

Monogenik diyabet

Özlem Akgün Doğan^{1,*} Gülen Eda Utine² Ayfer Arikaşifoğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatrik Genetik Yandal Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: ozlem.akgun@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Akgün Doğan Ö, Utine GE, Arikaşifoğlu A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Monogenic diabetes. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 140-151.

Diabetes mellitus (DM) is a chronic, metabolic disease characterized by hyperglycemia developed due to lack of insulin and/or insulin effectiveness. The number of diabetic cases is rising and it is expected to double by 2035 to reach 600 million. The increase in means of molecular diagnosis has enabled detection of monogenically inherited diabetes types, except type 1 and type 2 diabetes with polygenic heredity. Monogenic diabetes phenomenon include, "Maturity Onset Diabetes of Youth" (MODY), mitochondrial diabetes, Wolfram syndrome, neonatal diabetes and special syndromes seen due to gene defects causing insulin resistance. This constitutes 2-5% of all diabetes cases. In monogenic diabetes, in which patients frequently receive a type 1 or type 2 DM misdiagnosis, the fact that the treatment varies according to etiology, increases the clinical importance of the rare disease. In this compilation, after pancreas embryology, insulin synthesis and secretion steps are briefly discussed, clinical and molecular pathologic features of monogenic diabetes will also be discussed.

Key words: diabetes mellitus, monogenic, MODY, pathophysiology.

ÖZET: Diyabetes mellitus insülin eksikliği ve/veya insülin etkisinde yetersizliğe bağlı gelişen hiperglisemi ile karakterize, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik olguların sayısı her geçen gün artmaktadır, 2035 yılında bu sayının yaklaşık iki kat artarak 600 milyona ulaşması beklenmektedir. Moleküler tanı olanaklarının artışı, poligenik kalıtımı olan tip 1 ve tip 2 diyabet dışında özellikle monogenik kalıtılan diyabet tiplerinin saptanmasını sağlamıştır. Monogenik diyabet kavramı MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth), mitokondriyal diyabet, Wolfram sendromu, neonatal diyabet ve insülin direncine neden olan gen defektlerine bağlı görülen özel sendromları kapsar. Tüm diyabet olgularının %2- 5'ini oluşturur. Hastaların sıklıkla tip1 ve tip2 DM olarak yanlış tanı aldığı monogenik diyabette, tedavinin altta yatan genetik etiyojolojiye göre değişiyor olması, seyrek görülen hastalığın klinik önemini artırır. Bu derlemede; pankreas embriyolojisi, insülin sentezi ve sekresyonu basamaklarından kısaca söz edildikten sonra, MODY ön planda olmak üzere monogenik diyabetlerin klinik ve moleküler patolojik özellikleri üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: diyabetes mellitus, monogenik, MODY, patofizyoloji.

MONOGENİK DİYABET

Diyabetes mellitus (DM) insülin eksikliği ve/veya insülin etkisinde yetersizliğe bağlı gelişen hiperglisemi ile karakterize, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet nedenleri içerisinde çocukluk yaş grubunda tip 1 DM, erişkin yaş grubunda ise tip 2 DM görülme sıklığı açısından öne çıkar. Her iki tip diyabetin patofizyolojisinde de bireydeki genetik alt yapıya eşlik eden çevresel faktörler rol oynamakla birlikte, tip

1 DM'de genetik alt yapı, tip 2 DM'de ise çevresel faktörler hastalık gelişimine daha kuvvetli bir katkıda bulunmaktadır. Diyabetik olguların sayısı her geçen gün artmaktadır, 2035 yılında bu sayının yaklaşık iki kat artarak 600 milyona ulaşması beklenmektedir. Son yıllarda artan obezite sıklığı ve yaşam tarzındaki hızlı değişim nedeniyle tip 2 DM prevalansı hem yetişkin, hem de çocukluk grubu içerisinde hızla yükselişe geçmiştir. Moleküler tanı

olanaklarının artışı ise tip 1 ve tip 2 diyabet dışında özellikle monogenik kalıtılan diyabet tiplerinin saptanmasını sağlamıştır.

Diyabet etiyolojik sınıflandırma ile on gruba ayrılmıştır.¹ Son yıllarda diyabet monogenik ve poligenik kalıtım tipine göre de sınıflandırılmaktadır. Tip 1 ve tip 2 DM poligenik kalıtılmaktadır. Monogenik diyabet kavramı bu sınıflamada MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth), mitokondriyal diyabet, Wolfram sendromu, neonatal diyabet ve insülin direncine neden olan gen defektlerine bağlı görülen özel sendromları kapsar (Tablo I). Tüm diyabet olgularının %2-5'ini oluşturur.² Hastaların sıklıkla tip 1 ve tip 2 DM olarak yanlış tanı aldığı monogenik diyabette, tedavinin altta yatan genetik etiyolojiye göre değişiyor olması, seyrek görülen hastalığın klinik önemini artırır. Bu derlemede pankreas embriyolojisi, insülin sentezi ve sekresyonu basamaklarından kısaca bahsedildikten sonra, MODY ön planda olmak üzere monogenik diyabetlerin klinik ve moleküler patolojik özellikleri üzerinde durulacaktır.

Pankreas embriyolojisi

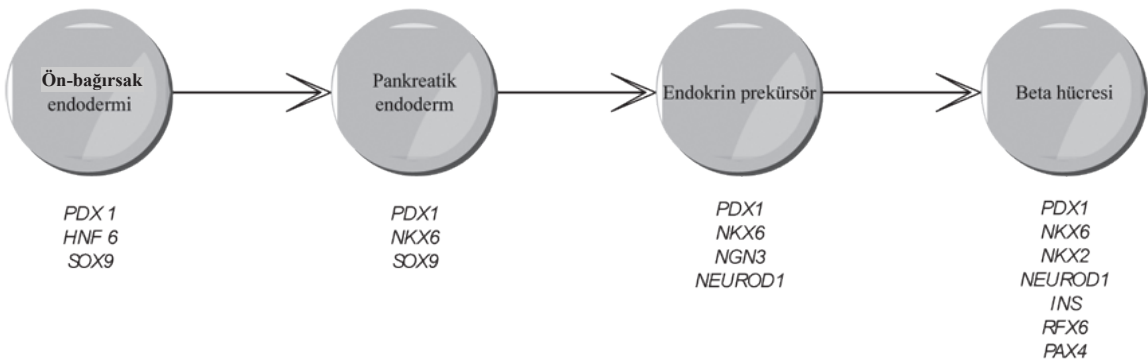
Vücuttaki pek çok dokuda glukoz dengesinin devamı için vazgeçilmez olan pankreas beta hücresinin endodermal progenitör hücreden farklılaşması çok karmaşık bir program çerçevesinde olur. Hem ekzokrin hem de endokrin bileşene sahip pankreas, embriyonik dördüncü haftada dorsal ve ventral pankreas öncülleri olarak primitif sindirim kanalının ön bölümünden gelişmeye başlar.^{3,4} Pankreas tomurcukları çevre mezoderm içerisinde ilerleyerek büyümeye devam eder. Yaklaşık beşinci embriyonik haftada meydana gelen

bağırsak rotasyonu ile de ventral ve dorsal pankreas bir araya gelerek sekizinci haftada matür pankreası oluşturur.⁴ Bu oluşum sırasında hücrelerin özelleşmesi pek çok gen tarafından kontrol edilir. Ön bağırsak endoderminden köken alan öncül hücreler *PDX1* başta olmak üzere pek çok genin etkisi ile önce pankreas öncüllerini, ardından da alfa, beta, gamma, epsilon, hücrelerini oluşturacak şekilde özelleşmiş pankreas endokrin hücrelerini oluşturur (Şekil 1).^{4,5}

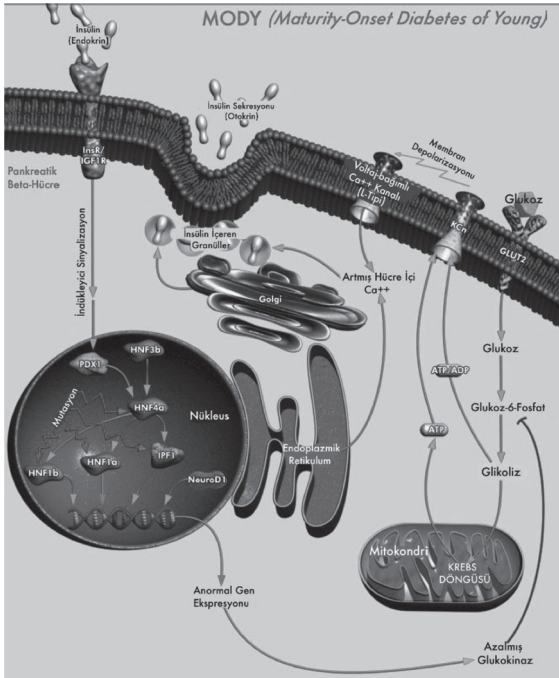
Pankreas beta hücresi insülin sentezi ve sekresyonu basamakları

Pankreas beta hücrelerinden insülinin sentezi ve salgılanması karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Buna göre hücre dışında glukoz miktarı arttığında, glukoz GLUT2 kanalları aracılığıyla pasif olarak hücre içine alınır. Hücre içinde artan glukoz, nukleusta insülin sentezinden sorumlu genlerin ve bu genlerin aktivitesini düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır. Sentezi artan insülin endoplazmik retikulumda granüller içinde depolanır. Hücre içi artan glukozun, *GCK* geninin kodladığı glukokinaz ile yıkılması sonucu artan hücre içi ATP düzeyi, ATP bağımlı potasyum kanallarının kapanmasını sağlar. Buna bağlı gelişen depolarizasyon sonucu kalsiyum kanalları açılarak hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Artan hücre içi kalsiyum, hem endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya insülin granüllerinin atılmasını, hem de insülinin dolaşıma salınmasını sağlar (Şekil 2).^{2,6,7}

Monogenik diyabette mutasyon saptanan genler, pankreasın embriyolojik gelişimi, beta hücre farklılaşması, insülin sentezi ve salınımı ile ilgili bu yolaklarda görevlidir.



Şekil 1. Pankreas beta hücresi özelleşmesinde rol oynayan genler.



Şekil 2. Pankreas beta hücresinde insülin sentez ve sekresyon basamakları (<https://www.qiagen.com> sitesinden Türkçeleştirilerek alınmıştır).

MONOGENİK DİYABET SINIFLANDIRMASI

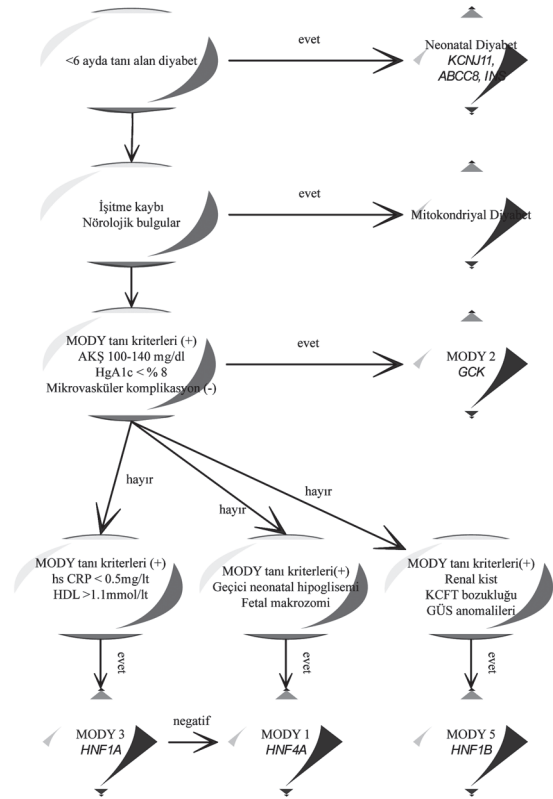
I. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğuna Bağlı Monogenik Diyabetler

1. MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth)

Monogenik diyabet grubunun en sık görülen tipi olan MODY, ilk kez 1974'de güçlü aile öyküsü olan kişilerde görülen diyabeti tanımlamak için kullanılmıştır.⁸ 1990 yılından itibaren ise, altta yatan genetik patolojilerin aydınlatılmaya başlaması ile birlikte pek çok alt tipi tanımlanmıştır.⁹ Şu an için son tanımlanan mutasyonlar ile 13 alt tip olarak sınıflandırılmaktadır.^{10,11} Moleküler tanı için genetik analiz, MODY klinik tanı kriterlerini karşılayan tüm olgularda önerilir (Tablo II).¹² Etnik kökene göre değişmekle birlikte en sık görülen alt tipleri MODY 2, 3 ve 1'dir.¹⁰

MODY 1 (HNF4A-MODY)

Moleküler olarak ilk tanımlanan MODY tipi olup, tüm grubun yaklaşık %1'ini oluşturur.¹⁰ Klinik bulgulardan 20q13'de yer alan HNF4A (hepatocyte nuclear factor 4) genindeki heterozigot mutasyonlar sorumludur. HNF4A karaciğer, barsak, böbrek ve pankreas



Şekil 3. Monogenik Diyabette Tanısal Yaklaşım Algoritması.

adacık hücrelerinde eksprese olan, glukoz metabolizması ve transportunda görev yapan genlerin ekspresyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür.¹³ Yenidoğan ve adolesan dönemlerinde iki farklı fenotip gözlenir; yenidoğan döneminde hipoglisemi ve fetal makrozomi, adolesan dönemde ise hiperglisemi ile bulgu verir.¹⁴ Yenidoğan döneminde saptanan hipoglisemi ve makrozomi dışında klinik bulguları MODY 3'e benzer. MODY 3 düşünülüp moleküler tanının negatif geldiği vakaların %10'unda HNF4A mutasyonu bulunduğu gösterilmiştir. MODY 3'te görülen renal glikozüri bu hastalarda saptanmaz.¹⁵ Söz edilen bulgulara ek olarak HNF4A'nın lipid metabolizmasındaki genler üzerindeki düzenleyici etkisi nedeniyle hastalarda apolipoprotein düşüklüğü saptanabilir. Hastaların sulfonilüre grubu ilaçlara klinik yanıtları iyidir. Bu grup ilaçlar tedavide ilk basamak olarak kullanılır.¹⁶

MODY 2 (GCK- MODY)

MODY grubunun yaklaşık %20-30'unu oluşturan MODY 2, ilk kez 1992 yılında

tanımlanmıştır.¹⁷ Klinik bulgulardan, 7p13'te yer alan *GCK* genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonlar sorumludur. *GCK* (glucokinase gene) hücre içerisinde glukoz yıkımını başlatan ve beta hücresi için glukoz sensörü görevi yapan glukokinazı kodlar. Genellikle taramalar sırasında saptanan hafif tokluk hiperglisemisi ile tanı alır. Tokluk hiperglisemisi doğumdan itibaren vardır, ancak yaşla birlikte klinikte hafif bir ilerleme gözlenebilir. Hastalarda açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl arasında seyrettiği hafif bir açlık hiperglisemisi bulunur. HgbA1c değerleri ise %8'i aşmaz.^{18,19} Hastaların bir kısmı ise gebelikte saptanan ve gestasyonel diyabet ile karışan hiperglisemi ile tanı alır. Çocukluk döneminde tip 1 DM, adolesan ve erişkin dönemde tip 2 DM ile karışabilir. Hiperglisemi ilerleyici değildir ve mikro/makrovasküler komplikasyonlara neden olmaz.²⁰ Bazı gebelerde fetal makrozomiye engellemek için kullanılabilen insülin tedavisi dışında herhangi bir tedavi gerektirmez.^{21,22}

MODY 3 (*HNF 1A*- MODY)

MODY 3 en sık görülen alt tip olup, tüm MODY'lerin % 50-60'ını oluşturur.^{9,10} Hastalıktan *HNF1A*'yı (hepatocyte nuclear factor 1 alpha) kodlayan ve 12q24'te bulunan *HNF1A* genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonlar sorumludur. Karaciğer, böbrek, bağırsak ve

pankreas beta hücrelerinde eksprese olan *HNF1A*, glukoz tarafından stimüle edilen insülin sekresyonu için esansiyel bir transkripsiyon faktörüdür.² Diyabetin klinik bulguları öncesinde de azalmış renal glukoz reabsorbsiyonuna bağlı glukozüri görülür.¹⁰ İlerleyici beta hücre zedelenmesi ile karakterize MODY 3'te hastalar yaşamın ilk on yılında asemptomatik iken, on yaşından sonra semptomlar görülmeye başlar. Genellikle tip 1 DM ile karışır. Hastalarda serum hsCRP (high sensitive C- reactive protein) düzeyi 0.5 mg/l'nin altındır. HsCRP düzeyi diğer diyabet tiplerinden ayırıcı bir serum belirteci olarak kullanılmaktadır.^{23,24} Ciddi mikro/ makrovasküler komplikasyonlara neden olan hastalıkta, sıkı glisemik kontrol ve yakın monitörizasyon hastalardaki komplikasyonları önlemede etkilidir. Yanlışlıkla tip 1 DM tanısı alarak insülin tedavisi başlanan hastalarda, MODY 3 tanısının konulmasının ardından tedavinin sülfonilüre grubu ilaçlar ile değiştirilmesi, kan glukoz düzeyinin regülasyonunda etkilidir ve bu grup ilaçlar tedavide ilk basamak ajan olarak önerilmektedir.^{2,25}

MODY 4 (*PDX1*-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 4'te klinik 13q12' de yer alan *PDX1* (pancreatic and duodenal homeobox

Tablo I. Monogenik diyabet sınıflaması.

Beta hücre fonksiyon bozukluğu	İnsülin etkisinde bozukluk
MODY	Lipoatrofik diyabet Parsiyel lipodistrofi Jeneralize lipodistrofi
Neonatal diyabet	
Mitokondriyal diyabet	İnsülin sinyalizasyon defektleri -Tip A insülin direnci
Wolfram sendromu	-Rabson-Mendelhall sendromu - Donohue sendromu

Tablo II. MODY klinik tanı kriterleri.

En az 3 kuşak boyunca görülen ve otozomal dominant kalıtım şekli gösteren DM
Etkilenen bireylerin en az birinde tanının < 25 yaşta konulması
Endojen ve beta hücresi otomimmünitesinin yokluğu insülin sekresyonunun etkilenmediğini gösterir şekilde C peptid pozitifliği
Metabolik sendrom bulgularının yokluğu

Tablo III. Monogenik diyabet alt grupları ile ilişkilendirilen genler.

Diyabet tipi	Gen	Kromozom	Mutasyon
MODY			
MODY 1	HNF4A	20q13	Heterozigot
MODY 2	GCK	7p13	Heterozigot
MODY 3	HNF1A	12q24	Heterozigot
MODY 4	PDX1	13q12	Heterozigot
MODY 5	HNF1B	17q12	Heterozigot
MODY 6	NEUROD1	2q31	Heterozigot
MODY 7	KLF11	2p25	Heterozigot
MODY 8	CEL	9q34	Heterozigot
MODY 9	PAX4	7q32	Heterozigot
MODY 10	INS	11p15	Heterozigot
MODY 11	BLK	8p23	Heterozigot
MODY 12	ABCC8	11p15	Heterozigot
MODY 13	KCNJ11	11p15	Heterozigot
Neonatal Diyabet			
Geçici Neonatal DM	PLAG1	6q24.2	IC Bozukluğu
	ZFP57	6p22.1	IC Bozukluğu
	HYMAI	6q24.2	IC Bozukluğu
	ABCC8	11p15	Heterozigot
	KCNJ11	11p15	Heterozigot
Kalıcı Neonatal DM			
	ABCC8	11p15	Heterozigot
	KCNJ11	11p15	Heterozigot
	INS	11p15	Homozigot
	PDX1	13q12	Homozigot/ Bileşik Heterozigot
	EIF2AK	2p11	Homozigot
	RFX6	6q22	Homozigot
	PAX6	11p13	Bileşik Heterozigot
	GCK	7p13	Homozigot
	EIR3IP1	18q21	Homozigot
	NGN3	10q22	Homozigot
	NEUROD1	2q31	Homozigot
	MNX1	7q36	Homozigot
Wolfram Sendromu	WFS1	4p16	Homozigot/ Bileşik Heterozigot
	CISD2	4q24	Homozigot
Lipoatrofik Diyabet			
Parsiyel Lipodistrofi	PPARG	3p25	Heterozigot
	LMNA	1q22	Heterozigot
Jeneralize Lipodistrofi	BSCL2	11q12	Homozigot
	AGPAT2	9q34	Homozigot
İnsülin Sinyalizasyon Defektleri			
Tip A İnsülin Direnci	INSR	19p13	Heterozigot
Rabson Mendelhall Sendromu	INSR	19p13	Homozigot
Donohue Sendromu	INSR	19p13	Homozigot

MODY, maturity onset diabetes of youth, DM, diabetes mellitus, IC., imprinting kontrol bölgesi

1) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *PDX1* embriyogenez döneminde pankreas tomurcuğunda eksprese olur ve pankreatik öncüllerin gelişimini düzenler.^{3,5} Postnatal dönemde ise insülin gen ekspresyonu üzerinde etkili olmasının yanı sıra beta hücre yaşam süresini ve endoplazmik retikulum(ER) stresine karşı beta hücre direncini belirler.^{26,27} Diyabet genellikle geç başlangıçlıdır ve tip 2 DM ile karışır. Tedavide diyet, oral anti-diyabetikler ve insülin kullanılır.¹⁰

MODY 5 (*HNF1B*-MODY)

17q12' de yer alan *HNF1B* genindeki heterozigot mutasyonlara bağlı görülen MODY 5 tüm MODY'lerin % 5'ini oluşturur.¹⁰ *HNF1B* (hepatocyte nuclear factor 1 beta) embriyogenez sırasında visseral endoderimde eksprese olarak; pankreas, renal kanal ve Müllerian kanalda hücre matürasyonunu sağlar.⁵ Fetal yaşamın ortasından sonra ise pankreastaki duktal hücreler ve beta hücrelerinde eksprese olur ve HNF1A ile dimer oluşturarak beta hücrelerinde glukoz tarafından stimüle edilen insülin salgılanmasını düzenler.² Hastalarda diyabetin başlangıç yaşı değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 20 yaşından sonra semptomlar başlar. Diyabete ek olarak bu grup hastalarda; renal kistler, ailesel glomerulo-kistik böbrek hastalığı, atipik ailesel hiperürisemik nefropati, tek böbrek, atnalı böbrek gibi böbrek anomalileri görülebilir.²⁸ Böbrekler ile ilgili sorunlar, diyabet semptomlarından daha önce ortaya çıkabilir ve hastalar ilerleyici böbrek hastalığı nedeniyle kaybedilebilir. Genital malformasyonlar, karaciğer fonksiyon bozuklukları, ekzokrin pankreas yetmezliği gibi bulgular da MODY 5'e eşlik edebilir.²⁹ Bu bulgular *HNF1B*' nin doku spesifik ekspresyonundaki sorunun, embriyonel dönemdeki zamanlaması ile ilişkilidir. Hastalarda hızlı ve ilerleyici beta hücre zedelenmesi nedeniyle erken dönemde insülin ihtiyacı gözlenir. Bu grup hastaların sulfonilüre grubu ilaçlara klinik yanıtları iyi değildir.²⁸ Tedavide diyet, oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır.

MODY 6 (*NEUROD1*-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 6'da klinik bulgular 2q31' de yer alan *NEUROD1* (neurogenic differentiation 1) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *NEUROD1* pankreas ve beyin gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon

faktörü olarak görev yapar.⁵ Adolesan dönemden başlayarak bulgu veren diyabet genellikle obesite ile birlikte gözlenir ve sıklıkla tip 2 DM ile karışır. Tedavide oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır. Gendeki homozigot mutasyonların ise, neonatal kalıcı diyabetes mellitus, serebellar hipoplazi, öğrenme güçlüğü, ciddi sensörionöral işitme kaybı, ciddi miyopi ve retinal distrofi ile sonuçlandığı bildirilmiştir.³⁰

MODY 7 (*KLF11*-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 7'de klinik bulgular 2p25'te yer alan *KLF11* (Krueppel- like factor 11) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *KLF11* yüksek glukoz konsantrasyonlarında *PDX1* ve *INS* genlerinin promoter bölgelerine bağlanarak aktivasyonlarını sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür.² Klinik tip 2 DM'ye benzer, tedavide oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır.

MODY 8 (*CEL*-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 8'de klinik bulgular 9q34'te yer alan *CEL* (carboxyl-ester lipase) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *CEL* pankreas asiner hücrelerinde eksprese olur ve kolesterol metabolizmasında görevli safra asiti ile indüklenen lipazı kodlar.² Heterozigot mutasyonlarında, proteinin yanlış katlanması nedeniyle oluşan kusurlu proteinin pankreas hücresinde birikimine bağlı adacık hücrelerinin kaybı gözlenir.³¹ Hastalarda hiperglisemiye ek olarak ekzokrin pankreas yetmezliği ve lipomatozis gözlenir.³² Tedavide oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır.

MODY 9 (*PAX4*-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 9'de klinik bulgular 7q32'de yer alan *PAX4* (paired-box gene 4) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *PAX4* embriyonik dönemde beta hücre farklılaşması üzerinde etkilidir.³ Ketoasidoza yatkınlık yaratan diyabet ile karakterizedir.³³ Tedavi hastaya göre belirlenir; diyet, oral antidiyabetikler ve insülin tedavi seçenekleri arasındadır.¹⁰

MODY 10 (*INS*- MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 10'da klinik bulgular 11p15'de yer alan *INS* (insulin gene) üzerindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *INS* genindeki mutasyonlar geçici neonatal diyabetten erişkin

dönemde semptom vermeye başlayan ve tip 2 DM ile karışan MODY 10'a kadar çok geniş bir spektrumda bulgu verir.³⁴ MODY 10'dan sorumlu mutasyonlar, preproinsülinin yanlış katlanmasına bağlı hücre içinde defektif protein birikimine ve endoplasmik retikulum stresine ikincil beta hücre apoptozisine neden olur.^{2,35} Tedavide genellikle insülin kullanılır.

MODY 11 (BLK-MODY)

Tüm MODY grubunun %1'inden azını oluşturan MODY 11'de klinik bulgular 8p23'te yer alan *BLK* (B-lymphocyte kinase) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.¹⁰ *BLK*, *PDX1* ve *NKX6* genlerinin promotör bölgelerine bağlanarak aktivasyonlarını sağlayan bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Bu yolla beta hücrelerinde insülin sentez ve sekresyonunu stimüle eder. Obesitenin sıklıkla görüldüğü bu grup hastalarda klinik tip 2 DM ile karışır. Tedavide oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır.

MODY 12 (ABCC8-MODY)

Yeni tanımlanan ve nadir görülen MODY 12'de klinik bulgulardan 11p15'te yer alan *ABCC8* genindeki aktive edici heterozigot mutasyonlar sorumludur.^{10,36} *ABCC8*

(ATP-binding cassette, subfamily C) beta hücrelerindeki ATP bağımlı K kanalının bir alt ünitesi olan *SUR1*'i (sulfonilurea reseptör 1) kodlar.^{2,7} Homozigot ve aktive edici heterozigot mutasyonların aynı zamanda neonatal diyabet kliniği ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.^{37,38} *MODY12*'de klinik bulgular *HNF1A-MODY*'e benzer ve sülfonilüre grubu ilaçlara yanıtları çok iyidir.³⁶

MODY13 (KCNJ11-MODY)

MODY grubunun en son tanımlanan üyesi MODY 13, 11p15'te yer alan *KCNJ11* genindeki heterozigot mutasyonlar sonucu oluşur.³⁹ *KCNJ11* (potassium channel inwardly rectifying subfamily J, member 11) beta hücrelerindeki ATP bağımlı K kanalının bir alt ünitesi olan *kir6.2*'yi kodlar. *MODY 13*'de hiperglisemiye bağlı semptomlar adolesan dönemden başlayarak çok geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar.^{35,40} Tedavide oral antidiyabetikler ve insülin kullanılır.

2. Neonatal Diyabet

Neonatal diyabet yaşamın ilk altı ayında başlayan hiperglisemi ile karakterize, 1/100.000- 260.000

insidans ile seyrek görülen bir diyabet tipidir.⁴¹ Geçici ve kalıcı neonatal diyabet olmak üzere iki alt gruba ayrılan ve 1995 yılına kadar altta yatan moleküler patolojilerin bilinmediği bu grup diyabette, son 20 yılda mutasyon tanımlanan gen sayısı giderek artmıştır.⁴² Patogenezde monogenik, çoğunlukla homozigot mutasyonlar rol oynar.

Geçici Neonatal Diyabet

Neonatal başlangıçlı diyabetlerin %50-60'ını oluşturur.⁴³ Postnatal birinci haftada başlayan semptomlar çoğunlukla 12. haftaya kadar kendiliğinden düzelir.^{43,44} Umbilikal herni, büyük dil gibi bulgular görülebilir. On ikinci haftadan itibaren başlayan asemptomatik bir dönemin ardından pubertal dönemde hastaların %50-60'ında kalıcı diyabet gelişir.⁴⁵ Hastalığın %70'inden 6q24'te yer alan *imprinted* bölge hataları sorumludur.^{46,47} *Imprinting* hatasına bağlı olarak bu bölgedeki yer alan *PLAGL1* geninin ekspresyonu artar. *PLAGL1* (pleomorphic adenoma gene-like 1) otokrin insülin sekresyonunu kontrol eden adelinat siklaz aktive edici polipeptid için transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve aşırı ekspresyonunda insülin sentezi azalır. Aynı bölgede yer alan *HYMAI* (hydatidiform mole associated and imprinted) ve *ZPF57* (zinc finger protein 57) genlerindeki mutasyonların da geçici neonatal DM ile ilişkisi tanımlanmıştır.^{37,42} *Imprinted* bölge dışında yer alan, *KCNJ11* ve *ABCC8* genlerindeki bazı aktive edici mutasyonların da geçici neonatal diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{37,48} Tedavide insülin ilk seçenek olarak kullanılır.

Kalıcı Neonatal Diyabet

Neonatal diyabetlerin %40'ını oluşturur.⁴⁴ Postnatal dönemde ortalama beşinci haftada görülmeye başlayan semptomlar, yaşamın ilk altı ayı içinde herhangi bir dönemde de başlayabilir.⁴² Hastaların doğum ağırlıkları intrauterin büyüme hormonu olarak görev yapan insülin eksikliğine bağlı olarak genellikle düşüktür.^{41,49} Kalıcı neonatal diyabetlerin % 50'sinden ATP bağımlı K⁺ kanalının alt ünitelerini kodlayan *KCNJ11* ve *ABCC8* genlerindeki mutasyonlar sorumludur.³⁸ ATP bağımlı K⁺ kanallarının pankreas dışında, beyin ve kas dokusunda da bulunmasına bağlı olarak hastaların %30'unda kalıcı neonatal diyabete kas güçsüzlüğü, gelişme geriliği ve epilepsi gibi bulgular da eşlik eder.^{50,51} Nörolojik bulgular *KCNJ11* mutasyonuna

sahip bireylerde daha sık gözlenir. Bu genlerin dışında MODY 4'e neden olan *IPF1*, MODY 2'ye neden olan *GCK*, MODY 6'ya neden olan *NEURO1* ve MODY 10'a neden olan *INS* genlerindeki homozigot mutasyonların da kalıcı neonatal diyabet bulgularından sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{41,42} Özellikle K⁺ kanal defektlerine neden olan gen mutasyonlarında, yüksek doz sulfonilüre grubu ilaçlar tedavide ilk basamak olarak kullanılır.^{52,53}

3. Mitokondriyal Diyabet

Mitokondriyal diyabet (MIDD; maternal inherited diabetes & deafness) diyabet nedeniyle takip edilen hastaların %1'ini oluşturur. En sık saptanan moleküler değişiklik mitokondriyal genomdaki tRNA^{Leu}(UUR) sentezini etkileyen m.3243A>G değişimidir.⁵⁴ Hastaların % 20'sinde ise 3243. pozisyonun başka bir bölgede nokta mutasyonları tanımlanmıştır.^{55,56} İlerleyici beta hücre disfonksiyonu ile karakterize hastalıkta, semptomlar 30-50 yaşlarında ortaya çıkar. Hastaların %70'inde sensörionöral işitme kaybı diyabete eşlik eder. Klinik spektrumun çok geniş olduğu hastalıkta aynı mutasyon bazı hastalarda MELAS sendromuna (mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, inme-stroke benzeri epizodlar) neden olurken, diğerlerinde geç başlangıçlı diyabet ile bulgu verebilir.^{57,58} Tedavide ilk basamak olarak oral anti diyabetikler kullanılır, ancak genellikle hızlı ilerleme nedeniyle tanı konulduktan kısa bir süre sonra insülin tedavisi ihtiyacı doğar.⁵⁸

4. Wolfram (DIDMOAD) Sendromu

Diyabetes mellitus, diyabetes insipidus, optik atrofi ve işitme kaybı ile karakterizedir.⁵⁹ Diyabetes mellitus ilk on yılda, diyabetes insipidus ve işitme kaybı ise 10-20 yaşlarında bulgu vermeye başlar. Hastalıkta seyrek olarak konjenital başlangıçlı işitme kaybı da bildirilmiştir. Serebellar ataksi ve myoklonus ile bulgu veren nörolojik semptomların ortaya çıkışı 30-40 yaşlarına kadar gecikir.⁶⁰ Sendromun kliniğinden çoğunlukla 4p16'da yer alan *WFS1* genindeki homozigot mutasyonlar sorumludur. *WFS1*, endoplasmik retikulum stresinden beta hücrelerini koruyucu olarak görev yapan protein yapısındaki wolframini kodlar.² Bundan başka iki farklı bölgede daha Wolfram sendromu kliniğine neden olan mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, 4p22'de yer alan, sendromun klinik bulgularına ek olarak platelet disfonksiyonuna da neden olan, *CISD2*

genindeki homozigot mutasyondur.^{61,62} Diğeri ise anneden çocuğa kalıtım ve nisbeten geç başlangıçlı klinik ile karakterize, Wolfram sendromunun mitokondriyal varyantına neden olan mitokondriyal genomdaki mutasyonlardır.⁶³

II. İnsülin Etkisinde Defektlere Bağlı Monogenik Diyabetler

Bu gruptaki diyabette ana sorun, insülin reseptörünü kodlayan ya da post reseptör sinyalizasyonda görevli olan genlerdeki mutasyonlarıdır (Tablo II). Lipoatrofik diyabet ve *INS* gen mutasyonları olmak üzere iki alt başlık altında sınıflandırılır.

1. Lipoatrofik diyabet

Seyrek görülen monogenik diyabet nedenlerinden olan lipoatrofik diyabet, parsiyel ya da jeneralize lipodistrofilerin bir komponenti olarak görülür. Lipodistrofilerde alınan kalori yağ dokusunda depolanmaz, bunun yerine karaciğer, pankreas ve perikartta depolanma gözlenir.

Parsiyel lipoatrofik diyabette hastalar sıklıkla zayıf ve kaslı vücut görünümü olan bireyler olmalarına rağmen ciddi hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve akantozis nigrikans nedeniyle hekime getirilirler.⁶⁴ Ekstremitelerde ve gluteal bölgede yağ dokusu kaybı gözlenirken, yüzde ve nukal bölgede artmış yağ depolanması saptanır.^{64,65} İnsülin sensitizasyonunda görevli *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gene) ve adipogenezis ile ilgili bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan *LMNA* (laminin A gene) hastalıkta mutasyonun tanımlandığı genler arasında öne çıkmaktadır.⁶⁶

Jeneralize lipodistrofide ise semptomlar doğumdan hemen sonra başlar. Hastalarda yağ dokusunun jeneralize kaybı gözlenir. Dislipidemi, akantozis nigrikans, hirsutizm ve erken başlangıçlı insülin direnci ile karakterizedir.⁶⁴ Preadiposit oluşumunda görevli *BSCL2* (seipin) ve sitokin stimülasyonuna karşı yanıtta rol alan *AGPAT2* (lysophosphatidic acid acyltransferase-beta) genlerindeki homozigot mutasyonların hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

2. İnsülin Sinyalizasyon Defektleri

INSR (insulin receptor) genindeki homozigot ve heterozigot mutasyonlar reseptörün yapısında ve işlevinde bozukluk oluşturup, hedef dokudaki insülin etkisini engeller. Mutasyonların türüne göre hafiften ağıra doğru seyreden klinik bir

spektrumda bulgu verirler.

a. Tip A İnsülin Direnci

INSR genindeki otozomal dominant mutasyonlar sonucu görülür. *INSR* mutasyonu ile ilgili klinik bulguların en hafif şeklini oluşturur. Kadın hastalarda obesite olmaksızın hirsütizm, hiperandrojenizm, polikistik overler ve diyabet ile karakterizedir.⁶⁸ Erkeklerde ise genellikle yirmi yaşından sonra başlayan tip 2 DM benzeri bir klinikte bulgu verir.

b. Rabson Mendelhall Sendromu

INSR genindeki otozomal resesif mutasyonlar sonucunda oluşur. Klinik bulgular tip A insülin direnci ile Donohue sendromu arasında yer alır.⁶⁹ Hastalarda ciddi insülin direnci ile birlikte prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, subkütanöz yağ dokusunda azalma, kas atrofisi, dental anomaliler, hirsütizm, polikistik overler, pineal hiperplazi görülebilir. Hipertelorizm, kısa burun, büyük ve düşük yerleşimli kulaklar hastalıkta görülen dismorfik bulgular arasındadır.⁷⁰

c. Donohue Sendromu

INSR genindeki otozomal resesif mutasyonlar nedeniyle seyrek görülen bir sendromdur. İntrauterin büyüme geriliği, akantozis nigrikans, açlık hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve ciddi insülin direnci ile karakterizedir. Kalın dudaklar, düşük kulaklar, belirgin gözler hastalıkta görülen dismorfik bulgulardır.⁷¹ Prognoz kötüdür, hastalar genellikle bir yaşında kaybedilir.

MONOGENİK DİYABET KUŞKUSU OLAN HASTALARDA TANISAL YAKLAŞIM

Diyabet semptomları ile başvuran hastada, ilk incelemede ya da çeşitli nedenlerle tanının gözden geçirilmesi aşamasında hekimin monogenik diyabet grubu ile ilgili bilgisi ve farkındalığı tanının konulmasında temel unsuru oluşturmaktadır. Bu grup diyabette moleküler testler ile tanıyı doğrulamak ise tedavinin planlanması için büyük önem taşır. Bununla beraber moleküler tanı testlerinin yüksek maliyeti nedeniyle hasta ve yapılacak testlerin uygun seçilmesi gereklidir. MODY için belirlenmiş tanı kriterleri, diyabetin ortaya çıkış yaşı, eşlik eden atipik bulguların varlığı ve diğer sistem tutulumları göz önüne alınarak hastalarda ilk planda yapılması önerilen testleri tanımlayan algoritmalar vardır.⁷² Diyabet kliniğine sahip genç, zayıf ve öncelikle tip 1

diyabetin akla geldiği bireylerde , otozomal dominant kalıtım özellikleri, beta hücresine karşı gelişen otoantikör yokluğu ve tanı üzerinden üç yıl geçmesine rağmen devam eden C-peptid pozitifliği gibi atipik bulguların varlığında ya da diyabet kliniğine obesitenin eşlik ettiği ve tip 2 DM'nin öncelikli tanı olarak düşünüldüğü ancak insülin direnci ve metabolik sendrom bulgularının olmadığı hastalarda, MODY grubu açısından moleküler analiz önerilir (Şekil 3). Öncelikle hangi tip MODY için test yapılacağı ise yine hastadaki klinik bulgulara göre belirlenir. Buna göre hastada saptanan hiperglisemi herhangi bir semptom oluşturmuyor ve taramalar sırasında tespit ediliyorsa, açlık kan şekeri düzeyi 100-140 mg/dl, HbA1c düzeyi %8'in altında ise, mikrovasküler komplikasyonlar hiperglisemiye eşlik etmiyorsa öncelikle MODY 2 için GCK analizi önerilir. Hastada diyabet kliniğine geçici neonatal hipoglisemi ve fetal makrozomi öyküsü eşlik ediyorsa, MODY 1 için *HNF4A* analizi; genitoüriner sistem anomalileri, renal kistler ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk eşlik ediyorsa MODY 5 için *HNF1B* analizi önerilir. Diyabete eşlik eden başka sistem tutulumu olmayan ancak gerek başlangıç yaşı, gerekse mikrovasküler komplikasyonların sıklığı açısından tip 1 DM ile karışan ve serum hs-CRP düşüklüğü bulunan vakalarda ise MODY 3 açısından *HNF1A* analizi önerilir. Bu sık görülen MODY tipleri için yapılan analiz sonuçları normal gelen vakalarda tanıda MODY kuvvetli olarak düşünülüyorsa daha seyrek görülen nedenler açısından da analiz planlanabilir. Ancak tüm bu testlere rağmen klasik MODY fenotipi göstren hastaların %10-20'sinde bilinen genlerde mutasyon saptanamamaktadır.¹

Yaşamın ilk altı ayında tanı alan diyabet hastalarında ise neonatal diyabet açısından öncelikle *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* genlerini içeren moleküler analiz yapılması önerilir. Bu genlerde mutasyon saptanmaması durumunda diğer tanımlanan genlerdeki mutasyonlar açısından analiz önerilmektedir.

Mitokondriyal kalıtım şekline uyacak biçimde kalıtılan, işitme kaybı ve nörolojik sorunlarla bulgu veren diyabet hastalarında ise mitokondriyal diyabet açısından moleküler testlerin yapılması önerilir.

İndeks vakadaki moleküler tanının belirlenmesinin ardından birinci ve ikinci

derece akrabaların monogenik diyabet açısından risk altında oldukları, bu tip diyabetin genel sağlıklarını etkileyebileceği, tedavisinin alt tiplerine göre farklı olduğu hakkında bilgilendirilmeleri gereklidir. Kişinin isteği olması halinde aile hikayesi olan asemptomatik vakalarda da moleküler analiz planlanabilir.

Sonuç

Gelişen moleküler test olanakları ile yeni genler tanımlandıkça, monogenik diyabet sınıfının giderek genişleyeceği beklenmektedir. Tip 1 ve tip 2 DM tanısı ile izlenen, ancak atipik gidiş gösteren hastalarda monogenik diyabetleri tanıda düşünmek ve uygun moleküler testler ile tanıyı doğrulamak, diyabet tedavisi için anahtar rol oynamaktadır. Moleküler tanı, hastanın prognozunu etkileyecek uygun tedavinin seçimi, genetik danışma verilmesi ve risk altındaki bireylerin taranması açısından çok büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1-16.
2. Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 121-133.
3. Murtaugh LC. Pancreas and beta-cell development: from the actual to the possible. *Development* 2007; 134: 427-438.
4. McCracken KW, Wells JM. Molecular pathways controlling pancreas induction. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23: 656-662.
5. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. *Development* 2015; 142: 3126-3137.
6. Pagliuca FW, Melton DA. How to make a functional β -cell. *Development* 2013; 140: 2472-2483.
7. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* 2012; 148: 1160-1171.
8. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974; 43: 339-357.
9. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4055-4062.
10. Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J* 2015; 39: 468-477.
11. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014; 383: 1084-1094.
12. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044.
13. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 13209-13214.
14. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4: e118.
15. Lehto M, Bitzen PO, Isomaa B, et al. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes* 1999; 48: 423-425.
16. 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* 2005; 48: 878-885.
17. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162-164.
18. Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008; 31: 1321-1323.
19. 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: e65326.
20. 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* 2014; 311: 279-286.
21. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 33-42.
22. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 2009; 26: 14-18.
23. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care* 2010; 33: 1919-1924.
24. Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. *Diabetologia* 2011; 54: 2801-2810.
25. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275-1281.

26. Stoffers DA, Thomas MK, Habener JF. Homeodomain protein IDX-1: a master regulator of pancreas development and insulin gene expression. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8: 145-151.
27. Sachdeva MM, Claiborn KC, Khoo C, et al. Pdx1 (MODY4) regulates pancreatic beta cell susceptibility to ER stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 19090-19095.
28. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510-517.
29. Horikawa Y, Enya M, Fushimi N, Fushimi Y, Takeda J. Screening of diabetes of youth for hepatocyte nuclear factor 1 mutations: clinical phenotype of HNF1beta-related maturity-onset diabetes of the young and HNF1alpha-related maturity-onset diabetes of the young in Japanese. *Diabet Med* 2014; 31: 721-727.
30. Rubio-Cabezas O, Minton JA, 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* 2010;59: 2326-2331.
31. Johansson BB, Torsvik J, Bjorkhaug L, et al. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 34593-34605.
32. Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38: 54-62.
33. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 3151-3159.
34. 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* 2008; 57: 1034-1042.
35. Meur G, Simon A, Harun N, et al. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes* 2010; 59: 653-661.
36. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia* 2012; 55: 123-127.
37. 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* 2004; 350: 1838-1849.
38. 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* 2004; 53: 2719-2722.
39. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012; 7: e37423.
40. Liu L, Nagashima K, Yasuda T, et al. Mutations in KCNJ11 are associated with the development of autosomal dominant, early-onset type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2609-2618.
41. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 171-187.
42. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 252-258.
43. Polak M. Neonatal diabetes mellitus: insights for more common forms of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3774-3776.
44. Polak M, Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 12.
45. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-1366.
46. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 589-596.
47. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, et al. The cell cycle control gene ZAC/PLAGL1 is imprinted--a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 453-460.
48. Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K, et al. New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes* 2007; 56: 1737-1741.
49. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798-804.
50. Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn AL, Hattersley AT, Ashcroft FM. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 17539-17544.
51. 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* 2006; 49: 1190-1197.
52. 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* 2006; 355: 467-477.
53. 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* 2008; 31: 204-209.
54. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-653.

55. Tabebi M, Mkaouar-Rebai E, Mnif M, et al. A novel mutation MT-COIII m.9267G>C and MT-COI m.5913G>A mutation in mitochondrial genes in a Tunisian family with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with severe nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 459: 353-360.
56. Maassen JA. Mitochondrial diabetes, diabetes and the thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome and MODY-2. Diseases with common pathophysiology? *Panminerva Med* 2002; 44: 295-300.
57. Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. *Am J Med Genet* 2002; 115: 66-70.
58. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* 2008; 25: 383-399.
59. Urano F. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 6.
60. Tanabe K, Matsunaga K, Hatanaka M, Akiyama M, Tanizawa Y. [Wolfram syndrome: clinical features, molecular genetics of WFS1 gene]. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 341-349.
61. Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC Med Gen* 2014; 15: 88.
62. Rondinelli M, Novara F, Calcaterra V, Zuffardi O, Genovese S. Wolfram syndrome 2: a novel CISD2 mutation identified in Italian siblings. *Acta Diabetol* 2015; 52: 175-178.
63. Viswanathan V, Medempudi S, Kadiri M. Wolfram syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 197-199.
64. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1802-1810.
65. Prieur X, Le May C, Magre J, Cariou B. Congenital lipodystrophies and dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 437.
66. Demir T, Onay H, Savage DB, et al. Familial partial lipodystrophy linked to a novel peroxisome proliferator activator receptor -g (PPARG) mutation, H449L: a comparison of people with this mutation and those with classic codon 482 Lamin A/C (LMNA) mutations. *Diabet Med* 2016 [Epub ahead of print].
67. Haghghi A, Kavehmanesh Z, Haghghi A, et al. Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum. *Clin Genet* 2015 [Epub ahead of print].
68. 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 (Baltimore)* 2004; 83: 209-222.
69. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1465-1475.
70. Bathi RJ, Parveen S, Mutalik S, Rao R. Rabson-Mendenhall syndrome: two case reports and a brief review of the literature. *Odontology* 2010; 98: 89-96.
71. Ghosh U, Mathai S. Leprechaunism (Donohue syndrome). *Indian Pediatr* 2015; 52: 724.
72. Owen KR. Monogenic diabetes: the treatment options. *Diabet Med* 2015; 32: 429-430.