

Diabetes mellitus neonatal. Seguimiento a largo plazo de un paciente

Dr. Rubén Darío Jiménez-Uscanga*, Dr. Eduardo Augusto Ordóñez-Gutiérrez **, Dr. Pedro Salvador Jiménez-Urueta ****, Dr. Leopoldo Gómez-Guillermoprieto ***

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus neonatal, es un desorden genético debido a la alteración del número o función de las células pancreáticas. Ocurre en uno de cada 500 mil recién nacidos vivos. La edad promedio del diagnóstico es de seis semanas. Para considerarse como diabetes mellitus congénita, el diagnóstico ha de hacerse antes de los tres meses de edad, criterio para designarla diabetes mellitus.

Presentación del caso. Niña de 11 años; nació a la semana 36 de gestación, por trabajo de parto espontáneo, peso 2 Kg, talla 46 cm. Apgar 9/9. A los 28 días de nacida tuvo hipertermia, poliuria, deshidratación y cetoacidosis. Su nivel de glucosa fue de 500 mg/dL. Tuvo cetoacidosis diabética una vez al año. Fue hospitalizada hasta 2007. Actualmente la diabetes se encuentra controlada.

Discusión. La diabetes neonatal transitoria (DMNT) remite espontáneamente por lo general a las 12 semanas. Algunos casos, en la infancia temprana y otros en la adolescencia. El problema se debe a una anomalía en el locus 6q24. El tratamiento con insulina tiene buen resultado. La evolución de nuestra paciente con el tratamiento instituido no ha sido suficiente, pues ha presentado cetoacidosis al menos una vez al año hasta el 2007; no tuvo resolución inicial espontánea.

Palabras clave: Diabetes mellitus neonatal, cetoacidosis, insulina, cromosoma 6q24.

ABSTRACT

Introduction. Neonatal diabetes mellitus, is a genetic disorder associated with alteration in the number or function of pancreatic cells. The average age of diagnosis is six weeks, and before 6 months of age. It's diagnosis before three months of age justifies the designation of permanent neonatal diabetes (PND). Transient neonatal diabetes (TND) resolves around 12 weeks. We present a patient with neonatal diabetes mellitus followed for several years.

Report of the case. An 11 year old female presented her first symptoms at 28 days of life with hyperthermia, polyuria, dehydration, and ketoacidosis; she was born at 36 weeks gestation; she weighed 2 Kg at birth and 18.11 in height.

Discussion Neonatal diabetes mellitus, is a genetic disorder associated with a mutation of chromosome 6q24. Transient neonatal diabetes (TND) resolves spontaneously around 12 weeks of age.

Treatment with insulin gives dramatic results in normal growth, over several weeks or months.

Key words. Neonatal diabetes mellitus, ketoacidosis, insulin, chromosome 6q24.

* Residente tercer año Pediatría Medica CMN 20 de Noviembre ISSSTE

** Jefe de Medicina Interna Pediatría CMN 20 Noviembre ISSSTE

*** Medico adscrito Medicina Interna Pediatría CMN 20 Noviembre ISSSTE

* RIII Pediatría Medica CMN 20 de Noviembre ISSSTE

**** Jefe de Servicio de Cirugía Pediatría C.M.N 20 DE Noviembre ISSSTE

Correspondencia: Dr. Rubén Darío Jiménez-Uscanga. C.M.N. 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E. Av. Félix Cuevas #540, Col. del Valle, Delegación Benito Juárez, México D.F. C.P. 03100. Tel: 52 00 50 03 ext. 14319

Recibido: diciembre, 2009. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Uscanga RD, Ordóñez-Gutiérrez EA, Jiménez-Urueta PS, Gómez-Guillermoprieto L. Diabetes mellitus neonatal. Seguimiento a largo plazo de un paciente. Acta Pediatr Mex 2010;31(6):274-280.

La diabetes mellitus neonatal es infrecuente, ocurre en uno por 500,000 recién nacidos; su frecuencia estimada de quienes no han sido diagnosticados es de 1 por 100,000 recién nacidos¹. Es un desorden genético causado por la alteración en el número o función de las células pancreáticas. La diabetes neonatal transitoria remite alrededor de las 12 semanas; puede ser en la infancia temprana y algunos casos en la adolescencia. Se debe generalmente a la anomalía en el locus 6q24^{2,3}.

La edad media de diagnóstico es a las seis semanas y en ocasiones hasta antes de los seis meses de edad. Otros se diagnostican antes de los tres meses, lo cual se ha sugerido como criterio diagnóstico para diabetes neonatal permanente.³ Con el diagnóstico realizado hasta los seis meses se separa la diabetes no autoinmune y la diabetes tipo 1.³

Se presenta el caso de una paciente con diabetes mellitus neonatal, vigilada clínicamente y con estudios de hemoglobina glucosilada. Se discuten los resultados después de 11 años de seguimiento.

PRESENTACIÓN DE CASO

Niña de 11 años de edad originaria y residente de Pachuca Hidalgo, México. Producto de madre de 24 años quien se vigiló con ultrasonidos en el primero y sexto meses, que fueron normales.

La madre tuvo infección de vías urinarias al cuarto mes del embarazo; fue tratada con buen resultado. La niña nace a la semana 36 por trabajo de parto espontáneo, normal. Pesó 2 kg y midió 46 cm; Apgar de 9/9. Inició su sintomatología a los 28 días de vida con alza térmica de 38°C, poliuria y deshidratación. Por este motivo llegó al hospital donde se tomó nivel de glucosa; fue de 500 mg/dL. Se le trató con insulina rápida, y fue referida al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE México.

Exploración física. Paciente con datos de deshidratación moderada, mucosa oral seca, pérdida de turgencia de la piel. Exámenes de laboratorio: Hb 15.4 g/dL, Hto 36.2 %; leucocitos 19,500/mm³, linfocitos 70/mm³, polimorfonucleares 25/mm³, bandas 2/mm³, monocitos 1/mm³, eosinófilos 2/mm³, glucosa 450 mg/dL, Urea 18 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, Na 131 mmol/L, K 4.9 mmol/L, Cl 110 mmol/L, gasometría arterial, acidosis metabólica.

Evolución. Diagnóstico de diabetes mellitus continuando el manejo y control de glicemia de forma satisfactoria con tratamiento a base de insulina rápida e insulina de acción intermedia. Egresó en buenas condiciones.

Al año de edad tuvo un cuadro de cetoacidosis diabética; este problema se ha repetido al menos una vez al año hasta el 2007, requiriendo hospitalización. A los nueve años de edad se hospitalizó y fue tratada con insulina de acción prolongada: 34 unidades por las mañanas y por cada 15 gramos de hidratos de carbono una unidad de insulina lispro.

De acuerdo a la edad, la cifra de hemoglobina glucosilada debe estar por debajo de 8 mg, a pesar de ello, el seguimiento de oftalmología, nefrología, cardiología y neurología no han informado problemas aparentes en la microcirculación. La paciente cursa con retraso en el crecimiento y desarrollo, manifestado con talla y peso bajos

para la edad, peso/talla adecuados, como se describe en la signología en la diabetes congénita permanente.

Actualmente (Figura 1) pesa: 26.3 kg y mide 123 cm de estatura; microcefalia, signos vitales normales, resto normal. Su tratamiento actual es a base de insulina de tipo 4 de acción intermedia (glargina) 34 unidades por las mañanas en ayuno; insulina lispro de acuerdo a ingesta de carbohidratos, 15 gramos por unidad. No ha tenido cetoacidosis. Se ha controlado hemoglobina glucosilada cuyos niveles han persistido elevados con un máximo de 18 mg y mínimo de 10 mg (Figura 2).



Figura 1. Fotografía de paciente. (Con autorización de Lizandra Gomez Rivera)

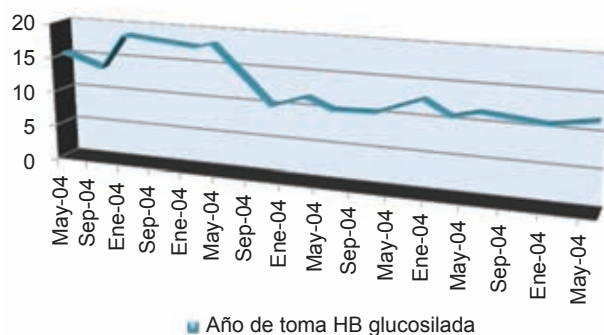


Figura 2. Seguimiento con HB glucosilada. Niveles arriba de 10 mg en todas las tomas.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es la patología más frecuente de los trastornos endocrino-metabólicos a nivel mundial y sobre

todo en nuestro país; sin embargo, en la diabetes neonatal, no se ha descrito frecuencia en México. Es un reto diagnóstico, no por las características clínicas, si no por ser poco común. La literatura mundial menciona que se ve este problema en uno de cada 500 mil recién nacidos. Se han descrito dos tipos, la forma transitoria y la permanente. En los casos de la forma transitoria se ha encontrado una mutación en el cromosoma 6q24, estos pacientes además presentan peso y talla baja como en nuestro caso, que comparándola con las tablas de peso y talla para la edad aprobadas por la Academia Mexicana de Pediatría nuestra paciente está por debajo del percentil 3 (peso/edad 35.5-44.5 Kg, y edad/talla 150 cm \pm 6).

La paciente que describimos no parece tener problema intelectual; se ha descartado síndrome de DEND (retraso en el desarrollo psicomotor, debilidad muscular y epilepsia). Genotípicamente parece corresponder a una mutación en el gen KCNJ11 en el sitio Kir 6.2, ya que fue de peso y talla bajos para edad gestacional. Se realizó prueba de reto, ya que no tenemos los medios para determinar los posibles genes afectados y así mejorar el control de sus niveles de insulina; sin embargo, se decidió iniciar metformina único hipoglucemiante aprobado por la FDA en niños para el tratamiento de la diabetes mellitus, con disminución paulatina de la insulina. No hubo respuesta, y la glucemia se elevó paulatinamente, de modo que se suspendió la prueba de reto terapéutica.

La diabetes mellitus neonatal, es un desorden genético asociado a la alteración en el número o función de las células pancreáticas.² La activación de la mutación del gen KCNJ11 es una causa común de diabetes neonatal permanente, en el sitio Kir6.2, que es una subunidad sensible de ATP en la célula beta del páncreas.^{1,5}

En la diabetes mellitus transitoria hay una mutación en el cromosoma 6q24¹⁻⁴ y mutaciones del gen que expresa los canales de potasio sensibles a ATP⁴. Estos controlan las señales eléctricas en diversos tipos de células con acoplamiento del metabolismo celular por movimiento del potasio al cruzar la membrana celular.

Como nuestro paciente, la mayoría de los recién nacidos con DMNP sufren retardo del crecimiento intrauterino, tuvo glucosuria, poliuria, deshidratación, falta de crecimiento y franca cetoacidosis diabética en los primeros tres a seis meses de vida¹. La edad media de diagnóstico es a las seis semanas, y antes de los seis meses de edad. Se exceptúan algunos casos que se han diagnosticado en la

infancia o en adultos jóvenes. El diagnóstico antes de los tres meses, se considera criterio diagnóstico para diabetes neonatal permanente³. El diagnóstico realizado alrededor de los seis meses es lo que diferencia la diabetes no autoinmune y la diabetes tipo 1.

Algunas mutaciones también pueden causar un fenotipo grave: marcado retraso en el desarrollo, debilidad muscular y epilepsia (síndrome de DEND).^{3,5,8} El tratamiento con insulina da resultados dramáticos con ganancia de peso y talla, después de varias semanas o meses. La respuesta de pacientes con diabetes mellitus neonatal y mutaciones que afectan Kir6.2, a la tolbutamida, (una sulfonilurea que une el SUR 1 y cierra los canales de K-ATP) ha sugerido que este tratamiento vía oral en algunos pacientes con diabetes mellitus neonatal permanente puede tener éxito. Flanagan y cols, estudiaron 97 pacientes menores de seis meses, en 69 (71%) de ellos había anomalías en el locus 6q24, 27. Se secuenciaron los genes KCNJ11 y ABCC8 y se halló que 25 eran heterocigotos para la mutación de los canales de potasio ATP, como causa de diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT)²

En contraste con la diabetes tipo 1 autoinmune, los pacientes con KCNJ11 no tienen marcadores serológicos autoinmunes de destrucción de células beta pancreáticas. En estos pacientes la hiperglucemia no se debe a la destrucción de células productoras de insulina, pero existe una disfunción en la secreción de insulina. Además, la mayoría de los casos puede beneficiarse con sulfonilureas.

Los portadores de la mutación KCNJ11 que son inmunonegativos al inicio, pueden tener anticuerpos contra los islotes de Langerhans en estadios más avanzados⁴. Alrededor de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus neonatal evoluciona a la forma permanente. En esta forma, se han identificado una gran variedad de causas genéticas. Estas incluyen mutaciones homocigotas inactivadoras como la páncreas-duodeno “home box 1” (PDX-1), que también se conoce como factor promotor de insulina, que afecta proteínas implicadas en la formación del páncreas, reguladores metabólicos, tales como la enzima glucocinasa. El PDX-1 también contribuye al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en el adulto.³

El Kir6.2, es un gen producto de KCNJ11; sirve como una subunidad formadora de poros sensible de ATP en los canales de K en múltiples tejidos, incluyendo las células pancreáticas. Cuatro subunidades del Kir6.2 forman un poro tetramérico que abren y cierran (gating) y son

modulados por cuatro receptores reguladores de sulfonilureas (SURs). El SUR1 se encuentra en la célula beta que regula la actividad del canal de ATP^{3,6-8}. Estos canales se vinculan con el metabolismo de la actividad eléctrica de la membrana celular al responder a los cambios de los niveles de nucleótidos de adenina, que reflejan el estado energético de la célula, y que son consecuencia de los cambios en los niveles y en el metabolismo de la glucosa. Los nucleótidos de adenina reflejan una acción dual sobre los canales de potasio ATP. Estos se vinculan con Kir6.2 que reduce la actividad de los poros. Esto significa que hay la probabilidad de apertura (po), mientras que en el nucleótido de magnesio se une o hidroliza el SUR 1; por otro lado esta acción inhibitoria incrementa la probabilidad de apertura (po).

Este mecanismo en la mutación de Kir6.2 reduce la sensibilidad para inhibir el ATP, consecuentemente, el metabolismo incrementado conduce al cierre de los canales, despolarización de la membrana y a la actividad eléctrica y viceversa: el metabolismo inhibido abre los canales K-ATP y suprime la actividad eléctrica, siendo responsable de la diabetes neonatal permanente y también en menor porcentaje, de los casos de diabetes neonatal transitoria^{1,6-8}.

Los canales de potasio ATP sensible, controlan las señales eléctricas en diversos tipos de células por acoplamiento del metabolismo celular, debido al movimiento del potasio al cruzar la membrana celular. En las células beta del páncreas, los canales K-ATP se vinculan con la concentración de glucosa sanguínea por la secreción de insulina; en el cerebro, esto contribuye a la captación de glucosa y su protección; en el miocardio protege en contra del estrés y la isquemia, y en el músculo esquelético influye en su tono⁶.

La inactivación de la mutación del gen SUR 1, quien mantiene los canales cerrados, y así causa desregulación en la secreción de insulina, es causa de hipoglucemia hiperinsulinémica familiar en la infancia. Muchos casos con esta condición son causados por la mutación de SUR 1 y solamente una minoría es causada por inactivación del gen Kir6.2³.

Según Mankouri y cols. la endocitosis esta mediada por tirosina basada en una señal localizada en el carboxilo terminal de Kir6.2 (330YSKF333) y SUR1 no tiene participación directa. Estas mutaciones de Y330C y F333I, podrían causar diabetes mellitus neonatal permanente. El incremento resultante de la densidad en la superficie de

los canales de ATP podría predisponer a las células beta a hiperpolarizarse y reducir la secreción de insulina en estos pacientes. Estos datos implican que la endocitosis de los canales de ATP juega un papel crucial en la fisiopatología de la secreción de insulina⁷.

La mayoría de los recién nacidos con diabetes mellitus neonatal sufre retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) cuyo grado es proporcional al grado de la deficiencia de insulina en el útero, lo que confirma el importante papel de la insulina como un factor de crecimiento durante la gestación³. El fenotipo asociado con mutaciones KCNJ11 del gen ABCC8 es similar, pero diferente a la mutación 6q24 de quienes tuvieron bajo peso al nacer y quienes fueron diagnosticados y remitidos en forma temprana⁴. Algunas mutaciones pueden también causar un fenotipo severo que consiste en un marcado retraso en el desarrollo, debilidad muscular y epilepsia (síndrome de DEND).^{3,5,8} En la célula beta pancreática, el metabolismo de la glucosa es causado por un incremento en los niveles intracelulares de ATP y disminución de los niveles de ADP. Estos cambios en el nucleótido de adenina ocasionan el cierre de los canales de ATP y finalmente la liberación de insulina.

Los pacientes con diabetes causada por la mutación de KCNJ11 tienen canales de K-ATP con disminución en la sensibilidad para la inhibición de ATP, en consecuencia, estos canales permanecen abiertos ante la presencia de glucosa, lo cual reduce la secreción de insulina. Estos pacientes sufren cetoacidosis diabética o una marcada hiperglucemia con bajos niveles de insulina endógena. Las sulfonilureas, para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cierran los canales por una ruta independiente de ATP, lo cual causa secreción de insulina. Este factor sugiere que las sulfonilureas pueden usarse para el tratamiento de sustitución para pacientes con la mutación KCNJ11⁹.

El tratamiento con insulina da resultados dramáticos en la ganancia del crecimiento, después de varias semanas o meses; puede ser el tratamiento en aproximadamente la mitad de estos pacientes, pero la diabetes mellitus puede reaparecer en la segunda o tercera década de la vida. La mayoría de estos casos de diabetes mellitus neonatal transitoria son causados por aumento de función de la mutación en un gen dependiente de zinc. El estudio genético de este tipo de pacientes es complejo y difícil. Nuestra paciente no tuvo respuesta satisfactoria con el uso de hipoglucemiantes orales (metformina, único aprobado por la FDA

en pediatría) por lo cual se tuvo que adecuar dosis y tipo de insulina. La rareza de ésta, es un reto diagnóstico, de tratamiento y de estudio integral. El presentar los casos aun cuando sean aislados es de suma importancia ya que

la naturaleza de la enfermedad, así como la evolución histórica y los casos publicados hacen pensar que en el futuro podríamos enfrentarnos a la posibilidad diagnóstica de esta entidad.

BGCG BOBP 710629/08

Tabla Diabetes

<i>FECHA</i>	<i>EDAD</i>	<i>PESO (Kg)</i>	<i>TALLA (cm)</i>	<i>IMC</i>	<i>GLICEMIA (DxTx)</i>	<i>HbG (%)</i>	<i>Dep. Cre</i>	<i>Albuminuria (gr/L)</i>	<i>TANNER MAMARIO</i>
05/03/1998	9 m	9.0	67	20.4	160				
30/07/1998	1a 1m	9.8	72	19.2	120				
26/10/1998	1a 4m	10.3	74	19.1	305				
15/03/1999	1a 9m	11.1	76	19.4	41				
08/10/1999	2a 4m	12.5	81	19.2	342				
17/12/1999	2a 6m	12.5	84	17.8	300				
25/04/2000	2a 10m	13.7	85	19.1	200				
17/11/2000	3a 5m	12.5	86	17.1	100				
30/03/2001	3a 9m	12.5	86	17.1	408				
13/09/2001	4a 3m	14.2	89	17.9	100				
13/12/2001	4a 6m	15.5	90	19.1	190				
22/03/2002	4a 9m	16.5	92	19.5	140				
24/08/2002	5a 2m	17.1	97	18.1	370				
20/12/2002	5a 6m	15.5	97	16.4	114				
28/04/2003	5a 10m	16.5	101	16.1	95				
01/09/2003	6a 3m	17.7	101	17.3	40	14.6			I
01/12/2003	6a 6m	17.1	103	16.1	300	15.1			
31/03/2004	6a 9m	18.5	104	17.1	400	13.8			
22/07/2004	7a 1m	18.2	104	16.8	60	15.5			I
01/12/2004	7a 6m	17.5	105	15.9	80	13.6	197		
03/03/2005	7a 9m	18.2	106	16.2	80				I
11/07/2005	8a 1m	18.5	106	16.5	100		140		
12/12/2005	8a 6m	23.5	107	20.6	366	18.2	82.8		
02/03/2006	8a 9m	21.5	107	18.8	50				I
25/07/2006	9a 1m	22.3	110	18.4	211	10.2	94.8		
11/12/2006	9a 6m	23.6	114	18.2	120	11.8	61.3		
19/02/2007	9a 9m	25.4	114	19.6	83	12.2	60.4	0.01	I
09/07/2007	10a 1m	25.7	118	18.4	205	10.6	104.3	0.006	
12/12/2007	10a 6m	27.1	118	19.4	120	12.9			
19/03/2008	10a 9m	27.3	121	18.6	36	10.9	130.3		I
24/06/2008	11a 0m	27.3	122	18.4	174	11.8	58.3		
30/01/2009	11a 7m	27.9	125	17.8	283	11			I
24/07/2009	12a 1m	29.5	125	18.9	290	9.7	100.7		I
27/10/2009	12a 4m	28.5	127	17.7	38			0	
17/03/2010	12a 9m	30.1	129	18.1	130	10.7			II
15/06/2010	13a 0m	30.7	129	18.4	350	12.4		0	II



Niños
Peso en Kilogramos

Niñas
Peso en Kilogramos

Tabla de talla y peso del Niño Mexicano

Edad	Bajo	Promedio	Alto	Talla en cm. $\pm 6\%$	Bajo	Promedio	Alto	Talla en cm. $\pm 6\%$
Al nacer	2.8	3.1	3.4	50	2.8	3.1	3.4	50
1 mes	3.6	4.0	4.4	53.5	3.6	4.0	4.4	53.5
2 meses	4.5	5.0	5.5	56.5	4.5	5.0	5.5	56.5
3 meses	5.1	5.7	6.2	59	5.1	5.7	6.2	59
4 meses	5.6	6.3	6.8	61	5.6	6.3	6.8	61
5 meses	6.3	7.0	7.7	63	6.3	7.0	7.7	63
6 meses	6.6	7.4	8.2	64	6.6	7.4	8.2	64
7 meses	7.0	7.8	8.6	65	7.0	7.8	8.6	65
8 meses	7.2	8.2	8.8	66	7.2	8.2	8.8	66
9 meses	7.6	8.4	9.3	67	7.6	8.4	9.3	67
10 meses	7.7	8.7	9.6	68	7.7	8.7	9.6	68
11 meses	8.0	8.9	9.8	69	8.0	8.9	9.8	69
12 meses	8.3	9.2	10.1	70	8.3	9.2	10.1	70
2 años	10.8	12.0	13.2	80	10.8	12.0	13.2	80
3 años	12.6	14.0	15.4	90	12.6	14.0	15.4	90
4 años	14.4	16.0	17.6	100	14.4	16.0	17.6	100
5 años	16.6	18.0	19.8	106.5	16.6	18.2	19.8	106.5
6 años	18.2	20.0	22.0	113	18.2	20.0	22.0	112
7 años	19.8	22.0	24.2	118	19.8	22.0	24.2	117
8 años	22.1	24.5	26.9	123	21.8	24.2	26.7	123
9 años	24.3	27.0	29.7	127.5	24.1	26.8	29.5	127.5
10 años	27.0	30.0	33.0	132	27.4	30.4	33.4	133.5
11 años	29.8	33.1	36.4	139	31.2	34.7	38.2	141
12 años	33.0	36.6	40.2	142	35.5	40.5	44.5	150
13 años	34.0	38.0	41.8	147	41.6	46.2	50.8	154

REFERENCIAS

1. Sperling MA. ATP-Sentive Potassium Channels – Neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Eng J* 2006;355(5):507-10.
2. Flanagan SE, Patch AM, Mackay D, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D. Mutations in ATP-sensitive K channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56:1930-7.
3. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes. New clinical syndromes. New scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503-13.
4. Gach A, Wika C, Malecki MT, Noczynska A, Skupien J, Nazim J. Islet-specific antibody seroconversion in patients with long duration of permanent neonatal diabetes caused by mutations in the *KCNJ11* gene. *Diabetes Care* 2007;30:2080-2.
5. Proks P, Girard C, Bævre H, Njølstad PR, Ashcroft FM. Functional effects of mutations at F35 in the NH2-terminus of Kir6.2 (*KCNJ11*), causing neonatal diabetes, and response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2006;55:1731-7.
6. Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K, Cave H, Pereira S, Scharfmann R. New *ABCC8* mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes* 2007; 56:1737-41.

7. Mankouri J, Taneja TK, Smith AJ, Ponnambalam S, Sivaprasadarao A. Kir6.2 mutations causing neonatal diabetes prevent endocytosis of ATP-sensitive potassium channels. *EMBO J* 2006; 25:4142–51.
8. 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. *PNAS* 2004;101(50):17539–44.
9. Ewan R, Pearson y cols. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir 6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355(5):467–77.