. Apr 2012;20(4):420-7. doi:10.1038/ejhg.2011.205
263. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science*. Sep 21 2001;293(5538):2256-9. doi:10.1126/science.1063525
264. Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Rev Endocr Metab Disord*. Sep 2010;11(3):193-8. doi:10.1007/s1154-010-9149-x
265. 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*. Jan 1997;15(1):106-10.
266. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*. Dec 2004;36(12):1301-5. doi:10.1038/ng1475
267. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature*. Feb 11 2010;463(7282):775-80. doi:10.1038/nature08748
268. Passone CGB, Vermillac G, Staelens W, et al. Mitchell-Riley Syndrome: Improving Clinical Outcomes and Searching for Functional Impact of RFX-6 Mutations. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:802351. doi:10.3389/fendo.2022.802351
269. D'Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A, et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med*. Oct 2010;27(10):1195-200. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03046.x
270. Senev V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible

- for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* Jun 2006;38(6):682-7. doi:10.1038/ng1802
271. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, et al. Permanent Neonatal Diabetes and Enteric Anendocrinosis Associated With Biallelic Mutations in NEUROG3. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes.* Apr 2011;60(4):1349-53. doi:10.2337/db10-1008
  272. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. *Diabetes.* September 1, 2010 2010;59(9):2326-2331. doi:10.2337/db10-0011
  273. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* Nov 2009;149A(11):2543-6. doi:10.1002/ajmg.a.33081
  274. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H, et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell metabolism.* Jan 7 2014;19(1):146-54. doi:10.1016/j.cmet.2013.11.021
  275. De Franco E, Watson RA, Weninger WJ, et al. A Specific CNOT1 Mutation Results in a Novel Syndrome of Pancreatic Agenesis and Holoprosencephaly through Impaired Pancreatic and Neurological Development. *Am J Hum Genet.* May 2 2019;104(5):985-989. doi:10.1016/j.ajhg.2019.03.018
  276. Philippi A, Heller S, Costa IG, et al. Mutations and variants of ONECUT1 in diabetes. *Nat Med.* Nov 2021;27(11):1928-1940. doi:10.1038/s41591-021-01502-7
  277. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JA, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia.* Sep 2012;55(9):2381-5. doi:10.1007/s00125-012-2595-0
  278. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatr Diabetes.* Jun 2012;13(4):314-21. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00855.x
  279. Mamei C, Cazzola R, Spaccini L, et al. Neonatal Diabetes in Patients Affected by Liang-Wang Syndrome Carrying KCNMA1 Variant p.(Gly375Arg) Suggest a Potential Role of Ca(2+) and Voltage-Activated K(+) Channel Activity in Human Insulin Secretion. *Curr Issues Mol Biol.* Aug 31 2021;43(2):1036-1042. doi:10.3390/cimb43020073
  280. Abdel-Salam GM, Schaffer AE, Zaki MS, et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS). *Am J Med Genet A.* Nov 2012;158A(11):2788-96. doi:10.1002/ajmg.a.35583
  281. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* Aug 2017;5(8):597-609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8
  282. De Franco E, Flanagan SE, Yagi T, et al. Dominant ER Stress-Inducing WFS1 Mutations Underlie a Genetic Syndrome of Neonatal/Infancy-Onset Diabetes, Congenital Sensorineural Deafness, and Congenital Cataracts. *Diabetes.* Jul 2017;66(7):2044-2053. doi:10.2337/db16-1296
  283. De Franco E, Caswell R, Johnson MB, et al. De Novo Mutations in EIF2B1 Affecting eIF2 Signaling Cause Neonatal/Early-Onset Diabetes and Transient Hepatic Dysfunction. *Diabetes.* Mar 2020;69(3):477-483. doi:10.2337/db19-1029
  284. De Franco E, Lytrivi M, Ibrahim H, et al. YIPF5 mutations cause neonatal diabetes and microcephaly through endoplasmic reticulum stress. *J Clin Invest.* Dec 1 2020;130(12):6338-6353. doi:10.1172/JCI141455
  285. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* Apr 23 1992;356(6371):721-2. doi:10.1038/356721a0
  286. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature.* Dec 5 1996;384(6608):455-8. doi:10.1038/384455a0
  287. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature.* Dec 5 1996;384(6608):458-60. doi:10.1038/384458a0
  288. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet.* Dec 1997;17(4):384-5. doi:10.1038/ng1297-384