

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SULFONYLUREAS Ở BỆNH NHÂN ĐÁI ĐƯỜNG SƠ SINH DO ĐỘT BIẾN GEN KCNJ11 VÀ ABCC8

Cán Thị Bích Ngọc⁽¹⁾, Vũ Chí Dũng⁽¹⁾, Bùi Phương Thảo⁽¹⁾, Nguyễn Ngọc Khánh⁽¹⁾, Nguyễn Phú Đạt⁽²⁾, Nguyễn Thị Hoàn⁽¹⁾

(1) Bệnh viện Nhi Trung ương, (2) Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Đái tháo đường sơ sinh (ĐTĐSS) là tình trạng tăng glucose máu trong 6 tháng đầu sau đẻ. Nguyên nhân chủ yếu do đột biến gen KCNJ11 và ABCC8. **Mục tiêu:** phát hiện đột biến gen KCNJ11 và ABCC8 ở bệnh nhân ĐTĐSS và đánh giá kết quả điều trị bằng sulfonylurea uống trên 11 bệnh nhân ĐTĐSS đang điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, được phân tích gen KCNJ11 và ABCC8. Đây là nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh: thu thập các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng. ADN được chiết tách từ bạch cầu lympho máu ngoại vi, sử dụng kỹ thuật PCR để nhân đoạn gen, giải trình tự gen KCNJ11 và ABCC8. Kết quả thu được 6 bệnh nhân đột biến KCNJ11, 5 bệnh nhân đột biến ABCC8; Trong đó 9/11 đáp ứng với điều trị sulfonylurea, không phải tiêm insulin, 1 đang trong quá trình chuyển đổi, 1 mang đột biến mới đang tiêm insulin. Từ đó, chúng tôi nhận thấy việc xác định gen gây bệnh trong ĐTĐSS có ý nghĩa quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh. **Từ khóa:** đái tháo đường sơ sinh, đột biến gen ABCC8, đột biến gen KCNJ11.

Abstract

THE RESULT OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEONATAL DIABETES MELLITUS DUE TO KCNJ11/

ABCC8 GENE MUTATIONS

Neonatal diabetes mellitus (NDM) may be defined as hyperglycemia diagnosed within the first 6 months of life. They can result from some gene mutations such as KCNJ11, ABCC8, INS, GCK, ... In there, the most common cause of neonatal diabetes mellitus is associated with activating mutations in the KCNJ11 gene and ABCC8 located on chromosom 11. We carry out this study to determine gene mutation of KCNJ11 and ABCC8 in patients with NDM; assess the results of oral sulfonylureas therapy replacing insulin injection. The patients include of 11 NDM patients with ABCC8 or KCNJ11 mutations who are treated in National Hospital of Pediatrics. This is a case series study, collect the symptoms and investigation, DNA was extracted from lymphocyte and analysed gene mutation by PCR or sequencing of KCNJ11, ABCC8. The results include of 6 patients with KCNJ11 mutation, 5 patients with ABCC8 mutations. 9/11 patients successfully transferred to sulfonylureas and did not need insulin injections, 1 patient is in schitching progress and 1 patient with novel mutation is treating with insulin. Therefore, we found that it is important for patients with NDM to analysis mutaions for chosing a suitable therapy and progress. **Key words:** neonatal diabetes mellitus, ABCC8 gene mutations, KCNJ11 gene mutations.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường sơ sinh (ĐTĐSS) là tình trạng tăng glucose máu trong 6 tháng đầu sau đẻ, hiếm gặp với tỷ lệ 1/215000 – 1/500000 trẻ sơ sinh đẻ sống [1] và khoảng 50% biểu hiện bệnh trong 4 tuần đầu sau đẻ. Bệnh có thể là tạm thời đôi khi tái phát hoặc vĩnh viễn suốt đời.

Nguyên nhân của ĐTĐSS là di truyền không đồng nhất, hoạt động bài tiết không bình thường dẫn đến mất chức năng của tuyến tụy hay đảo tụy, giảm số lượng tế bào beta thứ phát, tăng phá huỷ tế bào beta, rối loạn chức năng tế bào beta và làm hạn chế bài tiết insulin.

Nguyên nhân phổ biến của ĐTĐSS là do đột biến gen KCNJ11, ABCC8 và INS [2]. Hai gen này có chức

năng mã hóa cho các protein nhạy cảm với ATP là Kir 6.2 và SUR1, cấu trúc của kênh KATP trên màng tế bào beta của tụy. Kênh KATP có vai trò quan trọng trong việc bài tiết insulin. Khi glucose máu thấp, sự phân hủy glucose ở tế bào beta giảm do glucose vào trong tế bào ít, và tỷ lệ ATP/ADP trong tế bào thấp làm kênh K_{ATP} ở màng tế bào beta vẫn mở, cho phép ion kali qua màng tế bào tự do trong khi ion natri thì không qua màng, do đó tạo ra sự đối nghịch gradient nồng độ giữa trong và ngoài màng tế bào dẫn đến phía trong màng tế bào mang điện tích âm. Điện thế âm của màng tế bào làm cho cổng kênh canxi ở màng tế bào đóng canxi không vào được trong tế bào và kết quả là nồng độ canxi trong tế bào thấp, vì vậy insulin không được bài tiết từ tế bào beta. Ngược lại, khi glucose máu

cao sẽ làm đóng kênh K_{ATP} và làm mở kênh canxi trên màng tế bào beta, ion canxi tràn vào trong tế bào và kích thích bài tiết insulin từ những túi nhỏ dự trữ trong tế bào. Khi đột biến gen ABCC8 hoặc KCNJ11 sẽ dẫn đến rối loạn hoặc mất chức năng của kênh K_{ATP} . Khi đó, kênh không đóng và sự kích thích bài tiết insulin của glucose không xảy ra. Do đó đột biến KCNJ11 và ABCC8 có thể gây đái tháo đường. Bệnh nhân có thể biểu hiện nhiễm toan xê ton hoặc tăng glucose máu và phải điều trị bằng insulin.

Thông thường, trong những trường hợp này, insulin là lựa chọn đầu tiên để kiểm soát glucose máu. Tuy nhiên việc xác định ra đột biến KCNJ11 và ABCC8 ở bệnh nhân ĐTĐSS đã làm thay đổi chiến lược điều trị. ĐTĐSS do hai đột biến này là hậu quả của việc hoạt động quá mức của kênh KATP. Việc đóng những kênh này là yếu tố then chốt để bài tiết insulin. Trong khi đó sulfonylureas là một nhóm thuốc điều trị ĐTĐ typ 2 có tác dụng đóng kênh K_{ATP} bằng ATP theo đường độc lập, do đó kích thích bài tiết insulin làm giảm glucose máu. Điều này gợi ý rằng sulfonylureas có thể điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ do đột biến KCNJ11 và hoặc ABCC8. Vì vậy có tác dụng điều trị thay thế insulin. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Xác định đột biến gen KCNJ11 và ABCC8 ở những bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị đái tháo đường sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương
2. Đánh giá kết quả điều trị những bệnh nhân có đột biến gen KCNJ11 và hoặc ABCC8 bằng sulfonylurea.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng: 11/21 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ trong 6 tháng đầu sau đẻ, đang điều trị ngoại trú hoặc nội trú bằng tiêm insulin dưới da tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Glucose máu > 150 – 200 mg/dl (> 8,3 – 11,1 mmol/l) dai dẳng, xuất hiện ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, phải điều trị bằng insulin [2].

+ Bệnh nhân có đột biến gen ABCC8 và hoặc KCNJ11

2.2 Phương pháp: mô tả một loạt ca bệnh:

Các thông tin lâm sàng được thu thập: tiền sử sản khoa, cân nặng lúc sinh các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm: glucose máu, HbA1C, C-peptid, khí máu, xê ton niệu, điện giải đồ giúp chẩn đoán xác định bệnh đái tháo đường và tình trạng bệnh

ADN của bệnh nhân và bố mẹ được chiết tách theo quy trình chuẩn từ bạch cầu lympho máu ngoại vi, được gửi đi Anh làm xét nghiệm phân tích gen tại

Phòng xét nghiệm di truyền phân tử, Đại học Y, Đại học Exeter theo phương pháp PCR hoặc sequencing đối với các gen KCNJ11, ABCC8, INS và nhiễm sắc thể 6q24.

Những bệnh nhân có đột biến gen ABCC8 và hoặc KCNJ11 được điều trị theo phương pháp chuyển đổi từ insulin tiêm dưới da sang uống sulfonylurea [3]

2.3 Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành có sự đồng ý của gia đình bệnh nhân, Khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương. Các xét nghiệm là cần thiết để chẩn đoán bệnh, đơn giản, ít gây đau đớn, an toàn cho bệnh nhân. Việc phân tích gen sẽ giúp cho việc chẩn đoán và điều trị thích hợp: bệnh nhân có đột biến ABCC8, KCNJ11 sẽ được chuyển đổi từ thuốc tiêm insulin sang uống sulfonylureas sẽ làm giảm đau đớn cho bệnh nhân, giảm phiền hà cho gia đình người bệnh và giảm chi phí điều trị. Mọi thông tin về bệnh nhân và gia đình được đảm bảo giữ bí mật

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm	Tuổi chẩn đoán (ngày)	Giới	Tuổi thai (tuần)	Trọng lượng lúc sinh (g)
Bệnh nhân 1	45	Nữ	40	3000
Bệnh nhân 2	35	Nữ	40	2600
Bệnh nhân 3	47	Nam	40	2500
Bệnh nhân 4	36	Nam	40	2600
Bệnh nhân 5	44	Nam	40	3500
Bệnh nhân 6	160	Nam	40	3600
Bệnh nhân 7	7	Nam	37,5	2300
Bệnh nhân 8	15	Nữ	40	2500
Bệnh nhân 9	96	Nữ	39,5	2500
Bệnh nhân 10	45	Nam	36	2300
Bệnh nhân 11	52	Nữ	39,5	2500
Trung bình	52,9 ±42	5 nữ: 6 nam	39,3± 1,3	2718,2± 451,2

Nhận xét: 9/11 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường ở độ tuổi dưới 2 tháng, 8/11 bệnh nhân có cân nặng lúc sinh thấp.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm ở thời điểm chẩn đoán

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm khi được chẩn đoán

Đặc điểm	Lâm sàng	Glucose máu	HbA1C
Bệnh nhân 1	Hôn mê nhiễm toan xê ton	33,0	9,7
Bệnh nhân 2	Hôn mê nhiễm toan xê ton	31,2	8,4
Bệnh nhân 3	Bù nhiều đái nhiều, nước tiểu có kiến bâu, nếm ngọt	28	9,0
Bệnh nhân 4	Hôn mê nhiễm toan xê ton	30,9	10,3
Bệnh nhân 5	Hôn mê nhiễm toan xê ton	Rất cao	13,7
Bệnh nhân 6	Hôn mê nhiễm toan xê ton	37,2	5,4
Bệnh nhân 7	Hôn mê nhiễm toan xê ton	26	3,5
Bệnh nhân 8	Sốt, đái nhiều, bú nhiều, mất nước	22,4	6,7
Bệnh nhân 9	Hôn mê nhiễm toan xê ton	47,7	6,0
Bệnh nhân 10	Có giật	39,3	5,1
Bệnh nhân 11	Hôn mê nhiễm toan xê ton	43,1	

Nhận xét: 8/11 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm toan xê tôn khi được chẩn đoán

3.3. Kết quả phân tích gen

Bảng 3.3. Kết quả phân tích gen

B	Gen đột biến	Đột biến allele 1 (c.DNA)	Đột biến allele 2 (c.DNA)	Đột biến allele 1 (protein)	Đột biến allele 2 (protein)	Đột biến từ bố	Đột biến từ mẹ
1	KCNJ11	c.602G>A		p.R201H			
		(exon 1)					
2	KCNJ11	c.601C>T		p.R201C			
		(exon 1)					
3	ABCC8	c.3547C>T		p.		c.3547C	
		exon 28		R1183W		>T	
4	ABCC8	c.2239G>T	c.2239G>T	p.E747X	p.E747X	p.E747X	p.E747X
		(exon 1-39)*	(exon 1-39)*				
5	ABCC8	c.382G>A	c.2239G>T	p.E128K	p.E747X	p.E747X	p.E128K
		missense					
		nonsense					
6	KCNJ11	c.149G>A		p.R50Q			
		(missense)					
7	KCNJ11	c.601C>T		p.R201C			
		(missense)					
8	ABCC8			p.A1153		p.A1153G	
9	ABCC8	c.4519G>C	c.3403-1G>A	p.E1507	p.?	p.E1507	p?
		(missense) exon37		Q		Q	
10	KCNJ11	c.875A>G		p.E292G			
		(missense)					
11	KCNJ11	c.685G>A		p.E229K			
		(missense)					

Nhận xét: 6 bệnh nhân có đột biến KCNJ11, 5 bệnh nhân có đột biến ABCC8

3.4. Đặc điểm bệnh nhân khi chuyển đổi phương pháp điều trị

Bảng 3.4. Tình trạng bệnh nhân khi chuyển đổi điều trị từ insulin sang sulfonylurea

Bệnh nhân	Tuổi (năm)	Chiều cao (cm)	Cân nặng (kg)	Liều insulin	HbA1C	c-peptid	Glucose máu	Hội chứng DEND	Thời gian điều trị insulin (tháng)
1	5	109	21,5	1,1	9,9	0,009	17,2	-	76
2	2,5	84	11	0,5	5,99	0,05	20,1	+	31
3	7	121	28	0,2	6,0	0,3	6,0	-	86
4	5	94	12	0,5	8,3	0,2	14,1	+	5,5
5	0,67	68	9	0,67	5,8	0,03	7,4	-	3,5
6	0,66	69	10	0,33	7,86	0,46	7,3	-	8
7	0,63	63	6,4	0,92	5,4	0,03	26	-	7,5
8	0,42	59	5,8	1,2	5,9	0,04	17	-	0,5
9	0,25	60	6,9	0,29	6,6	0,098	30,2	-	1,0

Nhận xét: 6/9 bệnh nhân có nồng độ C-peptid thấp, 3/9 bệnh nhân kiểm soát glucose máu chưa tốt.

3.5. Kết quả chuyển đổi phương pháp điều trị

Nhận xét: sau khi chuyển đổi phương pháp điều trị từ insulin tiêm sang uống sulfonylurea, 8/9 bệnh

Bảng 3.5. Kết quả chuyển đổi phương pháp điều trị từ insulin sang sulfonylurea

Bệnh nhân	Thời gian chuyển đổi (ngày)	Thời gian điều trị SU (tháng)	Liều SU mg/kg/d	HbA1c (%)	C-peptid nmol/l	Glucose máu đói (mmol/l)	Phát triển tinh thần, vận động
1	15	31	0,46	7,9	0,76	9,4	Bình thường
2	10	30	0,53	5,9	1,8	7,0	Chậm
3	03	31	0,14	6,5	0,3	6	Bình thường
4	05	10	0,76	5,2	0,25	4,8	Chậm
5	05	16	0,16	6,0	0,74	5,5	Bình thường
6	05	02	0,6				Bình thường
7	05	13	0,5	5,4		5,57	Chậm nhẹ
8	07	06	0,62	6,3	0,56	4,5	Bình thường
9	06	10,5	0,72	5,2	0,19	4,2	Bình thường

nhân đều đạt mức kiểm soát glucose máu tốt, HbA1C và C-peptid trong giới hạn bình thường.

4. Bàn luận

Trong 21 bệnh nhân được gửi bệnh phẩm đi Anh làm xét nghiệm phân tích gen, có 17 bệnh nhân có đột biến gen, trong đó có 11 bệnh nhân có đột biến gen ABCC8 hoặc KCNJ11, hai bệnh nhân có đột biến gen INS phải điều trị insulin suốt đời, ba bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh tạm thời. Trong số 5 bệnh nhân có đột biến gen ABCC8 và 6 bệnh nhân có đột biến gen KCNJ11 thì có 9 bệnh nhân được điều trị chuyển đổi thành công từ insulin tiêm sang điều trị uống glibenclamide, một bệnh nhân đang trong quá trình chuyển đổi thuốc, một bệnh nhân mang đột biến mới, đột biến này chưa được báo cáo trong y văn.

Kết quả từ bảng 3.1 cho thấy 8/11 bệnh nhân có biểu hiện chậm phát triển trong tử cung thể hiện qua cân nặng lúc sinh thấp. Cũng giống như y văn đã mô tả, đây là một trong những biểu hiện đặc trưng của đái tháo đường sơ sinh. Điều này đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu ở nhiều chủng tộc, dân tộc khác nhau: Flagan và cs [4] nghiên cứu thuần tập trên 97 bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh, Flagan và cs [5] nghiên cứu trên 37 trường hợp đái tháo đường sơ sinh do đột biến gen KCNJ11. Trong bào thai, insulin hoạt động như một yếu tố tăng trưởng [6-8] khi có sự suy giảm insulin của mẹ qua hàng rào rau thai hoặc giảm nhạy cảm với insulin như trong đột biến với

KCNJ11 sẽ gây nên chậm phát triển cho bào thai [7]. Gloyon và cs [7] nghiên cứu trên 29 trường hợp đái tháo đường sơ sinh do đột biến gen KCNJ11, 58% có biểu hiện cân nặng lúc sinh thấp dưới 3 bách phân vị. Babenko và cs [8] mô tả 7 trường hợp đái tháo đường sơ sinh có đột biến ABCC8, cả 7 trường hợp đều có cân nặng lúc sinh thấp.

Gloyon và cs [7] lần đầu tiên đã báo cáo về 6 đột biến dị hợp tử và đột biến missense trên gen KCNJ11 ở 29 bệnh nhân có đái tháo đường sơ sinh (V59G/M, Q52R, R201C/H, và I296L), tuổi chẩn đoán trung bình là 7 tuần tuổi, nồng độ C-peptide < 200 pmol/l, 3 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm toan ceton. Trong 11 bệnh nhân của chúng tôi có 3 bệnh nhân có đột biến giống như Gloyon mô tả, đó là bệnh nhân 1, 2 và 7 có đột biến R201H và R201C trên gen KCNJ11 (bảng 3.3). Cả hai bệnh nhân này đều có biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm tương tự: biểu hiện bệnh trước 7 tuần tuổi (45, 35 và 7 ngày tương ứng), nhập viện trong tình trạng nhiễm toan ceton, nồng độ c-peptid < 200 pmol/l. Riêng bệnh nhân 2 có kèm theo biểu hiện thần kinh (hội chứng DEND: Delayed Development, Epilepsy, Neonatal Diabetes): chậm phát triển tinh thần vận động, bại não và đái tháo đường sơ sinh. KCNJ11 có mặt ở nhiều mô bao gồm tế bào tiểu đảo tụy, tế bào thần kinh, tế bào cơ vân. Kênh KATP góp phần vào điện thế màng làm tăng có mức độ khả năng xuất hiện điện thế để hạn chế ngưỡng của điện thế hoạt động. Khi đột biến KCNJ11, kênh này có giá trị kích thích mạng lưới điện thế rộng hơn tạo ra dòng điện phân cực cao cần thiết để khử sự đốt cháy của nơ ron. Vì vậy tạo ra các triệu chứng của hội chứng DEND.

Andrey, Babenko và cs [8] nghiên cứu thuần tập trên bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh đã cho thấy: đột biến KCNJ11 chủ yếu gây nên đái tháo đường vĩnh viễn từ thời kỳ sơ sinh (12/13 trường hợp), trong khi đó đột biến ABCC8 thường kết hợp với đái tháo đường sơ sinh tạm thời (7/9 trường hợp). Khi so sánh các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh do đột biến KCNJ11 và đột biến ABCC8, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các biểu hiện như tuổi chẩn đoán, cân nặng lúc sinh thấp, mức độ tăng glucose máu và biểu hiện nhiễm toan xê tôn. So với nghiên cứu của Andrey, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm ở bệnh nhân có đột biến

gen KCNJ11 và ABCC8 tương tự nhau. Tuy nhiên trong 5 trường hợp đái tháo đường do đột biến gen ABCC8, 3 trường hợp có biểu hiện hôn mê nhiễm toan xê tôn, một trường hợp không có biểu hiện nhiễm toan xê tôn, cả 5 trường hợp đều đáp ứng tốt với insulin. Trong thời gian điều trị bằng insulin tiêm, glucose máu đều được kiểm soát tốt, HbA1C đều trong giới hạn bình thường. Khi chuyển đổi phương pháp điều trị từ insulin sang uống glibenclamide, thời gian chuyển đổi cũng tương đối ngắn: chỉ mất 3-5 ngày và liều điều trị glibenclamide cũng ở mức thấp. Nhưng liệu 3 bệnh nhân này có thể dừng thuốc được hay không thì vẫn cần phải tiếp tục theo dõi thêm.

Kết quả từ bảng 3.3 và bảng 3.4 cho thấy, 8/9 bệnh nhân của chúng tôi sau khi chuyển đổi sang sulfonylurea đều có kết quả kiểm soát glucose máu tốt, giảm được mức HbA1C và c-peptid tăng lên. Nồng độ C-peptid tăng lên chứng tỏ chức năng của tế bào beta phần nào được hồi phục hoặc vẫn còn chức năng. Đặc biệt là bệnh nhân thứ 2 với hội chứng DEND sau khi điều trị sulfonylurea 5 tháng trẻ có biểu hiện cải thiện vận động và ngôn ngữ: trẻ có thể ngồi được, tập nói được từng từ. Những nghiên cứu trong y văn cũng đã chỉ rõ bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh có đột biến gen KCNJ11 hoặc ABCC8 kèm theo hội chứng DEND có thể đáp ứng với điều trị glibenclamide [7]. Glibenclamide có thể cải thiện triệu chứng đầu tiên là về vận động ở những bệnh nhân có hội chứng DEND. Cần có nhiều nghiên cứu lớn hơn để xác định liều glibenclamide có cải thiện được kỹ năng học tập cho bệnh nhân hay không. Tuy nhiên điều quan trọng là phải điều trị sớm. Những nghiên cứu này cũng chỉ rõ sulfonylureas có thể qua được hàng rào máu não với nồng độ có hiệu quả đặc biệt ở những bệnh nhân có đột biến thuộc họ ABC.

5. Kết luận

Đái tháo đường do đột biến gen ABCC8 và KCNJ11 được phát hiện ở 11 bệnh nhân đái tháo đường sơ sinh, 9/11 bệnh nhân đều được điều trị thành công với sulfonylurea đường uống thay thế cho insulin tiêm dưới da.

Cần phải phân tích gen cho những bệnh nhân đái tháo đường xuất hiện trong 6 tháng đầu sau đẻ để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp nhằm hạn chế những biến chứng trong điều trị, giảm gánh nặng tài chính cho bệnh nhân và gia đình.

Tài liệu tham khảo

1. Edghill EL, Flagan SE, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutation in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. 2008; *Diabetes* 57: 1034-1042.
2. Diva D De León et al. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus. GeneReview.com. 2008;
3. Ewan R, Pearson, Flechtner I, Njolstad P, R, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations, *New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 467-477.
4. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K_v channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. 2007; *Diabetes* 56:1930–1937.
5. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, et al. 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. 2006; *Diabetologia* 49:1190–1197.
6. Kalhan SC, Schwartz R, Adam PA. Placental barrier to human insulin-I125 in insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 40:139–142
7. Lydia Aguilar- Bryan, Joseph Bryan. Neonatal Diabetes Mellitus. *Endocrine Review* . 2008; 29[3]: 265-291.
8. Babenko, Andrey P et al. Activating Mutation in the ABCC8 Gene in Neonatal Diabetes Mellitus. *N Engl Med* 2006; 355: 456-66.