

# Monogenetski tipovi dijabetesa kao dijagnostički i terapijski izazov

---

**Dolački, Ana-Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:619819>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ana-Marija Dolački

MONOGENETSKI TIPOVI DIJABETESA KAO DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI

IZAZOV

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ana-Marija Dolački

MONOGENETSKI TIPOVI DIJABETESA KAO DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI

IZAZOV

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sanja Klobučar, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za internu medicinu  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.
2. doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.
3. prof.dr.sc. Ines Mrakovčić Šutić, dr.med.

Rad sadrži 41 stranicu i 29 literaturnih navoda.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Sanji Klobučar, dr.med. na pomoći i savjetima  
tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na podršci tijekom cijelog studiranja. Osobito mami. Hvala ti što  
si uvijek vjerovala u mene.*

*Mojoj cimerici i prijateljima hvala što su mi studiranje učinili lakšim i zabavnijim.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. EPIDEMIOLOGIJA MONOGENETSKIH TIPOVA DIJABETESA.....	4
4. MODY.....	5
4.1. HNF1A-MODY (MODY3).....	6
4.1.1. Klinička obilježja HNF4A-MODY .....	6
4.1.2. Liječenje HNF4A-MODY.....	7
4.2. GCK-MODY (MODY2) .....	8
4.2.1. Klinička obilježja GCK-MODY .....	9
4.2.2. Liječenje GCK-MODY .....	9
4.3. HNF4A-MODY (MODY1).....	10
4.3.1. Klinička obilježja HNF4A-MODY .....	10
4.3.2. Liječenje HNF4A-MODY.....	11
4.4. HNF1B-MODY (MODY5) .....	11
4.4.1. Klinička obilježja HNF1B-MODY .....	12
4.4.2. Liječenje HNF1B-MODY .....	12
4.5. OSTALI TIPOVI.....	13
5. NEONATALNI DIJABETES MELITUS.....	14
5.1. NDM UZROKOVAN MUTACIJAMA KCNJ11 I ABCC8 GENA.....	15
5.1.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog mutacijama KCNJ11 i ABCC8 gena....	16
5.1.2. Liječenje NDM uzrokovanog mutacijama KCNJ11 i ABCC8 gena.....	17
5.2. NDM UZROKOVAN PREKOMJERNOM EKSPRESIJOM GENA NA LOKUSU 6q24	17
5.2.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog prekomjernom ekspresijom gena na lokusu 6q24 .....	18
5.2.2. Liječenje NDM uzrokovanog prekomjernom ekspresijom gena na lokusu 6q24	18
5.3. NDM UZROKOVAN MUTACIJOM INS GENA .....	19
5.3.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog mutacijom INS gena .....	19
5.3.2. Liječenje NDM uzrokovanog mutacijom INS gena.....	19
5.4. OSTALI UZROCI NDM.....	19
6. SINDROMSKI OBLICI MONOGENETSKOG DIJABETESA.....	21
6.1. MITOHONDRIJSKI DIJABETES.....	22
6.2. WOLFRAMOV SINDROM.....	23

6.3.	NASLJEDNE LIPODISTROFIJE.....	23
6.4.	SINDROMI INZULINSKE REZISTENCIJE UZROKOVANI POREMEĆAJIMA INZULINSKOG RECEPTORA .....	24
7.	DIJAGNOSTIKA MONOGENETSKIH TIPOVA DIJABETESA I GENETIČKO TESTIRANJE.....	25
7.1.	IZBOR PACIJENATA ZA GENETSKO TESTIRANJE .....	26
7.1.1.	Dob u kojoj se javlja dijabetes .....	27
7.1.2.	Pozitivna obiteljska anamneza .....	27
7.1.3.	Izostanak pretilosti i inzulinske rezistencije.....	27
7.1.4.	Značajke koje upućuju na postojanje sindromskih tipova dijabetesa .....	28
7.1.5.	Biokemijski parametri .....	28
7.2.	METODE GENETSKOG TESTIRANJA.....	28
7.2.1.	Genski paneli.....	29
7.2.2.	Sekvenciranje cijelog egzoma.....	29
7.2.3.	Ostale metode.....	30
7.2.4.	Interpretacija rezultata genetskog testiranja.....	30
7.3.	GENETSKO TESTIRANJE ČLANOVA OBITELJI .....	31
8.	RASPRAVA.....	32
9.	ZAKLJUČCI.....	34
10.	SAŽETAK.....	35
11.	SUMMARY .....	36
12.	LITERATURA.....	37
13.	ŽIVOTOPIS .....	41

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AD – autosomno dominantno

ADA – American Diabetes Association

AR – autosomno recesivno

ATP – adenzin trifosfat

CGL – kongenitalna generalizirana lipodistrofija

DKA – dijabetička ketoacidoza

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DPP-4 – inhibitori dipeptidil peptidaze-4

ER – endoplazmatski retikulum

FPLD – obiteljska parcijalna lipodistrofija

G6P – glukoza-6-fosfat

GAD – antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline

GLP-1 – agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1

GLUT2 – prijenosnik glukoze 2

HDL – lipoprotein visoke gustoće

HNF1 $\alpha$  – hepatocitni nuklearni faktor 1-alfa

HNF4 $\alpha$  – hepatocitni nuklearni faktor 4-alfa

HNF1 $\beta$  – hepatocitni nuklearni faktor 1-beta

hsCRP – visoko osjetljivi C-reaktivni protein



IA-2 – antitijela na tirozin fosfatazu

IAA – antitijela na inzulin

ITM – indeks tjelesne mase

KATP kanali – kalijevi kanali ovisni o adenozin trifosfatu

LDL – lipoprotein niske gustoće

MLPA – od engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*

MODY – dijabetes zrele dobi kod mladih (engl. *maturity-onset diabetes of the young*)

MS-MLPA – od engl. *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*

NDM – neonatalni dijabetes melitus

NGS - sekvenciranje sljedeće generacije

OGTT – oralni test tolerancije glukoze

PERK – protein kinazi R-slična kinaza endoplazmatskog retikuluma

PNDM – trajni neonatalni dijabetes melitus (engl. *permanent neonatal diabetes mellitus*)

SGLT2 – kotransporter natrija i glukoze 2

TNDM – prolazni neonatalni dijabetes melitus (engl. *transient neonatal diabetes mellitus*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

WS1 – Wolframov sindrom 1

WS2 – Wolframov sindrom 2

ZnT8 – antitijela na cink transporter 8

## 1. UVOD

Dijabetes je složena metabolička bolest, obilježena kroničnom hiperglikemijom te poremećajem u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti. Nastaje zbog neadekvatne sekrecije inzulina, inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja glukoze ili pojačanog djelovanja hormona koji djeluju suprotno inzulinu. 1 od 11 osoba u svijetu boluje od šećerne bolesti, a očekuje se povećanje broja oboljelih u budućnosti, što čini dijabetes zdravstvenim problemom globalnog značaja. Povišena razina glukoze u krvi dugi vremenski period uzrokuje kronične promjene u organizmu i značajno smanjuje kvalitetu života i povisuje mortalitet osoba oboljelih od dijabetesa. Kronične komplikacije dijabetesa uključuju kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, retinopatiju, nefropatiju, neuropatiju i dijabetičko stopalo. Incidencija ovih komplikacija direktno je povezana s trajanjem i regulacijom dijabetesa. Zato je važno pravovremeno postaviti dijagnozu te osigurati adekvatnu skrb i individualni pristup svakom bolesniku. (1, 2)

S obzirom na etiologiju, postoji nekoliko vrsta dijabetesa: dijabetes tipa 1, dijabetes tipa 2, gestacijski dijabetes te ostali tipovi dijabetesa. Najčešći tip šećerne bolesti, koji čini oko 90% svih slučajeva, je dijabetes tipa 2. Dijabetes tipa 2 tipično se javlja u starijoj životnoj dobi te ima složenu patogenezu, koja uključuje inzulinsku rezistenciju i smanjeno lučenje inzulina. Dijabetes tipa 1 javlja se uobičajeno kod djece i adolescenata te je uzrok ove bolesti manjak inzulina uzrokovan autoimunom destrukcijom beta stanica u gušterači. Gestacijski dijabetes povezan je sa intolerancijom glukoze u trudnoći. Ostali uzroci dijabetesa su rijetki te uključuju bolesti egzokrinog dijela gušterače, lijekove, endokrinopatije, zarazne bolesti i genetske poremećaje. Ovdje su uključeni i monogenetski tipovi dijabetesa, skupina dijabetesa čiji je uzrok mutacija u jednom genu. Nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, od velike je

važnosti utvrditi o kojem se tipu dijabetesa radi zbog razlike u načinu liječenja i prognozi pojedinih tipova. (1, 2)

Monogenetski tipovi dijabetesa su rijetki te čine samo 2-3% ukupnog broja oboljelih od šećerne bolesti. Bolest se javlja zbog mutacije u genima koji su odgovorni za proizvodnju, sekreciju ili djelovanje molekule inzulina. One mogu biti nasljedne, a nasljeđivanje je tada najčešće autosomno dominantno (AD), no mogu nastati i kao posljedica autosomno recesivnog (AR) i drugih oblika nasljeđivanja ili *de novo* mutacija. Identificirano je više od 20 gena koji mogu uzrokovati monogenetski dijabetes, a klinička slika i liječenje su ovisni o tome koji je genski uzrok bolesti. Postoji nekoliko podtipova monogenetskog dijabetesa, a oni uključuju dijabetes zrele dobi kod mladih (MODY), neonatalni dijabetes melitus (NDM) te sindromske oblike dijabetesa. MODY je najčešći od ovih podtipova te se javlja kod adolescenata i u mlađoj odrasloj dobi. Neonatalni dijabetes melitus se definira kao dijabetes koji se javlja kod djece mlađe od 6 mjeseci te uključuje prolazne oblike neonatalnog dijabetesa (TNDM), koji postižu remisiju nakon određenog vremenskog perioda te trajne oblike neonatalnog dijabetesa (PNDM) koji uzrokuju doživotnu bolest. Sindromski oblici dijabetesa su rijetki te se na njih treba posumnjati kada uz dijabetes postoje poremećaji drugih organskih sustava. (3,4)

Dijagnostika monogenetskih tipova dijabetesa može predstavljati izazov zbog sličnosti sa dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2, koji su mnogo češći u populaciji od monogenetskih tipova. To ponekad dovodi do postavljanja pogrešne dijagnoze te pogrešnih metoda liječenja. Zato je važno na vrijeme postaviti sumnju na postojanje monogenetskog dijabetesa te provesti genetsko testiranje kod osoba koje imaju atipične značajke dijabetesa tipa 1 ili 2. Pravovremeno postavljena dijagnoza omogućuje rani početak pravilnog liječenja, specifičnog za zahvaćeni gen, prevenciju komplikacija neregulirane šećerne bolesti te pruža mogućnost savjetovanja i testiranja članova obitelji kod osoba kod kojih postoji nasljedni oblik dijabetesa. (4)

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je ukazati na specifičnost monogenetskih tipova dijabetesa kroz prikaz njihove etiologije, patofiziologije, kliničke slike, dijagnostike i liječenja. Ovim radom također se želi naglasiti važnost razlikovanja monogenetskog dijabetesa od ostalih vrsta šećerne bolesti, što nije uvijek jednostavno. Postoje brojne sličnosti između monogenetskog dijabetesa i dijabetesa tipa 1 i 2, koji su daleko češći u populaciji, te se zato lako može previdjeti točna dijagnoza. Iako monogenetski tipovi dijabetesa zauzimaju manji udio od ukupnog broja oboljelih od šećerne bolesti, kod djece i mlađih osoba sa atipičnom kliničkom slikom uvijek bi trebalo pomisliti na mogući genetski uzrok i učiniti genetsko testiranje. Samo pravovremenim postavljanjem dijagnoze i specifičnim liječenjem, ovisnim o zahvaćenom genu, može se ovakvim bolesnicima i njihovim obiteljima pružiti najbolja moguća skrb.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA MONOGENETSKIH TIPOVA DIJABETESA

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), danas u svijetu od dijabetesa boluje 422 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će taj broj rasti u nadolazećim godinama. Dijabetes je i značajan uzrok smrtnosti te je ova bolest odgovorna za oko 1.5 milijuna smrti. (5) U Hrvatskoj je, prema podacima CroDiab Registra u 2022. godini bilo 388.213 osoba oboljelih od dijabetesa, a prema podacima iz 2021. godine, šećerna bolest bila je četvrti vodeći uzrok smrti, sa udjelom od 7.11%. (6)

Monogenetski tipovi dijabetesa zauzimaju tek mali udio ukupnog broja oboljelih od šećerne bolesti, oko 2-3%, dok je po učestalosti vodeći dijabetes tipa 2, koji čini više od 90% slučajeva dijabetesa. (2, 3) Incidencija monogenetskog dijabetesa je u godinu dana 0.2 slučaja na 100,000 djece mlađe od 18 godina. Incidencija i prevalencija nisu u svim regijama svijeta dovoljno dobro istražene, a glavni uzrok toga je nedostupnost genetskog testiranja u određenim područjima te pogrešno postavljena dijagnoza kao dijabetesa tipa 1 ili 2. (7)

MODY je najčešći od podtipova monogenetskog dijabetesa. U europskim zemljama, prevalencija MODY-ja je 1 na 10,000 odraslih osoba i 1 na 23,000 djece. Iako je identificirano 14 gena koji uzrokuju različite tipove MODY-ja, nekoliko tipova MODY-ja je učestalije od ostalih. (7) U Europi, najčešći podtipovi MODY-ja su redom HNF1A-MODY, GCK-MODY, HNF4A-MODY i HNF1B-MODY, koji zajedno čine više od 85% svih slučajeva MODY-ja. (3, 4) U Hrvatskoj su također najčešći uzrok MODY-ja mutacije u HNF1A genu, te čine 66 slučajeva na milijun, što je slično prevalenciji u drugim dijelovima Europe. (8). Neonatalni dijabetes javlja se u 1 na 100,000 živorođene djece, a incidencija je veća u područjima koja imaju visoku stopu konsangviniteta. Prolazni oblici neonatalnog dijabetesa čine 50% svih slučajeva i najčešće su uzrokovani prekomjernom ekspresijom gena na lokusu 6q24 na 6. kromosomu. Trajni oblici čine preostalih 50% slučajeva neonatalnog dijabetesa, a najčešće su uzrokovani mutacijama u genima koji kodiraju kalijeve kanale ovisne o adenozin trifosfatu

(KATP kanali) – ABCC8 i KCNJ11 geni. (3,9) Mutacije ova dva gena su također drugi najčešći uzrok TNDM, te zajedno čine više od polovice ukupnih slučajeva NDM. Najčešći od sindromskih tipova monogenetskog dijabetesa je sindrom dijabetesa i gluhoće nasljeđen od majke (MIDD), koji nastaje zbog mutacije u mitohondrijskoj DNA, a zahvaća do 1% osoba s dijabetesom. (4) Ostali sindromi povezani s dijabetesom su rijetki: Wolframov sindrom ima prevalenciju 1 na 770 000 ljudi, a lipodistrofije se javljaju u manje od 1 na milijun ljudi. (3,4)

#### 4. MODY

Dijabetes zrele dobi kod mladih (*engl. maturity onset diabetes of the young – MODY*) najčešća je vrsta monogenetskog dijabetesa. MODY je heterogena skupina bolesti koje nastaju zbog mutacija u različitim genima odgovornima za pravilnu funkciju beta stanica Langerhansovih otočića gušterače. Razlikuje se 14 podtipova MODY-ja (MODY1-MODY14) prema zahvaćenom genu. Geni koji uzrokuju MODY su najčešće geni koji kodiraju transkripcijske faktore i enzime, no neki rijetki tipovi MODY-ja uzrokovani su i genima koji sudjeluju u sintezi molekule inzulina, funkciji ionskih kanala i provođenju signala važnih u sekreciji inzulina iz stanice. Najčešće zahvaćeni geni, koji zajedno uzrokuju više od 85% svih slučajeva MODY-ja su HNF1A (uzrokuje MODY3), GCK (uzrokuje MODY2), HNF4A (uzrokuje MODY1) i HNF1B (uzrokuje MODY5). Ostali tipovi MODY-ja su rijetki, a geni koji ih uzrokuju su PDX1/IPF1, NEUROD1, KLF11, PAX4, BLK, CEL, INS, APPL1, ABCC8 i KCNJ11. Nasljeđivanje je najčešće autosomno dominantno, no jedan manji dio bolesti javlja se i zbog *de novo* mutacija. Zajednička klinička obilježja svih tipova MODY-ja su pojava bolesti u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi (prije 25-30 godina), negativna antitijela na beta stanice gušterače, održana proizvodnja C-peptida natašte i pozitivna obiteljska anamneza dijabetesa u barem dvije uzastopne generacije, što ide u prilog autosomno dominantnom tipu nasljeđivanja (osim ako se radi o *de novo* mutaciji). Često ovi pacijenti nisu pretili i nemaju prisutnu inzulinsku rezistenciju. Liječenje je ovisno o zahvaćenom genu te je različito za pojedine

podtipove MODY-ja. Provodi se nefarmakološkim mjerama - tjele vježbom i prehranom i farmakoterapijom – najčešće derivatima sulfonilureje te inzulinom. (7, 10)

#### 4.1. HNF1A-MODY (MODY3)

MODY3 je najčešći tip MODY-ja. Nastaje zbog mutacije u HNF1A genu, koji se nalazi na 12. kromosomu i kodira transkripcijski faktor hepatocitni nuklearni faktor 1-alfa (HNF1 $\alpha$ ). Ovaj transkripcijski faktor ima važnu ulogu u stanicama gušterače, crijeva, jetre i bubrega. Sudjeluje u regulaciji genske ekspresije tijekom embrionalnog razvoja navedenih organa, ali ima važnu ulogu i u odrasloj dobi. U beta stanicama gušterače, regulira ekspresiju gena za inzulin, te utječe na sazrijevanje, proliferaciju i staničnu smrt beta stanica. Također sudjeluje u regulaciji metabolizma i transporta glukoze u beta stanice. Ekspresija HNF1A gena, ovisna je o HNF4A i HNF1B genu, koji uzrokuju MODY1 i MODY5, čime su ovi tipovi MODY-ja povezani. Mutacije u ovim genima uzrokuju progresivni gubitak funkcije beta stanica i smanjeno lučenje inzulina, što se objašnjava smanjenom proliferacijom i poticanjem apoptoze stanica gušterače. Pronađena je 1231 različita varijanta sekvence u ovome genu, od kojih su neke povezane s monogenetskim dijabetesom tipa MODY3, dok su druge povezane s nastankom dijabetesa tipa 2 i gestacijskog dijabetesa. Osobe koje boluju od MODY3 su heterozigoti. Najčešće mutacije u ovom genu nalaze se u dijelu gena koji kodira podjedinicu HNF1 $\alpha$  proteina koji se veže na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) i javljaju se u obliku točkastih mutacija, delecija i insercija. Nema korelacije fenotipa i genotipa kod ove vrste dijabetesa, no zapaženo je kako se simptomi dijabetesa javljaju u različitoj životnoj dobi ovisno o lokaciji mutacije u HNF1A genu. (3, 11, 12)

##### 4.1.1. Klinička obilježja HNF4A-MODY

Dob u kojoj se javljaju simptomi ovisna je o mjestu mutacije u HNF1A genu, varira uglavnom od prvog do trećeg desetljeća života, s prosjekom od 14 godina. Djeca s ovom mutacijom rađaju

se s normalnom porođajnom težinom i normalnom razinom glukoze u krvi. Dijabetes nastaje kasnije u životu kao posljedica progresivnog gubitka funkcije beta stanica. Klinička slika je izrazito varijabilna. Većina pacijenata su asimptomatski slučajevi s blagom postprandijalnom hiperglikemijom, i normalnom glikemijom natašte, dok se kod dijela pacijenata mogu primijetiti tipični simptomi dijabetesa – polidipsija, poliurija i polifagija te poremećena glikemija natašte i postprandijalno. Ketoacidoza je rijetka, a ako se pojavi, znak je teških slučajeva dijabetesa. Pri izvođenju oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) sa 75 g glukoze, prirast glukoze nakon 2 sata je velik, viši od 5 mmol/l. Negativna su antitijela na beta stanice gušterače, a koncentracija C-peptida natašte je u granicama normale. Dodatna obilježja monogenetskog dijabetesa uzrokovanog mutacijom HNF1A gena su benigni adenomi jetre, koji rijetko izazivaju komplikacije. Također, može se kod javiti i hiperlipidemija, koju je potrebno liječiti zbog povećanog kardiovaskularnog rizika. Nadalje, HNF1 $\alpha$  protein regulira i ekspresiju kotransportera natrija i glukoze 2 (SGLT2), te mutacije gena koji kodira ovaj protein dovode do smanjene ekspresije SGLT2 i posljedične glukozurije, unatoč normalnim razinama glukoze u plazmi. HNF1A gen također sudjeluje u proizvodnji visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP) u jetri, što rezultira smanjenim razinama hsCRP-a kod ovih pacijenata. Komplikacije MODY3 jednake su komplikacijama u dijabetesu tipa 1 i dijabetesu tipa 2 te se javljaju sličnom učestalošću. (3,4,11,12)

#### 4.1.2. Liječenje HNF4A-MODY

Liječenje MODY3 ovisi o dobi i o koncentraciji HbA1c. Kod mlađih osoba kojima je HbA1c manji od 6.5%, farmakoterapija nije potrebna, već se liječenje provodi kontrolom prehrane i tjelovježbom. Lijekovi izbora u liječenju MODY3 su derivati sulfonilureje u niskim dozama, koji su učinkoviti u većini slučajeva. Važan je individualni pristup svakom pacijentu zbog varijabilnog odgovora na različite doze sulfonilureja. Ostali lijekovi koji se mogu koristiti su



agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) i inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), meglitinid i inzulin. (3,13)

#### 4.2. GCK-MODY (MODY2)

MODY2 nastaje zbog mutacije u GCK genu, koji se nalazi na 7. kromosomu i kodira enzim glukokinazu. Glukokinaza se nalazi u citoplazmi beta stanica gušterače i u hepatocitima. U gušterači ima važnu ulogu u detekciji količine glukoze koja ulazi u stanicu. Glukoza ulazi u beta stanicu gušterače putem prijenosnika glukoze 2 (GLUT2) te se zatim pomoću enzima glukokinaze fosforilira u glukoza-6-fosfat (G6P). Taj proces pokreće stvaranje energije u stanici u obliku adenozin trifosfata (ATP). ATP omogućuje zatvaranje o ATP-u ovisnih kalijevih kanala u membrani stanice i depolarizaciju stanične membrane što rezultira otpuštanjem inzulina. Na taj način enzim glukokinaza omogućuje egzocitozu inzulina, ovisno o količini glukoze koja uđe u beta stanicu. Poremećaj u smislu inaktivacije gena GCK koji kodira glukokinazu, prema tome, uzrokuje neadekvatno lučenje inzulina u odgovoru na razinu glikemije. Otkriveno je više od 600 varijanti sekvence koje mogu uzrokovati poremećaj GCK gena, a one koje uzrokuju MODY uglavnom su mutacije koje uzrokuju gubitak funkcije gena (*loss-of-function* mutacije). Pacijenti su heterozigoti, s jednim funkcionalnim genom i jednim nefunkcionalnim genom. Iako postoji mnogo različitih vrsta mutacija koje uzrokuju bolest, kod heterozigota koji imaju različite mutacije fenotip je vrlo sličan. Uzrok tome je kompenzacijska funkcija normalnog alela. Za razliku od heterozigota, koji se prezentiraju MODY-jem, homozigoti koji imaju oba GCK alela zahvaćena *loss-of-function* mutacijom prezentiraju se kliničkom slikom trajnog neonatalnog dijabetesa te imaju teški nedostatak inzulina. Kod heterozigota s mutacijom koja uzrokuje pojačanu funkciju GCK gena (*gain-of-function* mutacije), javlja se povećana sekrecija inzulina iz beta stanica gušterače te se takvi pacijenti prezentiraju s kliničkom slikom hiperinzulinemije i hipoglikemije. (3,4,11)

#### 4.2.1. Klinička obilježja GCK-MODY

Pacijenti koji imaju MODY2 najčešće su asimptomatski te su jedini pokazatelji bolesti blaga hiperglikemija natašte i postprandijalno. Hiperglikemija se obično otkriva kao slučajan nalaz ili u sklopu dijagnostičke obrade zbog neke druge bolesti, a često se prvi puta prezentira kod mladih žena kao gestacijski dijabetes. Zbog neupadljive kliničke slike, dijabetes može ostati neotkriven kod članova obitelji, pa zbog toga obiteljska anamneza može biti negativna. Glukoza u krvi natašte obično se kreće između 5.5 mmol/l i 8 mmol/l. Pri izvođenju OGTT sa 75 g glukoze, prirast vrijednosti nakon 2 sata je 3 mmol/l-4.6 mmol/l. Vrijednosti HbA1c kreću se u rasponu 5.6%-7.6%, što je blago povišeno u odnosu na zdrave osobe. Antitijela na beta stanice gušterače su negativna, a koncentracija inzulina je snižena s obzirom na koncentraciju glukoze u krvi. Kronične komplikacije šećerne bolesti su rijetke kod ovih pacijenata, s iznimkom neproliferativne retinopatije koja može biti prisutna, no incidencija je samo blago povišena u odnosu na zdrave osobe. Dijagnosticiranje ove bolesti ima velik značaj u trudnoći. Ako dijete ne naslijedi GCK mutaciju, majčina će hiperglikemija tijekom trudnoće uzrokovati hiperinzulinemiju kod djeteta. Takva djeca imaju tipične značajke djece majki oboljelih od dijabetesa – makrosomiju, moguće malformacije i neonatalnu hipoglikemiju. Ako dijete naslijedi bolest od oca, a majka je zdrava, zbog nedostatka inzulina porođajna težina može biti smanjena i do 500 g u odnosu na normalnu. (3,11)

#### 4.2.2. Liječenje GCK-MODY

Liječenje u većini slučajeva nije potrebno zbog blage hiperglikemije i niske incidencije kroničnih komplikacija bolesti. Iznimka su trudnice, koje zahtijevaju liječenje u slučaju da dijete nema mutaciju GCK gena, a majka je ima. U slučaju da dijete također ima mutaciju GCK gena, i majka i dijete imaju blagu hiperglikemiju te liječenje nije potrebno. U slučaju da je dijete zdravo i nema navedenu mutaciju, ono je izloženo majčinoj hiperglikemiji te je potrebno liječenje visokim dozama inzulina te indukcija poroda u 38. tjednu gestacije. (3,13)

### 4.3. HNF4A-MODY (MODY1)

MODY1 uzrokuje 5% ukupnih slučajeva MODY-ja. Nastaje zbog mutacije u HNF4A genu, koji se nalazi na 20. kromosomu i kodira hepatocitni nuklearni faktor 4-alfa (HNF4 $\alpha$ ). Ovaj protein djeluje kao transkripcijski faktor te regulira ekspresiju mnogih važnih gena u jetri, gušterači, crijevima i bubrezima. U gušterači regulira ekspresiju gena odgovornih za sekreciju inzulina, te sudjeluje u regulaciji metabolizma i transporta glukoze u beta stanicu gušterače. HNF4 $\alpha$  također regulira ekspresiju gena HNF1A, koji uzrokuje MODY3, zbog čega su klinička obilježja i liječenje MODY3 i MODY1 slični. Kao i kod MODY3, u slučaju mutacije HNF4A gena, javlja se progresivni gubitak funkcije beta stanica u gušterači, što dovodi do poremećaja inzulinske sekrecije. Identificirano je nekoliko *missence* i *nonsense* mutacija koje uzrokuju pojavu dijabetesa kod pacijenata koji imaju mutaciju HNF4A gena. Te mutacije dovode do gubitka funkcije gena te su pacijenti s MODY1 obično heterozigoti. Identificirane su i mutacije u HNF4A genu koje štite od nastanka dijabetesa, uzrokujući blagu hiperinzulinemiju i blagu hipoglikemiju natašte. Te mutacije nalaze se u promotorskoj regiji gena P2, istoj regiji u kojoj se pojavljuju mutacije koje uzrokuju MODY. (3,14)

#### 4.3.1. Klinička obilježja HNF4A-MODY

Simptomi MODY1 mogu se javiti već u novorođenačkoj dobi, a uključuju veću porođajnu težinu i hiperinzulinemiju sa simptomatskom hipoglikemijom pri rođenju, koja nestaje spontano. Porođajna težina djece sa HNF4A mutacijom veća je u prosjeku za 800 g od ostale novorođenčadi. Kod većine pacijenata, dijabetes se razvija do 25 godina života, no zabilježeni su i slučajevi kasnijeg nastanka bolesti. Kao i kod MODY3, prisutan je prirast glukoze >5 mmol/l nakon 2 sata kod izvođenja OGTT sa 75g glukoze, negativna su antitijela na beta stanice gušterače, a koncentracija C-peptida natašte je u granicama normale. Pošto je HNF4A gen važan u metabolizmu lipida, u pacijenata sa mutacijom u ovom genu javljaju se i smanjene razine lipoproteina A1 i A2, lipoproteina visoke gustoće (HDL) i triglicerida te povećane razine

lipoproteina niske gustoće (LDL). Također, smanjene razine hsCRP-a i glukozurija koje se javljaju kod MODY3, ne javljaju se u ovom tipu MODY-ja. Komplikacije dijabetesa, osobito mikrovaskularne komplikacije na mrežnici i bubrezima, javljaju se jednakom učestalošću kao i kod dijabetesa tipa 1 i 2 i povezane su sa kontrolom bolesti. (3,10,11,13)

#### 4.3.2. Liječenje HNF4A-MODY

Lijekovi izbora u ovom tipu MODY-ja su derivati sulfonilureje. Liječenje se obično provodi niskim dozama ovih lijekova. Napredovanjem bolesti, kod nekih pacijenata liječenje derivatima sulfonilureje više nije dovoljno za regulaciju glikemije te se tada može razmotriti inzulinska terapija. (13)

#### 4.4. HNF1B-MODY (MODY5)

MODY5 nastaje zbog mutacije HNF1B gena, koji se nalazi na 17. kromosomu i kodira transkripcijski faktor hepatocitni nuklearni faktor 1 beta (HNF1 $\beta$ ). HNF1 $\beta$  regulira ekspresiju gena važnih za organogenezu i pravilno funkcioniranje gušterače, bubrega, jetre, spolnog sustava, crijeva i pluća. Ovaj transkripcijski faktor također utječe na transkripciju HNF1A gena. Tipovi mutacija koji se javljaju u ovom genu su točkaste mutacije i velike delecije gena. U jednoj trećini slučajeva javljaju se delecije cijelog gena. Te mutacije dovode do poremećenog razvoja brojnih organa, a najznačajnije se promjene javljaju u bubrezima i gušterači. U odnosu na druge tipove MODY-ja koji su u većem dijelu slučajeva nasljedni, ove mutacije se u oko 50% slučajeva javljaju *de novo*. Pacijenti koji boluju od MODY5 su heterozigoti, dok homozigoti imaju teške oblike neonatalnog dijabetesa i kongenitalne anomalije brojnih organskih sustava. Fenotip je vrlo varijabilan, čak i kod istih mutacija. Dijabetes nastaje kao rezultat poremećene sekrecije inzulina zbog neadekvatnog razvoja gušterače i inzulinske rezistencije. (3,4,10,11)

#### 4.4.1. Klinička obilježja HNF1B-MODY

Pošto mutacije HNF1B gena utječu na razvoj mnogih organa, a osobito bubrega, dijabetes u velikoj većini slučajeva nije prva i najizraženija manifestacija mutacije ovog gena. Poremećaji razvoja bubrega mogu se detektirati već od 17. tjedna gestacije. Javljanje se renalne ciste, displazija, malformacije urinarnog trakta i glomerulopatije. Pojava bolesti bubrega i dijabetesa kod pacijenta naziva se sindrom bubrežnih cisti i dijabetesa (RCAD). Djeca s ovom mutacijom mogu imati smanjenu porođajnu težinu i do 800 g manje od normalne, zbog smanjenog izlučivanja inzulina već tijekom fetalnog doba. Dijabetes se najčešće javlja u ranoj odrasloj dobi, do 25. godine života. Pri izvođenju OGTT sa 75 g glukoze, postoji velik prirast koncentracije glukoze nakon 2 sata, veći od 5 mmol/l, antitijela na beta stanice gušterače su negativna, a C-peptid natašte je unutar referentnih vrijednosti. Kreatinin i urea mogu biti povišeni uslijed oslabljenje funkcije bubrega. Ostale značajke ovog tipa dijabetesa uključuju anomalije egzokrinog dijela gušterače, spolnog sustava, poremećaje jetrenih enzima, hiperuricemiju, hipomagnezijemiju zbog pojačanog izlučivanja magnezija bubrezima, alkalozu i proteinuriju nevezanu uz dijabetičku bolest bubrega. Kronično bubrežno zatajenje i potreba za hemodijalizom javlja se s vremenom kod ovakvih pacijenata, neovisno o dijabetesu. (3,10,11,14)

#### 4.4.2. Liječenje HNF1B-MODY

Pacijenti sa mutacijom HNF1B gena ne pokazuju terapijski odgovor na sulfonilureju. Terapija koja se najčešće koristi kod ovih pacijenata je inzulinska terapija, s kojom treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze. Pošto mutacija ovog gena uzrokuje poremećaje mnogih organskih sustava, važan je multidisciplinarni pristup pacijentu. (3,13)

#### 4.5. OSTALI TIPOVI

Osim četiri najčešća gena koji uzrokuju MODY, postoji još deset gena koji su povezani s ovim tipom dijabetesa. Oni su rijetki te svaki čini manje od 1% svih slučajeva MODY-ja.

PDX1/IPF1-MODY (MODY4) uzrokovan je mutacijama u PDX1/IPF1 genu, koji kodira transkripcijski faktor inzulinski promotor faktor 1 (IPF1) važan u razvoju gušterače te ekspresiji gena za inzulin (INS). Osobe koje su heterozigoti oboljet će od MODY-ja, dok će homozigoti oboljeti od trajnog oblika neonatalnog dijabetesa uz hipoplaziju ili agenezu gušterače. Liječi se oralnim antidijabeticima - metforminom i DPP-4 inhibitorima. (10,13)

NEUROD1-MODY (MODY6) uzrokovan je mutacijama u NEUROD1 genu, koji kodira transkripcijski faktor važan u razvoju gušterače i neurona te regulira transkripciju GLUT2, inzulina i GCK. Heterozigoti oboljevaju od MODY-ja, dok homozigoti oboljevaju od NDM uz neurološke poremećaje i poteškoće u učenju. Čest je razvoj mikrovaskularnih komplikacija – retinopatije i nefropatije. Ovisno o težini kliničke slike, može se liječiti inzulinom ili oralnim antidijabeticima. (10,13)

CEL-MODY (MODY8) je uzrokovan mutacijama u genu CEL, koji kodira enzim lipazu, a izlučuje je egzokrini dio gušterače u probavni trakt. Ima važnu ulogu u razgradnji i apsorpciji kolesterola i vitamina topljivih u mastima. Oštećena je funkcija i egzokrinog i endokrinog dijela gušterače. Liječi se inzulinom. (11,13)

INS-MODY (MODY10) uzrokovan je mutacijama u INS genu koji kodira molekulu inzulina. Rijedak je uzrok MODY-ja, ali je zato drugi najčešći uzrok trajnog neonatalnog dijabetesa. U početku bolesti može biti dovoljna kontrola prehrane, no s vremenom pacijentima je potrebna terapija inzulinom. (11,13)

MODY uzrokovan mutacijom gena koji kodiraju KATP kanale uključuje ABCC8-MODY i KCNJ11-MODY (MODY12 i MODY 13). Ova dva gena su, kao i INS, rijedak uzrok MODY-

ja, no zajedno čine više od polovice slučajeva NDM. Ova dva tipa MODY-ja liječe se derivatima sulfonilureje. (11,13)

KLF11-MODY, PAX4-MODY i BLK-MODY su vrlo rijetki uzroci MODY-ja. KLF11-MODY (MODY7) uzrokovan je mutacijama u genu KLF11, koji kodira transkripcijski faktor izražen u svim stanicama, pa tako i gušterači, a liječi se inzulinom. PAX4-MODY (MODY9) uzrokovan je mutacijama u PAX4 genu koji kodira transkripcijski faktor važan u diferencijaciji, razvoju i apoptozi beta stanica gušterače. Liječi se inzulinom. BLK-MODY (MODY11) uzrokovan je mutacijama u BLK genu. Mutacije imaju nepotpunu penetrantnost te je utvrđeno da je pojava dijabetesa ovisna o mnogim čimbenicima, kao što je tjelesna težina, a dijabetes se može prvi puta javiti i tijekom trudnoće. Većina pacijenata se liječi inzulinom. APPL1-MODY (MODY14) opisan je tek u jednoj obitelji, javlja se u dobi starijoj od 40 godina. (13)

## 5. NEONATALNI DIJABETES MELITUS

Neonatalni dijabetes melitus je vrsta dijabetesa koja se javlja kod djece mlađe od 6 mjeseci, a etiologija bolesti je najčešće monogenska. Uzrokovan je mutacijama u genima koji sudjeluju u razvoju gušterače, apoptozi beta stanica te pravilnoj sintezi i otpuštanju inzulina. Prema kliničkim obilježjima, postoje tri vrste neonatalnog dijabetesa: prolazni neonatalni dijabetes, trajni neonatalni dijabetes te sindromski oblici monogenetskog dijabetesa koji se javljaju u novorođenačkoj dobi. Otprilike pola svih slučajeva NDM otpada na trajni oblik, dok druga polovica pacijenata obolijeva od prolaznog oblika NDM. Prolazni oblik NDM obilježen je hiperglikemijom u novorođenačkoj dobi. Remisija bolesti obično se dogodi unutar nekoliko mjeseci od pojave simptoma, no bolest može trajati i godinama dok se simptomi ne povuku. Djeca koja u ranoj dobi imaju NDM, u 50% slučajeva dožive relaps bolesti u adolescenciji ili odrasloj dobi. Trajni oblici NDM zahtijevaju doživotno liječenje. Najčešći uzrok trajnog NDM su mutacije u genima koji kodiraju kalijeve kanale regulirane ATP-om - KCNJ11 i ABCC8.

Ova dva gena su ujedno i drugi najčešći oblik prolaznog oblika NDM te zajedno čine više od polovice ukupnih slučajeva NDM. Drugi najčešći uzrok trajnog NDM su mutacije u INS genu. Pretjerana ekspresija gena na lokusu 6q24 najčešći je uzrok prolaznog oblika NDM. Mutacije ostalih gena javljaju se kao rijetki uzroci neonatalnog dijabetesa, a uključuju mutacije u GCK, GATA6 i PDX1, HNF1B, EIF2AK3, FOXP3, PTF1A, GLIS3 te NEUROD1 genima. Nasljeđivanje je uglavnom autosomno dominantno, a mogu se pojaviti i *de novo* mutacije, dok se autosomno recesivno nasljeđivanje javlja rijetko. Na postojanje novorođenačkog dijabetesa može se posumnjati kod djece koja imaju hiperglikemiju koja traje dulje od 7-10 dana, bez identificiranog uzroka. U većini slučajeva prisutni su i simptomi manjka inzulina koji uključuju zastoje intrauterinog rasta, smanjenu porođajnu težinu, usporen rast u novorođenačkoj dobi i smanjenu količinu masnog tkiva te vrlo niske ili u nekim slučajevima nemjerljive razine C-peptida uz negativna antitijela na proteine beta stanica gušterače. Komplikacije dijabetesa javljaju se kod NDM nakon više od 10 godina trajanja bolesti, a najčešće uključuju neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju. Važno je razlikovati neonatalni dijabetes od drugih uzroka hiperglikemije u novorođenačko doba, koji uključuju infekcije, stres, neadekvatnu proizvodnju inzulina zbog nedonošenosti, ali i brojne druge. Liječenje NDM uvijek se započinje inzulinom, kako bi se smanjila razina glukoze u krvi. Nakon provedenog genetskog testiranja, liječenje se nastavlja inzulinom ili se uvode derivati sulfonilureje, ovisno o zahvaćenom genu. Važno je započeti liječenje što prije nakon postavljanja dijagnoze kako bi se izbjegle dugoročne komplikacije dijabetesa kod ove djece. (3,15-18)

### 5.1. NDM UZROKOVAN MUTACIJAMA KCNJ11 I ABCC8 GENA

Najčešći uzrok trajnih tipova neonatalnog dijabetesa i drugi najčešći uzrok prolaznih tipova NDM su mutacije u KCNJ11 i ABCC8 genima, koji su smješteni na 11. kromosomu. Oni kodiraju KATP kanale u gušterači. KCNJ11 kodira unutarnju podjedinicu kanala, koju čini protein Kir6.2. Ovaj protein se, osim u gušterači, nalazi i u neuronima i mišićima. ABCC8



kodira SUR1 protein, koji čini vanjsku podjedinicu KATP kanala. Mutacije u ova dva gena uzrokuju više od 50% slučajeva NDM. U normalnim beta stanicama gušterače, glukoza se unosi u stanicu putem GLUT 2 transportera, nakon čega se metabolizira pomoću enzima glukokinaze te se proizvodi ATP. ATP djeluje na KATP kanale u membrani stanice tako da ih zatvara i uzrokuje depolarizaciju stanice. Depolarizacija stanice uzrokuje otvaranje naponskih kalcijevih kanala i utok kalcija u stanicu, što dovodi do egzocitoze inzulina i njegovog oslobađanja u krv. Mutacija u genima koji kodiraju KATP kanale dovode do nemogućnosti njihovog zatvaranja i posljedično, nemogućnosti depolarizacije stanica i oslobađanja inzulina, zbog čega dolazi do dijabetesa. Identificirano je više od 200 različitih mutacija u ovim genima, od kojih većina uzrokuje NDM, no neke od njih mogu uzrokovati nastanak dijabetesa kasnije u životu te se tada prezentiraju kao MODY. Mutacije gena koji kodiraju KATP kanale u beta stanicama također mogu dovesti do nastanka kongenitalnog hiperinzulinizma, koji uzrokuje teške hipoglikemije. Težina poremećaja je povezana sa stupnjem funkcije KATP kanala. Pacijenti s ovim tipom NDM su obično heterozigoti, ali se u rjeđim slučajevima mutacije mogu javiti i na oba alela. Oko 80% slučajeva mutacija u ova dva gena događa se *de novo*, dok je u 20% slučajeva bolest naslijeđena. Mutacije u ABCC8 genu mogu se naslijediti autosomno dominantno ili rijetko autosomno recesivno, dok se mutacije u KCNJ11 genu nasljeđuju autosomno dominantno. (3,15,16,19)

#### 5.1.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog mutacijama KCNJ11 i ABCC8 gena

Trajni oblik NDM uzrokovan mutacijama KCNJ11 i ABCC8 gena javlja se do 26. tjedna života, a u prosjeku s 5 tjedana. Prolazni oblici NDM uzrokovani istim genima imaju nešto raniji nastup simptoma. Tipična je smanjena porođajna težina zbog manjka inzulina *in utero*. Koncentracija C-peptida je snižena, a antitijela na beta stanice gušterače su negativna. Prva manifestacija bolesti u nekim slučajevima može biti dijabetička ketoacidoza. Osim dijabetesa, mogu se javiti i neurološki simptomi, koji su češći kod mutacije KCNJ11 gena, a uključuju poremećaje pažnje,

poremećaje spavanja, usporen psihomotorni razvoj te konvulzije. Izraženost ovih simptoma varira i ovisna je o vrsti mutacije. U najtežem obliku bolesti, javlja se DEND sindrom (zastoj u razvoju, epilepsija i neonatalni dijabetes). Također se mogu javiti i poremećaji mišića, najčešće hipotonija, mišićna slabost i problemi s ravnotežom, koji su također češći kod mutacije u KCNJ11 genu. (16,19)

#### 5.1.2. Liječenje NDM uzrokovanog mutacijama KCNJ11 i ABCC8 gena

Liječenje tipova NMD koji su uzrokovani mutacijama ovih gena provodi se visokim dozama derivata sulfonilureje. Sulfonilureja djeluje tako što potiče zatvaranje KATP kanala i time se oslobađanja inzulina iz beta stanica gušterače. Rano započinjanje liječenja derivatima sulfonilureje, osim kontrole glikemije, ublažava i neurološke simptome u novorođenačkoj dobi te smanjuje incidenciju komplikacija kasnije u životu. (3,16)

### 5.2. NDM UZROKOVAN PREKOMJERNOM EKSPRESIJOM GENA NA LOKUSU 6q24

Najčešći uzrok prolaznog oblika neonatalnog dijabetesa je prekomjerna ekspresija gena na lokusu 6q24 na 6. kromosomu. U normalnim stanicama, gen na lokusu 6q24 izražen je monoalelno, što znači da je aktivan samo alel očevog porijekla, dok je majčin alel utišan metilacijom. U slučaju da se javi ekspresija više od jednog alela, dolazi do pojave NDM. Postoje tri načina kojima se postiže pojačana ekspresija ovog gena. Prvi način je uniparentna disomija, što znači da postoje dvije kopije gena na 6q24 lokusu, no obje su nasljeđene od oca, dok majčin alel ne postoji. Drugi način nastanka pretjerane ekspresije je duplikacija očevog 6q24 alela, gdje postoje tri alela – dva očeva i jedan majčin, koji je utišan. Treći način nastanka prekomjerne ekspresije je hipometilacija majčinog alela, pri čemu su i očev i majčin alel aktivni. Nije poznat točan mehanizam kojim ove promjene utječu na pojavu dijabetesa u novorođenčadi, no pretpostavlja se da je nastanak NDM povezan s dva gena u toj regiji kromosoma: ZAC i HYMAI gen. ZAC je gen koji sudjeluje u regulaciji životnog ciklusa stanice i stanične

apoptoze, dok uloga HYMAI gena ostaje nepoznata. Većina ovih mutacija nastaje *de novo*, iako je moguće i nasljeđivanje unutar obitelji. Hipometilacija majčinog alela se nasljeđuje autosomno recesivno, a duplikacije očevog alela autosomno dominantno. (16,19)

#### 5.2.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog prekomjernom ekspresijom gena na lokusu 6q24

Dijabetes se javlja u prvih nekoliko dana ili tjedana života. Kod djece s ovim genskim poremećajem često se može primijetiti intrauterini zastoje u rastu te se rađaju s prosječnom porođajnom težinom od 2000 g, što je značajno manje od normalne porođajne težine. Dijabetička ketoacidoza javlja se rijetko. Remisija se javlja kod svih pacijenata, u prosječnoj dobi od 4 mjeseca. Većina pacijenata tijekom remisije ne pokazuje znakove disfunkcije beta stanica. Relaps bolesti događa se u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi. Uz dijabetes mogu se javiti makroglosija i umbilikalna hernija te neurorazvojni poremećaji, koji su češći kad bolest nastaje zbog poremećaja metilacije majčinog gena. Klinička obilježja prolaznog oblika NDM uzrokovanog pojačanom ekspresijom gena na lokusu 6q24 nalikuju obilježjima prolaznog oblika NDM uzrokovanog mutacijama u genima koji kodiraju KATP kanale. Neke od značajnih razlika između ova dva tipa TNDM su manja porođajna težina i raniji nastup dijabetesa kod TNDM uzrokovanog poremećajima gena na lokusu 6q24. (3,19,20)

#### 5.2.2. Liječenje NDM uzrokovanog prekomjernom ekspresijom gena na lokusu 6q24

Liječenje se provodi inzulinskom terapijom. Pošto se radi o prolaznoj formi neonatalnog dijabetesa te se funkcija beta stanica gušterače postupno poboljšava tijekom nekoliko mjeseci, terapija nakon nekog vremena više nije potrebna. Važno je redovito kontrolirati vrijednosti glukoze u krvi te prema tome prilagoditi doze inzulina i smanjivati ih u skladu s kliničkim poboljšanjem bolesti. U relapsu bolesti, inzulinska terapija često nije potrebna. Većina bolesnika ima dobar terapijski odgovor na oralne antidijabetike. (3)

### 5.3. NDM UZROKOVAN MUTACIJOM INS GENA

Mutacije u INS genu drugi su najčešći uzrok trajnog neonatalnog dijabetesa. INS gen kodira molekulu preproinzulina, koja je prekursor inzulina. Mutacije u ovom genu dovode do pogrešnog smatanja proteina zbog izostanka stvaranja disulfidne veze te nemogućnosti sinteze funkcionalne inzulinske molekule. Takvi pogrešno smotani proteini nakupljaju se u endoplazmatskom retikulumu (ER) beta stanica gušterače, izazivaju stanični stres i dovode do apoptoze. *De novo* mutacije javljaju se u 80% slučajeva, ali nasljeđivanje može biti i autosomno dominantno i autosomno recesivno. Osim PNDM, mutacije ovog gena mogu uzrokovati i TNDM, MODY i dijabetes tipa 1. (15,19)

#### 5.3.1. Klinička obilježja NDM uzrokovanog mutacijom INS gena

Prosječna dob pojave dijabetesa je 9 tjedana, a kod jedne trećine pacijenata prezentira se dijabetičkom ketoacidozom ili teškom hiperglikemijom. Razina C-peptida je vrlo niska ili se ne može detektirati. Smanjena je porođajna težina, kao rezultat smanjene sekrecije inzulina *in utero*. Recesivno nasljeđeni oblici bolesti uzrokuju težu kliničku sliku u odnosu na dominantne te se prezentiraju kao trajni oblici novorođenačkog dijabetesa, sa ranijim nastupom bolesti i još manjom porođajnom masom. (15,16,19)

#### 5.3.2. Liječenje NDM uzrokovanog mutacijom INS gena

Liječenje se provodi inzulinskom terapijom. Pokazalo se da rani početak inzulinske terapije može očuvati funkciju beta stanica u određenoj mjeri. (16)

### 5.4. OSTALI UZROCI NDM

Osim navedenih, postoje brojni drugi geni čiji su poremećaji povezani s nastankom neonatalnog dijabetesa, no oni imaju mnogo manju prevalenciju. Neki od tih gena uzrokuju trajni oblik NDM, drugi su povezani sa sindromskim oblicima dijabetesa koji se prezentiraju u prvih 6 mjeseci života, a mnogi su povezani i sa drugim vrstama dijabetesa, poput MODY-ja, dijabetesa

tipa 1 i dijabetesa tipa 2. Identificirano je više od 20 gena čije mutacije uzrokuju NDM, a osim prethodno opisanih najznačajniji su GCK, GATA6 i PDX1, HNF1B, EIF2AK3, FOXP3, PTF1A, GLIS3 te NEUROD1. (19)

Jedan od tih gena je GCK, koji je jedan od najčešćih uzroka MODY-ja. Osobe koje su heterozigoti oboljet će od MODY-ja, dok će homozigoti ili složeni heterozigoti s mutacijom gena oboljeti od trajnog oblika neonatalnog dijabetesa, s potpunom nemogućnošću stvaranja glukokinaze. Nasljeđivanje je autosomno recesivno ili nastaje *de novo*, a liječenje se provodi inzulinom. (19)

GATA6 i PDX1 geni kodiraju transkripcijske faktore koji su važni u razvoju gušterače. Mutacije u bilo kojem od ova dva gena može uzrokovati hipoplaziju, a u nekim slučajevima i potpunu agenezu gušterače. GATA6 mutacije se nasljeđuju autosomno dominantno ili nastaju *de novo*, dok se PDX1 nasljeđuje autosomno recesivno. Potrebna je terapija inzulinom i nadomjesna terapija enzima koje proizvodi egzokrini dio gušterače. (16)

HNF1B gen kodira transkripcijski faktor HNF1 $\beta$ , a mutacije u ovom genu uzrokuju promjene u brojnim organskim sustavima, najčešće bubrezima i gušterači. Mutacije ovog gena spadaju u jedan od četiri najčešća uzroka MODY-ja, dok je kao uzročnik neonatalnog dijabetesa rijedak. Uzrokuje sindromski prolazni oblik NDM, koji se prezentira u novorođenačkom dobu te ima rani relaps u djetinjstvu. Nasljeđuje se AD, a veći dio mutacija nastaje *de novo*. Liječi se inzulinom. (16,19)

Sindrom koji nastaje zbog mutacije u EIF2AK3 genu naziva se Wolcott–Rallisonov sindrom. Ovaj gen kodira protein kinazi R-sličnu kinazu endoplazmatskog retikuluma (PERK) koji je odgovoran za posttranslacijsku modifikaciju proteina te sudjeluje u razvoju i funkciji gušterače i brojnih drugih tkiva, dok mutacije ovog gena uzrokuju poremećaje ER-a i apoptozu stanica.

Uz PNDM, uzrokuje i koštanu displaziju, poremećaje rasta, poremećaje funkcije jetre i bubrega. Nasljeđuje se autosomno recesivno ili nastaje *de novo*. U liječenju se koristi inzulin. (19,22)

IPEX sindrom očituje se najčešće u ranome djetinjstvu autoimunom endokrinopatijom (dijabetes i bolest štitnjače), enteropatijom i ekfolijativnim dermatitisom. Uzrokovan je mutacijama u FOXP3 genu, koji kodira transkripcijski faktor važan u funkciji T limfocita. Visoka je smrtnost već u prvoj godini života, a smrt najčešće nastupa zbog sepse uzrokovane disfunkcijom imunskog sustava. Postoje i slučajevi s blažom kliničkom slikom te se mogu očitovati samo kao PNDM. Nasljeđuje se X vezano recesivno. Liječi se inzulinom. (18)

Mutacije u PTF1A genu uzrokuju autosomno recesivni sindrom koji uključuje pojavu PNDM, uzrokovanog hipoplazijom gušterače i cerebelarnu hipoplaziju. Mutacije gena GLIS3 uzrokuju sindrom obilježen PNDM, hipotireoidizmom, kongenitalnim glaukomom, cistama bubrega i fibrozom jetre. NEUROD1 je rijedak uzrok MODY-ja i sindromskog PNDM. Povezan je sa teškom cerebelarnom hipoplazijom, perceptivnom gluhoćom, oslabljenim vidom i poteškoćama u učenju. Sindromi se nasljeđuju AR nasljeđivanjem. Dijabetes u sklopu ovih sindroma liječi se inzulinom. (16,19)

## 6. SINDROMSKI OBLICI MONOGENETSKOG DIJABETESA

Osim kao MODY ili NDM, monongenetski dijabetes može se javiti i u sklopu sindroma, koji često zahvaćaju brojne organske sustave. Kod nekih od ovih sindroma, dijabetes se očituje već u ranoj životnoj dobi, kao neonatalni dijabetes, dok se u drugima očituje kasnije tijekom života. Sindromi uzrokovani mutacijom u jednom genu u kojima se dijabetes javlja kao jedna od sastavnica su brojni. Neki od najčešćih su mitohondrijski dijabetes, Wolframov sindrom, HNF1B-MODY, lipodistrofije i sindromi teške inzulinske rezistencije. U novorođenačkom razdoblju javljaju se IPEX sindrom, Wolcott–Rallisonov sindrom te sindromi povezani s mutacijama u genima PTF1A, GLIS3, NEUROD1 i HNF1B. U liječenju sindromskih tipova

dijabetesa, potreban je multidisciplinarni pristup, pošto sindromi često zahvaćaju razne organske sustave i utječu na brojne segmente života pacijenata. (19,21,22)

## 6.1. MITOHONDRIJSKI DIJABETES

Mitohondrijski dijabetes je naziv za vrstu šećerne bolesti koja nastaju zbog mutacija gena u mitohondrijskoj DNA (mtDNA), a može se očitovati samo kao dijabetes ili u obliku sindroma. Ove se bolesti nasljeđuju po majci, ali mutacije mogu nastati i *de novo*. Najčešća mutacija mtDNA koja uzrokuje dijabetes je točkasta mutacija m.3243A>G, gdje dolazi do supstitucije nukleotida. Javlja se u 1-3% slučajeva oboljelih od dijabetesa i time je najčešći uzrok sindromskih tipova dijabetesa. Ova mutacija uzrokuje poremećaj procesa oksidativne fosforilacije u mitohondrijima, kojim se u normalnim mitohondrijima stvara ATP. Poremećaj ovog procesa uzrokuje smanjeno stvaranje energije u stanicama te su ovim poremećajem najviše zahvaćeni organi koji troše puno energije. U gušterači, manjak ATP-a remeti normalno stvaranje i izlučivanje inzulina, zbog čega dolazi do inzulinopenije. Pacijenti koji imaju ovu mutaciju, najčešće razvijaju dijabetes oko 35-40 godina života, a do 70. godine 100% pacijenata razvije dijabetes. Inzulinopenija je progresivna i pogoršava se tijekom života te je s vremenom potrebna inzulinska terapija. Najčešći sindrom koji uzrokuje ova mutacija, a povezan je s dijabetesom naziva se sindrom dijabetesa i gluhoće nasljeđen po majci (MIDD). MIDD osim dijabetesa uključuje i bilateralnu naglušost perceptivnog tipa, koja se obično javlja prije nastupa dijabetesa te se pogoršava tijekom života. Ostale značajke ovog sindroma koje se javljaju rjeđe su makularna distrofija, nefropatija i neurološki simptomi. Pacijenti se liječe derivatima sulfonilureje, a s vremenom trebaju i inzulinsku terapiju. Metformin je kontraindiciran zbog povećanog rizika od nastanka laktacidoze. Osim MIDD, ova mutacija u mtDNA uzrokuje i brojne druge sindrome u kojima dijabetes može i ne mora biti prisutan. (3,22)

## 6.2. WOLFRAMOV SINDROM

Wolframov sindrom je bolest koja nastaje zbog mutacije u genu WFS1 ili CISD2. Prema zahvaćenom genu i kliničkim obilježjima razlikuju se dvije vrste ovog sindroma: Wolframov sindrom 1 (WS1) i Wolframov sindrom 2 (WS2). WS1 nastaje zbog mutacije u genu WFS1, koji kodira protein wolframin. Wolframin se nalazi u ER gdje regulira funkciju kalcijevih kanala. Mutacije se nasljeđuju autosomno recesivno. Klinički, obilježen je pojavom dijabetesa insipidusa, dijabetesa melitusa, atrofije vidnog živca i gluhoće. Osnovni dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze su atrofija očnog živca i juvenilni dijabetes melitus, bez prisutnosti antitijela na beta stanice gušterače i ovisan o inzulinu. Često je prvi pokazatelj ovog sindroma dijabetes koji se javlja u prosječnoj dobi od 6 godina. Gluhoća se može javiti odmah pri rođenju, no može se manifestirati i kao naglušost koja napreduje do gluhoće kasnije u životu. WS2 nastaje zbog mutacije u genu CISD2, koji kodira proteine važne u regulaciji razine kalcija unutar stanice i važan je za funkciju mitohondrija. Mutacije se također nasljeđuju autosomno recesivno. Kliničke značajke slične su onima kod WS1, s time da u WS2 nema dijabetesa insipidusa, a prisutna je ulkusna bolest, neuropatija i poremećena agregacija trombocita. U liječenju dijabetesa u sklopu ovog sindroma koristi se inzulin. (21,22)

## 6.3. NASLJEDNE LIPODISTROFIJE

Nasljedne lipodistrofije su rijetki monogenetski sindromi koji su obilježeni generaliziranim ili parcijalnim nedostatkom masnog tkiva. Nedostatak adipocita onemogućava skladištenje viška hranjivih tvari u masnome tkivu, zbog čega su razine lipida u krvi povišene te u organizmu nastaju ektopične nakupine masti. Također dolazi do nedostatka ili manjka važnih adipokina, osobito leptina, kojeg izlučuje masno tkivo. Leptin je odgovoran za regulaciju apetita i ima važnu ulogu u metabolizmu masti i glukoze. Oba mehanizma imaju značajnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije kod pacijenata s lipodistrofijom te je patofiziologija dijabetesa slična kao kod osoba s dijabetesom tipa 2, a uključuje inzulinsku rezistenciju i s vremenom, smanjenje



funkcije beta stanica i lučenja inzulina. Ove se bolesti mogu klasificirati u dvije skupine: kongenitalna generalizirana lipodistrofija (CGL) i obiteljska parcijalna lipodistrofija (FPLD). CGL je autosomno recesivna bolest koja najčešće nastaje zbog mutacija u AGPAT2 genu i BSCL2 genu. Pacijenti koji boluju od CGL imaju generalizirani nedostatak masnog tkiva. Dijabetes se u najvećem broju slučajeva javlja u doba puberteta, a posljedica je teškog oblika inzulinske rezistencije koja je prisutna od rođenja. Ostale značajke CGL uključuju nealkoholnu masnu bolest jetre, česti nastup epizoda akutnog pankreatitisa, akromegaliju, povećan apetit zbog manjka leptina, a ponekad se može javiti i hipertrofična kardiomiopatija i intelektualne poteškoće. FPLD je najčešće uzrokovan patogenim varijantama sekvence LMNA gena, koji kodira protein lamin i PPARG gena, koji kodira PPAR $\gamma$  protein. Ovaj oblik lipodistrofija nasljeđuje se autosomno dominantno. Osobe koje boluju od FPLD imaju nedostatak masnog tkiva na ekstremitetima, a rjeđe i na području trupa. Dijabetes se javlja najčešće nakon 20. godine života. Žene imaju izraženiju kliničku sliku od muškaraca te se u jednoj trećini pacijentica uz dijabetes javljaju i poremećaji menstrualnog ciklusa, oligomenoreja i hirsutizam. Kod nekih pacijenata može se javiti i kardiomiopatija. Svi pacijenti s lipodistrofijama, zbog dislipidemije, imaju povišen kardiovaskularni rizik. U liječenju lipodistrofija važno je uvesti prehranu sa smanjenim udjelom masti, farmakoterapiju za dislipidemiju, a kod generaliziranih oblika može se uvesti i metreleptin kao supstitucijska terapija. Liječenju dijabetesa treba se pristupiti individualno. Dok neki pacijenti pokazuju dobar terapijski odgovor na liječenje oralnim antidijabeticima kao što su metformin, derivati sulfonilureje ili tiazolidindioni, nekima je potrebna i terapija visokim dozama inzulina. (4,21,23)

#### 6.4. SINDROMI INZULINSKE REZISTENCIJE UZROKOVANI POREMEĆAJIMA

##### INZULINSKOG RECEPTORA

Genski poremećaji gena za inzulinski receptor (INSR) uzrokuju nekoliko vrsta sindroma inzulinske rezistencije. INSR gen odgovoran je za kodiranje proteina koji čine inzulinski

receptor te mutacije tog gena onemogućavaju pravilno funkcioniranje tog receptora i ulazak glukoze u stanice. Najčešći tip je sindrom inzulinske rezistencije tipa A, koji ima oblike koji se nasljeđuju autosomno dominantno i autosomno recesivno. Obilježen je relativno blagim stupnjem inzulinske rezistencije koja je praćena hiperinzulinemijom, *acanthosis nigricans* te hiperandrogenizmom. Rabson-Mendenhall sindrom je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno. Tijekom djetinjstva manifestira se hipoglikemijama nakon gladovanja, a kasnije nastaje dijabetes praćen ketoacidozom. Donohue sindrom je najrjeđi i najteži oblik sindroma inzulinske rezistencije. To je autosomno recesivni sindrom u kojem pacijenti imaju tešku hiperinzulinemiju i hipoglikemiju te zastoj rasta. Visoka je smrtnost već u dojenačkoj dobi. Oba su sindroma obilježena postprandijalnom hiperglikemijom i hipoglikemijom natašte te visokim stupnjem inzulinske rezistencije. Potrebno je liječenje oralnim antidijabeticima i visokim dozama inzulina. (3,21,22)

## 7. DIJAGNOSTIKA MONOGENETSKIH TIPOVA DIJABETESA I GENETIČKO TESTIRANJE

Prema American Diabetes Association (ADA) dijagnoza dijabetesa postavlja se kad je zadovoljen jedan od četiri kriterija: HbA1c viši od 6.5%, vrijednost glukoze u krvi natašte viša od 7 mmol/l, vrijednost glukoze u krvi viša od 11.1 mmol/l nakon 2 sata tijekom izvođenja OGTT sa 75 g glukoze ili nasumično izmjerena vrijednost glukoze u krvi viša od 11 mmol/l kod pacijenata sa simptomima hiperglikemije. (2)

Nakon što se ustanovi da pacijent boluje od šećerne bolesti, važno je odrediti o kojem se tipu dijabetesa radi kako bi se započelo adekvatno liječenje. Zato je, uz mjerenje glukoze u krvi, OGTT-a i HbA1c, potrebno napraviti i ostale laboratorijske nalaze: antitijela GAD (antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline), ZnT8 (antitijela na cink transporter 8) i IA-2 (antitijela na tirozin fosfatazu) te antitijela na inzulin (IAA), koncentraciju C-peptida, ketone i lipide. Također je korisno odrediti indeks tjelesne mase (ITM). (2,7)

Najčešće se kod djece i mlađih osoba radi o dijabetesu tipa 1, dok se kod starijih radi o dijabetesu tipa 2. Dijabetes tip 1 javlja se u djetinjstvu i mlađoj životnoj dobi, isto kao i većina monogenetskih tipova dijabetesa. Za razliku od monogenetskih tipova, dijabetes tip 1 uzrokovan je autoimunom destrukcijom beta stanica gušterače te su antitijela usmjerena protiv beta stanica gušterače prisutna u krvi. Razine C-peptida su u monogenetskim tipovima dijabetesa uglavnom normalne ili snižene, dok se kod dijabetesa tipa 1 nakon 5 godina trajanja bolesti C-peptid ne može detektirati. Dijabetes tipa 1 može se prvi puta prezentirati dijabetičkom ketoacidozom (DKA). Dijabetes tipa 2 javlja se u starijoj životnoj dobi te je povezan sa inzulinskom rezistencijom i progresivnim gubitkom funkcije beta stanica. Pretilost i znakovi inzulinske rezistencije (kao što je *acanthosis nigricans*) često su prisutni u dijabetesu tipa 2, dok su kod monogenetskih tipova dijabetesa rjeđi. (24)

Iako se na temelju kliničkih obilježja i laboratorijskih nalaza može postaviti sumnja na postojanje monogenetskih tipova dijabetesa, za definitivnu potvrdu dijagnoze i otkrivanje točnog gena čija je mutacija uzrok dijabetesa, potrebno je provesti genetsko testiranje. Dijagnostičko genetičko testiranje služi za potvrdu dijagnoze kod simptomatskih pacijenta. Prediktivno genetičko testiranje i određivanje statusa nositelja može se provesti kod asimptomatskih članova obitelji, nakon genetskog testiranja i postavljanja dijagnoze kod samog pacijenta. U nekim slučajevima potrebno je učiniti i prenatalno genetičko testiranje, na primjer kod GCK-MODY, jer kod nekih tipova monogenetskog dijabetesa, postojanje mutacije kod djeteta ima velik značaj u liječenju majke tijekom trudnoće, ali i djeteta nakon poroda. Genetsko savjetovanje važna je sastavnica u procesu otkrivanja genetskih poremećaja te se provodi sa pacijentom i članovima obitelji prije i nakon genetskog testiranja. (25,26)

### 7.1. IZBOR PACIJENATA ZA GENETSKO TESTIRANJE

Izbor pacijenata za genetsko testiranje provodi se na temelju nekoliko kriterija: dobi u kojoj se javlja dijabetes, obiteljske anamneze, odsustva značajki koje su karakteristične za dijabetes tipa

1 i dijabetes tipa 2, prisutnosti kliničkih obilježja sindroma povezanih s dijabetesom i biokemijskih parametara. (27)

#### 7.1.1. Dob u kojoj se javlja dijabetes

Genetsko testiranje trebalo bi provesti kod svih pacijenata kojima je dijabetes otkriven u dobi mlađoj od 6 mjeseci, pošto se najvjerojatnije radi o monogenetskom NDM. Kod djece u dobi od 6-12 mjeseci, monogenetski uzroci dijabetesa su rjeđi te se u većini slučajeva radi o dijabetesu tipa 1. Genetsko testiranje preporučeno je provesti u slučaju negativnih antitijela na beta stanice gušterače. MODY se najčešće javlja prije 30 godine života, te je genetsko testiranje potrebno kod ovih pacijenata ukoliko imaju dodatne značajke koje upućuju na postojanje monogenetskih tipova dijabetesa. (21,27,28)

#### 7.1.2. Pozitivna obiteljska anamneza

Osim ako se ne radi o *de novo* mutacijama, pojava dijabetesa u nekoliko uzastopnih generacija u obitelji može upućivati na postojanje monogenetskih oblika dijabetesa. Ovo je osobito značajno ako su i drugi članovi obitelji s dijabetesom imali nastup bolesti u ranoj životnoj dobi, s atipičnim kliničkim značajkama dijabetesa tipa 1 ili dijabetesa tipa 2. Važno je napomenuti da u većini slučajeva pozitivnu obiteljsku anamnezu imaju i pacijenti s dijabetesom koji se nasljeđuje poligeniski (dijabetes tip 1 i dijabetes tip 2). (21,27)

#### 7.1.3. Izostanak pretilosti i inzulinske rezistencije

Inzulinska rezistencija i pretilost tipične su značajke dijabetesa tipa 2, dok kod monogenetskih tipova dijabetesa uobičajeno nisu prisutne. Unatoč tome, prisutnost pretilosti ne isključuje mogućnost postojanja monogenetskog tipa dijabetesa jer ona ima istu prevalenciju među ovim pacijentima kao i općenito u populaciji. Također, inzulinska rezistencija se može javiti kao uzrok dijabetesa u sklopu nekih monogenetskih sindroma. (27,28)

#### 7.1.4. Značajke koje upućuju na postojanje sindromskih tipova dijabetesa

Kod pacijenata koji imaju dijabetes, potrebno je obratiti pažnju na eventualno postojanje obilježja nekih od sindroma povezanih s dijabetesom. Ta obilježja najčešće uključuju poremećaje psihomotornog razvoja, gluhoću, oslabljen vid, adenome jetre, ciste bubrega ili drugih organa, urogenitalne abnormalnosti te poremećaje elektrolita, ali i brojne druge. Ovi simptomi i znakovi mogu prethoditi pojavi dijabetesa, ali se dijabetes može javiti i kao prvi pokazatelj ovih sindroma. Dijabetes se može javiti kao NDM ili kasnije tijekom života. Neovisno o tome kad se javi dijabetes, pri sumnji na postojanje jednog od monogenetskih sindroma povezanih s dijabetesom potrebno je učiniti genetsko testiranje. (3,28)

#### 7.1.5. Biokemijski parametri

Biokemijski parametri mogu biti važan čimbenik u razlikovanju monogenetskih tipova dijabetesa od ostalih tipova dijabetesa te pobuditi sumnju na postojanje ove vrste šećerne bolesti. Jedan od ovih parametara su autoantitijela na proteine beta stanica gušterače, koja su tipično povišena u dijabetesu tipa 1, dok su u monogenetskim tipovima dijabetesa negativna. Razina C-peptida je pokazatelj funkcije beta stanica i direktno je povezana s količinom stvorenog inzulina u beta stanicama gušterače. Ona može pomoći u razlikovanju dijabetesa tipa 1 i MODY-ja kod djece i adolescenata. Kod MODY-ja razine C-peptida natašte više su od 0.62 ng/ml. Također se mogu koristiti neki biomarkeri specifični za određeni tip monogenetskog dijabetesa, kao što je hsCRP, koji je tipično manje koncentracije od normalne kod mutacija HNF1A, koje uzrokuju MODY3. (21,27)

## 7.2. METODE GENETSKOG TESTIRANJA

Nakon odabira pacijenata za genetsko testiranje, potrebno je odabrati metodu kojom će se adekvatno otkriti mutacija gena koji uzrokuje monogenetski tip dijabetesa. Zahvaljujući razvoju novih metoda analiziranja DNA, danas je genetsko testiranje dostupnije i jeftinije nego u

prošlosti. Najčešće korištena metoda analize DNA je sekvenciranje sljedeće generacije (NGS), kojom se istovremeno analizira više regija gena za koje se sumnja da su odgovorni za nastanak dijabetesa. Dvije metode koje se koriste u genetičkom testiranju monogenetskog dijabetesa su ciljano gensko testiranje koje podrazumijeva genske panele te sekvenciranje cijelog egzoma. (27)

#### 7.2.1. Genski paneli

Donedavno se za ciljano otkrivanje mutacija u genima odgovornima za nastanak monogenetskih tipova dijabetesa koristilo sekvenciranje po Sangeru. Sekvenciranjem po Sangeru analizira se jedan po jedan gen, počevši od onog koji je najvjerojatniji uzrok bolesti kod određenog pacijenta te je taj proces ponekad dugotrajan i skup. Danas se za ciljano otkrivanje gena koji uzrokuju monogenetski dijabetes najčešće koriste genski paneli. Genski paneli su testovi kojima se analizira skupina gena koja je najčešće odgovorna za nastanak određene bolesti. Sadrže gene koji su najčešće odgovorni za nastanak MODY-ja, NDM i sindromskih oblika dijabetesa, a koji će geni biti uključeni u panel razlikuje se ovisno o laboratoriju. Prednost genskih panela u odnosu na sekvenciranje cijelog egzoma je manja cijena i manja količina podataka. Nedostatak genskih panela je što neki paneli ne sadrže gene koji se javljaju kao rijetki uzroci dijabetesa. Kod pacijenata kod kojih postoji izražena sumnja na postojanje monogenetskog oblika dijabetesa, a genskim panelom se nije otkrio uzrok potrebno je sveobuhvatnije testiranje – sekvenciranje egzoma ili cijelog genoma ili upotreba drugih metoda analize DNA. (14,21,27)

#### 7.2.2. Sekvenciranje cijelog egzoma

Sekvenciranje cijelog egzoma je metoda kojom se analizira cjelokupni egzom DNA, koji uključuje sve dijelove genoma koji se prevode u proteine. Ova metoda koristi se kao nadopuna analizi pojedinačnih gena, kada ona nije pokazala postojanje mutacije, a izražena je sumnja na

monogenetski tip dijabetesa. Prednost ove metode je analiza i onih gena koji nisu česti uzroci monogenetskog dijabetesa te mogućnost otkrivanja novih gena i varijanti sekvenca koje bi mogle biti povezane s dijabetesom. Nedostatak ove metode je veća količina podataka i viša cijena. Također, u procesu analize dijelova DNA, osim traženih mutacija koje bi bile uzrok dijabetesa, mogu se slučajno otkriti i druge varijante sekvence koje nose klinički značaj te mogu kod pacijenta predstavljati rizik za nastanak bolesti kasnije u životu ili se mogu prenijeti na potomke. (14,27)

### 7.2.3. Ostale metode

Ograničenje obje navedene metode je da ne mogu otkriti varijacije broja kopija (engl. *copy-number variations*) - na primjer delecije jednog ili nekoliko egzona (koje su česte u HNF1B genu). Također ne mogu otkriti mutacije u mtDNA kada je količina mitohondrija s mtDNA koje imaju mutaciju niska. Zato se MLPA (od engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) i sekvenciranje mtDNA po Sangeru često koriste kada postoji sumnja na postojanje monogenetskih tipova dijabetesa, a genskim panelima ili sekvenciranjem egzoma nije otkriven uzrok. MS-MLPA (od engl. *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*) se također koristi za otkrivanje poremećaja metilacije, što je značajno za detektiranje najčešćeg uzroka prolaznog NDM, prekomjerne ekspresije gena na lokusu 6q24. Ponekad se koristi i sekvenciranje cijelog genoma, kako bi se otkrile varijante sekvence u nekodirajućim regijama DNA. (25,27,29)

### 7.2.4. Interpretacija rezultata genetskog testiranja

Nakon provedenog genetskog testiranja, ukoliko je pronađena mutacija u određenom genu, važno je razlikovati mutacije koje uzrokuju bolest od normalnih varijacija u populaciji koje nemaju kliničkog značaja. Razlikuje se pet klasa varijanti sekvence prema kliničkom značaju: patogena, vjerojatno patogena, varijanta nejasnog značaja, vjerojatno benigna i benigna

varijanta sekvence. Ukoliko su pronađene patogene ili vjerojatno patogene varijante sekvence, dijagnoza određene bolesti je potvrđena. Zato je za svaku pronađenu varijantu sekvence važno u bazama podataka provjeriti kojeg je kliničkog značaja. (28,29)

### 7.3. GENETSKO TESTIRANJE ČLANOVA OBITELJI

Testiranju članova obitelji trebalo bi prethoditi genetsko savjetovanje. Kod članova obitelji pacijenta kod kojeg je otkrivena mutacija, genetsko testiranje može biti dijagnostičko, prediktivno te određivanje statusa nositelja. Dijagnostičko testiranje provodi se kod članova obitelji koji imaju dijabetes, no možda je pogrešno dijagnosticiran kao dijabetes tipa 1 ili dijabetes tipa 2. Genetsko testiranje kod njih može imati velik značaj u terapiji i prognozi bolesti. Prediktivno testiranje je ono koje se provodi kod osoba koje nemaju simptome bolesti. Određivanje statusa nositelja važno je kod obitelji u kojima se javljaju AR oblici monogenetskih tipova dijabetesa, pošto osobe koje su nositelji mutacije ne moraju imati simptome, no mogu mutaciju prenijeti na potomke. Kod autosomno dominantnog nasljeđivanja, postoji 50% šanse da braća i sestre pacijenta imaju istu mutaciju kao i pacijent, osim ako se ne radi o *de novo* mutaciji, kada je ta šansa 1%. Djeca pacijenata koji imaju oblik dijabetesa koji se nasljeđuje AD također imaju 50% šanse da naslijede tu mutaciju. Važno je napomenuti da, iako se mutacija nasljeđuje u 50% slučajeva, zbog nepotpune penetrantnosti i nepostojanja korelacije genotipa i fenotipa kod određenih tipova monogenetskog dijabetesa, bolest se može prezentirati drugačijom kliničkom slikom ili se ne mora uopće pojaviti u nekim slučajevima. U slučaju AR oblika monogenetskog dijabetesa, ukoliko su oba roditelja nositelji mutacije, djeca imaju 25% šanse da će oboljeti od dijabetesa. Kod mitohondrijskog nasljeđivanja, dijete će naslijediti mutaciju samo ako je ima i majka, pošto se mtDNA nasljeđuje samo po majci. (25,26)



## 8. RASPRAVA

Monogenetski tipovi dijabetesa heterogena su skupina šećerne bolesti čiji su uzroci mutacije gena odgovornih za sintezu, lučenje i djelovanje inzulina. Iako čine tek mali postotak ukupnog broja oboljelih od dijabetesa, dijagnosticiranje ovih bolesti ima velik značaj za pacijente koji od njih boluju, ali i za njihove obitelji. Identifikacija gena čija mutacija uzrokuje dijabetes određuje način liječenja i vjerojatnost nastanka pojedinih komplikacija šećerne bolesti te poremećaja drugih organskih sustava kod dijabetesa u sklopu sindroma. Kod većine ovih bolesti nasljeđivanje je autosomno dominantno, iako se mogu naslijediti i autosomno recesivno, X-vezano ili po majci, ali se bolest može javiti i kao rezultat *de novo* mutacija. Zato je dijagnoza monogenetskog tipa dijabetesa važna i za članove obitelji pacijenta, koji mogu imati istu mutaciju. Saznanje da pacijenti boluju od nasljedne monogenske bolesti također može biti značajan faktor u planiranju obitelji, jer istu bolest mogu naslijediti njihovi potomci.

Tri vrste monogenetskog dijabetesa su MODY, neonatalni dijabetes melitus i sindromski oblici dijabetesa. MODY je najčešći oblik monogenetskog dijabetesa te se javlja prije 35. godine života. Neonatalni dijabetes melitus vrsta je šećerne bolesti koja se javlja kod djece mlađe od 6 mjeseci, a najčešće je monogenske etiologije. Sindromski oblici su, osim dijabetesom, praćeni simptomima i znakovima drugih organskih sustava, primjerice gluhoćom, neurološkim i bubrežnim bolestima. Iako ove vrste monogenetskog dijabetesa imaju neka zajednička obilježja, unutar svake postoji i velika raznolikost etiologije, patofiziologije, kliničke slike i liječenja. Mutacije u različitim genima različitim mehanizmima uzrokuju nastanak dijabetesa i sindroma povezanih s dijabetesom. Te je mehanizme potrebno poznavati jer o njima ovisi klinička slika i metoda liječenja.

Značajan izazov u dijagnostici monogenetskih tipova dijabetesa predstavlja prepoznavanje pacijenata kod kojih postoji sumnja na ovu vrstu šećerne bolesti i kod kojih se treba provesti genetsko testiranje. Nakon što se utvrdi da pacijent zadovoljava dijagnostičke kriterije za

postavljanje dijagnoze dijabetesa, potrebno je odrediti o kojem se tipu radi, kako bi se započelo adekvatno liječenje. Dijabetes tipa 1 je najčešći tip kod djece i adolescenata, dok se kod starijih osoba najčešće javlja dijabetes tipa 2. Važno je poznavati značajke kojima se monogenetski dijabetes razlikuje od ova dva najčešća tipa dijabetesa. Prema tim značajkama i drugim obilježjima mogu se iz skupine pacijenata koji boluju od dijabetesa izdvojiti osobe kod kojih postoji mogućnost monogenetskog uzroka bolesti. Genetsko testiranje treba se provesti kod svakog pacijenta kod kojeg se postavi sumnja na postojanje monogenetskog tipa dijabetesa. Njime se točno određuje genski poremećaj koji uzrokuje bolest. Kriteriji za izbor pacijenata kod kojih se treba provesti genetsko testiranje uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu, ranu dob nastupa dijabetesa, nepostojanje tipičnih kliničkih obilježja dijabetesa tipa 1 i 2, prisutnost značajki koje upućuju na sindromske oblike te određene biokemijske parametre. Kod pacijenata kod kojih se utvrdi potreba za genetskim testiranjem važan je odabir adekvatne metode testiranja i interpretacija rezultata. Nakon dijagnoze bolesti kod pacijenta, može se provesti genetsko testiranje članova obitelji.

U liječenju monogenetskih tipova dijabetesa od farmakoterapije se najčešće koristi inzulin i derivati sulfonilureje, ali se mogu koristiti i drugi lijekovi. Liječenje se provodi ovisno o tome koji je gen zahvaćen mutacijom te o kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima. U sindromskim tipovima dijabetesa u liječenje se trebaju uključiti i specijalisti drugih područja medicine, kako bi se takvim pacijentima osigurala najbolja moguća skrb.

## 9. ZAKLJUČCI

Monogenetski tipovi dijabetesa čine mali postotak u ukupnom broju oboljelih od šećerne bolesti, no njihovo prepoznavanje i izdvajanje iz skupine pacijenata koji imaju češće tipove dijabetesa ima veliki značaj za te pacijente i njihove obitelji.

Uzrokovani su mutacijama u više od 20 različitih gena, te čine vrlo raznoliku skupinu bolesti. Zahvaćeni geni uzrokuju dijabetes različitim mehanizmima te iako imaju neke zajedničke značajke, monogenetski tipovi dijabetesa međusobno se razlikuju u kliničkim obilježjima i liječenju.

Izazov u dijagnostici predstavlja prepoznavanje pacijenata kojima je potrebno genetsko testiranje. Zato je važno poznavati značajke koje monogenetske tipove dijabetesa razlikuju od ostalih vrsta dijabetesa te na vrijeme postaviti sumnju na postojanje ovih tipova šećerne bolesti i provesti genetsko testiranje.

Genetsko testiranje najvažniji je korak u dijagnostici monogenetskih tipova dijabetesa. Ono omogućuje identifikaciju uzročnog gena i prema tome adekvatno liječenje, prevenciju komplikacija neregulirane šećerne bolesti i savjetovanje članova obitelji o genetskom testiranju.

Način liječenja pacijenata koji boluju od monogenetskih tipova dijabetesa ovisi o tome koji je gen zahvaćen mutacijom. Problem u liječenju predstavlja pogrešno dijagnosticiranje monogenetskog dijabetesa kao dijabetesa tipa 1 ili dijabetesa tipa 2 zbog čega se primjenjuju neadekvatne metode liječenja. Stoga su prepoznavanje pacijenata koji imaju značajke monogenetskih tipova dijabetesa te provođenje genetskog testiranja ključni koraci u određivanju načina liječenja kod ovih pacijenata.

## 10. SAŽETAK

Monogenetski tipovi dijabetesa uzrokovani su mutacijom u jednom genu. Ovi su tipovi dijabetesa rijetki te obuhvaćaju tek 2-3% od ukupnog broja oboljelih od šećerne bolesti. Postoji nekoliko podtipova monogenetskog dijabetesa, a oni uključuju dijabetes zrele dobi kod mladih (MODY), neonatalni dijabetes melitus (NDM) te sindromske oblike dijabetesa. MODY je najčešći od ovih podtipova te se javlja kod adolescenata i u mlađoj odrasloj dobi. Razlikuje se 14 podtipova MODY-ja, a najčešći su HNF1A-MODY, GCK-MODY, HNF4A-MODY i HNF1B-MODY. Neonatalni dijabetes melitus je vrsta dijabetesa koja se javlja kod djece mlađe od 6 mjeseci, a etiologija bolesti je najčešće mutacija u ABCC8 i KCNJ11 genima. Monogenetski dijabetes može se javiti i u sklopu sindroma, od kojih su najčešći mitohondrijski dijabetes, Wolframov sindrom, HNF1B-MODY, lipodistrofije i sindromi teške inzulinske rezistencije. Nakon što se postavi dijagnoza šećerne bolesti, važno je odrediti o kojem se tipu dijabetesa radi kako bi se započelo adekvatno liječenje. Monogenetski dijabetes dijagnosticira se na temelju kliničkih obilježja, laboratorijskih nalaza i najvažnije, genetskog testiranja. Izbor pacijenata za genetsko testiranje provodi se na temelju nekoliko kriterija: dobi u kojoj se javlja dijabetes, obiteljske anamneze, odsutnosti značajki koje su karakteristične za dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2, prisutnosti kliničkih obilježja sindroma povezanih s dijabetesom i biokemijskih parametara. Nakon postavljanja dijagnoze kod pacijenata, testirati se mogu i članovi njihovih obitelji. Liječenje je ovisno o zahvaćenom genu, a provodi se nefarmakološkim mjerama i lijekovima – najčešće inzulinom i derivatima sulfonilureje.

Ključne riječi: monogenetski dijabetes, MODY, neonatalni dijabetes melitus, genetsko testiranje

## 11. SUMMARY

Monogenic types of diabetes are caused by a mutation in a single gene. These types of diabetes are rare and comprise only 2-3% of total diabetes cases. There are several subtypes of monogenic diabetes, including maturity-onset diabetes of the young (MODY), neonatal diabetes mellitus (NDM), and syndromic forms of diabetes. MODY is the most common of these subtypes and it occurs in adolescents and young adults. There are 14 subtypes of MODY, the most common of which are HNF1A-MODY, GCK-MODY, HNF4A-MODY and HNF1B-MODY. Neonatal diabetes mellitus is a type of diabetes that is diagnosed in children under 6 months of age, and the etiology of the disease is most often a mutation in the ABCC8 and KCNJ11 genes. Monogenic diabetes can also present as part of a syndrome, most common of which are mitochondrial diabetes, Wolfram syndrome, HNF1B-MODY, lipodystrophy and severe insulin resistance syndromes. After the diagnosis of diabetes is made, it is important to determine which type of diabetes the patient has and begin adequate treatment. Monogenic diabetes is diagnosed based on clinical features, laboratory findings and most importantly, genetic testing. Selection of patients that require genetic testing is based on several criteria: age of onset of diabetes, family history, absence of features characteristic of type 1 diabetes and type 2 diabetes, presence of clinical features of diabetes-related syndromes, and biochemical parameters. Once the patient's diagnosis is made, their family members can also be tested. Treatment is based on the affected gene and is carried out by non-pharmacological interventions and medications - most often insulin and sulfonylurea.

Keywords: monogenic diabetes, MODY, neonatal diabetes mellitus, genetic testing

## 12. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 21.06.2023., citirano 20.04.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
3. Salguero MV, Arosemena M, Pollin T, et al. Monogenic Forms of Diabetes. U: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, i sur. Diabetes in America. [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023. [ažurirano 20.12.2023., citirano 20.04.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597414/>
4. Sperling MA, Garg A. Monogenic Forms of Diabetes. U: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al. Diabetes in America. . [Internet]. 3. izd.. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. [citirano 20.04.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567994/>
5. Diabetes. World Health Organisation [Internet]. [citirano 22.04.2024.] Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
6. Dijabetes. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 22.04.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
7. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). Clin Diabetes Endocrinol. 2020;6(1):20

8. Pavić T, Juszczak A, Pape Medvidović E, Burrows C, Škerija M, Bennett AJ, Čuća Knežević J, Gloyn AL, Lauc G, McCarthy MI, Gornik O, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young due to HNF1A variants in Croatia. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(2):020703
9. Transient neonatal diabetes mellitus. Orphanet. [Internet]. [ažurirano 11/2014, citirano 23.04.2024.] Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/99886>
10. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1047-56
11. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(5):403-15
12. Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A : From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829565
13. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1667-85
14. Yahaya TO, Ufuoma SB. Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 2020;35(3):126
15. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(3):265-91
16. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59
17. Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, Polak M. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr*. 2020;8:540718
18. Mouler M, Lebenthal Y, de Vries L, et al. Clinical characteristics, growth patterns, and long-term diabetes complications of 24 patients with neonatal diabetes mellitus: A single center experience. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(1): 45-54

19. Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2011;2(3):158-69
20. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, Hawke E, Harrison L, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT, Shield JP, Ennis S, Mackay DJ, Temple IK. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia.* 2013;56(4):758-62
21. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest.* 2021;131(3):e142244
22. Vučinić M. Mitohondrijski i dijabetes u sindromskim bolestima. *Paediatr Croat.* 2019; 63 (1): 59-63
23. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, i sur. *Endotext.* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com,Inc; 2000. [ažurirano 24.04.2018., citirano 09.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>
24. Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-Onset Diabetes mat he Young: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2022;105(2):162-7
25. Murphy R, Colclough K, Pollin TI, et al. The use of precision diagnostics for monogenic diabetes: a systematic review and expert opinion. *Commun Med (Lond).* 2023;3(1):136
26. Pagon RA, Hanson NB, Neufeld-Kaiser W, Covington ML. Genetic testing. *West J Med.* 2001;174(5):344-7
27. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni R, et al.. Monogenic diabetes. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023;9(1):12
28. Naylor RN, Philipson LH. Diagnosis and Clinical Management of Monogenic Diabetes. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, i sur. *Endotext.* [Internet]. South



Dartmouth (MA): MDText.com,Inc.; 2000. [ažurirano 05.11.2020., citirano 13.05.2024]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563964/>

29. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest.* 2021;131(3):e142244

### 13. ŽIVOTOPIS

Ana-Marija Dolački rođena je 31.03.1999. godine u Sisku. Osnovnu školu završila je u Lekeniku, nakon čega upisuje Školu za medicinske sestre Mlinarska u Zagrebu. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje akademske godine 2018./2019. Aktivno se služi engleskim jezikom.