

# DNA diagnostika najčastejších monogénových foriem diabetu na Slovensku

## DNA diagnostics of the most common forms of monogenic diabetes in Slovakia

Daniela Gašperíková<sup>1</sup>, Terézia Valkovičová<sup>1</sup>, Martina Škopková<sup>1</sup>, Juraj Staník<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>DIABGENE & Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

<sup>2</sup>Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

### Súhrn

Monogénový diabetes je typom cukrovky, u ktorého je genetická porucha rozhodujúca pre vznik ochorenia. Ide o etiologicky veľmi rôznorodú skupinu ochorení, pričom v súčasnosti poznáme viac ako 20 génov zodpovedných za jeho vznik. Pre jeho klinickú podobnosť s majoritnými typmi diabetu, odlíšenie a definitívne stanovenie diagnózy umožňujú len metódy analýzy DNA. Identifikácia ľudí s týmto typom diabetu je dôležitá aj pre špecifickú liečbu a prognózu diabetu.

**Kľúčové slová:** analýza DNA – monogénový diabetes mellitus (MODY)

### Summary

Monogenic diabetes mellitus is a type of diabetes, where genetics without any other factors is strong enough to cause the disease. It is an etiologically very heterogeneous group of diseases, with more than 20 causal genes. Due to clinical similarity to major types of diabetes, the differentiation and definitive diagnosis is allowed only by methods of DNA analysis. Identifying people with monogenic diabetes is also important for specific treatment and prognosis of diabetes.

**Key words:** DNA analysis – MODY – monogenic diabetes mellitus

✉ RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc. | daniela.gasperikova@savba.sk | www.sav.sk

Doručené do redakcie | Received 23. 4. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 8. 5. 2019

### Úvod

Monogénové formy jednotlivých ochorení sú charakteristické tým, že porucha vzniká na základe defektu v jednom géne. Ide o rôzne mutácie DNA, ktoré stačia na klinické prejavenie sa ochorenia. Monogénové ochorenia ale môžu mať často veľmi podobné prejavy ako polygénové (napríklad podobnosť s diabetom 1. alebo 2. typu). Typickým rozdielom je rodinný výskyt ochorenia (najčastejšie s autosómovo-dominantným typom dedičnosti). Mutácie spôsobujúce diabetes sa môžu vyskytovať nielen v jadrovej DNA, ale aj v mitochondriálnej DNA s matrilineárnym typom dedičnosti. Monogénovým formám ochorení sa venuje stále veľká pozornosť, a to najmä pre nové možnosti ich diagnostiky, kauzálnnej liečby a prevencie.

**Monogénový diabetes mellitus** je rôznorodá skupina ochorení líšiacich sa etiológiou, patogenézou, liečbou a prognózou. Spoločnou črtou je chronická hyperglykémia, ktorú vyvoláva mutácia génu zasahujúceho do vylučovania alebo účinku inzulínu. V klasifikácii z roku 2008 podľa Murphyovej sa monogénová cukrovka rozdeľovala do 4 podskupín:

1. neonatálny diabetes mellitus
2. diabetes s rodinným výskytom a skorým začiatkom
3. hyperglykémia nalačno s rodinným výskytom
4. diabetes s extrapancreatickými príznakmi

Problémom tejto klasifikácie bolo, že diabetes typu MODY bol rozdelený až do 3 podskupín (2, 3 a 4), pričom z klinického hľadiska ide o pomerne dobre definovanú a použí-

vanú skupinu ochorení. V aktuálnej modifikácii klasifikácie monogénového diabetu podľa organizácie International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) [1] sa zlúčili kategórie 2 a 3, a navyše sa vytvorila samostatná skupina monogénových syndrómov inzulínovej rezistencie:

1. **neonatálny diabetes mellitus**
2. **hyperglykémia alebo diabetes s rodinným výskytom a autosómovo-dominantným typom dedičnosti** (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY)
3. **genetické syndrómy asociované s diabetom** (mitochondriálny diabetes, diabetes s renálnymi cystami, Wolframov syndróm)
4. **monogénové syndrómy inzulínovej rezistencie** (mutácie inzulínového receptora, lipoatrofický diabetes)

**Epidemiológia monogénového diabetu** nie je ani v súčasnosti presne známa [2]. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) je najčastejším typom monogénového diabetu a tvorí približne 1 % pacientov mladších ako 45 rokov, s pôvodnou klasifikáciou diabetes 1. typu (DM1T) a približne 4 % spomedzi pacientov mladších ako 45 rokov s diabetom 2. typu (DM2T) [3]. Ako druhý najčastejší typ sa odhaduje mitochondriálny diabetes (cca 0,5 % spomedzi všetkých pacientov s diabetom) [4]. Výskyt ostatných typov monogénového diabetu vrátane syndrómových foriem sa odhaduje ako nižší. Presná incidencia a prevalencia je známa len v prípade permanentného neonatálneho diabetu, ktorá sa opiera o celonárodné registre detského diabetu a pohybuje sa medzi 1 : 200 000–300 000 živo narodených detí [5–7].

## Gény zodpovedné za monogénový diabetes

Najčastejšou príčinou monogénového diabetu sú mutácie v jednom zo 4 génov. Ide o gény, ktoré kódujú **transkripčné faktory**: hepatálny nukleárny faktor 1 $\alpha$  (*HNF1A*), 4  $\alpha$  (*HNF4A*), 1 $\beta$  (*HNF1B*) a **enzým glukokinázy** (*GCK*). Od odhalenia týchto 4 génov sa objavujú nové vzácne formy monogénového diabetu, ktoré rozšírili spektrum jeho genetickej etiológie (tab).

## Diagnostika pacientov s monogénovým diabetom

Diagnostika sa skladá z klinickej a laboratórnej časti, ktorá zahŕňa zisťovanie mutácií cieľových génov metódami DNA-analýzy (v SR dostupná od roku 2003 v laboratóriu DIABGENE).

**Klinická diagnostika neonatálneho DM** sa opiera o včasný začiatok do 6. mesiaca života a negatívu auto-protiátok. Jeho diagnostika je v SR veľmi dobre pod-

chytená aj vďaka celonárodnému registru detí s DM. Vo svete je aj snaha o jeho skrining využitím glykémie v prvých dňoch po narodení [8].

**Klinická diagnostika diabetu transkripčných faktorov** je ale oveľa akútnejší diferenciálno-diagnostický problém, keďže je nielen častejší, ale aj klinicky a laboratórne ťažšie odlíšiteľný od DM1T aj DM2T. Najčastejšími podtypmi v skupine diabetu transkripčných faktorov sú HNF1A-MODY (spôsobený mutáciami *HNF1A*, označovaný aj ako MODY3) a HNF4A-MODY (spôsobený mutáciami *HNF4A* a označovaný aj ako MODY1). Ochorenie má progresívny charakter a vekom sa zhoršuje [9,10], pričom neadekvátna kompenzácia sa spája s vysokým rizikom vzniku chronických komplikácií. Obe ochorenia môžu mať aj novorodeneckú fázu s hyperinzulinemickými hypoglykémiami (liekom voľby je diazoxid) [11–13]. Hyperglykémia sa manifestuje zvyčajne až po 10. roku života, najčastejšie počas puberty a adolescencie, miernymi alebo žiadnymi príznakmi [14]. Pri manifestácii sa nikdy nevyskytuje ketoacidóza. **Klinická časť diagnostiky** sa opiera o **klinické diagnostické kritériá**. Pôvodné diagnostické kritériá navrhnuté v 70. rokoch Fajansom a Tattersallom [15–17] zahŕňali: viacgeneračný výskyt DM s dominantným typom dedičnosti, začiatok do 25. roku života a merateľný C-peptid. Nakoľko tieto kritériá nie sú špecifické pre jednotlivé podtypy MODY, bola navrhnutá ich modifikácia. V roku 2008 sa vypracovali **Európske odporúčania** na diagnostiku diabetu typu MODY [18]. DNA-diagnostiku génov *HNF1A* a *HNF4A* odporúčajú vykonať u pacientov, ktorí majú súčasne:

- rodinný výskyt DM s autosómovo-dominantným typom dedičnosti v minimálne 2 generáciách
- začiatok do 25. roku života
- merateľný C-peptid minimálne 3 roky od manifestácie diabetu
- neprítomnosť auto-protiátok proti štruktúram B-buniek a neprítomnosť znakov metabolického syndrómu
- podporné kritériá sú vzostup glykémie v 120. minúte orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT) od bazálnej hodnoty o  $\geq$  5 mmol/l, alebo glykozúria pri normoglykémii

Tieto kritériá majú vyššiu špecifitu ako pôvodné, navrhnuté Fajansom a Tattersallom, ale v niektorých prípadoch môžu byť falošne negatívne. Senzitivita týchto kritérií je približne 50–75 % [3,16]. Problémom sú de novo mutácie, ktorých nosiči nemajú rodinný výskyt DM, ako aj vysoký výskyt obezity a metabolického syndrómu v bežnej populácii (ľudí s MODY nevynímajúc), ktoré spôsobujú tiež falošnú negatívu diagnostických kritérií, pretože neprítomnosť obezity a metabolického syndrómu patrí medzi podporné diagnostické znaky.

Od roku 2011 je na webovej stránke Exeterskej Univerzity ([www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org)) dostupná on-line **kalkulačka MODY**, ktorá vypočíta pravdepodobnosť MODY na základe vloženia klinických prejavov konkrétneho pa-

cienta. Hranicu, od ktorej sa indikuje analýza DNA, si tak každý môže upraviť sám. Celý systém je veľmi jednoduchý a má viaceré výhody oproti spomínaným diagnostickým systémom. Bol ale vypracovaný na základe regresného

**Tab | Spektrum génov zodpovedných za monogénový diabetes. Upravené podľa [8]**

gén	proteín	funkcia	dedičnosť
<b>diabetes so skorým začiatkom (MODY)</b>			
časté formy MODY			
<i>HNF1A</i>	hepatálny NF1α	transkripčný faktor B-bunky	AD
<i>HNF4A</i>	hepatálny NF4α	transkripčný faktor B-bunky	AD
<i>GCK</i>	glukokináza	glukózový senzor, prvý enzým glykolýzy určujúci jej rýchlosť	AD
<i>HNF1B</i>	hepatálny NF1β	transkripčný faktor B-bunky	AD
<i>ABCC8</i>	sulfonylureový receptor podjednotky K-ATP kanálu B-bunky	zatvorenie ATP-senzitívneho draslíkového kanála vedie k depolarizácii membrány B-bunky, prítoku vápnika a fúzii inzulínových sekrečných granúl s membránou B-bunky	AD
<i>KCNJ11</i>	podjednotka K-ATP kanálu B-bunky	zatvorenie ATP-senzitívneho draslíkového kanála vedie k depolarizácii membrány B-bunky, prítoku vápnika a fúzii inzulínových sekrečných granúl s membránou B-bunky	AD
<i>INS</i>	inzulín	produkcia inzulínu alebo účinok inzulínu	AD
vzácne formy MODY			
<i>NEUROD1</i>	neurogénny diferenciačný faktor 1	transkripčný faktor B-bunky	AD
<i>IPF1</i>	inzulínový promótorový faktor 1	transkripčný faktor B-bunky	AR
<i>CEL</i>	kraboxyl ester lipáza	funkcia exokrinného pankreasu	delécia variabilného počtu tandemových opakovaní
<i>WFS1</i>	wolframín	funkcia endoplazmatického retikula	AD alebo AR
<i>RFX6</i>	regulačný faktor X6	transkripčný faktor B-bunky	AD variant skracujúci proteín
<i>APLL1</i>	adaptorový proteín obsahujúci fosfotyrozínovú interakciu, PH-doménu a leucínový zips 1	proteín, ktorý sa viaže na AKT v inzulínovej signálnej dráhe	AD
<b>neonatálny diabetes mellitus</b>			
príčiny neonatálneho diabetu, ktoré predstavujú > 2,5 % prípadov			
<i>ABCC8</i>	sulfonylureový receptor podjednotky K-ATP kanálu B-bunky	zatvorenie ATP-senzitívneho draslíkového kanála vedie k depolarizácii membrány B-bunky, prítoku vápnika a fúzii inzulínových sekrečných granúl s membránou B-bunky	AD, častokrát <i>de novo</i> , alebo AR
<i>KCNJ11</i>	podjednotka K-ATP kanálu B-bunky		AD, častokrát <i>de novo</i>
<i>GCK</i>	glukokináza	glukózový senzor, prvý enzým glykolýzy určujúci rýchlosť	AR
<i>GATA6</i>	GATA viažuci faktor 6	transkripčný faktor	AD, častokrát <i>de novo</i>
<i>INS</i>	inzulín	produkcia inzulínu alebo inzulínová reakcia	AD, častokrát <i>de novo</i> , alebo AR
<i>PTF1A</i>	pankreatický asociačný transkripčný faktor 1A	transkripčný faktor zapojený do vývinu pankreasu	AR
<i>EIF2AK3</i>	eukaryotický translačný iniciačný faktor 2α-kináza 3	kinázový enzým v endoplazmatickom retikule	AR
<i>RFX6</i>	regulačný faktor X6	transkripčný faktor B-bunky	AR

AD – autosomálne dominantná AR- autosomálne recesívna NF – nukleárny faktor

modelu s použitím údajov z Exeterskej databázy, v ktorej sa primárne analyzovali pacienti, ktorí spĺňali vyššie uvedené klinické diagnostické kritériá z roku 2008. Preto má tiež nižšiu senzitivitu pre de novo mutácie a tiež pre pacientov s neskorším začiatkom ochorenia.

**Klinická diagnostika glukokinázového diabetu (GCK-MODY).** Ochorenie patrí tiež do skupiny MODY a vzniká na podklade inaktivačnej mutácie génu pre glukokinázu. Diagnostikuje sa zvyčajne do 30. roku života, má rodinný výskyt a veľmi dobrú prognózu [19]. Odhaduje sa, že GCK-diabetes tvorí približne 0,5 % spomedzi všetkých ľudí s diabetom [20]. GCK-MODY sa prejavuje bezpríznakovou hyperglykémiou nalačno, zvyčajne medzi 5,5 a 8,5 mmol/l [21–23]. Hyperglykémia nalačno je stacionárna a vekom sa nezhoršuje. Hyperglykémia je prítomná už v prvých mesiacoch po narodení, nemá ale žiadne príznaky, preto jej diagnostika je náhodná (preventívne prehliadky, skrining glykémie v 11. a 17. roku života, predoperačné vyšetrenia, skrining tehotných žien) [24]. **Klinická časť diagnostiky** sa opiera o súčasné **Európske odporúčania** [18], ktoré odporúčajú vykonať DNA

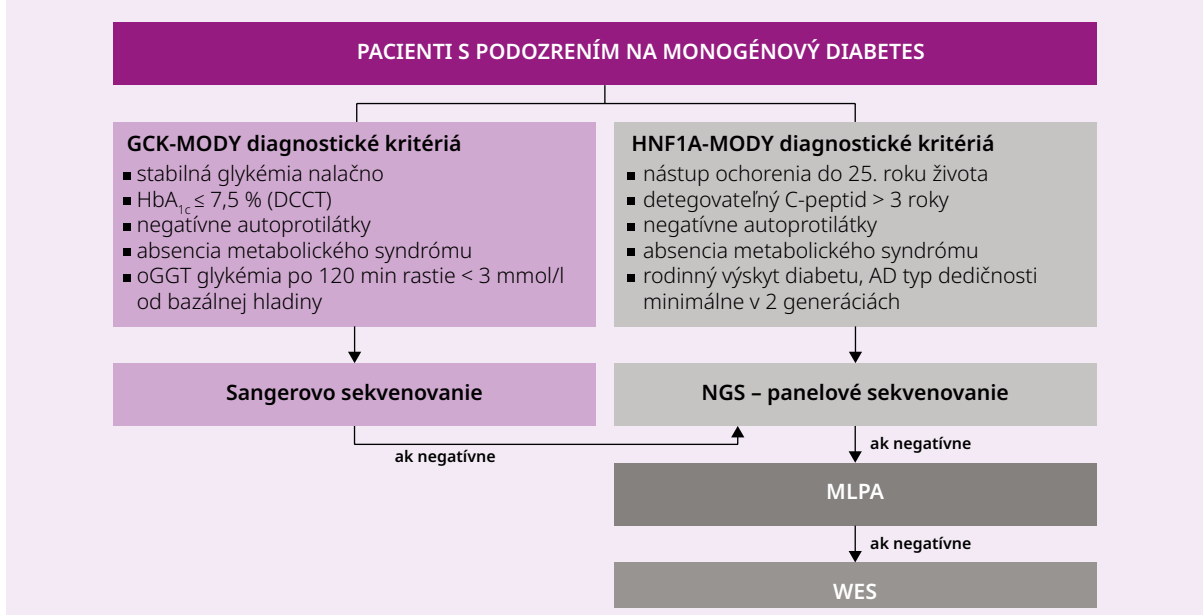
analýzu GCK génu u pacientov, u ktorých sú súčasne prítomné:

- stabilná, opakovane nameraná hyperglykémia nalačno 5,5–8,5 mmol/l
- mierny priebeh diabetu s HbA<sub>1c</sub> do 7,5 % (DCCT)
- neprítomnosť autoprotilátok proti štruktúram B-buniek a neprítomnosť znakov metabolického syndrómu
- rodinný výskyt diabetu alebo hyperglykémie nalačno s autosómovo-dominantným typom dedičnosti v minimálne 2 generáciách
- vzostup glykémie v 120. minúte oGTT od bazálnej hodnoty o < 3 mmol/l

Nižšiu špecifickosť majú u ľudí s neskorším záchyтом hyperglykémie, vyššími hodnotami glykémie počas oGTT, ako aj u obeznych ľudí [25]. Podobne aj **kalkulačka MODY** má nižšiu senzitivitu u ľudí s neskorým záchyтом hyperglykémie nalačno.

**Laboratórna diagnostika** tranzientného neonatálneho diabetu sa zameriava najmä na poruchy imprintingu viazané na chromosomálnu oblasť 6q24. Pri permanentnej forme neonatálneho DM sú to najmä gény

**Schéma | Diagnostika pacientov s podozrením na monogénový diabetes.** Klinický obraz každého pacienta je posudzovaný na základe diagnostických kritérií. Ak pacient jednoznačne spĺňa klinické kritériá napr. pre GCK-MODY, pomocou Sangerového sekvenovania je analyzovaný gén GCK. Ak je výsledok negatívny, DNA pacienta je analyzovaná panelovým NGS sekvenovaním (Next Generation Sequencing), ktoré počas reakcie sekvenuje 13 MODY génov súčasne. Ak má pacient klinické prejavy indukujúce HNF1A-MODY, prvou voľbou analýzy je panelové NGS-sekvenovanie, nakoľko klinické prejavy HNF1A-MODY sú heterogénne a môžu byť zamenené s inou formou MODY. Ak sú výsledky panelového sekvenovania negatívne, pacientova vzorka je analyzovaná reakciou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), pomocou ktorej môžu byť detegované väčšie génové duplikácie či delécie. Poslednou voľbou je analýza WES (Whole Exome Sequencing), ktorej výsledkom sú čítania všetkých exómov ľudského génomu



*KCNJ11* a *ABCC8* kódujúce podjednotky draslíkového kanála B-buniek a inzulínový gén. DNA-diagnostika **MODY** diabetu zahŕňa zisťovanie mutácií v génoch *GCK*, *HNF1A* alebo *HNF4A*, pričom cieľový gén sa indikuje podľa klinického priebehu. V prípade špecifického fenotypu, ako je napr. GCK-MODY (izolovaná hyperglykémia nalačno) alebo HNF1B-MODY, indikujeme Sangerovo sekvenovanie (metóda sekvenovania jedného génu). V prípade ostatných typov MODY-génov je zložitejšie určiť konkrétny gén na základe klinického priebehu, preto sa indikuje priamo panelové sekvenovanie, v rámci ktorého analyzujeme 13 génov súčasne. Postup DNA analýzy MODY realizovaný v súčasnosti v laboratóriu DIABGENE je uvedený na [schéme](#).

## Určenie patogenity identifikovaného génového variantu

Určenie, či je nájdený génový variant patogénny, je v súčasnosti veľkou výzvou pri interpretácii výsledkov získaných najmä zo sekvenovania novej generácie. Nesprávna interpretácia génových variantov môže viesť až k vážnym klinickým konzekvenciám. V rámci diagnostiky monogénového diabetu je častokrát veľmi problematické zistiť, aký má daný variant vplyv na funkciu proteínu, či spôsobuje ochorenie, alebo je neutrálny [26]. Tento stav je v prípade MODY diabetu často komplikovaný vysokým výskytom iných typov diabetu v populácii, čo sťažuje napríklad stanovenie kosegregácie ochorenia s variantom v rodine.

Práve preto boli vypracované odporúčania, ktorých cieľom je štandardizovať spôsob určovania patogenity génových variantov, a to najmä pomocou rôznych prístupov, ako je predikcia *in silico*, funkčné štúdie *in vitro*, populačné štúdie a klinické údaje. Najčastejšie používané kritériá definovala Richards et al [27] a podľa nich rozdeľujeme varianty na 5 tried: 1. benígne, 2. pravdepodobne benígne, 3. varianty s nejasným významom, 4. pravdepodobne patogénne a 5. patogénne, pričom iba varianty triedy 4 až 5 sú podľa odporúčaní uvedené v písomnom výsledku odosielanom klinickým pracovníkom. Varianty triedy 3, o ktorých je buď nedostatok informácií alebo sú protichodné, môžu byť reportované s cieľom získať ďalšie informácie na ich charakterizáciu, nie sú však potvrdením ani vyvrátením diagnózy.

Nato, aby sme zatriedili variant do jednotlivých kategórií, je potrebná znalosť širokého spektra informácií, medzi ktoré patria napríklad:

- **frekvencia variantu v zdravej populácii MAF** (Minor Allele Frequency): v súčasnosti najpoužívanejšou populačnou databázou je gnomAD databáza (Genome Aggregation Database, ktorá obsahuje sekvenciu > 125 000 exómov a >15 700 genómov). Najväčšiu

výhodu majú tzv. *in-house* populačné databázy, ktoré sú produkované analýzou dát daného laboratória a obsahujú údaje získané v rámci populácie s najbližším evolučným pôvodom. V laboratóriu DIABGENE k dnešnému dňu evidujeme údaje zo 178 exómov, a vytvárame tak postupne vlastnú databázu.

- **typ variantu** (napr. zámena aminokyseliny, narušenie zosteriového miesta, posun čítacieho rámca, zavedenie predčasného STOP-kodónu)
- **lokalizácia variantu** vo funkčných doménach proteínu
- **informácie o iných známych variantoch** v danej pozícii
- ***in silico* predikcie** pomocou softvérov, ktoré zohľadňujú evolučnú konzervovanosť na úrovni DNA i proteínu, funkčné zmeny v proteíne, „chemickú závažnosť“ zámény aminokyselín (napr. SIFT, polyfen-2, provean), či metaprediktory, ktoré berú do úvahy väčší počet jednotlivých prediktorov (napr. CADD, REVEL)
- **miera podobnosti klinického fenotypu** pacienta s fenotypovým prejavom typickým pre daný gén
- **kosegregácia génového variantu** s ochorením a v súlade s typom dedičnosti, pričom sa sleduje prítomnosť variantu ako u zdravých, tak aj u postihnutých geneticky príbuzných osôb
- ***in vitro* štúdie** sledujúce dopad variantu na funkciu proteínu (viď nižšie)

## *In vitro* funkčné štúdie

V prípade, že pomocou dostupných informácií nie je možné určiť, či je daný variant patogénny, je potrebné vykonať *in vitro* funkčné štúdie. Typ funkčnej štúdie závisí od skúmaného proteínu, v prípade monogénového diabetu sú to najmä transkripčné faktory, enzýmy alebo podjednotky od ATP závislého draslíkového kanála. V prípade **transkripčného faktora HNF1α** sa funkčné štúdie zameriavajú na sledovanie jeho bunkovej lokalizácie, schopnosti dimerizovať a viazať sa s DNA, a taktiež sa stanovuje jeho transaktivačná aktivita [28–30]. Výsledky funkčných štúdií prinášajú odpoveď na otázku, akým spôsobom ovplyvňuje *HNF1A* variant funkciu proteínu, a teda či je skutočne zodpovedný za manifestovanie ochorenia u pacienta. Pre jednoznačný dôkaz poškodenia funkcie mutovaného proteínu sú potrebné výsledky z minimálne dvoch rôznych typov funkčných štúdií.

Funkčné štúdie **enzýmu glukokinázy** sa zameriavajú hlavne na stanovenie kinetiky a tepelnej stability enzýmu [19]. Variant v géne pre glukokinázu môže mať, okrem kinetiky a stability, aj iný mechanizmus, akým dôjde ku ovplyvneniu aktivity glukokinázy. Variant môže napríklad ovplyvniť viazanie iných regulačných molekúl ako glukokinázového regulačného pro-

teínu [31] alebo bifunkčného enzýmu PFK-2/FBPase-2, prípadne nejakého iného zatiaľ neznámeho endogénneho alosterického aktivátora.

Patogenita podjednotiek génov *KCNJ11* a *ABCC8* kódujúcich od **ATP závislého draslíkového kanála** sa študuje pomocou elektrofyziologických metód, ktoré umožňujú určiť, či variant je neutrálny alebo spôsobí uzavretie alebo otvorenie kanálu. Práve poznanie týchto skutočností má významný vplyv na terapiu monogénového diabetu [32].

## Manažment ľudí s monogénovým diabetom

Identifikácia kauzálnej mutácie spôsobujúcej *MODY* umožňuje voľbu liečby šitej na mieru pacienta. V prípade väčšiny mutácií génov *KCNJ11* a *ABCC8* spôsobujúcich **neonatálny diabetes** sú to **deriváty sulfonylurey vo vysokých dávkach** (0,1–1,0 mg/kg/deň pre glibenklamid), pričom preferujeme neselektívne preparáty (glibenklamid) pre podporu poškodených draslíkových kanálov aj mimo B-buniek pankreasu. V prípade **HNF1A-MODY** a **HNF4A-MODY** sú liekom voľby tiež **deriváty sulfonylurey, ale v nízkych dávkach** [33]. Pre HNF1A-MODY liečbu sú v súčasnosti testované aj iné terapeutické postupy. Naproti tomu GCK-MODY zvyčajne medikamentóznou liečbu nevyžaduje s výnimkou gravidných žien v 3. trimestri gravidity [34]; ak plod rastie rýchlejšie a je riziko makrozómie a diabetickej fetopatie, indikuje sa liečba inzulínom [35]. Neонатálny diabetes, ako aj HNF1A-MODY a HNF4A-MODY, majú pomerne vysoké riziko vzniku mikrovaskulárnych komplikácií, preto dobrá kompenzácia diabetu je nevyhnutnosťou. GCK-MODY má nízke riziko mikrovaskulárnych komplikácií a nevyžaduje ani ich skrining.

## Záver

Monogénové typy diabetu majú svoje diagnostické aj terapeutické špecifiká. Ich DNA-diagnostika je v SR dostupná už viac ako 15 rokov. Napriek tomuto sú tieto ochorenia stále výrazne poddiagnostikované. Kľúčom k zlepšeniu tejto situácie je myslieť na tieto ochorenia aj v každodennej diabetologickej praxi.

*Táto práca bola podporená projektom VEGA1/0211/18, APVV-187-12.*

## Literatúra

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/medi.12773>.
2. Hattersley A, Bruining J, Shield J et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12): 33–42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>.

3. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012; 35(6):1206–1212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1243>.
4. Murphy R, Turnbull DM, Walker M et al. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* 2008; 25(4): 383–399. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02359.x>.
5. Kanakatti Shankar R, Pihoker C, Dolan LM et al. Permanent neonatal diabetes mellitus: prevalence and genetic diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(3): 174–180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/medi.12003>.
6. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1683–1685. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1416-6>.
7. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in *KCNJ11* and *ABCC8* mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1276–1282. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2490>.
8. McDonald TJ, Besser RE, Perry M et al. Screening for neonatal diabetes at day 5 of life using dried blood spot glucose measurement. *Diabetologia* 2017; 60(11): 2168–2173. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4383-3>.
9. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P et al. Breakthroughs in monogenic diabetes genetics: from pediatric forms to young adulthood diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6(3): 405–417.
10. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4): 200–213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0778>.
11. Colombo C, Geraci C, Suprani T et al. Macrosomia, transient neonatal hypoglycemia, and monogenic diabetes in a family with heterozygous mutation R154X of HNF4A gene. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(3): 252–253. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03347074>.
12. 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(4): e118. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040118>.
13. Stanik J, Skopkova M, Brennerova K et al. Congenital hyperinsulinism and glycogenesis-like phenotype due to a novel HNF4A mutation. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 144–150. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.014>.
14. Kutra B, Klupa T, Skupien J et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients—report of two cases. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(4): 313–316. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2009.0159>.
15. Fajans SS, Floyd JC, Tattersall RB et al. The various faces of diabetes in the young: changing concepts. *Arch Intern Med* 1976; 136(2): 194–202.
16. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57(3): 480–484. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>.
17. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974; 43(170): 339–357.
18. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51(4): 546–553. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>.
19. Valentinova L, Beer NL, Stanik J et al. Identification and functional characterisation of novel glucokinase mutations causing

- maturity-onset diabetes of the young in Slovakia. *PLoS One* 2012; 7(4): e34541. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034541>>.
20. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53(12): 2504–2508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>>.
21. Codner E, Rocha A, Deng L et al. Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(6): 382–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00499.x>>.
22. Gloyn AL, van de Bunt M, Stratton IM et al. Prevalence of GCK mutations in individuals screened for fasting hyperglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52(1): 172–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1188-x>>.
23. Javouhey E, Ranchin B, Lachaux A et al. Long-lasting extracorporeal albumin dialysis in a child with end-stage renal disease and severe cholestasis. *Pediatr Transplant* 2009; 13(2): 235–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00946.x>>.
24. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care* 2014; 37(5): 1230–1236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2248>>.
25. Fendler W, Malachowska B, Baranowska-Jazwiecka A et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet Med* 2014; 31(7): 881–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12449>>.
26. Althari S, Gloyn AL. When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes. *Rev Diabet Stud* 2015; 12(3–4): 330–348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2015.12.330>>.
27. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.30>>.
28. Bjorkhaug L, Sagen JV, Thorsby P et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 920–931. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020945>>.
29. Rose RB, Bayle JH, Endrizzi JA et al. Structural basis of dimerization, coactivator recognition and MODY3 mutations in HNF-1alpha. *Nat Struct Biol* 2000; 7(9): 744–748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/78966>>.
30. Harries LW, Ellard S, Stride A et al. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15(14): 2216–2224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddl147>>.
31. Gloyn AL, Odili S, Zelent D et al. Insights into the structure and regulation of glucokinase from a novel mutation (V62M), which causes maturity-onset diabetes of the young. *J Biol Chem* 2005; 280(14): 14105–14113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413146200>>.
32. Babiker T, Vedovato N, Patel K et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(6): 1162–1166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3921-8>>.
33. Shepherd M, Shields B, Ellard S et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009; 26(4): 437–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x>>.
34. Shields BM, Spyer G, Slingerland AS et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced placental weight. *Diabetes Care* 2008; 31(4): 753–757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1750>>.
35. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(1): 240–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.113127>>.