

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**A magyarországi fiatal felnőttkori monogénes  
diabetesek betegek genetikai és klinikai vizsgálata**

Dr. Gaál Zsolt

Témavezető: Dr. Balogh István



DEBRECENI EGYETEM  
Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

Debrecen, 2024

## **A magyarországi fiatal felnőttkori monogénes diabeteses betegek genetikai és klinikai vizsgálata**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Gaál Zsolt, a belgyógyászat, az üzemorvostan, az endocrinológia és a klinikai farmakológia szakorvosa

Készült a Debreceni Egyetem Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Balogh István, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Szatmári István, PhD  
Dr. Várkonyi Tamás, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. Csősz Éva, MTA doktora  
tagok: Dr. Harangi Mariann, MTA doktora  
Dr. Firneisz Gábor, PhD  
Dr. Szatmári István, PhD  
Dr. Várkonyi Tamás, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" épület tanterme

2024. december 17, 13.00.

## **1. BEVEZETÉS**

### **A diabetes mellitus epidemiológiája**

A diabetes mellitus olyan hyperglykaemiával járó tünetcsoport, amelyet nem megfelelő kezelés esetében a drámaian romló életminőség és a korai halálozás jellemez. A cukorbetegség járványszerűen terjed, pandémiáról lehet beszélni. Az International Diabetes Federation (IDF) legutóbbi, 2021-es kiadású 10. atlasza szerint a világon 536,6 millióra tehető a 20-79 év közötti korcsoportban a cukorbetegek száma (<https://diabetesatlas.org>), ez 10,5%-os prevalenciának felel meg. Amennyiben a jelenlegi tendenciák folytatódnak, akkor ez a szám 2045-re 783,2 millióra, a prevalencia pedig 11,3%-ra emelkedik. Az IDF adatai szerint évente 6,7 millió ember hal meg diabetes mellitus miatt. Két cukorbeteg közül jelenleg 1 nem is tud a betegségéről, nagyon magas a nem diagnosztizált esetek száma.

Az egyes földrajzi területek és országok diabetes adatai között számottevőek a különbségek, különösen a leggyakoribb diabetes típus, a 2-es típusú diabetezt (T2DM) illetően. Magyarországon diabetes regiszter hiányában nem ismerjük a cukorbetegek számát. Az IDF becslése szerint hazánkban a 20-79 év közötti korcsoportban a diabetes prevalencia 9,1% és 110.000-re tehető azon betegek száma, akik nem tudnak a diabetesükről. A hazai adatbázis-analízis eredménye szerint a felnőttkorban (>18 év) regisztrált, antidiabetikumot szedő 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők évenkénti száma 2001-2016 között 422.700 főről 743.800 főre emelkedett (a tartam-prevalencia fokozatosan nőtt 2011-ig, majd három évig tartó tetőzés után szerény csökkenésnek indult).

### **Monogén diabetesek**

A monogén diabetesek egy gén egy vagy több öröklődő mutációja következtében alakulnak ki. Két fő monogén diabetes csoportot ismerünk, a tranziens vagy permanens neonatalis diabetes mellitust (NDM) és az ún. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) csoportot. Ez utóbbi autoszomális domináns módon öröklődő monogén diabetesek heterogén csoportja. A monogén diabetes formák arányára több adat létezik, melyek szerint ezek állnak a 30 év alatti cukorbetegek 1-2%-ának háttérében, valamint a gyermekgyógyászati diabeteses populációban a monogén diabetes formák 1-6%-ban vannak jelen, míg az összes diabetes esetében a MODY aránya 2-4%-ra tehető. A monogén diabetesek döntő többségét, 80-90%-át kezdetben nem ismerik fel, igen nagy mértékben alul-, illetve félrediaosztizáltak, a helyes diagnózisig nem ritka, hogy 10 év is eltelik. Több, mint egy tucat MODY gént ismerünk. A

MODY altípusok molekuláris genetikai azonosítása a klinikai genetika számos területét érinti, nagyon fontos következményekkel jár:

- megerősíti a klinikai diagnózist,
- lehetővé teszi a személyre szabott kezelést, beleértve a diagnóziskori kezelés felfüggesztését vagy az érintett génnek megfelelő kezelési stratégia kialakítását,
- megismerhetővé válhat a pontos prognózis, valamint
- lehetővé teszi a tünetmentes vérszerinti rokonok célzott genetikai analízisével a veszélyeztetett családtagok korai, adott esetben preszimptomás diagnózisát, így a diabetes szövődményeinek késleltetését vagy elkerülését.

A MODY formákra 5 fő kritériumot jelölünk meg:

- 25. éves életkor alatti kialakulás,
- autoszomális domináns öröklődésmenet,
- az inzulinkezelés szükségességének hiánya, vagy kimutatható C-peptid,
- $\beta$ -sejt diszfunkció normális inzulin értékek mellett,
- az obesitas hiánya.

Ezek a kritériumok nem feltétlenül észlelhetők minden MODY páciensnél. Az időskori felismerés nem zárja ki a MODY lehetőségét. A családi halmozódás hiányára is igaz ez, mert ma már tudjuk, hogy előrdul *de novo* mutációs történés is, és a *de novo* mutációk esetében a MODY nincs jelen az index páciens felmenőinél és testvéreinél. A MODY páciensekre nem jellemző a 2-es típusú cukorbetegre oly jellemző elhízás, de MODY-s betegek is elhízhatnak egészségtelen életmód miatt az életkoruk előrehaladtával.

### **A leggyakoribb MODY típusok**

A legtöbb MODY típus háttérében transzkripciós faktor génekben bekövetkező heterozigóta funkcióvesztő variánsok állnak. A leggyakoribb transzkripciós faktorok, melyek MODY-t okoznak a hepatocytá nukleáris faktorok (HNF) családjába tartoznak. A MODY1, MODY3 és a MODY5 okai a *HNF4A*, *HNF1A* és *HNF1B* gének, de más transzkripciós faktor gének szerepét is leírták már. A *HNF* gének fontos szerepet játszanak a máj fejlődésében, működésében, de MODY esetében a pancreas aktivitásuk érintett elsősorban. A *HNF1A* és *HNF4A* mutációk progresszív  $\beta$ -sejt diszfunkciót okoznak, mivel alapvető szerepet töltenek be a  $\beta$ -sejtek fejlődésében. Ennek következtében hasonló klinikai képpel jelennek meg, és nem megfelelő kezelés esetében jellemzőek a késői diabeteses komplikációk. A *HNF1A* mutációk érintik a glükóz transzport proteinek és enzimek expresszióját. A kialakuló hyperglykaemia

progresszíven romló lehet, ami komplikációk kialakulásához vezethet. Ennek megfelelően a céltartományok eléréséhez szigorú kezelés szükséges. A HNF1A szerepet játszik a renális glükózreabszorpcióban is, *HNF1A* mutációt hordozókban az alacsony veseküszöb miatt renális glucosuria észlelhető, amely évekkal megelőzheti a  $\beta$ -sejtek inzulin szekréciós zavarát. A HNF1A-MODY esetében magas az életkorral összefüggő penetrancia. Ezen betegek 63%-ánál már a 25. életév előtt megjelennek a tünetek, 93,6%-ánál az 50 éves életkor előtt és csaknem minden betegnél a 75. életévre .

A HNF4A részt vesz a glükóz transzport és metabolizmus szabályozásában és több, a lipid metabolizmusban is fontos protein expressziójában egyaránt. HNF4A-MODY esetén a betegek egy részénél születés kori macrosomia figyelhető meg. Az első vonalbeli kezelés HNF1A-MODY és HNF4A-MODY esetében kis dózisú sulphonylurea (SU), mely az inzulinkezelés bevezetését késlelteti, illetve kiváltja. Nemzetközi adatok szerint a betegek 80%-a esetében elegendő a SU a kezelést követő hét év elteltével is. A betegek egy részének szüksége lehet kiegészítő inzulin kezelésre is és a MODY késői felismerése esetében lehetséges az is, hogy a SU már nem hatékony, mindazonáltal a korrekt genetikai diagnózis felállítása után ismert eredményes SU kezelésre történő átállítás hosszan tartó inzulin terápiát követően is.

A HNF1B-MODY esetében több extrapancreatikus tünettől kell számolni, a HNF1B szerepet játszik vese, máj és genitourinális gének expressziójának szabályozásában. A *HNF1B* génhibák felelősek az RCAD (renal cysts and diabetes) szindróma kialakulásáért. Mivel a HNF1B-MODY esetében a diabetes kialakulásának 24 éves életkor az átlaga, a vese abnormalitások miatt a diagnózis gyakran prediabetikus állapotban születik meg. Különlegessége még a HNF1B-MODY-nak a nagyszámú *de novo* mutáció, azaz a több generációs családi halmozódás hiánya, valamint egy nagy, 12 gént érintő deléciónak a betegek egy részében.

A glükokináz enzim a pancreas glükóz szenzorának tekinthető. Aktivitásának változásai befolyásolják a pancreas  $\beta$ -sejtjeinek glükóz szekrécióját. A *GCK* gén heterozigóta inaktíváló mutációi enyhe, születéstől kimutatható éhomi vércukorszint emelkedéssel járnak, kialakítva a GCK-MODY-t. Paradox ugyan, de meglepő módon sem a micro- sem a macrovascularis szövődmények nem jellemzők a GCK-MODY esetében. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy bár magasabb glükózszinteknél indul az inzulin szekréciója, de az inzulin kiáramlás szigorú szabályozás alatt áll, nincs jelentős posztprandiális emelkedés. Farmakológiai kezelésre ezen diabetes esetében általában nincs szükség, kivételt képezhet a terhesség és súlyos gyulladással járó betegség.

Nem meglepő, hogy a  $\beta$ -sejt glükóz-inzulin release tengelyén levő kulcsfehérjék génjeiben bekövetkező patogén eltérések MODY-t okozhatnak. Így van ez az inzulint kódoló *INS* gén, az

ATP-függő kálium csatornát kódoló két gén, a *KNCJ11* és az *ABCC8* esetében is. A terület dinamikáját jól mutatja, hogy a korábban MODY génekként elkönyvelt *BLK*, *KLF11* és *PAX4* az újabb adatok szerint nem okoznak MODY-t. Igen ritka - gyakran egy vagy néhány családot érintő - típusok a PDX1-MODY, a NEUROD1-MODY, a CEL-MODY, az APPL1-MODY és az RFX6-MODY.

### **MODY prevalencia**

A MODY becsült prevalenciája az összes diabetes eset 1-5% közötti lehet, de ez nagyban függ a vizsgált populációtól. Nem mindegy a vizsgált kohorsz életkora, hiszen a gyermekkori autoantitest-negatív esetek nagyobb része GCK-MODY, a születéstől emelkedett hyperglycaemia miatt. A *GCK* gén mutációja állhat a MODY esetek 20%-ának háttérében, a transzkripciós faktorok mutációi 67%-ban felelősek. A *GCK* és a *HNF1A* gének mutációi állnak a MODY esetek több, mint 70%-ának háttérében, míg kb. 5%-ért felelősek a *HNF4A* mutációk. A két leggyakoribb felelős gén aránya nagyban eltér a különböző országokban. Az Egyesült Királyságban a GCK-MODY 32%-ot, a HNF1A-MODY pedig 63%-ot reprezentál a MODY háttérében. A norvég MODY regiszter adatai szerint a HNF1A-MODY 53%-ban, a GCK-MODY pedig 7,5%-ban van jelen az összes MODY esetek közül. Egy lengyel vizsgálat szerint Lengyelországban a leggyakoribb MODY forma a GCK-MODY (több, mint 80%). A gestatio diabetes akár 5%-a is lehet MODY.

### **A MODY genetikai tesztelésének lehetőségei**

A klinikai genetikai tesztelés módszertana a szekvenciális Sanger módszertől indulva ma már génpanel szekvenálás. Ennek segítségével az összes, a panelben szereplő gén egyszerre vizsgálható, jelentősen rövidítve a molekuláris diagnózishoz vezető utat.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

Munkánkban a magyarországi MODY betegek vizsgálatára fókuszáltunk az alábbiak szerint:

I. A magyar MODY betegek mutáció spektrumának, fenotípusos jellemzőinek felmérése. A MODY altípusok meghatározása.

II. A klinikailag előszűrt MODY-gyanúval rendelkező kohorsz esetében a diagnosztikai szenzitivitás meghatározása.

III. A genetikailag igazolt MODY betegekben a jelenlegi kezelés elemzése.

IV. Kaszkádvizsgálatokkal a veszélyeztetett mutáció hordozó családtagok definiálása.

### 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

#### Páciensek

Vizsgálataink a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Klinikai Genetikai Tanszékére, MODY klinikai gyanújával diagnosztikai célból érkezett, 450 rokoni kapcsolatban nem álló index páciens esetében a megfelelő genetikai vizsgálatok elvégzését és az adatok feldolgozását jelentették. A klinikai adatok feldolgozását és a klinikai indikáció evaluációját Dr. Gaál Zsolt, e disszertáció szerzője végezte. Ez magában foglalta az alábbiakat:

- a speciálisan a monogénes diabetes diagnosztikájára szolgáló kérőlap kialakítását,
- a beküldött kérések genetikai analízis előtti elemzését,
- a korábbi, még Sanger szekvenálás módszerrel kivitelezett vizsgálatok esetén a genetikai analízisek sorrendjének meghatározását.

Kaszád vizsgálatokra két okból kerülhetett sor:

- ha az index páciens patogén/valószínűleg patogén klasszifikációjú genetikai eltérést hordozott: ez esetben a veszélyezett preszimptomás családtagok kiszűrése volt a cél,
- ha az index páciensben detektált eltérés klasszifikációját segítheti az adott eltérés koeszeregációja a betegséggel.

Fenti kritériumok alapján 202 családtagtól küldtek mintát a klinikus kollégák Magyarországon csaknem minden területéről.

A vizsgálatok elvégzése előtt sor került a páciensek tájékoztatására és az írásbeli tájékoztató nyilatkozat aláírására. Minden esetben kitöltésre került egy kérőlap, amely tartalmazta a beteg legfontosabb előzményi adatait, releváns klinikai és laboratóriumi paramétereit.

#### Módszerek

##### *Sanger féle szekvenálás alkalmazása*

102 beteg esetében Sanger szekvenálással kerültek kivizsgálásra a *GCK*, *HNF1A*, valamint a *HNF4A* gének. A gének kiválasztására a klinikai és laboratóriumi adatok alapján került sor. Számos esetben szekvenciális vizsgálat történt, amennyiben a korábban elemzett gén(ek)ben oki eltérést nem lehetett kimutatni. A Sanger szekvenálás kivitelezése Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kittel történt a gyártó utasításai alapján (Applied Biosystems, Foster City, CA). A minták elektroforézise ABI Prism 3100 Genetic Analyzer készüléken, míg az adatelemzés Sequencing Analysis Software (Applied Biosystems) segítségével történt.

### *Új generációs DNS szekvenálás (NGS)*

Vizsgálataink során először piroszekvenálást alkalmaztunk. A piroszekvenálás során kapott nyers adatok értékelése az Amplicon Variant Analyzer szoftver (Roche 454 Life Sciences) segítségével történt. A technológia fejlődését követve a későbbiekben Illumina alapú szekvenálásra váltottunk. A vizsgálatok két Illumina (Illumina, San Diego, CA) készüléken történtek, a kisebb kapacitású MiSeq, illetve a nagyobb áteresztőképességű NextSeq 500 nevű készüléken.

A DNS könyvtárak előkészítése több különböző DNS könyvtárkészítő kit használatával történt. Mindegyik génpanellel szemben követelmény volt, hogy lefedje a vizsgált gének kódoló régióit, valamint az exon-intron határokat. A detektált patogén eltérések konfirmálása minden esetben Sanger szekvenálással történt. Összesen 76 beteg esetében használtuk a MODY MASTR (Multiplicom, Niel, Belgium) kapható kitet, mely egy multiplex PCR elven alapuló kit. Egyidejűleg 7 különböző, a kórkép hátterében álló gént vizsgál: *ABCC8*, *GCK*, *HNFI1A*, *HNFI1B*, *HNFI4A*, *INS*, *KCNJ11*. A 76 betegből 33 beteg vizsgálata piroszekvenálással, míg 43 beteg vizsgálata Illumina szekvenálással történt. Az Illumina szekvenálással nyert adatok a NextGene értékelő szoftver segítségével történt (SoftGenetics, State College, PA). 164 beteg esetében egy saját tervezésű hibridizációs elven működő könyvtárkészítő kitet (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) használtunk a minták vizsgálatára. Az általunk tervezett génpanel 17 gént vizsgál egyidejűleg, melyek az alábbiak voltak: *PAX4*, *NEUROD1*, *HNFI4A*, *SLC16A1*, *KLF11*, *ABCC8*, *APPL1*, *KCNJ11*, *INS*, *HNFI1B*, *GLUD1*, *PDX1*, *GCK*, *BLK*, *HNFI1A*, *HADH*, *INSR*. Itt szekvenciaspecifikus próbákkal választottuk el a vizsgálni kívánt DNS szakaszokat a genom többi részétől. Az előkészített minták Illumina MiSeq és Illumina NextSeq készülékeken kerültek futtatásra. A harmadik típusú, általunk tervezett és használt génpanel a Twist (Twist Bioscience, South San Francisco, CA) által gyártott génpanel volt. Ennek is két különböző verzióját használtuk eltérő génszámmal. Az első verzió esetében 69 betegmintában 18 gént vizsgáltunk, melyek a következők voltak: *ABCC8*, *GCK*, *HNFI1A*, *HNFI1B*, *HNFI4A*, *INS*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *GLUD1*, *PDX1*, *INSR*, *KLF11*, *NEUROD1*, *APPL1*, *HADH*, *PAX4*, *BLK*, *RFX6*. A második paneltervezés során további két génnel (*CEL*, *WFSI*) kiegészítve 20 génesre növeltük a panel méretét, mellyel további 6 beteg vizsgálata történt meg.

### *MLPA vizsgálatok*

Összesen 32 páciens esetében volt szükség a nagy genetikai eltérések (deléciók, duplikációk) detektálására alkalmas MLPA (multiplex ligáció-függő próba amplifikáció) vizsgálatra, 4 beteg esetében egyetlen tesztként, míg 28 beteg esetében pedig a fent említett új generációs módszerek valamelyikével detektált kópiaszámbeli eltérések konfirmálására. A vizsgálatokhoz a SALSA MLPA Probemix P241 MODY Mix 1 és/vagy SALSA MLPA Probemix P357 MODY Mix 2 kitek kerültek felhasználásra a gyártó utasításainak megfelelően (MRC Holland, Amsterdam, Hollandia).

### *Bioinformatikai elemzés*

A filterezés során minden olyan detektált eltérés, melynek a MAF (minor allele frequency) értéke meghaladja az 1 %-ot a GnomAD populációs adatbázisban kiszűrésre került, mint nem patogén eltérés. A szűrés után fennmaradó variánsok ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) ajánlás szerinti klasszifikációját is elvégeztük, mely öt kategóriát használ: patogén (pathogenic, a patogenitás valószínűsége nagyobb, mint 99%), valószínűleg patogén (likely pathogenic, a patogenitás valószínűsége nagyobb, mint 90%), bizonytalan klinikai jelentőségű, valószínűleg benignus (a variáns jóindulatú voltának valószínűsége nagyobb, mint 90%), benignus (a variáns jóindulatú voltának valószínűsége nagyobb, mint 99%).

## 4. EREDMÉNYEK

### **Kóroki variánsok kimutatása a 450 betegben**

A 450 vizsgált index páciens közül 132 páciensnél igazolódott patogén, vagy valószínűleg patogén MODY-t okozó mutáció, összesen 89 mutáció került detektálásra, ami 29,3%-os diagnosztikai szenzitivitást jelent. A családtagok célzott kaszkád vizsgálatai során további 95 pozitív eset került leírásra.

A *GCK* és a *HNF1A* géneket érintő mutációk az össz variáns szám 92,1%-át adták. A mutációk 73%-a (65/89) a *GCK* gént érintette, ez az adat a *HNF1A* esetében 19,1%-nak adódott. A mutáció-pozitív betegek és családtagjaik szempontjából elvégzett analízis szerint 132 beteg esetében sikerült genetikailag igazolni a MODY-t. A kaszkád vizsgálatok további 95 esetre derítettek fényt - benne 22 preszimptomás diagnózissal -, azaz összesen 227 páciens esetében igazolódott genetikai módszerekkel a MODY. Összesen öt más MODY génben sikerült oki genetikai tényezőt találnunk, ezek az *ABCC8*, a *HNF1B*, a *HNF4A*, az *INS* és a *KCNJ11* voltak, ezek a gének voltak felelősek a variánsok 7,9%-áért, az index betegek 8,3%-áért, míg a kombinált beteg + családtag kohorsz 7%-áért.

### **Kóroki genetikai eltérések a *HNF1A* génben**

A *HNF1A* génben összesen 17 kóroki eltérést (patogén, valószínűleg patogén klasszifikációjú) mutattunk ki, legtöbbjük misszensz mutáció volt. Két új, a szakirodalomban korábban nem leírt variánst, a c.2T>G-t (p.Met1Arg) és a c.346G>C-t (p.Ala116Pro) azonosítottunk. A kóroki eltérések közül 12 aminosav cserét okoz, 3 olvasási keret eltolódást (2 deléció, egy inzerció), egy korai terminációt. Egy esetben a predikciók alapján a következmény lehet egyaránt korai termináció vagy splicing defektus. Két gyakoribb eltérést mutattunk ki (p.Arg171\* és p.Gln176\*), összesen nyolc családban, hat másik variáns volt detektálható egynél több esetben. A detektált kóroki variánsok génen belüli dúsulást mutattak, nagyrészt az 1-6 exonokban voltak.

### **Kóroki genetikai eltérések az *ABCC8*, *HNF1B*, *HNF4A*, *INS* és *KCNJ11* génben**

A minor MODY génekben 7 kóroki variánst detektáltunk, melyek közül 5 valószínűleg patogén, 2 pedig patogén besorolást kapott. Két új, korábban nem ismert eltérést írtunk le, az *ABCC8* (c.3988+1G>A) és az *INS* (c.128G>A) génben. Előbbi feltehetőleg a keletkező mRNS érését (splicing) érinti, míg az *INS*: c.128G>A mutáció aminosavcserével jár (p.Cys43Tyr).

## **Kóroki genetikai eltérések a *GCK* génben**

65 különböző patogén (18) és valószínűleg patogén (47) mutáció került azonosításra a *GCK* génben. A vártaknak megfelelően és a többi MODY-t okozó génben bekövetkező mutációkhoz hasonlóan minden mutáció heterozigóta formában volt jelen. Az azonosított *GCK* mutációk 85%-a (55/65) misszensz mutáció volt, melyek közül a predikciók alapján 4 esetben nem lehet eldönteni, hogy valóban aminosav cserével jár, vagy a mRNS érését zavarja meg (splicing). Az azonosított 65 mutáció közül 40% (28/65) korábban le nem írt mutáció volt. A kóroki mutációk 60%-a (37/65) már leírásra került az irodalomban. Meglehetősen gyakori volt a p.Gly261Arg, a p.Arg36Trp és a p.Ser340Asn variáns, mely hat, öt és öt esetben/családban volt kimutatható. Nagy genetikai eltérést nem detektáltunk. A különböző következményekkel járó mutációk aránya a le nem írt és az ismert csoportokban hasonló volt. Kimutattunk 4 kis deléciót, mely közül 2 olvasási keret eltolódást és korai terminációt okoz, 2, invariábilis -1 és +1 pozíciót érintő splicing defektust és 4 korai terminációt okozó nonszensz mutációt.

## **A klinikai adatok analízise genetikailag igazolt MODY-ban**

### *HNFI1A-MODY*

A 48 mutáció-pozitív egyénből a diagnosztizált diabetesesek száma 32, beleértve az index pácienseket és a családtagjaikat is. Átlagosan 20 éves (4-45 év) életkorban történt meg a diabetes diagnózisának felállítása, az átlagéletkor 32 év (10-79 év) volt, amikor a genetikai analízisük megtörtént, így a genetikai diagnózis késedelme átlagosan 12 évre (0-37 év) tehető. A BMI átlag 24,3 kg/m<sup>2</sup> (12,9-36,1 kg/m<sup>2</sup>) volt, 5 esetben nem állt rendelkezésre adat. 5/32 páciens volt elhízott, 22/32 nem volt elhízott, 5 esetben nem állt rendelkezésre adat. 4/32 esetben alakult ki szövődmény (2 retinopathia, egy retinopathia mellett proteinuria is, egy betegnél acanthosis nigricans). 20/32 esetben nem volt szövődmény, míg 8 esetben nem volt erre vonatkozóan adatunk. Az éhomi szérum glükóz 22/32 esetben átlag 8,6 mmol/L (4,2-20 mmol/L), a 120 perces OGTT eredménye 11/32 esetben átlag 12,5 mmol/L (8,9-15,9 mmol/L). 27/32 esetben az átlag HbA1c 7,3% és 56,2 mmol/mol (5,2-12% és 33,3-107,7 mmol/mol) volt. A MODY kalkulátor 20/32 esetben átlag 43,4%-ot mutatott (1,9-75,5%). Ebből 8 esetben jelzett 75,5%-os valószínűséget. 18 esetben több generáció is érintett volt a családvizsgálat során, míg 14 esetben nem történt családtagok vizsgálata.

Az index páciensek (23/48) esetében a diabetes 18 éves átlagéletkorban (10-36 év) került megállapításra, ők átlagosan 27 éves (10-50 év) korban kapták meg a genetikai eredményt, ami átlag 9 év (0-29 év) késedelmet jelent a genetikai diagnózis felállításában. 21/23 esetben a BMI

átlag  $23,4 \text{ kg/m}^2$  ( $12,9\text{-}36,1 \text{ kg/m}^2$ ) volt,  $2/23$  páciens volt elhízott, míg  $19/23$  nem elhízott. 2-2 esetben BMI értékről és obezitásról nem állt rendelkezésre adat. Egy esetben alakult ki retinopathia szövődmenyként, míg a másik betegnél a retinopathia mellett proteinuria is leírásra került.  $16/23$  esetben nem volt szövődmeny, míg 5 esetben adatunk nem volt erre vonatkozóan. Az éhomi szérumban glükóz  $17/23$  esetben átlag  $8,6 \text{ mmol/L}$  ( $4,2\text{-}20 \text{ mmol/L}$ ), a 120 perces OGTT eredmény  $9/23$  esetben  $13,2 \text{ mmol/L}$  ( $8,9\text{-}15,9 \text{ mmol/L}$ ).  $20/23$  esetben az átlag HbA1c  $7,1\%$  és  $54,6 \text{ mmol/mol}$  ( $5,2\text{-}10,6\%$  és  $33,3\text{-}92,4 \text{ mmol/mol}$ ) volt. A MODY kalkulátor  $16/23$  esetben átlag  $46,5\%$  ( $1,9\text{-}75,5\%$ ), ami 7 páciensnél mutatott  $75,5\%$ -ot. 9 esetben több generáció is érintett volt a családvizsgálat során, míg 14 esetben a családtagok vizsgálata nem történt meg.

A diabeteses családtagok ( $9/48$ ) tekintetében átlag 26 éves korban ( $4\text{-}45$  év) állapították meg a diabetezt, a genetikai tesztelésük átlag 47 éves korban ( $16\text{-}79$  év) történt, így a genetikai diagnózist átlag 21 év ( $2\text{-}37$  év) után kapták meg. A családtagok kétharmadánál ( $6/9$  eset) átlag BMI  $27,5 \text{ kg/m}^2$  ( $22,5\text{-}32,4 \text{ kg/m}^2$ ) volt. 3 családtag volt elhízott, akik közül kettőnél alakult ki szövődmeny (retinopathia vagy acanthosis nigricans), 4 esetben nem volt szövődmeny. 3 egyén nem volt elhízott, míg 3-3 esetben nem állt rendelkezésre adat BMI-ről, elhízásról és szövődmenyről. Az éhomi szérumban glükóz 5 családtag esetén átlag  $8,4 \text{ mmol/L}$  ( $6,0\text{-}11,3 \text{ mmol/L}$ ) volt. OGTT csak 2 családtag esetében történt ( $9,1 \text{ mmol/L}$  és  $9,8 \text{ mmol/L}$ ).  $7/9$  esetben az átlag HbA1c  $7,7\%$  és  $61,0 \text{ mmol/mol}$  ( $6,2\text{-}12\%$  és  $43,3\text{-}107,7 \text{ mmol/mol}$ ) volt. A MODY-t valószínűsítő kalkulátor 4 esetben került kitöltésre átlag  $31\%$ -kal ( $4,6\text{-}75,5\%$ ) és csak egy betegnél volt  $75,5\%$ -os.

A preszimptomás családtagok száma  $9/48$ , ahol a genetikai vizsgálat átlagosan 18 éves ( $1\text{-}37$  év) életkorban történt meg. 2 családtag esetén állt rendelkezésünkre BMI érték, ami  $17 \text{ kg/m}^2$  és  $24,5 \text{ kg/m}^2$  volt, elhízás és szövődmeny nem alakult ki náluk. 7 esetben a klinikai adatokról nem volt információnk.

7 diabeteses index páciens esetében nem állt rendelkezésre adat, hogy hány éves korban történt a diabetes diagnosztizálása. Esetükben a genetikai diagnózis felállítása átlag 24 éves ( $13\text{-}42$  év) korban történt meg. 3 betegről tudtuk meg a következő klinikai adatokat: az egyikük 35 éves korban kapta meg a genetikai eredményt, BMI értéke  $25 \text{ kg/m}^2$ , nem elhízott, retinopathia és ischaemiás szívbetege szerepelt a szövődmenyei között, az éhomi glükóz eredménye  $8,6 \text{ mmol/L}$ , OGTT során a 120 perces vércukor  $12 \text{ mmol/L}$ , a HbA1c eredmény  $13,4\%$  ( $123 \text{ mmol/mol}$ ) volt. A másik beteg, aki 15 éves korában került genetikailag tesztelésre MODY irányában, BMI értékelés alapján elhízott, az éhomi glükóz  $7,5 \text{ mmol/L}$  volt. Mindkét beteg esetén több generáció is érintett volt a diabetesben. A harmadik beteg genetikai analízise 18

éves korában történt meg, tőle csak HbA1c (8%, 63,9 mmol/mol) eredmény állt rendelkezésünkre.

### *GCK-MODY*

163 egyén esetében igazolódott GCK-MODY, közülük 115 beteget diagnosztizáltak diabétesssel a genetikai eredmény megléte előtt átlag 15 éves (1-57 év) életkorban. A genetikai vizsgálatuk (113/115) átlag 22 évesen (1-69 év) történt meg, a genetikai diagnózist így 7 éves (0-39 év) késedelemmel kapták meg (113/115). 2 beteg esetén a genetikai diagnózis pontos időpontja nem ismert, így az esetükben a genetikai diagnózis késedelemmel nem lehet számolni. 101/115 esetben az átlag BMI 20,9 kg/m<sup>2</sup> (13,4-38 kg/m<sup>2</sup>), 11/115 egyén volt elhízott és 91/115 nem elhízott személy került vizsgálatra. Összesen 10/115 esetben volt komorbiditás, 6 betegnél egy-egy, míg további 4 betegnél több került leírása. 83 esetben nem volt szövődmény. Az éhomi szérum glükóz 96/115 esetben átlag 6,7 mmol/L (4,7-10,1 mmol/L), a 120 perces OGTT eredménye 76/115 esetben 9,6 mmol/L (5,2-22,9 mmol/L). 97/115 esetben az átlag HbA1c 6,4% és 46,2 mmol/mol (4,8-8,2% és 29,0-66,1 mmol/mol) volt. A MODY diagnózisát valószínűsítő kalkulátor 80/115 esetben 63,9%-os átlagot (1,9-75,5%) mutatott, ebből 61 esetben jelzett 75,5%-os valószínűséget a MODY fennállására. 63/115 esetben több generáció is érintett volt, 33 esetben a családtagokat, 3 esetben pedig a szülőket nem vizsgáltuk, 12 esetben a testvérek voltak pozitívak, de a szülőket nem teszteltük. 2 esetben az édesanya nem bizonyult hordozónak, míg az édesapát nem vizsgáltuk és szintén 2 esetben *de novo* GCK-MODY-t írtunk le.

Az index páciensek (76/115) esetében a diabetes 12 éves átlagéletkorban (1-35 év) került megállapításra, átlagosan 18 éves (2-59 év) korban kapták meg a genetikai eredményt, ami 6,5 év (0-34 év) késedelmet jelentett a genetikai diagnózis felállításában. 70/76 esetben az átlag BMI 20,2 kg/m<sup>2</sup> (13,4-32,7 kg/m<sup>2</sup>), egy beteg normál BMI-vel került leírásra, 5 esetben adat nem állt rendelkezésre. 6/76 beteg volt elhízott, 65/76 esetben obezitás nem állt fenn. 6 személy volt, aki szövődményekről számolt be. Négy betegnél egy-egy szövődmény került leírásra (PCOS, acanthosis nigricans, ismételt akut laryngitis, lehetséges cöliákia), míg 2 személy több szövődményről is beszámolt (fejfájás és emelkedett légzésszám, valamint hipertenzió és obezitás). 58/76 betegnél szövődmény nem alakult ki. Az éhomi szérum glükóz 67/76 esetben átlag 6,7 mmol/L (4,9-10,1 mmol/L), a 120 perces OGTT eredmény 54/76 esetben 9,8 mmol/L (5,4-22,9 mmol/L). 71/76 esetben az átlag HbA1c 6,4% és 46,1 mmol/mol (5,5-7,4% és 36,6-57,4 mmol/mol) volt. 66/76 esetben a MODY diagnózisát valószínűsítő kalkulátor 64,3%-os átlagot (1,9-75,5%) mutatott. 52 páciens esetén mutatott a kalkulátor 75,5%-os valószínűséget

a MODY fennállására. 30/76 esetben több generáció is érintett volt, 33 esetben nem teszteltük a családtagokat, 3 esetben a szülőket nem vizsgáltuk, 6 esetben pedig a testvérek voltak pozitívak, de a szülőket nem teszteltük. Ebbe a csoportba estek a *de novo* leírások.

A családtagokat (39/115) átlag 22 éves korban (1-57 év) diagnosztizálták diabétesssel, a genetikai diagnózist átlag 8,6 éves (0-39 év) kisédelemmel kapták meg átlagosan 30 éves (1-69 év) korukban. Egy családtag esetén nem állt rendelkezésre adat a genetikai diagnózisának időpontjáról. Az átlag BMI 31/39 esetben  $22,5 \text{ kg/m}^2$  ( $14,1\text{-}38,0 \text{ kg/m}^2$ ) volt. A testalkat tekintetében 5 személy volt elhízott, míg 26 személy nem volt elhízva. 25/39 esetben szövödmény nem alakult ki, 4 családtagnál került közlésre valamilyen szövödmény. Az éhomi szérum glükóz 29 esetben volt feltüntetve, így az átlag eredmény  $6,9 \text{ mmol/L}$  ( $4,7\text{-}9,2 \text{ mmol/L}$ ), OGTT 22 családtag esetén került elvégzésre, ami  $9,2 \text{ mmol/L}$  ( $5,2\text{-}14,5 \text{ mmol/L}$ ) átlagot mutatott. 26/39 esetben tudunk HbA1c-ről beszámolni, ami átlag  $6,4\%$  ( $4,8\text{-}8,2\%$ ) és  $46,7 \text{ mmol/mol}$  ( $29\text{-}66,1 \text{ mmol/mol}$ ). A MODY kalkulátor csak 14 családtag esetén került meghatározásra, több mint felükben (9/14) azonban  $75,5\%$ -os valószínűséget jelzett. 33 esetben jelenthető ki, hogy több generáció is érintett volt a GCK-MODY tekintetében, 6 olyan személy került kivizsgálásra, ahol a testvérek pozitívak voltak, viszont a szülők nem kerültek tesztelésre.

A pozitív családi anamnézis miatt 12/163 esetben történt nem (ismert) diabeteses családtag genetikai vizsgálata, ők (10/12) átlag 22 éves (1-48 év) korban kapták meg a genetikai analízis eredményét. Az esetek több, mint felében a családtagokról nem állt rendelkezésünkre klinikai adat. 2 esetben került BMI (normál,  $26 \text{ kg/m}^2$ ) meghatározásra, ami alapján nem tartoztak az elhízott testalkatúak közé. 3 személynél van adatunk éhomi szérum glükózzal, ami átlag  $6,5 \text{ mmol/L}$  ( $5,4\text{-}7,1 \text{ mmol/L}$ ) és az OGTT 120 perces eredményéről, ami  $7,1 \text{ mmol/L}$  ( $5,9\text{-}9,1 \text{ mmol/L}$ ). Egy családtag esetén csak az éhomi szérum glükóz eredménye állt rendelkezésünkre ( $7,5 \text{ mmol/L}$ ). HbA1c eredmény 2/12 esetben  $6,2\%$  és  $44,3 \text{ mmol/mol}$ , valamint  $7,0\%$  és  $53 \text{ mmol/mol}$ . A MODY kalkulátor esetükben nem adott eredményt. Egy családtag esetén a családészűrésnél az édesanya nem bizonyult hordozónak, míg az édesapa nem került tesztelésre, a többi 11 esetben pedig elmondható volt, hogy több generáció is érintett volt a GCK-MODY-ban.

15 index páciens és 21 családtagot (36/163 eset) vizsgáltunk, akiket korábban diabétesssel diagnosztizáltak, de a diagnózis felállításának ideje ismeretlen volt. Egy beteg esetén gyermekkorban került diagnosztizálásra a diabetes, amiről pontos életkor szintén nem állt rendelkezésre. A genetikai vizsgálatuk (35/36) átlag 25 éves (1-64 év) korban történt meg. Az átlag BMI 11/36 esetben  $19,7 \text{ kg/m}^2$  ( $15,1\text{-}29,5 \text{ kg/m}^2$ ), ami alapján egyikük sem volt elhízott,

25 esetben adat erről nem állt rendelkezésre. Az éhomi szérumban glükóz 18/36 esetben átlag 6,4 mmol/L (5,6-7,1 mmol/L), 9/36 esetben került OGTT meghatározásra, ami átlag 7,6 mmol/L (5,9-9,4 mmol/L). HbA1c 13 esetben állt rendelkezésre, átlag 6,3% (6,0-6,7%) és 45,4 mmol/mol (42,1-49,7 mmol/mol) volt. A MODY kalkulátor ennél a csoportnál sem került meghatározásra. A családvizsgálat során 25 egyén esetén volt több generáció is érintett, míg 11 esetben nem vizsgáltuk a családtagokat.

A 15/36 index páciens esetén 20 évre (8-36 év) tehető az átlagéletkor, amikor a genetikai analízisük megtörtént. 5/15 esetben az átlag BMI 19,4 kg/m<sup>2</sup> (16,2-25,0 kg/m<sup>2</sup>), ami alapján egyikük sem volt elhízott. Az éhomi szérumban glükóz 9/15 esetben átlag 6,3 mmol/L (5,6-7,1 mmol/L), 6 esetben került OGTT meghatározásra, ami átlag 7,8 mmol/L (5,9-9,4 mmol/L). HbA1c-ről 6 esetben volt adat, ami átlag 6,3%-ot (6,0-6,6%) és 45,4 mmol/mol-t (42,1-48,6 mmol/mol) mutatott. MODY kalkulátorról nincs információnk, a családtagokat csak 4 esetben vizsgáltuk, ahol több generáció volt érintett.

A 20 családtag esetén 29 évre (1-64 év) tehető az átlagéletkor, amikor a genetikai analízisük megtörtént. 6 esetben az átlag BMI 19,1 kg/m<sup>2</sup> (15,1-29,5 kg/m<sup>2</sup>), ami alapján egyikük sem volt elhízott. Az éhomi szérumban glükóz 9/21 esetben átlag 6,4 mmol/L (5,7-7,1 mmol/L), 3/14 esetben került OGTT meghatározásra, ami átlag 7,3 mmol/L (6,7-8,1 mmol/L). HbA1c-ről 7 esetben tudunk nyilatkozni, ami átlag 6,3% (6,0-6,7%) és 45,5 mmol/mol (42,1-49,7 mmol/mol). MODY kalkulátorról nincs információnk, a családtagok vizsgálata során minden esetben több generáció volt érintett.

### *Egyéb MODY gének*

16 egyén esetén a genetikai vizsgálat során egyéb MODY-t okozó génben találtunk eltérést, közülük 14 személynél diagnosztizáltak diabéteszt a genetikai eredmény megléte előtt átlag 21 éves (5-43 év) életkorban. A genetikai vizsgálatuk (14/16) átlag 31 évesen (8-67 év) történt meg, így a genetikai diagnózist 10 éves (1-32 év) késedelemmel kapták meg. 14/16 esetben az átlag BMI 24,9 kg/m<sup>2</sup> (18,4-30,7 kg/m<sup>2</sup>), 3/14 egyén volt elhízott és 9/14 nem elhízott személy került vizsgálatra.

10/14 index páciens esetén a diabétesz 19 éves átlagéletkorban (5-32 év) került megállapításra, átlag 27 éves (8-45 év) korban kapták meg a genetikai vizsgálat eredményét, ami a genetikai diagnózis felállításában átlag 8 éves (1-30 év) késedelmet jelentett. 8/10 esetben az átlag BMI 25,1 kg/m<sup>2</sup> (18,4-30,7 kg/m<sup>2</sup>), 2 esetben adat nem állt rendelkezésre. 3/14 beteg volt elhízott, 5/14 esetben az elhízás nem állt fenn.

A családtagokat (4/14) átlag 26 éves korban (10-43 év) diagnosztizálták diabétesszel, a genetikai diagnózist átlag 16 éves (1-32 év) kisédelemmel kapták meg átlagosan 43 éves (17-67 év) korukban. Esetükben az átlag BMI 24,6 kg/m<sup>2</sup> (19-28,7 kg/m<sup>2</sup>) volt, obezitás nem állt fenn.

Más MODY génben találtunk eltérést 2 olyan egyén esetében, akiről klinikai adatok nem álltak rendelkezésünkre (1 diabeteses index páciens - a diabetes diagnosztizáláskori életkora ismeretlen, 1 családtag - nem (ismert) diabeteses).

### **A genetikailag megerősített MODY betegek diagnózist megelőző kezelése**

Elvégeztük a genetikai diagnózis előtti kezelés vizsgálatát, a két nagy csoportban, a HNF1A- és a GCK-MODY csoportokban. A kezelés igen változatos képet mutatott. Összesen 35 HNF1A-MODY és 125 GCK-MODY beteg esetében állt rendelkezésre terápiás adat. 84 beteg részesült megfelelő kezelésben (4 HNF1A- és 80 GCK-MODY beteg). Inszulin kezelésben részesült 20 HNF1A-MODY és 19 GCK-MODY beteg. 4 HNF1A-MODY, illetve 24 GCK-MODY beteg kapott nem jól megválasztott orális antidiabetikus kezelést, míg 2-2 beteg kombinált kezelésben részesült. Öt HNF1A-MODY beteg esetében nem volt megítélhető, hogy a kezelés adekvát volt-e az esetleges preszimptomás klinikai gyanú (azaz veszélyeztetett családtag követése, mely esetben a mutáció hordozását a genetikai diagnózis később megerősítette) miatt (diéta, illetve nincs kezelés csoportok).

## 5. MEGBESZÉLÉS

Munkánk során elsőként szerveztünk meg hazánkban egy olyan munkamenetet, amely lehetővé teszi a MODY vizsgálatok racionális elvégzését. Ez magában foglalja a releváns adatokat tartalmazó kéréslap kialakítását, a megfelelő klinikai diabetológiai vizsgálatokat és a modern klinikai laboratóriumi genetikai tesztelést, mely utóbbi az analízis éve alatt mindig követte a technológiai fejlődést.

11 évig tartó vizsgálatunkban feltérképeztük a MODY magyarországi spektrumát, megállapítottuk, mely MODY génekben detektálható patogén eltérés. Igen sok esetben tünetmentes családtagok tesztelésére kerítettünk sort. Vizsgálataink az egész országra kiterjedtek, így a nyert adatok nemcsak regionális, de országos jelentőségűek.

A 450 vizsgált betegben 132 esetben igazoltuk kóroki variáns jelenlétét. A diagnosztikus ráta (29,3%) jól illeszkedik a nemzetközi adatokba (24-32%). Vizsgálatainkat kaszkád analízisekkel bővítettük, melyek során 95 további mutáció-pozitív esetet detektáltunk. Utóbbiak közül 22 esetben diagnózisunk preszimptomás volt, azaz a betegben a diabetes vagy még nem manifesztálódott, vagy még nem került felismerésre.

Megállapítottuk, hogy - a jelenlegi beküldői habitus mellett - hazánkban a GCK-MODY a leggyakoribb, melyet a HNF1A-MODY követ, együtt felelősek az esetek több, mint 90%-áért. Részletesen elemeztük a kóroki variánsokat. A HNF1A génben összesen 17 kóroki eltérést mutattunk ki, melyek közül kettő, a c.2T>G (p.Met1Arg) és a c.346G>C (p.Ala116Pro) új, a szakirodalomban korábban nem szereplő volt. Összesen öt ritka MODY génben detektáltunk kóroki variánst. Ezek közül két új, korábban nem ismert eltérést írtunk le, az *ABCC8* (c.3988+1G>A) és az *INS* (c.128G>A) génben. A *GCK* génben 65 különböző kóroki variánst írtunk le. Igen magasnak adódott az új, korábban nem ismert mutációk aránya (40%, 28/65).

2 családnál észleltünk *de novo* mutációt. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a családi halmozódás hiánya nem zárja ki a MODY lehetőségét, így bizonyos ritka esetekben az eredeti MODY kritériumok egyike, a több generációban megfigyelhető diabetes nem mindig teljesül. A MODY klinikai és genetikai analízise nem sikertörténet. A MODY esetében a sikeresség útjában álló több ok is azonosítható. Először, a két fő diabetes forma nagy száma óhatatlanul eltereli a klinikum figyelmét a ritkább, monogénes formák felől, melynek következménye sok esetben a félrediaosztizálás és a nem optimális kezelés. Másodsor, a klinikai gyakorlatban a betegek nagy része nem jut el genetikai tanácsadásra, így családfa analízisre nem kerül sor, ezáltal a több nemzedékre kiterjedő diabetes ismét elkerüli a figyelmet. Harmadszor, az, hogy egy családban jelen van a MODY, nem zárja ki a T2DM vagy T1DM jelenlétét, akár egy

betegben is. Negyedszer, az utóbbi évtizedek e területet érintő jelentős felfedezései nehezen mennek át a klinikai gyakorlatba - a szakorvos kollégák egy része nem rendelkezik korszerű ismeretekkel a MODY diagnosztikai és kezelési lehetőségeit illetően. Ötödször, a genetikai vizsgálatok költségesek és centrumokhoz kötöttek, a tisztázott betegutak és finanszírozási protokollok hiánya szintén nehezíti a gyakorlatba történő integrációt. A GCK-MODY sajátossága - a születéstől emelkedett vércukor szint - miatt lehetővé tette korai diagnózist, azonban egészséges páciensek esetében vércukor mérés nincs, kivéve a terhességet. Ez az oka annak, hogy sok GCK-MODY gestations diabetesként kerül diagnosztizálásra.

A két nagy csoport (GCK-MODY, HNF1A-MODY) részletes elemzésekor azt találtuk, hogy a mutáció-pozitív HNF1A-MODY páciensek esetében a diabetes diagnózisa 20 éves átlagéletkorban történt, míg a genetikai megerősítés 12 éves diagnosztikai késedelemmel. Nagymértékben javultak ezek az adatok abban az esetben, ha a genetikai vizsgálat igazolta a HNF1A-MODY-t a családban, hiszen a preszimptomás esetekben a genetikai vizsgálat megtörtént 18 éves átlagéletkorban, lehetővé téve a korrekt, precíziós kezelést. A GCK-MODY esetében a diabetes diagnózisa 15 éves átlagéletkorban történt, a genetikai megerősítés 7 éves késedelemmel. A ritka MODY formák esetében a genetikai megerősítés diagnosztikai késedelme 10 évnek adódott, de ez az adat körültekintéssel kezelendő az alacsony esetszám miatt.

Az aluldiagnosztizálás miatti nem optimális kezelés ismert tény a MODY betegek esetében. Eredményeink egyértelműen igazolják, hogy a MODY genetikai diagnózisa nagymértékben javítja a megfelelő kezeléshez jutást. A két legnagyobb MODY csoport vizsgálatakor kiderült (160 esetben rendelkezünk információval), hogy a betegek mindössze 52,5%-a kapja a megfelelő kezelést, legyen az SU vagy diéta/nincs kezelés. Megjegyzendő, hogy a betegek 24,4%-a a teljesen felesleges és az esetükben az életminőséget károsan befolyásoló inzulin kezelésben részesült. A jövőben tervezzük ezen adatok utánkövetését, immár egészség-közgazdasági számításokkal kiegészítve, hogy igazolást nyerjen az a hipotézis, hogy a genetikai diagnózis három területen is nagy előrelépést jelent: a MODY genetikai diagnózis felállítása és az altípus meghatározása a helyes terápia megválasztását segíti, a helytelen inzulin kezelés abbahagyása javítja az életminőséget és végül a fenti kettő közvetlenül és közvetve is csökkenti az egészségügyi kiadásokat a pozitív nemzetközi tapasztalatok mellett hazánkban is. Ennek egyik első lépéseként egy szimulációs modell használatával igazoltuk, hogy a MODY szűrés egyidejűleg jár költség csökkentéssel és életminőség javulással.

## 6. ÖSSZEGZÉS

Elsőként vizsgáltunk Magyarországon egy nagy MODY kohorszt. Feltérképeztük a MODY magyarországi spektrumát, megállapítottuk, mely MODY génekben detektálható kóroki eltérés. Számos esetben tünetmentes családtagokat is teszteltünk. A 450 vizsgált betegben 132 esetben igazoltunk kóroki genetikai eltérést. Kaszkád vizsgálatokat végeztünk, melyek során 95 további mutáció-pozitív esetet találtunk, közülük 22 esetben diagnózisunk preszimptomás volt. Megállapítottuk, hogy hazánkban a GCK-MODY a leggyakoribb, melyet a HNF1A-MODY követ, együtt adva az esetek több, mint 90%-át. Részletes elemzésnek vetettük alá a kóroki variánsokat. A *GCK* génben 65 különböző kóroki variánst írtunk le. Igen magasnak adódott az új, korábban nem ismert mutációk aránya (40%, 28/65). A *HNF1A* génben összesen 17 kóroki eltérést mutattunk ki, melyek közül kettő új, a szakirodalomban korábban nem szereplő volt. Összesen öt ritka MODY génben detektáltunk kóroki variánst. Ezek közül két új, korábban nem ismert eltérést írtunk le. 2 családnál észleltünk *de novo* mutációt. A mutáció-pozitív HNF1A-MODY páciensek esetében a diabetes diagnózisa 20 éves átlagéletkorban történt, míg a genetikai megerősítés 12 éves diagnosztikai késedelemmel. A GCK-MODY esetében a diabetes diagnózisa 15 éves átlagéletkorban történt, a genetikai megerősítés 7 éves késedelemmel. Eredményeink igazolják, hogy a MODY genetikai diagnózisa nagymértékben javítja a megfelelő kezeléshez jutást. A két legnagyobb MODY csoport vizsgálatakor kiderült, hogy a betegek 52,5%-a kapja a megfelelő kezelést, míg a betegek 24,4%-a a felesleges és az életminőséget károsan befolyásoló inzulin kezelésben részesült.

## 7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Elsőként állítottunk fel és vizsgáltunk Magyarországon egy nagy MODY kohorszt. A 450 betegből 132 esetben igazoltunk kóroki genetikai eltérést. Kaszkád vizsgálatok során 95 további mutáció-pozitív esetet találtunk, közülük 22 esetben preszimptomás állapotban.

2. Hazánkban a GCK-MODY a leggyakoribb, melyet a HNF1A-MODY követ, összesen az esetek több, mint 90%-át jelentve.

3. A *GCK* génben 65 különböző kóroki variánst írtunk le, melyek közül 28 korábban le nem írt eltérés volt. A *HNF1A* génben 17 kóroki eltérést mutattunk ki, köztük kettő újat. Öt ritka MODY génben detektáltunk kóroki variánst, két új mutációval. 2 családnál észleltünk *de novo* mutációt.

4. A HNF1A-MODY páciensek esetében a diabetes diagnózisa 20 éves átlagéletkorban történt, míg a genetikai megerősítés 12 éves diagnosztikai késedelemmel. Ezek az adatok a GCK-MODY esetében 15 és 7 évnek adódtak.

5. A magyar kohorsz vizsgálata során igazoltuk, hogy a MODY genetikai diagnózisa javítja a megfelelő kezeléshez jutást. GCK-MODY és HNF1A-MODY esetében a betegek 52,5%-a kapta a megfelelő kezelést, míg a betegek 24,4%-a a felesleges és az életminőséget károsan befolyásoló inzulin kezelésben részesült.

## **8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Ennek a munkának az elején sok iránymutatást kaptam Andrew Hattersley professzortól, Somogyi Anikó professzor nőtől és együtt dolgoztam Kántor Irén doktornővel. Balogh István professzor teremtette meg a monogénes diabetesesek hazai diagnosztizálásának lehetőségét, mindenben segítette a klinikai és tudományos munkámat, köszönöm.

Sok munkámat segítő kolléga közül Szűcs Zsuzsannát szeretném kiemelni. A legtöbbet a betegeimtől kaptam. Köszönöm családom támogatását.

## 9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/481/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gaál Zsolt

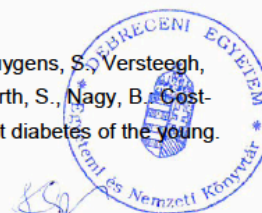
Doktori Iskola: Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Gaál, Z.**, Szűcs, Z., Kántor, I., Luczay, A., Tóth, H. P., Benn, O., Felszeghy, E. N., Karádi, Z., Madar, L., Balogh, I.: A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients-Part I: Gene Panel Sequencing Reveals Pathogenic Mutations in HNF1A, HNF1B, HNF4A, ABCC8 and INS Genes.  
*Life (Basel)*. 11 (755), 1-13, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/life11080755>  
IF: 3.251
2. **Gaál, Z.**, Szűcs, Z., Kántor, I., Luczay, A., Tóth, H. P., Benn, O., Felszeghy, E. N., Karádi, Z., Madar, L., Balogh, I.: A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients-Part II: glucokinase MODY Is the Most Prevalent Subtype Responsible for about 70% of Confirmed Cases.  
*Life (Basel)*. 11 (8), 1-20, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/life11080771>  
IF: 3.251

### További közlemények

3. **Gaál, Z.**, Pálffy, Z., Varga, M., Mohamad, N. M., Pistai, M., Szegedi, J.: Tévutak, Betegutak és Lehetőségek: diabétesz, krónikus vesebetegség és társaik.  
*Metabolizmus*. 22 (2), 73-77, 2024.
4. Kovács, G., Nagy, D., Szilberhorn, L., Zelei, T., **Gaál, Z.**, Vellekoop, H., Huygens, S., Versteegh, M., Mölken, M. R. v., Koleva-Kolarova, R., Tsiachristas, A., Wordsworth, S., Nagy, B.: Cost-effectiveness of genetic-based screening strategies for maturity-onset diabetes of the young.  
*Personalized Medicine*. 20 (4), 375-385, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/pme-2023-0023>  
IF: 1.7





5. Jermendy, G., **Gaál, Z.**, Kempler, P., Lengyel, C., Rosta, L., Várkonyi, T., Wittmann, I.: DPP-4-gátlók a 2-es típusú diabetes kezelésében: megújult irányelvek, változó klinikai gyakorlat.  
*Diabetol. Hung.* 28 (2), 69-75, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.24121/dh.2020.6>
6. Jermendy, G., **Gaál, Z.**, Gerő, L., Hidvégi, T., Kempler, P., Winkler, G., Wittmann, I.: Egészségügyi szakmai irányelv - A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban.  
*Diabetol. Hung.* 28, 119-204, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.24121/dh.2020.14>
7. Scherthner, G., Karasik, A., Abraitienė, A., Ametov, A. S., **Gaál, Z.**, Gumprecht, J., Janež, A., Kaser, S., Lalic, K., Mankovsky, B. N., Moshkovich, E., Past, M., Prázný, M., Radulian, G., Smirčić Duvnjak, L., Tkáč, I., Trušinskis, K.: Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs.  
*Cardiovasc Diabetol.* 18 (1), 115, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0920-3>  
IF: 7.332
8. **Gaál, Z.**, Balogh, I.: Monogenic Forms of Diabetes Mellitus.  
In: Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes. Eds.: Igaz Péter, Patócs Attila, Springer Nature Switzerland, Cham, 385-416, 2019.
9. Raccach, D., Chou, E., Colagiuri, S., **Gaál, Z.**, Lavalley, F., Mkrtumyan, A., Nikonova, E., Tentolouris, N., Vidal, J., Davies, M.: A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin.  
*Diabetes-Metab. Res. Rev.* 33 (3), 1-39, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2858>  
IF: 3.904
10. Iván, G., Balogh, I., **Gaál, Z.**, Mosonyi, J., Szajbert, T.: Három évtizedes inzulinkezelés diagnosztizált HNF1A-MODY (MODY3) esete - hogyan tovább?  
*Diabetol. Hung.* 24 (1), 48-52, 2016.
11. Jermendy, G., Balogh, I., **Gaál, Z.**: HNF-4-[alfa]-mutáció okozta monogénes diabetes mellitus (MODY-1) első hazai esete.  
*Orv. Hetil.* 157 (12), 469-473, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30399>  
IF: 0.349
12. Kicsák, M., **Gaál, Z.**: Cukorbeteg iskolája-Csoportos betegoktatás tapasztalatai eredményei.  
*Diabetol. Hung.* 22 (2), 83-88, 2014.





13. **Gaál, Z.**, Papp, Z., Bakó, B.: DIABOBHU obszervációs vizsgálat értékelése = Evaluation of the DIABOBHU Observational Study.  
*Orv. hetil.* 155 (23), 903-910, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29927>
14. **Gaál, Z.**, Bakó, B., Gárdus, D., Gaál, B., Spisák, N., Balogh, I.: Neonatalis diabetes háttérének felnőttkori identifikálása.  
*Diabetol. Hung.* 21 (1), 7-14, 2013.
15. **Gaál, Z.**: A glukózmunkorozás lehetőségei és kérdései.  
*Diabetol. Hung.* 17 (1), 5-14, 2009.
16. Nádas, J., Putz, Z., Fövényi, J., **Gaál, Z.**, Gyimesi, A., Hídvégi, T., Hosszúfalusi, N., Neuwirth, G., Oroszlán, T., Pánczél, P., Vándorfi, G., Winkler, G., Wittmann, I., Jermendy, G.:  
Cardiometabolic risk and educational level in adult patients with type 1 diabetes.  
*Acta Diabetol.* 46 (2), 159-162, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-008-0065-4>  
IF: 1.549
17. Nádas, J., Putz, Z., Fövényi, J., **Gaál, Z.**, Gyimesi, A., Hídvégi, T., Hosszúfalusi, N., Neuwirth, G., Oroszlán, T., Pánczél, P., Széles, G., Vándorfi, G., Winkler, G., Wittmann, I., Jermendy, G.:  
Cardiovascular Risk Factors Characteristic for the Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes.  
*Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 117 (3), 107-112, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1082068>  
IF: 1.685
18. Nádas, J., Putz, Z., Fövényi, J., **Gaál, Z.**, Gyimesi, A., Hídvégi, T., Hosszúfalusi, N., Neuwirth, G., Oroszlán, T., Pánczél, P., Vándorfi, G., Winkler, G., Wittmann, I., Jermendy, G.:  
A kardiometabolikus kockázati tényezők kezelésének eredményessége 1-es típusú diabetesben szenvedők körében.  
*Orv. hetil.* 149 (27), 1263-1269, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/oh.2008.28328>
19. **Gaál, Z.**, Kántor, I., Albert, L., Pap, K., Dicső, F., Hattersley, A., Sian, E., Pocsai, Z., Ádány, R., Valenta, B., Somogyi, A.:  
Glukokináz-MODY és gestatiós diabetes.  
*Diabetol. Hung.* 14 (3), 227-232, 2006.





20. **Gaál, Z.**, Ruzicska, É., Valenta, B., Somogyi, A.: Adhaesios molekulák szerepe atherosclerosisban és diabetes mellitusban.  
*Orv. hetil.* 141 (46), 2483-2486, 2000.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 23,021**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,502**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.23.

