

MODY

NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK*

MODY (engl. Maturity-onset diabetes of the young) heterogena je skupina monogenetskih bolesti koje nastaju uslijed poremećaja sekrecije inzulina u beta stanicama gušterače u djece i mladih odraslih. Postavljanje ispravne dijagnoze MODY važno je zbog ispravnog liječenja koje se razlikuje od drugih oblika dijabetesa. Iako je poznato više gena povezanih s monogenetskim dijabetesom, heterozigotne mutacije u njih šest odgovorne su za većinu slučajeva MODY. To su gen za glukokinazu, tri gena za hepatocitne nuklearne faktore (HNF) i 2 gena, ABCC8 i KCNJ11, koji kodiraju podjedinice ATP-ovisnog kalijevog kanala u beta stanicama gušterače. Najčešći podtipovi su GCK-MODY i HNF1A-MODY. Klinička slika MODY razlikuje se ovisno o mutiranom genu. Međutim, osim u bolesnika s GCK-MODY čiji je fenotip vrlo homogen, u većini slučajeva penetracija i ekspresivnost mutacije pojedinog gena uvelike variraju među pacijentima i, obrnuto, promjene u različitim genima mogu dovesti do sličnih fenotipova. Nadalje, diferencijalna dijagnoza u odnosu na češće oblike dijabetesa može biti teška, osobito prema dijabetesu tipa 2. Stoga je pažljiva procjena osobne i obiteljske anamneze bolesnika s dijabetesom obavezna za odabir onih u kod je potrebno provesti molekularno genetsku analizu. S druge strane, pravilna dijagnoza monogenetskih dijabetesa ima brojne pozitivne učinke u pogledu prognoze, terapije i skrininga obitelji.

Deskriptori: MODY, NEAUTOIMUNI OBLICI DIJABETESA, MONOGENSKI DIJABETES, GLUKOKINAZA, HNF

MODY (engl. Maturity Onset Diabetes of the Young) je isprva definiran kao neketotički, inzulins-neovisan dijabetes melitus koji se javlja u mlađoj dobi i nasljeđuje autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Kasnije se pokazalo da je MODY heterogena skupina bolesti koje nastaju kao posljedica heterozigotnih mutacija u različitim genima, a sve primarno dovode do poremećene sekrecije inzulina (1, 2). Neki od tih gena uključeni su u razvoj gušterače i beta-stanica, dok drugi igraju ključnu ulogu u različitim fazama sekrecije inzulina, kao što su detekcija razine glukoze, metabolizam glukoze u beta stanicama ili aktivacija ATP ovisnog kalijevog kanala. MODY su dio šireg spektra monogenetskih oblika dija-

betesa, pri čemu je hiperglikemija najčešći simptom, a može nastati samostalno ili povezana s različitim ekstrapankreatičnim manifestacijama (1). Utvrđene su određene korelacije između različitih genotipova i pripadajućeg fenotipa koje su prisutne u dijelu bolesnika, što pomaže kliničarima da posumnjaju na genetsku dijagnozu prema kliničkoj prezentaciji (1, 2). Međutim, postoje i vrlo različite kliničke prezentacije u bolesnika s istom mutacijom. Ciljanim metodama sekvenciranja (NGS, engl Next generation Sequencing) nađeni su monogenetski podtipovi koje je teže prepoznati samo na osnovu kliničkih karakteristika (3). Stoga su glavni izazovi s kojima se suočavaju kliničari upravo utvrditi kada je potrebno provesti genetsku analizu kod sumnje na MODY i koje su koristi za pacijente i njihove obitelji.

Do sada je poznato više od 40 gena čije mutacije mogu dovesti do dijabetesa, od kojih je najmanje 13 odgovorno za MODY fenotip (Tablica 1) (1, 4, 5). Heterozigotne mutacije šest gena odgovorne su za većinu slučajeva, a to su gen

za glukokinazu (GCK, povezan s GCK-MODY, ranije MODY2); 3 gena koji kodiraju faktore transkripcije hepatocitnog nuklearnog faktora (HNF) (HNF1A-MODY); HNF4A-MODY i HNF1B-MODY, što odgovara MODY3, 1 i 5) i ABCC8 i KCNJ11, odnosno geni koji kodiraju SUR1 i Kir6.2, dvije podjedinice ATP-ovisnog kalijevog kanala u beta-stanicama gušterače (2, 6-10). Međutim, u oko 20% bolesnika s fenotipovima koji sugeriraju MODY, ne nalazi se mutacija u ovih 6 gena.

Učestalost MODY razlikuje se prema studijama. Među bolesnicima s dijabetesom u mlađoj odrasloj dobi, najmanja prevalencija monogenetskog dijabetesa procjenjuje se na 1% (11, 12). U svim studijama najčešći podtipovi su GCK-MODY i HNF1A MODY.

U Zavodu za molekularnu dijagnostiku KBC Zagreb u suradnji sa Zavodom za dječju endokrinologiju i dijabetes, Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, 2017 godine započeta je analiza gena GCK, HNF1A, HNF4A i HNF4B Sangerovom metodom sekvenciranja.

*Poliklinika Arista
Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.
Pedijatar endokrinolog i dijabetolog
Poliklinika Arista
10000 Zagreb, Dragutina Domjanića 19
E-mail: nrputarek@gmail.com

Tablica 1.
Glavne karakteristike podtipova MODY (5)

Gen	Protein	Mehanizam djelovanja	Učestalost**	Hiperglikemija	Povezani simptomi
Najčešći podtipovi MODY					
GCK	Glukokinaza	Enzim važan za glikolizu i detekciju razine glukoze u beta stani	30%-60%	Blaža hiperlikemija nataše, stabilna Bez simptoma	Nema
HNF1A	Hepatocitni nuklearni faktor - 1A	Beta-stanični transkripcijski faktor	30%-60%	Varijabilna postprandijalna hiperglikemija, pogoršava se tijekom vremena, osjetljiva na sulfonilureju; 75% bez simptoma, 25% nagli nastup simptoma	Rijetko jetrena adenomatoza
HNF4A	Hepatocitni nuklearni faktor - 4A	Beta-stanični transkripcijski faktor	5%-10%	Varijabilna hiperglikemija, pogoršava se tijekom vremena, osjetljiva na sulfonilureju, Bez simptoma ili nagli nastup simptoma	Nema
HNF1B	Hepatocitni nuklearni faktor - 1B	Beta-stanični transkripcijski faktor	5%-10%	Varijabilna hiperglikemija, pogoršava se tijekom vremena	Bubrežne malformacije, povišene jetrene transaminaze, anomalije spolnih organa, poremećaj egzokrine funkcije gušterače, autizam rijetko
ABCC8	SUR podjedinica ATP ovisnog kalijevog kanala	Zatvaranje ATP-ovisnih kalijevih kanala dovodi do depolarizacije stanice i otpuštanja inzulina	15% neonatalnih dijabetesa	Varijabilna hiperglikemija, osjetljiva na sulfonilureju, niska rodna masa	Epilepsija rijetko
KCN11	Kir6.2 podjedinica ATP ovisnog kalijevog kanala		25% neonatalnih dijabetesa	Neonatalni dijabetes, niska rodna masa, liječenje sulfonilurejom	Epilepsija rijetko
INS	Inzulin	Sinteza i djelovanje inzulina	10% neonatalnih dijabetesa, 1% MODY	Potrebno liječenje inzulinom	nema
Rijedi podtipovi MODY					
NEUROD1	Neurogeni faktor diferencijacije 1	Beta-stanični transkripcijski faktor	Opisan u <10 obitelji	Heterozigotna mutacija dovodi do MODY u odrasloj dobi, homozigotna do neonatalnog dijabetesa	nema
IPF1	Inzulinski promotor faktor 1	Beta-stanični transkripcijski faktor	Opisan u <5 obitelji	Ageneza gušterače kod recesivnog nasljeđivanja	Neke varijante polimorfizma gena nisu vezane uz nastanak dijabetesa
CEL	Karboksil-ester lipasa	Egzokrina funkcija gušterače	Opisan u 3 obitelji	Egzokrina disfunkcija gušterače uz dijabetes	Neke varijante polimorfizma gena nisu vezane uz nastanak dijabetesa
WSF1	Wolframini	Funkcija endoplazmatskog retikuluma	Opisan u <5 obitelji	Recesivno nasljeđivanje - Wolframov ili DIDMOAD syndrome	Dijabetes insipidus, atrofija optikusa, gluhoća
RFX6	Regulatorni faktor X6	Beta-stanični transkripcijski faktor	Opisan u 12 osoba	Heterozigotna mutacija dovodi do MODY	Recesivno nasljeđivanje dovodi do sindromskih oblika neonatalnog dijabetesa
Geni opisani kao geni koji uzrokuju MODY, ali bez sigurne genetske potvrde					
BLK	B limfoidna tirozin-kinaza	Regulacija sinteze/ sekrecije inzulina	Opisan u 3 osobe	Dijabetes u mladih pretilih osoba	Mutacije opisane i u osoba koje nemaju dijabetes
PAX4	Paired box 4	Beta-stanični transkripcijski faktor	Opisan u 1 osobe	Određene varijante gena dovode do češćeg javljanja dijabetesa tip 2 u populaciji istočne Azije	
KLF11	Kruppel-like faktor 11	Regulator gena za inzulini	Opisan u 3 osobe	Dijabetes u mladih odraslih	

*Dijabetička ketoacidoza je iznimno rijetka; **učestalost u odnosu na ostale obilke MODY ili neonatalni dijabetes

Klinička prezentacija najčešćih oblika monogenских dijabetesa

GCK-MODY (MODY 2)

GCK-MODY uzrokovan je heterozigotnim mutacijama koje dovode do gubitka funkcije (loss-of-function) gena koji kodira enzim glukokinazu, a nalazi se na kratkom kraku kromosoma 7. Do sada je poznato više od 600 mutacija tog gena (13). Glukokinaza je enzim koji je važan za detekciju razine glukoze u beta stanicama gušterače, hepatocitima i središnjem živčanom sustavu. Mutacija gena za glukokinazu dovodi do pomicanja praga za sekreciju inzulina prema višoj koncentraciji glukoze, otpuštanje glukoze iz jetre je pojačano te je prag za sekreciju kontraregulatornih hormona također postavljen na višu koncentraciju glukoze. U tijeku oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) u bolesnika s GCK-MODY obično se javlja blaži porast koncentracije glukoze u krvi, najčešće manji od 3 mmol/l (13).

Fenotip GCK-MODY je vrlo homogen usprkos velikom broju poznatih mutacija gena što je jedinstvena situacija u monogenских dijabetesa (13). Karakteriziran je blagom hiperglikemijom natašte (oko 7 mmol/l, uz srednju razinu HbA1c od 6,5%) koja je prisutna od rođenja te se blago povećava starenjem i bez drugih ekstrapankreatičnih simptoma (14). Sličan stupanj hiperglikemije nalazi se u svih članova obitelji koji nose mutaciju. Sumnja na dijagnozu GCK-MODY trebala bi se postaviti u asimptomatskih pojedinaca s normalnom tjelesnom masom u kojih je otkrivena blaga hiperglikemija natašte slučajno ili sustavnim skriningom (npr. u trudnica) (13). Dijabetes melitus tip 1 isključuje se potvrđivanjem odsutnosti beta stanične autoimunosti što je važno da bi se spriječilo pogrešno postavljanje dijagnoze pa i liječenje djece i adolescenata s GCK-MODY inzulinom (12). S obzirom da bolesnici s GCK-MODY u dobi od 50 godina u prosjeku nemaju klinički značajnu mikrovaskularnu ili makrovaskularnu bolest, iako u nekim slučajevima može biti prisutna blaga retinopatija, farmakološko liječenje hiperglikemije oralnim antidijabetičima također obično nije potrebno (13, 14).

Postavljanje dijagnoze GCK MODY predstavlja poseban izazov u trudnica s normalnom tjelesnom masom i blagom hiperglikemijom posebno po pitanju potrebe za liječenjem takvih trudnica (13). Ukoliko je fetus naslijedio majčinu mutaciju, liječenje nije potrebno s obzirom da je u djeteta također prag za sekreciju inzulina u beta stanici gušterače postavljen na istu višu koncentraciju glukoze kao i u majke, što će rezultirati normalnim rastom fetusa. Ukoliko fetus nije naslijedio majčinu mutaciju, liječenje trudnica s GCK MODY je potrebno zbog rizika za makrosomiju koji se javlja u oko 50% djece (15). S obzirom da test neinvazivne prenatalne molekularne dijagnoze još nije dostupan preporučuje se ultrazvučno praćenje fetalnog rasta i započinjanje liječenja dijabetesa ukoliko se opseg trbuha poveća iznad 75-te centile. Ova se metoda pokazala vrlo dobrom u trudnica s gestacijskim dijabetesom no njezina učinkovitost još nije sa sigurnošću potvrđena u trudnica s GCK-MODY (13). Oprez u ovih trudnica treba biti veći s obzirom da su kontraregulatorni hormoni također otpuštaju kod viših razina glukoze, tako da nije jednostavno korigirati koncentraciju glukoze bez povećanja rizika za nastanak hipoglikemije (13).

HNF1A-MODY (MODY3)

HNF1A-MODY najčešći je oblik monogenskog dijabetesa u odraslih. Do sada je poznato više od 400 mutacija HNF1A gena koje se povezuju s nastankom bolesti, no mutacija p.Gly292fs odgovorna je za nastanak bolesti u 10-15% bolesnika (1). Sekrecija inzulina kao odgovor na porast razine glukoze znatno je smanjena s posljedično velikim porastom koncentracije glukoze u OGTT-u koji nastaje uslijed teških progresivnih oštećenja beta stanica gušterače. S druge strane, sekrecija inzulina može biti dulje vrijeme očuvana uz terapiju sulfonilurejom (16). Klinička prezentacija HNF1A-MODY razlikuje se ovisno o genotipu, ali i u nosioca iste mutacije (17). Osim same mutacije i drugi faktori mogu doprinijeti ranijoj pojavi bolesti kao što je npr. povećana tjelesna težina ili izloženost hiperglikemiji u majke tijekom trudnoće (18, 19). Dijabetes se najčešće javlja nakon puberteta, u srednjoj dobi od 21 do

26 godina s povećanjem učestalosti pojave simptoma s dobi do 50 godine života do koje uglavnom svi nosioci mutacije razviju dijabetes (18). U oko 25% bolesnika, dijabetes se očituje naglo nastalim kliničkim simptomima koji mogu upućivati na tip 1 dijabetes melitus iako je dijabetička ketoacidoza iznimno rijetka (20). Točna dijagnoza može se pretpostaviti odsustvom beta stanične autoimunosti. U većine bolesnika, klinička slika odgovara tip 2 dijabetes melitusu u mladim osoba, no većinom ove mlade osobe imaju normalnu tjelesnu masu i nemaju kliničke i biokemijske pokazatelje inzulinske rezistencije (20). U bolesnika s HNF1A MODY učestalost mikrovaskularnih i makrovaskularnih kasnih komplikacija bolesti je viša nego u općoj populaciji i odgovara onoj u drugih oblika dijabetesa (21).

Diferencijalna dijagnoza prema tip 2 dijabetes melitusu može biti otežana zbog epidemije tip 2 dijabetesa u mladih odraslih osoba s povećanom tjelesnom težinom koje čine oko 30% bolesnika s HNF1A-MODY (20). Nadalje, dijabetes se u 40% bolesnika s HNF1A-MODY javlja poslije 25 godine života što također može otežati postavljanje točne dijagnoze (20). Klasični kriteriji za postavljanje dijagnoze MODY su osjetljivi ali ne i dovoljno specifični tako da se dijagnoza HNF1A-MODY potvrdi molekularnom analizom u samo 10%-15% ispitanika. S obzirom da polovice mutacija koje se nalaze u HNF1A genu nisu patogene, algoritmi koje se baziraju na kliničkim karakteristikama i na sniženoj razini hs-CRP i fukoziliranih N-glikana mogu poboljšati diferencijalnu dijagnozu (22, 23).

HNF4A-MODY (MODY1)

HNF4A-MODY rjeđi je oblik MODY dijabetesa i nalazi se u 5% do 10% bolesnika (24). Patofiziologija, klinička prezentacija i osjetljivost na preparate sulfonilureje slična je onoj u bolesnika s HNF1A-MODY (25). S druge strane, oko 50% novorođenčadi s HNF4A mutacijom je makrosomno, a 15% ih ima neonatalnu hipoglikemiju uslijed hiperinzulinizma, koja može trajati nekoliko dana do nekoliko godina i osjetljiva je na liječenje diasoxidom (26, 27). Nakon faze hiperinzulinizma ova djeca

s vremenom mogu razviti dijabetes (27). Stoga, ukoliko u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi osobe s dijabetesom postoji podatak o teškoj hipoglikemiji u novorođenačkoj dobi, treba posumnjati na dijagnozu HNF4A-MODY.

HNF1B-MODY (MODY5)

HNF1B-MODY također je jedan od rjeđih oblika MODY (5% do 10%). Zbog različitih uloga HNF1B tijekom razvoja ali i u odrasloj dobi te ekspresije ovog gena u različitim organima (gušterači, bubregu, jetri, žučnim vodovima i spolnim organima) fenotip u bolesnika s mutacijama HNF1B je raznolik (28). Najmanje 50% HNF1B-MODY nastaje uslijed mikrodelecija koje uključuju 15 do 20 gena na kromosomu 17 (17q12) uključujući i gen HNF1B (29). Fenotip je vrlo sličan onom koji nastaje kao posljedica točkaste mutacije u HNF1B genu (28, 29). U više od 50% oboljelih, mutacija koja dovodi do HNF1B-MODY nastaje de-novo tj. u odsustvu obiteljske anamneze (28). HNF1B-MODY je najprije prepoznat kao povezanost dijabetesa u mladih odraslih i bolesti bubrega koja najčešće uključuje bubrežne ciste te je opisan kao sindrom RCAD (engl. Renal Cysts And Diabetes) (8, 30). Nadalje, klinički opis HNF1B-MODY ovisi o selekcijskim kriterijima populacije uključene u studiju. Na primjer, u pedijatrijskim studijama bolest bubrega je najčešći simptom, osobito bilateralna cistična displazija bubrega, dok se dijabetes rjeđe spominje (31). U populaciji odraslih opisani fenotip pokazuje velike raznolikosti čak i unutar iste obitelji (28, 29).

Kliničke karakteristike HNF1B-MODY uključuju slijedeće simptome: 1) Anomalije bubrega koje su gotovo konstantne, a najčešće se nalaze ciste (u 70% bolesnika) te progresivni gubitak glomerularne filtracije neovisne o dijabetičkoj nefropatiji koji može dovesti do terminalne bubrežne insuficijencije u većine bolesnika (29, 32). Biopsija bubrega može pokazati glomerulocističnu bolest, oligomeganephroniju ili nespecifične lezije (28). Česta je hipomagnezemija (28, 32). Hiperuricemička nefropatija, juvenilni giht i primarni hiperparatiroidizam također su opisani (28). U djece se bolest može dijagnosticirati i prenatalnim

otkrivanjem bilateralne hiperehogenosti kore bubrega i/ili akutnog neonatalnog bubrežnog zatajenja (28, 31). 2) Anomalije genitalnog trakta uključuju uterus bicornus, Rokitsanski sindrom, agenezu vas deferens, hipospadiju i anomalije spermograma (33). 3) Morfološke i funkcionalne anomalije egzokrinog dijela gušterače uključuju hipoplaziju, kalcifikacije i egzokrinu disfunkciju gušterače, najčešće subkliničku (34). 4) Često se nalaze povišene razine jetrenih transaminaza i gamma-glutamil transpeptidaze ali bez gubitka funkcije jetre (29). 5) Neuropsihijatrijski poremećaji, posebno intelektualni poremećaji iz spektra autizma također su opisani u bolesnika s HNF1B-MODY i delecijom 17q12, no nije jasno jesu li povezani s delecijom HNF1B gena ili nekog drugog gena u zahvaćenoj regiji (35, 36). 6) Učestalost dijabetesa ovisi o kriterijima korištenim za odabir pacijenata za HNF1B skrining. Među odraslim bolesnicima koji su odabrani na osnovu bolesti bubrega, samo 50% ih ima dijabetes (28, 32). Kao i u drugim oblicima MODY, dijabetes se razlikuje po pitanju dobi bolesnika (prosječno u dobi od 28 godina), indeksu tjelesne mase (normalan u 80% bolesnika), stupnju hiperglikemije i prisustvu jasnih simptoma (u 50% bolesnika). Neki bolesnici mogu imati dobar odgovor na terapiju preparatima sulfonilureje. Ipak, većina bolesnika zahtjeva terapiju inzulinom od početka zbog smanjene sekrecije inzulina, bubrežnog zatajenja ili prisustva kliničkih simptoma od početka bolesti. Postavljanje dijagnoze HNF1B-MODY najčešće ne predstavlja problem u bolesnika s dijabetesom koji imaju i neku od drugih povezanih značajki sindroma (33).

Dijabetes koji nastaje zbog mutacija gena (ABCC8 i KCNJ11) koji kodiraju podjedinice ATP-ovisnog kalijevog kanala

Mutacije ABCC8 i KCNJ11 povezane su s spektrom različitih poremećaja u sekreciji inzulina. Mutacije koje dovode do jače ekspresije ova dva gena (gain of function) povezane su s nastankom neonatalnog dijabetesa koji opet može biti trajan ili prolazan; u potonjem slučaju se kasnije tijekom života najčešće ponovo javlja dijabetes (10, 37, 38). Mutacije

koje dovode do gubitka funkcije ovih gena (loss-of-function) povezane su s nastankom neonatalne hipoglikemije zbog hiperinzulinizma (39). U neke djece nosioca ovih mutacija, hiperinzulinizam se liječi medikamentozno, a kasnije tijekom života najčešće razviju dijabetes (40). Iako je hipoglikemija u novorođenačkom razdoblju izrazito teška, članovi obitelji oboljele djece koji nose istu ABCC8 ili KCNJ11 mutaciju mogu imati tek blagi oblik dijabetesa koji se manifestira kao dijabetes tip 2 ili gestacijski dijabetes ili čak samo poremećenu toleranciju glukoze (10, 41). Isto tako, mutacije gena ABCC8 opisani su u bolesnika s tek blagom hiperglikemijom i bez poznate pozitivne obiteljske anamneze za dijabetes ili hiperinzulinizam (42). Mehanizmi takve visoko varijabilne ekspresivnosti ovih mutacija za sada još nisu u potpunosti razjašnjeni.

Rjeđi oblici dijabetesa

Nekoliko drugih gena se tradicionalno povezuju s nastankom MODY. Ti su geni prvenstveno geni za beta stanične transkripcijske faktore, IPF1 i NEUROD1, koji su odgovorni za nastanak dijabetesa u vrlo malog broja obitelji (5). Nadalje, mutacije gena PAX4, KLF11 i BLK ne pokazuju značajnu penetrantnost monogenetskog dijabetesa u obitelji prema kojoj bi dijagnoza MODY bila primjenjiva. S druge strane, delecije gena CEL dovode do pojave dijabetesa povezanog s egzokrinom disfunkcijom gušterače no javljaju se izuzetno rijetko i do sada su opisane u samo dvije Norveške obitelji i jedne Danske obitelji (5).

Prednosti postavljanja točne dijagnoze MODY

Dijagnoza monogenog dijabetesa i njegovih podtipova ima različite posljedice za pacijente i njihove obitelji. Bolesnike s GCK-MODY u kojih je krivo postavljena dijagnoza tip 1 dijabetesa ili tip 2 dijabetesa te su nepotrebno liječeni oralnim antiglikemicima ili inzulinom, može se prestati liječiti bez pogoršanja kontrole glikemije (43). Treba ih uvjeriti u stabilnost hiperglikemije i nizak rizik od vaskularnih komplikacija. U skladu s tim, praćenje takvih bolesnika nije tako

strogo kao u bolesnika s drugim oblicima dijabetesa (13). Obiteljski skrining je također jednostavan i temelji se na određivanju povišene razine glukoze natašte odnosno povišene razine HbA1c. Dijagnoza je osobito korisna u žena u reproduktivnoj dobi. Osim toga, s obzirom na dobru prognozu, dijagnostika GCK-MODY važna je i zbog posljedica koje dijabetes ima na zapošljavanje ili druge aspekte života.

U bolesnika s HNF1A-MODY ili HNF4A-MODY, postavljanje ispravne dijagnoze može dovesti do prelaska s nepotrebne inzulinske terapije na terapiju sulfonilurejom čak i dugo vremena nakon postavljanja dijagnoze samog dijabetesa (44). Međutim, nužno je pažljivo praćenje ovih bolesnika s obzirom da se sekrecija inzulina smanjuje tijekom vremena što dovodi do potrebe za inzulinskom terapijom u oko 50% bolesnika (20). Molekularna analiza gena HNF1A i HNF4A u članova obitelji bolesnika s već poznatom mutacijom je obavezna jer se na taj način može spriječiti nastanak vaskularnih komplikacija odnosno neprepoznatih hiperglikemija tijekom trudnoće. Asimptomatske nositelje mutacija HNF1A trebalo bi pratiti i poticati na održavanje normalne tjelesne težine jer pretilost može ubrzati početak dijabetesa. U bolesnika s mutacijama HNF4A ili ABCC8 / KCNJ1 molekularno genetička dijagnoza je važna zbog prepoznavanja obrasca uzastopne pojave neonatalnog hiperinzulinizma s hipoglikemijom, remisije te zatim nastupa trajnog dijabetesa (40). Slično je važno prepoznati u bolesnika s mutacijama ABCC8 / KCNJ11 mutacijama u kojih nakon prolaznog oblika neonatalnog dijabetesa može kasnije u životu ponovo doći do pojave dijabetesa te je takve bolesnike potrebno pratiti (38). Nadalje, nosioci ovih mutacija osjetljivi su na liječenje preparatima sulfonilureje što omogućuje učinkovito mijenjanje u peroralnu terapiju sulfonilurejom odraslih osoba koje su još od novorođenačke dobi zbog neonatalnog dijabetesa liječeni inzulinom (37).

Bolesnike s HNF1B-MODY je potrebno sustavno pratiti po pitanju oštećenja drugih organa, koji mogu biti subklinički u vrijeme postavljanja dijagnoze, ali se mogu pogoršavati s vremenom,

osobito egzokrine funkcije bubrega i gušterače. Liječenje se može započeti preparatima sulfonilureje ili repaglinidom i može rezultirati dobrom kontrolom glikemije, ali zbog progresije poremećaja u sekreciji inzulina i bolesti bubrega potrebna je terapija inzulinom u većine bolesnika (45).

Dodatni razlog u prilog molekularno genetičkoj analizi gena, posebno HNF je u tome što neki bolesnici s mutacijama gena HNF imaju povećani rizik za razvoj tumora. Bolesnici s HNF1A-MODY imaju rizik od 5% do 10% za adenomatozu jetre zbog somatske inaktivacije drugog alela HNF1A uz mutaciju zametne linije (46). Stoga se u tih bolesnika preporučuje redoviti ultrazvučni pregled jetre i izbjegavanje kontracepcijskih sredstava koja sadrže estrogen jer mogu pogodovati razvoju adenoma jetre. U bolesnika s HNF1B-MODY zabilježena je bielalna inaktivacija HNF1B kod kromofobnih bubrežnih karcinoma (47). HNF1B također može biti supresorski gen za neke vrste raka jajnika (1).

Molekularna dijagnoza monogenog dijabetesa

Genetičko testiranje monogenih oblika dijabetesa temelji se na Sangerovoj metodi sekvenciranja kojom se mogu detektirati supstitucije baza ili male insercije/delecije locirane u kodirajućoj ili regulatornoj regiji. Glavno ograničenje Sangerove metode sekvenciranja je u tome što je analiza uglavnom ograničena na malu skupinu gena odabranih prema kliničkim karakteristikama. Nadalje, sekvencijalna analiza je relativno dugotrajna te se stoga u većini slučajeva analiziraju samo geni GCK i HNF1A. Ovim pristupom potvrđuje se genetska dijagnoza u oko 15% bolesnika testiranih za MODY (48).

Razvoj NGS (engl. Next Generation Sequencing) tehnologije omogućuje s druge strane, istovremenu analizu više gena upotrebom jednog testa. Razvijeno je nekoliko ciljanih NGS panela za dijagnozu monogenog dijabetesa kojima je moguće postaviti genetsku dijagnozu u oko 25-30% te otkrivanje mutacija u genima na koje nije upućivao fenotip bolesnika (3).

Interpretacija rezultata molekularne dijagnostike

Klinički su značajne samo patogene mutacije koje uzročno utječu na fenotip. Ključno pitanje u molekularnoj dijagnostici je stoga ispravno tumačenje bioloških posljedica varijanti nepoznatog značaja (VUS). Taj je problem sve izraženiji upotrebom tehnologijom NGS-a koja omogućuje istodobnu analizu više različitih gena, ali dovodi i do povećanog broja identificiranih VUS-ova.

Zaključak

Dijagnoza monogenih dijabetesa otežana je bez obzira na okolnosti i ima različite posljedice za pacijente i njihove obitelji. Pažljivom procjenom kliničkih simptoma i anamneze bolesnika i njihovih srodnika moguće je odabrati one kojima je potrebno genetsko testiranje. NGS tehnike će povećati stopu otkrivanja mutacija, ali točna interpretacija rezultata zahtijevat će blisku interakciju između kliničara i genetičara.

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016; 40: 455-61.
2. 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: 37423.

3. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia*. 2013; 56: 1958-63.
4. Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014; 5: 121-33.
5. Owen KR. Monogenic diabetes in adults: what are the new developments? *Curr Opin Genet Dev*. 2018; 50: 103-10.
6. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 328: 697-702.
7. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young MODY3. *Nature*. 1996; 384: 455-8.
8. Yamagata K, Furuta H, Oda N et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young MODY1. *Nature*. 1996; 384: 458-60.
9. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene TCF2 associated with MODY. *Nat Genet*. 1997; 17: 384-5.
10. Babenko AP, Polak M, Cave H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006; 355: 456-66.
11. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013; 56: 1512-19.
12. 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: 4055-62.
13. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1383-92.
14. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014; 311: 279-86.
15. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med*. 2009; 26: 14-8.
16. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003; 362: 1275-81.
17. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity onset diabetes of the young MODY3. *Diabetes*. 2008; 57: 503-8.
18. Cox RD, Southam L, Hashim Y et al. UKPDS 31: Hepatocyte nuclear factor 1 alpha the MODY3 gene mutations in late onset type II diabetic patients in the United Kingdom: United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetologia*. 1999; 42: 120-1.
19. Stride A, Shepherd M, Frayling TM et al. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF1A gene mutation carriers. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2287-91.
20. Bellanné-Chantelot C, Levy DJ, Carette C et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young MODY due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1346-51.
21. Steele AM, Shields BM, Shepherd M et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010; 27: 157-61.
22. 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: 1919-24.
23. Juszczak A, Pavić T, Vučković F et al. Plasma Fucosylated Glycans and C-Reactive Protein As Biomarkers of HNF1A-MODY in Young Adult-Onset Nonautoimmune Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; doi:10.2337/dc18-0422. (Epub ahead of print).
24. Carette C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C et al. Familial young-onset forms of diabetes related to HNF4A and rare HNF1A molecular aetiologies. *Diabet Med*. 2010; 27: 1454-8.
25. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005; 48: 878-85.
26. 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: 118.
27. McGlacken-Byrne SM, Hawkes CP, Flanagan SE et al. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia: A case series. *Diabet Med*. 2014; 31: 1-5.
28. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT et al. HNF1B-associated renal and extrarenal disease: An expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 102-12.
29. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 beta TCF2 gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. 2005; 54: 3126-32.
30. Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 219-24.
31. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1079-90.
32. Faguer S, Decramer S, Chassaing N et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int*. 2011; 80: 768-76.
33. Faguer S, Chassaing N, Bandin F et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int*. 2014; 86: 1007-15.
34. Tjora E, Wathle G, Erchinger F et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1 beta-maturity-onset diabetes of the young HNF1B-MODY is only moderately reduced: Compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med*. 2013; 30: 946-55.
35. Loirat C, Bellanne-Chantelot C, Husson I et al. Autism in three patients with cystic or hyperplastic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3430-3.
36. Nagamani SC, Erez A, Shen J et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18: 278-84.
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: 1838-49.
38. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2007; 56: 1930-7.
39. Saint-Martin C, Arnoux JB, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C. K_{ATP} channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20: 18-22.
40. Gussinyer M, Clemente M, Cebrian R et al. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care* 2008; 31: 1257-9.

41. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K et al. The C42R mutation in the Kir6.2 KCNJ11 gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3174-8.
42. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y et al. Clinical and metabolic features of adult onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care* 2012; 35: 248-51.
43. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57: 54-6.
44. Raile K, Schober E, Konrad K et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations HNF1A-MODY. *Diabet Med* 2015; 32: 526-30.
45. Poitou C, Francois H, Bellanne-Chantelot C et al. Maturity onset diabetes of the young: Clinical characteristics and outcome after kidney and pancreas transplantation in MODY3 and RCAD patients: A single center experience. *Transpl Int* 2012; 25: 564-72.
46. Reznik Y, Dao T, Coutant R et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: Co-segregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young MODY3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1476-80.
47. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 603-14.
48. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J et al. Clinical utility gene card for maturity onset diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* 2014; 22.

Summary

MODY

Nataša Rojnić Putarek

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a heterogeneous group of monogenic causes of beta-cell dysfunction and diabetes arising in children and young adults. Making an accurate diagnosis of MODY is important for establishing the correct management that differs from other common types of diabetes. Although many genes may be associated with monogenic diabetes, heterozygous mutations in 6 of them are responsible for the majority of cases of MODY. These are glucokinase gene, three hepatocyte nuclear factors (HNF) genes, and 2 genes, ABCC8 and KCNJ11, which encode the subunits of the ATP-dependent potassium channel in pancreatic beta cells. GCK-MODY and HNF1A-MODY are the most common subtypes. The clinical presentation of MODY subtypes has been reported to differ according to the gene involved. However, except in patients with GCK-MODY whose phenotype is very homogeneous, in most cases the penetrance and expressivity of a given gene mutation vary greatly among patients and, conversely, alterations in various genes may lead to similar phenotypes. Moreover, differential diagnosis among more common forms of diabetes may be difficult, particularly with type 2 diabetes. Thus, careful assessment of the personal and family histories of patients with diabetes is mandatory to select those in whom genetic screening is worthwhile.

Descriptors: MODY, NONAUTOIMMUNE DIABETES, MONOGENIC DIABETES, GLUCOKINASE, HNF

Primljeno/Received: 2. 2. 2019.
Prihvaćeno/Accepted: 7. 3. 2019.