

## ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

# बच्चों और किशोरों में मोनोजेनिक (एक ही पूर्वज से उत्पत्ति) मधुमेह का निदान और प्रबंधन

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

**तद्विषयक लेखक:** 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.

**हितों के टकराव:** प्रो. मिशेल पोलाक MD (Pr Michel Polak MD), PhD ने यूरोपीय संघ में AMGLIDIA नामक ग्लिबेक्लामाइड-ग्लाइबुराइड निलंबन के विकास के लिए वैज्ञानिक सलाहकार के रूप में काम किया है। अन्य लेखकों ने हितों का कोई संघर्ष न होने की घोषणा की है।

**संकेतशब्द:** मधुमेह मेलिटस वर्गीकरण, आनुवंशिकी, मोनोजेनिक, जन्मजात मधुमेह, MODY

## 1. नया या अलग क्या है

- मोनोजेनिक मधुमेह के हाल ही में वर्णित उपप्रकारों का जोड़, शैशवावस्था में मधुमेह से जुड़े कारणों सहित (CNOT1, ONECUT1, YIPF5, EIF2B1, KCNMA1); और जीवन में बाद में होने वाले मधुमेह से जुड़े आनुवंशिक कारण (TRMT10A, DNAJC3, KCNK16, DUT)।
- मोनोजेनिक मधुमेह पैदा करने वाले जीन्स की विस्तृत होती सूची व्यापक नेक्स्ट जनरेशन सिक्वेंसिंग (NGS) पर और भी जोर देती है, जो शुरुआती आण्विक निदान के लिए सबसे अच्छा तरीका है जो उपचार की राह बता सकता है, विशेष रूप से जन्मजात मधुमेह (NDM) के लिए फेनोटाइप-आधारित लक्षित परीक्षण के स्थान पर।
- अमेरिकन कॉलेज ऑफ मेडिकल जेनेटिक्स एंड जीनोमिक्स और एसोसिएशन फॉर मॉलिक्यूलर पैथोलॉजी (ACMG/AMP) के दिशानिर्देशों

के अनुसार जीन वैरिएंट की रोगजनकता के उचित वर्गीकरण के लिए विशिष्ट वैरिएंट के बारे में लगातार बढ़ती हुई मात्रा में उपलब्ध सार्वजनिक रूप से सुलभ जानकारी का उपयोग, जिसे जीन-विशिष्ट नियमों के विस्तार के साथ जीन क्यूरेशन और वैरिएंट क्यूरेशन के लिए अंतर्राष्ट्रीय मोनोजेनिक डायबिटीज़ विशेषज्ञ पैनल की स्थापना से बल मिला है (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016>)।

- ATP-सेंसिटिव पोटेसियम चैनल (KATP) से संबंधित NDM (KATP-NDM) के न्यूरोएंडोक्राइन वाले पक्षों की आगे की समझ को अब शामिल किया गया है।
- स्पष्टीकरण दिया जाता है कि NDM का एक छोटा से अंश में ऑटोइम्यून टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) और ऑटोइम्यून इटियोलोजी होने की संभावना है जो ट्राइसॉमी 21 में होने वाली T1D से अलग है।
- टाइप 2 मधुमेह (T2D) वाले युवा व्यक्तियों में, रोगियों की कम लेकिन

महत्वपूर्ण संख्या में रोगजनक MODY म्यूटेशन हो सकते हैं; जो मोटापा मौजूद होने पर भी एक मोनोजेनिक कारण पर विचार करने के महत्व पर प्रकाश डालते हैं।

- HNF1A मधुमेह वाले उन रोगियों में मधुमेह संबंधी जटिलताओं की दर कम

हो सकती है जिनका इलाज सल्फोनील्यूरिया (SU) से किया गया है।

- लिवर (अग्राशय के साथ या बिना) प्रत्यारोपण से वोल्कोट-रैलिसन सिंड्रोम वाले व्यक्तियों के परिणामों में सुधार हो सकता है।

**तालिका 1.** जन्मजात और शिशु में मधुमेह के मोनोजेनिक उपप्रकार (संदर्भ से संशोधित)<sup>47</sup>

जीन	लोकस	इंहेरिटेंस	अन्य नैदानिक सुविधाएं	सन्दर्भ
<b>असामान्य अग्राशयी विकास:</b>				
<b>PLAGL1 MODY</b>	6q24	वेरिबल (इंप्रिंटिंग)	TNDM ± मैक्रोग्लोसिया ± गर्भनाल हर्निया	20
<b>ZFP57</b>	6p22.1	अप्रभावी	TNDM (मल्टीपल हाइपोमिथाइलेशन सिंड्रोम) ± मैक्रोग्लोसिया ± विकासत्मक देरी ± गर्भनाल संबंधी दोष ± जन्मजात हृदय रोग	29
<b>PDX1</b>	13q12.1	अप्रभावी	PNDM + अग्राशयी एजेनेसिस (स्टीटोरिया)	265
<b>PTF1A</b>	10p12.2	अप्रभावी	PNDM + अग्राशयी एजेनेसिस (स्टीटोरिया) हाइपोप्लासिया/अप्लासिया + श्वसन संबंधी विकार	266
<b>PTF1A बढ़ाने वाला</b>	10p12.2	अप्रभावी	CNS लक्षणों के बिना PNDM + अग्राशय पीड़ा	134
<b>HNF1B</b>	17q21.3	प्रमुख	TNDM + अग्राशयी हाइपोप्लेसिया और रेनल सिस्ट	23
<b>RFX6</b>	6q22.1	अप्रभावी	PNDM + इंटेस्टाइनल एट्रेसिया + पित्ताशय की पीड़ा	267,268
<b>GATA6</b>	18q11.1-q11.2	प्रमुख	PNDM + अग्राशयी पीड़ा + जन्मजात हृदय दोष + पित्त संबंधी असामान्यताएं	135
<b>GATA4</b>	8p23.1	प्रमुख	PNDM + अग्राशयी पीड़ा + जन्मजात हृदय दोष	269
<b>GLIS3</b>	9p24.3-p23	अप्रभावी	PNDM + जन्मजात हाइपोथायरॉयडिज्म + ग्लूकोमा + हेपेटिक फाइब्रोसिस + रेनल सिस्ट	270
<b>NEUROG3</b>	10q21.3	अप्रभावी	PNDM + एंटेरिक एनेंडोक्राइनोसिस (मैलाब्जॉर्टिव डायरिया)	271
<b>NEUROD1</b>	2q32	अप्रभावी	PNDM + अनुमस्तिष्क हाइपोप्लासिया + दृश्य हानि + बहरापन	272
<b>PAX6</b>	11p13	अप्रभावी	PNDM + माइक्रोफ्रंथाल्मिया + मस्तिष्क की विकृतियां	273
<b>MNX1</b>	7q36.3	अप्रभावी	PNDM + विकासत्मक देरी + त्रिक पीड़ा + इम्परफोरेट एनस	4
<b>NKX2-2</b>	20p11.22	अप्रभावी	PNDM + विकासत्मक देरी + हाइपोटोनिया + छोटा कद + बहरापन + कब्ज	274
<b>CNOT1</b>	16q21	सहज	PNDM + अग्राशयी पीड़ा + होलोप्रोसेनफली	275
<b>ONECUT1</b>	15q21.3	अप्रभावी	PNDM + अग्राशयी हाइपोप्लासिया + पित्ताशय हाइपोप्लासिया	276
<b>असामान्य β-सेल फ्रंक्शन:</b>				
<b>KCNJ11</b>	11p15.1	सहज या प्रबल	PNDM/ TNDM ± DEND	41
<b>ABCC8</b>	11p15.1	सहज, प्रबल या अप्रभावी	TNDM/PNDM ± DEND	42
<b>INS</b>	11p15.5	अप्रभावी	पृथक PNDM या TNDM	24
<b>GCK</b>	7p15-p13	अप्रभावी	पृथक PNDM	108
<b>SLC2A2 (GLUT2)</b>	3q26.1-q26.3	अप्रभावी	फैंकोनी-बिकेल सिंड्रोम: PNDM + हाइपरगैलेक्टोसीमिया, लिवर रोग	277
<b>SLC19A2</b>	1q23.3	अप्रभावी	रोजर्स सिंड्रोम PNDM + थायमिन-रीसपोसिव मेगालोब्लास्टिक एनीमिया, सेंसरिनुरल डेफ्रनेस	278
<b>KCNMA1</b>	10q22.3	सहज	PNDM (सभी मामलों में नहीं) + मानसिक मंदता + आंतों की विकृतियां + हृदय संबंधी विकृतियां + अस्थि विकार + विकृतियां	279
<b>β कोशिकाओं का विनाश:</b>				
<b>INS</b>	11p15.5	सहज या प्रबल	पृथक PNDM	90
<b>EIF2AK3</b>	2p11.2	अप्रभावी	वोल्कोट-रैलिसन सिंड्रोम: PNDM + स्केलेटल डिस्प्लेसिया + आवर्ती लिवर रोग	99
<b>IER3IP1</b>	18q21.2	अप्रभावी	PNDM + माइक्रोसेफली + लिसेनसेफली + एपिलेप्टिक एन्सेफैलोपैथी	280
<b>FOXP3</b>	Xp11.23-p13.3	X-लिंकड, अप्रभावी	IPEX सिंड्रोम (ऑटोइम्यून एंटरोपैथी, एक्जिमा, ऑटोइम्यून हाइपोथायरॉयडिज्म, एलिवेटेड IgE)	281

<b>WFS1</b>	4p16.1	अप्रभावी	PNDM* + ऑप्टिक एट्रोफी ± डायबिटीज़ इन्सुपिडस± डेफ़नेस	190
<b>WFS1</b>	4p16.1	प्रमुख	PNDM या शिशु में मधुमेह + जन्मजात मोतियाबिंद + बहरापन	282
<b>EIF2B1</b>	12q24.31	सहज	PNDM + एपिसोडिक हेपेटिक डिसफ़क्शन	283
<b>YIPF5</b>	5q31.3	अप्रभावी	PNDM + गंभीर माइक्रोसेफली + मिर्गी	284
<b>STAT3</b>	17q21.2	सहज	PNPM + एंटरोपैथी + अन्य ऑटोइम्यूनटी जैसे कि साइटोपेनिया	117
<b>CTLA4</b>	2q33.2	सहज	लिम्फोप्रोलिफेरेटिव सिंड्रोम + एंटरोपैथी + साइटोपेनियास + मधुमेह + थायरॉयडिटिस	128
<b>ITCH</b>	20q11.22	अप्रभावी	PNDM + फेशियल डिस्मोर्फिज्म + मल्टी-सिस्टम ऑटोइम्यूनटी	129
<b>IL2RA</b>	10p15.1	अप्रभावी	लिम्फोप्रोलिफेरेशन + मल्टी-सिस्टम ऑटोइम्यूनटी + डायबिटीज़	130
<b>LRBA</b>	4q31.3	अप्रभावी	PNDM + एंटरोपैथी + हाइपोथायरायडिज्म + ऑटोइम्यून हेमोलिटिक एनीमिया	119

\* WFS1 म्यूटेशन वाले व्यक्तियों में निदान की औसत आयु लगभग 5 वर्ष है।<sup>195</sup>

**तालिका 2.** MODY के सबसे महत्वपूर्ण उपप्रकार और संबंधित नैदानिक सुविधाएं।

जीन	लोकस	नैदानिक सुविधाएं	उपचार	सन्दर्भ
<b>GCK</b>	7p15-p13	हल्के लक्षणहीन हाइपोग्लाइसीमिया	कोई भी नहीं	285
<b>HNF1A</b>	12q24.2	रेनल ग्लूकोसुरिया	साल्फोनिलुरिया	286
<b>HNF4A</b>	20q12-q13.1	मैक्रोसोमिया और जन्मजात शिशु में हाइपोग्लाइसीमिया, रेनल फैकोनी सिंड्रोम (उत्परिवर्तन विशिष्ट)	साल्फोनिलुरिया	287
<b>HNF1B</b>	17q12	गुर्दे की विकास संबंधी असामान्यताएं, जननांग पथ की विकृतियां	इंसुलिन	288
<b>KCNJ11</b>	11p15	प्रोबेंड या रिश्तेदारों को पहले TNDM और/या न्यूरोसाइकोलॉजिकल से जुड़ी समस्याएं हो सकती हैं	उच्च खुराक साल्फोनिलुरिया	
<b>ABCC8</b>	11p15	प्रोबेंड या रिश्तेदारों को पहले TNDM और/या न्यूरोसाइकोलॉजिकल से जुड़ी समस्याएं हो सकती हैं	उच्च खुराक साल्फोनिलुरिया	

## 2. कार्यकारी सारांश और अनुशंसाएं

### 2.1 मोनोजेनिक मधुमेह के सामान्य पहलू

- मोनोजेनिक मधुमेह असामान्य है, लेकिन बाल मधुमेह के ~2.5-6.5% के लिए जिम्मेदार है। **B**
- NGS व्यापक परीक्षण प्रदान करते हुए प्रति जीन कम लागत पर कई जीन्स के एक साथ विश्लेषण को सक्षम बनाता है। **B**
- NGS संदिग्ध मोनोजेनिक मधुमेह के अध्ययन के लिए अनुशंसित पद्धति है, जब तक कि बहुत विशिष्ट और अत्यधिक विचारोत्तेजक नैदानिक परिदृश्य मौजूद न हो, जैसे कि ग्लूकोकाइनेज (GCK) म्यूटेशन, जो लक्षण रहित और स्थिर हल्का फास्टिंग हाइपोग्लाइसीमिया के एक अलग फेनोटाइप का कारण बनता है। **B**
- आनुवंशिक परीक्षण के परिणामों की सूचना परिवारों को स्पष्ट और असंदिग्ध तरीके से दी जानी चाहिए। **E**
- मोनोजेनिक मधुमेह में किसी विशेषज्ञ या इच्छुक नैदानिक आनुवंशिकी इकाई को रेफर करने का सुझाव इसलिए दिया जा रहा है ताकि इसके प्रबंधन पर कुछ विशेष रूप से विचार किया जा सके, और/या इस रोग से प्रभावित अन्य या पूर्व-लक्षण वाले व्यक्तियों के आनुवंशिक परीक्षण की सुविधा प्रदान की जा सके। **E**

### 2.2 जन्मजात मधुमेह

- जीवन के पहले 6 महीनों में ही जिन शिशुओं में मधुमेह पाया गया है उन सभी शिशुओं को तत्काल आण्विक आनुवंशिक परीक्षण कराने की सलाह दी जाती है। **B**
- 6-12 महीनों की आयु के बीच जिन शिशुओं में मधुमेह पाया गया उन शिशुओं के आनुवंशिक परीक्षण पर विचार किया जा सकता है, विशेष रूप से वे जिनमें आइलेट स्वप्रतिपिंड नहीं हैं या जिनकी कुछ और ऐसी विशेषताएं हैं जो मोनोजेनिक कारणों का संकेत देती हैं। **C**
- NDM का एक आण्विक आनुवंशिक निदान उपचार के विकल्पों, इससे जुड़ी विशेषताओं और मधुमेह उपचार के कोर्स के बारे में आवश्यक जानकारी प्रदान करता है जिनके महत्वपूर्ण नैदानिक लाभ हो सकते हैं। **B**
- KCNJ11 और ABCC8 की विषमताओं के कारण NDM के लिए SU के साथ उपचार की सिफारिश की जाती है, विशेष रूप से ग्लिबेनक्लामाइड (जिसे ग्लाइबुराइड के रूप में भी जाना जाता है)। **B**
- KCNJ11 या ABCC8 म्यूटेशन के कारण जन्मजात शुरुआत मधुमेह वाले व्यक्तियों की न्यूरोलॉजिकल और न्यूरोसाइकोलॉजिकल (तंत्रिका-तंत्र और तंत्रिका-मनोवैज्ञानिक तंत्र संबंधी) विषमताओं में ग्लिबेनक्लामाइड ने काफी सुधार किया है। पहले उपचार की शुरुआत अधिक लाभ से जुड़ी थी। **B**

## 2.2 युवाओं में वयस्कता की शुरुआत में होने वाला मधुमेह (MODY) (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY))

- निम्नलिखित परिदृश्यों में MODY के निदान की सिफारिश की जाती है:
  - माता-पिता का मधुमेह का पारिवारिक इतिहास होना चाहिए और उस प्रभावित माता-पिता के पहले दर्जे के रिश्तेदारों का भी, जिन्हें मधुमेह है और उनमें T1D और T2D के लक्षण नहीं हैं। **B**
  - GCK-MODY का परीक्षण, जो बच्चों में बार-बार होने वाले, प्रासंगिक हाइपरग्लाइसीमिया का सबसे सामान्य कारण है, हल्के स्थिर फास्टिंग हाइपरग्लाइसीमिया, जिसकी स्थिति गंभीर नहीं होती, के लिए अनुशंसित है। **B**
  - पारिवारिक ऑटोसोमल (कायिक गुणसूत्रों वाले) लक्षण प्रमुखता से दर्शाने वाले मधुमेह में, HNF1A जीन (HNF1A-MODY) में उत्परिवर्तन को पहली नैदानिक संभावना माना जाना चाहिए। **B**
  - कुछ खास विशेषताएं MODY के उपप्रकारों की ओर इशारा कर सकती हैं, जैसे कि वृक्क डेल्टापेप्टल रोग या वृक्क सिस्ट (HNF1B-MODY), मैक्रोसोमिया और/या जन्मजात हाइपोग्लाइसीमिया (HNF4A-MODY), एक्सोक्राइन अग्राशयी शिथिलता या अग्राशय सिस्ट (CEL-MODY), या श्रवण क्षमता की हानि और आनुवंशिक मधुमेह (माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह)। **C**
  - अकेले मोटापे के कारण युवा व्यक्तियों के आनुवंशिक परीक्षण को रोकना नहीं चाहिए, खासकर यदि: **C**
    - पारिवारिक इतिहास मधुमेह के ऑटोसोमल लक्षणों की ओर प्रमुखता से संकेत करता है
    - यदि परिवार के कुछ प्रभावित सदस्य मोटे नहीं हैं
    - और/या, उपापचयी सिंड्रोम की कोई अन्य विशेषताएं नहीं हैं।
  - MODY के कुछ रूप SU के प्रति संवेदनशील हैं, जैसे HNF1A-MODY और HNF4A-MODY। **B**
  - GCK-MODY के कारण हल्का फास्टिंग हाइपरग्लाइसीमिया बचपन के दौरान आगे नहीं बढ़ता। इन लोगों में कोई जटिलता पैदा नहीं होती [B] और इंसुलिन की कम खुराक या मौखिक एजेंटों पर कोई प्रतिक्रिया नहीं देते [C]। उनका उपचार नहीं किया जाना चाहिए।
  - निम्नलिखित कारणों से MODY के सही आण्विक निदान करने का सुझाव दिया जाता है: **C**
    - T1D या T2D के रूप में गलत निदान करने से बचता है
    - जटिलताओं के जोखिम का अधिक सटीक पूर्वानुमान प्रदान कर सकता है
    - (सामाजिक जीवन में) धब्बा लगने और रोजगार के सीमित अवसरों से बचा सकता है (विशेष रूप से GCK-MODY के मामले में)
    - संतान के साथ ही रिश्तेदारों में भी इसके जोखिम की भविष्यवाणी की जा सकती है
    - उचित रूप से चयनित व्यक्तियों की स्क्रीनिंग (जांच) किए जाने पर लागत कम हो सकती है

## 3. परिचय

एक जीन या क्रोमोसोमल लोकस में एक या अधिक दोषों के परिणामस्वरूप मोनोजेनिक मधुमेह होता है। यह रोग परिवारों के भीतर एक प्रमुख, पीछे हटती, या गैर-मेंडेलियन विशेषता के रूप में विरासत में मिला हो सकता है या एक नए सिरे से उत्परिवर्तन (de novo mutation) के कारण सहज ही उपस्थित हो सकता है।

मोनोजेनिक मधुमेह को जन्मजात या बाल्यावस्था के मधुमेह (तालिका 1), MODY (तालिका 2), अग्राशय के अतिरिक्त अन्य विशेषताओं से जुड़ा मधुमेह,

और मोनोजेनिक इंसुलिन रेजिस्टेंस (IR) सिंड्रोम (तालिका 3) के रूप में वर्गीकृत किया गया है।

## 4. मोनोजेनिक मधुमेह के निदान की रोगविषयक प्रासंगिकता

- मोनोजेनिक मधुमेह वाले बच्चों की पहचान करने से आम तौर पर उनकी नैदानिक देखभाल में सुधार होता है।<sup>1</sup>
- विशिष्ट आण्विक निदान करने से मधुमेह वाले किसी विशेष व्यक्ति के रोग के अपेक्षित नैदानिक उपचार की भविष्यवाणी करने में मदद मिलती है और रोग के सबसे उपयुक्त प्रबंधन हेतु मार्गदर्शन मिलता है, जिसमें औषधीय उपचार भी शामिल है।
- विशिष्ट आण्विक निदान की विशेषता बताने से परिवार पर महत्वपूर्ण प्रभाव पड़ता है क्योंकि यह आनुवंशिक परामर्श के बारे में सूचित करता है। यह अक्सर परिवार के मधुमेह या हाइपरग्लाइसीमिया वाले अन्य सदस्यों में विस्तारित आनुवंशिक परीक्षण भी ट्रिगर करता है जिसमें एक कॉजल उत्परिवर्तन भी हो सकता है, जिससे मधुमेह के वर्गीकरण में सुधार होता है।<sup>2,3</sup>

## 5. आण्विक परीक्षण के लिए उम्मीदवारों का चयन

T1D और T2D के विपरीत, जहां एक भी निश्चित नैदानिक परीक्षण नहीं है, मोनोजेनिक मधुमेह के निदान के लिए आण्विक आनुवंशिक परीक्षण संवेदनशील और विशिष्ट दोनों हैं। प्रभावित व्यक्ति और/या उसके कानूनी अभिभावकों से भविष्य के लिए उचित और जानकारीयुक्त सहमति/अनुमति प्राप्त की जानी चाहिए और किसी संदिग्ध मोनोजेनिक कारण वाले व्यक्तियों में इस हेतु दृढ़ता से विचार किया जाना चाहिए। आनुवंशिक परीक्षण वर्तमान में दुनिया भर के कई देशों में उपलब्ध है (और कुछ शैक्षणिक संस्थानों में शोध के आधार पर निःशुल्क हो सकता है): <https://www.diabetesgenes.org/>; <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu/>; <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> और कई वाणिज्यिक प्रयोगशालाएँ।

NGS प्रति जीन कम लागत पर कई जीन्स के एक साथ विश्लेषण को सक्षम बनाता है और ज्यादातर एकल-जीन परीक्षण को सेंगर सिक्वेंसिंग या अन्य तरीकों से बदल दिया गया है।<sup>4-8</sup> इस तरह के NGS पैनेल व्यापक परीक्षण का एक कुशल साधन प्रदान करते हैं जिसके परिणामस्वरूप पूर्व के मुकाबले आनुवंशिक निदान जल्दी होता है, जो उचित प्रबंधन करना सुविधाजनक बनाता है और साथ ही अन्य संबंधित विशेषताओं की निगरानी की सुविधा भी प्रदान करता है, इसके पूर्व कि वे प्रकट हों। यह ध्यान रखना महत्वपूर्ण है कि NGS परीक्षण पैनेल अभी भी महंगे हैं, इसलिए व्यापक आण्विक परीक्षण के लिए मधुमेह वाले व्यक्तियों का चयन करने हेतु विवेकपूर्ण दृष्टिकोण का उपयोग करना उचित है और विशिष्ट परिस्थितियों में (जैसे कि संसाधनों की कमी का सामना करना), सबसे अधिक उपचार-प्रासंगिक जीन्स की सीमित संख्या की सेंगर सिक्वेंसिंग करना सबसे व्यावहारिक दृष्टिकोण हो सकता है। इसके अलावा, कुछ NGS पैनेलों में ऐसे जीन्स शामिल किए हैं जिनमें मोनोजेनिक मधुमेह का कारण बताने वाले मजबूत सबूत की कमी है और इसके परिणामस्वरूप मधुमेह वाले व्यक्ति और अन्य प्रभावित परिवार के सदस्यों का गलत निदान हो सकता है और भ्रम पैदा हो सकता है; हालाँकि, परीक्षण प्रयोगशालाओं के बीच बढ़ते अंतर्राष्ट्रीय सहयोग ने

**तालिका 3.** गंभीर इंसुलिन प्रतिरोध के सिंड्रोम का वर्गीकरण (पार्कर और अन्य से संशोधित)।<sup>229</sup>

IR सिंड्रोम सब-टाइप	जीन (इनहेरिटेंस)	लेटिन	एडिपोनेक्टिन	अन्य नैदानिक सुविधाएं	
प्राथमिक इंसुलिन संकेतन दोष	रिसेप्टर डिफेक्ट	INSR (AR या AD)	कम हुआ	सामान्य या बढ़ा हुआ	कोई डिस्लिपिडेमिया और फैटी लीवर नहीं
	पोस्ट-रिसेप्टर डिफेक्ट	AKT2, TBC1D4 (AD)			उच्च फास्टिंग ट्राइग्लिसराइड्स और एलडीएल-कोलेस्ट्रॉल, फैटी लीवर, मधुमेह (AKT2)
वसा ऊतक की असामान्यताएं	मोनोजेनिक मोटापा	MC4R (AD) LEP, LEPR, POMC (AR) अन्य	बढ़ा हुआ (LEP में कम है)		लंबा कद (MC4R) हाइपोगोनाडिज्म (LEP) हाइपोगोनाडिज्म (POMC)
	जन्मजात सामान्यीकृत लिपोडिस्ट्रोफी	AGPAT2, BSCL2 (AR) अन्य	कम हुआ	कम हुआ	गंभीर डिस्लिपिडेमिया (उच्च ट्राइग्लिसराइड्स, कम HDL-कोलेस्ट्रॉल) फैटी लीवर
	आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी एल्ट्रांम	LMNA, PPARG, PIK3R1 (AD) अन्य ALMS1 (AR)	वेरिएबल		मायोपैथी और कार्डियोमायोपैथी (LMNA) स्फुटो-एक्रोमेगाली (PPARG) आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी और मधुमेह के साथ SHORT सिंड्रोम (PIK3R1)
कॉम्प्लेक्स सिंड्रोम	एल्ट्रांम	ALMS1 (AR)			कोन-रॉड डिस्ट्रोफी से अंधापन, श्रवण हानि, मधुमेह और कार्डियोमायोपैथी होती है
	बर्डेट-बीडल	BBS1 से BBS18 (ज़्यादातर AR)			कोन-रॉड डिस्ट्रोफी, मोटापा, गुर्दे की शिथिलता, पॉलीडेक्टिली, लार्निंग डिसेबिलिटी, हाइपोगोनाडिज्म और मधुमेह
	DNA डैमेज रिपेयर डिसऑर्डर	WRN (AR) BLM (AR)			स्क्लेरोडर्मा-जैसी त्वचा परिवर्तन, मोतियाबिंद, कैंसर के जोखिम में वृद्धि, एथेरोस्क्लेरोसिस और मधुमेह; धूप के प्रति संवेदनशील, टेलेंगिक्टेटिक त्वचा परिवर्तन; कैंसर के जोखिम और मधुमेह में वृद्धि
	प्रारंभिक बौनापन	PCNT (AR)			माइक्रोसेफलिक ओस्टियोडायप्लास्टिक प्राइमोर्डियल ड्वार्फिज्म एंड डायबिटीज़

AR: ऑटोसोमल रिसेसिव, AD: ऑटोसोमल डॉमिनेंट

गलत तरीके से रिपोर्ट किए गए आनुवंशिक परीक्षण परिणामों के ऐसे उदाहरणों को सीमित करना शुरू कर दिया है। परिवार के अन्य प्रभावित या जोखिम वाले सदस्यों में पहले व्यक्ति के NGS परीक्षण द्वारा पाए गए वैरिएंट के परीक्षण (कैस्केड परीक्षण) के लिए सेंगर सिक्वेंसिंग एक कुशल और किफायती विधि के रूप में उपयुक्त रहती है।

NDM में, बेहतर सस्ते उपचार के कारण आनुवंशिक परीक्षण किफायती हो सकता है; उपयुक्त लोगों का MODY परीक्षण भी किफायती हो सकता है।<sup>12,3,9</sup> हालाँकि, लक्षित जीन सिक्वेंसिंग मधुमेह वाले कुछ व्यक्तियों के लिए अभी भी उपयुक्त हो सकता है; उदाहरण के लिए, हल्की फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया वाली एक गर्भवती महिला, जिसमें GCK उत्परिवर्तन की पहचान करने के लिए एक तीव्र परीक्षण गर्भावस्था को प्रबंधित करने के बारे में सूचित करेगा। मोनोजेनिक कारणों से ऐसे अधिकांश लोगों के लिए जिन्हें मधुमेह होने का संदेह है, NGS नैदानिक देखभाल के लिए एक इष्टतम दृष्टिकोण प्रदान करता है क्योंकि यह एक आनुवंशिक निदान प्रदान करता है जो अक्सर अतिरिक्त नैदानिक सुविधाओं के विकास से पहले होता है, पूर्वानुमान के बारे में बताता है और नैदानिक प्रबंधन का मार्गदर्शन करता है।<sup>2,3,9</sup>

## 6. बच्चों में T1D होने पर संदेह करना कब सही नहीं हो सकता?

विशेषताएं जो उन बच्चों में मोनोजेनिक मधुमेह होने की बात करती हैं जिनमें शुरू में T1D होने की बात की गई थी, नीचे सूचीबद्ध हैं। निदान का समय 6 महीने से कम होने की बात को छोड़कर, इनमें से कोई भी पैथोगोमोनिक (रोगसूचक) नहीं है और इन पर अलग-अलग विचार करने के बजाए एक साथ विचार करना चाहिए:

- 6 महीने की उम्र से पहले मधुमेह होना (क्योंकि इस आयु वर्ग में T1D अत्यंत दुर्लभ है), या NDM पर विचार करें यदि निदान 6-12 महीने के बीच है और ऑटोइम्यूनैटी का कोई सबूत नहीं है या यदि मधुमेह वाले व्यक्ति में जन्मजात दोष जैसी अन्य विशेषताएं हैं, या असामान्य पारिवारिक इतिहास है।<sup>10,11</sup>
- माता-पिता में और उनके सगे रिश्तेदारों में मधुमेह का पारिवारिक इतिहास।
- आइलेट स्वप्रतिपिंडों की अनुपस्थिति, विशेष रूप से यदि निदान के समय जाँच की जाती है।

4. रोग का प्रभाव आंशिक रूप से कम होने के एक विस्तारित चरण (निदान के कम से कम 5 साल बाद) के दौरान इंसुलिन की घटी हुई जरूरतों और पता लगाने योग्य C-पेप्टाइड (या तो रक्त या मूत्र में) के साथ संरक्षित  $\beta$ -सेल फंक्शन।

## 7. बच्चों में T2D होने पर संदेह करना कब सही नहीं हो सकता?

युवा लोगों में, T2D अक्सर यौवनारंभ की आयु के आसपास होता है और अधिकांश युवा मोटे होते हैं। चूंकि T2D के लिए कोई नैदानिक परीक्षण नहीं है और क्योंकि बच्चों में मोटापा इतना आम हो गया है, मोनोजेनिक मधुमेह वाले बच्चे और किशोर भी मोटे हो सकते हैं और उनकी स्थिति को T2D से अलग करके देखना बहुत मुश्किल हो सकता है।<sup>1</sup> हाल ही के एक अध्ययन में पाया गया कि मोटे युवाओं में से 3% युवाओं को जिनमें T2D होना मान लिया गया था उनमें वास्तव में रोगजनक मोनोजेनिक मधुमेह वैरिएंट थे।<sup>5</sup> संदिग्ध T2D वाले युवा लोगों में मोनोजेनिक मधुमेह होने का सुझाव देने वाली विशेषताएं नीचे सूचीबद्ध हैं:

1. परिवार के प्रभावित सदस्यों में लगातार गंभीर मोटापे का अभाव।
2. परिवार के प्रभावित सदस्यों के बीच लगातार एसेंथोसिस नाइग्रिकन्स और/या उपापचयी लक्षण (मेटाबोलिक सिंड्रोम) के अन्य संकेतों (उच्च रक्तचाप, निम्न HDL-कोलेस्ट्रॉल, आदि) की कमी।
3. प्रभावित माता-पिता में और उनके सगे रिश्तेदारों में मधुमेह का पारिवारिक इतिहास, खासकर अगर किसी परिवार के प्रभावित सदस्य में मोटापे और उपापचयी लक्षण (मेटाबोलिक सिंड्रोम) के अन्य संकेतों की कमी हो।
4. वसा का असामान्य वितरण, जैसे मध्य-क्षेत्र की वसा पतले या मांसपेशियों वाले हाथ-पैरों के साथ।

## 8. आनुवंशिक निष्कर्षों की व्याख्या

आनुवंशिक निदान सेवाओं से प्राप्त स्पष्ट नैदानिक लाभों के बावजूद:

- आनुवंशिक निष्कर्षों की व्याख्या में सावधानी बरतने की आवश्यकता है। जिस तरह से चिकित्सक आनुवंशिक रिपोर्ट की व्याख्या करता है, उसका मधुमेह वाले व्यक्ति और उसके परिवार के भविष्य के नैदानिक प्रबंधन पर बड़ा प्रभाव पड़ेगा।
- परिणामों को एक स्पष्ट और असंदिग्ध तरीके से प्रस्तुत किया जाना चाहिए ताकि यह सुनिश्चित हो सके कि चिकित्सक और मधुमेह ग्रस्त व्यक्ति और उनके परिवारों को पर्याप्त और समझने योग्य जानकारी प्राप्त हो। MODY परीक्षण के लिए आण्विक आनुवंशिकी प्रयोगशाला रिपोर्ट में शामिल की जाने वाली जानकारी का वर्णन करने वाली विशिष्ट अनुशंसाएं प्रकाशित कर दी गई हैं।<sup>12</sup>
- इसमें म्यूटेशन स्क्रीनिंग के लिए उपयोग की जाने वाली विधि, परीक्षण की सीमाएं, रोगजनक/संभावित रोगजनक या अनिश्चित महत्व के रूप में वैरिएंट का वर्गीकरण (जहां उपयुक्त हो वहां सहायक साक्ष्य शामिल हैं) और संतानों को विरासत में रोग मिलने की संभावना के बारे में जानकारी शामिल है।
- परिणामों की रिपोर्ट करने वाली प्रयोगशाला को ACMG/AMP वैरिएंट वर्गीकरण दिशानिर्देशों का पालन करना चाहिए।<sup>13</sup> मोनोजेनिक डायबिटीज़ वैरिएंट क्यूरेशन एक्सपर्ट पैनल (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>) में कई आनुवंशिक परीक्षण प्रयोगशालाएं भाग ले रही हैं, जिसने US FDA द्वारा स्वतंत्र रूप से सुलभ और मान्यता प्राप्त सैकड़ों

वैरिएंट का अधिक निश्चित क्यूरेशन प्रदान किया है। इस संसाधन का उपयोग यह जांचने के लिए किया जा सकता है कि क्या प्रश्न में एक वैरिएंट को "रोगजनक" या "संभावित रोगजनक" माना गया है, तो इस मामले में विश्वास होना चाहिए कि यह मधुमेह का कारण है, या यदि "सौम्य" या "संभावित सौम्य" है तो किसी और कारण पर विचार किया जाना चाहिए। परीक्षण रिपोर्ट ACMG/AMP दिशानिर्देशों का पालन करती है या नहीं, जब परीक्षण अनिश्चित महत्व (VUS) के एक वैरिएंट का खुलासा करता है, या जब लक्षण रहित व्यक्तियों के पूर्वानुमान परीक्षण का अनुरोध किया जाता है, तो मोनोजेनिक मधुमेह में अनुभव वाले विशेषज्ञ केंद्र के साथ परामर्श इस मामले में आगे कैसे बढ़ना है इसकी व्याख्या और अनुशंसाएं अक्सर अतिरिक्त जानकारी प्रदान कर सकता है।

## 9. मोनोजेनिक मधुमेह के विशिष्ट उपप्रकार और उनका प्रबंधन

बच्चों में, मोनोजेनिक मधुमेह के अधिकांश मामले जीन में उत्परिवर्तन से उत्पन्न होते हैं, जिससे  $\beta$ -कोशिका हानि या शिथिलता होती है, हालांकि मधुमेह शायद ही कभी म्यूटेशन से हो सकता है जिसके परिणामस्वरूप बहुत गंभीर IR होता है। नैदानिक परिप्रेक्ष्य से, विशिष्ट परिदृश्य जिसमें मोनोजेनिक मधुमेह के निदान पर विचार किया जाना चाहिए, उनमें शामिल हैं:

1. 6 महीने की आयु से पहले होने वाला मधुमेह, जिसे NDM के रूप में जाना जाता है।
2. ऑटोसोमल डॉमिनंट फॅमिलीयल माइल्ड हाइपरग्लेसीमिया या मधुमेह।
3. अग्राशय के अतिरिक्त अन्य विशेषताओं से जुड़ा मधुमेह (जैसे, उदाहरण के लिए, हृदय या जठरांत्र के जन्मजात-विकार, मस्तिष्क की विकृतियां, गंभीर दस्त, या बहुत छोटे बच्चे में अन्य ऑटोइम्यून परिस्थितियां)।
- मोनोजेनिक IR सिंड्रोम (नीचे देखें: उच्च इंसुलिन का उच्च स्तर या आवश्यकता इसकी विशेषता है; त्वचा के नीचे वसा की कमी के साथ वसा का असामान्य वितरण, विशेष रूप से हाथ-पैरों में; डिस्लिपिडेमिया, विशेष रूप से उच्च ट्राइग्लिसराइड्स; और/या महत्वपूर्ण एसेंथोसिस नाइग्रिकन्स)।

### 9.1 जन्मजात मधुमेह का जीवन के पहले 6-12 महीनों के भीतर निदान कर लिया जाता है।

- 6 महीने से कम उम्र में निदान किए गए सभी शिशुओं का एक मोनोजेनिक कारण के लिए आनुवंशिक परीक्षण होना चाहिए, भले ही आइलेट स्वप्रतिपिंड स्टेटस कुछ भी हो।
- ऑटोइम्यून T1D की नैदानिक उपस्थिति 6 महीने की आयु से पहले शायद ही कभी हो सकती है;<sup>11,14</sup> एक हालिया अध्ययन ने सुझाव दिया कि लगभग 4% मामले T1D के हो सकते हैं (ऑटोइम्यून मोनोजेनिक मधुमेह पर सेक्शन देखें)।<sup>15</sup>
- एक हालिया अध्ययन ने NDM वाले व्यक्तियों के अपेक्षित से बड़े हिस्से में ट्राइसॉमी 21 को देखा, इस निष्कर्ष के साथ कि ट्राइसॉमी 21 मधुमेह का एक ऑटोइम्यून रूप पैदा कर सकता है जो कि अधिक सामान्य ऑटोइम्यून T1D से अलग प्रतीत होता है।<sup>16</sup>
- NDM के कुछ मामलों का निदान 6-12 महीनों के बीच किया जा सकता है,<sup>17,18</sup> हालांकि मधुमेह वाले इन पुराने शिशुओं में से अधिकांश में T1D होता है। 6-12 महीनों के बीच निदान किए गए लोगों में आनुवंशिक परीक्षण पर विचार करने के कारणों में शामिल हैं: नकारात्मक स्वप्रतिपिंड परीक्षण, अग्राशय संबंधी दोषों के अतिरिक्त अन्य विशेषताएं जैसे जठरांत्र संबंधी विसंगतियां या जन्मजात दोष, असामान्य पारिवारिक इतिहास, या यहां तक कि कम उम्र में कई ऑटोइम्यून विकारों का विकास।

- हाइपरग्लेसीमिया को नियंत्रित करने के लिए लगभग आधे को आजीवन उपचार की आवश्यकता होगी और उन्हें PNDM के रूप में नामित किया जाएगा।
- शेष मामलों में, जो अस्थायी जन्मजात मधुमेह (TNDM) के रूप में जाने जाते हैं, मधुमेह कुछ हफ्तों या महीनों के भीतर दूर हो जाएगा, हालाँकि यह जीवन में बाद में फिर से हो सकता है।
- PNDM और TNDM अधिक बार और अलग-थलग समय उपस्थित होते हैं या यह पहली विशेषता है जिस पर ध्यान दिया जाना चाहिए।
- मधुमेह वाले कुछ शिशु अग्राशय के अतिरिक्त विभिन्न प्रकार के अन्य नैदानिक लक्षण दिखाते हैं जो एक विशेष जीन की ओर इंगित कर सकते हैं; हालाँकि, क्योंकि ये विशेषताएं अक्सर शुरू में स्पष्ट नहीं होती, ये हमेशा आनुवंशिक परीक्षण करने में सहायक नहीं होंगी और इसके बजाय, प्रारंभिक व्यापक परीक्षण अक्सर आनुवंशिक परीक्षण के परिणाम को अन्य विशेषताओं (तालिका 1) से पहले बताएगा।

NDM के साथ कई शिशु गर्भवधि आयु की तुलना में छोटे पैदा होते हैं, जो जन्मपूर्व इंसुलिन साव की कमी को दर्शाता है क्योंकि इंसुलिन अंतर्गर्भाशयी विकास के दौरान शक्तिशाली विकास को बढ़ावा देने वाले प्रभाव डालता है।<sup>19</sup>

## 9.2 6Q24 पर अंकित विसंगतियों के कारण अस्थायी जन्मजात मधुमेह

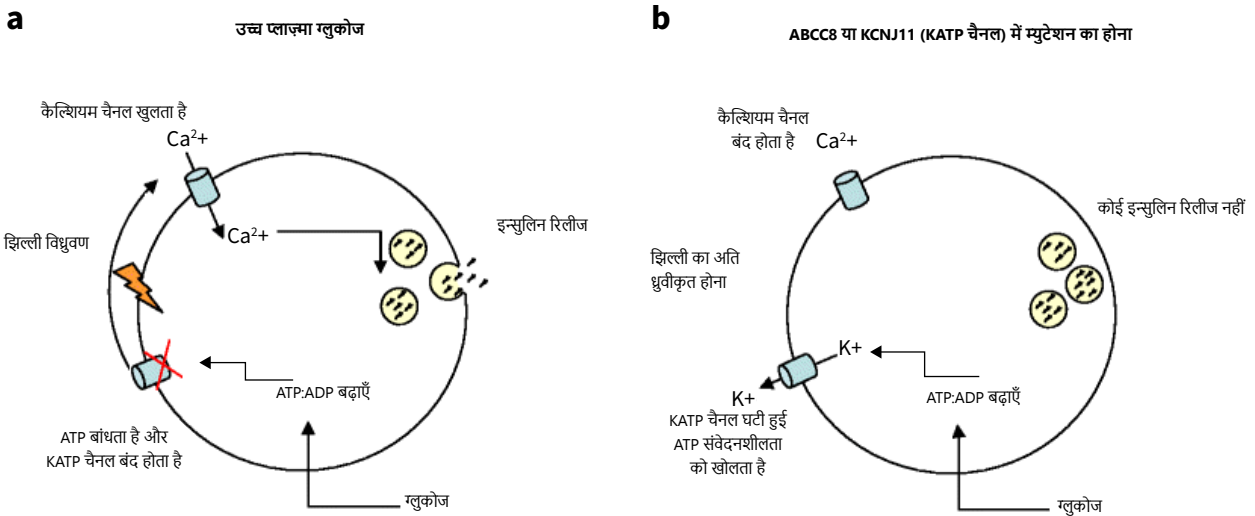
- TNDM के आनुवंशिक आधार को ज्यादातर उजागर कर लिया गया है: लगभग दो-तिहाई मामले गुणसूत्र (क्रोमोसोम) 6q24 पर अंकित क्षेत्र में असामान्यताओं के कारण होते हैं।<sup>20,21</sup>
- $\beta$ -कोशिका झिल्ली (KCNJ11 या ABCC8) के ATP-संवेदनशील पोटेशियम (KATP) चैनल के दो सबयूनिट्स को एनकोड करने वाले जीन्स में से किसी एक में उत्परिवर्तन करना अधिकांश शेष मामलों (KATP-NDM) का कारण बनता है।<sup>22</sup>
- TNDM के बहुत कम मामले अन्य जीन में उत्परिवर्तन के कारण होते हैं, जिनमें HNF1B<sup>23</sup>, INS<sup>24</sup> सहित अन्य शामिल हैं।

6q24 के लोकस पर विसंगतियाँ, दो कैडिडेट जीन PLAGL1 और HYMAI में फैली हुई हैं, जो NDM का सबसे आम कारण हैं और हमेशा TNDM में परिणत होती हैं।<sup>25</sup> सामान्य परिस्थितियों में, यह क्षेत्र मातृ रूप से अंकित होता है ताकि पिता से विरासत में मिली एलील ही व्यक्त हो। TNDM अंततः अंकित जीन्स की अतिअभिव्यक्ति से जुड़ा है।<sup>26</sup> आज तक, तीन अलग-अलग आण्विक तंत्रों की पहचान की गई है: 1) क्रोमोसोम 6 (UPD6) की पैतृक एकपक्षीय डाइसोमी या तो पूर्ण या आंशिक; यह छिटपुट TNDM मामलों के 50% के लिए जिम्मेदार है, 2) 6q24 का असंतुलित पैतृक दोहराव (अधिकांश पारिवारिक मामलों में पाया जाता है), और 3) मातृ एलील का हाइपोमिथाइलेशन (छिटपुट मामलों में पाया जाता है)।<sup>27</sup> मिथाइलेशन दोष केवल 6q24 लोकस को प्रभावित करने वाले एक पृथक अंकित वैरिएंट से उत्पन्न हो सकता है या एक सामान्यीकृत हाइपोमिथाइलेशन सिंड्रोम के संदर्भ में उत्पन्न हो सकता है, जो जीनोम में कई अंकित परिवर्तनों के कारण होता है, अर्थात्, मल्टी-लोकस इम्प्रिन्टिंग डिस्टर्बेंस (MLIDs) के साथ-साथ अन्य नैदानिक विशेषताएं भी शामिल हैं, जैसे जन्मजात हृदय दोष, मस्तिष्क विकृति आदि।<sup>28</sup> कई मिथाइलेशन दोषों के लिए गौण TNDM के कुछ मामले ZFP57 में अप्रभावी उत्परिवर्तन के कारण होते हैं, जो DNA मिथाइलेशन के नियमन में शामिल गुणसूत्र 6p पर एक जीन है।<sup>29</sup>

नवजात जिन्हें 6q24 विषमताओं के कारण मधुमेह होता है, वे गंभीर अंतर्गर्भाशयी विकास मंदता (IUGR) के साथ पैदा होते हैं और उनमें से एक तिहाई को मैक्रोग्लोसिया होता है; कभी-कभी, एक गर्भनाल हर्निया मौजूद होता है। उनमें गंभीर लेकिन गैर-केटोटिक हाइपरग्लेसीमिया बहुत जल्दी विकसित होता है, आम तौर पर जीवन के पहले सप्ताह के दौरान।<sup>27,30</sup>

- प्रारंभिक उपस्थिति की गंभीरता के बावजूद, इंसुलिन की खुराक को जल्दी से कम किया जा सकता है ताकि अधिकांश शिशुओं को 12-14 सप्ताह की औसत आयु तक किसी भी उपचार की आवश्यकता न हो और रोग के घटने की दर 100% के करीब हो।<sup>31</sup>
- क्योंकि ज्यादातर मामलों में कुछ हद तक इंडोजीनस  $\beta$ -सेल फंक्शन प्रदर्शित होता है, इंसुलिन उपचार हमेशा आवश्यक नहीं होता, और इन शिशुओं पर ओरल SU या T2D के लिए उपयोग की जाने वाली अन्य दवाओं

**आकृति 1. (a)** एक उच्च प्लाज्मा ग्लूकोज़ एनवायरेनमेंट में एक सामान्य सेल और (b) K-ATP चैनल में उत्परिवर्तन के साथ एक सेल में अग्राशयी बीटा सेल से इंसुलिन साव<sup>264</sup>।



**(a)** ग्लूकोज़ कोशिका में प्रवेश करता है और मेटाबोलाइज़ किया जाता है, जिससे ATP बढ़ता है, ATP बाइंडिंग के माध्यम से K-ATP चैनल क्लोजर को प्रेरित किया जाता है, शिल्ली का विधुवन होता है, और केल्शियम का प्रवाह शुरू हो जाता है, जिससे इसके भंडारण पुटिकाओं से इंसुलिन निकलता है।

**(b)** K-ATP चैनल के फंक्शन म्यूटेशन में लाभ के परिणामस्वरूप ATP चैनल से जुड़ने में सक्षम नहीं होता, इसलिए चैनल खुला रहता है, शिल्ली हाइपरपोलराइज़्ड रहती है और कोई इंसुलिन नहीं निकलता है।

- का असर हो सकता है।<sup>31-34</sup>
- कुछ मामलों में, इंसुलिन उपचार या प्रारंभिक SU उपचार की आवश्यकता के बिना रोग के घटने की ओर बदलाव देखा गया है।<sup>34</sup>
  - TNDM वाले कुछ मामलों SU के प्रति सकारात्मक प्रतिक्रिया देखी गई है।<sup>34,35</sup>
  - रोग के घटने के बाद, प्रभावित शिशुओं और बच्चों का छोटा अनुपात चिकित्सकीय रूप से महत्वपूर्ण हाइपोग्लाइसीमिया प्रदर्शित करेगा, जिसमें कुछ मामलों में दीर्घकालिक उपचार की आवश्यकता होती है।<sup>36,37</sup> घटने के दौरान, अस्थायी हाइपरग्लाइसीमिया मौजूदा बीमारियों के दौरान हो सकता है।<sup>38</sup>
  - समय गुजरने के साथ, इनमें से कम से कम 50-60% युवा लोगों में मधुमेह दोबारा हो जाता है, जिसका 18 वर्ष की आयु तक निरीक्षण किया गया ऐसे एक बड़े समूह में, 85% में पुनः हुआ।<sup>39</sup> रोग आम तौर पर यौवनारंभ के आसपास वापस आता है, हालाँकि पुनरावृत्ति को 4 वर्ष जैसी कम आयु में भी देखा गया है।

इसलिए, TNDM वाले बच्चों के माता-पिता को अपने बच्चे के भविष्य में होने वाले मधुमेह के पुनरावर्तन के उच्च जोखिम को मन से मान लेना चाहिए और इससे ये बच्चे वार्षिक HbA1c परीक्षण से लाभान्वित हो सकते हैं। रिलैप्स (रोग की वापसी) नैदानिक रूप से युवावस्था में शुरुआत वाले T2D जैसा दिखता है और इसकी पहचान है प्रथम-चरण के इंसुलिन साव का नुकसान।<sup>34</sup> लंबे समय तक रोगियों की चयापचय और सामाजिक-शैक्षणिक गतिविधियों की जानकारी रखने से पता चला है कि इन व्यक्तियों की शैक्षिक उपलब्धियाँ कम होती हैं, और मधुमेह वाले लोगों में इंसुलिन साव क्षमता कम है।<sup>40</sup>

ऊपर वर्णित चरण प्रत्येक प्रभावित बच्चे में समान रूप से उपस्थित नहीं होते। दिलचस्प बात यह है कि वाहकों के कुछ रिश्तेदारों को NDM होने के किसी भी सबूत के बिना वयस्क आयु में T2D या गर्भकालीन मधुमेह हो जाता है, साथ ही ऐसे लोगों के छोटे हिस्से को भी यह युवावस्था में हो जाता है जिनका NDM का कोई इतिहास नहीं होता, वे मोटे नहीं होते, और उन्हें नॉन-ऑटोइम्यून मधुमेह होता है। यह फेनोटाइप में महत्वपूर्ण परिवर्तनशीलता की ओर संकेत करता है, संभवतः अन्य आनुवंशिक या एपिजेनेटिक कारकों से संबंधित है जो गुणसूत्र 6q24 के परिवर्तन की नैदानिक अभिव्यक्ति को प्रभावित कर सकता है।<sup>20,31</sup>

आनुवंशिक परामर्श की भूमिका आधारभूत आण्विक तंत्र पर निर्भर करती है। गुणसूत्र 6 की एकपक्षीय ड्राइसोमी आम तौर पर छिटपुट होती है और इसलिए, भाई-बहनों और संतानों में पुनरावृत्ति का जोखिम कम होता है। जब 6q24 क्षेत्र का पैतृक दोहराव पाया जाता है, तो प्रभावित नवजात नर बालकों के पास वयस्कों की उत्परिवर्तन और बीमारी को अपने बच्चों तक पहुंचाने की संभावना की तुलना में 50% संभावना होती है। इसके विपरीत, जन्मजात प्रभावित बालिकाएँ वयस्कों के रूप में दोहराव से गुजरेंगी, लेकिन उनके बच्चों में बीमारी विकसित नहीं होगी। इस मामले में, अगली पीढ़ी में TNDM की पुनरावृत्ति हो सकती है क्योंकि उनके लक्षण रहित पुत्र अपने बच्चों को आण्विक दोष विरासत में देते हैं। कुछ मिथाइलेशन दोष (यानी ZFP57 म्यूटेशन) एक ऑटोसोमल रिसेसिव इनहेरिटेंस दिखाते हैं और इसलिए भाई-बहनों में इसकी पुनरावृत्ति का जोखिम 25% है और प्रभावित व्यक्ति की संतानों में लगभग नगण्य है।

### 9.3 KATP चैनल जीन (KATP-NDM) में उत्परिवर्तन के कारण स्थायी जन्मजात मधुमेह

- KATP-NDM यह PNDM का सबसे आम कारण है और TNDM<sup>41-45</sup> का दूसरा सबसे आम कारण है।<sup>22</sup> एक विशिष्ट समूह में KATP-NDM का प्रसार रक्त संबंध की डिग्री पर निर्भर करता है। आउटब्रेड आबादी में, PNDM का सबसे सामान्य ज्ञात कारण KATPचैनल या INS जीन में विषमताएँ हैं।<sup>9,46</sup> यदि माता-पिता आपस में रिश्तेदार हैं, तो GCK जीन में Wolcott-Rallison syndrome या होमोझाएगस उत्परिवर्तन सबसे आम

कारण हैं।<sup>47</sup> PNDM के 20% मामलों के कारण अज्ञात रहते हैं।

- KATP चैनल हेटेरो-ऑक्टामेरिक कॉम्प्लेक्स हैं जो क्रमशः KCNJ11 और ABCC8 जीन द्वारा एन्कोड किए गए चार pore-forming Kir6.2 सबयूनिट्स और चार SUR1 रेगुलेटरी सबयूनिट्स द्वारा बनाए गए हैं।<sup>48</sup> वे इंटासेल्युलर मेटाबोलिक स्टेट को  $\beta$ -सेल मेम्ब्रेन इलेक्ट्रिकल एक्टिविटी से जोड़कर इंसुलिन साव को नियंत्रित करते हैं। इंटासेल्युलर मेटाबोलिक एक्टिविटी में कोई भी वृद्धि अग्राशयी  $\beta$ -सेल के भीतर ATP/ADP अनुपात में वृद्धि को प्रेरित करती है। उच्च ATP/ADP अनुपात KATP चैनलों को बंद कर देता है और कोशिका झिल्ली विधुवन की ओर ले जाता है जो अंततः इंसुलिन साव को ट्रिगर करता है।<sup>49</sup>
- KCNJ11 या ABCC8 में उत्परिवर्तन को सक्रिय करने से, KATP चैनल को बंद होने से रोकता है और इसलिए हाइपरग्लाइसीमिया की प्रतिक्रिया में इंसुलिन साव को कम करता है, जिसके परिणामस्वरूप मधुमेह होता है<sup>42,41,43,45</sup> (आकृति 1)। ABCC8 में एक लॉस-ऑफ-फंक्शन नॉनसेंस म्यूटेशन, जिसके परिणामस्वरूप गेन-ऑफ-चैनल फंक्शन भी रिपोर्ट किया गया है।<sup>50</sup>

KCNJ11 म्यूटेशन वाले लगभग 90% व्यक्तियों में PNDM है, जबकि ~10% में TNDM होता है, जबकि ABCC8 म्यूटेशन अधिक बार (~66%) TNDM का कारण बनते हैं।<sup>42,51</sup> NDM के दो उपप्रकारों के बीच IUGR की गंभीरता या मधुमेह के निदान की आयु में कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं है।<sup>22</sup> KATP चैनल म्यूटेशन आम तौर पर हल्के IUGR दिखाते हैं और 6q24 विषमताओं वाले शिशुओं की तुलना में उनका निदान थोड़ा बाद में होता है, जो अंतर्गर्भाशयी विकास के अंतिम महीनों के दौरान और जन्म के समय इंसुलिन की कम गंभीर कमी का संकेत देते हैं। KATP-TNDM में, मधुमेह आम तौर पर बाद में कम होता है और 6q24-TNDM की तुलना में पहले वापस आ जाता है।<sup>22</sup> KATP-NDM में मधुमेह कीटोएसिडोसिस के साथ कम या अनभिज्ञेय C-पेटाइड लेवल और बार-बार उपस्थिति इंसुलिन निर्भरता का संकेत देती है।<sup>52</sup>

मधुमेह के अलावा, KCNJ11 म्यूटेशन वाले लगभग 20% प्रभावित बच्चों में न्यूरोस और मांसपेशियों की कोशिकाओं में KATP चैनलों की अभिव्यक्ति को ध्यान में रखते हुए संबद्ध न्यूरोलॉजिकल विशेषताएँ<sup>41,53,54</sup> उपस्थित होती हैं।<sup>49,55</sup> सबसे गंभीर रूप से हानिकारक म्यूटेशन भी चिह्नित विकासात्मक देरी और जल्द शुरू होने वाली मिर्गी से जुड़े हैं, जिन्हें DEND (विकासात्मक देरी, मिर्गी और एनडीएम) सिंड्रोम के रूप में जाना जाता है। NDM की विशेषता वाला एक मध्यवर्ती DEND सिंड्रोम और मिर्गी के बिना कम गंभीर विकासात्मक देरी अधिक आम है। विस्तृत परीक्षण का उपयोग करने वाले हाल के अध्ययनों से पता चला है कि हल्की न्यूरोडेव्लपमेंटल विषमताएँ उन लोगों में भी होती हैं, जिनमें माइल्ड म्यूटेशन होते हैं, जिन्हें पहले केवल पृथक मधुमेह का कारण माना जाता था। सहोदर पर नियंत्रणों का उपयोग करते वाले कुछ अध्ययनों में, IQ, शैक्षणिक उपलब्धि के उपायों और कार्यकारी कार्य सहित कई डोमेन में हल्के लेकिन महत्वपूर्ण दोष पाए गए। इनमें से कई बच्चों ने डेव्लपमेंटल कोऑर्डिनेशन डिसऑर्डर (विशेष रूप से विजुअल-स्पेसियल डिस्प्रेक्सिया), अटेंशन डेफिसिट हाइपरएक्टिविटी डिसऑर्डर, एंजायटी डिसऑर्डर, या स्वलीनता (ऑटिज़्म) के मानदंडों को पूरा किया, और/या व्यावहारिक या नैदानिक संबंधी कठिनाइयाँ थीं।<sup>39,56,58</sup>

- KATP चैनल जीन में सक्रिय म्यूटेशन वाले लगभग 90% बच्चों को इंसुलिन से ऑफ-लेबल SU टेबलेट की ओर ले जाया जा सकता है।<sup>59-61</sup> NDM वाले व्यक्तियों में ग्लिबेक्लामाइड के निलंबन को सुरक्षित और प्रभावी पाया गया है,<sup>62</sup> और यूरोपीय संघ में उपयोग के लिए प्राधिकरण प्राप्त किया है।<sup>63</sup>
- SU के साथ उपचार नाटकीय रूप से ग्लाइसेमिक प्रबंधन में सुधार करता है, जो केवल न्यूनतम हल्के हाइपोग्लाइसीमिया के साथ दीर्घकालिक तक टिकाऊ प्रतीत होता है।<sup>64,65</sup>
- जब शरीर के वजन के आधार पर गणना की जाती है, तो T2D वाले वयस्कों में उपयोग की जाने वाली खुराक की तुलना में ग्लिबेक्लामाइड की ज्यादा खुराक की आवश्यकता होती है, आम तौर पर लगभग 0.5 mg/kg/day की आवश्यकता होती है, हालाँकि 2.3 mg/kg/day जितनी अधिक खुराक की



कभी-कभी रिपोर्ट की गई है।<sup>66-68</sup> आवश्यक खुराक अधिकतर उस आयु पर निर्भर करती है जिस पर व्यक्ति SU शुरू करता है, साथ ही विशिष्ट उत्परिवर्तन भी।<sup>69,70</sup>

- उत्कृष्ट ग्लाइसेमिक प्रबंधन को बनाए रखते हुए कई लोग बदलाव के बाद धीरे-धीरे खुराक कम करने में सक्षम हुए हैं।<sup>71,72</sup> आज तक रिपोर्ट किए गए एकमात्र दुष्प्रभाव क्षणिक दस्त और दांतों का धुंधला होना है।<sup>73,74</sup> हाल ही में, यह बताया गया है कि सीलिएक रोग माध्यमिक SU विफलता का कारण हो सकता है, जो चिकित्सा के पालन की कमी के कारण नहीं बताया गया है।<sup>75</sup>
- पर्याप्त SU खुराक देकर इलाज किए गए मधुमेह वाले बच्चों में इंसुलिन का स्राव ज्यादातर गैर-KATP निर्भर मार्गों के माध्यम से भोजन के सेवन से होता है। या तो पूरा कार्बोहाइड्रेट या केवल प्रोटीन/वसा से बने भोजन के सेवन से एकसमान इंसुलिन प्रतिक्रियाएं होती हैं, भोजन के बाद हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए भोजन के साथ अधिकतर कार्बोहाइड्रेट सेवन करने के महत्व पर इस तरह प्रकाश डाला गया है।<sup>76</sup>
- कुछ अध्ययनों से पता चला है कि SU रक्त-मस्तिष्क की बाधा को पार कर सकता है, लेकिन सेरिब्रोस्पान्डल द्रव के लेवल के रखरखाव से न्यूरोडेवॉपमेंटल परिणाम पर SU का लाभ सीमित हो सकता है, और अन्य एजेंटों के उपयोग पर विचार किया जा सकता है।<sup>77-79</sup>
- यद्यपि SU कुछ न्यूरोलॉजिकल लक्षणों को आंशिक रूप से सुधार करता प्रतीत होता है, सुधार की मात्रा इस बात पर भी निर्भर करती है कि प्रारंभिक उपचार कैसे शुरू किया जाता है।<sup>80-83</sup>
- ABCC8 म्यूटेशन वाले व्यक्तियों में न्यूरोलॉजिकल विशेषताओं को कम बार देखा गया है, जिन्हें अक्सर TNDM होता है।<sup>42,43</sup> हालाँकि, ABCC8 म्यूटेशन के कारण PNDM वाले लोगों को KCNJ11 म्यूटेशन के कारण PNDM वाले लोगों के समान कठिनाइयों का सामना करना पड़ा।<sup>84</sup>
- ABCC8 एन्कोडेड SUR-1 प्रोटीन रेटिनल फ़ंक्शन में महत्वपूर्ण है और SU (ग्लिबेक्लामाइड) SUR-1 मध्यस्थता तंत्र के माध्यम से प्रत्यक्ष रेटिनल न्यूरोप्रोटेक्शन प्रदान करता है।<sup>85,86</sup>
- हाल ही के एक अध्ययन में सेरेब्रल ऑर्गेनॉइड उत्पन्न करने के लिए रोगी-व्युत्पन्न iPSCs का उपयोग किया गया और कंट्रोल की तुलना में V59M म्यूटेंट में कॉर्टिकल न्यूरोनल नेटवर्क के शुरुआती विकास में प्रमुख दोष पाए गए, जिन्हें SU टोलब्यटेमाइड द्वारा आंशिक रूप से दूर किया जा सकता है।<sup>87</sup>

KCNJ11 में उत्परिवर्तन को सक्रिय करने के कारण NDM हमेशा हीटरोज़ाइगस होते हैं। चूँकि इनमें से लगभग 90% उत्परिवर्तन नए सिरे से उत्पन्न होते हैं, आम तौर पर NDM<sup>88</sup> का कोई पारिवारिक इतिहास नहीं होता, लेकिन पारिवारिक मामलों में वंशानुक्रम का एक ऑटोसोमल प्रमुख पैटर्न दिखाई देता है। प्रभावित व्यक्ति की संतानों के लिए पुनरावृत्ति जोखिम 50% है। यह ABCC8 में म्यूटेशन सक्रिय करने वाले अधिकांश लोगों के लिए भी सही है। हालाँकि, कुछ व्यक्ति दो अलग-अलग उत्परिवर्तनों के लिए होमोजाइगस या कंपाउंड हीटरोज़ाइगस होते हैं और NDM रोग की वापसी के समय विरासत में मिलता है।<sup>43</sup> इस मामले में, भविष्य के भाई बहनों के लिए NDM का जोखिम लगभग 25% होता है, मगर प्रभावित व्यक्ति के बच्चों के लिए लगभग नहीं के बराबर होता है बशर्ते कि दूसरा पैरेंट भी उसी उत्परिवर्तन का वाहक न हो। कई परिवारों में जर्मलाइन मोज़ेकवाद (गोनाडों में मौजूद उत्परिवर्तन लेकिन रक्त में पता लगने योग्य नहीं) की जानकारी मिली है<sup>88</sup> और इसलिए जाहिरा तौर पर नवीनतम उत्परिवर्तन वाले बच्चे के अप्रभावित माता-पिता को सलाह दी जानी चाहिए कि भाई-बहनों में पुनरावृत्ति का जोखिम कम है लेकिन नगण्य नहीं है।

### 9.3.1 INS जीन में उत्परिवर्तन के कारण जन्मजात मधुमेह

KATP चैनल उत्परिवर्तन के बाद प्रोइंसुलिन जीन (INS) में म्यूटेशन PNDM का दूसरा सबसे आम कारण है<sup>46,89-92</sup> INS म्यूटेशन के कारण मधुमेह वाले व्यक्तियों में कोई अतिरिक्त-अग्राशयी विशेषताएं नहीं होतीं और वे इंसुलिन पर निर्भर होते

हैं।<sup>89,91,93</sup> हावी हीटरोज़ाइगस म्यूटेशन सबसे आम हैं और आम तौर पर इसका परिणाम मिसफोल्डेड प्रॉन्सुलिन अणु में होता है जो उप-सेलुलर कम्पार्टमेंट्स में फंसता है और जमा हो जाता है, जिससे एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम तनाव और  $\beta$ -सेल एपोप्टोसिस हो जाता है।<sup>93-95</sup> अप्रभावी द्विवार्षिक (होमोजाइगस या यौगिक हीटरोज़ाइगस) उत्परिवर्तन से प्रोइंसुलिन की हानि या निष्क्रियता होती है।<sup>24</sup> यह उत्परिवर्तन धीरे-धीरे प्रगतिशील  $\beta$ -सेल विनाश का कारण नहीं बनते हैं, लेकिन इनका परिणाम जन्म से पहले और बाद में इंसुलिन जैवसंश्लेषण की कमी होता है, जो प्रभावित बच्चों में जन्म के समय बहुत कम वजन और मधुमेह की प्रारंभिक प्रस्तुति की व्याख्या करता है। चूँकि रोग सतत विरासत में मिलता है, इसलिए भाई-बहनों में 25% पुनरावृत्ति का जोखिम उस समय होगा, जब प्रत्येक माता-पिता की एक करणीय INS संस्करण के वाहक होने की पुष्टि की गई हो।

हीटरोज़ाइगस INS उत्परिवर्तन वाले बच्चों में IUGR की गंभीरता KATP चैनल उत्परिवर्तन के समान ही होती है, लेकिन वह उम्र के कुछ बढ़ जाने पर सामने आती है।

- हालाँकि मधुमेह का सर्वाधिक निदान अभी भी 6 महीने की उम्र से पहले किया जाता है, लेकिन यह एक वर्ष की आयु तक या बाद में भी हो सकता है; इसलिए कम उम्र में सामने आने वाले ऑटोएंटीबॉडी नकारात्मक मधुमेह वाले बच्चों के साथ-साथ<sup>91,93,96,97</sup> MODY-जैसे फेनोटाइप वाले बच्चों में आनुवंशिक परीक्षण पर विचार किया जाना चाहिए।
- अधिकांश हीटरोज़ाइगस INS उत्परिवर्तन छिटपुट नवीनतम उत्परिवर्तन होते हैं, लेकिन लगभग 20% प्रोबैंड्स में ऑटोसोमल हावी NDM का पारिवारिक इतिहास मिलता है।<sup>91</sup>

### 9.3.2 वॉलकॉट-रैलिसन सिंड्रोम (WRS)

यह दुर्लभ ऑटोसोमल रिसेसिव सिंड्रोम निकट संबंधियों में विवाह वाली आबादी में PNDM का सबसे आम कारण है और इसकी विशेषता है जल्दी शुरू होने वाला मधुमेह मेलिटस, स्पॉन्डिलोपीफिसील डिस्लेसिया, और आवर्ती लिवर और/या गुर्दे की समस्या।<sup>98,99</sup> WRS का कारण EIF2AK3 (यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन प्रवर्तन अल्फा 2-किनासे 3) जीन में द्विवार्षिक उत्परिवर्तन होता है, जो एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम (ER) तनाव प्रतिक्रिया के नियमन में शामिल प्रोटीन को एन्कोड करता है। कार्यात्मक प्रोटीन की अनुपस्थिति में अग्राशय का विकास सामान्य होता है, लेकिन जन्म के बाद एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम के भीतर मिसफोल्डेड प्रोटीन जमा हो जाते हैं और अंततः  $\beta$ -सेल एपोप्टोसिस को प्रेरित करते हैं। हालाँकि मधुमेह आम तौर पर शैशवावस्था के दौरान प्रकट होता है, परंतु यह 3-4 वर्ष की आयु तक नहीं भी प्रकट हो सकता है। मधुमेह, सिंड्रोम का पहला नैदानिक प्रकटन हो सकता है और इसलिए, इस निदान को पृथक् PNDM वाले बच्चों में भी ध्यान में रखा जाना चाहिए, विशेषकर तब जबकि वे सजातीय माता-पिता या अत्यधिक निकट सम्बन्धों में विवाह वाली आबादी से पैदा हुए हों।<sup>100,101</sup> चूँकि यह रोग बार-बार विरासत में मिलता है, इसलिए भाई-बहनों में इसके दोबारा होने का जोखिम 25% होता है। WRS वाले व्यक्तियों में फुलमिनेंट लिवर विफलता मृत्यु का मुख्य कारण होती है और वर्तमान में इस असामान्यता को उलटने के लिए कोई एजेंट उपलब्ध नहीं है<sup>102</sup>; हालाँकि, हाल की रिपोर्टों से संकेत मिलता है कि लिवर (अग्राशय के साथ या बिना) प्रत्यारोपण जीवन रक्षा कर सकता है और इस सिंड्रोम वाले व्यक्तियों के परिणामों में सुधार कर सकता है।<sup>102-105</sup>

### 9.3.2 GCK उत्परिवर्तन के कारण जन्मजात मधुमेह

- एंजाइम ग्लूकोकाइनेज को  $\beta$ -कोशिकाओं का ग्लूकोज़ सेंसर माना जाता है, क्योंकि यह ग्लूकोज़ फास्फारिलीकरण के दर-सीमित चरण को उत्प्रेरित करता है और इसलिए  $\beta$ -कोशिकाओं को ग्लाइसेमिया की डिग्री के लिए उचित प्रतिक्रिया देने में सक्षम बनाता है।<sup>106</sup>
- दोनों एलील्स में होमोजाइगस या यौगिक हीटरोज़ाइगस उत्परिवर्तन के बाद ग्लूकोकाइनेज की पूरी कमी, हाइपरग्लेसीमिया की प्रतिक्रियास्वरूप

$\beta$ -कोशिकाओं को इंसुलिन स्रावित करने से रोकता है।<sup>107,108</sup>

- गंभीर IUGR के साथ वाले जन्मजात शिशुओं में आम तौर पर जीवन के पहले कुछ दिनों के दौरान मधुमेह का निदान किया जाता है और उन्हें बहिर्जात इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता होती है। मधुमेह के अतिरिक्त, उनमें कोई भी प्रासंगिक अतिरिक्त अग्राशयी लक्षण नहीं दिखते हैं।<sup>107-114</sup>

कुल मिलाकर PNDM के 2-3% से अधिक मामलों के लिए GCK जिम्मेदार नहीं है,<sup>47</sup> लेकिन उच्च स्तर की सगोत्रता वाले क्षेत्रों में इसका प्रसार अधिक होता है।<sup>115</sup> इस प्रकार का PNDM को रिसेसिव ढंग से विरासत में मिलता है इसलिए भविष्य के भाई-बहनों के लिए पुनरावृत्ति जोखिम 25% होता है। लक्षणहीन हल्के हाइपरग्लाइसीमिया वाले माता-पिता से पैदा होने वाली संतान की जांच में इस निदान पर दृढ़ता से विचार किया जाना चाहिए; इसलिए, NDM वाले किसी भी बच्चे के माता-पिता में उपवास रक्त ग्लूकोज़ को मापने की सिफारिश की जाती है, भले ही मधुमेह का कोई ज्ञात रक्त संबंध या पारिवारिक इतिहास न हो।

कुछ अध्ययनों में NDM में माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के जोखिम का मूल्यांकन किया गया है, लेकिन एक अध्ययन से पता चला है कि KATP/PNDM वाले या इंसुलिन जीन (INS) में असामान्यताओं वाले व्यक्ति में 24 साल की औसत मधुमेह अवधि के बाद भी आंखों की गंभीर जटिलताओं से ग्रस्तता की संभावना नहीं लगती।<sup>116</sup>

## 10. IPEX सिंड्रोम और ऑटोइम्यून मधुमेह के अन्य मोनोजेनिक कारण

- कम से कम 9 अलग-अलग जीन्स में उत्परिवर्तन अब ऑटोइम्यून सिंड्रोम पैदा करने के लिए जाना जाता है, जिसमें नवजात और शिशु-में शुरू होने वाले मधुमेह शामिल हो सकते हैं जो अग्राशयी आइलेट ऑटोएंटी बॉडीज़ से सम्बद्ध होते हैं: AIRE, CTLA4, FOXP3, IL2RA, ITCH, LRBA, STAT1, STAT3 और STAT5B.
- ये मोनोजेनिक स्थितियाँ जो ऑटोइम्यून मधुमेह का कारण बनती हैं, बाल चिकित्सा T1D के साथ बुनियादी फ्रीचर्स साझा करती हैं<sup>15,117-119</sup> और जीवन के पहले महीनों में T1D के पूर्वोल्लिखित दुर्लभ मामलों के लिए कारक हैं।
- शायद ही कभी, जीवन के पहले छह महीनों के दौरान शुरू होने वाले मधुमेह के कुछ मामलों में ऑटोइम्यून आधार होता है; अब यह स्वीकार कर लिया गया है कि इम्यून प्रकार्य (जैसे FOXP3, STAT3 या LRBA) से संबंधित जीन्स की एक श्रृंखला में उत्परिवर्तन कम से कम T1D के समान होने की संभावना है।

FOXP3 जीन में उत्परिवर्तन इम्यून डिसरेग्युलेशन, पॉलीएंडोक्रिनोपैथी, एंटरोपैथी, एक्स-लिंकड (IPEX) सिंड्रोम के लिए जिम्मेदार हैं।<sup>120,121</sup> IPEX सिंड्रोम चिकित्सकीय रूप से विषम है जो गंभीर अंतर्गर्भाशयी रूपों से लेकर सामान्य फेनोटाइप तक होता है, जैसा कि हाल ही में विभिन्न समूहों में वर्णित किया गया है<sup>118,122,123</sup>। दस्त, एंजिमा, ऑटोइम्यून मधुमेह, इम्यून की कमी, और/या खतरनाक संक्रमण के साथ जन्म लेने वाले पुरुष शिशुओं में, FOXP3 में उत्परिवर्तन पर विचार किया जाना चाहिए।<sup>124,125</sup> इम्यूनोसप्रेसिव एजेंटों (सिरोलिमस या स्टैरोयड) के साथ उपचार।<sup>124,125</sup> वैकल्पिक रूप से, कम तीव्रता वाले कंडीशनिंग के साथ एलोजेनिक हेमेटोपोएटिक स्टेम सेल ट्रांसप्लांटेशन (HSCT) की संस्तुति की जाती है।<sup>126</sup> उत्तरजीविता तो इम्यूनोसप्रेसेंट उपचार और HSCT दोनों के साथ समान होती है, लेकिन HSCT के साथ रोग-मुक्त अस्तित्व की उच्च दर और जीवन की गुणवत्ता में सुधार देखा गया है।<sup>127</sup>

“क्लासिक IPEX” FOXP3 में उत्परिवर्तन के साथ ही, अन्य जीन्स में दोषों के साथ “IPEX-जैसा” फेनोटाइप वाला एक समूह है। उदाहरणों में CTLA4 में यौगिक हीटरोझाएगस उत्परिवर्तन, जो ऑटोइम्यून लिम्फोप्रोलिफेरेटिव सिंड्रोम

का कारण बनते हैं, वाले वे व्यक्ति शामिल हैं, जिनमें ऑटोइम्यून डायबिटीज़, एंटरोपैथी, साइटोपेनिया और थायरॉयडिटिस हो सकते हैं<sup>128</sup>; मल्टीसिस्टम ऑटोइम्यून रोगों और फेशियल डिस्मोर्फिज्म के साथ मौजूद यूबिकिटिन लिगेज जीन (ITCH) में रिसेसिव म्यूटेशन वाले व्यक्ति<sup>128</sup>; IL2RA (इंटरल्यूकिन 2 रिसेप्टर सबयूनिट अल्फा) में द्वि-एलील म्यूटेशन वाले व्यक्ति जिनमें परिणामस्वरूप लिम्फोप्रोलिफेरेशन के साथ, अन्य ऑटोइम्यूनटी और ऑटोइम्यून मधुमेह तथा इम्यूनोडेफिशिएंसी<sup>41</sup> सिंड्रोम होता है<sup>128</sup>, साथ ही वे व्यक्ति जिन्हें LRBA में लगातार विरासत में उत्परिवर्तन मिला हो जिसका कारण ऑटोइम्यून के साथ इम्यूनोडेफिशिएंसी<sup>9</sup>, और साथ ही एंटरोपैथी, T1D, ऑटोइम्यून हाइपोथायरायडिज्म और ऑटोइम्यून हेमोलिटिक एनीमिया बताया गया हो।<sup>119</sup>

STAT3, STAT1 और STAT5B जीन द्वारा एन्कोड किए गए प्रोटीन साइटोकिन्स और विकास कारकों के सेलुलर प्रतिक्रिया में शामिल ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर हैं। STAT3 में उत्परिवर्तन को सक्रिय करने से एंटरोपैथी, हेमेटोलॉजिकल ऑटोइम्यून डिसऑर्डर, ऑटोइम्यून साइटोपेनिया और ऑटोइम्यून मधुमेह के साथ कई ऑटोइम्यून बीमारी होती है जो अक्सर नवजात अवधि में प्रस्तुत होती है।<sup>117,132</sup> STAT1 में फ्रंक्शन उत्परिवर्तन प्राप्त करने वाले व्यक्ति T1D सहित गंभीर अंग विशिष्ट ऑटोइम्यूनटी विकसित करने वाले लोगों के सबसेट के साथ क्षसन पथ के संक्रमण सहित क्रोनिक फंगल संक्रमण के साथ सामने आते हैं।<sup>133</sup> दूसरी ओर, STAT5B में फ्रंक्शन उत्परिवर्तन का नुकसान एलर्जी या ऑटोइम्यून अभिव्यक्तियों की विशेषता वाले विकारों से सम्बद्ध है।

AIRE जीन में फ्रंक्शन उत्परिवर्तन की क्षति के कारण पॉलीएंडोक्राइन ऑटोइम्यून सिंड्रोम टाइप 1 (APS1) होता है, जो दीर्घकालिक म्यूकोक्यूटेनियस कैडिडिआसिस, हाइपोपैरैथायरायडिज्म और ऑटोइम्यून एड्रेनल अपर्याप्तता की विशेषता होता है। इसके अलावा, 13% व्यक्तियों में 30 वर्ष की आयु तक मधुमेह सामने आता है।<sup>129</sup>

## 11. जन्मजात मधुमेह के अन्य कारण

NDM के 30 से अधिक आनुवंशिक उपप्रकारों का वर्णन किया गया है। जन्मजात और शिशु-प्रारंभिक मधुमेह के अधिक सामान्य कारणों में देखी जाने वाली नैदानिक विशेषताएं तालिका 1 में दिखाई गई हैं। जन्मजात शिशुओं में अग्राशयी स्कैनिंग अविश्वसनीय होती है और इसलिए अग्राशयी अप्लासिया मौजूद होने का आकलन करते समय एक्सोक्राइन अग्राशय फ्रंक्शन (मल इलास्टेज और मल वसा) के फ्रंक्शनल परीक्षणों का उपयोग करना सबसे अच्छा है।<sup>134,135</sup> KATP-NDM और SLC19A2 उत्परिवर्तन वाले कुछ व्यक्तियों के अतिरिक्त जिनमें थायमिन-प्रतिक्रियात्मक मेगालोब्लास्टिक एनीमिया (TRMA) सिंड्रोम का कारण बनती है,<sup>136</sup> अन्य सभी कारणों को उपचर्चम इंसुलिन द्वारा इलाज की आवश्यकता होती है। अग्राशयी अप्लासिया/हाइपोप्लासिया वाले बच्चों को भी एक्सोक्राइन अग्राशयी सप्लिमेंट्स की आवश्यकता होगी।

### 11.1 6 महीने से कम उम्र के बच्चे में मधुमेह का निदान होते ही आनुवंशिक परीक्षण किया जाना चाहिए।

- जिन शिशुओं के मधुमेह का निदान जीवन के पहले 6 महीनों में हो जाता है उनके मोनोजेनिक NDM के उपप्रकार को परिभाषित करने के लिए तत्काल आण्विक आनुवंशिक परीक्षण होना चाहिए, क्योंकि इस उपसमूह में T1D अत्यंत दुर्लभ होता है।
- जहां मधुमेह का निदान 6 महीने की आयु से पहले कर लिया जाता है, वहाँ आनुवंशिक परीक्षण से 80% से अधिक बच्चों में एक विशिष्ट प्रकार के मोनोजेनिक मधुमेह का निदान हो सकेगा। जैसी ऊपर चर्चा की गई है, यह उपचार के साथ-साथ नैदानिक विशेषताओं की भविष्यवाणी को भी प्रभावित करेगा।

- यह देखने के लिए कि मधुमेह का समाधान होता है या नहीं या अन्य सुविधाओं के विकास के लिए, अब इंटरजार करने की आवश्यकता नहीं है क्योंकि प्रमुख प्रयोगशालाएं सभी NDM उपप्रकारों के व्यापक परीक्षण के साथ-साथ ऐसे उपप्रकारों के बहुत तेजी से परीक्षण की पेशकश करेंगी जिनके कारण उपचार को बदलने की आवश्यकता हो सकती है।

## 12. ऑटोसोमल डॉमिनंट फॅमिलीयल माइल्ड हाइपरग्लेसीमिया या मधुमेह (MODY)

किशोरावस्था के दौरान या शुरुआती वयस्कता में सामने आने वाले हल्के मधुमेह का एक कौटुंबिक रूप पहली बार कई साल पहले वर्णित किया गया था।<sup>10,137</sup> हालाँकि मधुमेह युवा लोगों में ही सामने आया था, तब भी रोग चिकित्सकीय रूप से बुजुर्ग-शुरुआत गैर-इंसुलिन पर निर्भर मधुमेह जैसा दिखता है और कौटुंबिक मधुमेह के नए पहचाने गए उपप्रकार को MODY (युवाओं की परिपक्वता-शुरुआत मधुमेह) के रूप में जाना जाता है।<sup>138</sup> जैसे-जैसे MODY व्यक्तियों ने वंशानुक्रम के एक ऑटोसोमल प्रमुख पैटर्न के अनुसार अपनी संतानों को रोग दिया, जल्दी ही यह संदेह हो गया कि यह एक मोनोजेनिक विकार हो सकता है।<sup>139</sup> MODY अब तक का सबसे आम प्रकार का मोनोजेनिक मधुमेह है। MODY के वर्तमान में ज्ञात सभी उपप्रकार  $\beta$ -कोशिकाओं के विकास या कार्य के लिए महत्वपूर्ण जीन्स में हावी भूमिका वाले विषम उत्परिवर्तन के कारण होते हैं। हालाँकि, पिछले कुछ वर्षों में, नैदानिक और आनुवंशिक रूप से MODY से भिन्न मोनोजेनिक मधुमेह के कई रूपों की पहचान की गई है। 1 व्यक्तियों में नए सिरे से उत्पन्न होने वाले हावी उत्परिवर्तन पले हुए हो सकते हैं; ऐसे मामलों में, मोनोजेनिक स्थिति का सुझाव देने वाला पारिवारिक इतिहास नहीं होता।<sup>41,90,140</sup> ये तथ्य, जागरूकता की व्यापक कमी के साथ, चिकित्सीय निदान में बाधा डालते हैं जिससे आनुवंशिक रूप से सिद्ध मोनोजेनिक मधुमेह वाले अधिकांश बच्चों को शुरू में T1D<sup>141,142</sup> या T2D होने के रूप में गलत निदान किया जाता है।<sup>143,144</sup> मोनोजेनिक मधुमेह असामान्य है, लेकिन बाल मधुमेह के 2.5-6% मामलों के लिए जिम्मेदार है।<sup>145-150</sup>

- MODY सिंड्रोम मोनोजेनिक मधुमेह के रूप में हैं, जिनकी विलक्षणता होती है बाधित इंसुलिन क्रिया, जिसमें इंसुलिन साव में न्यूनतम या कोई दोष नहीं होता।<sup>151</sup>
- अधिकांश पृथक मधुमेह का कारण बनते हैं और इसलिए इसका पारिवारिक T1D या T2D के रूप में गलत निदान हो जाता है।<sup>143,152</sup>
- MODY के शास्त्रीय मानदंडों में मधुमेह का पारिवारिक इतिहास शामिल है; हालाँकि, कई कारक जीन्स में छिटपुट नए सिरे के उत्परिवर्तन बताए गए हैं।<sup>153</sup>
- MODY के विभिन्न आनुवंशिक उपप्रकार शुरुआत की उम्र, हाइपरग्लेसीमिया के पैटर्न और उपचार की प्रतिक्रिया में भिन्न होते हैं।
- MODY के अधिकांश मामलों के लिए तीन जीन जिम्मेदार होते हैं (GCK, HNF1A और HNF4A) और उनका वर्णन नीचे थोड़े विस्तार से किया जाएगा।
- अधिकांश MODY उपप्रकारों में पृथक मधुमेह या स्थिर हल्के उपवास हाइपरग्लेसीमिया का एक फेनोटाइप होगा, लेकिन कुछ MODY जीन्स में अतिरिक्त विशेषताएं होती हैं जैसे कि वृक्क सिस्ट (नीचे HNF1B देखें) या अग्राशयी एक्सोक्राइन डिसफंक्शन।<sup>154</sup>

कम से कम 14 अलग-अलग जीन्स को एक MODY-जैसे फेनोटाइप (तालिका 2) के साथ मधुमेह का कारण बताया गया है, और कुछ पैरालों में इन सभी जीन्स को शामिल किया जाएगा या संभवतः कई अन्य जीन अत्यधिक दुर्लभ अप्रभावी कारणों से जुड़े होंगे। माइटोकोण्ड्रियल मधुमेह जैसे सिंड्रोमिक कारणों को

शामिल करने पर विचार करना उचित है, क्योंकि मधुमेह अक्सर पहली प्रस्तुति की विशेषता हो सकती है और एक आप्ठिक निदान अन्य सम्बद्ध फ्रीचर्स की निगरानी और उपचार के लिए मार्गदर्शन कर सकता है। आज के आधुनिक युग में कई अलग-अलग प्रयोगशालाओं द्वारा विस्तृत परीक्षण में, परीक्षण के परिणामों की व्याख्या करते समय सावधानी बरतनी चाहिए, क्योंकि असामान्य उपप्रकारों में दुर्लभ वैरिएंट के कारण का समर्थन करने के लिए अक्सर बहुत कम जानकारी उपलब्ध होती है।

## 13. ग्लूकोकाइनेज जीन उत्परिवर्तन के कारण हल्का उपवास हाइपरग्लेसीमिया (GCK-MODY, MODY2)

- बाल चिकित्सा मधुमेह क्लिनिक में GCK-MODY मोनोजेनिक मधुमेह का सबसे सामान्य उपप्रकार है और इसका नैदानिक फेनोटाइप प्रभावित व्यक्तियों के बीच उल्लेखनीय रूप से एकसमान होता है।
- मोनोजेनिक मधुमेह के अन्य उपप्रकारों के विपरीत, GCK-MODY वाले व्यक्ति इंसुलिन साव को पर्याप्त रूप से नियंत्रित करते हैं लेकिन अन्य लोगों की तुलना में सेट पॉइंट से कुछ अधिक पर। परिणामस्वरूप, उनमें जन्म से गैर-प्रगतिशील हल्के हाइपरग्लेसीमिया दिखता है।<sup>155</sup>
- HbA1c का स्तर हल्का ऊंचा होता है लेकिन आम तौर पर 7.5% (59 mmol/mol) से कम होता है।<sup>156</sup>
- हल्के उपवास हाइपरग्लेसीमिया के बावजूद, मौखिक ग्लूकोज़ सहिष्णुता परीक्षण (OGTT) ( $< 60$  mg/dL या  $< 3.5$  mmol/L)<sup>157</sup> के दौरान रक्त ग्लूकोज़ में आम तौर पर एक छोटी सी वृद्धि होती है, हालाँकि इसे परिवर्तनशीलता के कारण पूर्ण मानदंड नहीं माना जाना चाहिए।
- चूँकि हाइपरग्लेसीमिया की डिग्री ऑस्मोटिक लक्षण पैदा करने के लिए पर्याप्त उच्च नहीं है, ज्यादातर मामलों में आम तौर पर निदान आकस्मिक रूप से होता है जब रक्त ग्लूकोज़ को किसी अन्य कारण से मापा जाता है।
- अन्यथा लक्षणहीन बच्चों और किशोरों में हल्के हाइपरग्लेसीमिया (5.5-8 mmol/L या 100-145 mg/dL) की आकस्मिक खोज इस संभावना को बढ़ाती है कि उनमें बाद में T1D या T2D विकसित होगा। सहवर्ती आइलेट ऑटोइम्यूनैटी की अनुपस्थिति में, भविष्य के T1D का जोखिम न्यूनतम है,<sup>158</sup> और एक महत्वपूर्ण अनुपात में GCK में एक विषम उत्परिवर्तन होगा।<sup>159</sup> प्युबर्टी पूर्व बच्चों और किशोरों में T2D के निदान के साथ, मोटापे की कमी या IR के अन्य लक्षणों की अनुपस्थिति से MODY के निदान के बारे में चिंता बढ़नी चाहिए।
- चूँकि रक्त ग्लूकोज़ समय के साथ अधिक नहीं बिगड़ता, इसलिए मोनोजेनिक मधुमेह का यह उपप्रकार शायद ही कभी मधुमेह की पुरानी माइक्रोवस्कुलर या मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं से सम्बद्ध होता है।<sup>160,161</sup> और प्रभावित व्यक्तियों को आम तौर पर गर्भावस्था की स्थिति को छोड़कर किसी भी उपचार की आवश्यकता नहीं होती<sup>162</sup>, जहाँ एक प्रभावित मां का भ्रूण अप्रभावित होता है और गर्भाशय में त्वरित वृद्धि के साक्ष्य होते हैं।<sup>163</sup>
- जब लक्षणहीन, लंबे समय से स्थिर, स्थिर हल्के उपवास हाइपरग्लेसीमिया जैसी नैदानिक विशेषताएं मौजूद हों, तो जीसीके का विशिष्ट परीक्षण उचित है।

अक्सर, प्रभावित माता-पिता का निदान नहीं होता या T2D की जल्दी शुरुआत कहते हुए गलत निदान कर दिया जाता है। GCK उत्परिवर्तन के निदान पर विचार करते समय स्पष्ट रूप से अप्रभावित माता-पिता में उपवास ग्लूकोज़ सांद्रता को मापना महत्वपूर्ण है। GCK-MODY का सबसे पहले गर्भावस्था के दौरान निदान किया जा सकता है; यह गर्भकालीन मधुमेह के लगभग 2-6%

मामलों का प्रतिनिधित्व करता है और नैदानिक विशेषताओं और उपवास ग्लूकोज़ एकाग्रता के आधार पर गर्भकालीन मधुमेह से अलग किया जा सकता है।<sup>164,165</sup>

ध्यान दें, GCK उत्परिवर्तन की उपस्थिति जीवन में बाद में पॉलीजेनिक T2D के ऐसे समवर्ती विकास से रक्षा नहीं करती, जो सामान्य आबादी के समान प्रसार में होती है।<sup>166</sup> GCK-PNDM का प्रकटीकरण GCK-MODY परिवारों में हो सकता है विशेष रूप से समोत्रता की परिस्थिति में।

## 14. HNF1A-MODY (MODY3) और HNF4A-MODY (MODY1) के कारण पारिवारिक मधुमेह

- मोनोजेनिक मधुमेह की संभावना पर हर उस स्थिति में विचार किया जाना चाहिए जब मधुमेह वाले बच्चे के माता-पिता को भी मधुमेह हो, भले ही यह माना जाता हो कि उन्हें T1D या T2D है।
- HNF1A- और HNF4A-MODY से सम्बद्ध ग्लूकोज़ असहिष्णुता आम तौर पर किशोरावस्था या शुरुआती वयस्कता के दौरान स्पष्ट हो जाती है। रोग के शुरुआती चरणों में, उपवास रक्त ग्लूकोज़ सांद्रता सामान्य हो सकती है, लेकिन भोजन के बाद या OGTT के दौरान 2 घंटे में रक्त ग्लूकोज़ में बड़ी वृद्धि (> 80 mg/dL या 5 mmol/L) हो सकती है।<sup>157</sup>
- समय के साथ, उपवास हाइपरग्लेसीमिया और ऑस्मोटिक लक्षण (पॉल्यूरिया, पॉलीडिप्सिया) मौजूद होते हैं लेकिन वे शायद ही कभी कीटोसिस विकसित करते हैं क्योंकि कुछ अवशिष्ट इंसुलिन स्राव कई वर्षों तक बना रहता है।
- मधुमेह से प्रस्त होने की समस्या आम है और उनका विकास ग्लाइसेमिक नियंत्रण के स्तर से संबंधित है।<sup>167</sup>
- HNF1A-MODY मोनोजेनिक मधुमेह का सबसे आम रूप है, जो पारिवारिक रोग सूचक मधुमेह का कारण बनता है, HNF4A में हीटरोज़ाइगस उत्परिवर्तन की तुलना में विषम HNF1A उत्परिवर्तन लगभग 10 गुना अधिक होता है।<sup>168</sup> इसलिए, HNF1A-MODY पहला नैदानिक विकल्प है जिसे ऑटोसोमल प्रमुख रोगसूचक मधुमेह वाले परिवारों में माना जाता है।
- HNF1A-MODY वाले व्यक्ति इंपेयर्ड इन्क्रीटिन इफेक्ट और OGTT के लिए अनुचित ग्लूकागन प्रतिक्रिया प्रदर्शित करते हैं।<sup>169</sup>
- माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के साथ HNF1A म्यूटेशन के जुड़ाव के बावजूद, हाल के आंकड़ों से पता चलता है कि SU से समय पर उपचार T1D की तुलना में माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं की कम दर से जुड़ा है।<sup>170</sup> HNF1A उत्परिवर्तन हृदय रोग और मृत्यु दर की बढ़ती आवृत्ति से भी जुड़े हैं।<sup>171</sup>

HNF1A में म्यूटेशन हाई पेनेटेंस दिखाते हैं कि 63% म्यूटेशन कैरियर ने 25 वर्ष की आयु तक, 79% ने 35 वर्ष की आयु तक और 96% ने 55 वर्ष की आयु तक मधुमेह विकसित कर लिया। मधुमेह के निदान की उम्र आंशिक रूप से जीन में उत्परिवर्तन के स्थान से निर्धारित होती है।<sup>172,173</sup> टर्मिनल एक्सॉन (8 से 10) को प्रभावित करने वाले म्यूटेशन वाले व्यक्तियों का निदान एक्सॉन 1 से 6 में म्यूटेशन वाले व्यक्तियों की तुलना में औसतन 8 साल बाद होता है। दूसरी ओर, गर्भाशय में मातृ मधुमेह के संपर्क में आने से (जब उत्परिवर्तन मां से वंशानुगत मिला हो) मधुमेह की शुरुआत की उम्र लगभग 12 वर्ष बढ़ जाती है।<sup>157</sup> बच्चों में, HNF4A म्यूटेशन वाहकों में मधुमेह HNF1A म्यूटेशन वाले व्यक्तियों को समान उम्र में दिखाई देता है।<sup>147</sup>

- HNF4A और HNF1A में उत्परिवर्तन वाले व्यक्तियों के बीच कुछ अंतर नैदानिक विशेषताओं पर ध्यान दिया जा सकता है; हालाँकि, वे अनुक्रमित किए जाने वाले जीन्स के चयन में प्रायः सहायता नहीं करते और जब भी

संभव हो एनजीएस के साथ-साथ सभी जीन्स का एक साथ परीक्षण करना बेहतर होगा।<sup>174</sup>

- इंपेयर्ड रेनल ट्यूबलर ग्लूकोज़ परिसंचरण के कारण, HNF1A म्यूटेशन वाले व्यक्तियों में आम तौर पर ग्लूकोज़ पुनर्संरचना के लिए रेनल थ्रेशहोल्ड कम होता है और हाइपरग्लाइसीमिया विकसित होने से पहले पोस्टप्रीडियल ग्लाइकोसुरिया विकसित हो सकता है।<sup>175</sup>
- मधुमेह के अलावा, HNF4A में p.Arg76Trp (R76W) म्यूटेशन के वाहक भी एटिपिकल फैकोनी सिंड्रोम के साथ मौजूद होते हैं, जिनमें हाइपरकेलसुरिया और नेफ्रोकाल्सीनोसिस शामिल हैं।<sup>176</sup>
- लगभग 50% HNF4A उत्परिवर्तन वाहक जन्म के समय मैक्रोसोमिक होते हैं, और 15% में हाइपरइन्सुलिनमिक हाइपोग्लाइसीमिया होता है, जो डायज़ोक्साइड के प्रति प्रतिक्रिया करता है।<sup>177</sup> इस मामले में, हाइपरइन्सुलिनमिक आम तौर पर शैशवावस्था के दौरान होता है, और व्यक्ति किशोरावस्था तक मधुमेह विकसित कर लेते हैं।<sup>178,179</sup> HNF1A उत्परिवर्तन वाहकों में हाइपरइन्सुलिनमिक हाइपोग्लाइसीमिया भी देखा गया है,<sup>180</sup> लेकिन यह अत्यधिक असामान्य है।

HNF1A और HNF4A मधुमेह वाले लोगों का इलाज शुरू में डाइट चार्ट के माध्यम से किया जा सकता है, भले ही उन्हें उच्च कार्बोहाइड्रेट वाले भोजन के साथ खाने के बाद के हाइपरग्लेसीमिया का पता चला हो।<sup>157</sup>

- अधिकांश को चिकित्सा उपचार की ज़रूरत होती है, क्योंकि उनके ग्लाइसेमिक नियंत्रण में धीरे-धीरे गिरावट दिखती है। बच्चे और युवा वयस्क आम तौर पर एसयू<sup>181</sup> के प्रति संवेदनशील होते हैं, जिससे इंसुलिन की तुलना में बेहतर ग्लाइसेमिक नियंत्रण प्राप्त होता है।<sup>182</sup>
- हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए एसयू की प्रारंभिक खुराक कम (वयस्क में सामान्य शुरुआती खुराक का एक-चौथाई) होनी चाहिए। जब तक हाइपोग्लाइसीमिया के साथ कोई समस्या नहीं होती, तब तक उन्हें कम-खुराक एसयू (जैसे, प्रतिदिन 20-40 मिलीग्राम ग्लिसलाजाइड) में दशकों तक बनाए रखा जा सकता है।<sup>183,184</sup>
- अगर प्रतिदिन एक या दो बार एसयू की खुराक के अनुमान के बावजूद हाइपोग्लाइसीमिया बनी रहती है, तो एक धीमी-रिलीज या भोजन के समय की खुराक जैसे कि मेग्लिटिनाइड्स जैसे शॉर्ट-एक्टिंग एजेंट पर विचार किया जा सकता है।<sup>185</sup> SU के साथ एक ग्लूकागन-जैसे पेराइड रिसेप्टर एगोनिस्ट (GLP1RA) की तुलना करने वाले एक यादृच्छिक नियंत्रित परीक्षण ने GLP1RA के साथ इलाज करने वालों में कम फास्टिंग ग्लूकोज़ दिखाया।<sup>169</sup>

## 15. मधुमेह अतिरिक्त-अग्राशयी से जुड़ा हुआ है

किसी भी बच्चे में मल्टी-सिस्टम एक्स्ट्रापैक्रिएटिक विशेषताओं से जुड़े मधुमेह वाले किसी भी बच्चे में या शुरू में मधुमेह में,<sup>186</sup> जब रक्तसंबंध ज्ञात या संदिग्ध हो, तब भी एक मोनोजेनिक विकार पर विचार किया जाना चाहिए, भले ही सिंड्रोमिक विशेषताएं स्पष्ट न हों।<sup>187</sup> ये सिंड्रोम या तो एनडीएम (तालिका 1) का कारण बन सकते हैं या बाद में हो सकते हैं (नीचे देखें)। ऑनलाइन मेंडेलियन इनहेरिटेंस इन मैन वेबसाइट ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) या [www.omim.org](http://www.omim.org)) नैदानिक विशेषताओं में और यह जानने में मदद कर सकती है कि क्या किसी विशेष सिंड्रोम के लिए जीन को परिभाषित किया गया है और इसलिए आण्विक आनुवंशिक परीक्षण उपलब्ध है। इनमें से कुछ बीमारी के लिए आनुवंशिक परीक्षण [www.euro-wabb.org](http://www.euro-wabb.org) पर शोध के आधार पर उपलब्ध है।<sup>188</sup> सबसे आम सिंड्रोम, जो आम तौर पर शैशवावस्था के बाद होते हैं, नीचे कुछ विवरण में वर्णित हैं। मधुमेह से जुड़े कुछ दुर्लभ सिंड्रोम का भी जीन पैनेल

दृष्टिकोण के साथ परीक्षण किया जा सकता है (उदाहरण के लिए, <https://www.diabetesgenes.org/> देखें)।

### 15.1 मधुमेह इंसिपिडस, मधुमेह मेलिटस, ऑप्टिक एट्रोफी और डेफ़नेस (DIDMOAD) सिंड्रोम (वोल्फ़्राम सिंड्रोम, WFS)

16 वर्ष की आयु से पहले मधुमेह और प्रगतिशील ऑप्टिक एट्रोफी का संयोजन इस ऑटोसोमल रिसेसिव सिंड्रोम का निदान है।<sup>189</sup> गैर-ऑटोइम्यून इंसुलिन-निर्भर मधुमेह, 6 वर्ष की औसत आयु में शुरू होता है, आम तौर पर रोग का पहला लक्षण होता है।<sup>190</sup> अन्य रिपोर्ट की गई विशेषताओं में सेंसरिनुरल डेफ़नेस, सेंट्रल डायबिटीज़ इंसिपिडस, मूत्र पथ की शिथिलता और तंत्रिका संबंधी लक्षण शामिल हैं, जो एक ही परिवार के भीतर भी अलग-अलग क्रम में हो सकते हैं।<sup>191-193</sup> WFS वाले कई लोगों का शुरू में T1D का निदान किया जाता है, और बाद में दृष्टि हानि (जो मधुमेह निदान के लगभग चार साल बाद होती है) को डायबिटिक रेटिनोपैथी के रूप में गलत निदान किया जा सकता है।<sup>194,195</sup> WFS वाले लोग मुख्य रूप से न्यूरोडीजेनेरेटिव रोग से 30 वर्ष की औसत आयु में मर जाते हैं। इनमें से कम से कम 90% व्यक्तियों में WFS1 जीन में द्विवार्षिक उत्परिवर्तन होता है।<sup>196</sup> यह जीन WFS1 को एनकोड करता है, एक एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम (ER) ट्रांसमेम्ब्रेन प्रोटीन है जो ईआर तनाव के नकारात्मक नियमन और सेलुलर कैल्शियम होमियोस्टेसिस के रखरखाव के लिए ज़रूरी है।<sup>197</sup> सेल और एनिमल मॉडल में प्रीक्लिनिकल अध्ययन बताते हैं कि ईआर कैल्शियम होमियोस्टेसिस को लक्षित करने वाली चिकित्सीय रणनीतियाँ फायदेमंद हो सकती हैं। हालाँकि, 19 डब्ल्यूएफएस रोगियों में डेंट्रोलीन सोडियम के हालिया परीक्षण में  $\beta$ -सेल, रेटिनल या न्यूरोलॉजिकल फ़ंक्शन में कोई महत्वपूर्ण सुधार नहीं दिखा।<sup>198</sup>

CISD2 जीन में उत्परिवर्तन के संबंध में सिंड्रोम (WFS2) के दूसरे प्रकार का वर्णन किया गया है।<sup>199</sup> इस दुर्लभ वैरिएंट वाले व्यक्तियों में डायबिटीज़ इंसिपिडस विकसित नहीं होता, लेकिन अतिरिक्त लक्षणों के साथ मौजूद होता है, जिसमें ब्लाइंडिंग डायथेसिस और पेट्रिक अल्सर रोग शामिल हैं।

WFS के लिए वर्तमान उपचार में संबंधित संकेतों का लक्षणात्मक उपचार शामिल है, जिसमें रोग के उपचार या प्रगति को धीमा करने का कोई साधन नहीं है।

### 15.2 रेनल सिस्ट और डायबिटीज़ (RCAD) सिंड्रोम (HNF1B-MODY या MODY5)

हालाँकि मूल रूप से पारिवारिक मधुमेह के एक दुर्लभ उपप्रकार के रूप में वर्णित है, अब यह स्पष्ट है कि पृथक मधुमेह HNF1B में विषम उत्परिवर्तन वाले लोगों में दुर्लभ है।<sup>200</sup> इसके विपरीत, गुर्दे के विकास संबंधी विकार (विशेष रूप से वृक्क पुटी और वृक्क डिस्प्लेसिया) HNF1B म्यूटेशन या जीन विलोपन<sup>140</sup> वाले लगभग सभी में मौजूद होते हैं और बच्चों में प्रमुख स्थिति बनाते हैं, यहां तक कि मधुमेह न होने पर भी।<sup>201-203</sup> असामान्य लिबर कार्य परीक्षणों के अलावा, जननांग पथ की विकृतियाँ (विशेष रूप से गर्भाशय असामान्यताएं), हाइपरयुरीसीमिया और गठिया भी हो सकता है।<sup>200</sup> मधुमेह बाद में विकसित होता है, आम तौर पर किशोरावस्था या शुरुआती वयस्कता के दौरान,<sup>204,205</sup> हालाँकि कुछ मामलों में टीएनडीएम देखा गया है।<sup>23,204</sup> अग्राशयी हाइपोप्लेसिया से जुड़े इंसुलिन की कमी के अलावा,<sup>206</sup> प्रभावित व्यक्ति कुछ हद तक लिबर आईआर,<sup>207</sup> भी दिखाते हैं, जिससे पता चलता है कि वे SU थेरेपी के लिए पर्याप्त रूप से प्रतिक्रिया क्यों नहीं करते और प्रारंभिक इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता क्यों होती है।<sup>1</sup> इसके अलावा, उत्परिवर्तन वाहकों में कम फेकल इलास्टेज के साथ कम एक्सोक्राइन अग्राशयी कार्य होता है; इसमें डक्टल और एकिनर सेल दोनों शामिल हैं।<sup>208</sup> इसलिए, समान HNF1B उत्परिवर्तन साझा करने वाले परिवारों के भीतर भी RCAD का फेनोटाइप अत्यधिक परिवर्तनशील है और इसलिए इस निदान को न केवल मधुमेह क्लिनिक में बल्कि अन्य क्लिनिकों (नेफ्रोलॉजी, यूरोलॉजी, स्त्री रोग, आदि) में भी माना जाना चाहिए। मधुमेह वाले

व्यक्तियों में गुर्दे के अल्सर पाए जाते हैं, अग्राशयी की इमेजिंग का संकेत दिया जाता है, क्योंकि अग्राशयी शरीर और/या पूंछ की अनुपस्थिति HNF1B-MODY का अत्यधिक सूचक है।<sup>209</sup> फेकल इलास्टेज को भी मापा जाना चाहिए, क्योंकि यह HNF1B-MODY वाले व्यक्तियों में हमेशा असामान्य होता है।<sup>208</sup> ज़रूरी बात यह है कि गुर्दे की बीमारी या मधुमेह का पारिवारिक इतिहास अनुवंशिक परीक्षण के लिए आवश्यक नहीं है, क्योंकि इस जीन के डे नोवो म्यूटेशन और विलोपन आम हैं (एक तिहाई से दो तिहाई मामले)।<sup>140,201</sup>

### 15.3 माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह

माइटोकॉन्ड्रियल म्यूटेशन और विलोपन के कारण होने वाला मधुमेह बच्चों और किशोरों में दुर्लभ (< 1%) है,<sup>210</sup> क्योंकि युवा या मध्यम आयु की व्यक्ति में मधुमेह का विकास अधिक देखा गया है। माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह का सबसे आम रूप m.3243A > G म्यूटोकॉन्ड्रियल डीएनए में उत्परिवर्तन के कारण होता है। मधुमेह की शुरुआत आम तौर पर घातक होती है, लेकिन मधुमेह कीटोएसिडोसिस सहित लगभग 20% तीव्र हो सकती है।<sup>211</sup> यह आम तौर पर वयस्कों में होता है, लेकिन किशोरों में उच्च स्तर की विषमता वाले कुछ मामले सामने आए हैं।<sup>210,212,213</sup> माइटोकॉन्ड्रियल डायबिटीज़ को डायबिटीज़ और मैटरनली इनहेरिटेड सेंसरिनुरल हियरिंग लॉस या डायबिटीज़ और प्रोग्रेसिव बाह्य नेत्ररोग वाले व्यक्तियों में संदिग्ध होना चाहिए दिलचस्प बात यह है कि वही m.3243A > G म्यूटेशन MELAS (मायोपैथी, एन्सेफैलोपैथी, लैक्टिक एसिडोसिस और स्ट्रोक) नामक एक बहुत अधिक गंभीर नैदानिक सिंड्रोम का कारण बनता है।<sup>214</sup>

माइटोकॉन्ड्रियल मधुमेह वाले लोग शुरू में आहार या मौखिक हाइपोग्लाइसीमिक एजेंटों की प्रतिक्रिया दिखा सकते हैं, लेकिन अक्सर महीनों या वर्षों के भीतर इंसुलिन उपचार की ज़रूरत होती है। मेटफॉर्मिन से बचा जाना चाहिए क्योंकि यह माइटोकॉन्ड्रियल फ़ंक्शन में हस्तक्षेप करता है और लैक्टिक एसिडोसिस की घटनाओं का कारण बन सकता है।<sup>215</sup>

उत्परिवर्तन वाहकों में मधुमेह का प्रवेश आयु पर निर्भर है, लेकिन 70 वर्ष की आयु में 85% से अधिक होने का अनुमान है।<sup>211</sup> मधुमेह से ग्रस्त व्यक्ति अपनी संतानों में रोग नहीं फैलाते। इसके विपरीत, मादा उत्परिवर्तन को अपनी सभी संतानों में स्थानांतरित कर देती है, भले ही कुछ में यह रोग विकसित न हो।<sup>1</sup> M.3243A > G म्यूटेशन के अलावा, अन्य कम सामान्य माइटोकॉन्ड्रियल विकारों जैसे किर्न्स-सेयर सिंड्रोम<sup>216</sup> और पियर्सन सिंड्रोम में मधुमेह (यहां तक कि शैशवावस्था में) देखा गया है।<sup>217</sup>

### 15.4 एक्सोक्राइन अग्राशयी के मोनोजेनिक रोगों के लिए माध्यमिक मधुमेह

CEL में हीटरोज़ाइगस म्यूटेशन एक अग्राशयी लाइपेस को एनकोड करता है, CEL-MODY या MODY8 का कारण बनता है, जो अग्राशयी एक्सोक्राइन अपर्याप्तता और मधुमेह का एक ऑटोसोमल प्रमुख विकार है।<sup>154</sup> इससे भी महत्वपूर्ण बात यह है कि मधुमेह विकसित होने से 10-30 साल पहले सिंड्रोम का एक्सोक्राइन घटक बचपन में स्पष्ट होता है, और कम मल इलास्टेज और/या अग्राशयी लिपोमाटोसिस द्वारा प्रकट हो सकता है।<sup>218,219</sup> मधुमेह आम तौर पर 30 और 40 के उम्र में अग्राशयी अल्सर के साथ विकसित होता है।<sup>219</sup> CEL जीन अत्यधिक बहुरूपी है और इसे अनुक्रमित करना अत्यंत कठिन है। एल जेल्स ने हाल ही में वर्णित किया कि CEL-MODY का निदान कैसे किया जाए।<sup>220</sup> CEL-MODY के पैथोलॉजिकल मैकेनिज्म में प्रोटीन मिसफॉल्टिंग/एग्रिगेशन, एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम स्ट्रेस और प्रोटियोटॉक्सिसिटी शामिल है।<sup>221-224</sup> अन्य ऑटोसोमल प्रमुख मोनोजेनिक रोग मुख्य रूप से एक्सोक्राइन अग्राशयी को प्रभावित करते हैं जो जल्दी या बाद में मधुमेह का कारण बन सकते हैं, इसमें सिस्टिक फाइब्रोसिस (CFTR), वंशानुगत अग्राशयीशोथ (PRSS1 और SPINK1)<sup>225</sup> और अग्राशयी एजेनेसिस/हाइपोप्लासिया (GATA6) शामिल हैं।<sup>135</sup>

## 15.5 TRMT10A और DNAJC3 की कमी के कारण सिंड्रोमिक मधुमेह: ऑक्सीडेटिव तनाव, B-कोशिकाओं में एपोप्टोसिस

TRMT10A में उत्परिवर्तन, एक न्यूक्लियर tRNA मिथाइलट्रांसफेरेज़, प्रारंभिक शुरुआत या इंपेयर्ड ग्लूकोज़ मेटाबोलिज़्म, माइक्रोसेफली, बौद्धिक विकलांगता, छोटे कद और विलंबित यौवन [OMIM 616013] के मधुमेह के एक नए सिंड्रोम से जुड़े हैं। आज तक, साहित्य में कुल 11 लोगों के उत्परिवर्तन के साथ 5 परिवारों का वर्णन किया गया है। फेनोटाइप्स विषम हैं, जिनमें अधिकांश व्यक्ति इंपेयर्ड ग्लूकोज़ होमियोस्टेसिस, माइक्रोसेफली, छोटा कद और बौद्धिक अक्षमता प्रदर्शित करते हैं।<sup>226</sup>

DM और मल्टीसिस्टम न्यूरोडीजेनेरेशन से जुड़े DNAJC3 म्यूटेशन का वर्णन किया गया है। अग्राशयी फाइब्रोसिस और एट्रोफी की नई खोज के साथ किशोर मधुमेह, हाइपोथायरायडिज़्म, मल्टीसिस्टम न्यूरोडीजेनेरेशन, छोटे कद और सेंसरिनुरल हियरिंग लॉस के रूप में प्रकट होने वाले DNAJC3 म्यूटेशन का पारिवारिक मामला।<sup>227</sup>

## 16. मोनोजेनिक इंसुलिन रेजिस्टेंस सिंड्रोम

- IR सिंड्रोम की मुख्य विशेषताओं में मध्यम से गंभीर एसेंथोसिस नाइग्रिकन्स शामिल हैं या तो बड़ी हुई इंसुलिन सांद्रता (फास्टिंग इंसुलिन > 150 pmol/L) के साथ या जहां मधुमेह है, वहाँ आम तौर पर मोटापे के समान स्तर के अभाव में इंसुलिन आवश्यकताओं में वृद्धि होती है।
- अंतर्निहित रोगजनक मेकेनिज़्म के आधार पर तीन अलग-अलग उपप्रकारों का वर्णन किया गया है: प्राथमिक इंसुलिन संकेतन दोष, वसा ऊतक असामान्यताओं के लिए आईआर माध्यमिक, और जटिल सिंड्रोम की विशेषता के रूप में आईआर।<sup>228</sup>
- आनुवंशिक परीक्षण (तालिका 3) को निर्देशित करने के लिए गंभीर IR वाले व्यक्तियों की नैदानिक और जैव रासायनिक विशेषताओं का उपयोग किया जा सकता है।
- $\beta$ -सेल विफलता के मोनोजेनिक सिंड्रोम के विपरीत, गंभीर आईआर जेनेटिक सिंड्रोम में हाइपरग्लेसीमिया और मधुमेह बाद में दिखाई देते हैं और डोनोंह सिंड्रोम के अपवाद के साथ<sup>229</sup> युवावस्था की शुरुआत से पहले नहीं हो सकता।
- मोनोजेनिक आईआर सिंड्रोम के फेनोटाइप महिलाओं में अधिक स्पष्ट होते हैं, जो किशोरावस्था के दौरान महत्वपूर्ण डिम्बग्रंथि हाइपरएंड्रोजेनिज़्म के साथ उपस्थित हो सकते हैं। पुरुषों में आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी की शारीरिक उपस्थिति भी कम स्पष्ट हो सकती है और इसलिए यह महिलाओं में अधिक आम है, जिनमें पॉलीसिस्टिक अंडाशय सिंड्रोम में देखी जाने वाली विशेषताएं हो सकती हैं।

### 16.1 इंसुलिन रिसेप्टर (INSR) जीन में उत्परिवर्तन के कारण प्राथमिक इंसुलिन संकेतन दोष

INSR म्यूटेशन कई दुर्लभ IR सिंड्रोम के लिए जिम्मेदार हैं।<sup>230,231</sup> लेटिन का स्तर कम है, लेकिन एडिपोनेक्टिन का स्तर विरोधाभासी रूप से सामान्य या अधिक है, क्योंकि इंसुलिन सामान्य रूप से एडिपोनेक्टिन साव को रोकता है।<sup>232</sup> रिसेप्टर के सिग्नलिंग फ़ंक्शन पर उत्परिवर्तन के प्रभाव के आधार पर गंभीरता का एक स्पेक्ट्रम है। सबसे गंभीर रूप डोनोंह और रबसन-मेंडेनहॉल सिंड्रोम के लिए जिम्मेदार INSR जीन के समरूप या मिश्रित हीटरोज़ाइगस उत्परिवर्तन से जुड़े हैं। डोनोंह सिंड्रोम में, इसके परिणामस्वरूप कोशिकीय स्तर पर इंसुलिन क्रिया का लगभग पूर्ण नुकसान हो जाता है और रबसन-मेंडेनहॉल सिंड्रोम में,

जहां इंसुलिन संकेत बने रहते हैं, फेनोटाइप हल्का हो सकता है।<sup>233</sup> डोनोंह सिंड्रोम वाले शिशुओं का जन्म कम गर्भावधि उम्र में होता है और 1000 pmol/L से ऊपर इंसुलिन सांद्रता के साथ शैशवावस्था में मधुमेह विकसित होता है, जो अक्सर कार्डियोमायोपैथी और हाइपरट्राइकोसिस से जुड़ा होता है। खाना खाने के बाद हाइपरग्लेसीमिया गंभीर हो सकता है और कम उम्र में मौजूद हो सकता है, लेकिन आम तौर पर फास्टिंग हाइपोग्लाइसीमिया से जुड़ा होता है। कोई प्रभावी उपचार नहीं है और दुख की बात है कि अधिकांश शिशु की मृत्यु जीवन के पहले वर्ष के दौरान संक्रमण और हृदय संबंधी रोग की वजह से हो जाती है। रबसन-मेंडेनहॉल सिंड्रोम वाले बच्चे बचपन में बाद में विकसित नहीं हो सकते, किशोरावस्था के दौरान जिंजिवल हाइपरप्लासिया, एसेंथोसिस नाइग्रिकन्स, हाइपरएंड्रोजेनिज़्म और इंसुलिन प्रतिरोधी मधुमेह के साथ विकसित हो सकते हैं, जिसमें इंसुलिन की बहुत अधिक खुराक की आवश्यकता होती है।<sup>230,234</sup>

टाइप A आईआर सिंड्रोम सबसे हल्का रूप है और यह आम तौर पर INSR जीन में हीटरोज़ाइगस उत्परिवर्तन के कारण होता है और इसे ऑटोसॉमल प्रभावशाली तरीके से विरासत में मिला है।<sup>230</sup> किशोरावस्था से पहले मधुमेह दुर्लभ है, लेकिन यौवन के दौरान महत्वपूर्ण डिम्बग्रंथि हाइपरएंड्रोजेनिज़्म और एसेंथोसिस नाइग्रिकन्स हो सकते हैं।

INSR म्यूटेशन वाले व्यक्तियों में हाइपरग्लेसीमिया का प्रबंधन चुनौतीपूर्ण हो सकता है, क्योंकि इंसुलिन उच्च स्तर पर भी काफी हद तक अप्रभावी होता है। इंसुलिन उत्तेजक जैसे मेटफॉर्मिन को शुरू में आजमाया जा सकता है, लेकिन अधिकांश को बहुत विशिष्ट उच्च इंसुलिन खुराक की आवश्यकता होती है, जिसका प्रभाव सीमित होता है।<sup>230</sup> छोटे बच्चों के लिए एक वैकल्पिक चिकित्सीय पद्धति के तौर पर, पुनः संयोजक हर्मन IGF-1 को फास्टिंग और भोजन के बाद के ग्लाइसेमिया दोनों में सुधार देखा गया है, हालांकि उत्तरजीविता पर दीर्घकालिक प्रभाव स्पष्ट नहीं हैं।<sup>235,236</sup> हाल ही में, एक परीक्षण ने रबसन-मेंडेनहॉल सिंड्रोम वाले लोगों में मेट्रोलेटिन के साथ दीर्घकालिक उपचार के लाभों को दिखाया है।<sup>237</sup> SGLT2i का इस्तेमाल हाइपरग्लेसीमिया में सुधार करने में भी फायदेमंद बताया गया है।<sup>238,239</sup> महिलाओं के लिए, ओवेरियन हाइपरएंड्रोजेनिज़्म के परिणामस्वरूप होने वाले हिस्ट्रिज्म को पॉलीसिस्टिक ओवेरियन सिंड्रोम जैसी रणनीतियों का उपयोग करके प्रबंधित किया जाना चाहिए।<sup>240</sup>

### 16.2 मोनोजेनिक लिपोडिस्ट्रोफी

लिपोडिस्ट्रोफी की पहचान वसा ऊतक की आंशिक या पूर्ण कमी है, जिसके परिणामस्वरूप एडिपोकिन और IR के स्तर में कमी आती है।<sup>241,242</sup> AGPAT2 या BSCL में उत्परिवर्तन जन्मजात सामान्यीकृत लिपोडिस्ट्रोफी (बेर्गार्डिनेली-सीप सिंड्रोम) के लगभग 80% मामलों का कारण बनता है।<sup>243</sup> ये उपचर्म और आंत के वसा की लगभग पूर्ण अनुपस्थिति की विशेषता वाली वंशानुगत बीमारियां हैं। जन्म के समय नैदानिक लक्षण अक्सर स्पष्ट होते हैं। अतिरिक्त आहार वसा को संग्रहीत करने में असमर्थता से लिवर में एक्टोपिक वसा का जमाव हो सकता है, जिससे लिवर स्टीटोसिस और सिरोसिस हो जाता है।<sup>242</sup> मधुमेह शैशवावस्था में हो सकता है, लेकिन उत्तर बाल्यावस्था तक ठीक होने की अवधि हो सकती है।

इसके विपरीत, पारिवारिक आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी (एफपीएलडी) का नैदानिक निदान आम तौर पर यौवन के बाद किया जाता है, जब त्वचा के नीचे की वसा युवावस्था के दौरान अगों और निचले शरीर पर जमा नहीं होती, जो चेहरे पर और गर्दन के आसपास उपचर्म वसा ऊतक के क्रमिक संचय के साथ संयुक्त होती है।<sup>242,244</sup> LMNA या PPARG में हीटरोज़ाइगस म्यूटेशन लगभग 50% मामलों में होता है।<sup>241</sup> हाइपरिन्सुलिनमिया, हाइपरट्रिग्लिसराइडेमिया और HDL-कोलेस्ट्रॉल के स्तर में कमी के साथ आंत का वसा बढ़ जाता है।<sup>245</sup> मधुमेह आम तौर पर किशोरावस्था या वयस्कता में होता है। हाल ही में, एफपीएलडी वाले बच्चों में आनुवंशिक निदान करना संभव हो गया है। सैद्धांतिक तौर पर, यह इस उम्मीद में जीवन शैली के हस्तक्षेप और कैंसर के लिए स्क्रीनिंग के साथ शुरुआती हस्तक्षेप की अनुमति देता है कि कैंसर के विकास में देरी हो सकती है, लेकिन यह कहना जल्दबाजी होगी कि क्या यह दृष्टिकोण प्रभावी होगा।

अधिक दुर्लभ, लिपोडिस्ट्रोफी मल्टीसिस्टम डिसऑर्डर के हिस्से के रूप में हो सकती है। POLD1, यूनिवर्सल डीएनए पोलिमरेज़ में उत्परिवर्तन मधुमेह, बहरापन, मैडिबुलर हाइपोप्लासिया और हाइपोगोनाडिज्म वाले पुरुषों में त्वचा के नीचे लिपोडिस्ट्रोफी का कारण बनता है।<sup>246</sup> SHORT सिंड्रोम (छोटा कद, जोड़ों की हाइपरमोबिलिटी, ओकुलर डिप्रेशन, रिगर्स एनोमली, शुरुआती देरी) आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी के साथ, PIK3R1 में एक हॉट स्पॉट म्यूटेशन की वजह से होता है, जिसकी इंसुलिन-सिग्नलिंग पाथवे और ग्रोथ फैक्टर रेजिस्टेंस में केंद्रीय भूमिका होती है।<sup>247-249</sup> PIK3R1 में प्रमुख-नकारात्मक उत्परिवर्तन के उत्परिवर्तन वाहक मोटापे और लिवर संबंधी स्टीटोसिस से सुरक्षित प्रतीत होते हैं, लेकिन मधुमेह से नहीं,<sup>250</sup> और रोग प्रोटीन की प्रतिक्रिया से संबंधित होते हैं और ईआर-निर्भर एपोटोसिस के प्रति संवेदनशीलता कम हो जाती है।<sup>251</sup>

लिपोडिस्ट्रोफी के लिए उपचार का मुख्य आधार कम वसा, तटस्थ-कैलोरी आहार के साथ पोषण संबंधी हस्तक्षेप है<sup>242</sup> और एक बहु-विषयक टीम के हिस्से के रूप में एक विशेषज्ञ पोषण विशेषज्ञ का अत्यधिक महत्व है। आंशिक लिपोडिस्ट्रोफी में, मेटफॉर्मिन और ग्लिटज़ोन जैसे इंसुलिन सेंसिटाइज़र शुरू में प्रभावी हो सकते हैं,<sup>252</sup> लेकिन ग्लिटज़ोन चेहरे और गर्दन में एक्टोपिक वसा के संचय को बढ़ा सकते हैं।<sup>229</sup> हाल ही में, प्रतिदिन त्वचा के नीचे इंजेक्शन द्वारा दिए गए पुनः संयोजक लेटिन के साथ उपचार, हाइपरट्रिग्लिसराइडेमिया, ग्लाइसेमिक नियंत्रण और लिवर की मात्रा में सुधार के साथ प्रभावी दिखाया गया है।<sup>253</sup> लिपोडिस्ट्रोफी के आंशिक रूपों में प्रभावकारिता कम स्पष्ट है, लेकिन जहां मधुमेह और हाइपरट्रिग्लिसराइडेमिया के लिए पारंपरिक चिकित्सा सफल नहीं रही, वहां मेटेलेटिन के साथ सहायक चिकित्सा पर विचार किया जाना चाहिए।<sup>254</sup>

## 16.3 सिलियोपैथी-संबंधित इंसुलिन प्रतिरोध और मधुमेह

### 16.3.1 एलस्ट्रॉम सिंड्रोम (ALMS)

यह ऑटोसोमल रिसेसिव डिसऑर्डर बर्डेट-बीडल सिंड्रोम (नीचे देखें) के लक्षणों को साझा करता है, जिसमें रॉड-कॉनिक डिस्ट्रोफी, सेंसरिनुरल हियरिंग लॉस, मोटापा और डायबिटीज़ मेलिटस से जुड़े प्रगतिशील दृष्टि दोष शामिल हैं। बाद वाले सिंड्रोम को पॉलीडेक्टीली और हाइपोगोनाडिज्म की अनुपस्थिति और संज्ञानात्मक हानि की अनुपस्थिति से अलग किया जा सकता है।<sup>255</sup> ALMS वाले 60% से अधिक व्यक्तियों में कार्डियोमायोपैथी विकसित होती है। विकार अज्ञात फ़ंक्शन के ALMS1 जीन में उत्परिवर्तन के कारण होता है।<sup>256</sup> एलस्ट्रॉम सिंड्रोम वाले लोग अक्सर चयापचय सिंड्रोम के कई लक्षणों को प्रदर्शित करते हैं जिनमें एसेंथोसिस नाइट्रिकन्स, हाइपरलिपिडेमिया, हाइपरयूरिसीमिया, उच्च रक्तचाप और इंसुलिन प्रतिरोधी मधुमेह शामिल हैं।<sup>257</sup> जीवनशैली के हस्तक्षेप से शुरू में चयापचय संबंधी असामान्यताओं में सुधार हो सकता है।<sup>258</sup>

### 16.3.2 बर्डेट-बीडल सिंड्रोम (BBS)

इस विकार की पहचान बौद्धिक अक्षमता, कोन-रॉड डिस्ट्रोफी, पॉलीडेक्टीली, मोटापा, मधुमेह मेलिटस, रेनल डिस्प्लेसिया, लिवर फाइब्रोसिस और हाइपोगोनाडिज्म के कारण प्रगतिशील दृश्य हानि के रूप में की जाती है। मोटापा लगभग हर प्रभावित व्यक्ति में देखा जाता है, जबकि मधुमेह 50% से कम प्रभावित करता है।<sup>259</sup> हालांकि, इस सिंड्रोम में लॉरेंस-मून सिंड्रोम की कुछ समानताएं हैं, दोनों बीमारियों को लॉरेंस-मून सिंड्रोम में पैरापलेजिया की उपस्थिति और पॉलीडेक्टीली, मोटापा और मधुमेह की अनुपस्थिति से अलग किया जा सकता है। इसलिए लॉरेंस-मून-बर्डेट-बीडल या लॉरेंस-मून-बीडल सिंड्रोम जैसे शब्दों का इस्तेमाल नहीं करना चाहिए। बर्डेट-बीडल सिंड्रोम 18 अलग-अलग जेनेटिक लोकी से जुड़ा है, जिसे BBS1 और BBS18 कहा जाता है।<sup>260,261</sup> अधिकांश मामलों में ऑटोसोमल रिसेसिव हैं,<sup>262</sup> लेकिन ट्रायलेलिक इनहेरिटेंस देखा गया है।<sup>263</sup> ALMS और BBS वाले लोगों के लिए जेनेटिक डायग्नोस्टिक लैबोरेटरी और क्लिनिकल से जुड़े ज़्यादा जानकारी वाले सुझाव <http://www.euro-wabb.org> पर उपलब्ध हैं।

## 17. निष्कर्ष

आण्विक आनुवंशिकी में प्रगति ने कई नैदानिक मधुमेह उपसमूहों से जुड़े जीन्स की पहचान करना संभव बना दिया है। आण्विक आनुवंशिक परीक्षण को अब एक आवश्यक नैदानिक निदान उपकरण माना जाना चाहिए, जिससे निदान को परिभाषित करने और मधुमेह वाले बच्चों के उचित उपचार का निर्धारण करने में मदद मिल सकती है। हालांकि, NGS की लागत में कमी जारी है, डायग्नोस्टिक जेनेटिक परीक्षण उन मधुमेह रोगियों तक सीमित होना चाहिए, जिन्हें ऊपर वर्णित नैदानिक विशेषताओं के आधार पर उत्परिवर्तन होने की संभावना है।

## सन्दर्भ

- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. Chapter 1: Definition, epidemiology, diagnosis and classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27):7–19.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (suppl 1):S17-38.
- Arslanian S, Bacha F, Grey M et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2648-2668.
- Dabelea D, Sauder K, Jensen E et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann NY Acad Sci*. 2021; 1495(1):99-120.
- Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022; Epub ahead of print.
- Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H et al. Monogenic diabetes in Youth with presumed type 2 diabetes: Results from the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care*. 2021; 44(10):2312–9.
- Klein KR, Walker CP, McFerren AL et al. Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc*. 2021; 29;5(5):bvab049.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015;64(5): 1719-1727.
- Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ et al. Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatric Diabetes*. 2021; 22(7):974-981.
- Vehik K, Boulware D, Killian M et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2022; 45(10):2342-2349.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, et al. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(1):40-5.
- Libman I, Barinas-Mitchell E, Bartucci A et al. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4231-7.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10): 1964-74.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979; 28(12):1039-57.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1980; 646:1-80.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S et al Changing prevalence of overweight in children and adolescent with insulin treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2871-5.
- Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3–4):209-214. 22.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1258-e1266. 23.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014; 133(4):e938-e945.
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012; 55(10):2631-2635.
- Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013; 56(7):1512-1519.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10): 4055-4062.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1628-1633.
- Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016; 39(3):337-344.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, et al. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(10):92.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S, et al. Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2876-82.
- Genuth S, Palmer J, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. In: *Diabetes in America*, 3<sup>rd</sup> edition. National Institutes of Health. 2018.
- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3):396-402.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999; 96(5):513-523.
- Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012; 122 (11):3854-3857
- Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, et al. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(1):8-16.
- Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2003; 79(937):606-615.
- Leete P, Mallone R, Richardson SJ et al. The effect of age on the progression and severity of type 1 diabetes: Potential effects on disease mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(11):115.
- Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(4): 181-7.
- Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, et al. Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children. *Diabetes Care*. 2006; 29:662–7.
- Dorman JS, Steenkiste AR, O’Leary LA, et al. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatric Diabetes*. 2000; 1:17–22.
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008; 359:2849–50.
- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698–702.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics*. 1997; 17:393–8.
- Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature genetics*. 1997; 17:399–403.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(5):1134-1148.
- Cudworth AG, Woodrow JC. Letter: HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*. 1974; 2:1153.
- Redondo M, Steck A, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 346-53.
- Erlach H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57(4):1084-1092.
- Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(suppl 1):57-64.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985; 14(1): 32-8.
- Zhao LP, Alshiekh S, Zhao M, et al. Next-Generation Sequencing Reveals That HLA-DRB3, -DRB4, and -DRB5 May Be Associated With Islet Autoantibodies and Risk for Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:710–8.
- Noble JA, Valdes AM, Thomson G, et al. The HLA class II locus DPB1 can influence susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49:121–5.
- Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nature Genetics*. 1997; 15:289–92.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, et al. The insulin gene is transcribed in



- the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 1997; 15:293–7
52. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, et al. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families. *Genes and immunity*. 2004;5: 678–80.
  53. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Human Molecular Genetics*. 1996; 5: 1075–80.
  54. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 2007; 39:857–64.
  55. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2006; 38:320–3.
  56. Redondo MJ, Muniz J, Rodríguez LM, et al. Association of TCF7L2 variation with single islet autoantibody expression in children with type 1 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*. 2014; 2:e000008.
  57. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):2094–2099.
  58. Sharp S, Rich S, Wood A, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–207.
  59. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) *JAMA*. 1996; 276:609–14.
  60. Steck AK, Dong F, Wong R, et al. Improving prediction of type 1 diabetes by testing non-HLA genetic variants in addition to HLA markers. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15:355–62.
  61. Frohnert BI, Laimighofer M, Krumsiek J, et al. Prediction of type 1 diabetes using a genetic risk model in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2): 277–283.
  62. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes and Immunity*. 2012; 13:549–55.
  63. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57:2521–9.
  64. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care*. 2016; 39:337–44.
  65. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: A Novel Tool to Discriminate Monogenic and Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:2094–9.
  66. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–07.
  67. Ferrat L, Vehik K, Sharp S, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020; 26(8): 1247–55.
  68. Oram R, Sharp S, Pihoker C, et al. Utility of diabetes type-specific genetic risk scores for the classification of diabetes type among multiethnic youth. *Diabetes Care* 45(5): 1124–31.
  69. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al. Type 1 diabetes risk in African-Ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 406–15.
  70. Rewers M, Hyoty H, Lernmark A, et al. The environmental determinants of diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 update. *Curr Diab Rep* 2018; 18(12): 136.
  71. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996; 45(7):926–933.
  72. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23): 2473–2479.
  73. Craig M, Wook Kim K, Isaacs SR et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(10): 1823–34.
  74. Rewers M, Stene LC, Norris JM. Risk factors for type 1 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3<sup>rd</sup> Edition, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Chapter 11.
  75. March C, Becker D, Libman I. Nutrition and obesity in the pathogenesis of youth-onset type 1 diabetes and its complications. *Frontiers in Endocrinology*. March 2021; 12: 622901.
  76. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. Aug 2019; 46:512–521.
  77. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ*. 2011; 342:d35.
  78. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(2):446–455.
  79. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2):293–299.
  80. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1143–1151.
  81. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(12):5115–5120.
  82. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013; 56(1):185–193.
  83. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008; 51(9):1559–1566.
  84. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(4):683–91.
  85. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10(th) Edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021:109083.
  86. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Available at [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) Accessed 14 Jan 2022. 2021.
  87. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988; 37:1113–19.
  88. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B75–80.
  89. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010–13: population-based study. *BMJ*. 2018; 360:j5295.
  90. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiales (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1516–26.
  91. Parviainen A, But A, Siljander H, Knip M, Register TFPD. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2953–8.
  92. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(5):259–260.
  93. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144:252–9.
  94. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, et al. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(Suppl 1):198–209.
  95. Jasem D, Majaliwa ES, Ramaiya K, et al. Incidence, prevalence and clinical manifestations at onset of juvenile diabetes in Tanzania. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 156:107817.
  96. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Annals of Medicine*. 2005; 37(1):67–72.
  97. Skirvarhaug T, Stene L, Drivvoll A, et al. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes

- Registry. *Diabetologia*. 2014; 57(1):57-62.
98. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34(2): e2962.
  99. Castillo-Reinado K, Maier W, Holle R, et al. Associations of area deprivation and urban/rural traits with the incidence of type 1 diabetes: analysis at the municipality level in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabet Med*. 2020; 37(12):2089-97.
  100. Willis J, Cunningham-Tisdall C, Griffin C, et al. Type 1 Diabetes diagnosed before age 15 years in Canterbury, New Zealand: A fifty-year record of increasing incidence. *Pediatr Diabetes*. 2022. 23(3):301-309.
  101. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths — Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(161-165).
  102. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA*. 2021; 326(8):717-27.
  103. Samuelsson U, Westerberg L, Akesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21(2):259-65.
  104. Xia Y, Xie Z, Huang G, et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(1): e3075.
  105. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, et al. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia*. 2020; 63(5): 964-976.
  106. Gale EAM, Gillespie K. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001; 44:3-15.
  107. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, et al. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(8):1416-21.
  108. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatric Diabetes*. 2020; 21(5):707-12.
  109. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr*. 2021; 110(7):2142-8.
  110. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev*. 2013; Jul 9(4): 342-9.
  111. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: a multicenter prospective registration study. *Diabetologia*. 2019; 62(3):408-17.
  112. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, et al. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989–2017). *Pediatric Diabetes*. 2020; 21(5):720-6.
  113. Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *PLoS One*. 2021; 16(12):e0262171.
  114. Flint SA, Gunn AJ, Hofman PL, et al. Evidence of a plateau in the incidence of type 1 diabetes in children 0-4 years of age from a regional pediatric diabetes center; Auckland, New Zealand: 1977-2019. *Pediatric Diabetes*. 2021 Sep; 22(6):854-860.
  115. Haynes A, Bulsara M, Bower C, et al. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000–2011). *Diabetologia*. 2015; 58(11):2513-6.
  116. McNally RJQ, Court S, James PW, et al. Cyclical Variation in Type 1 Childhood Diabetes. *Epidemiology*. 2010; 21(6):914.
  117. Siemiatycki J, Colle E, Aubert D, et al. The distribution of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by age, sex, secular trend, seasonality, time clusters, and space-time clusters: evidence from Montreal, 1971-1983. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124:545-60.
  118. Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, et al. Seasonality in the Clinical Onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Finnish Children. *American Journal of Epidemiology*. 1996; 143:167-76.
  119. Szybowska A, Ramotowska A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Seasonal Variation in Month of Diagnosis of Polish Children with Type 1 Diabetes - A Multicenter Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(05):331-5.
  120. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes—Lessons from the SWEET database. *Pediatric Diabetes*. 2016; 17:32-7.
  121. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA, the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *British Medical Journal*. 1997; 315:713-7.
  122. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes*. 2011; 60(2):577-81.
  123. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2022.
  124. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7102e2.htm> Accessed 14 Jan 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71(2):59-65.
  125. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020; 43(11): e170-e1.
  126. Acili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism*. 2021; 3(2):123-5.
  127. Gregory G, Robinson T, Linklater S, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projections to 2040: a modelling study. *Lancet*. 2022; 10:741-60.
  128. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(3):226-38.
  129. Franks PW, Pomares-Millan H. Next-generation epidemiology: the role of high-resolution molecular phenotyping in diabetes research. *Diabetologia*. 2020; 63(12):2521-32.
  130. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014; 383(9922):1068-1083.
  131. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care -2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Supplement 1): S208–S231.
  132. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013; 56(7):1471-1488
  133. Haynes A, Kalic R., Cooper M., et al. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990–2012. *Med J Aust*. 2016; 204: pp. 303.
  134. Shulman R, Slater M, Khan S, et al.: Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2020; 8: pp. E48-E55.
  135. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., et al. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med*. 2018; 35: pp. 737-744.
  136. Wang J, Wu W, Dong G et al. Pediatric diabetes in China: Challenges and actions. *Pediatric Diabetes*. 2022; 23(5):545-50.
  137. Baechle C, Stahl-Pehe A, Prinz N et al. Prevalence trends of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, the most populous federal state in Germany, 2002-2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 16: 190:109995.
  138. Bacha F, Gungor N, Lee S, et al. Type 2 diabetes in youth: are there racial differences in  $\beta$ -cell responsiveness relative to insulin sensitivity? *Pediatric Diabetes*. 2012; 13:259–265.
  139. Malik FS, Liese AD, REboussin BA et al. Prevalence and predictors of household food insecurity and supplemental nutrition assistance program use in youth and young adults with diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021; 19: dc210790. doi: 10.2337/dc21-0790.
  140. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*. 1998; 15(1):11-14.
  141. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011; 34(8):1878-1884.
  142. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001; 345(13):971-980.
  143. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people.

- Diabetes*. 1975; 24(1):44-53.
144. 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*. 2006; 55(6):1895-1898.
  145. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
  146. 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*. 2015; 386(9997): 957-63.
  147. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):111-116.
  148. 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*. 2012;13(4):322-325.
  149. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10): 1070-1074.
  150. 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-year-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11 (3):203-207.
  151. Yang M, Xu L, Xu C et al. The mutations and clinical variability in maternally inherited diabetes and deafness: An analysis of 161 patients. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 728043.
  152. Laloi-Michelini 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*. 2009;94(8): 3025-3030.
  153. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832): 1376-1379.
  154. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5): 368-371.
  155. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4): e34956.
  156. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(7): 371-378.
  157. Khare S, Desimone M, Kasim N et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening and diagnosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021; 27:100290.
  158. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 221-226.
  159. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16 (24):iii-iv:1-179.
  160. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
  161. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6):1336-1343.
  162. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2):191-201.
  163. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5 (2):642-648.
  164. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):488.
  165. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14(suppl 4):39-47.
  166. Galling B, Roldán A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(3): 247-59.
  167. Tosur M, Vlau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: Pediatric Perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020, 8 (1) e000801.
  168. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*. 1981; 99(1): 46-50.
  169. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3): 396-402.
  170. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019; 36(9): 1075-1081.
  171. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001;72(6):1020-1024.
  172. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Post-transplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-1661.
  173. First MR, Gerber DA, Hariharan S, et al. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
  174. Bobo WW, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1067-1075.
  175. Amed S, Dean H, Sellers EA, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2011;159(2):291-296.
  176. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, et al. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-551.
  177. Fattoruso V, Nugnes R, Casertano A, et al. Non -diabetic hyperglycemia in the pediatric age: Why how and when to treat? *Curr Diab Rep*. 2018; 29: 18 (12): 140.
  178. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3<sup>rd</sup>, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1656-1664.
  179. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, et al. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol*. 2011; 36(2): 99-105.
  180. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626-632.
  181. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT, et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988; 9(4): 161-167.
  182. Schatz DA, Kowa H, Winter WE et al. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989; 115(5 Pt 1): 676-680.
  183. Vardi P, Shehade N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high-risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr*. 1990; 117(1 Pt 1): 75-77.
  184. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, et al. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin- dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993; 123(3): 347-354.
  185. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150 (9): 936-941.
  186. Shehadeh N, On A, Kessel I, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997; 10(3): 283-286.
  187. 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*. 2001; 24(7): 1210-6.
  188. Argyropoulos T, Korakas E, Gikas A et al. Stress hyperglycemia in children and adolescents as a prognostic indicator for the development of type 1 diabetes. *Front Pediatr*. 2021; 9:670976.