

Novorozenecký diabetes mellitus

ZDENĚK ŠUMNÍK

Novorozenecký diabetes mellitus (NDM) je vzácné onemocnění charakterizované začátkem v prvních měsících života. Prevalence NDM se nejčastěji udává mezi 1:400 000 a 1:500 000 živě narozených dětí [25], v poslední době se však hovoří o tom, že jeho výskyt bude nejspíše častější. Někteří autoři rozlišují NDM tzv. „v užším smyslu“ se začátkem do 4 týdnů věku dítěte a tzv. „velmi časně vzniklý“ (very-early-onset) diabetes, který se manifestuje do 6 měsíců věku [18]. Pokud dojde k manifestaci diabetu v tak raném období života, je zřejmé, že se jedná o onemocnění, jehož etiopatogeneze je odlišná nejen od diabetes mellitus (DM) 1. typu (v dětství nejčastějšího), ale také od ostatních typů diabetu. Z hlediska dalšího průběhu můžeme NDM rozdělit na **tranzientní novorozenecký diabetes mellitus** (TNDM), který vymizí do jednoho roku života (do této kategorie spadá přibližně 50–60 % případů), a **permanentní novorozenecký diabetes mellitus** (PNDM). Etiologie obou těchto stavů je velmi heterogenní (tabulka 1). Přestože mezi TNDM a PNDM existují určité rozdíly v antropologických parametrech v perinatálním období a okolnostech manifestace onemocnění, nelze pouze na základě klinických údajů spolehlivě predikovat další průběh.

Tranzientní novorozenecký diabetes mellitus

Pro tento typ NDM jsou kromě hyperglykémie vzniklé v prvních dnech života charakteristické intrauterinní růstová retardace, neprospívání a někdy i dehydratace. Po zahájení terapie inzulínem dojde obvykle k výraznému zlepšení růstové dynamiky, což ukazuje na výraznou úlohu inzulinopenie při vzniku uvedených symptomů. Protilátky proti strukturám beta buněk jsou negativní a vyšetřením HLA (Human Leucocyte Antigens) II. třídy obvykle neprokážeme rizikový genotyp. V průběhu prvního roku života se však potřeba inzulínu postupně snižuje a během několika měsíců je možno inzulinoterapii ukončit. Klinická remise ovšem typicky není trvalá – u velké většiny pacientů nadále přetrvává porucha glukózové tolerance, přičemž není dosud zřejmé, zda je tomu tak v důsledku inzulinopenie či zvýšené inzulinové rezistence. Dvě longitudinální studie z poslední doby ukazují, že část pacientů s TNDM (zde 5 ze 7 ve věku 8 let, resp. 11 z 18 ve věku 4 let) vyžaduje opětné zahájení terapie inzulínem [14, 22]. Základem „tranzientní“ formy neonatálního diabetu je tak pravděpodobně geneticky podmíněný permanentní

■ **Tabulka 1: Etiologie novorozeneckého diabetu**

tranzientní novorozenecký diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none"> • způsobený anomáliemi na 6. chromozomu <ul style="list-style-type: none"> paternální duplikace paternální isodisomie defekt methylace • ostatní
permanentní novorozenecký diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none"> • aktivační mutace genu <i>KCNJ11</i> kódujícího Kir6.2 podjednotku K_{ATP} kanálu • aktivační mutace genu <i>ABCC8</i> kódující SUR1 podjednotku K_{ATP} kanálu • MODY 2 (homozygotní mutace genu pro glukokinázu) • IPEX syndrom (exfoliativní dermatitida, atrofie střevní sliznice, hemolytická anémie, autoimunitní tyreopatie, permanentní novorozenecký diabetes) • mutace mitochondriální DNA • mutace IPF-1 (Insulin Promoter Factor 1, inzulinový promotorový faktor 1) • Wolcott-Rallisonův syndrom (permanentní novorozenecký diabetes, spondyloepifyzární dysplazie) • autoimunitní (asociován s enterovirovou infekcí <i>in utero</i>)
upraveno dle: Baud et al. 2001; Hattersley et Ashcroft 2005; Otonkoski et al. 2000

defekt beta buněk s variabilní expresí v průběhu růstu a vývoje. Během klinické remise onemocnění však u většiny pacientů nenajdeme žádné odchylky ve stimulované sekreci inzulinu či inzulinové senzitivě [20].

TNDM se obvykle vyskytuje sporadicky, nicméně přibližně u jedné třetiny případů lze vysledovat paternální přenos. Etiologie většiny případů TNDM zůstává nejasná, u určité části pacientů s TNDM však byly popsány anomálie dlouhého raménka 6. chromozomu – jedná se zejména o paternální duplikace, paternální isodisomii a poruchy methylace [3, 6, 11]. Tato pozorování ukazují, že TNDM může vzniknout v důsledku zvýšené exprese imprintovaných genů lokusu 6q24 předaných paternálně. V uvedené lokalizaci se vyskytují tři známé geny – jednak transkripční faktor ZAC, který reguluje zástavu buněčného cyklu a apoptózu, dále gen pro PACAP1 (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide receptor 1), který je jedním z účinných inzulinových sekretagog, a dále gen HYMAI (Hydatidiform Mole Associated and Imprinted), jehož funkce nebyla dosud objasněna.

Permanentní novorozenecký diabetes mellitus

PNDM je přibližně stejně prevalentní jako tranzientní forma novorozeneckého diabetu. Jeho etiologie je však do značné míry odlišná. Až do roku 2004 byla etiologie většiny případů PNDM nejasná – byly popsány pouze ojedinělé kazuistiky pacientů se vzácnými syndromy, jejichž součástí je i diabetes. Velmi vzácné jsou homozygotní mutace genu pro glukokinázu vyvolávající v heterozygotní formě diabetes MODY 2 (Maturity Onset Diabetes of the Young type 2), v tomto věku se rovněž prakticky nemanifestuje autoimunitní diabetes mellitus 1. typu. Zásadní průlom v dané oblasti představuje objev PNDM vzniklého v důsledku aktivačních mutací genů kódujících **Kir6.2** a **SUR1** podjednotky kaliového kanálu [8, 1]; dysfunkce kaliového kanálu způsobená těmito mutacemi je s velkým odstupem nejčastější příčinou NDM.

Mutace genů kódujících strukturu kaliového kanálu

Souvislost mezi dysfunkcí kaliového kanálu na povrchu beta buňky a PNDM je zřejmá a vyplývá z funkce tohoto napěťově (ATP) řízeného kanálu při sekreci inzulínu. Kaliový kanál exprimovaný v beta buňkách má oktomerní strukturu a je složen ze čtyř podjednotek tvořených sulfonylureovým receptorem (SUR1) a čtyř Kir6.2 podjednotek. Změna struktury Kir6.2 nebo SUR1 způsobená jejich aktivační mutací vede k tomu, že kaliový kanál jakožto klíčová struktura pro exocytózu inzulínu je v důsledku insenzitivity na ATP, respektive v důsledku strukturálních změn permanentně otevřen. To znemožní depolarizaci membrány beta buňky a následný influx vápníkových iontů do jejího nitra. Z fyziologie beta buňky vyplývá, že k vyplavení inzulínu může dojít teprve po zvýšení intracelulární koncentrace vápníkových iontů – pokud se koncentrace nezvýší, uvolnění inzulínu z granul není možné. Důsledkem uvedených změn je časně manifestovaný diabetes vyvolaný těžkou inzulinopenií. Pro dokreslení těchto změn je dobré připomenout, že opačné, tedy inhibiční mutace genů pro Kir6.2, resp. SUR1 způsobují neonatální hyperinzulinismus. V těchto případech je kaliový kanál trvale uzavřen, což vede k hypersekreci inzulínu bez ohledu na aktuální glykémii – podobně jako v případě PNDM je přerušeno spojení mezi glukózou, respektive její vazbou na GLUT 2 (glukózový transportér 2) na straně jedné a sekrecí inzulínu na straně druhé.

V práci mezinárodního týmu analyzujícího vzorky Registru raritních forem diabetu ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) byly aktivační mutace genu KCNJ11 odhaleny u 10 z 27 pacientů s PNDM [8]. Tři následující práce založené na vyšetřování dětí z francouzského, norského a italského registru tento nálezní potvrzily – mutace genu KCNJ11 byly nalezeny u 9 ze 17, 7 z 11, respektive u 5 z 12 pacientů s neonatálním diabetem [13, 19, 23]. Až na ojedinělé případy jsou všechny dosud popsané mutace přítomny v heterozygotní formě a vzniklé *de novo* – nezvyšují tedy významně riziko vzniku diabetu u sourozenců těchto dětí. Narozdíl od PNDM je u pacientů s diabetem diagnostikovaným mezi 6. a 24. měsícem života přítomnost těchto mutací vzácná [5]. Zcela recentně bylo publikováno, že PNDM může vzniknout i v důsledku aktivačních mutací genu ABCC8 kódujícího SUR1 podjednotku kaliového kanálu. Základní práce [1] zjistila tuto příčinu jako etiologický faktor novorozeneckého diabetu ve 12 % případů.

Objev aktivačních mutací genu pro Kir6.2 podjednotku kaliového kanálu jako příčiny PNDM změnil nejen náš pohled na etiologii neonatálního diabetu, ale umožnil též změnu terapie u části pacientů a tím zlepšil kvalitu jejich života. Již při pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že deriváty sulfonylurey běžně užívané k terapii diabetes mellitus 2. typu účinně uzavírají kaliový kanál na povrchu buněk nesoucích mutaci R201H, čímž depolarizují membránu těchto buněk a vytvářejí předpoklad pro exocytózu inzulínu [8]. Provedeným testem s tolbutamidem bylo u některých z těchto nemocných dosaženo dobrých klinických výsledků – v jejich krvi byly poprvé nalezeny signifikantní hladiny inzulínu, což umožnilo jeho rychlé vysazení. Následná multicentrická studie prokázala, že tato pro pacienty i jejich okolí zásadní a velmi pozitivní změna v terapii je možná u 90 % nemocných s uvedeným typem mutací a u většiny z nich vede dokonce ke zlepšení kompenzace diabetu [17]. Je nepochybné, že responsibilita na terapii perorálními antidiabetiky významně koreluje s typem mutace (viz dále).

Mezi dětmi s PNDM způsobeným mutací genu pro Kir6.2 podjednotku kaliového kanálu lze diferencovat podskupinu pacientů (20–40 %) se závažnými neurologickými symptomy [8, 10]. Nejčastěji jsou charakterizováni psychomotorickou retardací, epilepsií, hypotonií a někdy též dysmorfickými rysy ve smyslu ptózy, atypického tvaru úst a časně vzniklých kontraktur na končetinách (obrázek 1). Pro tuto podskupinu byl navržen pojem **DEND syndrome** (z anglického Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) [10]. Spojovacím článkem mezi PNDM a uvedenými symptomy je skutečnost, že KCNJ11 je kromě beta buněk pankreatu exprimován rovněž v buňkách hladkého a příčně pruhovaného svalstva, mozkou

notku a kaliový kanál je jinak intaktní. Nejtěžší mutace (Q52R, V59G, I296V) jsou zodpovědné za vznik DEND syndromu. U těchto pacientů je dysfunkční vnitřní část kaliového kanálu, což znemožňuje jeho uzavření pomocí dosud používané terapie.

Mutace genu pro inzulinový promotorový faktor

Inzulinový promotorový faktor (IPF-1) je důležitý transkripční faktor nutný pro správný vývoj pankreatu; dále reguluje expresi genů pro inzulin a somatostatin. Homozygotní mutace genu pro IPF-1 (jednonukleotidová delece v kodonu 63 – Pro63fsdelC) byla popsána u dítěte s agenezí pankreatu a komplexní insuficiencí jeho endokrinní funkce, včetně neonatálního diabetu [21]. V heterozygotní formě vede tato mutace k časně vzniklému diabetu s klinickým průběhem blízkým DM 2. typu; pro tento typ diabetu užíváme označení MODY 4. Mírnější mutace genu pro IPF-1 jsou časté v rodinách s mnohočetným výskytem non-inzulin dependentního diabetu (dle francouzské studie cca 6% případů) [9].

Mutace genu pro glukokinázu

Glukokináza je pro funkci beta buňky klíčovým enzymem, protože reguluje sekreci inzulinu na základě aktuální glykémie. Heterozygotní mutace genu kódujícího tento enzym způsobuje MODY 2, tedy nejčastější a klinicky benigní typ MODY diabetu. Dosud byly popsány dvě kazuistiky pacientů s PNDM způsobeným homozygotní missense mutací genu pro glukokinázu [15]. V obou rodinách (jedné italské a jedné norské) se diabetes vyskytoval ve všech generacích, obě byly konsangvinní a oba rodiče byli heterozygotní pro shodný typ mutace. I z tohoto faktu lze usuzovat, že uvedený typ diabetu je mezi pacienty s PNDM vzácný, což potvrdilo molekulárně genetické vyšetření z britského a francouzského registru, které nezjistilo žádný další podobný případ [7, 24].

IPEX syndrom

Jedná se o zkratku označující imunodysregulaci, polyendokrinopatie, enteropatie a X-vázaný typ dědičnosti. Klinické projevy u těchto pacientů zahrnují exfoliativní dermatitidu, průjmové onemocnění s biopstickým nálezem atrofie sliznice tenkého střeva a různá orgánově specifická autoimunitní onemocnění (kromě neonatálního diabetu s možnou pozitivitou autoprotilátek jsou nejčastější autoimunitní hemolytická anémie a tyreopatie) [18]. Většina pacientů umírá v kojeneckém věku v důsledku fulminantní farmakorezistentní sepse. Podkladem této choroby je posunová (frameshift) mutace genu FOXP3 lokalizovaného na krátkém raménku X chromozomu. Tento gen kóduje protein zvaný scurfín, který suprimuje aktivitu CD4+ T lymfocytů. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že mutace genu FOXP3 způsobující absenci scurfínu vede k hyperproliferaci CD4+/CD8- T lymfocytů s následnou multiorgánovou infiltrací těmito lymfocyty. V současné době je jedinou potenciálně úspěšnou léčebnou metodou imunosuprese následovaná transplantací kostní dřeně. V potransplantačním průběhu však lze očekávat vývoj život ohrožujícího hemofagocytujícího syndromu [2].

Wolcott-Rallisonův syndrom

Wolcott-Rallisonův syndrom je autozomálně-recesivně dědičné onemocnění charakterizované PNDM a spondyloepifyzární dysplazií. Mezi další příznaky patří hepatomegalie, mentální retardace a rozvoj renální insuficience. Genetickým podkladem choroby je mutace genu EIF2AK3, který je lokalizován na krátkém raménku 2. chromozomu a jehož produktem je eukaryontní translační iniciační faktor 2 α kináza 3 [4]. Tento faktor funguje jako regulátor proteosyntézy a je exprimován zejména v beta buňkách Langerhansových ostrůvků, ale také v epiteliálních buňkách dalších endo- a exokrinních žláz. Při jeho nedostatku dochází ke hromadění inzulínu a dalších proteinů v endoplazmatickém retikulu, což vede k destrukci postižených buněk. Terapie je pouze symptomatická.

Autoimunitní diabetes

Výskyt klasického DM 1. typu v novorozeneckém období je spíše spekulativní. Ojedinelá kazuistika popisuje infekci matky echovirem 6 na konci prvního trimestru gravidity, ze které se narodila dívka s časnou manifestací diabetu [16]. Při manifestaci diabetu byla zjištěna pozitivita autoprotilátek a zvýšená T buněčná odpověď proti strukturám beta buněk, inzulínu a echoviru 6 (u matky byl výsledek negativní). Na základě tohoto pozorování autoři uzavírají, že autoimunitní diabetes může vzniknout i prenatálně. Uvedená kazuistika nicméně nebyla potvrzena dalšími případy.

Terapie neonatálního diabetu

Po stanovení diagnózy NDM zahajujeme u všech pacientů terapii inzulínem. U významnějších hyperglykemií a u pacientů s metabolickým rozvratem je nutno začít malými dávkami inzulínu podávanými intravenózně; pokud jsou hyperglykémie mírnější a pacient je v dobrém stavu, můžeme od počátku léčit subkutánně. Nejčastěji používáme **NPH inzulín** ve 3 až 4 denních dávkách, celková dávka inzulínu je velmi individuální a pohybuje se mezi 0,3–1,0 IU/kg/den. Také inzulínové schéma je nutno přizpůsobovat potřebě pacienta a jeho režimu, který se v průběhu prvního roku života dramaticky mění. Rychle působící analoga inzulínu začínáme přidávat nejčastěji ve druhé polovině prvního roku života – podle našich zkušeností tento typ inzulínu aplikovaný v prvních měsících enormně zvyšuje riziko těžkých hypoglykemií s celoživotními důsledky. S léčbou inzulínovou pumpou nemáme u těchto pacientů dostatek zkušeností. Na základě poznatků francouzských kolegů, kteří uvedený typ terapie aplikovali u souboru 5 dětí, lze říci, že tato léčba je bezpečnou alternativou klasického schématu, nicméně nevede k zásadnímu zlepšení kompenzace a klade vysoké nároky na spolupráci rodiny [18]. Velmi důležitou součástí terapie je častý a efektivně prováděný selfmonitoring – jako nutnou základní frekvenci monitorování glykémie doporučujeme šest denních měření, v prvních měsících u subkompenzovaných pacientů je třeba zajistit měření až devíti glykemií denně. Vzhledem k mnoha specifikům vyplývajícím z věku pacientů je nutné, aby tyto děti byly v péči pracovišť s dostatečně erudovaným týmem majícím zkušenosti s inzulínoterapií u dané věkové kategorie nemocných.

Souhrn

Novorozenecký diabetes mellitus je vzácné onemocnění heterogenní etiologie charakterizované začátkem v prvních měsících života. Etiopatogeneze NDM je odlišná nejen od DM 1. typu, který je v dětství nejčastější, ale také od ostatních typů diabetu. Z hlediska dalšího průběhu můžeme novorozenecký diabetes mellitus rozdělit na tranzitní NDM, který vymizí do jednoho roku života (do této kategorie spadá přibližně 50–60 % případů) a permanentní NDM. Na základě klinických údajů nelze při manifestaci diabetu rozhodnout, do které z těchto dvou kategorií patří. Až do roku 2004 byla etiologie většiny případů NDM nejasná – byly popsány pouze ojedinělé kazuistiky pacientů se vzácnými syndromy, jejichž součástí je i diabetes. Velmi vzácné jsou homozygotní mutace genu pro glukokinázu, v tomto věku se rovněž prakticky nemanifestuje autoimunitní diabetes mellitus 1. typu. Zásadní průlom v dané oblasti představuje objev aktivačních mutací genů kódujících Kir6.2 a SUR1 podjednotky kaliového kanálu, které tvoří více než polovinu případů PNDM. Vzhledem k tomu, že většina z těchto pacientů reaguje na podání derivátů sulfonylurey vyplavením inzulínu, který je možno následně v terapii vysadit, je nutno u všech dětí manifestovaných před 6. měsícem věku provést molekulárně genetickou analýzu genů KCNJ11 a SUR1 kódujících uvedené podjednotky kaliového kanálu. Léčba NDM patří v každém případě do rukou specializovaných diabetologických center.

Poděkování

Problematika byla řešena za podpory Výzkumného záměru Ministerstva školství ČR č. 21620819 a Ministerstva zdravotnictví ČR č. 64203.

Literatura

1. Babenko, A. P., Polak, M., Cave, H. et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355: 456–466, 2006.
2. Baud, O., Goulet, O., Canioni, D. et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 344: 1758–1762, 2001.
3. Cave, H., Polak, M., Drunat, S. et al. Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes. *Diabetes* 49: 108–113, 2000.
4. Delepine, M., Nicolino, M., Barrett, T. et al. *EIF2AK3*, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 25: 406–409, 2000.
5. Edghill, E. L., Gloyn, A. L., Gillespie, K. M. et al. Activating mutations in the *KCNJ11* gene encoding the ATP-sensitive K^+ channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined type 1 diabetes diagnosed before 2 years. *Diabetes*, 53: 2998–3001, 2004.
6. Gardner, R. J., Mackay, D. J., Mungall, A. J. et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 9: 589–596, 2000.
7. Gloyn, A. L., Ellard, S., Shield, J. P. et al. Complete glucokinase deficiency is not a common cause of permanent neonatal diabetes. *Diabetologia* 45: 290, 2002.
8. Gloyn, A. L., Pearson, E. R., Antcliff, J. F. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350: 1838–1849, 2004.
9. Hani, E. H., Stoffers, D. A., Chevre, J. C. et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (*IPF-1*) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: R41–R48, 1999.
10. Hattersley, A. T., Ashcroft, F. M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 54: 2503–2513, 2005.
11. Christian, S. L., Rich, B. H., Loebel, C. et al. Significance of genetic testing for paternal uniparental disomy of chromosome 6 in neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr* 134: 42–46, 1999.
12. Kuo, A., Gulbis, J. M., Antcliff, J. F. et al. Crystal structure of the potassium channel KirBac1.1 in the closed state. *Science* 300: 1922–1926, 2003.

13. Massa, O., Iafusco, D., D'Amato, E. et al. *KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. Hum Mutat* 25: 22–27, 2005.
14. Metz, C., Cave, H., Bertrand, A. M., et al. *Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. J Pediatr* 141: 483–489, 2002.
15. Njolstad, P. R., Sovik, O., Cuesta-Munoz, A. et al. *Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. N Engl J Med* 344: 1588–1592, 2001.
16. Otonkoski, T., Roivainen, M., Vaarala, O. et al. *Neonatal type 1 diabetes associated with maternal echovirus 6 infection: a case report. Diabetologia* 43: 1235–1238, 2000.
17. Pearson, E. R., Flechtner, I., Njolstad, P. R. et al. *Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med* 355: 467–477, 2006.
18. Polak, M., Shield, J. *Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol* 9: 59–65, 2004.
19. Sagen, J. V., Raeder, H., Hathout, E. et al. *Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. Diabetes* 53: 2713–2718, 2004.
20. Shield, J. P., Temple, I. K., Sabin, M. et al. *An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89: F341–F343, 2004.
21. Stoffers, D. A., Zinkin, N. T., Stanojevic, V. et al. *Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in human IPF1 gene coding sequence. Nat Genet* 15: 106–110, 1997.
22. Temple, I. K., Gardner, R. J., Mackay, D. J. et al. *Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes* 49: 1359–1366, 2000.
23. 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* 53: 2719–2722, 2004.
24. Vaxillaire, M., Samson, C., Cave, H. et al. *Glucokinase gene mutations are no a common cause of permanent neonatal diabetes in France. Diabetologia* 45: 454–455, 2002.
25. von Mühlendahl, K. E., Herkenhoff, H. *Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med* 333: 704–708, 1995.