

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Diagnostic et prise en charge du diabète monogénique chez l'enfant et l'adolescent

Siri Atma W. Greeley¹ | Michel Polak² | Pål R. Njølstad³ | Fabrizio Barbetti⁴ | Rachel Williams⁵ | Luis Castano⁶ | Klemens Raile⁷ | Dung Vu Chi^{8,9} | Abdelhadi Habeb¹⁰ | Andrew T. Hattersley¹¹ | Ethel Codner¹²

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

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

³Department of Clinical Science, University of Bergen, and Children and Youth Clinic, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

⁴Clinical Laboratory Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00164 Rome, Italy

⁵National Severe Insulin Resistance Service, Cambridge University Hospitals NHS Trust, Cambridge, UK

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

⁷Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

⁸Department of Endocrinology, National Children's Hospital, Hanoi, Vietnam

⁹Department of Pediatrics, Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnam

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

¹¹Institute of Biomedical and Clinical Sciences, University of Exeter Medical School, Exeter, UK

¹²Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Auteurs correspondants : 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.

Conflits d'intérêts : Le professeur Michel POLAK MD, PhD a fait office de conseiller scientifique pour le développement de la suspension glibenclamide-glyburide portant le nom AMGLIDIA dans l'Union européenne. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt.

Mots clés : classification diabète sucré, génétique, monogénique, diabète néonatal, MODY

1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Ajout des sous-types récemment décrits de diabète monogénique, dont les causes associées au diabète dans la petite enfance (*CNOT1*, *ONECUT1*, *YIPF5*, *EIF2B1*, *KCNMA1*) et les causes génétiques associées au diabète survenant ultérieurement au cours de la vie (*TRMT10A*, *DNAJC3*, *KCNK16*, *DUT*).
- La liste croissante de gènes entraînant un diabète monogénique met en évidence le séquençage de nouvelle génération (NGS) approfondi comme étant la meilleure approche de diagnostic moléculaire précoce pouvant orienter le traitement, plutôt que des tests ciblés fondés sur le phénotype, en particulier pour le

diabète néonatal (DN).

- Utilisation de la mise à disposition croissante d'informations accessibles au public sur des variants spécifiques permettant la classification appropriée de la pathogénicité des variants génétiques selon les directives de l'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* et de l'*Association for Molecular Pathology (AMP)*, renforcées par la création de groupes internationaux d'experts du diabète monogénique pour la curation des gènes et des variants et l'élaboration de règles spécifiques aux gènes (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016>).
- Une compréhension plus approfondie des aspects neuro-endocriniens du diabète néonatal lié au canal potassique sensible

à l'ATP (K_{ATP}) (DN-KATP) est maintenant incluse.

- Clarification du fait qu'une petite fraction du diabète néonatal est susceptible d'être un diabète de type 1 (DT1) auto-immun et étiologie auto-immune distincte du DT1 survenant dans la trisomie 21.
- Une fraction faible mais significative de jeunes diabétiques ayant un diagnostic clinique de diabète de type 2 (DT2) peut être porteuse de mutations MODY pathogènes, ce qui souligne l'importance de considérer une cause monogénique même en cas d'obésité.
- Le taux de complications liées au diabète peut être plus faible dans le diabète HNF1A traité par sulfonylurées.
- La transplantation hépatique (avec ou sans pancréas) peut apporter une amélioration dans le syndrome de Wolcott-Rallison.

Tableau 1. Sous-types monogéniques de diabète néonatal et infantile (adaptation d'après la réf. 47).

Gène	Locus	Hérédité	Autres aspects cliniques	Référence
Développement pancréatique anormal :				
PLAGL1/HYMAI	6q24	Variable (empreinte)	DNT ± macroglossie ± hernie ombilicale	20
ZFP57	6p22.1	Récessive	DNT (syndrome d'hypométhylation multiple) ± macroglossie ± retard de développement ± anomalies ombilicales ± cardiopathie congénitale	29
PDX1	13q12.1	Récessive	DNP + agénésie pancréatique (stéatorrhée)	265
PTF1A	10p12.2	Récessive	DNP + agénésie pancréatique (stéatorrhée) + hypoplasie/aplasie cérébelleuse + dysfonctionnement respiratoire central	266
Amplificateur de PTF1A	10p12.2	Récessive	DNP + agénésie pancréatique sans manifestations du SNC	134
HNF1B	17q21.3	Dominante	DNT + hypoplasie pancréatique et kystes rénaux	23
RFX6	6q22.1	Récessive	DNP + atrésie intestinale + agénésie de la vésicule biliaire	267,268
GATA6	18q11.1-q11.2	Dominante	DNP + agénésie pancréatique + malformations cardiaques congénitales + anomalies biliaires	135
GATA4	8p23.1	Dominante	DNP + agénésie pancréatique + malformations cardiaques congénitales	269
GLIS3	9p24.3-p23	Récessive	DNP + hypothyroïdie congénitale + glaucome + fibrose hépatique + kystes rénaux	270
NEUROG3	10q21.3	Récessive	DNP + anendocrinose entérique (diarrhée malabsorptive)	271
NEUROD1	2q32	Récessive	DNP + hypoplasie cérébelleuse + déficience visuelle + surdité	272
PAX6	11p13	Récessive	DNP + microphthalmie + malformations cérébrales	273
MNX1	7q36.3	Récessive	DNP + retard de développement + agénésie sacrée + anus non perforé	4
NKX2-2	20p11.22	Récessive	DNP + retard de développement + hypotonie + petite taille + surdité + constipation	274
CNOT1	16q21	Spontanée	DNP + agénésie pancréatique + holoprosencéphalie	275
ONECUT1	15q21.3	Récessive	DNP + hypoplasie pancréatique + hypoplasie de la vésicule biliaire	276
Fonction anormale des cellules β :				
KCNJ11	11p15.1	Spontanée dominante ou	DNP/DNT ± DEND	41
ABCC8	11p15.1	Spontanée, dominante ou récessive	DNT/DNP ± DEND	42
INS	11p15.5	Récessive	DNP ou DNT isolé	24
GCK	7p15-p13	Récessive	DNP isolé	108
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.1-q26.3	Récessive	Syndrome de Fanconi-Bickel : DNP + hypergalactosémie, dysfonction hépatique	277
SLC19A2	1q23.3	Récessive	Syndrome de Rogers : DNP + anémie mégaloblastique thiamine-dépendante, surdité neurosensorielle	278

KCNMA1	10q22.3	Spontanée	DNP (pas tous les cas) + retard de développement + malformations intestinales + malformations cardiaques + dysplasie osseuse + caractéristiques dysmorphiques	279
Destruction des cellules β :				
INS	11p15.5	Spontanée dominante	ou DNP isolé	90
EIF2AK3	2p11.2	Récessive	Syndrome de Wolcott-Rallison : DNP + dysplasie squelettique + dysfonction hépatique récurrente	99
IER3IP1	18q21.2	Récessive	DNP + microcéphalie + lissencéphalie + encéphalopathie épileptique	280
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Liée au chromosome X, récessive	Syndrome IPEX (entéropathie auto-immune, eczéma, hypothyroïdie auto-immune, IgE élevée)	281
WFS1	4p16.1	Récessive	DNP* + atrophie optique \pm diabète insipide \pm surdité	190
WFS1	4p16.1	Dominante	DNP ou diabète infantile + cataractes congénitales + surdité	282
EIF2B1	12q24.31	Spontanée	DNP + dysfonction hépatique épisodique	283
YIPF5	5q31.3	Récessive	DNP + microcéphalie sévère + épilepsie	284
STAT3	17q21.2	Spontanée	DNP + entéropathie + autres auto-immunités telles que cytopénies	117
CTLA4	2q33.2	Spontanée	Syndrome lymphoprolifératif + entéropathie + cytopénies + diabète + thyroidite	128
ITCH	20q11.22	Récessive	DNP + dysmorphisme facial + auto-immunité multisystémique	129
IL2RA	10p15.1	Récessive	Lymphoprolifération + auto-immunité multisystémique + diabète	130
LRBA	4q31.3	Récessive	DNP + entéropathie + hypothyroïdie + anémie hémolytique auto-immune	119

* L'âge moyen du diagnostic chez les personnes atteintes de mutations WFS1 est d'environ cinq ans.¹⁹⁵

Tableau 2. Sous-types les plus importants de MODY et particularités cliniques associées.

Gène	Locus	Aspects cliniques	Traitement	Références
GCK	7p15-p13	Hyperglycémie asymptomatique modérée	Néant	285
HNF1A	12q24.2	Glucosurie rénale	Sulfonylurées	286
HNF4A	20q12-q13.1	Macrosomie et hypoglycémie néonatale, syndrome de Fanconi rénal (spécifique à la mutation)	Sulfonylurées	287
HNF1B	17q12	Anomalies du développement rénal, malformations des voies génitales	Insuline	288
KCNJ11	11p15	Le probant ou les membres de la famille peuvent avoir des antécédents de DNT et/ou des difficultés neuropsychologiques	Sulfonylurées à forte dose	
ABCC8	11p15	Le probant ou les membres de la famille peuvent avoir des antécédents de DNT et/ou des difficultés neuropsychologiques	Sulfonylurées à forte dose	

2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

2.1 Aspects généraux du diabète monogénique

- Le diabète monogénique est rare, mais représente environ 2,5 à 6,5 % des diabètes pédiatriques. **B**
- Le NGS permet l'analyse simultanée de plusieurs gènes à un coût inférieur par gène, et donc des tests complets. **B**
- Le NGS est la méthodologie recommandée pour une suspicion

de diabète monogénique, à moins d'un scénario clinique très spécifique et hautement suggestif tel que les mutations de la glucokinase (GCK) qui provoquent un phénotype distinct d'hyperglycémie modérée à jeun asymptomatique et stable. **B**

- Les résultats des tests génétiques doivent être communiqués et présentés aux familles de manière claire et non équivoque. **E**
- L'orientation vers un spécialiste du diabète monogénique ou une unité de génétique clinique intéressée est suggérée afin

d'éclairer les aspects liés à une prise en charge spécifique et/ou de faciliter les tests génétiques d'autres personnes touchées ou présymptomatiques apparentées. **E**

2.3 Diabète néonatal

- Il est recommandé de pratiquer immédiatement des tests génétiques moléculaires dès qu'un diabète est diagnostiqué dans les six premiers mois de vie. **B**
- Les tests génétiques peuvent être envisagés chez les nourrissons diagnostiqués entre 6 et 12 mois, en particulier chez ceux qui n'ont pas d'auto-anticorps anti-îlots ou qui présentent d'autres caractéristiques suggérant une cause monogénique. **C**
- Un diagnostic génétique moléculaire de DN fournit des informations essentielles sur les options thérapeutiques, les modalités associées et l'évolution du diabète dont le bénéfice clinique peut être significatif. **B**
- Le traitement par sulfonyles, en particulier le glibenclamide (également connu sous le nom de « glyburide »), est recommandé dans le diabète néonatal en raison d'anomalies de *KCNJ11* et *ABCC8*. **B**
- Le glibenclamide a considérablement amélioré les anomalies neurologiques et neuropsychologiques dans le DN en raison de mutations de *KCNJ11* ou d'*ABCC8*. Une instauration plus précoce du traitement a été associée à des bénéfices plus importants. **B**

2.4 Diabète de type adulte chez le jeune (*Maturity Onset Diabetes of the Young* ou *MODY*)

- Le diagnostic de MODY est recommandé dans les scénarios suivants :
 - Antécédents familiaux de diabète chez l'un des deux parents et des membres de la famille au premier degré de ce parent de personnes diabétiques qui ne présentent pas les caractéristiques du DT1 et du DT2. **B**
- Le dépistage de GCK-MODY, cause la plus fréquente d'hyperglycémie secondaire persistante dans la population pédiatrique, est

recommandé en cas d'hyperglycémie modérée à jeun stable non évolutive. **B**

- Dans le diabète familial autosomique dominant symptomatique, les mutations du gène *HNF1A* (*HNF1A-MODY*) doivent être considérées comme la première éventualité diagnostique. **B**
- Des manifestations spécifiques peuvent suggérer des sous-types de MODY, notamment anomalies du développement rénal ou kystes rénaux (*HNF1B-MODY*), macrosomie et/ou hypoglycémie néonatale (*HNF4A-MODY*), dysfonction du pancréas exocrine ou kystes pancréatiques (*CEL-MODY*) ou déficience auditive et diabète à hérédité maternelle (diabète mitochondrial). **C**
- L'obésité seule ne devrait pas empêcher de pratiquer des tests génétiques chez les jeunes, en particulier si : **C**
 - les antécédents familiaux suggèrent fortement une hérédité autosomique dominante de diabète,
 - certains membres de la famille touchés NE sont PAS obèses,
 - et/ou il n'y a pas d'autres manifestations de syndrome métabolique.
- Certaines formes de MODY sont sensibles aux sulfonyles, *HNF1A-MODY* et *HNF4A-MODY* notamment. **B**
- L'hyperglycémie modérée à jeun due à GCK-MODY n'est pas progressive durant l'enfance. Il n'y a pas de complications [**B**] ni de réponse à l'insuline à faible dose ou aux agents oraux [**C**]. Aucun traitement ne doit être prescrit.
- Il est suggéré de poser le diagnostic moléculaire correct de MODY pour les raisons suivantes : **C**
 - éviter de confondre avec un diagnostic de DT1 ou DT2,
 - offrir un pronostic plus précis du risque de complications,
 - éviter la stigmatisation et les restrictions à l'emploi (en particulier dans le cas de GCK-MODY),
 - prédire le risque pour les membres de la famille, y compris la descendance,
 - favoriser les économies lors du dépistage de personnes sélectionnées de manière appropriée.

Tableau 3. Classification des syndromes d'insulinorésistance sévère (adaptation d'après Parker et al.²²⁹).

Sous-type de syndrome d'insulinorésistance	Gène (hérédité)	Leptine	Adiponectine	Autres aspects cliniques	
Défauts primaires de signalisation de l'insuline	Défaut du récepteur	INSR (AR ou AD)	Baisse	Normale ou élevée	Pas de dyslipidémie ni de stéato-hépatite
	Défauts post-récepteur	AKT2, TBC1D4 (AD)			Triglycérides et cholestérol LDL à jeun élevés, stéato-hépatite, diabète (AKT2)
Anomalies du tissu adipeux	Obésité monogénique	MC4R (AD) LEP, LEPR, POMC (AR) Autres	Augmentation (faible dans LEP)		Grande taille (MC4R) Hypogonadisme (LEP) Hypoadrénalisme (POMC)
	Lipodystrophie généralisée congénitale	AGPAT2, BSCL2 (AR) Autres	Baisse	Baisse	Dyslipidémie sévère (triglycérides élevés, faible taux de cholestérol HDL) Stéato-hépatite
	Lipodystrophie partielle	LMNA, PPARG, PIK3R1 (AD) Autres	Variable		Myopathie et cardiomyopathie (LMNA) Pseudo-acromégalie (PPARG) Syndrome SHORT avec lipodystrophie partielle et diabète (PIK3R1)

Syndromes complexes	Alström	ALMS1 (AR)		Dystrophie des cônes et des bâtonnets entraînant une cécité, une perte auditive neurosensorielle, un diabète et une cardiomyopathie
	Bardet-Biedl	BBS1 à BBS18 (principalement AR)		Dystrophies des cônes et des bâtonnets, obésité, dysfonctionnement rénal, polydactylie, troubles d'apprentissage, hypogonadisme et diabète
	Anomalies de réparation de l'ADN	WRN (AR) BLM (AR)		Changements cutanés semblables à une sclérodémie, cataractes, risque accru de cancer, athérosclérose et diabète Changements cutanés télangiectasiques sensibles au soleil, risque accru de cancer et diabète
	Nanisme primordial	PCNT (AR)		Nanisme primordial ostéodysplasique microcéphalique et diabète

AR : autosomique récessif, AD : autosomique dominant

3. INTRODUCTION

Le diabète monogénique résulte d'une ou plusieurs anomalies dans un seul gène ou *locus* chromosomique. La maladie peut être héréditaire au sein de la famille comme trait dominant, récessif ou non mendélien ou se présenter comme un cas spontané en raison d'une mutation de *novo*.

Le diabète monogénique a été classé comme diabète néonatal ou d'apparition très précoce (tableau 1), MODY (tableau 2), diabète associé à des atteintes extrapancréatiques et syndromes d'insulinorésistance monogéniques (tableau 3).

4. PERTINENCE CLINIQUE DU DIAGNOSTIC DE DIABÈTE MONOGÉNIQUE

- L'identification des enfants atteints de diabète monogénique améliore généralement leurs soins cliniques.¹
- L'établissement d'un diagnostic moléculaire spécifique aide à prédire l'évolution clinique de la maladie et orienter la prise en charge la plus appropriée, y compris le traitement pharmacologique.
- La caractérisation du diagnostic moléculaire spécifique a des implications importantes pour la famille, car elle sert de base au conseil génétique. De même, elle engendre souvent des tests génétiques approfondis chez d'autres membres de la famille présentant un diabète ou une hyperglycémie pouvant aussi être porteurs d'une mutation causale, ce qui améliore la classification du diabète.^{2,3}

5. SÉLECTION DES CANDIDATS AUX TESTS MOLÉCULAIRES

Contrairement au DT1 et au DT2, où il n'existe pas de test diagnostique

définitif unique, les tests génétiques moléculaires sont à la fois sensibles et spécifiques au diagnostic du diabète monogénique. Le consentement/assentiment éclairé de la personne concernée et/ou des tuteurs légaux doit être obtenu de manière prospective et doit être sérieusement envisagé en cas de suspicion d'une cause monogénique. Des tests génétiques sont actuellement à disposition dans de nombreux pays du monde (et peuvent être gratuits dans le cadre de la recherche dans certains établissements universitaires) : <https://www.diabetesgenes.org> ; <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu> ; 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> ainsi que plusieurs laboratoires privés.

Le NGS analyse simultanément plusieurs gènes à un coût inférieur par gène et a en grande partie remplacé les tests portant sur un seul gène par le séquençage de Sanger ou d'autres méthodes.⁴⁻⁸ Les panels de NGS constituent une méthode de test efficace et complète qui aboutit à un diagnostic génétique plus précoce, facilitant à son tour la prise en charge appropriée ainsi que la surveillance d'autres particularités connexes avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes. Il est important de noter que les panels de NGS restent coûteux ; il convient donc d'adopter une approche judicieuse pour sélectionner les personnes diabétiques en vue de tests moléculaires complets et, dans des circonstances spécifiques (ressources limitées par exemple), le séquençage Sanger d'un nombre limité des gènes les plus pertinents d'un point de vue thérapeutique peut se révéler plus pratique. En outre, certains panels de NGS ont inclus des gènes dont le rôle causal dans le diabète monogénique manque de preuves solides, ce qui peut entraîner un diagnostic erroné et une confusion pour la personne diabétique et les autres membres de la famille éventuellement concernés. Cependant, la collaboration internationale croissante entre laboratoires a commencé à limiter ces exemples de résultats de tests génétiques inexacts. Le séquençage

de Sanger reste une méthode efficace et rentable pour rechercher chez d'autres membres de la famille touchés ou à risque (test en cascade) un variant trouvé par séquençage de nouvelle génération de la première personne.

Dans le diabète néonatal, les tests génétiques peuvent permettre de réaliser des économies grâce à des traitements améliorés et moins chers. Les tests de dépistage de MODY dans les populations appropriées peuvent également être rentables.^{2,3,9} Le séquençage génétique ciblé reste néanmoins approprié pour certaines personnes atteintes de diabète, par exemple, une femme enceinte avec hyperglycémie modérée à jeun chez qui un test rapide pour identifier une mutation *GCK* contribuera au suivi de la grossesse. Dans la plupart des cas de diabète où une cause monogénique est suspectée, le NGS constitue une approche optimale pour les soins cliniques car il apporte un diagnostic génétique qui souvent précède le développement de manifestations cliniques supplémentaires, éclaire le pronostic et oriente la prise en charge clinique.^{2,3,9}

6. QUAND SUSPECTER UNE ERREUR DE DIAGNOSTIC DE DT1 CHEZ L'ENFANT

Les particularités suggérant chez l'enfant un diabète monogénique initialement considéré comme un DT1 sont énumérées ci-après. À l'exception de l'âge du diagnostic à moins de six mois, aucune de ces particularités n'est pathognomonique et elles doivent être considérées dans leur ensemble plutôt qu'isolément :

1. Diabète apparaissant avant l'âge de six mois (le DT1 étant extrêmement rare dans cette tranche d'âge), ou diabète néonatal envisageable si le diagnostic se situe entre 6 et 12 mois et qu'il n'y a aucune preuve d'auto-immunité ou s'il existe d'autres manifestations telles qu'anomalies congénitales ou antécédents familiaux inhabituels.^{10,11}
2. Antécédents familiaux de diabète chez l'un des deux parents et des membres de la famille au premier degré de ce parent.
3. Absence d'auto-anticorps anti-îlots, surtout s'ils sont contrôlés au moment du diagnostic.
4. Préservation de la fonction des cellules β , avec de faibles besoins en insuline et un peptide C détectable (dans le sang ou les urines) pendant une phase de rémission partielle prolongée (au moins cinq ans après le diagnostic).

7. QUAND SUSPECTER UNE ERREUR DE DIAGNOSTIC DE DT2 CHEZ L'ENFANT

Chez les personnes jeunes, le DT2 se manifeste souvent autour de la puberté et la majorité des patients sont obèses. Comme il n'existe pas de test diagnostique pour le DT2 et que l'obésité est désormais si fréquente chez les enfants, les enfants et les adolescents atteints de diabète monogénique peuvent aussi être obèses et il est très difficile de faire la distinction avec le DT2.1 Une étude récente a révélé que 3 % des jeunes obèses suspectés d'avoir un DT2 portaient en fait des variants de diabète monogénique pathogènes.⁵ Les particularités

suggérant un diabète monogénique dans une population jeune suspectée d'avoir un DT2 sont répertoriées ci-dessous :

1. Absence d'obésité sévère persistante chez les membres de la famille touchés.
2. Absence d'acanthosis nigricans persistant et/ou d'autres marqueurs de syndrome métabolique (hypertension, faible taux de cholestérol HDL, etc.) chez les membres de la famille touchés.
3. Antécédents familiaux de diabète chez l'un des deux parents et des membres de la famille au premier degré de ce parent, en particulier si un membre de la famille ne présente pas d'obésité ou d'autres marqueurs de syndrome métabolique.
4. Répartition inhabituelle du tissu adipeux, notamment au centre du corps avec extrémités minces ou musclées.

8. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS GÉNÉTIQUES

En dépit des bénéfices cliniques évidents découlant des services de diagnostic génétique :

- il faut faire preuve de précautions dans l'interprétation des résultats génétiques. La façon dont le clinicien les interprète aura des répercussions majeures sur la prise en charge clinique future de la personne diabétique et de sa famille,
- les résultats doivent être présentés de manière claire et non ambiguë afin que les cliniciens, la personne diabétique et sa famille reçoivent des informations correctes et compréhensibles. Des recommandations spécifiques décrivant les informations à inclure dans le rapport du laboratoire de génétique moléculaire pour les tests MODY ont été publiées,¹²
- ces informations sont notamment la méthode utilisée pour la recherche de mutations, les limites du test, la classification du variant comme pathogène/pathogène probable ou de signification incertaine (preuves à l'appui, le cas échéant) et des indications sur la probabilité de transmission de la maladie à la descendance,
- le laboratoire qui communique les résultats doit se conformer aux directives de classification des variants de l'ACMG/AMP.¹³ De nombreux laboratoires de tests génétiques ont participé au *Monogenic Diabetes Variant Curation Expert Panel* (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>), à l'origine d'une curation plus officielle des centaines de variants librement accessibles et reconnus par la *Food and Drug Administration* des États-Unis. Cette ressource peut servir à vérifier si un variant a été considéré comme « pathogène » ou « probablement pathogène », auquel cas on devrait avoir la certitude qu'il est la cause du diabète, ou comme « bénin » ou « probablement bénin » et qu'il faille rechercher une autre cause. Que le rapport respecte ou non les directives de l'ACMG/AMP, lorsque le test révèle un variant de signification inconnue (VSI) ou que des tests prédictifs d'individus asymptomatiques sont demandés, la consultation d'un centre d'experts spécialisé dans le diabète monogénique peut souvent apporter des éclairages supplémentaires sur l'interprétation et les recommandations quant à la manière de procéder.

9. SOUS-TYPES SPÉCIFIQUES DE DIABÈTE MONOGÉNIQUE ET LEUR PRISE EN CHARGE

Chez l'enfant, la majorité des cas de diabète monogénique résulte de mutations de gènes causant la perte ou le dysfonctionnement des cellules β , bien que le diabète puisse rarement survenir à partir de mutations entraînant une insulino-résistance très sévère. D'un point de vue clinique, lorsqu'un diagnostic de diabète monogénique doit être envisagé, les scénarios spécifiques sont notamment les suivants :

1. Diabète apparaissant avant l'âge de six mois, connu sous le nom de « diabète néonatal ».
2. Hyperglycémie modérée ou diabète familial dominant autosomique.
3. Diabète associé à des atteintes extrapancréatiques (par exemple, malformations cardiaques ou gastro-intestinales congénitales, malformations cérébrales, diarrhée sévère ou autres affections auto-immunes chez un enfant très jeune).
4. Syndromes d'insulino-résistance monogéniques (cf. ci-après : caractérisés par des taux d'insuline ou des besoins en insuline élevés, une répartition anormale du tissu adipeux avec manque de graisse sous-cutanée, en particulier dans les extrémités, une dyslipidémie, notamment des triglycérides élevés et/ou un acanthosis nigricans significatif).

9.1 Diabète néonatal diagnostiqué au cours des 6 à 12 premiers mois de vie

- Tous les nourrissons diagnostiqués avant l'âge de six mois doivent être soumis à un dépistage génétique d'une cause monogénique, quel que soit le statut des auto-anticorps anti- β -îlots.
- Il est rare que le tableau clinique du DT1 auto-immun survienne avant l'âge de six mois ;^{11,14} selon une étude récente, environ 4 % des

cas pourraient être un DT1 (cf. section sur le diabète monogénique auto-immun).¹⁵

- Une étude récente a observé une trisomie 21 dans une fraction beaucoup plus importante que prévu de personnes ayant un diabète néonatal, tirant la conclusion que la trisomie 21 pouvait causer une forme auto-immune de diabète semblant être distincte du DT1 auto-immun plus commun.¹⁶
- Certains cas de diabète néonatal peuvent être diagnostiqués entre 6 et 12 mois,^{17,18} bien que la grande majorité de ces nourrissons plus âgés diabétiques aient un DT1. Les raisons d'envisager des tests génétiques chez les personnes diagnostiquées entre 6 et 12 mois sont notamment : tests d'auto-anticorps négatifs, atteintes extrapancréatiques (anomalies gastro-intestinales, malformations congénitales, etc.), antécédents familiaux inhabituels ou même développement de multiples maladies auto-immunes à un jeune âge.
- Environ la moitié nécessitera un traitement à vie pour contrôler l'hyperglycémie et sera désignée par le terme « diabète néonatal permanent » ou « DNP ».
- Dans les autres cas, connus sous le nom de « diabète néonatal transitoire » ou « DNT », le diabète disparaîtra en quelques semaines ou quelques mois, bien qu'il puisse réapparaître plus tard dans la vie.
- Le DNP et le DNT se présentent plus fréquemment de manière isolée ou constituent la première manifestation observée.
- Certains nourrissons diabétiques présentent diverses manifestations cliniques extrapancréatiques associées qui peuvent indiquer un gène particulier. Cependant, comme souvent ces manifestations ne sont pas apparentes au départ, elles ne seront pas toujours utiles dans la préconisation d'un test génétique et, dans bien des cas, grâce à des tests complets précoces, le résultat génétique précèdera la reconnaissance d'autres manifestations (tableau 1).

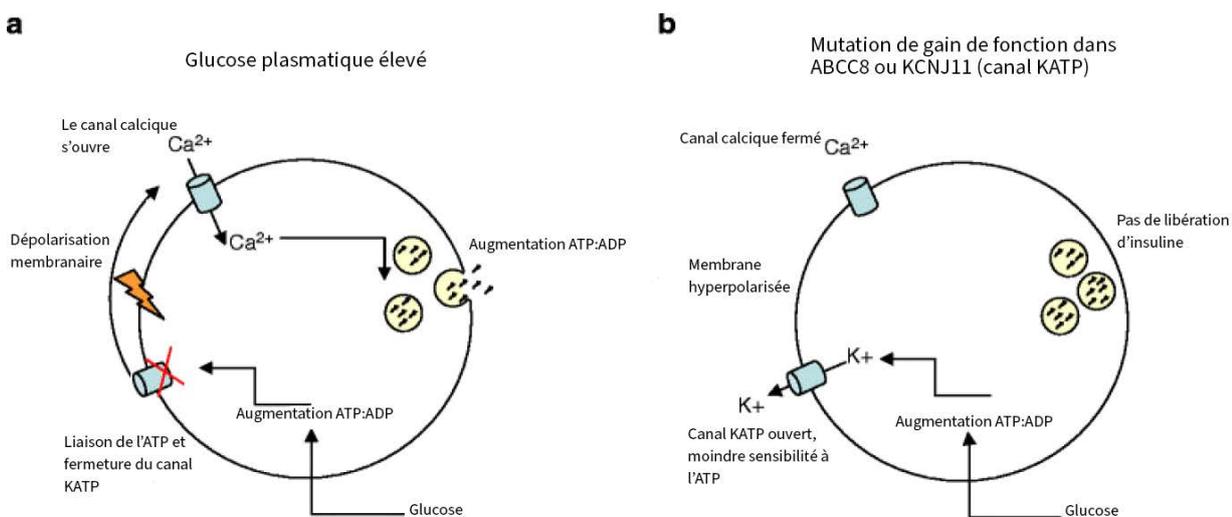


Figure 1. Sécrétion d'insuline à partir de la cellule β pancréatique **(a)** dans une cellule normale dans un environnement plasmatique où le glucose est élevé et **(b)** dans une cellule présentant une mutation du canal KATP – d'après²⁶⁴.

(a) Le glucose pénètre dans la cellule et est métabolisé, provoquant une augmentation de l'ATP, la fermeture du canal KATP est induite par la liaison de l'ATP, la membrane est dépolarisée et l'afflux de calcium est déclenché, entraînant la libération d'insuline de ses vésicules de stockage.

(b) Une mutation de gain de fonction dans le canal KATP entraîne l'échec de la liaison de l'ATP au canal, ce qui a pour conséquence que le canal reste ouvert, la membrane reste hyperpolarisée et aucune insuline n'est libérée.

De nombreux nourrissons atteints de diabète néonatal ont à la naissance une petite taille par rapport à l'âge gestationnel, reflet d'une déficience prénatale de la sécrétion d'insuline puisque celle-ci exerce de puissants effets favorisant la croissance pendant le développement intra-utérin.¹⁹

9.2 Diabète néonatal transitoire dû à des anomalies d'empreinte sur 6q24

- La base génétique du DNT a été principalement découverte : les deux tiers des cas environ sont dus à des anomalies d'empreinte d'une région du chromosome 6q24.^{20,21}
- Les mutations activatrices dans l'un ou l'autre des gènes codant pour les deux sous-unités du canal potassique sensible à l'ATP (K_{ATP}) de la membrane des cellules β (*KCNJ11* ou *ABCC8*) sont à l'origine de la majorité des cas restants (DN-KATP).²²
- Une minorité de cas de DNT est provoquée par des mutations dans d'autres gènes, *HNFB23*, *INS24* entre autres.

Les anomalies au locus 6q24, couvrant deux gènes candidats *PLAGL1* et *HYMAI*, sont la cause la plus fréquente de diabète néonatal et entraînent toujours un DNT.²⁵ Dans des circonstances normales, cette région est soumise à une empreinte génomique maternelle de sorte que seul l'allèle hérité du père est exprimé. Le DNT est finalement associé à une surexpression des gènes imprimés.²⁶ À ce jour, trois mécanismes moléculaires différents ont été identifiés : 1) disomie uniparentale paternelle du chromosome 6 (UPD6) complète ou partielle ; cela représente 50 % des cas sporadiques de DNT, 2) duplication paternelle déséquilibrée de 6q24 (observée dans la plupart des cas familiaux) et 3) hypométhylation de l'allèle maternel (observée dans les cas sporadiques).²⁷ Les défauts de méthylation peuvent résulter d'un variant d'empreinte isolé affectant uniquement le locus 6q24 ou survenir dans le contexte d'un syndrome d'hypométhylation généralisée causé par de multiples défauts de l'empreinte (MILD) dans le génome, ainsi que d'autres particularités cliniques, y compris des malformations cardiaques congénitales et des malformations cérébrales.²⁸ Certains cas de DNT secondaire à de multiples défauts de méthylation sont engendrés par des mutations à action récessive dans *ZFP57*, un gène sur le chromosome 6p impliqué dans la régulation de la méthylation de l'ADN.²⁹

Les nouveau-nés dont le diabète est dû à des anomalies de 6q24 naissent avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère et un tiers d'entre eux présente une macroglossie. Dans de rares cas, une hernie ombilicale est présente. Ces nouveau-nés développent une hyperglycémie sévère mais non cétosique très tôt, généralement au cours de la première semaine de vie.^{27,30}

- Malgré la sévérité du tableau initial, la dose d'insuline peut être rapidement diminuée, de sorte qu'aucun traitement n'est plus nécessaire à un âge médian de 12 à 14 semaines et que le taux de rémission est proche de 100 %.³¹
- Étant donné que la plupart des cas présente un certain degré fonctionnel des cellules β endogènes, l'insulinothérapie n'est pas toujours requise et ces nourrissons peuvent répondre aux sulfonylurées par voie orale ou à d'autres médicaments utilisés dans le DT2.³¹⁻³⁴
- Chez certains, une transition vers la rémission a été observée sans

qu'il soit nécessaire de recourir à une insulinothérapie ou à un traitement initial par sulfonylurées.³⁴

- Certains cas de DNT ont montré une réponse positive aux sulfonylurées.^{34,35}
- Après la rémission, une faible proportion de nourrissons et d'enfants atteints présenteront une hypoglycémie cliniquement significative qui, dans certains circonstances, nécessitera un traitement à long terme.^{36,37} Durant la rémission, une hyperglycémie transitoire peut survenir au cours des maladies intercurrentes.³⁸
- Au fil du temps, au moins 50 à 60 % de ces jeunes patients rechutent. Dans une grande cohorte suivie jusqu'à l'âge de 18 ans, une rechute a été observée dans 85 % des cas.³⁹ Celle-ci survient généralement autour de la puberté, bien que des récurrences aient été signalées dès l'âge de quatre ans.

Par conséquent, les parents d'enfants atteints de DNT devraient intégrer le risque élevé de rechute future du diabète de leur enfant, pour qui un test HbA1c annuel pourrait être bénéfique. Sur le plan clinique, la rechute ressemble à un DT2 d'apparition précoce et se caractérise par une perte de la phase initiale de sécrétion d'insuline.³⁴ Le suivi métabolique et socio-éducatif à long terme a montré que ces personnes avaient un niveau de scolarité inférieur et que celles atteintes de diabète avaient une capacité de sécrétion d'insuline inférieure.⁴⁰

Les phases décrites ci-dessus ne se manifestent pas uniformément chez chaque enfant concerné. Fait intéressant, certains membres de la famille porteurs développent un diabète de type 2 ou un diabète gestationnel à l'âge adulte sans aucune preuve de diabète néonatal antérieur. C'est aussi le cas d'une petite fraction de personnes ayant un diabète non auto-immun d'apparition précoce sans obésité ni antécédents de diabète néonatal. Cela suggère une variabilité phénotypique importante, peut-être liée à d'autres facteurs génétiques ou épigénétiques susceptibles d'influencer l'expression clinique des altérations du chromosome 6q24.^{20,31}

Le rôle du conseil génétique dépend du mécanisme moléculaire sous-jacent. La disomie uniparentale du chromosome 6 est généralement sporadique et le risque de récurrence dans la fratrie et la descendance est donc faible. Quand la duplication paternelle de la région 6q24 est présente, les nouveau-nés de sexe masculin affectés ont en tant qu'adultes 50 % de risque de transmettre la mutation et la maladie à leurs enfants. En revanche, les nouveau-nés de sexe féminin transmettront la duplication à l'âge adulte, mais leurs enfants ne développeront pas la maladie. Dans ce cas, le DNT peut réapparaître à la génération suivante puisque les fils asymptomatiques transmettent l'anomalie moléculaire à leurs propres enfants. Certains défauts de méthylation (c.-à-d. mutations de *ZFP57*) manifestent une hérédité autosomique récessive et le risque de récurrence est donc de 25 % pour la fratrie et presque négligeable pour les enfants d'une personne affectée.

9.3 Diabète néonatal permanent dû à des mutations des gènes codant pour le canal potassique KATP (DN- K_{ATP})

Le DN-KATP est la cause la plus fréquente de diabète néonatal permanent⁴¹⁻⁴⁵ et la deuxième cause la plus fréquente de diabète néonatal transitoire.²² La prévalence du DN-KATP dans un groupe

spécifique dépend du degré de consanguinité. Dans les populations non consanguines, la cause la plus fréquente connue de DNP est une anomalie du canal K_{ATP} ou du gène *INS*.^{9,46} Si les parents sont apparentés, le syndrome de Wolcott-Rallison ou les mutations homozygotes du gène *GCK* sont les étiologies les plus courantes.⁴⁷ Les causes de 20 % des cas de DNP restent inconnues.

- Les canaux K_{ATP} sont des complexes hétéro-octamériques formés par quatre sous-unités Kir6.2 formant des pores et quatre sous-unités régulatrices SUR1, codées par les gènes *KCNJ11* et *ABCC8*, respectivement.⁴⁸ Ils régulent la sécrétion d'insuline en liant l'état métabolique intracellulaire à l'activité électrique de la membrane des cellules β . Toute augmentation de l'activité métabolique intracellulaire induit une augmentation du rapport ATP/ADP au sein de la cellule β pancréatique. Le rapport ATP/ADP élevé ferme les canaux K_{ATP} et conduit à une dépolarisation de la membrane cellulaire qui déclenche alors la sécrétion d'insuline.⁴⁹
- Les mutations activatrices dans *KCNJ11* ou *ABCC8* empêchent la fermeture du canal K_{ATP} et réduisent donc la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie, entraînant un diabète^{42,41,43,45} (figure 1). Une mutation non-sens perte de fonction dans *ABCC8*, entraînant un gain de fonction du canal, a également été rapportée.⁵⁰

Environ 90 % des personnes porteuses de mutations *KCNJ11* ont un DNP, tandis qu'environ 10 % développent un DNT alors que les mutations *ABCC8* sont plus fréquemment (aux alentours de 66 %) à l'origine d'un DNT.^{42,51} Il n'y a pas de différences significatives dans la sévérité du RCIU ou l'âge au moment du diagnostic de diabète entre les deux sous-types de diabète néonatal.²² Les mutations du canal K_{ATP} montrent généralement un RCIU moins sévère et sont diagnostiquées un peu plus tard que chez les nourrissons présentant des anomalies 6q24, ce qui indique une carence en insuline moins sévère au cours des derniers mois du développement intra-utérin et à la naissance. Dans le DNT-KATP, la rémission du diabète est généralement plus tardive et les rechutes plus précoces que dans le DNT-6q24.²² Les taux de peptide C faibles ou indétectables et le fréquent tableau d'acidocétose diabétique suggèrent une dépendance à l'insuline.⁵²

En plus du diabète, environ 20 % des enfants avec mutations *KCNJ11* présentent des caractéristiques neurologiques connexes,^{41,53,54} en rapport avec l'expression des canaux K_{ATP} dans les neurones et les cellules musculaires.^{49,55} Les mutations provoquant les dommages les plus sévères sont également associées à un retard de développement marqué et à une épilepsie précoce, connus sous le nom de « syndrome DEND » (retard de développement, épilepsie et diabète néonatal). Le syndrome DEND intermédiaire, caractérisé par un diabète néonatal et un retard de développement moins sévère sans épilepsie, est plus fréquent. Selon des études récentes menées avec des tests détaillés, des anomalies neurodéveloppementales légères se produisent même chez les personnes ayant des mutations peu sévères dont on pensait auparavant qu'elles ne causaient qu'un diabète isolé. Dans certaines études faisant appel à des témoins frères et sœurs, des déficiences légères mais significatives ont été découvertes dans plusieurs domaines, y compris le quotient intellectuel, les mesures de la réussite scolaire et les fonctions exécutives. Bon nombre de ces enfants remplissaient les critères du trouble de la coordination ou

développement (en particulier dyspraxie visuospatiale), du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, du trouble anxieux ou de l'autisme et/ou avaient des troubles du comportement ou du sommeil.^{39,56-58}

- Environ 90 % des enfants présentant des mutations activatrices dans les gènes du canal K_{ATP} peuvent passer de l'insuline à des comprimés de sulfonyles hors indication.⁵⁹⁻⁶¹ Une suspension de glibenclamide s'est avérée sûre et efficace dans le diabète néonatal⁶² et a reçu l'autorisation d'utilisation dans l'Union européenne.⁶³
- Le traitement par sulfonyles améliore considérablement la prise en charge glycémique qui semble durer sur le long terme avec seulement des hypoglycémies légères minimales.^{64,65}
- Les doses de glibenclamide requises, lorsqu'elles sont calculées sur la base du poids corporel, sont plus élevées que la dose utilisée chez les adultes atteints de diabète de type 2, généralement environ 0,5 mg/kg/jour, bien que des doses aussi élevées que 2,3 mg/kg/jour aient été occasionnellement rapportées.⁶⁶⁻⁶⁸ La dose requise dépend principalement de l'âge auquel la personne commence le traitement par sulfonyles, ainsi que de la mutation spécifique.^{69,70}
- De nombreuses personnes ont pu réduire progressivement la dose après la transition tout en maintenant une excellente prise en charge glycémique.^{71,72} Les seuls effets indésirables signalés à ce jour sont une diarrhée transitoire et une coloration des dents.^{73,74} Récemment, il a été rapporté que la maladie cœliaque pouvait être à l'origine d'un échec secondaire des sulfonyles qui ne s'expliquait pas par un manque d'observance.⁷⁵
- La sécrétion d'insuline chez des enfants diabétiques traités par des doses adéquates de sulfonyles semble être principalement due à l'apport alimentaire par des voies non K_{ATP} -dépendantes. Les repas composés intégralement de glucides ou uniquement de protéines/matières grasses ont entraîné des réponses insuliniques similaires, ce qui souligne l'importance de l'apport en glucides durant la plupart des repas pour éviter l'hypoglycémie post-prandiale.⁷⁶
- Certaines études ont montré que les sulfonyles peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, mais le maintien des niveaux de liquide cébrospinal peut limiter le bénéfice des sulfonyles sur l'évolution neurodéveloppementale, et l'utilisation d'autres agents pourrait être envisagée.⁷⁷⁻⁷⁹
- Bien que les sulfonyles semblent partiellement améliorer certains des symptômes neurologiques, le degré d'amélioration dépend probablement aussi de la précocité de l'instauration du traitement.⁸⁰⁻⁸³
- Les manifestations neurologiques ont été signalées moins fréquemment chez les personnes avec des mutations *ABCC8*, qui ont plus souvent un DNT.^{42,43} Cependant, les personnes ayant un DNP dû à des mutations *ABCC8* présentaient un éventail similaire de difficultés que celles ayant un DNP dû à des mutations *KCNJ11*.⁸⁴
- La protéine SUR-1 codée par *ABCC8* est cruciale dans la fonction rétinienne et les sulfonyles (le glibenclamide notamment) confèrent une neuroprotection rétinienne directe par l'intermédiaire de mécanismes médiés par SUR-1.^{85,86}

- Une étude récente a utilisé des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patients pour générer des organoïdes cérébraux et a découvert des anomalies majeures dans le développement précoce du réseau neuronal cortical chez les mutants V59M (par rapport aux témoins) qui pourraient être partiellement sauvés par le tolbutamide, une sulfonylurée.⁸⁷

Les mutations activatrices dans *KCNJ11* à l'origine du diabète néonatal sont toujours hétérozygotes. Comme environ 90 % de ces mutations surviennent *de novo*, il n'y a généralement pas d'antécédents familiaux de diabète néonatal,⁸⁸ mais les cas familiaux révèlent un modèle d'hérédité autosomique dominant. Le risque de récurrence pour la descendance d'une personne affectée est de 50 %. Cela est également vrai pour la plupart des personnes ayant des mutations activatrices dans *ABCC8*. Cependant, certaines personnes sont homozygotes ou hétérozygotes composés pour deux mutations différentes et l'hérédité du diabète néonatal est récessive.⁴³ Dans ce cas, le risque de diabète néonatal pour les futurs frères et sœurs est de 25 %, mais presque inexistant pour la descendance de la personne concernée, à moins que l'autre parent ne soit également porteur de la même mutation. Un mosaïcisme germinale (mutations présentes dans les gonades mais non détectables dans le sang) a été rapporté dans plusieurs familles⁸⁸ et, en conséquence, les parents non affectés d'un enfant présentant une mutation apparemment *de novo* doivent être informés que le risque de récurrence dans la fratrie est faible mais non négligeable.

9.4 Diabète néonatal dû à des mutations du gène *INS*

Les mutations du gène pro-insuline (*INS*) sont la deuxième cause la plus fréquente de DNP après les mutations du canal K_{ATP} .^{46,89-92} Les personnes atteintes de diabète dû à des mutations d'*INS* n'ont pas d'atteintes extrapancréatiques et sont insulino-dépendantes.^{89,91,93} Les mutations hétérozygotes dominantes sont les plus courantes et entraînent généralement un mauvais repliement de la molécule de pro-insuline qui se retrouve piégée et s'accumule dans les compartiments sub-cellulaires, provoquant un stress du réticulum endoplasmique et une apoptose des cellules β .⁹³⁻⁹⁵ Des mutations bi-alléliques récessives (homozygotes ou hétérozygotes composées) entraînent la perte ou l'inactivation de la pro-insuline.²⁴ Ces mutations ne provoquent pas une destruction à progression lente des cellules β , mais une absence de biosynthèse de l'insuline avant et après la naissance, ce qui explique le moindre poids à la naissance et une apparition plus précoce du diabète chez les enfants concernés. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie héréditaire récessive, il y aura un risque de récurrence de 25 % dans la fratrie lorsque chaque parent aura été confirmé comme porteur d'un variant *INS* causal.

La sévérité du RCIU chez les enfants présentant des mutations d'*INS* hétérozygotes est similaire à celle des enfants dont le canal K_{ATP} est muté, mais l'âge d'apparition est un peu plus tardif.

- Bien que le diabète soit encore le plus souvent diagnostiqué avant l'âge de six mois, il peut également survenir jusqu'à un an ou même plus tard. Il faut donc envisager des tests génétiques en cas de diabète d'apparition précoce sans auto-anticorps^{91,93,96,97} ainsi qu'en présence d'un phénotype de type MODY.
- La plupart des mutations *INS* hétérozygotes sont des mutations

de novo sporadiques, mais environ 20 % des probants ont des antécédents familiaux de diabète néonatal autosomique dominant.⁹¹

9.5 Syndrome de Wolcott-Rallison

Ce syndrome autosomique récessif rare est la cause la plus fréquente de DNP chez les populations fortement consanguines et se caractérise par un diabète sucré d'apparition précoce, une dysplasie spondylo-épiphyseaire et une dysfonction hépatique et/ou rénale récurrente.^{98,99} Le syndrome de Wolcott-Rallison est causé par des mutations bi-alléliques du gène *EIF2AK3* (facteur 2-alpha kinase 3 d'initiation de la traduction eucaryote), qui code une protéine impliquée dans la régulation de la réponse au stress du réticulum endoplasmique. Le développement pancréatique est plutôt normal en l'absence de la protéine fonctionnelle, mais les protéines mal repliées s'accumulent dans le réticulum endoplasmique après la naissance et finissent par induire l'apoptose des cellules β . Bien que le diabète apparaisse généralement pendant la petite enfance, il peut ne pas se manifester avant l'âge de trois ou quatre ans. Le diabète peut être la première manifestation clinique du syndrome et, par conséquent, ce diagnostic doit être envisagé même chez les enfants atteints de diabète néonatal permanent isolé, surtout s'ils sont nés de parents consanguins ou d'une population fortement consanguine.^{100,101} Étant donné qu'il s'agit d'une maladie héréditaire récessive, il y a un risque de récurrence de 25 % dans la fratrie. L'insuffisance hépatique fulminante est la principale cause de décès dans le syndrome de Wolcott-Rallison et il n'existe actuellement aucun agent pour inverser cette anomalie.¹⁰² Des rapports récents indiquent néanmoins que la transplantation hépatique (avec ou sans pancréas) peut sauver des vies et améliorer l'issue de ce syndrome.¹⁰²⁻¹⁰⁵

9.6 Diabète néonatal dû à des mutations *GCK*

L'enzyme glucokinase est considérée comme le capteur de glucose des cellules β , car elle catalyse l'étape limitante de phosphorylation du glucose et permet donc aux cellules β de répondre de manière appropriée au degré de glycémie.¹⁰⁶

- Un déficit total en glucokinase secondaire à des mutations dans les deux allèles, soit homozygotes, soit hétérozygotes composées, empêche les cellules β de sécréter de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie.^{107,108}
- Les nouveau-nés présentant un RCIU sévère reçoivent généralement le diagnostic de diabète au cours des premiers jours de vie et nécessitent une insulinothérapie exogène. En dehors du diabète, ils ne présentent pas d'atteintes extrapancréatiques dignes d'intérêt.¹⁰⁷⁻¹¹⁴

Dans l'ensemble, *GCK* n'est pas responsable de plus de 2 à 3 % des cas de DNP,⁴⁷ mais sa prévalence est accrue dans les régions où le degré de consanguinité est élevé.¹¹⁵ Ce type de DNP est héréditaire récessif, de sorte que le risque de récurrence pour les futurs frères et sœurs est de 25 %. Ce diagnostic doit être sérieusement envisagé chez les probants nés de parents présentant une hyperglycémie modérée asymptomatique. Il est donc souvent recommandé de mesurer la glycémie à jeun chez les parents de tout enfant atteint de diabète néonatal, même en l'absence

de consanguinité connue ou d'antécédents familiaux de diabète.

Peu d'études ont évalué le risque de complications microvasculaires dans le diabète néonatal, mais une étude a montré que les personnes atteintes de diabète K_{ATP} /néonatal permanent ou d'anomalies du gène de l'insuline (*INS*) ne semblent pas sujettes à des complications oculaires sévères, même après une durée médiane de diabète de 24 ans.¹¹⁶

10. SYNDROME IPEX ET AUTRES CAUSES MONOGÉNIQUES DE DIABÈTE AUTO-IMMUN

- Des mutations dans au moins neuf gènes différents sont maintenant connues pour provoquer des syndromes auto-immuns pouvant inclure le diabète néonatal et infantile associé aux auto-anticorps anti-îlots pancréatiques : *AIRE*, *CTLA4*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ITCH*, *LRBA*, *STAT1*, *STAT3* et *STAT5B*.
- Ces affections monogéniques causant effectivement le diabète auto-immun ont des caractéristiques de base communes avec le DT1 pédiatrique^{15,117-119} et constituent les rares cas de DT1 mentionnés précédemment dans les premiers mois de vie.
- En de rares occasions, certains cas de diabète apparaissant au cours des six premiers mois de la vie ont une base auto-immune ; il est maintenant admis que les mutations dans un éventail de gènes liés à la fonction immunitaire (tels que *FOXP3*, *STAT3* ou *LRBA*) sont au moins aussi probables que le DT1.

Les mutations du gène *FOXP3* sont responsables du syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX).^{120,121} Le syndrome IPEX est cliniquement hétérogène allant des formes intra-utérines sévères aux phénotypes modérés, comme cela a été récemment décrit dans diverses cohortes.^{118,122,123} Chez les nourrissons de sexe masculin ayant une diarrhée, un eczéma, un diabète auto-immun, un déficit immunitaire et/ou une infection potentiellement mortelle, des mutations de *FOXP3* doivent être envisagées.^{124,125} Il faut traiter avec des agents immunosuppresseurs (sirolimus ou corticoïdes).^{124,125} Sinon, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement à intensité réduite est recommandée.¹²⁶ La survie est similaire entre traitement immunosuppresseur et allogreffe, mais cette dernière a démontré des taux supérieurs de survie sans maladie et une amélioration de la qualité de vie.¹²⁷

En plus des mutations de *FOXP3* « IPEX classique », il existe un groupe avec un phénotype « de type IPEX » ayant des défauts dans d'autres gènes. Citons par exemple les personnes présentant des mutations hétérozygotes de *CTLA4* provoquant un syndrome lymphoprolifératif auto-immun qui peut inclure le diabète auto-immun, l'entéropathie, les cytopénies et la thyroïdite¹²⁸ ; les personnes avec mutations récessives du gène *ITCH* (ubiquitine ligase) présentant une maladie auto-immune multisystémique et un dysmorphisme facial¹²⁹ ; les personnes présentant des mutations bialléliques dans *IL2RA* (sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 2) entraînant un syndrome d'immunodéficience 41, avec lymphoprolifération, autre auto-immunité et diabète auto-immun^{130,131} ; ainsi que les personnes

présentant des mutations héréditaires récessives de *LRBA* signalées comme une cause d'immunodéficience 8 avec entéropathie auto-immune, DT1, hypothyroïdie auto-immune et anémie hémolytique auto-immune.¹¹⁹

Les protéines codées par les gènes *STAT3*, *STAT1* et *STAT5B* sont des facteurs de transcription impliqués dans la réponse cellulaire aux cytokines et aux facteurs de croissance. Les mutations activatrices dans *STAT3* provoquent de multiples maladies auto-immunes avec entéropathie, troubles auto-immuns hématologiques, cytopénie auto-immune et diabète auto-immun qui se manifestent souvent dans la période néonatale.^{117,132} Les personnes ayant des mutations de gain de fonction dans *STAT1* présentent des infections fongiques chroniques (dont infections des voies respiratoires), un sous-ensemble de personnes développant une auto-immunité spécifique à un organe sévère, y compris le DT1.¹³³ D'autre part, les mutations de perte de fonction dans *STAT5B* sont associées à des troubles caractérisés par des manifestations allergiques ou auto-immunes.

Les mutations de perte de fonction dans le gène *AIRE* causent le syndrome poly-endocrinien auto-immun de type 1 (APS1), caractérisé par une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénalienne auto-immune. De plus, le diabète apparaît avant l'âge de 30 ans dans 13 % des cas.¹²⁹

11. AUTRES CAUSES DE DIABÈTE NÉONATAL

Plus de 30 sous-types génétiques de diabète néonatal ont été décrits. Les manifestations cliniques observées dans les causes les plus courantes de diabète néonatal et infantile sont présentées dans le tableau 1. L'imagerie pancréatique n'est pas fiable chez les nouveau-nés et il est donc préférable d'utiliser des tests de la fonction pancréatique exocrine (élastase et graisses fécales) pour déterminer la présence d'une aplasie pancréatique.^{134,135} En dehors du DN-KATP et de certaines personnes dont les mutations de *SLC19A2* sont à l'origine du syndrome d'anémie mégalo-blastique thiamine-dépendante (TRMA),¹³⁶ toutes les autres causes doivent être traitées avec de l'insuline sous-cutanée. Les enfants atteints d'aplasie/hypoplasie pancréatique auront également besoin de suppléments pancréatiques exocrines.

11.1 Les tests génétiques doivent être effectués dès le diagnostic de diabète établi chez un enfant âgé de moins de six mois

- Il faut faire pratiquer des tests génétiques moléculaires pour tous les nourrissons chez qui un diabète est diagnostiqué dans les six premiers mois de la vie afin de définir le sous-type de diabète néonatal monogénique, puisque le DT1 est extrêmement rare dans ce sous-groupe.
- Ces tests permettront de diagnostiquer un type spécifique de diabète monogénique chez plus de 80 % des enfants dont le diagnostic est posé avant l'âge de six mois. Comme discuté précédemment, cela influencera le traitement ainsi que la prédiction des particularités cliniques.
- Il n'est plus nécessaire d'attendre pour voir si le diabète se résout ou d'autres manifestations se développent, car les grands laboratoires proposeront des tests complets de tous les sous-types

de diabète néonatal ainsi que des tests très rapides de sous-types qui modifient le traitement.

12. HYPERGLYCÉMIE MODÉRÉE OU DIABÈTE FAMILIAL DOMINANT AUTOSOMIQUE (MODY)

Une forme familiale de diabète « léger » (hyperglycémie modérée) se manifestant à l'adolescence ou au début de l'âge adulte a été décrite pour la première fois il y a de nombreuses années.^{10,137} Même si le diabète se manifestait dans une population jeune, sur le plan clinique, l'affection ressemblait à un diabète non insulino-dépendant à début tardif et le sous-type de diabète familial nouvellement reconnu s'est révélé sous l'acronyme MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*).¹³⁸ Comme les personnes atteintes de MODY transmettaient la maladie à leur descendance selon un schéma héréditaire autosomique dominant, on a rapidement suspecté qu'il pourrait s'agir d'un trouble monogénique.¹³⁹ MODY est de loin le type le plus courant de diabète monogénique. Tous les sous-types actuellement connus de MODY sont dus à des mutations hétérozygotes à action dominante dans les gènes importants pour le développement ou la fonction des cellules β. Ces dernières années, cependant, un certain nombre de formes de diabète monogénique cliniquement et génétiquement différentes de MODY ont été identifiées.¹ Les individus peuvent abriter des mutations dominantes survenant *de novo* ; dans de tels cas, les antécédents familiaux suggérant une condition monogénique font défaut.^{41,90,140} Ces faits, ainsi qu'un manque généralisé de sensibilisation, entravent le diagnostic clinique, de sorte que la majorité des enfants atteints de diabète monogénique génétiquement prouvé reçoivent un diagnostic initial erroné de DT1^{141,142} ou DT2.^{143,144} Bien que le diabète monogénique soit peu fréquent, il représente environ 2,5 à 6 % des diabètes pédiatriques.¹⁴⁵⁻¹⁵⁰

- Les syndromes MODY sont des formes de diabète monogénique se caractérisant par une altération de la sécrétion d'insuline, avec peu ou pas d'anomalies dans l'action de l'insuline.¹⁵¹
- La plupart sont à l'origine d'un diabète isolé et peuvent donc être mal diagnostiqués en tant que DT1 ou DT2 familial.^{143,152}
- Les critères classiques de MODY comprennent des antécédents familiaux de diabète ; cependant, des mutations sporadiques *de novo* dans plusieurs gènes causaux ont été signalées.¹⁵³
- Les différents sous-types génétiques de MODY diffèrent par l'âge d'apparition, le schéma hyperglycémique et la réponse au traitement.
- Trois gènes sont responsables de la majorité des cas de MODY (*GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*) et seront décrits en détail ci-après.
- La plupart des sous-types de MODY auront un phénotype de diabète isolé ou d'hyperglycémie modérée à jeun stable, mais certains gènes MODY ont des manifestations supplémentaires telles que des kystes rénaux (cf. *HNF1B* ci-après) ou un dysfonctionnement exocrine du pancréas.¹⁵⁴

Au moins 14 gènes différents ont été signalés comme provoquant un diabète avec un phénotype de type MODY (tableau 2), et certains panels incluront tous ces gènes ou aussi, éventuellement, de

nombreux autres gènes associés à des causes récessives extrêmement rares. Il est raisonnable d'envisager d'inclure des causes syndromiques telles que le diabète mitochondrial ; le diabète étant souvent la première manifestation, un diagnostic moléculaire peut ainsi orienter la surveillance et le traitement d'autres manifestations associées. Dans notre ère moderne où de nombreux laboratoires proposent une gamme de tests étoffée, il faut faire preuve de prudence lors de l'interprétation des résultats, car il y a souvent très peu d'informations disponibles pour étayer la causalité de variants rares dans des sous-types peu fréquents.

13. HYPERGLYCÉMIE MODÉRÉE À JEUN DUE À DES MUTATIONS DU GÈNE DE LA GLUCOKINASE (GCK-MODY, MODY2)

- GCK-MODY est le sous-type le plus courant de diabète monogénique dans les centres pédiatriques spécialisés dans le diabète et son phénotype clinique est remarquablement homogène chez les personnes concernées.
- Contrairement à d'autres sous-types de diabète monogénique, dans GCK-MODY, la régulation de la sécrétion d'insuline se fait de manière adéquate, mais autour d'un point de consigne légèrement plus élevé. En conséquence, une hyperglycémie modérée non progressive est présente dès la naissance.¹⁵⁵
- L'HbA1c est légèrement élevée mais généralement inférieure à 7,5 % (59 mmol/mol).¹⁵⁶
- Malgré l'hyperglycémie modérée à jeun, la glycémie augmente en général légèrement lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (< 60 mg/dl ou < 3,5 mmol/l),¹⁵⁷ bien que cela ne doive pas être considéré comme un critère absolu en raison de la variabilité de l'HGPO.
- Étant donné que le degré d'hyperglycémie n'est pas suffisamment élevé pour provoquer des symptômes osmotiques, la plupart des cas sont généralement diagnostiqués incidemment lors de la mesure de la glycémie pour une autre raison.
- La découverte fortuite d'une hyperglycémie modérée (5,5-8 mmol/l ou 100-145 mg/dl) chez des enfants et des adolescents autrement asymptomatiques soulève la possibilité qu'ils développeront ultérieurement un DT1 ou un DT2. En l'absence d'auto-immunité des îlots concomitante, le risque de DT1 ultérieur est minime¹⁵⁸ et une proportion importante aura une mutation hétérozygote dans *GCK*.¹⁵⁹ Chez les enfants et les adolescents prépubères ayant reçu un diagnostic de DT2, l'absence d'obésité ou d'autres signes d'insulinorésistance devrait poser question quant au diagnostic de MODY.
- Compte tenu du fait que la glycémie ne se détériore pas de manière significative au fil du temps, ce sous-type de diabète monogénique est rarement associé aux complications microvasculaires ou macrovasculaires chroniques du diabète^{160,161} et les personnes concernées ne nécessitent généralement aucun traitement,¹⁶² sauf dans le contexte de la grossesse où une mère affectée a un fœtus non affecté et il existe des preuves *in utero* de croissance accélérée.¹⁶³

- En présence de particularités cliniques d'une hyperglycémie modérée à jeun stable, de longue durée et asymptomatique, un test spécifique de *GCK* est approprié.

Très souvent, le parent affecté reste non diagnostiqué ou a reçu un diagnostic erroné de DT2 précoce. La mesure des concentrations de glucose à jeun chez les parents apparemment non affectés est importante lorsque l'on envisage un diagnostic de mutation *GCK*. Le premier diagnostic de GCK-MODY peut survenir durant la grossesse. Ce type représente environ 2 à 6 % des cas de diabète gestationnel et peut se différencier de celui-ci sur la base des particularités cliniques et de la concentration de glucose à jeun.^{164,165}

Il est à noter que la présence d'une mutation *GCK* ne protège pas contre le développement concomitant de DT2 polygénique plus tard dans la vie, dont la prévalence est similaire à celle de la population générale.¹⁶⁶ Le DNP-GCK peut se manifester dans les familles GCK-MODY en particulier dans le contexte de la consanguinité.

14. DIABÈTE FAMILIAL DÛ À HNF1A-MODY (MODY3) ET HNF4A-MODY (MODY1)

- La possibilité d'un diabète monogénique doit être envisagée chaque fois qu'un parent d'un enfant diabétique est également diabétique, même si l'on pense qu'ils sont atteints de DT1 ou de DT2.
- L'intolérance au glucose associée à HNF1A-MODY et HNF4A-MODY devient généralement évidente à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Aux premiers stades de la maladie, il est possible que la concentration de glucose dans le sang à jeun soit normale, mais la glycémie peut augmenter de manière importante (de > 80 mg/dl ou 5 mmol/l) après les repas ou à deux heures lors d'une HGPO.¹⁵⁷
- Au fil du temps, une hyperglycémie à jeun et des symptômes osmotiques (polyurie, polydipsie) se manifestent, mais développent rarement une cétose car une certaine sécrétion résiduelle d'insuline persiste pendant de nombreuses années.
- Les complications chroniques du diabète sont fréquentes et leur développement est lié au degré de prise en charge glycémique.¹⁶⁷
- HNF1A-MODY est la forme la plus courante de diabète monogénique qui entraîne un diabète *symptomatique* familial, les mutations hétérozygotes de *HNF1A* étant environ dix fois plus fréquentes que celles de *HNF4A*.¹⁶⁸ Par conséquent, HNF1A-MODY est la première éventualité diagnostique à envisager dans les familles atteintes de diabète symptomatique autosomique dominant.
- Dans HNF1A-MODY, l'effet de l'incrétine est altéré et les réponses du glucagon à l'HGPO sont inappropriées.¹⁶⁹
- Bien que les mutations *HNF1A* soient associées à des complications microvasculaires, des données récentes suggèrent que le taux de complications microvasculaires est inférieur à celui du DT1 lorsqu'un traitement par sulfonyles est instauré de manière opportune.¹⁷⁰ Les mutations *HNF1A* sont également associées à une fréquence accrue de maladies cardiovasculaires et de mortalité.¹⁷¹

Les mutations du gène *HNF1A* montrent une forte pénétrance de sorte

que 63 % des porteurs de mutations développent un diabète avant l'âge de 25 ans, 79 % avant l'âge de 35 ans et 96 % avant l'âge de 55 ans.¹ L'âge au moment du diagnostic de diabète est en partie déterminé par l'emplacement de la mutation dans le gène.^{172,173} Les personnes présentant des mutations affectant les exons terminaux (8 à 10) sont diagnostiquées, en moyenne, huit ans plus tard que celles présentant des mutations dans les exons 1 à 6. D'autre part, l'exposition au diabète maternel *in utero* (lorsque la mutation est héritée de la mère) réduit d'environ 12 ans l'âge à l'apparition du diabète.¹⁵⁷ Dans la population pédiatrique, le diabète a tendance à apparaître à un âge similaire chez les porteurs de mutations *HNF4A* et *HNF1A*.¹⁴⁷

Certaines particularités cliniques différentielles peuvent être notées entre les personnes présentant des mutations *HNF4A* et *HNF1A*; souvent, elles n'aident cependant pas dans le choix des gènes à séquencer et il serait préférable de tester tous les gènes simultanément par NGS chaque fois que cela est possible.¹⁷⁴

- Les personnes atteintes de mutations *HNF1A* ont généralement un seuil rénal de réabsorption du glucose bas en raison d'une altération du transport tubulaire rénal du glucose et peuvent présenter une glycosurie postprandiale avant de développer une hyperglycémie significative.¹⁷⁵
- Outre le diabète, les porteurs de la mutation p.Arg76Trp (R76W) du gène *HNF4A* ont une forme atypique du syndrome de Fanconi, notamment une hypercalciurie et une néphrocalcinose.¹⁷⁶
- Environ 50 % des porteurs de la mutation *HNF4A* sont macrosomiques à la naissance et 15 % présentent une hypoglycémie hyperinsulinémique néonatale sensible au diazoxyde.¹⁷⁷ Dans ce cas, l'hyperinsulinisme disparaît généralement pendant la petite enfance et un diabète se développe à partir de l'adolescence.^{178,179} Une hypoglycémie hyperinsulinémique a également été signalée chez les porteurs de la mutation *HNF1A*¹⁸⁰, mais cela est très rare.

Les personnes atteintes à la fois de diabète HNF1A et HNF4A peuvent initialement suivre un régime alimentaire adapté, en dépit d'une hyperglycémie postprandiale prononcée avec des aliments riches en glucides.¹⁵⁷

- La plupart auront besoin d'un traitement pharmacologique en raison d'une détérioration progressive de la prise en charge glycémique. Ces personnes sont extrêmement sensibles aux sulfonyles,¹⁸¹ qui permettent généralement une meilleure prise en charge glycémique que celle obtenue avec l'insuline, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.¹⁸²
- La dose initiale de sulfonyles doit être faible (un quart de la dose initiale normale chez l'adulte) pour éviter les hypoglycémies. Tant qu'il n'y a pas de problèmes d'hypoglycémie, les sulfonyles à faible dose (par exemple, 20 à 40 mg de gliclazide par jour) peuvent être maintenues, et ce pendant des décennies.^{183,184}
- En cas d'hypoglycémie malgré l'administration d'une préparation de sulfonyles une ou deux fois par jour, il est possible d'envisager une préparation à libération lente ou des doses à l'heure du repas avec un agent à courte durée d'action (méglinide notamment).¹⁸⁵ Un essai contrôlé randomisé comparant un agoniste des récepteurs du GLP-1 (GLP1RA) à une sulfonyle a démontré une glycémie à jeun plus faible chez les personnes traitées par agoniste.¹⁶⁹

15. DIABÈTE ASSOCIÉ AVEC DES ATTEINTES EXTRAPANCRÉATIQUES

Un trouble monogénique doit être envisagé chez tout enfant atteint de diabète associé à des atteintes extrapancréatiques multisystémiques,¹⁸⁶ ou chez les jeunes diabétiques lorsqu'une consanguinité est connue ou suspectée, même lorsque les caractéristiques syndromiques ne sont pas évidentes.¹⁸⁷ Ces syndromes peuvent soit causer un diabète néonatal (tableau 1), soit se manifester plus tard dans la vie (cf. ci-après). Le site *Web Online Mendelian Inheritance in Man* (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim ou www.omim.org) peut servir pour les particularités cliniques et savoir si le gène d'un syndrome en particulier a été défini et si des tests génétiques moléculaires sont donc disponibles. Les tests génétiques pour certaines de ces affections sont disponibles dans le cadre de la recherche à l'adresse www.euro-wabb.org.¹⁸⁸ Les syndromes les plus fréquents apparaissant en général après l'enfance sont décrits en détail ci-après. Un certain nombre de syndromes rares incluant le diabète peuvent également être dépistés par une approche de panel de gènes (voir par exemple <https://www.diabetesgenes.org/>).

15.1 Syndrome de Wolfram ou DIDMOAD caractérisé par un diabète insipide, un diabète sucré, une atrophie optique et une surdité neurosensorielle

La combinaison diabète-atrophie optique progressive en dessous de l'âge de 16 ans est un diagnostic de ce syndrome autosomique récessif.¹⁸⁹ Le diabète insulino-dépendant non auto-immun, apparaissant en moyenne vers l'âge de six ans, est généralement la première manifestation de la maladie.¹⁹⁰ D'autres caractéristiques signalées, y compris surdité neurosensorielle, diabète insipide central, dysfonctionnement des voies urinaires et symptômes neurologiques, se développent plus tard dans un ordre variable, y compris au sein de la même famille.¹⁹¹⁻¹⁹³ De nombreuses personnes atteintes du syndrome de Wolfram reçoivent initialement un diagnostic de DT1, et une perte de vision ultérieure, qui survient environ quatre ans après le diagnostic de diabète, peut être diagnostiquée à tort comme étant une rétinopathie diabétique.^{194,195} Les personnes atteintes du syndrome de Wolfram meurent à un âge médian de 30 ans, principalement de complications neurodégénératives. Au moins 90 % abritent des mutations bialléliques dans le gène *WFS1*.¹⁹⁶ Ce gène code pour WFS1, une protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique importante pour la régulation négative du stress du réticulum endoplasmique et le maintien de l'homéostasie du calcium cellulaire.¹⁹⁷ Des études précliniques sur des modèles cellulaires et animaux suggèrent les bénéfices potentiels de stratégies thérapeutiques ciblant l'homéostasie calcique du réticulum endoplasmique. Cependant, un essai récent portant sur le recours au dantrolène sodique chez 19 sujets ayant un syndrome de Wolfram n'a montré aucune amélioration significative de la fonction des cellules β, rétinienne ou neurologique.¹⁹⁸

Une deuxième variante du syndrome a été décrite en association avec des mutations dans le gène *CISD2*.¹⁹⁹ Les personnes atteintes de cette variante rare ne développent pas de diabète insipide, mais présentent des symptômes supplémentaires, notamment une diathèse hémorragique et un ulcère peptique.

La prise en charge actuelle du syndrome de Wolfram implique un traitement symptomatique des caractéristiques associées sans agent pour guérir ou ralentir la progression de la maladie.

Syndrome kystes rénaux-diabète (RCAD) (HNF1B-MODY ou MODY5)

Bien qu'initialement décrit comme un sous-type rare de diabète familial, il est maintenant clair que les personnes présentant des mutations hétérozygotes dans le gène *HNF1B* n'ont que rarement un diabète isolé.²⁰⁰ En revanche, il existe des troubles du développement rénal (kystes rénaux et dysplasie rénale en particulier) chez presque toutes les personnes ayant des mutations ou des délétions du gène *HNF1B*¹⁴⁰ qui constituent la principale manifestation chez l'enfant, même en l'absence de diabète.²⁰¹⁻²⁰³ Des malformations des voies génitales (anomalies utérines notamment), une hyperuricémie et une goutte peuvent également survenir, ainsi que des tests fonctionnels hépatiques anormaux.²⁰⁰ Le diabète se développe ultérieurement, en général à l'adolescence ou au début de l'âge adulte,^{204,205} bien qu'un diabète néonatal transitoire ait été signalé dans quelques cas.^{23,204} En plus de la carence en insuline liée à l'hypoplasie pancréatique,²⁰⁶ les personnes touchées présentent également un certain degré d'insulinorésistance hépatique,²⁰⁷ ce qui explique pourquoi elles ne répondent pas de manière adéquate au traitement par sulfonyles et nécessitent une insulinothérapie précoce.¹ De plus, les porteurs de mutations ont une fonction pancréatique exocrine plus faible avec une élastase fécale réduite ; cela implique à la fois les cellules canalaire et acineuses.²⁰⁸ Par conséquent, le phénotype du syndrome RCAD est extrêmement variable, même au sein des familles partageant la même mutation *HNF1B* ; ce diagnostic doit donc être envisagé en consultation non seulement de diabète, mais aussi autres (néphrologie, urologie, gynécologie, etc.). Chez les personnes diabétiques ayant des kystes rénaux, l'imagerie du pancréas est indiquée puisque l'absence de corps et/ou de queue du pancréas est fortement indicative de HNF1B-MODY.²⁰⁹ L'élastase fécale doit également être mesurée, car elle est toujours anormale dans le HNF1B-MODY.²⁰⁸ Il est important de noter que des antécédents familiaux de maladie rénale ou de diabète ne sont pas essentiels pour motiver un test génétique, les mutations et les délétions *de novo* de ce gène étant fréquentes (un à deux tiers des cas).^{140,201}

15.2 Diabète mitochondrial

Le diabète dû à des mutations et des délétions mitochondriales est rarement observé (< 1 %) chez l'enfant et l'adolescent,²¹⁰ car un diabète se développe au début de l'âge adulte ou vers la cinquantaine dans la plupart des cas. La forme la plus courante de diabète mitochondrial est due à la mutation m.3243A>G dans l'ADN mitochondrial. L'apparition du diabète est habituellement insidieuse, mais le tableau clinique peut être aigu dans environ 20 % des cas, y compris une acidocétose diabétique.²¹¹ Bien que ce diabète se manifeste généralement à l'âge adulte, certains cas ont été signalés chez des adolescents dont le degré d'hétéroplasmie était élevé.^{210,212,213} Un diabète mitochondrial doit être suspecté chez les personnes présentant un diabète et une perte auditive neurosensorielle d'hérédité maternelle ou un diabète et une ophtalmoplégie externe progressive. Il est intéressant de noter que la même mutation m.3243A>G provoque également un syndrome

clinique beaucoup plus sévère connu sous le nom de « MELAS » (myopathie, encéphalopathie, acidose lactique et accident vasculaire cérébral).²¹⁴

Les personnes atteintes de diabète mitochondrial peuvent au départ répondre à un régime alimentaire adapté ou à des hypoglycémiantes oraux, mais nécessitent souvent une insulinothérapie dans les mois ou années qui suivent. La metformine doit être évitée car elle interfère avec la fonction mitochondriale et peut déclencher des épisodes d'acidose lactique.²¹⁵

La pénétrance du diabète chez les porteurs de mutations dépend de l'âge, mais est estimée à plus de 85 % à 70 ans.²¹¹ Les personnes de sexe masculin atteintes ne transmettent pas la maladie à leur descendance. En revanche, les personnes de sexe féminin transmettent la mutation à tous leurs enfants, bien que certains puissent ne pas développer la maladie.¹ En plus de la mutation m.3243A>G, un diabète à début précoce (même dans la petite enfance) a été rapporté dans d'autres troubles mitochondriaux moins courants tels que le syndrome de Kearns-Sayre²¹⁶ et le syndrome de Pearson.²¹⁷

15.3 Diabète secondaire à des maladies monogéniques du pancréas exocrine

Des mutations hétérozygotes de *CEL*, qui code une lipase pancréatique, provoquent un CEL-MODY ou MODY8, un trouble autosomique dominant d'insuffisance exocrine pancréatique et de diabète.¹⁵⁴ Il est important de noter que la composante exocrine du syndrome est évidente dans l'enfance, 10 à 30 ans avant le développement du diabète, et peut être révélée par une réduction de l'élastase fécale et/ou une lipomatose pancréatique.^{218,219} Le diabète se développe généralement entre la trentaine et la quarantaine, avec des kystes pancréatiques.²¹⁹ Le gène *CEL* est hautement polymorphe et extrêmement difficile à séquencer. El Jellas *et al.* ont récemment décrit comment diagnostiquer le CEL-MODY.²²⁰ Le mécanisme pathologique de CEL-MODY implique un mauvais repliement/agrégation des protéines, un stress du réticulum endoplasmique et une protéotoxicité.²²¹⁻²²⁴ D'autres maladies monogéniques autosomiques dominantes affectant principalement le pancréas exocrine pouvant tôt ou tard conduire à un diabète comprennent la mucoviscidose (*CFTR*), la pancréatite héréditaire (*PRSS1* et *SPINK1*)²²⁵ et l'agénésie/hypoplasie pancréatique (*GATA6*).¹³⁵

15.4 Diabète syndromique dû à des déficits en TRMT10A et DNAJC3 : stress oxydatif, apoptose dans les cellulesβ

Les mutations de TRMT10A, une méthyltransférase des ARNt, sont associées à un nouveau syndrome de diabète sucré d'apparition précoce ou altération du métabolisme du glucose, microcéphalie, déficience intellectuelle, petite taille et puberté retardée [OMIM 616013]. À ce jour, cinq familles sont décrites dans la littérature, 11 personnes au total ayant une mutation. Les phénotypes sont hétérogènes, la plupart des individus présentant une altération de l'homéostasie glucidique, une microcéphalie, une petite taille, des convulsions et une déficience intellectuelle.²²⁶

La mutation DNAJC3, associée au diabète sucré et à la neurodégénérescence multisystémique, a été décrite. Il s'agit d'un cas familial de mutation de DNAJC3 se manifestant par un diabète

sucré juvénile, une hypothyroïdie, une neurodégénérescence multisystémique, une petite taille et une perte auditive neurosensorielle avec la nouvelle découverte de fibrose et d'atrophie pancréatique.²²⁷

16. SYNDROMES D'INSULINORÉSISTANCE MONOGÉNIQUES

- Les particularités fondamentales des syndromes d'insulinorésistance comprennent l'acanthosis nigricans modéré à sévère associé soit à des concentrations d'insuline nettement accrues (insuline à jeun > 150 pmol/l), soit à des besoins accrus en insuline en cas de diabète, généralement en l'absence d'un degré d'obésité correspondant.
- Trois sous-types différents sont décrits sur la base du mécanisme pathogène sous-jacent : défauts primaires de signalisation de l'insuline, insulinorésistance secondaire aux anomalies du tissu adipeux et insulinorésistance comme tableau de syndromes complexes.²²⁸
- La caractérisation clinique et biochimique des personnes atteintes d'insulinorésistance sévère peut servir à orienter les tests génétiques (tableau 3).
- Contrairement aux syndromes monogéniques de défaillance des cellules β, l'hyperglycémie et le diabète ont tendance à se produire plus tard dans les syndromes génétiques d'insulinorésistance sévère et peuvent ne pas se manifester avant le début de la puberté,²²⁹ sauf pour le syndrome de Donohue.

Les phénotypes des syndromes d'insulinorésistance monogéniques ont tendance à être plus prononcés chez les femmes, chez qui une hyperandrogénie ovarienne significative peut apparaître à l'adolescence. L'apparence physique des lipodystrophies partielles peut également être moins prononcée chez les hommes et le tableau est donc plus fréquent chez les femmes, avec des caractéristiques similaires à celles observées dans le syndrome des ovaires polykystiques.

16.1 Défauts primaires de signalisation de l'insuline dus à des mutations dans le gène du récepteur de l'insuline (INSR)

Les mutations d'*INSR* sont responsables d'un certain nombre de syndromes d'insulinorésistance rares.^{230,231} Les taux de leptine sont faibles, mais les taux d'adiponectine sont paradoxalement normaux ou élevés puisque l'insuline inhibe normalement la sécrétion d'adiponectine.²³² Le spectre de sévérité est large, fonction de l'effet de la mutation sur la fonction de signalisation du récepteur. Les formes les plus sévères sont associées à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées dans le gène *INSR* responsable des syndromes de Donohue et de Rabson-Mendenhall. Dans le syndrome de Donohue, cela conduit à une perte quasi complète de l'action de l'insuline au niveau cellulaire. Dans le syndrome de Rabson-Mendenhall, où subsiste une certaine signalisation de l'insuline, le phénotype peut être moins sévère.²³³ Les nourrissons atteints du syndrome de Donohue ont à la naissance une petite taille par rapport

à l'âge gestationnel et développent un diabète dans la petite enfance avec des concentrations d'insuline supérieures à 1 000 pmol/l, souvent en association avec une cardiomyopathie et une hypertrichose. L'hyperglycémie postprandiale peut être sévère, se manifeste tôt dans la vie, mais s'accompagne généralement d'une hypoglycémie à jeun. Il n'y a pas de traitement efficace et la majorité des nourrissons succombe malheureusement à une infection ou à des complications cardiaques au cours de la première année de vie. Le syndrome de Rabson-Mendenhall peut se manifester plus tard dans l'enfance, avec une absence de développement pondérostatural normal, une hyperplasie gingivale, un acanthosis nigricans, une hyperandrogénie et un diabète insulino-résistant nécessitant des doses très élevées d'insuline au cours de l'adolescence.^{230,234}

Le syndrome d'insulinorésistance de type A, forme la plus bénigne, résulte le plus fréquemment d'une mutation hétérozygote dans le gène *INSR* et est transmis selon le mode autosomique dominant.²³⁰ Le diabète est rare avant l'adolescence, mais il peut y avoir une hyperandrogénie ovarienne importante et un acanthosis nigricans à la puberté.

La prise en charge de l'hyperglycémie chez les personnes atteintes de mutations d'*INSR* peut être difficile car l'insuline est largement inefficace, même à des taux élevés. Des sensibilisants à l'insuline (metformine notamment) peuvent être tentés au départ, mais des doses d'insuline extrêmement élevées seront nécessaires dans la plupart des cas, avec un effet limité.²³⁰ En tant que méthode thérapeutique alternative pour les jeunes enfants, il a été rapporté que l'IGF-I recombinant humain améliorait la glycémie à la fois à jeun et postprandiale, bien que les effets à long terme sur la survie restent incertains.^{235,236} Récemment, un essai a montré les bénéfices d'un traitement à long terme par la métréleptine dans le syndrome de Rabson-Mendenhall.²³⁷ Il a également été rapporté que les SGLT2i étaient bénéfiques pour améliorer l'hyperglycémie.^{238,239} Pour les femmes, l'hirsutisme résultant de l'hyperandrogénie ovarienne doit être prise en charge à l'aide de stratégies similaires à celles du syndrome des ovaires polykystiques.²⁴⁰

16.2 Lipodystrophies monogéniques

Les lipodystrophies se caractérisent par une réduction partielle ou complète du tissu adipeux, ce qui se traduit par une diminution des taux d'adipokine et une insulinorésistance.^{241,242} Les mutations d'*AGPAT2* ou de *BSCL* représentent environ 80 % des cas de lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip).²⁴³ Ce sont des troubles héréditaires récessifs caractérisés par une absence quasi complète de graisse sous-cutanée et viscérale. Les aspects cliniques sont souvent apparents à la naissance. L'incapacité à stocker l'excès de graisse alimentaire entraîne un dépôt de graisse ectopique dans le foie, avec une stéato-hépatite pouvant évoluer vers une cirrhose.²⁴² Le diabète peut se manifester au début de la petite enfance, mais il peut alors y avoir une période de rémission jusqu'à la fin de l'enfance.

En revanche, un diagnostic clinique de lipodystrophie partielle familiale est généralement posé après la puberté, lorsque la graisse sous-cutanée ne parvient pas à s'accumuler dans les extrémités et le tronc inférieur pendant la puberté, en combinaison avec une accumulation progressive de tissu adipeux sous-cutané dans le

visage et autour du cou.^{242,244} Les mutations hétérozygotes de *LMNA* ou *PPARG* représentent environ 50 % des cas.²⁴¹ La graisse viscérale est considérablement augmentée en plus de l'hyperinsulinémie, de l'hypertriglycéridémie et de la diminution des taux de cholestérol HDL.²⁴⁵ Le diabète apparaît généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Plus récemment, il a été possible de poser un diagnostic génétique de la descendance de personnes atteintes de lipodystrophie partielle familiale. En théorie, cela permet une intervention précoce avec des recommandations de mode de vie et un dépistage des comorbidités dans l'espoir que le développement des comorbidités puisse être retardé, mais il est trop tôt pour dire si cette approche sera efficace.

Plus rarement, la lipodystrophie peut survenir dans le cadre d'un trouble multisystémique. Une mutation de *POLD1*, une ADN polymérase universelle, provoque une lipodystrophie sous-cutanée en association avec un diabète, une surdité, une hypoplasie mandibulaire et un hypogonadisme chez les hommes.²⁴⁶ Le syndrome *SHORT* (petite taille, hyperlaxité articulaire, hypotension oculaire, anomalie de Rieger, retard à l'éruption des dents) avec lipodystrophie partielle, est causé par un point chaud de mutation de *PIK3R1* qui joue un rôle central dans la voie de signalisation de l'insuline et la résistance au facteur de croissance.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Les porteurs de la mutation dominante négative de *PIK3R1* semblent être protégés de l'obésité et de la stéato-hépatite, mais pas du diabète,²⁵⁰ et les mécanismes pathologiques sont associés à une réponse protéique dépliée et à une sensibilité réduite à l'apoptose dépendante du stress du réticulum endoplasmique.²⁵¹

Le pilier du traitement de la lipodystrophie est l'intervention alimentaire avec un régime adapté neutre en calories et pauvre en matières grasses²⁴² et un expert en diététique au sein de l'équipe multidisciplinaire est d'une importance capitale. Dans la lipodystrophie partielle, les sensibilisants à l'insuline tels que la metformine et les glitazones peuvent être efficaces au départ²⁵², mais les glitazones sont susceptibles d'exacerber l'accumulation de graisse ectopique au niveau du visage et du cou.²²⁹ Plus récemment, le traitement par leptine recombinante administré par injection sous-cutanée quotidienne s'est révélé être bien toléré, avec des améliorations durables de l'hypertriglycéridémie, de la prise en charge glycémique et du volume hépatique.²⁵³ L'efficacité dans les formes partielles de lipodystrophie est moins évidente, mais en cas d'échec du traitement conventionnel du diabète et de l'hypertriglycéridémie, un traitement d'appoint par métréleptine doit être envisagé.²⁵⁴

16.3 Insulinorésistance et diabète liés aux ciliopathies. Syndrome d'Alström

Ce trouble autosomique récessif a des symptômes en commun avec le syndrome de Bardet-Biedl (cf. ci-après), y compris déficience visuelle progressive liée à la dystrophie des cônes et des bâtonnets, perte auditive neurosensorielle, obésité et diabète sucré. Il peut s'en distinguer par l'absence de polydactylie, d'hypogonadisme et de déficience cognitive.²⁵⁵ Plus de 60 % des personnes ayant un syndrome d'Alström développent une cardiomyopathie. Le syndrome est dû à des mutations dans le gène *ALMS1* de fonction inconnue.²⁵⁶ Les personnes atteintes du syndrome d'Alström présentent en général de nombreuses caractéristiques du syndrome métabolique, notamment

acanthosis nigricans, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypertension et diabète insulino-résistant à progression lente.²⁵⁷ Les interventions liées au mode de vie peuvent dans un premier temps améliorer les anomalies métaboliques.²⁵⁸

16.4 Syndrome de Bardet-Biedl

Il se caractérise par une déficience intellectuelle, une déficience visuelle progressive due à la dystrophie des cônes et des bâtonnets, une polydactylie, une obésité, un diabète sucré, une dysplasie rénale, une fibrose hépatique et un hypogonadisme. L'obésité touche presque tous les individus affectés, tandis que le diabète en touche moins de 50 %.²⁵⁹ Bien que ce syndrome ait certaines similitudes avec le syndrome de Lawrence-Moon, ils se distinguent par la présence de paraplégie et l'absence de polydactylie, d'obésité et de diabète sucré dans le syndrome de Lawrence-Moon. Des termes tels que syndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl ou Lawrence-Moon-Biedl doivent donc être évités. Le syndrome de Bardet-Biedl a été lié à 18 *loci* génétiques différents, dénommés *BBS1* à *BBS18*.^{260,261} La majorité des cas sont autosomiques récessifs,²⁶² mais des hérédités trialléliques ont été rapportées.²⁶³ Les laboratoires de diagnostic génétique et les recommandations cliniques détaillées pour les personnes atteintes du syndrome d'Alström et du syndrome de Bardet-Biedl sont répertoriés à l'adresse <http://www.euro-wabb.org>.

17. CONCLUSIONS

Les progrès de la génétique moléculaire ont conduit à l'identification de gènes associés à de nombreux sous-groupes de diabète cliniquement identifiés. Les tests génétiques moléculaires doivent désormais être considérés comme un outil de diagnostic clinique essentiel pouvant aider à poser le diagnostic et à déterminer le traitement approprié des enfants diabétiques. Bien que le coût du NGS continue de baisser, les tests génétiques diagnostiques devraient se limiter aux personnes diabétiques susceptibles d'abriter une mutation en fonction des particularités cliniques suggestives décrites ci-dessus.

Références:

- 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⁺ 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.
 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. Njolstad 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. Njolstad 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. Esquiaveto-Aun AM, De Mello MP, Paulino MF, Minicucci WJ, Guerra-Junior G, De Lemos-Marini SH. A new compound heterozygosity for inactivating mutations in the glucokinase gene as cause of permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM) in double-first cousins. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:101. doi:10.1186/s13098-015-0101-9
 111. Lin DC, Huang CY, Ting WH, et al. Mutations in glucokinase and other genes detected in neonatal and type 1B diabetes patient using whole exome sequencing may lead to disease-causing changes in protein activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Feb 1 2019;1865(2):428-433. doi:10.1016/j.bbdis.2018.11.013
 112. Bolu S, Eroz R, Dogan M, Arslanoglu I, Uzun H, Timur F. A family with novel homozygous deletion mutation (c.1255delT; p.Phe419Serfs*12) in the glucokinase gene, which is a rare cause of permanent neonatal diabetes mellitus. *Turk Pediatr Ars*. 2020;55(4):434-437. doi:10.14744/TurkPediatrArs.2019.05882

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

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

191. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Apr 27 2013;8:64. doi:10.1186/1750-1172-8-64
192. Karzon R, Narayanan A, Chen L, Lieu JEC, Hershey T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Jun 27 2018;13(1):102. doi:10.1186/s13023-018-0852-0
193. Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine.* Sep 2018;61(3):440-446. doi:10.1007/s12020-018-1608-2
194. de Heredia ML, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med.* Jul 2013;15(7):497-506. doi:10.1038/gim.2012.180
195. 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, Wathle G, Erchinger F, et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med.* Aug 2013;30(8):946-55. doi:10.1111/dme.12190
209. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med.* Jul 2008;25(7):782-7. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02460.x
210. Reinauer C, Meissner T, Roden M, et al. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry. *Eur J Pediatr.* May 2016;175(5):613-22. doi:10.1007/s00431-015-2675-5
211. Maassen JA, t Hart LM, van Essen E, et al. Mitochondrial Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Presentation 10.2337/diabetes.53.2007.S103. *Diabetes.* February 1, 2004 2004;53(90001):S103-109.
212. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab.* Apr 2004;30(2):181-6. doi:10.1016/S1262-3636(07)70105-2
213. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2009;94(8):3025-30. doi:10.1210/jc.2008-2680
214. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature.* Dec 13 1990;348(6302):651-3. doi:10.1038/348651a0
215. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* Sep 1 2010;33(9):727-40. doi:10.2165/11536790-000000000-00000
216. Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab.* Apr 2006;32(2):182-6. doi:10.1016/s1262-3636(07)70267-7
217. Superti-Furga A, Schoenle E, 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. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* Jan 2018;18(1):12-19. doi:10.1016/j.pan.2017.12.001
222. Gravdal A, Xiao X, Cnop M, et al. The position of single-base deletions in the VNTR sequence of the carboxyl ester lipase (CEL) gene determines proteotoxicity. *J Biol Chem.* Jan-Jun 2021;296:100661. doi:10.1016/j.jbc.2021.100661
223. Xiao X, Jones G, Sevilla WA, et al. A carboxyl ester lipase (CEL) mutant causes chronic pancreatitis by forming intracellular aggregates that activate apoptosis. *J Biol Chem.* May 12 2017;292(19):7744. doi:10.1074/jbc.A116.734384
224. Dalva M, Lavik IK, El Jellas K, et al. Pathogenic Carboxyl Ester Lipase (CEL) Variants Interact with the Normal CEL Protein in Pancreatic Cells. *Cells.* Jan 18 2020;9(1)doi:10.3390/cells9010244
225. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* Jan 2009;58(1):97-103. doi:10.1136/gut.2008.149179
226. Yew TW, McCreight L, Colclough K, Ellard S, Pearson ER. tRNA methyltransferase homologue gene TRMT10A mutation in young adult-onset diabetes with intellectual disability, microcephaly and epilepsy. *Diabet Med.* Sep 2016;33(9):e21-5. doi:10.1111/dme.13024
227. Alwatban S, Alfaraidi H, Alosaimi A, et al. Case Report: Homozygous DNAJC3 Mutation Causes Monogenic Diabetes Mellitus Associated With Pancreatic Atrophy. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:742278. doi:10.3389/fendo.2021.742278
228. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Endocr Rev.* Aug 2011;32(4):498-514. doi:10.1210/er.2010-0020
229. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol.*

- Oct 2013;169(4):R71-80. doi:10.1530/EJE-13-0327
230. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*. Jul 2004;83(4):209-22.
 231. Taylor SI, Cama A, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev*. Aug 1992;13(3):566-95. doi:10.1210/edrv-13-3-566
 232. Groeneveld MP, Huang-Doran I, Semple RK. Adiponectin and leptin in human severe insulin resistance - diagnostic utility and biological insights. *Biochimie*. Oct 2012;94(10):2172-9. doi:10.1016/j.biochi.2012.01.021
 233. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, et al. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2003;88(9):4251-7. doi:10.1210/jc.2003-030034
 234. Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Curr Opin Genet Dev*. Jun 2018;50:60-67. doi:10.1016/j.gde.2018.02.002
 235. Regan FM, Williams RM, McDonald A, et al. Treatment with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF)-I/rhIGF Binding Protein-3 Complex Improves Metabolic Control in Subjects with Severe Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1, 2010 2010;95(5):2113-2122. doi:10.1210/jc.2009-2088
 236. Carmody D, Ladsaria SS, Buikema RK, Semple RK, Greeley SA. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation. *Diabet Med*. Mar 2016;33(3):e8-e12. doi:10.1111/dme.12884
 237. Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, Brown RJ. Long-Term Effects of Metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on Glycemia, Growth, and Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 17 2022;107(3):e1032-e1046. doi:10.1210/clinem/dgab782
 238. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, Attia N, Moretti C, Barbetti F. SGLT2i Improves Glycemic Control in Patients With Congenital Severe Insulin Resistance. *Pediatrics*. Jul 1 2022;150(1)doi:10.1542/peds.2021-055671
 239. Hosokawa Y, Ogawa W. SGLT2 inhibitors for genetic and acquired insulin resistance: Considerations for clinical use. *Journal of diabetes investigation*. Nov 2020;11(6):1431-1433. doi:10.1111/jdi.13309
 240. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2013;98(12):4565-92. doi:10.1210/jc.2013-2350
 241. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. Mar 18 2004;350(12):1220-34. doi:10.1056/NEJMra025261
 242. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2016;101(12):4500-4511. doi:10.1210/jc.2016-2466
 243. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2003;88(10):4840-7. doi:10.1210/jc.2003-030855
 244. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Vasandani C, Gomez-Diaz RA, Garg A. Regional Body Fat Changes and Metabolic Complications in Children With Dunnigan Lipodystrophy-Causing LMNA Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 1 2019;104(4):1099-1108. doi:10.1210/jc.2018-01922
 245. Huang-Doran I, 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 MJ, 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