

# Neonatal Diyabetes Mellitus Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of the Patients Followed with the Diagnosis of Neonatal Diabetes Mellitus

Ali GÜNGÖR<sup>1</sup>, Cüneyt KARAGÖL<sup>1</sup>, Deniz GÖNÜLAL<sup>2</sup>, Eda MENGEN<sup>3</sup>, Betül SİYAH BİLGİN<sup>2</sup>, Sevim ÜNAL<sup>2</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Çalışmada hastanemizde Ocak 2007- Eylül 2017 yılları arasında neonatal diyabetes mellitus (NDM) tanısı alıp, takip ve tedavi edilen 10 hastanın geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2007- Eylül 2017 yılları arasında, SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nde NDM tanısı alıp, takip ve tedavi edilen 10 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru anında ve sonrasında aldıkları tedavileri, demografik verileri ve laboratuvar bulguları incelendi.

**Bulgular:** Hastaların ikisi (%20) erkek, 8'i (%80) kızdı ve ortanca tanı yaşı 12.5 gündü (ÇDA 4-68.25 gün). Üç (%30) hastanın anne-babasından akrabalık yoktu, 7 (%70) hastanın anne babasında 1.derece kuzen evliliği vardı. En sık başvuru şikayetleri; idrar miktarında artış, halsizlik, kusma ve düşük doğum ağırlığı nedeniyle yapılan tetkiklerinde saptanan hiperglisemiydi. Üç (%30) hastanın genetik incelemesinde mutasyon saptanmış olup bu mutasyonlar; SLC2A2 geninde homozigot mutasyon, IPF1 geninde homozigot mutasyon ve INSR geninde exon 3'de homozigot delesyondu. Bir hastamıza Wollcott Rallison sendromu diğerine ise Fanconi Bickel sendromu tanısı konulmuştu. Başvuru anında; dokuz hastaya insülin infüzyonu ve sıvı tedavisi, bir hastaya ise subkutan (sc) insülin tedavisi verilmişti. Hastaların hiperglisemileri kontrol altına alındıktan sonra sc insülin (kısa veya orta etkili) tedavisine geçilmişti. Bir hastada insülin pompa tedavisi denenmişti, oral antidiyabetik tedavisi alan hastamız yoktu.

**Sonuç:** Yaşamın ilk 6 ayında, iki haftadan uzun süren insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi durumlarında NDM akıldan tutulmalıdır. Tanı alan tüm hastalara genetik inceleme yapıp tedavi seçenekleri sonuca göre yeniden değerlendirilmelidir. Geçici NDM tanılı hastalar da dahil tüm hastalar uzun süreli takip edilmelidir. Neonatal DM hayatı tehdit edebilen önemli bir hastalık olup, hastalığın sıklığı, klinik seyri ve tedavisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Geçici, Genetik, Kalıcı, Neonatal diyabetes mellitus

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to retrospectively evaluate 10 patients who had been diagnosed with neonatal diabetes mellitus (NDM) and followed at our hospital between January 2007 and September 2017.

**Material and Methods:** The study group consisted of 10 pediatric patients diagnosed with NDM and followed and treated at the SBÜ Ankara Child Health and Disease Hematology Oncology Training and Research Hospital between January 2007 and September 2017. The patients' demographic information, medical records and treatments were evaluated.

**Results:** Two patients (20%) were male and 8 (80%) were female. The median age of diagnosis was 12.5 days (range 4 to 68.25 days). Three (30%) patients had no consanguinity and seven (70%) patients had a history of cousin marriages in their parents. The most common complaints were frequent urination, fatigue, vomiting and hyperglycemia detected with laboratory investigations performed due to low birth weight. Genetic mutation was detected in three (30%) patients. These mutations were homozygous mutation in the SLC2A2 gene, homozygous mutation in the IPF1 gene, and homozygous deletion in the exon 3 in the INSR gene. One patient was diagnosed with the Wollcott-Rallison syndrome and another was diagnosed with the Fanconi-Bickel syndrome. At the time of admission; insulin infusion therapy and

hydration were used for 9 (90%) patients and subcutaneous (sc) insulin therapy for one (10%) patient. The hyperglycaemia was taken under control and then sc insulin (short or moderate duration of action) therapy was given. Insulin pump therapy was tried in one patient. There was no patient who took oral antidiabetic therapy.

**Conclusion:** In the first 6 months of life, NDM should be kept in mind in cases of hyperglycaemia requiring insulin therapy for more than two weeks. Genetic analysis should be performed on all patients diagnosed with NDM and the treatment options should be reassessed according to the outcome. All patients, including those with transient NDM, should be followed up. Neonatal DM is an important life-threatening disease and needs further study regarding the frequency, clinical course and treatment.

**Key Words:** Transient, Genetic, Permanent, Neonatal diabetes mellitus

## GİRİŞ

Neonatal diyabetes mellitus (NDM), yaşamın ilk altı ayında başlayan, diyabet otoantikörlerinin negatif olduğu ve en az iki hafta süreyle insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi durumudur (1,2). İlk olarak 1852 yılında Kitselle tarafından tanımlanan NDM'un görülme sıklığı 1/200.000-400.000 canlı doğum olup, akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (3,4). Ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesinde 5 ili kapsayan bir çalışmada NDM'un görülme sıklığının en az 1/30.000 olduğu saptanmıştır (5).

Neonatal diyabetes mellitus klinik olarak geçici ve kalıcı NDM olmak üzere ikiye ayrılır. Geçici NDM olguların % 50-60'ını oluşturur ve genellikle 3-6 ay içinde remisyona girer (2,6,7). İntrauterin büyüme geriliği geçici NDM'da daha siktir bununla birlikte insülin ihtiyacı ve diyabetik ketoasidoz riski daha düşüktür (6-8). Geçici NDM olgularının yaklaşık %50'sinde ilerleyen dönemlerde hastalık tekrarlayabilir ve bu durumda hastalık kalıcıdır. Kalıcı NDM'lu olguların ise bazıları ekstrapankreatik bulgularla seyreden Wollcott Rallison sendromu, immüendisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş (IPEX) sendromu gibi sendromlarla görülebilir (1,4,9).

Neonatal DM tedavisinde başvuru anındaki klinik tabloya göre insülin infüzyon tedavisi verilebilir, ardından klinik durum stabil olduğunda genellikle kısa veya orta etkili analog insülinlere geçilebilir. Bunun dışında, düşük dozda ve sürekli insülin verme avantajı nedeniyle insülin pompa tedavisi de denenebilir (2,10,11).

Bu çalışmada, hastanemizde Ocak 2007- Eylül 2017 yılları arasında tanı alıp, takip ve tedavi edilen NDM tanılı hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2007- Eylül 2017 yılları arasında SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nde tanı alıp, takip ve tedavi edilen NDM tanılı 10 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, anne-baba arasında akrabalık öyküsü, doğum haftası, doğum kilosu ve aile öyküsü kaydedildi. Başvuru şikayetleri ve başvurudaki fizik muayene bulguları

araştırıldı. Başvuru sırasında alınan tetkiklerden diyabet otoantikörleri (Adacık hücre antikoru, Anti-İnsülin Antikoru, Anti-GAD (Glutamik asit dekarboksilaz) ve C peptit düzeyi, yapıldı ise genetik incelenenin sonucu kaydedildi. Hastaların başvuru anında ve sonrasında aldıkları tedaviler incelendi. Çalışma için SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan (1.11.2017-34) izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel verilerin hesaplanmasında SPSS ver. 18.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik yapılmış olup tanı yaşı normal dağılıma uymadığından ortanca değer (çeyrek değer aralığı (ÇDA)) olarak belirtilmiştir. Nitelik belirten veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

## BULGULAR

Hastanemizde Ocak 2007- Eylül 2017 tarihleri arasında 10 hasta NDM tanısıyla takip ve tedavi edilmiştir. Neonatal DM tanısıyla takip edilen hastaların ikisi (%20) erkek, 8'i (%80) kızdı ve ortanca tanı yaşı 12,5 gündü (ÇDA 4-68,25 gün). Hastaların 5'inin doğum ağırlığı 2500 gr ve altındaydı, dört (%40) hasta gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığındaydı (SGA) ve iki (%20) hasta 34 hafta ve altında doğmuştu. Üç (%30) hastanın anne-babasında akrabalık yoktu, 7 (%70) hastanın anne babasında 1.derece kuzen evliliği vardı. Hastaların dördünün dede veya babanesinde tip 2 diyabetes mellitus öyküsü mevcuttu, birinin kardeşi NDM sebebiyle exitus olmuştu.

Hastaların başvuru şikayetleri sıklıkla idrar miktarında artış, halsizlik, kusma ve SGA nedeniyle yapılan tetkiklerinde saptanan hiperglisemiydi. İki (%20) hasta diyabetik ketoasidoz kliniği ile tanı almıştı, bu hastalardan birisi 5.5 ay, diğeri 2 aylıkken tanı almıştı.

Hastaların tamamının diyabet otoantikörleri negatifti. Sekiz hastanın C-peptit değeri 1ng/ml' in altındaydı, bir hastanın sonucuna ulaşılamadı. Bir hastanın C-peptit düzeyi >7 ng/ml'di ve bu hastanın eş zamanlı kan şekeri 297 mg/dl'ydi.

Yedi (%70) hasta başvuru anında hiperglisemi sebebiyle insülin infüzyon tedavisi almıştı. İnsülin infüzyon dozu 0.03 IU/kg/saat ile 1 IU/kg/saat arasında değişmekteydi. İki (%20) hasta başvuru anında diyabetik ketoasidoz tablosundaydı. Bir hastaya

tanı anında subkutan (sc) insülin tedavisi başlanmıştı. Hastaların hiperglisemileri kontrol altına alındıktan sonra sc insülin (kısa veya orta etkili) tedavisine geçilmişti. Bir hastada insülin pompası denenmiş, ancak kan şekeri regülasyonu sağlayamadığı için tedavi tekrar sc insüline değiştirilmişti. Hastalarımızdan sadece biri takibinde insülin ihtiyacı kalmadığı için geçici NDM olarak kabul edilmişti.

Olgu 2 olarak sunulan hastamızda tekrarlayan karaciğer yetmezliği, büyüme gelişme geriliği, ekzokrin pankreas yetmezliği ve NDM olması sebebiyle Wollcott Rallison sendromu düşünüldü, ancak genetik analizinde mutasyon tespit edilememişti. Bu hastamız 3.5 yaşında karaciğer yetmezliği ve sepsis sebebiyle exitus oldu.

Olgu 4 olarak sunulan hastamızın genetik analizinde SLC2A2 geninde homozigot mutasyon saptandı, bu hastanın takibinde hiperkalsiüri, proteinüri, fosfatüri ve hipofosfatemik rikets gelişmesi üzerine Fanconi Bickel sendromu tanısı konuldu. Hastanın postnatal 120. gününden sonra insülin ihtiyacı kalmadı.

Olgu 5 olarak sunulan hastamızın genetik analizinde IPF1 geninde mutasyon saptanmıştı ve bu hastamızda ekzokrin pankreas yetmezliği de mevcuttu.

Olgu 9 olarak sunulan hastamızda intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz görünümü, akantozis nigrikans, cilt altı yağ dokusu atrofisi ve kliteromegalisi olması üzerine Donohue Sendromu düşünüldü. Bakılan pelvik ultrasonografide iki taraflı over kisti saptandı. Hastanın genetik analiz için gönderilen tetkik sonucu INSR geninde exon 3'de homozigot delesyon saptandı. Hastamız yaklaşık 3 aylık iken evinde exitus oldu. Diğer hastalarımızın fizik muayenelerinde herhangi bir anomali saptanmadı.

Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri ile genetik inceleme sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Çalışmada NDM tanısıyla takip edilmiş 10 olgu sunulmuş olup, bu olguların üçünün (%30) genetik analizinde mutasyon saptanmıştır. Bu hastalardan biri SLC2A2 geninde homozigot mutasyon saptanan ve izleminde insülin ihtiyacı kalmayan geçici NDM'lu olgumuzdu. Diğer mutasyonlar IPF1 ve INSR genlerinde saptanmıştı. Geçici NDM olgularının büyük bir kısmına kromozom 6q24'de metilasyon kaybı sebep olmaktadır. Ayrıca ATP-duyarlı potasyum kanal (KATP) (KCNJ11 ve ABCC8) genlerinde heterozigot mutasyonlar, INS veya HNF1B genlerindeki mutasyonlar da geçici NDM'a sebep olabilmektedir (1,12,13). Kalıcı NDM olgularında ise en sık KATP ve INS gen mutasyonları saptanmaktadır. Bunun dışında GCK, IPF1, GLIS3, GATA6, EIF2AK3, SLC2A2 genlerindeki mutasyonlar daha nadir saptanmaktadır (6,14,15). Çalışmamızda NDM'da sık rastlanan mutasyonların saptanmamış olması ve mutasyon saptanma oranının % 30 olarak sonuçlanması; olgu sayımızın az olmasına,

2 hastamızın genetik analiz çalışmasının devam ediyor olmasına ve bir hastanın genetik analiz sonucuna ulaşılamamış olmasına bağlanabilir.

Neonatal diyabetes mellitus tedavisi, hastanın başvuru anındaki kliniğine göre değişmekle birlikte genel olarak intravenöz veya subkutan insülin tedavisini içerir. Donohue sendromu gibi insülin reseptörüne bağlanma yetersizliğinin olduğu durumlarda, çok yüksek doz insülin tedavisi gerekebilmektedir (2,7,16). Hastaların durumu stabil olduktan sonra genellikle kısa etkili (kristalize insülin) veya orta etkili NPH insülin çoklu dozları kullanılabilir, bazı hastalarda insülin pompa tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. KCNJ11 gen mutasyonu saptanan NDM olguları sülfonilüre grubu ilaçlara çok iyi yanıt vermektedir (2,10,17,18). Çalışmamızda KCNJ11 mutasyonu saptanan hasta olmadığı için sülfonilüre grubu ilaç kullanan hastamız yoktu. Hastamızın bir tanesinde fizik muayene bulguları ile Donohue Sendromu düşünüldü. Bu hastanın insülin ihtiyacı 1 ünite/kg/saat'e kadar çıkmıştı. İnsülin pompa tedavisi bir hastamıza denenmişti ancak kan şekeri regülasyonu sağlayamadığı için tekrar sc orta etkili insülin tedavisine geçilmişti.

Neonatal DM olgularının yaklaşık %10'u sendromlara eşlik edebilir. Bunlardan bazıları Wollcott Rallison sendromu, İPEX sendromu, Wolfram sendromu, Fanconi Bickel sendromudur (1,7,19). Hastalarımızın birinde tekrarlayan karaciğer yetmezliği, büyüme gelişme geriliği, ekzokrin pankreas yetmezliğinin de olması üzerine Wollcott Rallison sendromu düşünüldü, genetik analizinde mutasyon saptanmayan hastanın 3.5 yaşına kadar insülin ihtiyacı devam etmişti. Bu hasta karaciğer yetmezliği ve sepsis sebebiyle exitus olmuştu. Bir diğer hastamızın ise takibinde renal tübülopati ve hipofosfatemik rikets gelişti, bu hastanın gen analizinde SLC2A2 geninde homozigot mutasyon saptandı ve Fanconi Bickel sendromu tanısı konuldu.

Neonatal DM olgularının yaklaşık %50-60'ını geçici NDM oluşturmaktadır (2,7). Japonya'da 31 hastayı kapsayan bir çalışmada geçici NDM oranı %52 iken, Çin yapılan başka bir çalışmada bu oran %28 saptanmıştır (3,6). Demirbilek ve ark. (5) Güneydoğu Anadolu bölgesinde 22 NDM hastasını kapsayan çalışmalarında ise geçici NDM oranı %22.7 saptanmıştır. Çalışmamızda bir (%10) hastanın takibinde insülin ihtiyacı kalmadığı için geçici NDM olarak kabul edildi. Geçici NDM olgularının literatüre göre düşük saptanması; hasta sayımızın az olmasına, erken dönemde kaybedilen hastalar ile tedavileri devam edip yaşı küçük olan hastaların geçici veya kalıcı NDM bakımından ayrımının yapılamamış olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; tek merkez deneyimlerini içermiş olması, bazı verilere ulaşılamamış olması, geçici ve kalıcı NDM ayrımının bazı hastalarda yapılamamış olması gösterilebilir.

Sonuç olarak yaşamın ilk 6 ayında, iki haftadan uzun süren insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi durumlarında NDM akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve tedavinin planlanabilmesi için genetik inceleme tüm NDM olgularında yapılmalıdır. Geçici NDM olguları da dahil olmak üzere tüm hastalar, olası komplikasyonlar ve eşlik

Tablo 1: Hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri ile genetik inceleme sonuçları.									
Olgu No	Tanı Yaşı (Gün)	Cinsiyet	Başvuru Şikayeti	Anne-Baba Arasında Akrabalık	Doğum Ağırlığı (gr) / Doğum Haftası	Başvuru anında kan şekeri (mg/dl) / c-peptid düzeyi (ng/ml)	Başvuruda Aldığı Tedavi	Genetik Analiz	Şu anki Yaşı / Aldığı Tedavi
1	25	E	Halsizlik, ateş, kusma	Yok	2900 / 39	353 / *	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	Mutasyon saptanmadı	*
2	5	K	SGA, hiperglisemi	1. derece kuzen	1660 / 38	366 / 0.03	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	Mutasyon saptanmadı	3,5 yaşında ex
3	10	K	SGA, hiperglisemi	1. derece kuzen	1450 / 40	338 / 0.4	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	*	4 yaş 2 ay / Humulin mix 2x2 ünite
4	15	K	Ateş, kusma, hiperglisemi	1. derece kuzen	2620 / 39	> 500 / 0.51	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	SLC2A2 geninde homozigot c.380C>A p.A127D missense mutasyon	Geçici NDM İnsülin ihtiyacı 4 aydan sonra yok
5	7	K	SGA, hiperglisemi	1. derece kuzen	1400 / 34	374 / 0,01	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	IPF1 geninde c.524G>A, p.R175H missense mutasyon	2 yaş 3 ay / DM takipte levemir 2x3 ünite
6	1	K	Hiperglisemi	Yok	1810 / 32	433 / 0.09	İnsülin infüzyonu, insülin pompası, Sc insülin	KCNJ11, INS, ABCC8, EIF2AK3 mutasyon saptanmadı (Devam ediyor)	3 aylıkken ex
7	165	K	İdrar miktarında artış, huzursuzluk, ateş	Yok	3500 / 40	> 500 / 0.41	DKA protokolü, Sc insülin	Mutasyon saptanmadı	17 aylık / NPH 2x5 ünite
8	93	E	Kilo alamama, hiperglisemi	1. derece kuzen	2585 / 39	420 / 0.33	Sc insülin	Mutasyon saptanmadı	12 aylık / NPH 2x1,5 ünite
9	1	K	SGA, hiperglisemi	1. derece kuzen	1260 / 39	297 / >7	İnsülin infüzyonu, Sc insülin	INSR gen exon 3'de homozigot delesyon	3 aylıkken ex
10	60	K	Uykuya meyil, emmede azalma, huzursuzluk	1. derece kuzen	2910 / 39	>500 / 0.09	DKA protokolü, Sc insülin	KCNJ11, INS, ABCC8, EIF2AK3 mutasyon saptanmadı. (Devam ediyor)	9 aylık / NPH sabah 5 ünite Akşam 3 ünite

\* Verilere ulaşılmadı **E:** erkek **K:** kız, **SGA:** Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı, **Sc:** subkutan, **DKA:** diyabetik ketoasidoz, **DM:** Diş merkez.

edebilecek sendromların diğer bulgularının sonradan ortaya çıkabileceği göz önünde tutularak uzun süre takip edilmelidir. Neonatal DM hayatı tehdit edebilen önemli bir hastalık olup, hastalığın sıklığı, klinik seyri ve tedavisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 265-91.
2. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: Genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 2013;80:137-46.
3. Suzuki S, Makita Y, Mukai T, Matsuo K, Ueda O, Fujieda K. Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3979-85.
4. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004;9:59-65.
5. Demirbilek H, Arya VB, Ozbek MN, Houghton JA, Baran RT, Akar M, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of 22 patients with neonatal diabetes from the South Eastern region of Turkey: Predominance of non-KATP channel mutations. *Eur J Endocrinol* 2015;172:697-705.
6. Cao B, Gong C, Wu D, Lu C, Liu F, Liu X, et al. Genetic analysis and follow-up of 25 neonatal diabetes mellitus patients in China. *J Diabetes Res* 2016;2016:6314368.
7. Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2011 5;2:158-69.
8. 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;49:1359-66.
9. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4162-70.
10. Park JH, Kang JH, Lee KH, Kim NH, Yoo HW, Lee DY, et al. Insulin pump therapy in transient neonatal diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:148-51.
11. Fudvoye J, Farhat K, De Halleux V, Nicolescu CR. 6q24 Transient neonatal diabetes - how to manage while waiting for genetic results. *Front Pediatr* 2016;4:124.
12. Kong JH, Kim JB. Transient neonatal diabetes mellitus caused by a de novo ABCC8 gene mutation. *Korean J Pediatr* 2011;54:179-82.
13. Gole E, Oikonomou S, Ellard S, De Franco E, Karavanaki K. A novel KCNJ11 mutation associated with transient neonatal diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Sep 25, (Epub ahead of print).
14. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, 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;350:1838-49.
15. Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N. Epidemiology, clinical characteristics, and genetic etiology of neonatal diabetes in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:129-33.
16. Unal S, Aycan Z, Halsall DJ, Kibar AE, Eker S, Ozaydin E. Donohue syndrome in a neonate with homozygous deletion of exon 3 of the insulin receptor gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:669-74.
17. Globa E, Zelinska N, Mackay DJ, Temple KI, Houghton JA, Hattersley AT, et al. Neonatal diabetes in Ukraine: Incidence, genetics, clinical phenotype and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1279-86.
18. Ahn SY, Kim GH, Yoo HW. Successful sulfonyleurea treatment in a patient with permanent neonatal diabetes mellitus with a novel KCNJ11 mutation. *Korean J Pediatr* 2015;58:309-12.
19. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: A model for personalized medicine. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:464-72.