

## Orientações de Consenso do ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

# Diagnóstico e gestão da diabetes monogênica em crianças e adolescentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Autores correspondentes:** 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.

**Conflitos de interesses:** O Prof. Dr. Michel Polak participou como consultor científico no desenvolvimento da suspensão de glibenclamida-gliburida sob o nome de AMGLIDIA na União Europeia. Os outros autores declararam não terem conflitos de interesses.

**Palavras-chave:** classificação da diabetes mellitus, genética, monogênica, diabetes neonatal, MODY

## 1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

- A adição de subtipos de diabetes monogênica recentemente descritos, incluindo causas associadas à diabetes infantil (*CNOT1*, *ONECUT1*, *YIPF5*, *EIF2B1*, *KCNMA1*); e causas genéticas, associadas à diabetes tardia (*TRMT10A*, *DNAJC3*, *KCNK16*, *DUT*).
- A lista cada vez maior de genes causadores de diabetes monogênica reforça ainda mais a sequenciação de próxima geração (NGS) abrangente, como sendo a melhor abordagem para permitir um diagnóstico molecular precoce que pode orientar o tratamento, em vez dos testes direcionados baseados no fenótipo, particularmente na diabetes neonatal (NDM).
- Utilização da informação acessível ao público cada vez mais disponível acerca de variantes específicas para permitir a classificação apropriada da patogenicidade das variantes genéticas, de acordo com as orientações do *American College of Medical Genetics and Genomics* e a *Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)*, suportado pela criação do Painel de peritos internacionais em diabetes monogênica para a curadoria dos genes e curadoria das variantes, com a elaboração de regras para genes específicos (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016>).
- Inclusão de uma explicação mais aprofundada acerca dos aspectos neuroendócrinos da NDM relacionada com o canal de potássio sensível à ATP ( $K_{ATP}$ ) ( $KATP$ -NDM)

- Clarificação de que é provável que uma pequena fração de NDM seja diabetes tipo 1 (DM1) autoimune e que ocorra uma etiologia autoimune distinta da DM1 na trissomia 21.
- Entre os jovens diabéticos com um diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 (DM2) pode vir a ser encontrada uma fração pequena, mas significativa de jovens que sejam portadores de mutações MODY patogênicas, sublinhando a importância de considerar uma causa monogênica mesmo quando a obesidade possa estar presente.
- A taxa de complicações relacionadas com a diabetes pode ser inferior na diabetes HNF1A tratada com sulfonilureias (SU).
- O transplante hepático (com ou sem pâncreas) pode melhorar os resultados dos indivíduos com síndrome de Wolcott-Rallison.

**Tabela 1.** Subtipos monogênicos de diabetes neonatal e infantil (modificado com base na ref.<sup>47</sup>).

Gene	Locus	Hereditariedade	Outros aspectos clínicos	Referência
<b>Desenvolvimento pancreático anormal:</b>				
<b>PLAGL1/HYMAI</b>	6q24	Variável (imprinting)	TNDM ± macroglossia ± hérnia umbilical	20
<b>ZFP57</b>	6p22.1	Recessivo	TNDM (síndrome de hipometilação múltipla) ± macroglossia ± atraso no desenvolvimento ± defeitos umbilicais ± doença cardíaca congênita	29
<b>PDX1</b>	13q12.1	Recessivo	PNDM + agenesia pancreática (esteatorreia)	265
<b>PTF1A</b>	10p12.2	Recessivo	PNDM + agenesia pancreática (esteatorreia) + hipoplasia/aplasia cerebelosa + disfunção respiratória central	266
<b>Intensificador do PTF1A</b>	10p12.2	Recessivo	NDMP + agenesia pancreática sem aspectos do SNC	134
<b>HNF1B</b>	17q21.3	Dominante	NDMT + hipoplasia pancreática e cistos renais	23
<b>RFX6</b>	6q22.1	Recessivo	NDMP + atresia intestinal + agenesia da vesícula biliar	267,268
<b>GATA6</b>	18q11.1-q11.2	Dominante	NDMP + agenesia pancreática + defeitos cardíacos congênitos + anomalias biliares	135
<b>GATA4</b>	8p23.1	Dominante	NDMP + agenesia pancreática + defeitos cardíacos congênitos	269
<b>GLIS3</b>	9p24.3-p23	Recessivo	NDMP + hipotireoidismo congênito + glaucoma + fibrose hepática + cistos renais	270
<b>NEUROG3</b>	10q21.3	Recessivo	NDMP + anendocrinose entérica (diarreia por má absorção)	271
<b>NEUROD1</b>	2q32	Recessivo	NDMP + hipoplasia cerebelosa + déficit visual + surdez	272
<b>PAX6</b>	11p13	Recessivo	NDMP + microftalmia + malformações cerebrais	273
<b>MNX1</b>	7q36.3	Recessivo	NDMP + atraso no desenvolvimento + agenesia do sacro + ânus não perfurado	4
<b>NKX2-2</b>	20p11.22	Recessivo	NDMP + atraso no desenvolvimento + hipotonia + baixa estatura + surdez + obstipação	274
<b>CNOT1</b>	16q21	Espontâneo	NDMP + agenesia pancreática + holoprosencefalia	275
<b>ONECUT1</b>	15q21.3	Recessivo	NDMP + hipoplasia pancreática + hipoplasia da vesícula biliar	276
<b>Funcionamento anormal das células beta:</b>				
<b>KCNJ11</b>	11p15.1	Espontâneo ou dominante	NDMP/ NDMT ± DEND	41
<b>ABCC8</b>	11p15.1	Espontâneo, dominante ou recessivo	NDMT/NDMP ± DEND	42
<b>INS</b>	11p15.5	Recessivo	NDMP isolado ou NDMT	24
<b>GCK</b>	7p15-p13	Recessivo	NDMP isolado	108
<b>SLC2A2 (GLUT2)</b>	3q26.1-q26.3	Recessivo	Síndrome de Fanconi-Bickel: NDMP + hipergalactosemia, disfunção hepática	277
<b>SLC19A2</b>	1q23.3	Recessivo	Síndrome de Roger: NDMP + anemia megaloblástica sensível à tiamina, surdez neurosensorial	278

<b>KCNMA1</b>	10q22.3	Esponâneo	NDMP (nem todos os casos) + atraso no desenvolvimento + malformações intestinais + malformações cardíacas + displasia óssea + aspetos dismórficos	279
<b>Destruição das células beta:</b>				
<b>INS</b>	11p15.5	Esponâneo ou dominante	NDMP isolado	90
<b>EIF2AK3</b>	2p11.2	Recessivo	Síndrome de Wolcott-Rallison: NDMP + displasia esquelética + disfunção hepática recorrente	99
<b>IER3IP1</b>	18q21.2	Recessivo	NDMP + microcefalia + lisencefalia + encefalopatia epilética	280
<b>FOXP3</b>	Xp11.23-p13.3	Ligado ao cromossoma X, recessivo	Síndrome de X frágil (enteropatia autoimune, eczema, hipotireoidismo autoimune, IgE elevada)	281
<b>WFS1</b>	4p16.1	Recessivo	NDMP* + atrofia óptica ± diabetes insipidus ± surdez	190
<b>WFS1</b>	4p16.1	Dominante	NDMP ou diabetes infantil + cataratas congénitas + surdez	282
<b>EIF2B1</b>	12q24.31	Esponâneo	NDMP + disfunção hepática episódica	283
<b>YIPF5</b>	5q31.3	Recessivo	NDMP + microcefalia grave + epilepsia	284
<b>STAT3</b>	17q21.2	Esponâneo	NPMP + enteropatia + outra autoimunidade como citopenias	117
<b>CTLA4</b>	2q33.2	Esponâneo	Síndrome linfoproliferativa + enteropatia + citopenias + diabetes + tireoidite	128
<b>ITCH</b>	20q11.22	Recessivo	NDMP + dismorfismo facial + autoimunidade multi-sistémica	129
<b>IL2RA</b>	10p15.1	Recessivo	Linfoproliferação + autoimunidade multi-sistémica + diabetes	130
<b>LRBA</b>	4q31.3	Recessivo	NDMP + enteropatia + hipotireoidismo + anemia hemolítica autoimune	119

\* A idade média de diagnóstico nas pessoas com mutações do WFS1 é de aproximadamente 5 anos.<sup>195</sup>

**Tabela 2.** Subtipos de MODY mais importantes e aspetos clínicos associados.

Gene	Locus	Aspetos clínicos	Tratamento	Referências
<b>GCK</b>	7p15-p13	Hiperglicemia ligeira assintomática	Nenhum	285
<b>HNF1A</b>	12q24.2	Glicosúria renal	Sulfonilureias	286
<b>HNF4A</b>	20q12-q13.1	Macrossomia e hipoglicemia neonatal, síndrome renal de Fanconi (específico da mutação)	Sulfonilureias	287
<b>HNF1B</b>	17q12	Anomalias no desenvolvimento renal, malformações do trato genital	Insulina	288
<b>KCNJ11</b>	11p15	Probando ou familiares podem ter história de NDMP e/ou dificuldades neuropsicológicas	Sulfonilureias em dose elevada	
<b>ABCC8</b>	11p15	Probando ou familiares podem ter história de NDMP e/ou dificuldades neuropsicológicas	Sulfonilureias em dose elevada	

## 2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

### 2.1 Aspectos gerais da diabetes monogênica

- A diabetes monogênica é incomum, mas representa ~2,5-6,5% da diabetes pediátrica. **B**
- A NGS permite a análise simultânea de múltiplos genes a um custo inferior por gene, fornecendo uma testagem abrangente. **B**
- A NGS é a metodologia recomendada para o estudo da suspeita de diabetes monogênica, a não ser que se apresente um cenário clínico muito específico e altamente sugestivo, como com mutações da glicocinase (*GCK*), que causam um fenótipo distinto de hiperglicemia em jejum ligeira assintomática e estável. **B**
- Os resultados dos testes genéticos devem ser reportados a apresentados às famílias de modo claro e sem ambiguidades. **E**
- Sugere-se a referência para um especialista em diabetes monogênica ou uma unidade de genética clínica empenhada, de modo a orientar considerações específicas de gestão da doença e/ou facilitar os testes genéticos de outros indivíduos relacionados afetados ou pré-sintomáticos. **E**

### 2.2 Diabetes neonatal

- Recomenda-se que todos os bebês diagnosticados com diabetes nos primeiros 6 meses de vida sejam submetidos de imediato a testes genéticos moleculares. **B**
- Os testes genéticos podem ser considerados nos bebês diagnosticados entre os 6 e os 12 meses, especialmente nos que não apresentam autoanticorpos contra os ilhéus ou que apresentam outros aspectos sugestivos de causa monogênica. **C**
- Um diagnóstico genético molecular de NDM fornece informação essencial acerca das opções de tratamento, aspectos associados, e o decurso da diabetes que podem apresentar um benefício clínico significativo. **B**
- O tratamento com SU, especificamente com glibenclamida (também conhecida como gliburida), é recomendado na NDM devido a anomalias do *KCNJ11* e do *ABCC8*. **B**
- A glibenclamida melhorou significativamente as anomalias neurológicas e neuropsicológicas em indivíduos com diabetes neonatal devida a mutações no *KCNJ11* ou no *ABCC8*. O início mais precoce do tratamento foi associado a maiores benefícios. **B**

**Tabela 3.** Classificação de síndromes de resistência à insulina grave (modificada de Parker et al.<sup>229</sup>).

Subtipo da síndrome de RI		Gene (hereditariedade)	Leptina	Adiponectina	Outros aspectos clínicos
<b>Defeitos da sinalização primária da insulina</b>	Defeito no recetor	INSR (AR ou AD)	Reduzida	Normal ou elevada	Sem dislipidemia ou esteatose hepática
	Defeitos pós-recetor	AKT2, TBC1D4 (AD)			Triglicéridos e colesterol-LDL em jejum elevados, esteatose hepática, diabetes (AKT2)
<b>Anomalias no tecido adiposo</b>	Obesidade monogênica	MC4R (AD) LEP, LEPR, POMC (AR) Outros	Elevada (reduzida no LEP)		Alta estatura (MC4R) Hipogonadismo (LEP) Hipoadrenalismo (POMC)
	Lipodistrofia generalizada congênita	AGPAT2, BSCL2 (AR) Outros	Reduzida	Reduzida	Dislipidemia grave (triglicéridos elevados e colesterol-HDL reduzido) Esteatose hepática
	Lipodistrofia parcial	LMNA, PPARG, PIK3R1 (AD) Outros	Variável		Miopatia e cardiomiopatia (LMNA) Pseudo-acromegalia (PPARG) Síndrome SHORT com lipodistrofia parcial, e diabetes (PIK3R1)
<b>Síndromes complexas</b>	Alström	ALMS1 (AR)			Distrofia dos bastonetes com evolução para cegueira, surdez neurosensorial, diabetes e cardiomiopatia
	Bardet-Biedl	BBS1 a BBS18 (principalmente AR)			Distrofia dos cones e bastonetes, obesidade, disfunção renal, polidactilia, défice de aprendizagem, hipogonadismo e diabetes
	Perturbações da reparação de danos no ADN	WRN (AR)  BLM (AR)			Alterações da pele semelhantes a esclerodermia, cataratas, risco aumentado de cancro, aterosclerose e diabetes Alterações da pele telangiectásicas sensíveis ao sol, risco aumentado de cancro e diabetes
	Nanismo primordial	PCNT (AR)			Nanismo microcefálico osteodisplásico primordial e diabetes

AR: Autossômica recessiva, AD: Autossômica dominante

### 2.3 Diabetes mellitus de início precoce (Maturity onset diabetes of the young (MODY))

- O diagnóstico da MODY é recomendado nos seguintes cenários:
  - História familiar de diabetes num dos progenitores e parentes de primeiro grau do progenitor afetado, em pessoas com diabetes que não apresentam as características de DM1 e DM2. **B**
- Recomenda-se a testagem de MODY-GCK, que é a causa mais comum de hiperglicemia persistente incidental na população pediátrica, nos casos de hiperglicemia em jejum ligeira estável sem progressão. **B**
- Na diabetes familiar autossômica dominante sintomática, as mutações do gene *HNF1A* (MODY-HNF1A) devem ser consideradas a primeira possibilidade de diagnóstico. **B**
- Características específicas podem sugerir subtipos de MODY, como doença renal do desenvolvimento ou cistos renais (MODY-HNF1B), macrossomia e/ou hipoglicemia neonatal (MODY-HNF4A), disfunção exócrina pancreática ou cistos pancreáticos (MODY-CEL), ou déficit auditivo e diabetes materna hereditária (diabetes mitocondrial). **C**
- A obesidade isoladamente não deve excluir os testes genéticos nos jovens, especialmente se: **C**
  - a história familiar for fortemente sugestiva de diabetes hereditária autossômica dominante
  - alguns membros da família afetados NÃO forem obesos, e/ou
  - não forem observadas outras características de síndrome metabólica.
- Algumas formas de MODY são sensíveis às SU, como a MODY-HNF1A e a MODY-HNF4A. **B**
- A hiperglicemia ligeira em jejum devida a MODY-GCK não progride durante a infância. Estas pessoas não desenvolvem complicações [B] e não respondem a insulina de baixa dosagem ou a agentes farmacológicos orais [C]. Não devem receber tratamento.
- Sugere-se o estabelecimento de um correto diagnóstico molecular de MODY pelas seguintes razões: **C**
  - Evita um diagnóstico errado de DM1 ou DM2
  - Pode oferecer um prognóstico mais preciso do risco de complicações
  - Pode evitar o estigma e a limitação das oportunidades de emprego (especialmente no caso de MODY-GCK)
  - Pode permitir prever o risco em familiares, incluindo em descendentes
  - Pode apresentar custo-eficácia quando os indivíduos selecionados de modo apropriado são rastreados

## 3. INTRODUÇÃO

A diabetes monogênica resulta de um ou mais defeitos num único gene ou locus cromossômico. A doença pode ser herdada no seio das famílias como um traço dominante, recessivo, ou não-mendeliano, ou pode apresentar-se como um caso espontâneo

devido a uma mutação de novo.

A diabetes monogênica foi categorizada como neonatal ou diabetes infantil precoce (Tabela 1), MODY (Tabela 2), diabetes associada a aspetos extra-pancreáticos, e síndromes monogênicas de resistência à insulina (RI) (Tabela 3).

## 4. RELEVÂNCIA CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MONOGÊNICA

- A identificação de crianças com diabetes monogênica melhora normalmente os seus cuidados clínicos.<sup>1</sup>
- Fazer um diagnóstico molecular específico ajuda a prever o decurso clínico esperado da doença e dá orientações para uma gestão mais apropriada, incluindo o tratamento farmacológico, numa pessoa particular com diabetes.
- A caracterização de um diagnóstico molecular específico tem importantes implicações para a família uma vez que fornece informação para um aconselhamento genético. Também desencadeia frequentemente uma testagem genética abrangente dos outros membros da família com diabetes ou hiperglicemia, que também podem ser portadores de uma mutação causal, melhorando assim a classificação da diabetes.<sup>2,3</sup>

## 5. SELEÇÃO DE CANDIDATOS PARA TESTES MOLECULARES

Ao contrário da DM1 e da DM2, em que não existe um teste único de diagnóstico definitivo, os testes de genética molecular são tão sensíveis como específicos para o diagnóstico da diabetes monogênica. Deve ser previamente obtido o consentimento informado/autorização da pessoa afetada e/ou dos seus tutores legais, e deve ser especificamente considerado em indivíduos com suspeita de causa monogênica. Atualmente os testes genéticos estão disponíveis (e podem ser gratuitos numa base investigacional em algumas instituições académicas) em muitos países em todo o mundo: <https://www.diabetesgenes.org>; <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu>; [www.mody.no](http://www.mody.no); <http://euro-wabb.org>; <https://www.ospedalebambinogesu.it/test-genetici-89757/>; <https://robertdebre.aphp.fr/equipes-cliniques/pole-biologie/genetique/genetique-moleculaire/#1461944418-1-40> e vários laboratórios independentes.

A NGS permite a análise simultânea de múltiplos genes a um custo inferior por gene e tem vindo a substituir os testes de gene único pela sequenciação de Sanger ou outros métodos.<sup>4-8</sup> Tais perfis de NGS fornecem um meio eficaz de testagem abrangente que resulta num diagnóstico genético mais precoce, que por sua vez facilita uma gestão apropriada, bem como a monitorização de outros aspetos associados antes de estes se tornarem clinicamente evidentes. É importante notar que os perfis de testagem por NGS continuam a ser dispendiosos, pelo que continua a ser apropriado usar uma abordagem criteriosa na seleção das pessoas com

diabetes para a testagem molecular abrangente e em circunstâncias específicas (como viverem num local com poucos recursos), a sequenciação de Sanger de um número limitado dos genes com maior relevância no tratamento pode ser a abordagem mais prática. Adicionalmente, alguns perfis de NGS têm incluídos genes para os quais falta uma evidência robusta de desempenharem um papel causal na diabetes monogênica, e isto pode resultar num diagnóstico errado e confusão para a pessoa com diabetes e outros membros da família afetados. No entanto, a colaboração internacional cada vez maior entre os laboratórios de análises clínicas começou a limitar tais exemplos de resultados de testes genéticos reportados sem rigor. A sequenciação de Sanger continua a ser apropriada como um método custo-eficaz para o teste noutros membros da família afetados ou em risco de uma variante detetada através da testagem por NGS num primeiro indivíduo (testagem em cascata).

Na NDM, os testes genéticos pode permitir uma poupança nos custos, devido a um tratamento melhorado mais barato. A testagem de MODY nas populações apropriadas também pode ser custo-eficaz.<sup>2,3,9</sup> No entanto, a sequenciação de genes direcionada, pode continuar a ser apropriada em algumas pessoas com diabetes; por exemplo, numa mulher grávida com hiperglicemia em jejum ligeira, em que um teste rápido para identificar uma mutação do *GCK* dará informações para a gestão da gravidez. Para a maioria das pessoas com diabetes em que existe a suspeita de causa monogênica, a NGS fornece uma abordagem ótima para os cuidados clínicos, uma vez que fornece um diagnóstico genético que frequentemente precede o desenvolvimento de aspetos clínicos adicionais, dá informação acerca do prognóstico, e orienta a gestão clínica.<sup>2,3,9</sup>

## 6. QUANDO SUSPEITAR QUE UM DIAGNÓSTICO DE DM1 EM CRIANÇAS PODE NÃO ESTAR CORRETO?

Os aspetos sugestivos de diabetes monogênica em crianças que inicialmente se pensou terem DM1 encontram-se listados abaixo. Exceto nos casos em que a idade de diagnóstico é inferior a 6 meses, nenhum destes são patognomónicos e devem ser considerados em conjunto e não isoladamente:

1. Aparecimento de diabetes antes dos 6 meses de idade (uma vez que a DM1 é extremamente rara nesta faixa etária), ou considerar NDM se o diagnóstico for feito entre os 6 e os 12 meses e não houver evidência de autoimunidade, ou se a pessoa com diabetes apresentar outros aspetos tais como malformações congénitas, ou uma história familiar invulgar.<sup>10,11</sup>
2. História familiar de diabetes num dos progenitores e outros parentes em primeiro grau do progenitor afetado.
3. Ausência de autoanticorpos contra os ilhéus, especialmente se verificada na altura do diagnóstico.
4. Função preservada das células beta, com baixas necessidades insulínicas e peptídeo-C detetável (no sangue ou na urina) ao longo de uma fase extensa de remissão parcial (de pelo menos 5 anos após o diagnóstico).

## 7. QUANDO SUSPEITAR QUE UM DIAGNÓSTICO DE DM2 EM CRIANÇAS PODE NÃO ESTAR CORRETO?

Nos jovens, a DM2 aparece frequentemente na altura da puberdade e na sua maioria são obesos. Uma vez que não existe um teste de diagnóstico de DM2 e uma vez que a obesidade se tornou tão comum nas crianças, as crianças e adolescentes com diabetes monogênica podem também ser obesos e pode ser muito difícil de distingui-la da DM2.<sup>1</sup> Um estudo recente concluiu que 3% dos jovens obesos, presumidamente com DM2, eram, de facto, portadores de variantes de diabetes monogênica patogénicas.<sup>5</sup> Os aspetos sugestivos de diabetes monogênica nos jovens em que há suspeita de DM2 encontram-se listados abaixo:

1. Ausência de obesidade grave consistente entre os membros da família afetados.
2. Ausência de acantose nigricans consistente e/ou outros marcadores de síndrome metabólica (hipertensão, baixo colesterol-HDL, etc.) entre os membros da família afetados.
3. História familiar de diabetes num dos progenitores e outros parentes em primeiro grau do progenitor afetado, especialmente se algum membro da família não apresentar obesidade e outros marcadores de síndrome metabólica.
4. Distribuição invulgar da gordura, tal como gordura central com membros magros ou musculados.

## 8. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS GENÉTICOS

Apesar dos benefícios clínicos óbvios derivados dos serviços de diagnóstico genético:

- É necessário ter cuidado na interpretação dos resultados genéticos. O modo como o clínico interpreta o relatório genético irá ter um efeito muito importante sobre a futura gestão clínica da pessoa com diabetes e a sua família.
- Os resultados da devem ser apresentados de modo claro e não ambíguo, de modo a assegurar que tanto os clínicos como a pessoa com diabetes e a sua família recebem informação adequada e compreensível. Encontram-se publicadas recomendações específicas que descrevem a informação que deve ser incluída no relatório laboratorial de genética molecular para os testes da MODY.<sup>12</sup>
- Estas incluem o método usado para o rastreio das mutações, as limitações do teste, a classificação das variantes como patogénicas/com probabilidade de patogenia ou de significância não específica (incluindo os dados de suporte quando apropriado), e informação acerca da probabilidade de a doença ser herdada pelos descendentes.
- O laboratório que relatar os resultados deve ser aderente às orientações para a classificação de variantes da ACMG/AMP.<sup>13</sup> Muitos laboratórios de testes genéticos têm estado a participar no Painel de Peritos para a Curadoria da Variante da Diabetes Monogênica (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>), que possibilitou

uma curadoria mais definitiva de centenas de variantes, de acesso livre e reconhecidas pela FDA nos EUA. Este recurso pode ser usado para verificar se uma variante em questão foi considerada “patogênica” ou “com probabilidade de patogênica” sendo que em qualquer dos casos deve haver a confiança de que esta é a causa da diabetes, ou se é “benigna” ou “com probabilidade de benignidade” em que deve ser considerada outra causa. Quer o relatório dos testes siga ou não as orientações da ACMG/AMP, quando o teste revela uma variante de significância inespecífica (VSI), ou quando é pedido um teste para detecção de indivíduos assintomáticos, a consulta em centro especializado com experiência em diabetes monogênica pode frequentemente fornecer uma visão adicional para a interpretação e recomendações acerca de como proceder.

## 9. SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MONOGÊNICA E A SUA GESTÃO

Em crianças, a maioria dos casos de diabetes monogênica resulta de mutações em genes que causam a perda ou disfunções nas células beta, apesar de a diabetes raramente poder ocorrer a partir de mutações que resultem em RI muito grave. De uma perspectiva clínica, os cenários específicos quando se considera um diagnóstico de diabetes monogênica, incluem:

1. Aparecimento de diabetes antes dos 6 meses de idade, conhecida como NDM.
2. Hiperglicemia ligeira autossômica dominante familiar ou diabetes.
3. Diabetes associada a aspetos extrapancreáticos (tais como defeitos cardíacos ou gastrointestinais congénitos, malformações do cérebro, diarreia grave, ou outras doenças autoimunes em crianças muito pequenas).
4. Síndromes monogênicas de RI (ver abaixo: caracterizadas por elevados níveis de insulina ou necessidades elevadas de insulina; distribuição anormal da gordura com falta de gordura subcutânea, especialmente nos membros; dislipidemia, especialmente triglicéridos elevados; e/ou acantose nigricans).

### 9.1 Diabetes neonatal diagnosticada nos primeiros 6 a 12 meses de vida

- Todos os bebês diagnosticados antes dos 6 meses, devem ser submetidos a testes genéticos por causa monogênica, independentemente do seu estado relativamente a autoanticorpos contra os ilhéus.
- A apresentação clínica da DM1 autoimune pode ocorrer raramente antes dos 6 meses;<sup>11,14</sup> um estudo recente sugeriu que aproximadamente 4% dos casos podem ser de DM1 (ver a secção acerca de diabetes monogênica autoimune).<sup>15</sup>
- Um estudo recente observou trissomia 21 numa fração muito superior ao esperado de indivíduos com NDM, concluindo que a trissomia 21 pode causar uma forma autoimune de diabetes que parece ser distinta da DM1 autoimune mais comum.<sup>16</sup>
- Alguns casos de NDM podem ser diagnosticados entre os 6 e os 12 meses<sup>17,18</sup> apesar de a vasta maioria destes bebês nascidos

há mais tempo com diabetes apresentarem DM1. As razões para considerarmos o teste genético em bebês diagnosticados entre os 6 e os 12 meses incluem: teste negativo aos autoanticorpos, aspetos extrapancreáticos como anomalias gastrointestinais ou defeitos congénitos, história familiar invulgar, ou mesmo o desenvolvimento de múltiplas doenças autoimunes numa idade precoce.

- Aproximadamente metade irá requerer tratamento ao longo da vida para controle da hiperglicemia, e são denominados NDMP.
- Nos restantes casos, conhecidos como diabetes neonatal transitória (NDMT) a diabetes entrará em remissão dentro de algumas semanas ou meses, apesar de poder ocorrer uma recaída mais tarde ao longo da vida.
- A NDMP e a NDMT apresentam-se mais frequentemente isoladas, ou são o primeiro aspeto a ser notado.
- Alguns bebês com diabetes apresentam uma variedade de aspetos clínicos extrapancreáticos associados que podem apontar para um gene particular; no entanto, devido ao facto de estes aspetos nem sempre serem aparentes inicialmente, nem sempre irão ajudar a orientar os testes genéticos e, pelo contrário, os testes abrangentes precoces irão frequentemente permitir que os resultados dos testes genéticos precedam o reconhecimento de outros aspetos (Tabela 1).

Muitos bebês com NDM nasceram pequenos para a sua idade gestacional, o que reflete uma deficiência de secreção de insulina pré-natal, uma vez que a insulina exerce potentes efeitos promotores do crescimento durante o desenvolvimento intra-uterino.<sup>19</sup>

### 9.2 Diabetes neonatal transitória devida a anomalias de imprinting do cromossoma 6q24

- A base genética da NDMT está praticamente descoberta: aproximadamente dois terços dos casos são causados por anomalias numa região de imprint no cromossoma 6q24.<sup>20,21</sup>
- As mutações de ativação em qualquer dos genes que codificam as duas subunidades do canal de potássio sensível ao ATP ( $K_{ATP}$ ) da membrana da célula beta (KCNJ11 ou ABCC8) causam a maioria dos restantes casos (KATP-NDM).<sup>22</sup>
- Uma minoria de casos de NDMT é causada por mutações em outros genes, incluindo o HNF1B<sup>23</sup> e o INS<sup>24</sup>.

Anomalias no locus do 6q24, abrangendo dois genes candidatos, o *PLAGL1* e o *HYMAI*, são a única causa mais comum de NDM e resultam sempre em NDMT.<sup>25</sup> Em circunstâncias normais, esta região tem *imprint* materno de modo que apenas o alelo herdado do pai é expresso. A NDMT está por último associada a uma expressão excessiva dos genes de imprint.<sup>26</sup> Até à data, foram identificados três diferentes mecanismos moleculares: 1) uma dissomia uniparental por via paterna do cromossoma 6 (UPD6) completa ou parcial; isto representa 50% dos casos esporádicos de NDMT, 2) uma duplicação desequilibrada por via paterna do 6q24 (encontrada na maioria dos casos familiares), e 3) uma hipometilação do alelo materno (encontrada em casos esporádicos).<sup>27</sup> Os defeitos de metilação podem resultar de uma variante de *imprint* isolada que afetou apenas

o locus 6q24, ou que pode surgir no contexto de uma síndrome de hipometilação generalizada causada por múltiplas alterações de *imprinting* ao longo do genoma, isto é, uma perturbação de *imprinting* em múltiplos locus (MLID) juntamente com outros aspetos clínicos, incluindo defeitos cardíacos congénitos e malformações cerebrais.<sup>28</sup> Alguns casos de NDMT secundária a múltiplos defeitos de metilação são causados por mutações com ação recessiva no ZFP57, um gene do cromossoma 6p envolvido na regulação da metilação do ADN.<sup>29</sup>

Os recém-nascidos com diabetes causada por anomalias do 6q24 nascem com um atraso grave no desenvolvimento intrauterino (IUGR) e um terço destes apresenta macroglossia; mais raramente, apresenta-se uma hérnia umbilical. Desenvolvem muito cedo hiperglicemia grave, mas não cetótica, normalmente durante a primeira semana de vida.<sup>27,30</sup>

- Apesar da gravidade da apresentação inicial, a dose de insulina pode ser descontinuada rapidamente de modo que a maioria das crianças não requer qualquer tratamento na idade que medeia entre as 12 e as 14 semanas e a taxa de remissão situa-se perto dos 100%.<sup>31</sup>
- Dado que a maioria dos casos exibem algum grau de funcionamento endógeno das células beta, a terapêutica insulínica nem sempre é necessária, e estes bebês podem responder às SU orais ou outros medicamentos usados para a DM2.<sup>31-34</sup>
- Em alguns, foi observada uma transição para a remissão sem necessidade de terapêutica insulínica ou tratamento inicial com SU.<sup>34</sup>
- Alguns casos com NDMT apresentaram uma resposta positiva às SU.<sup>34,35</sup>
- Uma baixa proporção de bebês e crianças afetadas irão exibir hipoglicemia clinicamente significativa após a remissão que, em alguns casos, requer tratamento a longo prazo.<sup>36,37</sup> Durante a remissão, pode ocorrer hiperglicemia transitória durante doenças intercorrentes.<sup>38</sup>
- Ao longo do tempo, observa-se uma recaída da diabetes em pelo menos 50 a 60% destes jovens; num grande grupo, acompanhado até aos 18 anos de idade, ocorreu recaída em 85% dos jovens.<sup>39</sup> A recaída ocorre normalmente na altura da puberdade, apesar de terem sido reportadas recorrências logo aos 4 anos de idade.

Portanto, os pais de crianças com NDMT devem interiorizar o risco elevado de uma futura recaída da diabetes dos seus filhos e poderá ser benéfico para estas crianças serem submetidas a um teste anual de HbA1c. A recaída tem o aspeto clínico de uma DM2 precoce e é caracterizada por uma perda da secreção insulínica de primeira fase.<sup>34</sup> O acompanhamento metabólico e sócioeducacional a longo prazo demonstrou que estas pessoas apresentam menor sucesso escolar, e as que apresentavam diabetes têm menor capacidade de secreção insulínica.<sup>40</sup>

As fases descritas acima não se apresentam uniformemente em todas as crianças afetadas. É interessante notar que, alguns familiares portadores desenvolvem DM2 ou diabetes gestacional na idade adulta sem qualquer evidência de terem tido NDM, tal como acontece numa pequena fração de pessoas com diabetes precoce, não obesa, não autoimune sem história de NDM. Isto sugere uma variabilidade

significativa do fenótipo, possivelmente relacionada com outros fatores genéticos ou epigenéticos que podem influenciar a expressão clínica de alterações do cromossoma 6q24.<sup>20,31</sup>

O papel do aconselhamento genético depende do mecanismo molecular subjacente. Uma dissomia uniparental do cromossoma 6 é geralmente esporádica e, portanto, o risco de recorrência em irmãos e em descendentes é baixo. Quando é encontrada uma duplicação paterna da região 6q24, os recém-nascidos do sexo masculino afetados têm 50% de hipótese de em adultos virem a transmitir a mutação e a doença aos seus filhos. Ao contrário, os recém-nascidos do sexo feminino afetados irão em adultos passar a duplicação, mas os seus filhos não irão desenvolver a doença. Neste caso, pode ocorrer NDMT na próxima geração, uma vez que os seus filhos assintomáticos passarão adiante o defeito molecular aos seus próprios filhos. Alguns defeitos de metilação (isto é, mutações no ZFP57) apresentam uma hereditariedade recessiva autossômica e, portanto, o risco de recorrência é de 25% para os irmãos e quase negligenciável para os descendentes de um indivíduo afetado.

### 9.3 Diabetes neonatal permanente devida a mutações nos genes do canal de $K_{ATP}$ (KATP-NDM)

A KATP-NDM é a causa mais comum de NDMP<sup>41-45</sup> e a segunda causa mais comum de NDMT.<sup>22</sup> A prevalência de KATP-NDM num grupo específico depende do grau de consanguinidade. Nas populações não consanguíneas, a causa mais comum conhecida de NDMP são as anomalias no canal de  $K_{ATP}$  ou no gene *INS*.<sup>9,46</sup> Se os pais forem da mesma família, as etiologias mais comuns são a síndrome de Wolcott-Rallison ou mutações homozigóticas no gene *GCK*.<sup>47</sup> As causas de até 20% dos casos de NDMP continuam a ser desconhecidas.

- Os canais de  $K_{ATP}$  são complexos heterooctaméricos formados por quatro subunidades de Kir6.2 formadoras de poros e quatro subunidades reguladoras SUR1, codificadas pelos genes *KCNJ11* e *ABCC8*, respetivamente.<sup>48</sup> Regulam a secreção de insulina ligando o estado metabólico intracelular à atividade elétrica da membrana da célula beta. Qualquer aumento na atividade metabólica intracelular induz uma subida na taxa de ATP/ADP dentro das células beta pancreáticas. A taxa ATP/ADP elevada fecha os canais de  $K_{ATP}$  e desencadeia uma despolarização da membrana celular, que por último despoleta a secreção de insulina.<sup>49</sup>
- As mutações de ativação no *KCNJ11* ou no *ABCC8* previnem o encerramento do canal de  $K_{ATP}$  reduzindo, portanto, a secreção de insulina em resposta à hiperglicemia, resultando em diabetes<sup>42,41,43,45</sup> (Figura 1). Também foi reportada uma mutação não fundamentada de perda de função no *ABCC8*, que resultou num ganho da função do canal.<sup>50</sup>

Aproximadamente 90% das pessoas com mutações no *KCNJ11* têm NDMP, ao mesmo tempo que ~10% desenvolvem NDMT, enquanto as mutações no *ABCC8* causam mais frequentemente (~66%) NDMT.<sup>42,51</sup> Não existem diferenças significativas na gravidade do IUGR ou na idade do diagnóstico de diabetes entre os dois subtipos de NDM.<sup>22</sup> As mutações do canal de  $K_{ATP}$  tipicamente apresentam um IUGR mais ligeiro e são diagnosticadas ligeiramente mais tarde do que nos bebês com anomalias no 6q24, o que indica uma deficiência insulínica menos



grave durante os últimos meses de desenvolvimento intrauterino e na altura do nascimento. Na KATP-NDMT, a remissão da diabetes é observada normalmente mais tarde e as recaídas são observadas mais cedo do que na 6q24-NDMT.<sup>22</sup> Os níveis baixos ou indetectáveis de peptídeo-C e a frequente apresentação da KATP-NDM com cetoacidose diabética são sugestivos de insulino-dependência.<sup>52</sup>

Adicionalmente à diabetes, cerca de 20% das crianças afetadas com mutações no *KCNJ11* apresentam aspetos neurológicos associados,<sup>41,53,54</sup> relacionadas com a expressão dos canais de  $K_{ATP}$  nos neurónios e células musculares.<sup>49,55</sup> As mutações mais gravemente prejudiciais encontram-se também associadas a um marcado atraso no desenvolvimento e epilepsia precoce, conhecidos como síndrome de DEND (atraso no desenvolvimento, epilepsia e NDM). É mais comum uma síndrome de DEND intermédia caracterizada por NDM e um atraso menos grave no desenvolvimento sem epilepsia. Estudos recentes que levaram a cabo testes detalhados revelaram que ocorreram anomalias ligeiras no neuro-desenvolvimento mesmo nos indivíduos com mutações mais ligeiras que anteriormente se pensava causarem apenas diabetes isolada. Em alguns estudos com que usaram controles entre irmãos, foram encontradas incapacidades ligeiras, mas significativas em vários domínios, incluindo no QI, avaliações de desempenho académico e função executiva. Muitas destas crianças cumpriram os critérios de diagnóstico de perturbações do desenvolvimento da coordenação (particularmente dispraxia visual-espacial), perturbação de hiperatividade e défice de atenção, ansiedade ou autismo, e/ou apresentaram dificuldades comportamentais ou do sono.<sup>39,56-58</sup>

- Aproximadamente 90% das crianças com mutações de ativação nos genes do canal de  $K_{ATP}$  podem ser mudadas de insulina para comprimidos de SU sem indicação aprovada.<sup>59-61</sup> Uma suspensão de glibenclamida demonstrou ser segura e eficaz em indivíduos com NDM,<sup>62</sup> e recebeu autorização para ser usada na União Europeia.<sup>63</sup>
- O tratamento com SU melhorou dramaticamente a gestão glicémica, que parece manter-se a longo prazo, com apenas uma hipoglicemia ligeira mínima.<sup>64,65</sup>
- As doses de glibenclamida requeridas quando calculadas com base no peso corporal são superiores à dose usada em adultos com DM2, que tipicamente necessitam de cerca de 0,5 mg/kg/dia, apesar de ocasionalmente terem sido reportadas doses até aos 2,3 mg/kg/dia.<sup>66-68</sup> A dose requerida depende principalmente da idade em que a pessoa inicia as SU, bem como da mutação específica.<sup>69,70</sup>
- Muitas pessoas têm conseguido reduzir progressivamente a dose após a transição ao mesmo tempo que têm mantido uma excelente gestão glicémica.<sup>71,72</sup> Os únicos efeitos secundários reportados até à data são diarreia transitória e manchas na dentição.<sup>73,74</sup> Recentemente, foi reportado que a doença celíaca pode causar uma falha secundária das SU, não explicada pela falta de adesão à terapêutica.<sup>75</sup>
- A secreção de insulina em crianças com diabetes tratadas com doses adequadas de SU parece ser desencadeada principalmente pela ingestão de alimentos através de vias não dependentes do  $K_{ATP}$ . Refeições compostas na sua totalidade por hidratos de carbono ou apenas por proteína/gordura resultaram em respostas

insulínicas semelhantes, sublinhando a importância da ingestão de hidratos de carbono com a maioria das refeições, de modo a evitar hipoglicemia pós-prandial.<sup>76</sup>

- Alguns estudos demonstraram que as SU podem penetrar a barreira hematoencefálica, mas a manutenção dos níveis de líquido cefalorraquidiano pode limitar os benefícios das SU nos resultados sobre o desenvolvimento neurológico, e pode ser considerada a utilização de outros agentes medicamentosos.<sup>77-79</sup>
- Apesar de as SU parecerem melhorar parcialmente alguns dos sintomas neurológicos, o grau de melhoria também depende provavelmente da precocidade com que o tratamento é iniciado.<sup>80-83</sup>
- Os aspetos neurológicos foram reportados menos frequentemente em pessoas com mutações do *ABCC8*, que têm NDMT com maior frequência.<sup>42,43</sup> No entanto, as pessoas com NDMP devido a mutações no *ABCC8* apresentaram um nível de dificuldades semelhante ao das pessoas com NDMP devido a mutações no *KCNJ11*.<sup>84</sup>
- A proteína SUR-1 codificada no *ABCC8* é crucial para a função da retina e as SU (glibenclamida) conferem uma neuroproteção direta da retina através de mecanismos mediados pela SUR-1.<sup>85,86</sup>
- Um estudo recente utilizou iPSCs derivadas de doentes para gerar organóides cerebrais e encontrou grandes malformações no desenvolvimento inicial da rede neuronal cortical nas pessoas com mutações no V59M comparativamente ao grupo de controlo, que podiam ser parcialmente resgatados pela SU tolbutamida.<sup>87</sup>

As mutações de ativação do *KCNJ11* que causam NDM são sempre heterozigóticas. Uma vez que cerca de 90% destas mutações ocorrem de novo, normalmente não existe história familiar de NDM<sup>88</sup> mas os casos familiares apresentam um padrão hereditário autossómico dominante. O risco de recorrência para os descendentes de uma pessoa afetada é de 50%. Isto também é verdadeiro para a maioria das pessoas com mutações de ativação no *ABCC8*. No entanto, algumas pessoas são homozigóticas ou heterozigóticas compostas para duas mutações diferentes e a NDM é herdada de modo recessivo.<sup>43</sup> Neste caso, o risco de NDM para futuros irmãos é de 25%, mas quase não existente para a descendência da pessoa afetada, a não ser que o outro progenitor também seja portador da mesma mutação. Foi reportado mosaïcismo gonadal (mutações presentes nas gónadas, mas não detetáveis no sangue) em várias famílias<sup>88</sup> pelo que os pais não afetados de uma criança com uma mutação aparentemente de novo devem ser avisados de que o risco de recorrência nos irmãos é baixo mas não negligenciável.

### 9.3.1 Diabetes neonatal devido a mutações no gene *INS*

As mutações no gene da pró-insulina (*INS*) constituem a segunda causa mais comum de NDMP depois das mutações no canal de  $K_{ATP}$ .<sup>46,89-92</sup> Os indivíduos com diabetes devido a mutações no *INS* não apresentam aspetos extrapancreáticos e são insulino-dependentes.<sup>89,91,93</sup> As mutações heterozigóticas dominantes são as mais comuns e normalmente resultam numa molécula pró-insulínica mal desdobrada que fica aprisionada e se acumula em compartimentos subcelulares, conduzindo ao estresse do retículo endoplasmático e à apoptose das células beta.<sup>93-95</sup> As mutações recessivas bi-alélicas (homozigóticas ou

heterozigóticas compostas) conduzem a uma perda ou inativação da pró-insulina.<sup>24</sup> Estas mutações não causam uma progressão lenta da destruição das células beta mas resultam numa falta de biossíntese da insulina antes e após o nascimento, o que explica pesos muito mais baixos à nascença e um aparecimento mais precoce da diabetes nas crianças afetadas. Uma vez que a doença é herdada de modo recessivo, vai haver um risco de recorrência de 25% em irmãos sempre que cada um dos progenitores tenha sido confirmado como sendo portador de uma variante causal do *INS*.

A gravidade do IUGR em crianças com mutações heterozigóticas do *INS* é semelhante à das que apresentam mutações do canal de  $K_{ATP}$ , mas aparecem em idades um pouco mais avançadas.

- Apesar de a diabetes continuar a ser diagnosticada com mais frequência antes dos 6 meses de idade, ela também pode ocorrer até um ano de idade ou mesmo mais tarde; portanto, os testes genéticos devem ser considerados em crianças com diabetes com autoanticorpos negativos que apareça em idades mais precoces,<sup>91,93,96,97</sup> bem como nas que apresentam um fenótipo semelhante ao MODY.
- A maioria das mutações heterozigóticas do *INS* são mutações esporádicas de novo, mas cerca de 20% dos probandos tem uma história familiar de NDM autossômica dominante.<sup>91</sup>

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

Esta síndrome autossômica recessiva rara é a causa mais comum de NDMP em populações com elevada consanguinidade e é caracterizada por diabetes mellitus precoce, displasia espondiloepifisária e disfunção hepática e/ou renal recorrente.<sup>98,99</sup> A WRS é causada por mutações bialélicas no gene *EIF2AK3* (fator alfa 2-quinase 3 de iniciação da tradução eucariótica) que codifica uma proteína envolvida na regulação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático (RE). O desenvolvimento pancreático é bastante normal na ausência da

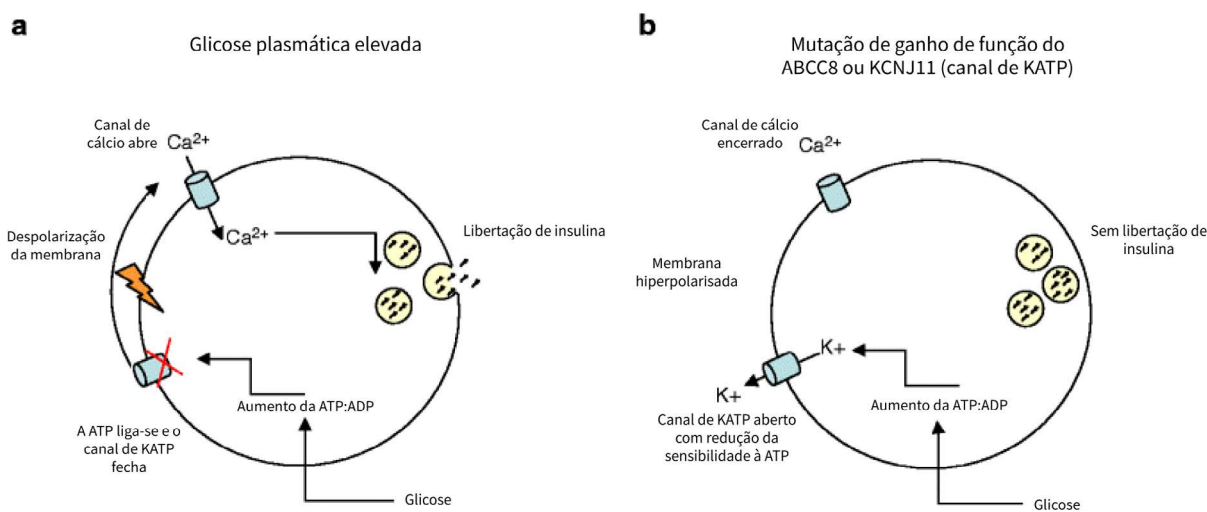
proteína funcional, mas proteínas mal desdobradas acumulam-se no retículo endoplasmático após o nascimento e eventualmente induzem a apoptose das células beta. Apesar de a diabetes se manifestar normalmente durante a infância, ela pode não aparecer até aos 3 ou 4 anos de idade. A diabetes pode ser a primeira manifestação clínica da síndrome e, portanto, este diagnóstico deve ser considerado mesmo em crianças com NDMP isolada, especialmente se tiverem nascido de pais consanguíneos ou de uma população com elevada consanguinidade.<sup>100,101</sup> Uma vez que a doença é herdada de modo recessivo, existe um risco de recorrência de 25% nos irmãos. A falência hepática fulminante constitui a principal causa de morte em pessoas com WRS e atualmente não existe nenhum agente farmacológico para reverter esta anomalia<sup>102</sup>; no entanto, reportes recentes indicam que o transplante hepático (com ou sem pâncreas) pode salvar a vida e melhorar os resultados de indivíduos com esta síndrome.<sup>102-105</sup>

### 9.3.3 Diabetes neonatal devido a mutações no gene GCK

A enzima glicocinase é considerada o sensor de glicose das células beta, uma vez que catalisa o passo limitador da taxa de fosforilação da glicose e permite portanto à células beta responder de modo apropriado ao grau de glicemia.<sup>106</sup>

- Uma deficiência completa de glicocinase secundária a mutações nos dois alelos, homozigóticos ou heterozigóticos compostos, impede as células beta de segregarem insulina em resposta à hiperglicemia.<sup>107,108</sup>
- Os recém-nascidos com IUGR grave são normalmente diagnosticados com diabetes durante os primeiros dias de vida e requerem terapêutica com insulina exógena. Além da diabetes, não apresentam quaisquer aspetos extra-pancreáticos relevantes.<sup>107-114</sup>

O *GCK* é responsável por não mais de 2 a 3% dos casos de NDMP em geral,<sup>47</sup> mas apresenta uma prevalência aumentada em regiões com



**Figura 1.** Secreção de insulina pela célula beta pancreática **(a)** numa célula normal em ambiente de glicose plasmática elevada e **(b)** numa célula com mutação do canal de  $K_{ATP}$  – adaptado de <sup>264</sup>.

**(a)** A glicose entra na célula e é metabolizada, causando um aumento da ATP, o encerramento do canal de  $K_{ATP}$  é induzido através da ligação à ATP, a membrana é despolarizada, e a entrada de cálcio é despoletada resultando na liberação de insulina das suas vesículas de armazenamento. **(b)** A mutação de ganho da função no canal de  $K_{ATP}$  resulta na incapacidade da ATP em se ligar ao canal, fazendo com que o canal se mantenha aberto, a membrana fica hiperpolarizada e a insulina não é libertada.

grau elevado de consanguinidade.<sup>115</sup> Este tipo de NDMP é herdada de modo recessivo pelo que o risco de recorrência para futuros irmãos é de 25%. Este diagnóstico deve ser fortemente considerado nos probandos nascidos de progenitores com hiperglicemia ligeira assintomática; portanto, é frequentemente recomendada a determinação da glicose sanguínea em jejum nos pais de qualquer criança com NDM, mesmo quando não há consanguinidade conhecida ou história familiar de diabetes.

Poucos estudos avaliaram o risco de complicações microvasculares na NDM, mas um estudo demonstrou que os indivíduos com KATP/NDMP ou anomalias no gene da insulina (*INS*) não parecem atreitos a complicações graves nos olhos, mesmo após uma duração mediana da diabetes de 24 anos.<sup>116</sup>

## 10. SÍNDROME DE X FRÁGIL E OUTRAS CAUSAS MONOGÊNICAS DE DIABETES AUTOIMUNE

- Sabe-se agora que mutações em pelo menos nove genes diferentes causam síndromes autoimunes que podem incluir diabetes neonatal e diabetes infantil associadas aos autoanticorpos contra os ilhéus: *AIRE*, *CTLA4*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ITCH*, *LRBA*, *STAT1*, *STAT3* e *STAT5B*.
- Estas doenças monogênicas que causam diabetes autoimune partilham características básicas com a DM1 pediátrica<sup>15,117-119</sup> e contribuem para os já mencionados casos raros de DM1 nos primeiros meses de vida.
- Raramente, alguns casos de diabetes com início durante os primeiros 6 meses de vida têm uma base autoimune; atualmente, aceita-se que mutações num conjunto de genes relacionados com a função imune (tais como o *FOXP3*, o *STAT3* ou o *LRBA*) são pelo menos tão prováveis como a DM1.

As mutações do gene *FOXP3* são responsáveis pela síndrome de X frágil (IPEX), uma síndrome de desregulação imunitária, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao cromossoma X.<sup>120,121</sup> A síndrome de X frágil é clinicamente heterogênea apresentando-se desde as formas graves intrauterinas até aos fenótipos moderados, como tem sido recentemente descrito em diferentes grupos.<sup>118,122,123</sup> Entre os bebês do sexo masculino que apresentam diarreia, eczema, diabetes autoimune, deficiência imune e/ou infeção com risco de vida, devem ser consideradas as mutações no gene *FOXP3*.<sup>124,125</sup> Tratamento com agentes imunossuppressores (sirolimus ou esteroides).<sup>124,125</sup> Alternativamente, é recomendado o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (Alo-SCT) com condicionamento de intensidade reduzida.<sup>126</sup> A sobrevivência é semelhante para os dois tratamentos imunossuppressores e o Alo-SCT, mas foram reportadas taxas mais elevadas de sobrevida livre de doença e melhoria da qualidade de vida com o Alo-SCT.<sup>127</sup>

Além do “X frágil clássico” com mutações no *FOXP3*, existe um grupo com um fenótipo “semelhante ao X frágil” que apresenta anomalias em outros genes. Exemplos disto incluem indivíduos com mutações heterozigóticas no *CTLA4* que causam síndrome

linfoproliferativa autoimune, que pode incluir diabetes autoimune, enteropatia, citopenias e tireoidite<sup>128</sup>; os indivíduos com mutações recessivas no gene da ubiquitina ligase (*ITCH*) apresentam doença autoimune multissistêmica e dismorfismo facial<sup>129</sup>; indivíduos com mutações bi-alélicas no *IL2RA* (subunidade alfa do recetor de interleucina-2) resultam em síndrome de imunodeficiência 41, com linfoproliferação, outras autoimunidades e diabetes autoimune<sup>130,131</sup>, bem como indivíduos com mutações herdadas de modo recessivo no *LRBA* reportadas como uma causa de imunodeficiência 8 com enteropatia autoimune, DM1, hipotireoidismo autoimune e anemia hemolítica autoimune.<sup>119</sup>

As proteínas codificadas pelos genes *STAT3*, *STAT1* e *STAT5B* são fatores de transcrição envolvidos na resposta celular às citocinas e fatores de crescimento. As mutações de ativação no *STAT3* causam doença autoimune múltipla com enteropatia, doenças hematológicas autoimunes, citopenia autoimune e diabetes autoimune que frequentemente aparece no período neonatal.<sup>117,132</sup> As pessoas com mutações de ganho da função no *STAT1* apresentam infeções fúngicas crónicas, incluindo infeções do trato respiratório, com um subgrupo de pessoas a desenvolverem autoimunidade grave em órgãos específicos, incluindo DM1.<sup>133</sup> Por outro lado, a perda de mutações funcionais no *STAT5B* está associada a doenças caracterizadas por manifestações alérgicas ou autoimunes.

A perda de mutações funcionais no gene *AIRE* causa síndrome autoimune poliendócrino de tipo 1 (APS1), caracterizada por candidíase mucocutânea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal autoimune. Adicionalmente, 13% dos indivíduos apresentam diabetes aos 30 anos de idade.<sup>129</sup>

## 11. OUTRAS CAUSAS DE DIABETES NEONATAL

Encontram-se descritos mais de 30 subtipos genéticos de NDM. Os aspetos clínicos observados nas causas mais comuns de diabetes neonatal e diabetes infantil são apresentados na Tabela 1. A imagiologia do pâncreas é pouco fiável nos recém-nascidos pelo que é melhor usar os testes funcionais da função exócrina pancreática (elastase fecal e gordura nas fezes) para a avaliação da presença de aplasia pancreática.<sup>134,135</sup> Além da KATP-NDM e algumas pessoas com mutações no *SLC19A2* causadoras da síndrome da anemia megaloblástica sensível à tiamina (TRMA),<sup>136</sup> todas as outras causas precisam de ser tratadas com insulina subcutânea. As crianças com aplasia/hipoplasia pancreática também irão necessitar de suplementos pancreáticos exócrinos.

### 11.1 Nos bebês com idade inferior a 6 meses os testes genéticos devem ser levados a cabo logo que a diabetes é diagnosticada

- Todos os bebês diagnosticados com diabetes nos primeiros 6 meses de vida devem ser submetidos de imediato a testes de genética molecular para definir o seu subtipo de NDM monogênica, uma vez que a DM1 é extremamente rara neste subgrupo.
- Os testes genéticos irão permitir o diagnóstico de um tipo específico de diabetes monogênica em mais de 80% das crianças nas quais a diabetes é diagnosticada antes dos 6 meses de idade.

Conforme discutido acima, isto irá influenciar o tratamento bem como a previsão dos aspectos clínicos.

- Já não será necessário esperar para ver se a diabetes desaparece ou que se desenvolvam outros aspectos, uma vez que os principais laboratórios irão oferecer testes completos a todos os subtipos de NDM, bem como testes muito rápidos aos subtipos que alteram o tratamento.

## 12. HIPERGLICEMIA LIGEIRA OU DIABETES FAMILIAR AUTOSSÔMICA DOMINANTE (MODY)

Foi descrita pela primeira vez, há muitos anos atrás, uma forma familiar de diabetes ligeira que aparece durante a adolescência ou no início da idade adulta.<sup>10,137</sup> Apesar de a diabetes aparecer em jovens, a doença tinha semelhanças clínicas com a diabetes não-insulinodependente no idoso, e este subtipo acabou de reconhecer de diabetes familiar tornou-se conhecido pelo acrónimo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*).<sup>138</sup> Uma vez que as pessoas com MODY passavam a doença aos seus descendentes de acordo com um padrão de hereditariedade autossômico dominante, suspeitou-se rapidamente de que poderia tratar-se de uma doença monogênica.<sup>139</sup> A MODY é, de longe, o tipo mais comum de diabetes monogênica. Todos os subtipos de MODY atualmente conhecidos são causados por mutações heterozigóticas de ação dominante em genes importantes para o desenvolvimento ou função das células beta. No entanto, ao longo dos últimos anos, foram identificadas várias formas de diabetes monogênica clinicamente e geneticamente diferentes da MODY.<sup>1</sup> Os indivíduos podem ser portadores de mutações dominantes que aparecem de novo; Nestes casos está em falta uma história familiar que sugira uma doença monogênica.<sup>41,90,140</sup> Estes factos, juntamente com uma falta de conhecimento generalizada, dificultam o diagnóstico clínico pelo que a maioria das crianças com diabetes monogênica geneticamente comprovada foram inicialmente mal diagnosticadas como tendo DM1<sup>141,142</sup> ou DM2.<sup>143,144</sup> Apesar de a diabetes monogênica ser incomum, ela representa cerca de 2,5 a 6% dos casos de diabetes pediátrica.<sup>145-150</sup>

- As síndromes MODY são formas de diabetes monogênica caracterizadas por uma secreção de insulina insuficiente, com falhas mínimas ou inexistentes na ação da insulina.<sup>151</sup>
- Na sua maioria causam diabetes isolada e, portanto, podem ser erradamente diagnosticadas como DM1 ou T2D familiar.<sup>143,152</sup>
- Os critérios clássicos para a MODY incluem uma história familiar de diabetes; no entanto, têm sido reportadas mutações esporádicas de novo em vários genes causadores da doença.<sup>153</sup>
- Os diferentes subtipos genéticos de MODY diferem na idade de início, no padrão de hiperglicemia e na resposta ao tratamento.
- Três genes são responsáveis pela maioria dos casos de MODY (*GCK*, *HNF1A* e *HNF4A*) e serão descritos com algum detalhe abaixo.
- A maioria dos subtipos de MODY apresenta um fenótipo de diabetes isolada ou hiperglicemia em jejum ligeira estável, mas alguns genes MODY apresentam aspectos adicionais, tais

como cistos renais (ver *HNF1B* abaixo) ou disfunção exócrina pancreática.<sup>154</sup>

Foram reportados pelo menos 14 genes diferentes que causam diabetes com um fenótipo semelhante ao MODY (Tabela 2), e alguns perfis irão incluir todos estes genes ou, possivelmente, muitos outros genes associados a causas recessivas demasiado raras. É razoável considerar a inclusão de causas sindrômicas, tais como a diabetes mitocondrial, uma vez que a diabetes pode frequentemente ser o primeiro aspeto presente e um diagnóstico molecular pode assim guiar a monitorização e o tratamento de outros aspectos associados. Na era moderna de testagem abrangente levada a cabo por muitos laboratórios diferentes, deve haver cuidado ao interpretar os resultados dos testes, uma vez que é frequente haver muito pouca informação disponível para suportar a causalidade das variantes raras nos subtipos pouco comuns.

## 13. HIPERGLICEMIA EM JEJUM LIGEIRA DEVIDO A MUTAÇÕES NO GENE DA GLICOCINASE (MODY-GCK, MODY2)

- A *MODY-GCK* é o subtipo mais comum de diabetes monogênica na clínica de diabetes pediátrica e o seu fenótipo clínico é espantosamente homogêneo entre as pessoas afetadas.
- Ao contrário dos outros subtipos de diabetes monogênica, as pessoas com *MODY-GCK* regulam a secreção de insulina de modo adequado, mas em redor de um ponto de referência ligeiramente superior ao das outras pessoas. Como resultado, apresentam uma hiperglicemia ligeira não-progressiva desde a nascença.<sup>155</sup>
- A HbA1c é ligeiramente elevada, mas situa-se normalmente abaixo dos 7,5% (59 mmol/mol).<sup>156</sup>
- Apesar da hiperglicemia em jejum ligeira, nota-se normalmente um pequeno incremento na glicose sanguínea durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (<60 mg/dl ou <3,5 mmol/l)<sup>157</sup> apesar de isto não dever ser considerado um critério absoluto devido à variabilidade do TOTG.
- Uma vez que o grau de hiperglicemia não é suficientemente elevado para causar sintomas osmóticos, a maioria dos casos são normalmente diagnosticados incidentalmente, quando a glicose sanguínea é determinada por outra razão.
- A descoberta incidental de hiperglicemia ligeira (5,5-8 mmol/l ou 100-145 mg/dl) em crianças e adolescentes que, de outro modo, seriam assintomáticas levanta a possibilidade de que subsequentemente possam vir a desenvolver DM1 ou DM2. Na ausência de autoimunidade contra os ilhéus concomitante, o risco de DM1 futura é mínimo,<sup>158</sup> e uma proporção significativa apresentará uma mutação heterozigótica no *GCK*.<sup>159</sup> Nas crianças e adolescentes na peri-puberdade com um diagnóstico de DM2, a ausência de obesidade ou outros sinais de RI devem chamar a atenção para o diagnóstico de MODY.
- Uma vez que a glicose sanguínea não se deteriora de modo significativo ao longo do tempo, este subtipo de diabetes monogênica raramente é associado às complicações crónicas

microvasculares ou macrovasculares da diabetes,<sup>160,161</sup> e os indivíduos afetados normalmente não requerem qualquer tratamento,<sup>162</sup> exceto no contexto da gravidez em que uma mãe afetada tenha um feto não afetado e haja evidência de crescimento acelerado in utero.<sup>163</sup>

- Quando estão presentes aspectos clínicos de hiperglicemia em jejum ligeira estável assintomática, de longa duração, é apropriado efetuar um teste específico ao *GCK*.

Muito frequentemente, o progenitor afetado continua por diagnosticar ou com um diagnóstico errado de DM2 precoce. A determinação das concentrações de glicose em jejum em pais aparentemente não afetados é importante quando estamos a considerar um diagnóstico de uma mutação no *GCK*. A *MODY-GCK* pode ser diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez; representa aproximadamente 2 a 6% dos casos de diabetes gestacional e pode ser diferenciada da diabetes gestacional com base nos aspectos clínicos e na concentração de glicose em jejum.<sup>164,165</sup>

De notar que, a presença de uma mutação no *GCK* não protege contra o desenvolvimento concorrente de DM2 poligénica mais tarde, ao longo da vida, o que ocorre com uma prevalência semelhante à da população em geral.<sup>166</sup> A *PNDM-GCK* pode manifestar-se nas famílias com *MODY-GCK*, especialmente em contexto de consanguinidade.

## 14. DIABETES FAMILIAR DEVIDO A *MODY-HNF1A (MODY3)* E *MODY-HNF4A (MODY1)*

- A possibilidade de diabetes monogénica deve ser considerada sempre que um progenitor de uma criança com diabetes também tem diabetes, mesmo que se pense que têm DM1 ou DM2.
- A intolerância à glicose associada à *MODY-HNF1A* e à *MODY-HNF4A* torna-se normalmente evidente durante a adolescência ou no início da idade adulta. Nos estádios iniciais da doença, a concentração de glicose sanguínea em jejum pode ser normal, mas pode haver um grande incremento na glicose sanguínea (>80 mg/dl ou 5 mmol/l) após as refeições ou em 2 horas durante um TOTG.<sup>157</sup>
- Ao longo do tempo, a hiperglicemia em jejum e os sintomas osmóticos (poliúria, polidipsia) aparecem, mas raramente evoluem para cetose uma vez que persiste alguma secreção de insulina residual durante muitos anos.
- As complicações crónicas da diabetes são frequentes, e o seu desenvolvimento relaciona-se com o grau de gestão glicémica.<sup>167</sup>
- A *MODY-HNF1A* é a forma mais comum de diabetes monogénica que resulta em diabetes sintomática familiar, sendo as mutações heterozigóticas do *HNF1A* cerca de 10 vezes mais frequentes do que as mutações heterozigóticas do *HNF4A*.<sup>168</sup> Assim, a *MODY-HNF1A* é a primeira possibilidade de diagnóstico a ser considerada em famílias com diabetes sintomática autossômica dominante.
- As pessoas com *MODY-HNF1A* apresentam um efeito reduzido da incretina e respostas inadequadas do glucagon ao TOTG.<sup>169</sup>
- Apesar da associação das mutações no *HNF1A* às complicações microvasculares, dados recentes sugerem que o início atempado do tratamento com SU está associado a uma taxa de complicações

microvasculares inferior à da DM1.<sup>170</sup> As mutações do *HNF1A* também estão associadas a um aumento da frequência de doença cardiovascular e mortalidade.<sup>171</sup>

As mutações no *HNF1A* apresentam uma elevada penetrância, de modo que 63% dos portadores de mutações desenvolvem diabetes antes dos 25 anos de idade, 79% antes dos 35 anos e 96% antes dos 55 anos.<sup>1</sup> A idade de diagnóstico da diabetes é parcialmente determinada pela localização da mutação dentro do gene.<sup>172,173</sup> Pessoas com mutações que afetam os éxons terminais (8 a 10) são diagnosticadas, em média, 8 anos mais tarde do que as pessoas com mutações nos éxons 1 a 6. Por outro lado, a exposição à diabetes materna *in utero* (quando a mutação é herdada por via materna) adianta a idade de início de diabetes em cerca de 12 anos.<sup>157</sup> Na população pediátrica, a diabetes nos portadores de mutações no *HNF4A* tende a aparecer numa idade semelhante à das pessoas com mutações no *HNF1A*.<sup>147</sup>

Podem notar-se algumas características clínicas diferenciais entre pessoas com mutações no *HNF4A* e no *HNF1A*; no entanto, estas nem sempre ajudam na escolha dos genes a serem sequenciados e seria preferível testar todos os genes simultaneamente com NGS, sempre que possível.<sup>174</sup>

- As pessoas com mutações no *HNF1A* apresentam tipicamente um limite renal reduzido de reabsorção da glicose devido ao transporte tubular renal debilitado da glicose e podem apresentar glicosúria pós-prandial antes de desenvolverem uma hiperglicemia significativa.<sup>175</sup>
- Adicionalmente à diabetes, os portadores da mutação p.Arg76Trp (*R76W*) no *HNF4A* apresentam uma forma atípica de síndrome de Fanconi, incluindo hipercaleiúria e nefrocalcinose.<sup>176</sup>
- Cerca de 50% dos portadores de mutações no *HNF4A* são macrossômicos à nascença e 15% apresentam hipoglicemia hiperinsulinémica neonatal sensível ao diazóxido.<sup>177</sup> Neste caso, o hiperinsulinismo tipicamente entra em remissão durante a infância e os indivíduos desenvolvem diabetes a partir da adolescência.<sup>178,179</sup> Também foi reportada hipoglicemia hiperinsulinémica em portadores de mutações no *HNF1A*<sup>180</sup> mas isto é muito incomum.

As pessoas com diabetes *HNF1A* e diabetes *HNF4A* podem inicialmente ser tratadas com dieta, apesar de virem a apresentar uma hiperglicemia pós-prandial acentuada na presença de alimentos com elevado teor de hidratos de carbono.<sup>157</sup>

- A maioria irá necessitar de tratamento farmacológico, uma vez que apresentam uma deterioração progressiva na gestão glicémica. São extremamente sensíveis às SU,<sup>181</sup> que normalmente permitem uma melhor gestão glicémica do que a conseguida com insulina, especialmente em crianças e jovens adultos.<sup>182</sup>
- A dose inicial de SU deve ser baixa (um quarto da dose de início normal nos adultos) para evitar hipoglicemia. Desde que não haja problemas de hipoglicemia, podem ser mantidos em baixas doses de SU (p. ex., 20 a 40 mg de gliclazida diárias) durante décadas.<sup>183,184</sup>
- Se ocorrer hipoglicemia apesar da titulação da dose para uma SU de administração diária em uma ou duas tomas, pode ser considerado um medicamento de libertação prolongada ou um

agente farmacológico de ação rápida de administração durante as refeições, como a meglitinida.<sup>185</sup> Um ensaio clínico randomizado controlado, que comparou um agonista do receptor do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP1RA) com uma SU, permitiu observar uma glicose em jejum inferior nos indivíduos tratados com o GLP1RA.<sup>169</sup>

## 15. DIABETES ASSOCIADA A ASPETOS EXTRA-PANCREÁTICOS

Deve ser considerada uma doença monogênica em qualquer criança com diabetes associada a aspetos extrapancreáticos multi-sistêmicos,<sup>186</sup> ou na diabetes juvenil quando existe conhecimento ou suspeita de consanguinidade, mesmo quando os aspetos sindrômicos não são óbvios.<sup>187</sup> Estas síndromes podem causar NDM (Tabela 1) ou apresentarem-se mais tarde ao longo da vida (ver abaixo). O site *Online Mendelian Inheritance in Man* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) ou [www.omim.org](http://www.omim.org)) pode ajudar nos aspetos clínicos e para saber se o gene de uma síndrome particular foi definido e se o teste de genética molecular está disponível. O teste genético para algumas destas doenças está disponível numa base de investigação no site [www.euro-wabb.org](http://www.euro-wabb.org).<sup>188</sup> As síndromes mais comuns que normalmente se apresentam além da infância, encontram-se descritas abaixo com algum detalhe. Várias síndromes raras que incluem a diabetes, também podem ser testadas através de uma abordagem de perfil genético (para ver exemplos, consultar <https://www.diabetesgenes.org/>).

### 15.1 Síndrome de Wolfram, WFS (diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez) (DIDMOAD)

A combinação da diabetes e atrofia óptica progressiva antes dos 16 anos de idade constituem o diagnóstico desta síndrome autossômica recessiva.<sup>189</sup> A diabetes não-autoimune com necessidade de insulina, que se apresenta numa idade média de 6 anos, constitui normalmente a primeira manifestação da doença.<sup>190</sup> Outros aspetos reportados, incluindo surdez neurosensorial, diabetes insipidus central, disfunções do trato urinário e sintomas neurológicos que se desenvolvem mais tarde numa ordem variável mesmo dentro da mesma família.<sup>191-193</sup> Muitos indivíduos com WFS são inicialmente diagnosticados como tendo DM1, e a perda de visão subsequente, que ocorre aproximadamente 4 anos após o diagnóstico de diabetes, pode ser diagnosticada erradamente com retinopatia diabética.<sup>194,195</sup> As pessoas com WFS morrem numa idade média de 30 anos, principalmente devido a complicações neurodegenerativas. Pelo menos 90% destas pessoas são portadoras de mutações bialélicas no gene WFS1.<sup>196</sup> Este gene codifica o WFS1, que é uma proteína transmembranar do retículo endoplasmático (RE) importante para a regulação negativa do estresse do RE e a manutenção da homeostase do cálcio celular.<sup>197</sup> Estudos pré-clínicos conduzidos em modelos de células e animais sugerem que as estratégias terapêuticas direcionadas à homeostase do cálcio do RE podem ser benéficas. No entanto, um ensaio recente acerca da utilização de dantroleno de sódio em 19 sujeitos com WFS não apresentou uma melhoria significativa na função das células beta, da retina ou da função neurológica.<sup>198</sup>

Uma segunda variante da síndrome (WFS2) foi descrita em associação a mutações no gene CISD2.<sup>199</sup> Pessoas com esta variante rara não desenvolveram diabetes insipidus, mas apresentaram sintomas adicionais, incluindo diátese hemorrágica e úlcera péptica.

A atual gestão da WFS envolve o tratamento sintomático dos aspetos associados, sem agentes farmacológicos para curar ou atrasar a progressão da doença.

### 15.2 Síndrome RCAD (cistos renais e diabetes) (MODY-HNF1B ou MODY5)

Apesar de ter sido inicialmente descrito como um subtipo raro de diabetes familiar, torna-se agora claro que as pessoas com mutações heterozigóticas no HNF1B raramente apresentam diabetes isolada.<sup>200</sup> Pelo contrário, as perturbações no desenvolvimento renal (especialmente cistos renais e displasia renal) encontram-se presentes em quase todas as pessoas com mutações no HNF1B ou supressão de genes<sup>140</sup> e atingem principalmente as crianças, mesmo na ausência de diabetes.<sup>201-203</sup> Também podem ocorrer malformações do trato genital (particularmente anomalias uterinas), hiperuricemia e gota, bem como testes da função hepática com resultados anormais.<sup>200</sup> A diabetes desenvolve-se mais tarde, tipicamente durante a adolescência ou início da idade adulta<sup>204,205</sup> apesar de ter sido reportada NDMT em alguns casos.<sup>23,204</sup> Além da deficiência de insulina relacionada com hipoplasia pancreática,<sup>206</sup> as pessoas afetadas também apresentam algum grau de RI hepática,<sup>207</sup> que explica o motivo pelo qual não respondem adequadamente ao tratamento com SU e necessitam de terapêutica precoce com insulina.<sup>1</sup> Além disso, os portadores de mutações apresentam uma função pancreática exócrina diminuída com redução da elastase fecal; isto envolve tanto as células ductais como as células acinares.<sup>208</sup> Portanto, o fenótipo da RCAD é altamente variável mesmo no seio de famílias que partilham a mesma mutação do HNF1B e, portanto, este diagnóstico deve ser considerado não só na clínica da diabetes, mas também em outras clínicas (nefrologia, urologia, ginecologia, etc.). Nas pessoas com diabetes em que tenham sido encontrados cistos renais, está indicado o exame imagiológico do pâncreas, uma vez que a ausência do corpo e/ou cauda pancreática é altamente indicativa de MODY-HNF1B.<sup>209</sup> A elastase fecal também deve ser medida, uma vez que apresenta sempre anomalias nas pessoas com MODY-HNF1B.<sup>208</sup> É importante notar que não é essencial ter uma história familiar de doença renal ou diabetes para desencadear os testes genéticos, uma vez que as mutações e as supressões de novo deste gene são comuns (um a dois terços dos casos).<sup>140,201</sup>

### 15.3 Diabetes mitocondrial

A diabetes devido a mutações e supressões mitocondriais raramente é observada (<1%) em crianças e adolescentes<sup>210</sup> uma vez que a maioria das pessoas afetadas desenvolve diabetes em jovem ou adulto na meia-idade. A forma mais comum de diabetes mitocondrial é causada pela mutação m.3243A>G no ADN mitocondrial. O início da diabetes é normalmente insidioso, mas aproximadamente 20% pode apresentar-se de modo agudo, incluindo cetoacidose diabética.<sup>211</sup> Apesar de se apresentar tipicamente na idade adulta, foram reportados alguns casos em adolescentes com elevado grau de heteroplasmia.<sup>210,212,213</sup> Deve suspeitar-se de diabetes mitocondrial nas pessoas que

apresentam diabetes e déficit de audição neurosensorial herdado por via materna, ou diabetes e oftalmoplegia externa progressiva. É interessante notar que a mesma mutação m.3243A>G também causa uma síndrome clínica muito mais grave conhecida por MELAS (miopatia, encefalopatia, acidose láctica e AVC).<sup>214</sup>

As pessoas com diabetes mitocondrial podem responder inicialmente à dieta ou a agentes hipoglicemiantes orais, mas frequentemente requerem tratamento com insulina dentro de meses ou anos. A metformina deve ser evitada, uma vez que interfere com a função mitocondrial, e pode desencadear episódios de acidose láctica.<sup>215</sup>

A penetrância da diabetes entre os portadores de mutações depende da idade, mas estima-se ser acima dos 85% aos 70 anos.<sup>211</sup> Os indivíduos do sexo masculino afetados não transmitem a doença aos seus descendentes. Pelo contrário, os indivíduos do sexo feminino transmitem a mutação a todos os seus filhos, apesar de alguns poderem não desenvolver a doença.<sup>1</sup> Adicionalmente à mutação m.3243A>G, a diabetes de início precoce (mesmo na infância) tem sido reportada em outras doenças mitocondriais menos comuns como a síndrome de Kearns-Sayre<sup>216</sup> e a síndrome de Pearson.<sup>217</sup>

#### 15.4 Diabetes secundária a doenças monogênicas pancreáticas exócrinas

As mutações heterozigóticas no CEL, que codifica uma lipase pancreática, são a causa da MODY-CEL ou MODY8, uma doença autossômica dominante de insuficiência pancreática exócrina e diabetes.<sup>154</sup> É importante notar que, a componente exócrina da síndrome se torna evidente na infância, 10 a 30 anos antes de se desenvolver a diabetes, e pode ser revelada pela redução da elastase fecal e/ou lipomatose pancreática.<sup>218,219</sup> Tipicamente, a diabetes desenvolve-se entre os 30 e os 40 anos, acompanhada de cistos pancreáticos.<sup>219</sup> O gene CEL é altamente polimórfico e extremamente difícil de sequenciar. El Jellas et al. descreveu recentemente como diagnosticar a MODY-CEL.<sup>220</sup> O mecanismo da doença MODY-CEL envolve o mau desdobramento/agregação das proteínas, estresse estresse do retículo endoplasmático e proteotoxicidade.<sup>221-224</sup> Outras doenças monogênicas autossômicas dominantes que afetam principalmente o pâncreas exócrino, que podem conduzir a diabetes mais cedo ou mais tarde incluem fibrose cística (CFTR), pancreatite hereditária (PRSS1 e SPINK1)<sup>225</sup> e agenesia/ hipoplasia pancreática (GATA6).<sup>135</sup>

#### 15.5 Diabetes síndrome devido a deficiências no TRMT10A e no DNAJC3: estresse oxidativo, apoptose das células beta

As mutações no TRMT10A, uma metiltransferase nuclear do tRNA, estão associadas a uma nova síndrome de diabetes mellitus juvenil ou perturbações no metabolismo da glicose, microcefalia, déficit intelectual, baixa estatura e atraso na puberdade [OMIM 616013]. Até à data, foram descritas na literatura cinco famílias, num total de 11 pessoas com uma mutação. Os fenótipos são heterogêneos sendo que a maioria dos indivíduos apresentam uma homeostase da glicose debilitada, microcefalia, baixa estatura, convulsões e déficit intelectual.<sup>226</sup>

Foi descrita uma mutação do DNAJC3 associada a DM e

neurodegeneração multissistêmica. Um caso familiar de mutação do DNAJC3 manifestou-se como DM juvenil, hipotireoidismo, neurodegeneração multi-sistêmica, baixa estatura e déficit auditivo neurosensorial com a descoberta de um novo aspeto de fibrose e atrofia pancreática.<sup>227</sup>

## 16. SÍNDROMES MONOGÊNICAS DE RESISTÊNCIA À INSULINA

- As características fundamentais das síndromes de RI incluem acantose nigricans moderada a grave, associada a aumentos acentuados das concentrações de insulina (insulina em jejum >150 pmol/l) ou, na presença de diabetes, um aumento das necessidades de insulina, normalmente na ausência de um grau correspondente de obesidade.
- Foram descritos três subtipos diferentes, com base no mecanismo patogénico subjacente: defeitos de sinalização primária da insulina, RI secundária a anomalias nos tecidos adiposos, e RI como um aspeto de síndromes complexas.<sup>228</sup>
- A caracterização clínica e bioquímica das pessoas com RI grave pode ser usada para orientar os testes genéticos (Tabela 3).
- Contrariamente às síndromes monogênicas relacionadas com a falência das células beta, a hiperglicemia e a diabetes tendem a ocorrer mais tarde nas síndromes genéticas relacionadas com a RI grave e podem não aparecer como característica antes do início da puberdade,<sup>229</sup> exceto no caso da síndrome de Donohue.

Os fenótipos das síndromes monogênicas de RI tendem a ser mais pronunciados nas pessoas do sexo feminino, que durante a adolescência podem apresentar hiperandrogenismo ovárico significativo. O aspeto físico das lipodistrofias parciais também pode ser menos pronunciado nas pessoas do sexo masculino pelo que a sua apresentação é mais comum nas pessoas do sexo feminino, que podem apresentar aspetos semelhantes aos observados na síndrome dos ovários policísticos.

#### 16.1 Defeitos na sinalização primária da insulina devidos a mutações no gene recetor de insulina (INSR)

As mutações do *INSR* são responsáveis por várias síndromes raras de RI.<sup>230,231</sup> Os níveis de leptina são baixos, mas os níveis de adiponectina são paradoxalmente normais ou elevados uma vez que a insulina normalmente inibe a secreção de adiponectina.<sup>232</sup> Existe um espectro de gravidade, dependendo do efeito da mutação na função sinalizadora do recetor. As formas mais graves estão associadas a mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene *INSR* responsável pelas síndromes de Donohue e Rabson-Mendenhall. Na síndrome de Donohue isto conduz a uma perda quase completa da ação da insulina a nível celular e na síndrome de Rabson-Mendenhall, em que existe alguma sinalização da insulina residual, o fenótipo pode ser mais ligeiro.<sup>233</sup> Os bebês com síndrome de Donohue nascem pequenos para a sua idade gestacional e desenvolvem diabetes na infância com concentrações de insulina acima dos 1000 pmol/l, frequentemente associadas a cardiomiopatia e hipertricrose. A hiperglicemia pós-

prandial pode ser grave e apresentar-se no início da vida, mas é normalmente acompanhada por hipoglicemia em jejum. Não existe um tratamento eficaz, e infelizmente, a maioria dos bebês acaba por sucumbir a infeções ou complicações cardíacas durante o primeiro ano de vida. As crianças com síndrome de Rabson-Mendenhall podem não apresentar atraso no desenvolvimento até mais tarde durante a infância, hiperplasia gengival, acantose nigricans, hiperandrogenismo e diabetes resistente à insulina, necessitando de doses muito elevadas de insulina para se desenvolverem durante a adolescência.<sup>230,234</sup>

A síndrome de RI de Tipo A é a forma mais ligeira e resulta mais frequentemente de uma mutação heterozigótica no gene *INSR* e é herdada de modo autossômico dominante.<sup>230</sup> A diabetes é rara antes da adolescência, mas pode haver hiperandrogenismo ovárico significativo e acantose nigricans durante a puberdade.

A gestão da hiperglicemia em pessoas com mutações no *INSR* pode ser desafiante, uma vez que a insulina é largamente ineficaz mesmo em doses elevadas. Inicialmente podem tentar-se os sensibilizadores de insulina como a metformina, mas a maioria irá necessitar de doses extraordinariamente elevadas de insulina, com efeito limitado.<sup>230</sup> Como método terapêutico alternativo nas crianças mais pequenas, foi reportado que o IGF-I recombinante humano melhorava tanto a glicemia em jejum como a pós-prandial, apesar de os efeitos a longo prazo na sobrevivência permanecerem pouco claros.<sup>235,236</sup> Recentemente, um ensaio clínico apresentou benefícios do tratamento a longo prazo com metreleptina em pessoas com síndrome de Rabson-Mendenhall.<sup>237</sup> Também foi reportado que o uso de SGLT2i era benéfico na melhoria da hiperglicemia.<sup>238,239</sup> Nas pessoas do sexo feminino, o hirsutismo resultante do hiperandrogenismo ovárico deve ser gerido utilizando estratégias semelhantes às usadas na síndrome dos ovários policísticos.<sup>240</sup>

## 16.2 Lipodistrofias monogênicas

As lipodistrofias são caracterizadas por uma redução parcial ou completa do tecido adiposo, que resulta numa diminuição dos níveis de adipocina e RI.<sup>241,242</sup> As mutações do *AGPAT2* ou do *BSCL* representam aproximadamente 80% dos casos de lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip).<sup>243</sup> Estas doenças são herdadas de modo recessivo e caracterizadas por uma ausência quase completa de gordura subcutânea e visceral. Os aspetos clínicos são frequentemente aparentes à nascença. A incapacidade de armazenar a gordura excessiva da dieta resulta numa deposição de gordura ectópica no fígado, com esteatose hepática que pode progredir para cirrose.<sup>242</sup> A diabetes pode manifestar-se na primeira infância, mas pode haver um período de remissão até ao final da infância.

Pelo contrário, um diagnóstico clínico de lipodistrofia parcial familiar (FPLD) é normalmente feito após a puberdade, quando existe uma incapacidade para ganhar gordura subcutânea nos membros e na parte inferior do tronco durante a puberdade, em combinação com uma acumulação progressiva de tecido adiposo subcutâneo na face e em redor do pescoço.<sup>242,244</sup> As mutações heterozigóticas no *LMNA* ou no *PPARG*, representam aproximadamente 50% dos casos.<sup>241</sup> A gordura visceral é bastante aumentada, além da hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e diminuição dos níveis de colesterol-HDL.<sup>245</sup>

A diabetes aparece normalmente no final da adolescência ou no início da idade adulta. Mais recentemente, surgiu a oportunidade de fazer um diagnóstico genético na descendência de pessoas com FPLD. Em teoria, este facto permite uma intervenção precoce com recomendações do estilo de vida e rastreio de comorbilidades, na esperança de que o desenvolvimento das comorbilidades possa ser atrasado, mas é demasiado cedo para dizer se esta abordagem será eficaz.

Mais raramente, pode ocorrer lipodistrofia como parte de uma doença multissistémica. Uma mutação no *POLD1*, uma ADN polimerase universal, causa lipodistrofia subcutânea combinada com diabetes, surdez, hipoplasia mandibular e hipogonadismo nas pessoas do sexo masculino.<sup>246</sup> A síndrome SHORT (baixa estatura, hiper mobilidade das articulações, depressão ocular, anomalia de Rieger, atraso da dentição) com lipodistrofia parcial é causada por uma mutação num ponto de acesso do *PIK3R1* que desempenha um papel central na via de sinalização da insulina e resistência ao fator de crescimento.<sup>247-249</sup> Os portadores da mutação dominante negativa no *PIK3R1* parecem estar protegidos da obesidade e da esteatose hepática, mas não da diabetes,<sup>250</sup> e os mecanismos da doença estão associados a uma resposta das proteínas não desdobradas e a uma redução da sensibilidade à apoptose dependente do estresse do RE.<sup>251</sup>

O pilar fundamental da terapêutica para a lipodistrofia é a intervenção na dieta, com uma dieta baixa em gorduras, de calorias neutras<sup>242</sup> e reveste-se da maior importância ter um nutricionista como parte da equipa multidisciplinar. Na lipodistrofia parcial, os sensibilizadores de insulina como a metformina e as glitazonas podem ser eficazes inicialmente,<sup>252</sup> mas as glitazonas podem exacerbar a acumulação de gordura ectópica na face e no pescoço.<sup>229</sup> Mais recentemente, as terapêuticas com leptina recombinante, administradas por injeção subcutânea diária, têm vindo a demonstrar ser bem toleradas, com melhorias mantidas na hipertrigliceridemia, na gestão glicémica e no volume hepático.<sup>253</sup> A eficácia sobre as formas parciais de lipodistrofia é menos clara, mas deve ser considerada a terapêutica associada com metreleptina nos casos em que a terapêutica convencional para a diabetes e a hipertrigliceridemia não obtiveram sucesso.<sup>254</sup>

## 16.3 Resistência à insulina e diabetes relacionadas com ciliopatia

### 16.3.1 Síndrome de Alström (ALMS)

). Esta doença autossômica recessiva partilha sintomas com a síndrome de Bardet-Biedl (ver abaixo), incluindo défice visual progressivo relacionado com uma distrofia de cones e bastonetes, perda auditiva neurosensorial, obesidade e diabetes mellitus. Pode distinguir-se desta última síndrome pela falta de polidactilia e hipogonadismo e pela ausência de défice cognitivo.<sup>255</sup> Mais de 60% dos indivíduos com ALMS desenvolvem cardiomiopatia. A síndrome é causada por mutações no gene *ALMS1* cuja função se desconhece.<sup>256</sup> As pessoas com síndrome de Alström apresentam normalmente muitos aspetos da síndrome metabólica, incluindo acantose nigricans, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipertensão e diabetes resistente à insulina de progressão lenta.<sup>257</sup> As intervenções no estilo de vida podem inicialmente melhorar as anomalias metabólicas.<sup>258</sup>



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

Esta doença é caracterizada por incapacidade intelectual, déficit visual progressivo devido a distrofia de cones e bastonetes, polidactilia, obesidade, diabetes mellitus, displasia renal, fibrose hepática e hipogonadismo. A obesidade encontra-se em quase todos os indivíduos afetados, enquanto a diabetes afeta menos de 50%.<sup>259</sup> Enquanto esta síndrome partilha algumas semelhanças com a síndrome de Lawrence-Moon, estas duas doenças podem distinguir-se pela presença de paraplegia e ausência de polidactilia, obesidade e diabetes mellitus na síndrome de Lawrence-Moon. Termos como síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl ou de Lawrence-Moon-Biedl devem, portanto, ser evitados. A síndrome de Bardet-Biedl foi relacionada a 18 loci genéticos diferentes, denominados BBS1 a BBS18.<sup>260,261</sup> A maioria dos casos são autossômicos recessivos,<sup>262</sup> mas foi reportada hereditariedade tri-alélica.<sup>263</sup> No site <http://www.eurowabb.org> listam-se os laboratórios para diagnóstico genético e as recomendações clínicas detalhadas para pessoas com ALMS e BBS.

## 17. CONCLUSÕES

Os avanços na genética molecular levaram à identificação de genes associados a muitos subgrupos de diabetes clinicamente identificados. Atualmente, os testes de genética molecular devem ser considerados uma ferramenta de diagnóstico clínico essencial que pode ajudar a definir o diagnóstico e determinar o tratamento apropriado nas crianças com diabetes. Apesar de o custo da NGS continuar a cair, os testes genéticos de diagnóstico devem ser limitados às pessoas com diabetes com probabilidade de serem portadores de uma mutação com base nos aspetos clínicos sugestivos acima descritos.

## Referências bibliográficas:

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

- and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study [corrected]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Nov 2013;1(3):199-207. doi:10.1016/S2213-8587(13)70059-7
40. Le Bourgeois F, Beltrand J, Baz B, et al. Long-term Metabolic and Socioeducational Outcomes of Transient Neonatal Diabetes: A Longitudinal and Cross-sectional Study. *Diabetes Care*. Jun 2020;43(6):1191-1199. doi:10.2337/dc19-0324
  41. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *N Engl J Med*. April 29, 2004 2004;350(18):1838-1849.
  42. Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating Mutations in the ABCC8 Gene in Neonatal Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. August 3, 2006 2006;355(5):456-466.
  43. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet*. Aug 2007;81(2):375-82. doi:S0002-9297(07)61202-6 [pii]10.1086/519174
  44. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia*. Jun 2006;49(6):1190-7.
  45. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 Mutations Are a Common Cause of Permanent Neonatal Diabetes in a Large Cohort of French Patients. *Diabetes*. October 1, 2004 2004;53(10):2719-2722.
  46. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. Jul 2011;54(7):1693-701. doi:10.1007/s00125-011-2094-8
  47. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):137-46. doi:10.1159/000354219
  48. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol*. Sep 1 2010;588(Pt 17):3201-9. doi:10.1113/jphysiol.2010.191767
  49. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*. Aug 2005;115(8):2047-58. doi:10.1172/JCI25495
  50. Flanagan SE, Dung VC, Houghton JAL, et al. An ABCC8 Nonsense Mutation Causing Neonatal Diabetes Through Altered Transcript Expression. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. Sep 1 2017;9(3):260-264. doi:10.4274/jcrpe.4624
  51. Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet*. Apr 13 2006;
  52. Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes Presentation in Infancy: High Risk of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. Oct 2017;40(10):e147-e148. doi:10.2337/dc17-1145
  53. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet*. Jul 2006;14(7):824-30. doi:5201629 [pii]10.1038/sj.ejhg.5201629
  54. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating Mutations in Kir6.2 and Neonatal Diabetes: New Clinical Syndromes, New Scientific Insights, and New Therapy. *Diabetes*. September 1, 2005 2005;54(9):2503-2513.
  55. Clark RH, McTaggart JS, Webster R, et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science*. Jul 23 2010;329(5990):458-61. doi:10.1126/science.1186146
  56. Carmody D, Pastore AN, Landmeier KA, et al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls. *Diabet Med*. Oct 2016;33(10):1380-6. doi:10.1111/dme.13159
  57. Bowman P, Broadbridge E, Knight BA, et al. Psychiatric morbidity in children with KCNJ11 neonatal diabetes. *Diabet Med*. Oct 2016;33(10):1387-91. doi:10.1111/dme.13135
  58. Landmeier KA, Lanning M, Carmody D, Greeley SAW, Msall ME. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. Nov 2017;18(7):518-523. doi:10.1111/pedi.12428
  59. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. Feb 2008;31(2):204-9. doi:10.2337/dc07-1785
  60. Garcin L, Mericq V, Fauret-Amsellem AL, Cave H, Polak M, Beltrand J. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: Response to sulfonylurea according to the genotype. *Pediatr Diabetes*. Sep 2020;21(6):932-941. doi:10.1111/pedi.13041
  61. Ngoc CTB, Dien TM, De Franco E, et al. Molecular Genetics, Clinical Characteristics, and Treatment Outcomes of KATP-Channel Neonatal Diabetes Mellitus in Vietnam National Children's Hospital. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:727083. doi:10.3389/fendo.2021.727083
  62. Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2019;20(3):246-254. doi:10.1111/pedi.12823
  63. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-amglicia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-amglicia_en.pdf).
  64. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(8):637-646. doi:10.1016/s2213-8587(18)30106-2
  65. Lanning MS, Carmody D, Szczerbinski L, Letourneau LR, Naylor RN, Greeley SAW. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated KCNJ11-neonatal diabetes: Mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures. *Pediatr Diabetes*. May 2018;19(3):393-397. doi:10.1111/pedi.12599
  66. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent Neonatal Diabetes due to Mutations in KCNJ11 Encoding Kir6.2: Patient Characteristics and Initial Response to Sulfonylurea Therapy. *Diabetes*. October 1, 2004 2004;53(10):2713-2718.
  67. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Trends Endocrinol Metab*. Aug 2010;21(8):464-72. doi:10.1016/j.tem.2010.03.004
  68. Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Feb 2010;17(1):13-9. doi:10.1097/MED.0b013e328334f158
  69. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia*. Jul 2015;58(7):1430-5. doi:10.1007/s00125-015-3593-9
  70. Babiker T, Vedovato N, Patel K, et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia*. Jun 2016;59(6):1162-6. doi:10.1007/s00125-016-3921-8
  71. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther*. May 2010;12(5):387-91. doi:10.1089/dia.2009.0165
  72. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. Aug 3 2006;355(5):467-77. doi:10.1056/NEJMoa061759
  73. Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. *Diabetes Care*. March 1, 2005 2005;28(3):758-759.
  74. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA, et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care*. Aug 2009;32(8):1428-30. doi:dc09-0280 [pii] 10.2337/dc09-0280
  75. Iafusco D, Zanfardino A, Piscopo A, et al. Case report: coeliac disease as a cause of secondary failure of glibenclamide therapy in a patient with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11/R201C mutation. *Diabetologia*. Jul 2021;64(7):1703-1706. doi:10.1007/s00125-021-05454-y
  76. Bowman P, McDonald TJ, Knight BA, et al. Patterns of postmeal insulin secretion in individuals with sulfonylurea-treated KCNJ11 neonatal diabetes show predominance of non-KATP-channel pathways. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000721. doi:10.1136/bmjdc-2019-000721
  77. Fendler W, Pietrzak I, Brereton MF, et al. Switching to Sulphonylureas in

- Children With iDEND Syndrome Caused by KCNJ11 Mutations Results in Improved Cerebellar Perfusion. *Diabetes Care*. August 1, 2013 2013;36(8):2311-2316. doi:10.2337/dc12-2166
78. Mlynarski W, Tarasov AI, Gach A, et al. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. *Nat Clin Pract Neurol*. Nov 2007;3(11):640-5. doi:ncpneu0640 [pii] 10.1038/ncpneu0640
  79. Lahmann C, Kramer HB, Ashcroft FM. Systemic Administration of Glibenclamide Fails to Achieve Therapeutic Levels in the Brain and Cerebrospinal Fluid of Rodents. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134476. doi:10.1371/journal.pone.0134476
  80. Battaglia D, Lin YW, Brogna C, et al. Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation. *Pediatr Diabetes*. Dec 2012;13(8):656-60. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00874.x
  81. Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, Belzunces E, Rahal MA, Moises RS. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene: improvement in glycemic control and neurological function. *Diabetes Care*. Nov 2007;30(11):e108. doi:10.2337/dc07-1196
  82. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2008;93(3):1054-61. doi:10.1210/jc.2007-1826
  83. Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, Greeley SA, Msall ME. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care*. Oct 2012;35(10):2086-8. doi:10.2337/dc11-2225
  84. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):35-42. doi:10.2337/dc20-1520
  85. Berdugo M, Delaunay K, Lebon C, et al. Long-Term Oral Treatment with Non-Hypoglycemic Dose of Glibenclamide Reduces Diabetic Retinopathy Damage in the Goto-Kakizaki Rat Model. *Pharmaceutics*. Jul 17 2021;13(7) doi:10.3390/pharmaceutics13071095
  86. Berdugo M, Delaunay K, Naud MC, et al. The antidiabetic drug glibenclamide exerts direct retinal neuroprotection. *Transl Res*. Mar 2021;229:83-99. doi:10.1016/j.trsl.2020.10.003
  87. Dalgin G, Tryba AK, Cohen AP, et al. Developmental defects and impaired network excitability in a cerebral organoid model of KCNJ11 p.V59M-related neonatal diabetes. *Scientific reports*. Nov 3 2021;11(1):21590. doi:10.1038/s41598-021-00939-7
  88. Edghill EL, Gloyd AL, Goriely A, et al. Origin of de Novo KCNJ11 Mutations and Risk of Neonatal Diabetes for Subsequent Siblings 10.1210/jc.2006-2817. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1, 2007 2007;92(5):1773-1777.
  89. Polak M, Dechaume A, Cave H, et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1115-9.
  90. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 18 2007;104(38):15040-4. doi:0707291104 [pii] 10.1073/pnas.0707291104
  91. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1034-42. doi:db07-1405 [pii] 10.2337/db07-1405
  92. Flechtner I, Vaxillaire M, Cave H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M. Neonatal hyperglycaemia and abnormal development of the pancreas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Feb 2008;22(1):17-40. doi:S1521-690X(07)00080-2 [pii] 10.1016/j.beem.2007.08.003
  93. Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Jun 2008;118(6):2148-56. doi:10.1172/JCI33777
  94. Liu M, Sun J, Cui J, et al. INS-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease. *Mol Aspects Med*. Apr 2015;42:3-18. doi:10.1016/j.mam.2014.12.001
  95. Wang H, Saint-Martin C, Xu J, et al. Biological behaviors of mutant proinsulin contribute to the phenotypic spectrum of diabetes associated with insulin gene mutations. *Mol Cell Endocrinol*. Dec 1 2020;518:111025. doi:10.1016/j.mce.2020.111025
  96. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1131-5. doi:db07-1467 [pii] 10.2337/db07-1467
  97. Polak M, Dechaume A, Cave H, et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes*. Apr 2008;57(4):1115-9. doi:10.2337/db07-1358
  98. Senee V, Vattem KM, Delepine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: Clinical, Genetic, and Functional Study of EIF2AK3 Mutations and Suggestion of Genetic Heterogeneity. *Diabetes*. July 1, 2004 2004;53(7):1876-1883.
  99. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet*. Aug 2000;25(4):406-9. doi:10.1038/78085
  100. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2009;94(11):4162-70. doi:jc.2009-1137 [pii] 10.1210/jc.2009-1137
  101. Habeb AM, Flanagan SE, Deeb A, et al. Permanent neonatal diabetes: different aetiology in Arabs compared to Europeans. *Arch Dis Child*. Aug 2012;97(8):721-3. doi:10.1136/archdischild-2012-301744
  102. Habeb AM, Deeb A, Johnson M, et al. Liver disease and other comorbidities in Wolcott-Rallison syndrome: different phenotype and variable associations in a large cohort. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):190-7. doi:10.1159/000369804
  103. Tzakis AG, Nunnelley MJ, Tekin A, et al. Liver, pancreas and kidney transplantation for the treatment of Wolcott-Rallison syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Feb 2015;15(2):565-7. doi:10.1111/ajt.13005
  104. Nordstrom J, Lundgren M, Jorns C, et al. First European Case of Simultaneous Liver and Pancreas Transplantation as Treatment of Wolcott-Rallison Syndrome in a Small Child. *Transplantation*. Mar 2020;104(3):522-525. doi:10.1097/TP.0000000000002869
  105. Elsabbagh AM, Hawksworth J, Khan KM, Yazigi N, Matsumoto CS, Fishbein TM. World's smallest combined en bloc liver-pancreas transplantation. *Pediatric transplantation*. Feb 2018;22(1)doi:10.1111/petr.13082
  106. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. Jun 2005;5(3):171-6. doi:10.1007/s11892-005-0005-4
  107. Njølstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*. Nov 2003;52(11):2854-60. doi:10.2337/diabetes.52.11.2854
  108. Njølstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. May 24 2001;344(21):1588-92.
  109. Raimondo A, Chakera AJ, Thomsen SK, et al. Phenotypic severity of homozygous GCK mutations causing neonatal or childhood-onset diabetes is primarily mediated through effects on protein stability. *Hum Mol Genet*. Dec 15 2014;23(24):6432-40. doi:10.1093/hmg/ddu360
  110. Esquiveto-Aun AM, De Mello MP, Paulino MF, Minicucci WJ, Guerra-Junior G, De Lemos-Marini SH. A new compound heterozygosis for inactivating mutations in the glucokinase gene as cause of permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM) in double-first cousins. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:101. doi:10.1186/s13098-015-0101-9
  111. Lin DC, Huang CY, Ting WH, et al. Mutations in glucokinase and other genes detected in neonatal and type 1B diabetes patient using whole exome sequencing may lead to disease-causing changes in protein activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Feb 1 2019;1865(2):428-433. doi:10.1016/j.bbdis.2018.11.013
  112. Bolu S, Eroz R, Dogan M, Arslanoglu I, Uzun H, Timur F. A family with novel homozygous deletion mutation (c.1255delT; p.Phe419Serfs\*12) in the glucokinase gene, which is a rare cause of permanent neonatal diabetes mellitus. *TurkPediatriArs*. 2020;55(4):434-437. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.05882

113. Shepherd M, Knight BA, Laskey K, McDonald TJ. Parental experiences of a diagnosis of neonatal diabetes and perceptions of newborn screening for glucose: a qualitative study. *BMJ open*. Nov 4 2020;10(11):e037312. doi:10.1136/bmjopen-2020-037312
114. Oza CM, Karguppar MB, Khadilkar V, Khadilkar A. Variable presentations of GCK gene mutation in a family. *BMJ Case Rep*. Feb 28 2022;15(2) doi:10.1136/bcr-2021-246699
115. Al Senani A, Hamza N, Al Azkawi H, et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jan 26 2018;31(2):195-204. doi:10.1515/jpem-2017-0284
116. Iafusco D, Salardi S, Chiari G, et al. No sign of proliferative retinopathy in 15 patients with permanent neonatal diabetes with a median diabetes duration of 24 years. *Diabetes Care*. Aug 2014;37(8):e181-2. doi:10.2337/dc14-0471
117. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet*. Aug 2014;46(8):812-814. doi:10.1038/ng.3040
118. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2009;32(1):111-6. doi:dc08-1188 [pii] 10.2337/dc08-1188
119. Johnson MB, De Franco E, Lango Allen H, et al. Recessively Inherited LRBA Mutations Cause Autoimmunity Presenting as Neonatal Diabetes. *Diabetes*. Aug 2017;66(8):2316-2322. doi:10.2337/db17-0040
120. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. Jan 2001;27(1):20-1.
121. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. Dec 2013;25(6):708-14. doi:10.1097/MOP.0000000000000209
122. Duclaux-Loras R, Charbit-Henrion F, Neven B, et al. Clinical Heterogeneity of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A French Multicenter Retrospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. Nov 2 2018;9(10):201. doi:10.1038/s41424-018-0064-x
123. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. doi:10.3389/fimmu.2018.02411
124. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol*. Sep 2008;28(5):581-7. doi:10.1007/s10875-008-9196-1
125. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*. Aug 2005;147(2):256-9. doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.017
126. Rao A, Kamani N, Filipovich A, et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*. Jan 1 2007;109(1):383-5. doi:10.1182/blood-2006-05-025072
127. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Mar 2018;141(3):1036-1049.e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.041
128. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. Dec 2014;20(12):1410-1416. doi:10.1038/nm.3746
129. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Oct 2016;4(10):862-72. doi:10.1016/S2213-8587(16)30095-X
130. Goudy K, Aydin D, Barzaghi F, et al. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clinical immunology*. Mar 2013;146(3):248-61. doi:10.1016/j.clim.2013.01.004
131. Roth TL, Puig-Saus C, Yu R, et al. Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting. *Nature*. Jul 2018;559(7714):405-409. doi:10.1038/s41586-018-0326-5
132. Velayos T, Martinez R, Alonso M, et al. An Activating Mutation in STAT3 Results in Neonatal Diabetes Through Reduced Insulin Synthesis. *Diabetes*. Apr 2017;66(4):1022-1029. doi:10.2337/db16-0867
133. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. Jun 23 2016;127(25):3154-64. doi:10.1182/blood-2015-11-679902
134. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet*. Jan 2014;46(1):61-4. doi:10.1038/ng.2826
135. Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Nat Genet*. Jan 2012;44(1):20-2. doi:10.1038/ng.1035
136. Habeb AM, Flanagan SE, Zulali MA, et al. Pharmacogenomics in diabetes: outcomes of thiamine therapy in TRMA syndrome. *Diabetologia*. May 2018;61(5):1027-1036. doi:10.1007/s00125-018-4554-x
137. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes care*. Aug 2011;34(8):1878-84. doi:10.2337/dc11-0035
138. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. Jan 1975;24(1):44-53. doi:10.2337/diab.24.1.44
139. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. Apr 1974;43(170):339-57.
140. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. Nov 2005;54(11):3126-32. doi:10.2337/diabetes.54.11.3126
141. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia*. Dec 1998;41(12):1528-31. doi:10.1007/s001250051101
142. Lambert AP, Ellard S, Allen LI, et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2003;26(2):333-7.
143. Awa WL, Schober E, Wiegand S, et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2011;94(3):463-7. doi:10.1016/j.diabres.2011.09.011
144. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. Jun 2018;20(6):583-590. doi:10.1038/gim.2017.150
145. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. Oct 2012;55(10):2631-5. doi:10.1007/s00125-012-2621-2
146. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. Jul 2013;56(7):1512-9. doi:10.1007/s00125-013-2916-y
147. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. October 1, 2013 2013;98(10):4055-4062. doi:10.1210/jc.2013-1279
148. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. Apr 2017;60(4):625-635. doi:10.1007/s00125-016-4167-1
149. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 1 2017;102(6):1826-1834. doi:10.1210/jc.2016-2490
150. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. Nov 2016;39(11):1879-1888. doi:10.2337/dc16-0645
151. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. Jan 1 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
152. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. Dec 2010;53(12):2504-8. doi:10.1007/s00125-010-1799-4
153. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A

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

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

- Oct 2013;169(4):R71-80. doi:10.1530/EJE-13-0327
230. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*. Jul 2004;83(4):209-22.
  231. Taylor SI, Cama A, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev*. Aug 1992;13(3):566-95. doi:10.1210/edrv-13-3-566
  232. Groeneveld MP, Huang-Doran I, Semple RK. Adiponectin and leptin in human severe insulin resistance - diagnostic utility and biological insights. *Biochimie*. Oct 2012;94(10):2172-9. doi:10.1016/j.biochi.2012.01.021
  233. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, et al. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2003;88(9):4251-7. doi:10.1210/jc.2003-030034
  234. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev*. Jun 2018;50:60-67. doi:10.1016/j.gde.2018.02.002
  235. Regan FM, Williams RM, McDonald A, et al. Treatment with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF)-I/rhIGF Binding Protein-3 Complex Improves Metabolic Control in Subjects with Severe Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1, 2010 2010;95(5):2113-2122. doi:10.1210/jc.2009-2088
  236. Carmody D, Ladsaria SS, Buikema RK, Semple RK, Greeley SA. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation. *Diabet Med*. Mar 2016;33(3):e8-e12. doi:10.1111/dme.12884
  237. Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, Brown RJ. Long-Term Effects of Metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on Glycemia, Growth, and Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 17 2022;107(3):e1032-e1046. doi:10.1210/clinem/dgab782
  238. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, Attia N, Moretti C, Barbetti F. SGLT2i Improves Glycemic Control in Patients With Congenital Severe Insulin Resistance. *Pediatrics*. Jul 1 2022;150(1)doi:10.1542/peds.2021-055671
  239. Hosokawa Y, Ogawa W. SGLT2 inhibitors for genetic and acquired insulin resistance: Considerations for clinical use. *Journal of diabetes investigation*. Nov 2020;11(6):1431-1433. doi:10.1111/jdi.13309
  240. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2013;98(12):4565-92. doi:10.1210/jc.2013-2350
  241. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. Mar 18 2004;350(12):1220-34. doi:10.1056/NEJMra025261
  242. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2016;101(12):4500-4511. doi:10.1210/jc.2016-2466
  243. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2003;88(10):4840-7. doi:10.1210/jc.2003-030855
  244. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Vasandani C, Gomez-Diaz RA, Garg A. Regional Body Fat Changes and Metabolic Complications in Children With Dunnigan Lipodystrophy-Causing LMNA Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 1 2019;104(4):1099-1108. doi:10.1210/jc.2018-01922
  245. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol*. Dec 2010;207(3):245-55. doi:10.1677/JOE-10-0272
  246. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ, et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat Genet*. Aug 2013;45(8):947-50. doi:10.1038/ng.2670
  247. Chudasama KK, Winnay J, Johansson S, et al. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling. *Am J Hum Genet*. Jul 11 2013;93(1):150-7. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.023
  248. Winnay JN, Solheim MH, Dirice E, et al. PI3-kinase mutation linked to insulin and growth factor resistance in vivo. *J Clin Invest*. Apr 1 2016;126(4):1401-12. doi:10.1172/JCI84005
  249. Solheim MH, Clermont AC, Winnay JN, et al. Iris Malformation and Anterior Segment Dysgenesis in Mice and Humans With a Mutation in PI 3-Kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jun 1 2017;58(7):3100-3106. doi:10.1167/iovs.16-21347
  250. Solheim MH, Winnay JN, Batista TM, Molven A, Njolstad PR, Kahn CR. Mice Carrying a Dominant-Negative Human PI3K Mutation Are Protected From Obesity and Hepatic Steatosis but Not Diabetes. *Diabetes*. Jul 2018;67(7):1297-1309. doi:10.2337/db17-1509
  251. Winnay JN, Solheim MH, Sakaguchi M, Njolstad PR, Kahn CR. Inhibition of the PI 3-kinase pathway disrupts the unfolded protein response and reduces sensitivity to ER stress-dependent apoptosis. *FASEB J*. Sep 2020;34(9):12521-12532. doi:10.1096/fj.202000892R
  252. Owen KR, Donohoe M, Ellard S, Hattersley AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med*. Oct 2003;20(10):823-7. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01034.x
  253. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*. Jun 2018;60(3):479-489. doi:10.1007/s12020-018-1589-1
  254. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2012;97(3):785-92. doi:10.1210/jc.2011-2229
  255. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl*. 1959;129:1-35.
  256. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet*. May 2002;31(1):79-83. doi:10.1038/ng874
  257. Mokashi A, Cummings EA. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome. *Pediatr Diabetes*. May 2011;12(3 Pt 2):270-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00698.x
  258. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M, et al. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alstrom syndrome. *European journal of medical genetics*. Feb 2014;57(2-3):71-5. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.008
  259. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol*. Jul 2007;22(7):926-36. doi:10.1007/s00467-007-0435-0
  260. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW, et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet*. Feb 2014;51(2):132-6. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101785
  261. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. Jul 2011;22(7):286-93. doi:10.1016/j.tem.2011.02.009
  262. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, et al. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. Apr 2012;20(4):420-7. doi:10.1038/ejhg.2011.205
  263. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science*. Sep 21 2001;293(5538):2256-9. doi:10.1126/science.1063525
  264. Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Rev Endocr Metab Disord*. Sep 2010;11(3):193-8. doi:10.1007/s1154-010-9149-x
  265. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet*. Jan 1997;15(1):106-10.
  266. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*. Dec 2004;36(12):1301-5. doi:10.1038/ng1475
  267. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature*. Feb 11 2010;463(7282):775-80. doi:10.1038/nature08748
  268. Passone CGB, Vermillac G, Staels W, et al. Mitchell-Riley Syndrome: Improving Clinical Outcomes and Searching for Functional Impact of RFX-6 Mutations. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:802351. doi:10.3389/fendo.2022.802351
  269. D'Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A, et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med*. Oct 2010;27(10):1195-200. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03046.x



270. Senee V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* Jun 2006;38(6):682-7. doi:10.1038/ng1802
271. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, et al. Permanent Neonatal Diabetes and Enteric Anendocrinosis Associated With Biallelic Mutations in NEUROG3. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes.* Apr 2011;60(4):1349-53. doi:10.2337/db10-1008
272. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. *Diabetes.* September 1, 2010 2010;59(9):2326-2331. doi:10.2337/db10-0011
273. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* Nov 2009;149A(11):2543-6. doi:10.1002/ajmg.a.33081
274. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H, et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell metabolism.* Jan 7 2014;19(1):146-54. doi:10.1016/j.cmet.2013.11.021
275. De Franco E, Watson RA, Weninger WJ, et al. A Specific CNOT1 Mutation Results in a Novel Syndrome of Pancreatic Agenesis and Holoprosencephaly through Impaired Pancreatic and Neurological Development. *Am J Hum Genet.* May 2 2019;104(5):985-989. doi:10.1016/j.ajhg.2019.03.018
276. Philippi A, Heller S, Costa IG, et al. Mutations and variants of ONECUT1 in diabetes. *Nat Med.* Nov 2021;27(11):1928-1940. doi:10.1038/s41591-021-01502-7
277. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JA, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia.* Sep 2012;55(9):2381-5. doi:10.1007/s00125-012-2595-0
278. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatr Diabetes.* Jun 2012;13(4):314-21. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00855.x
279. Mameli C, Cazzola R, Spaccini L, et al. Neonatal Diabetes in Patients Affected by Liang-Wang Syndrome Carrying KCNMA1 Variant p.(Gly375Arg) Suggest a Potential Role of Ca(2+) and Voltage-Activated K(+) Channel Activity in Human Insulin Secretion. *Curr Issues Mol Biol.* Aug 31 2021;43(2):1036-1042. doi:10.3390/cimb43020073
280. Abdel-Salam GM, Schaffer AE, Zaki MS, et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS). *Am J Med Genet A.* Nov 2012;158A(11):2788-96. doi:10.1002/ajmg.a.35583
281. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* Aug 2017;5(8):597-609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8
282. De Franco E, Flanagan SE, Yagi T, et al. Dominant ER Stress-Inducing WFS1 Mutations Underlie a Genetic Syndrome of Neonatal/Infancy-Onset Diabetes, Congenital Sensorineural Deafness, and Congenital Cataracts. *Diabetes.* Jul 2017;66(7):2044-2053. doi:10.2337/db16-1296
283. De Franco E, Caswell R, Johnson MB, et al. De Novo Mutations in EIF2B1 Affecting eIF2 Signaling Cause Neonatal/Early-Onset Diabetes and Transient Hepatic Dysfunction. *Diabetes.* Mar 2020;69(3):477-483. doi:10.2337/db19-1029
284. De Franco E, Lytrivi M, Ibrahim H, et al. YIPF5 mutations cause neonatal diabetes and microcephaly through endoplasmic reticulum stress. *J Clin Invest.* Dec 1 2020;130(12):6338-6353. doi:10.1172/JCI141455
285. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* Apr 23 1992;356(6371):721-2. doi:10.1038/356721a0
286. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature.* Dec 5 1996;384(6608):455-8. doi:10.1038/384455a0
287. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature.* Dec 5 1996;384(6608):458-60. doi:10.1038/384458a0
288. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet.* Dec 1997;17(4):384-5. doi:10.1038/ng1297-384