

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Gaál Zsolt

Témavezető: Prof. Dr. Balogh István



**DEBRECENI EGYETEM
MOLEKULÁRIS SEJT- ÉS IMMUNBIOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

DEBRECEN, 2024

Tartalomjegyzék

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	6
2.1. A diabetes mellitus epidemiológiája	6
2.2. A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai	7
2.3. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja	8
2.4. Monogénes diabetesek	9
2.4.1. A leggyakoribb MODY típusok	11
2.4.1.1. Transzkripció faktor MODY-k	11
2.4.1.2. GCK-MODY	12
2.4.1.3. Egyéb MODY típusok	13
2.4.2. Neonatalis diabetesek	13
2.5. MODY prevalencia	14
2.6. A MODY genetikai tesztelésének lehetőségei	14
3. CÉLKITŰZÉSEK	15
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	16
4.1. Páciensek	16
4.2. Módszerek	20
4.2.1. Genomiális DNS izolálás	20
4.2.2. Sanger féle szekvenálás alkalmazása	20
4.2.3. Új generációs DNS szekvenálás (NGS)	20
4.2.3.1. Piroszekvenálás	21
4.2.3.2. Illumina szekvenálás	21
4.3. DNS könyvtárkészítő kitek	22
4.4. MLPA vizsgálatok	23
4.5. Variáns filterezés és klasszifikáció	23
5. EREDMÉNYEK	25
5.1. Kóroki variánsok kimutatása a 450 betegben	25
5.2. Kóroki genetikai eltérések a <i>HNF1A</i> génben	26
5.3. Kóroki genetikai eltérések az <i>ABCC8</i> , <i>HNF1B</i> , <i>HNF4A</i> , <i>INS</i> és <i>KCNJ11</i> génben	27
5.4. Kóroki genetikai eltérések a <i>GCK</i> génben	27
5.5. A klinikai adatok analízise genetikailag igazolt MODY-ban	32

5.5.1. HNF1A-MODY	32
5.5.2. GCK-MODY	33
5.5.3. Egyéb MODY gének	36
5.5.4. A genetikailag megerősített MODY betegek diagnózist megelőző kezelése	36
6. MEGBESZÉLÉS	38
7. ÖSSZEGZÉS	41
8. SUMMARY	42
9. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	43
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	44
11. REFERENCIÁK	45
12. PUBLIKÁCIÓS LISTA	58
13. FÜGGELÉK	62

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADA	American Diabetes Association (Amerikai Diabetes Társaság)
ACMG	Americal College of Medical Genetics and Genomics (Amerikai Orvosi Genetikai és Genomikai Társaság)
BMI	Body Mass Index (Testtömeg-index)
DNS	Dezoxiribonukleinsav
dNTP	Dezoxiribonukleotid trifoszfát
GCK	Glükokináz
GDM	Gestatio diabetes mellitus
Hb _{A1c}	Hemoglobin A1c
HNF1A	Hepatocyte Nuclear Factor 1A
HNF4A	Hepatocyte Nuclear Factor 4A
IDF	International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Federáció)
IFG	Impaired Fasting Glycemia (Emelkedett éhomi vércukor)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Csökkent glükóztolerancia)
MAF	Minor Allele Frequency (Minor Allél Frekvencia)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (Multiplex Ligáció-függő Próba Amplifikáció)
MDT	Magyar Diabetes Társaság
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young (Felnőttkori cukorbetegség fiatal korban)
mRNS	messenger (hírvivő) ribonukleinsav
NDM	Neonatalis Diabetes Mellitus
NGS	Next-Generation Sequencing (új generációs szekvenálás)
OAD	Orális antidiabetikum
OGTT	Orális glükóz tolerancia teszt
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome (Policystas ovarium syndroma)
PCR	Polimeráz láncreakció
PNDM	Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (Permanens Neonatalis Diabetes Mellitus)
POCT	Point of Care Testing
RCAD	Renal Cysts and Diabetes
SBS	Sequencing by Synthesis (szintézis-alapú szekvenálás)
SU	Sulphonylurea

TNDM	Transient Neonatal Diabetes Mellitus (Tranziens neonatális diabetes mellitus)
T1DM	Type 1 diabetes mellitus (1-es típusú diabetes mellitus)
T2DM	Type 2 diabetes mellitus (2-es típusú diabetes mellitus)
VUS	Variant of unknown significance (Ismeretlen jelentőségű variáns)
WHO	World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

2. BEVEZETÉS

2.1. 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. Kiemelendő, hogy 2 cukorbeteg közül jelenleg 1 nem is tud a betegségéről, nagyon magas a nem diagnosztizált esetek száma.

A diabetest megelőző állapotok közé tartozó, IGT (impaired glucose tolerance) 2021-ben 541 millió felnőttet érintett, ami a 10,6%-a a lakosságnak. A tendenciák szerint 2045-re ezek a számok 730 millióra, illetve 11,4%-ra emelkednek a felnőtteknél. A másik prediabetikus állapot, az IFG (impaired fasting glucose) 319 millió felnőttet érint, ami a felnőtt populáció 6,2%-ának felel meg. 2045-re IFG esetében is jelentős növekedést prognosztizálnak. A felnőtt lakosságban 441 millió ember, a felnőttek 6,9%-a lesz érintett (1).

Az egyes földrajzi területek és országok diabetes adatai között számottevőek a különbségek, különösen a leggyakoribb diabetes típus, a 2-es típusú diabetest (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 (1). 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) (2).

2.2. A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai

A szénhidrátanyagcsere-zavarok vércukorérték alapján történő megállapításához professzionális szintű laboratóriumi meghatározás szükséges. Az alábbi számszerű vércukor-határértékek laboratóriumban, enzimatikus módszerrel, vénás plazmából történő meghatározásra érvényesek. Bár a kisméretű, hordozható (ún. point of care, POCT) eszközök kiválóan alkalmazhatók cukorbeteg ellenőrzésére vagy önellenőrzésre és ezen vércukormérők mérési megbízhatósága napjainkban sokkal jobb, mint évekkel ezelőtt, a jelenleg érvényes szakmai állásfoglalás szerint glukométer mérési eredménye alapján a cukorbetegség kórisméjét megállapítani nem lehet. A Hb_{A1c}-értékre alapozott kórisme csak akkor állapítható meg, ha a Hb_{A1c}-mérés laboratóriumban, standard módszerrel történt. Klasszikus tünetek hiányában a három módszer (éhomi vércukor, orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) kapcsán 0. és 120. perces vércukor, Hb_{A1c}) választási lehetőséget jelent, mindegyiknek vannak előnyei és korlátai. A klinikai gyakorlatban OGTT végzése vagy Hb_{A1c}-mérés ajánlott. Amennyiben a betegnek nincsenek tünetei, akkor 2 különböző időpontban történő mérés szükséges.

A szénhidrát anyagcsere állapota	Glükóz szint vénás plazmában (mmol/L)
Normális glükóztolerancia	
• Éhomi vércukorszint	≤ 6,0
• OGTT 2 órás érték	< 7,8
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	
• Éhomi vércukorszint és	≥ 6,1 de < 7,0 azaz 6,1 - 6,9 közötti
• OGTT 2 órás érték	< 7,8
Csökkenet glükóztolerancia (IGT)	
• Éhomi vércukorszint és	< 7,0
• OGTT 2 órás érték	≥ 7,8 de < 11,1 azaz 7,8 - 11,0 közötti
Diabetes mellitus	
• Éhomi vércukorszint vagy	≥ 7,0
• OGTT 2 órás érték	≥ 11,1

A szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztizálásában egyre inkább előtérbe kerül a Hb_{A1C} meghatározás. Az ADA (American Diabetes Association) 2010-ben tett először közzé ajánlást, amely javasolta a Hb_{A1c}-érték bevonását a diagnosztikai kritériumrendszerbe (diabetesre jellemző érték $\geq 6,5\%$, fokozott diabetes kockázatra utaló érték 5,7 - 6,4%). A javaslatot a WHO 2011-ben, az IDF 2012-ben elfogadta azzal, hogy csak standard módon mért érték értékelhető. Kiemelendő, hogy több szakmai társaság már alacsonyabb IGT, IFG vércukorértékeket ad meg, mint a Magyar Diabetes Társaság. (3).

2.3. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja

1-es típusú diabetes mellitus (β -sejt-károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő, T1DM)

- autoimmun mechanizmusú
- idiopathiás

2-es típusú diabetes mellitus (a diabetes széles tartományát átfogja, a dominálónan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól az elsődlegesen szekréción zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig, T2DM)

Egyéb speciális diabetes típusok

- a β -sejt-működés genetikai zavarai
- az inzulinhatás genetikai zavarai
- a pancreas exocrin részének megbetegedéseivel társuló formák
- endocrinopathiák
- gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok
- infekciókhoz társuló formák
- az immungenezisű diabetes szokatlan formái
- más, esetenként diabetéssel társuló genetikai szindrómák

Gestatio diabetes mellitus (terhesség alatt ismertté vált szénhidrátanyagcsere-zavar)

A fenti klasszifikációs rendszer ma már erősen vitatott, de jelzi, hogy szerkesztői igyekeztek etiológia alapján klasszifikálni. Ezen klasszifikáció is megmutatja, hogy mennyire heterogén a

diabetes szindróma. A cukorbetegségek kialakulásában az öröklött tényezők mellett a környezet játszik szerepet, de csaknem soha nem ismert a kialakulás patomechanizmusa. Ez alól a β -sejt működés genetikailag meghatározott zavarai jelentenek kivételt (4).

2.4. Monogénes diabetesesek

A monogénes diabetesesek egy gén egy vagy több öröklődő mutációja következtében alakulnak ki. Két fő monogénes 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 monogénes diabetesesek heterogén csoportja. A monogénes diabetes formák arányára több adat létezik, melyek szerint ezek állnak a 30 év alatti cukorbeteg 1-2%-ának háttérében, valamint a gyermekgyógyászati diabeteses populációban a monogénes diabetes formák 1-6%-ban vannak jelen (5), míg az összes diabetes esetében a MODY aránya 2-4%-ra tehető (6, 7). A monogénes diabetesesek döntő többségét, 80-90%-át kezdetben nem ismerik fel, igen nagy mértékben alul-, illetve félrediaosztizáltak (8), a helyes diagnózisig nem ritka, hogy 10 év is eltelik (9).

Több, mint egy tucat MODY gént ismerünk (10, 11). 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.

Tattersall és Fajans 1974-ben írtak le először MODY családokat, amelyeknél halmozottan fordult elő fiatal korban kezdődő, de inzulin kezelést nem igénylő, autoszomális domináns öröklődésű cukorbetegség. Ezeket a családokat, betegeket a klinikum alapján ismerték fel, nem voltak ismertek ezen betegségek okai. A MODY klinikai jellemzőit így írták le (12):

- fiatal kori kezdet,
- családi halmozódás,
- az inzulinkezelés szükségességének hiánya.

Természetesen az elmúlt évtizedekben felhalmozott tudásanyag ezen jellemzőket tovább finomította, illetve kiegészítette. Ma a MODY formákra 5 fő kritériumot jelölünk meg (3):

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

	HNF1A-MODY, HNF4A-MODY	HNF1B-MODY	GCK-MODY	T1DM	T2DM
Életkor a diagnózis idején	10-45 év	10-45 év	Születéstől bármilyen életkorban	1-30 év	> 25 év
Ketoacidosis	Igen ritka	Igen ritka	-	Gyakori	Ritka
Pozitív családi anamnézis	Legtöbbször jelen van (de lehet <i>de novo</i> is)	Legtöbbször jelen van (de lehet <i>de novo</i> is)	Legtöbbször jelen van (gyakran nem kerül felismerésre)	2-4%	~50%
Tulajdonságok	Obesitas hiánya, macrosomia, transiens neonatális hypoglycemia (HNF4A), glucosuria (HNF1A)	Obesitas hiánya, vese abnormalitások, hyperuricemia, káros májfunkciós értékek	Obesitas hiánya, gyakran gesztációs diabetesként kerül felismerésre	Obesitas hiánya, béta-sejt autoantitestek jelenléte, C-peptid alacsony szintje vagy hiánya	Obesitas, inzulin rezisztencia
Első kezelés	Alacsony dózisu sulphonylurea	Metformin	Néhány speciális helyzetet kivül kezelést nem igényel	Inzulin	Metformin

1. táblázat. A leggyakoribb MODY típusok összehasonlítása a fő diabetes formákkal (10, 13).

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 előfordul *de novo* mutációs történés is, és a *de novo* mutációk esetében a MODY nincs jelen az index páciens felmenőinél és testvéreinél (14-16). 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.

2.4.1. A leggyakoribb MODY típusok

2.4.1.1. Transzkripciós faktor MODY-k

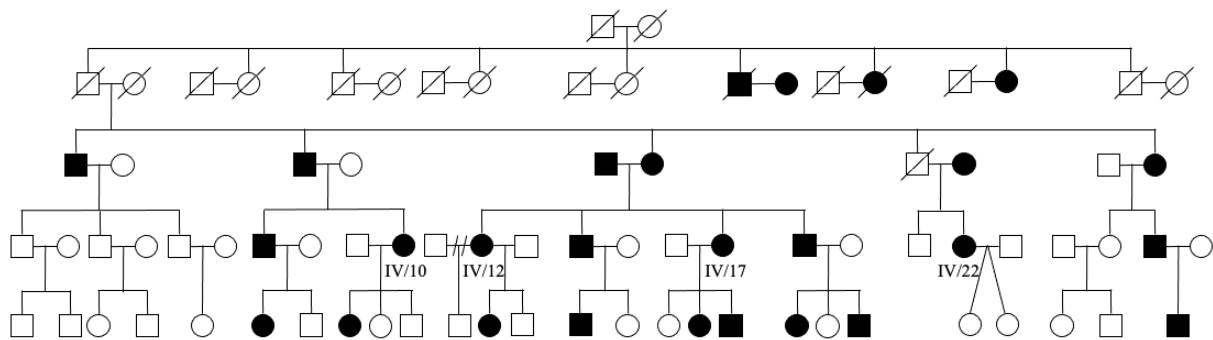
A legtöbb MODY típus hátterében transzkripciós faktor génekben bekövetkező heterozigóta funkcióvesztő variánsok állnak. A leggyakoribb transzkripciós faktorok, melyek MODY-t okoznak a hepatocytá nukleáris faktorok (HNF) családjába tartoznak. A MODY1, MODY3 és a MODY5 okai a *HNF4A* (17, 18), *HNF1A* (19-21) és *HNF1B* (22) 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 β -sejt diszfunkciót okoznak, mivel alapvető szerepet töltenek be a β -sejtek fejlődésében (23). 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 (24), amely évekkal megelőzheti a β -sejtek inzulin szekréciós zavarát. Ez nem jellemző a *HNF4A*-MODY-ra. 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 (98,7%) a 75. életévre (25).

A *HNF4A* részt vesz a glükóz transzport és metabolizmus szabályozásában és több, a lipid metabolizmusban is fontos protein expressziójában egyaránt (26). *HNF4A*-MODY esetén a betegek egy részénél születéskori macrosomia figyelhető meg (27). Az első vonalbeli kezelés *HNF1A*-MODY és *HNF4A*-MODY esetében kis dózisú sulphonylurea (SU) (28), 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 (29). 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 (30). A *HNF1B*-MODY a többi *HNF* MODY-tól számos aspektusban különbözik. Esetében több extrapancreatikus tünettől számolni kell, a *HNF1B* szerepet játszik vese, máj és genitourinális gének expressziójának szabályozásában (31). A *HNF1B* génhibák felelősek az RCAD (renal

cysts and diabetes) szindróma kialakulásáért (32). Mivel a HNF1B-MODY esetében a diabetes kialakulásának 24 éves életkor az átlaga (33), 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 (34), valamint egy nagy, 12 gént érintő deléció a betegek egy részében (35).

2.4.1.2. GCK-MODY

A glükokináz enzim a pancreas glükóz szenzorának tekinthető (36). Aktivitásának változásai befolyásolják a pancreas β -sejtjeinek glükóz szekrécióját. A *GCK* gén heterozigóta inaktíváló mutációi enyhe, születéstől kimutatható éhomi vércukorszint emelkedéssel járnak, kialakítva a GCK-MODY-t (37, 38). Az éhomi glükóz értékek 5,6-8,0 mmol/L közöttiek, a Hb_{A1c} értékek 5,6-7,3% közötti tartományba esnek. Paradox ugyan, de meglepő módon sem a micro- sem a macrovascularis szövődmények nem jellemzők a GCK-MODY esetében (39). Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy bár magasabb glükózsinteknél indul az inzulin szekréciója, de az inzulin kiáramlás szigorú szabályozás alatt áll, nincs jelentős posztprandiális emelkedés (40). Farmakológiai kezelésre ezen diabetes esetében általában nincs szükség (39), kivételt képezhet a terhesség és súlyos gyulladással járó betegség. Egy GCK-MODY családfát - különös tekintettel a diabetes heterogenitására - mutat be az 1. ábra (10).



1. ábra. A diabetes heterogenitása egy nagy GCK-MODY családban. Index beteg: IV/17 (egyszerre 1-es típusú diabetes és GCK-MODY). MODY genetikai tesztelésen esett át a II generáció összes leszármazottja, a 44 páciensből 21 volt GCK-MODY-s. Két, *GCK* mutáció-negatív beteg 2-es típusú diabetesben szenvedett. A IV/10, IV/12, IV/17 és IV/22 betegben a diabetes diagnosztizálása terhesség alatt történt. A diabeteses betegek feketével jelölve.

2.4.1.3. Egyéb MODY típusok

Nem meglepő, hogy a β -sejt glükóz-inzulin release tengelyén levő kulcsfehérjék génjeiben bekövetkező patogén eltérések MODY-t okozhatnak. Így van ez az inzulint kódoló *INS* gén (5, 41), az ATP-függő kálium csatornát kódoló két gén, a *KNCJ11* (42) és az *ABCC8* (43, 44) esetében is. A terület dinamikáját jól mutatja, hogy a korábban MODY génekként elkönyvelt *BLK* (45, 46), *KLF11* (47) és *PAX4* (48, 49) az újabb adatok szerint nem okoznak MODY-t (50). Igen ritka - gyakran egy vagy néhány családot érintő - típusok a PDX1-MODY (51), a NEUROD1-MODY (52), a CEL-MODY (53), az APPL1-MODY (54) és az RFX6-MODY (55).

2.4.2. Neonatalis diabetesek

A monogénis diabetesek másik fő csoportja az ún. neonatalis diabetesek csoportja. Ezek a súlyos, legtöbbször inzulint igénylő monogénis diabetesek az élet első 6 hónapjában jelentkeznek. A neonatalis diabetes formák ritkának tekinthetők, az incidenciájuk 1:100.000–1:400.000 élve születésenként (56, 57). A neonatalis diabetesek lehetnek tranziensek, tranziens neonatalis diabetesek (TNDM) és lehetnek permanensek, permanens neonatalis diabetes mellitus (PNDM). A TNDM formák esetében az első hónapokban a diabetes megszűnik, de később újra jelentkezhet a cukorbetegség. Leggyakrabban a pancreas β -sejtjeinek ATP szenzitív K^+ csatornákat kódoló *KCNJ11* és *ABCC8* gének mutációi okozzák a neonatalis diabeteseket (58). Magyarországon elsőként e dolgozat írójának munkacsoportja identifikált először neonatalis diabeteseket. Több alkalommal sok évvel a diabetes diagnosztizálása után is sikeresen állítottuk át a betegeket inzulinról szulfonilureákra (59). Először közöltük NDM-es anya terhességek alatti sikeres SU kezelését, mely során az anyának a terhesség alatti SU kezelése során sikerült normoglykaemiát biztosítani és sem anyai, sem magzati szövődmény nem alakult ki (60). A gyermekek szomatomentális fejlődése normális, a terhesség alatti SU expozíció nem okozott negatív hatásokat.

2.5. MODY prevalencia

A MODY becsült prevalenciája az összes diabetes eset 1-5% közötti lehet (11), de ez nagyban függ a vizsgált populációtól (61-63). Nem mindegy a vizsgált kohorsz életkora, hiszen a gyermekkori autoantitest-negatív esetek nagyobb része GCK-MODY (64), a születéstől emelkedett hyperglycaemia miatt. A *GCK* gén mutációja állhat a MODY esetek 20%-ának hátterében, a transzkripciós faktorok mutációi 67%-ban felelősek (65). A *GCK* és a *HNF1A* gének mutációi állnak a MODY esetek több, mint 70%-ának hátterében (65), 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 hátterében. 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%) (66). A gestatio diabetes akár 5%-a is lehet MODY (67).

2.6. A MODY genetikai tesztelésének lehetőségei

A MODY gének felismerése kapcsoltsági vizsgálatokkal, kandidáns gén megközelítéssel és új generációs DNS szekvenálással történt (11). A klinikai genetikai tesztelés módszertana a szekvenciális Sanger módszertől indulva ma már génpanel szekvenálás (44, 68, 69). Ennek segítségével az összes, a panelben szereplő gén egyszerre vizsgálható, jelentősen rövidítve a molekuláris diagnózishoz vezető utat.

3. 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.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. 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. A kérőlap a vizsgálati repertoár növekedése miatt több módosításon esett át, a 2. ábrán a jelenleg is használt változatot mutatom be.

Tájékoztató genetikai vizsgálatról

Mi az a gén, mi az a kromoszóma?

Testünket több billió sejt építi fel, minden sejt magjában több ezer gén van, ezek irányítják a sejtek szabályos működését, növekedését, osztódását. A gének összessége alkotja a genomot, ami teljesen egyedi, ez a személy „genetikai ujjlenyomata”. A sejt magon belül a gének fonalszerű képleteken, kromoszómákon helyezkednek. Testi sejtjeinkben 46 kromoszóma van, 23-at az anyától, 23-at az apától öröklünk. Ezért is nevezik a DNS-t „örökítő anyagnak”. Így a génjeink nagy részéből is két példányt öröklünk. Amennyiben egy gén vagy egy kromoszóma megváltozik (mutáció), hiányzik vagy több van belőle, nem mindig tudja tökéletesen ellátni feladatát, ez a változás genetikai betegséghez vezethet.

Mi az a genetikai teszt?

A genetikai teszt az örökítőanyag megváltozását vizsgálja. A változás, amelyet gyakran mutációként említenek, a szervezet sejtjeinek működését befolyásolhatja és a következő generációk is örökölhetik. A genetikai vizsgálathoz legtöbbször vérvételre van szükség.

Mik azok a másodlagos találatok?

A genetikai vizsgálat során fény derülhet olyan kóros genetikai eltérésekre, melyek nincsenek összefüggésben a vizsgálat elrendelésének okával, de orvosi jelentőséggel bírnak, előre jelezhetnek később jelentkező betegséget, vagy nagyobb kockázatot jelenthetnek bizonyos betegségekre a jövőben, esetleg befolyásolhatják az Ön vagy gyermeke családtervezési céljait. A leletben esetlegesen közölt másodlagos eltérések általában azon génekben találhatóak, melyek szerepelnek az Amerikai Orvosi Genetikai és Genomikai Társaság (ACMG) ajánlásában és az adott genetikai variáns biztosan/valószínűsíthetően betegséget okoz.

Miért van szükség genetikai vizsgálatra?

- Önnek vagy gyermekének valamilyen genetikai rendellenességre jellemző tünetei vannak és Ön szeretné megtudni a diagnózist vagy azt a biológiai okot, amely felelős a betegség kialakulásáért.
- Egy genetikai eltérés öröklődik a családjában és Ön tudni szeretné, van-e kockázata annak, hogy élete során a betegség Önben vagy gyermekében/méhen belüli magzatában is kialakul.
- Ön és párja több sikertelen terhességen (pl. vetélés) van túl vagy nem jön létre terhesség, továbbá a terhesség alatti szűrővizsgálatok a magzatban valamilyen genetikai betegség gyanúját vetik fel.
- Önnél vagy hozzátartozóinál bizonyos fajta daganatos betegségek fordultak elő.
- A genetikai teszt segít megállapítani, mennyire lesz hatékony az Ön speciális kezelése.

Milyen előnyei lehetnek a genetikai vizsgálatnak?

- Biztos információt szolgáltat az Ön vagy gyermeke rendellenességével kapcsolatban. Sok embernek nagyon fontos, hogy véget érjen a betegségével kapcsolatos bizonytalanság.
- A genetikai háttér meghatározása lehetővé teszi a betegség kezelését (amennyiben kezelhető) vagy a megfelelő lépések megtételét annak érdekében, hogy a betegség tüneteinek kialakulását megelőzzük (ha megelőzhető).
- Hasznos információkat adhat a jövőbeli tervezett vagy folyamatban levő terhességekkel kapcsolatban.
- Mivel a genetikai rendellenességek legtöbbször örökletesek, a betegek családtagjai számára is fontos lehet a genetikai háttér tisztázása.
- Bizonyos gyógyszeres kezelés során elkerülhetők a mellékhatások.

Milyen korlátai, kockázatai lehetnek a genetikai vizsgálatnak?

- Ugyan a diagnózist igazolhatja a genetikai teszt, de megfelelő beavatkozás vagy kezelési mód nem minden betegség esetében létezik.
- Nem minden esetben lehet igazolni a betegség genetikai eredetét, mert pl. még nem elérhető a genetikai teszt vagy még nem ismertek a betegség genetikai alapjai.
- Vannak olyan esetek, amikor a betegséget okozó genetikai eltérés azonosítható, mégsem lehet egyértelműen megmondani, hogy a vizsgált személy mennyire súlyosan lesz érintett.
- Az Ön genetikai vizsgálata vérrokonokra vonatkozó genetikai információkat is kideríthet, például, hogy hordozza-e a betegség kialakulásának genetikai kockázatát. A genetikai teszt felfedhet olyan családi titkokat, mint az apaság és az örökbefogadás kérdése.

Hogyan tárolják az Ön genetikai mintáját és az abból származó genetikai adatokat?

Az Ön vérmintájából izolált DNS-t és az abból végzett genetikai vizsgálatok eredményeit biobankban vagy archivált gyűjteményben tárolják, a törvény által előírt adatvédelmi szabályok betartása mellett. A tárolás történhet személyes adataival együtt vagy olyan kóddal, ami helyettesíti azokat és közvetlenül nem köthető az Ön személyéhez.

Készült az Európa Tanács „Egészségügyi genetikai tesztek” c. kiadványa (2012) alapján. www.coe.int/bioethics

BELEEGYZŐ NYILATKOZAT GENETIKAI VIZSGÁLATHOZ ÉS GENETIKAI MINTA TÁROLÁSÁHOZ

Érintett:
Lakcím:
Anyja neve:
Születési hely, idő:
TAJ szám:
Korlátozottan cselekvőképes, ill. cselekvőképtelen érintett esetén törvényes képviselő:

Kijelentem, hogy a mintavétel előtt genetikai tanácsadás keretében tájékoztatást kaptam a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredmény engem, illetve közeli hozzátartozóimat érintő esetleges következményeiről, a genetikai minta és adat tárolásának módjairól, azonosítási lehetőségeiről.

- A tájékoztatást megérttem, így **hozzájárulok / nem járulok hozzá** ahhoz, hogy tőlem genetikai mintát vegyenek klinikai genetikai vizsgálat céljából, amely segítségével a betegséget/ családtagom betegségét okozó genetikai eltérések vagy betegségre hajlamosító rizikótényezők vagy egyes gyógyszerek hatékonyságát, mellékhatásait befolyásoló genetikai eltérések mutathatók ki (a megfelelő válasz aláhúzendő).
- **Beleegyezem / nem egyezem bele**, hogy tudomásomra juttassák az összes olyan másodlagos találatot, melyek nincsenek közvetlen kapcsolatban a betegséggel, de orvosi jelentőséggel bírnak (a megfelelő válasz aláhúzendő).
- **Hozzájárulok / nem járulok hozzá** a genetikai mintám és adataim tudományos céllal történő feldolgozásához (a megfelelő válasz aláhúzendő).
- **Hozzájárulok / nem járulok hozzá** az általam szolgáltatott genetikai minta, illetve abból származó adat biobankban/archivált gyűjteményben való tárolásához **személyazonosító adatokkal együtt / kódolt formában** (a megfelelő válasz aláhúzendő).
- **Beleegyezem / nem egyezem bele** (a megfelelő rész aláhúzendő), hogy hatóságilag szabályozott ellenőrzés mellett genetikai mintám, illetve adataim más hazai vagy Európai Unión belüli, ill. Európai Unión kívüli laboratóriumba továbbíthatók klinikai genetikai vizsgálat céljára vagy kutatási célra.

Megértettem, hogy a teszt eredményei nem feltétlenül döntő erejűek a genetikai státuszomat tekintve. Míg néhány genetikai variáns ismertén betegséget okoz, mások bizonyítottan jóindulatúak, azonban a felfedezett genetikai variánsok egy részének jelentősége még máig nem tisztázott. Tudomásul veszem, hogy a genetikai vizsgálat a legtöbb esetben nem alkalmas betegség kizárására.

Tudomásul veszem, hogy a vizsgálat eredményét – rajtam és a vizsgálatot kezdeményező kezelő orvoson kívül – csak az általam megnevezett személy jogosult megismerni és azt a genetikai törvény előírásának megfelelően – a genetikai tanácsadás keretében kell részemre átadni. A beleegyezésemet jogomban áll bármikor írásban visszavonni további indoklás, illetve bármiféle, a jövőbeni orvosi ellátásomat érintő hátrányos következmény nélkül.

Tájékoztatást kaptam arról is, hogy genetikai adataim megismeréséről lemondhatok, illetve, hogy ezen lemondó nyilatkozatom bármikor, korlátozás nélkül visszavonható. A genetikai tanácsadás keretében kérdéseket tehettem fel, erre a felvilágosítást adó személy számomra kielégítő válaszokat adott. Amennyiben a fenti választási lehetőségekről nem nyilatkozom, tudomásul veszem, hogy genetikai mintámmal és adataimmal a Laboratóriumi Medicina belső utasítási rendje szerint járnak el. A jelen nyilatkozatban foglaltakat megértettem, tudomásul vettem és aláírással hitelesítem.

Tájékoztatást kaptam arról / Tudomásul veszem, hogy bizonyos genetikai eltérések kimutatása az alkalmazott speciális módszertan miatt több hónapig is eltarthat.

Kelt: ,év.....hó.....nap

.....
felvilágosítást végző orvos

.....
érintett/törvényes képviselő

4.2. Módszerek

4.2.1. Genomiális DNS izolálás

A genomiális DNS minták izolálása K_3 -EDTA-val vagy Na-citráttal alvadásgátolt perifériás vérmintákból történt QIAamp Blood Mini kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) segítségével a gyártó utasításai szerint. Az izolált DNS minták koncentrációjának és tisztaságának meghatározása NanoDrop 2000/2000c UV-Vis spektrofotométerrel, valamint Qubit 4 Fluorometerrel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) történt.

4.2.2. Sanger féle szekvenálás alkalmazása

102 beteg esetében Sanger szekvenálással kerültek kivizsgálásra a *GCK*, *HNFI1A*, valamint a *HNFI4A* 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.

4.2.3. Új generációs DNS szekvenálás (NGS)

Új generációs DNS szekvenálás alatt azokat a nagy áteresztőképességű módszereket értjük, melyek képesek egyidejűleg, parallel több gén, vagy akár a teljes humán genom nukleotid sorrendjének meghatározására is. Ezek a módszerek a Sanger-féle szekvenálástól, mind a láncszintézisben, mind a detektálás módjában lényegesen különböznek. Gyorsak és nagy mennyiségű adatot generálnak, emiatt fejlett és precíz automatizációra, valamint nagy számítógépes kapacitásra van szükségük.

A legelterjedtebb ilyen módszert szintézis alapú szekvenálásnak is nevezik (Sequencing by Synthesis (SBS)), mivel a leolvasás akkor történik, amikor a vizsgált DNS szállal komplementer szál szintetizálódik és ezt valós időben detektáljuk. Az új generációs DNS szekvenálási módszerek fő lépései. Ezek a DNS könyvtárkészítés, a szekvenálás, az alignment vagy illesztés és a bioinformatikai analízis.

4.2.3.1. Piroszekvenálás

A piroszekvenálás is a szintézis alapú szekvenálás elvén működik, amikor is egy egyszálú DNS molekuláról enzimatikusan komplementer szálat szintetizáltatunk. Egy kemilumineszcens enzim segítségével a szintézist valós időben követjük nyomon. Egy kapcsolt enzimreakció segítségével követhetjük nyomon a nukleotid beépülése során keletkező pirofoszfát (PPi) mennyiségét. A reakció végén a luciferáz enzim által kiváltott fényfelvillanás áll. Ezt a felvillanást egy fejlett kamerarendszer segítségével képesek vagyunk detektálni.

A detektáláshoz szükséges a jel felerősítése, mely a szekvenálási reakciók párhuzamosításával érhető el. Erre egy úgynevezett emulziós PCR reakciót dolgoztak ki, melynek során a vizsgálandó DNS szakaszt, PCR segítségével poliszitirén gyöngyök felületén felszaporítják. Egy gyöngy felületén egy DNS molekula másolatai sokszorozódnak fel akár több millió kópiában. Ezt a folyamatot klonális amplifikációnak nevezzük. A módszer rövid szakaszok leolvasását tette lehetővé, ami azt jelenti, hogy a megszekvenált DNS fragmentumok átlagos hossza 200-300 bázispár körüli. A piroszekvenálás során kapott nyers adatok értékelése az Amplicon Variant Analyzer szoftver (Roche 454 Life Sciences) segítségével történt.

4.2.3.2. Illumina szekvenálás

A legelterjedtebb szekvenálási módszer jelenleg az Illumina cég szintézis alapú szekvenáló technológiája. Ez a technológia is főként rövid, maximum 200-300 bázispár körüli szakaszok szekvenálására alkalmas. A megfelelően előkészített DNS könyvtárakat egy szekvenáló chip felszínére kötjük, oly módon, hogy a denaturált könyvtár kikötődik a chip felszínére kihorgonyozott, a DNS szakaszok végén található szekvenciákkal komplementer primerekhez. A klonális amplifikáció itt is szükséges a detektáláshoz, ez ebben az esetben egy úgynevezett híd amplifikációt jelent. A chip felszínére kötött molekulákat helyben amplifikáljuk, így úgynevezett klaszterek jönnek létre. Minden klaszter egy-egy DNS kópia több ezer másolatát reprezentálja, egymáshoz nagyon közel. Ez teszi lehetővé a nagyfelbontású kamera számára a homogén klaszterek detektálását a szekvenálás alatt. A szekvenálás során fluoreszcensen jelölt dezoxiribonukleotid trifoszfátok (dNTP-k) beépülése történik az újonnan szintetizálódó DNS száliba, reverzibilis termináció segítségével. Minden ciklus alatt a beépült nukleotidok által kibocsátott fluoreszcens jel kerül azonosításra. A vizsgálatok két Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA) készüléken történtek, a kisebb kapacitású MiSeq, illetve a nagyobb áteresztőképességű NextSeq 500 nevű készüléken.

4.3. DNS könyvtárkészítő kitek

Az új generációs szekvenálás során minden esetben az első lépés a DNS könyvtárak előkészítése volt, több különböző DNS könyvtárkészítő kit használatával. 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) kereskedelmi forgalomban 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. A piroszekvenálással kapott nyers adatok kiértékelése az Amplicon Variant Analyzer szoftverrel (Roche 454 Life Sciences), míg 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 vizsgált egyidejűleg, melyek az alábbiak voltak: *PAX4*, *NEUROD1*, *HNFI4A*, *SLC16A1*, *KLF11*, *ABCC8*, *APPL1*, *KCNJ11*, *INS*, *HNFI1B*, *GLUDI*, *PDX1*, *GCK*, *BLK*, *HNFI1A*, *HADH*, *INSR*. Itt a kívánt DNS fragmentek amplifikációja nem PCR alapon működik, hanem szekvenciaspecifikus próbákkal választjuk el a vizsgálni kívánt DNS szakaszokat a genom többi részétől. Az előkészített minták Illumina Miseq és Illumina NextSeq készülékeken kerültek futtatásra. A kapott nyers adatok értékelése a NextGene értékelő szoftver segítségével történt. A harmadik típusú, általunk tervezett és használt génpanel a Twist (Twist Bioscience, South San Francisco, CA, USA) 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*, *GLUDI*, *PDX1*, *INSR*, *KLF11*, *NEUROD1*, *APPL1*, *HADH*, *PAX4*, *BLK*, *RFX6*. A második paneltervezés során további két génnel (*CEL*, *WFS1*) kiegészítve 20 génesre növeltük a panel méretét, mellyel további 6 beteg vizsgálata történt meg. Az alkalmazott könyvtárkészítő módszerek és szekvenáló platformok összegzése a 2. táblázatban látható.

DNS könyvtárkészítő kit	Vizsgált gének száma	Vizsgált betegek száma	Szekvenálás típusa
MODY MASTR kit (Multiplicom)	7	76	Piroszekvenálás (n=33)
			Illumina szekvenálás (n=43)
MODY génpanel (Qiagen GmbH)	17	164	Illumina szekvenálás
MODY génpanel (Twist Bioscience)	18	69	Illumina szekvenálás
MODY génpanel (Twist Bioscience)	20	6	Illumina szekvenálás

2. táblázat. Az alkalmazott könyvtárkészítő módszerek és szekvenáló platformok.

4.4. 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).

4.5. Variáns filterezés és klasszifikáció

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 (70). Az ACMG egy öt kategóriát használó széles körben elfogadott rendszer, melynek segítségével a detektált variánsokat az alábbi kategóriákba sorolhatjuk: 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%). A benignitás, illetve a patogenitás minél inkább pontos megítélésére a klasszifikáció különböző evidenciákon alapuló keretrendszert használ. Ezen keretrendszer használatával könnyebben besorolhatjuk a variánst az öt kategória valamelyikébe. A benignus irányba való besoroláshoz az alábbiakat használja: BA: minden kétséget kizáró, BS azaz erős bizonyíték a benignitásra, illetve BP azaz támogató bizonyíték a

benignitásra. A patogenitás valószínűségének megítélésére pedig a következőket használja: PVS nagyon erős, PP támogató, PM mérsékelt, PS erős. A táblázatokban a besorolás angol formáit (stand-alone, very strong, strong, moderate, supporting) tüntettem fel.

5. EREDMÉNYEK

5.1. 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 (3. táblázat), ami 29,3%-os diagnosztikai szenzitivitást jelent. A családtagok célzott kaszkád vizsgálatai során további 95 pozitív eset került leírásra.

Gén	Patogén/valószínűleg patogén variánsok
<i>GCK</i>	65 (73,0%)
<i>HNF1A</i>	17 (19,1%)
Más MODY gének (<i>ABCC8</i> , <i>HNF1B</i> , <i>HNF4A</i> , <i>INS</i> , <i>KCNJ11</i>)	7 (7,9%)

3. táblázat. A MODY génekben detektált patogén/valószínűleg patogén variánsok.

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 (3. és 4. táblázat), 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.

Gén	Index betegek patogén/valószínűleg patogén variánssal	Index betegek és családtagjaik patogén/valószínűleg patogén variánssal
<i>GCK</i>	91 (68,9%)	163 (71,8%)
<i>HNF1A</i>	30 (22,7%)	48 (21,1%)
más MODY gének	11 (8,3%)	16 (7,0%)
Összesen	132 (100%)	227 (100%)

4. táblázat. Genetikailag igazolt MODY a vizsgált kohorszban.

5.2. 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 (5. táblázat). 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 egyértelmű génen belüli dúsulást mutattak, kizárólag az 1-7 exonokban voltak a következők szerint: e1 (2 variáns), e2 (6 variáns), e3 (3 variáns), e4 (3 variáns), e6 (2 variáns), e7 (1 variáns).

Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/családtag	Új/Leírt
c.2T>G	p.Met1Arg	misszensz	patogén	PM2 (2); PPI (3); PS1 (3); PVS1 (2)	N/A	N/A	1/1	Új
c.142G>A	p.Glu48Lys	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (2)	22 (0,00009052)	1/0	Leírt
c.346G>C	p.Ala116Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/0	Új
c.391C>T	p.Arg131Tyr	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (3)	N/A	3/4	Leírt
c.460A>G	p.Met154Val	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/0	Leírt
c.475C>T	p.Arg159Tyr	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (2)	1 (0,000003978)	1/0	Leírt
c.511C>T	p.Arg171*	nonszensz	patogén	PM2 (2); PPI (2); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (2)	0	4/3	Leírt
c.526C>T	p.Gln176*	nonszensz/splicing	patogén	PM2 (2); PPI (2); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (2)	1 (0,000003994)	4/1	Leírt
c.598C>T	p.Arg200Tyr	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	valószínűleg patogén (1)	N/A	1/1	Leírt
c.599G>A	p.Arg200Gln	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén/ valószínűleg patogén (3)	1 (0,000006572)	2/0	Leírt
c.704A>G	p.Glu235Gly	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (2)	valószínűleg patogén (1)	N/A	1/1	Leírt
c.751G>A	p.Ala251Thr	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PPI (3); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	3/4	Leírt
c.811C>T	p.Arg271Tyr	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (2)	0	1/0	Leírt
c.872dupC	p.Gly292Argfs*25	olvasási keret eltolódás	patogén	PP1 (2); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (8)	N/A	1/1	Leírt
c.1136_1137delCT	p.Pro379Argfs*39	olvasási keret eltolódás	patogén	PM2 (2); PPI (2); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (1)	N/A	1/2	Leírt
c.1137delT	p.Val380Serfs*4	olvasási keret eltolódás	patogén	PM2 (2); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (4)	N/A	1/0	Leírt
c.1340C>T	p.Pro447Leu	misszensz	valószínűleg patogén	PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (3)	3 (0,00001204)	3/0	Leírt

5. táblázat. Patogén és valószínűleg patogén variánsok a *HNF1A* génben (Referencia szekvencia: NM_000545.5). A korábban nem leírt mutációk vastagon szedve. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. A leírt variánsok forrásai: (21, 71-80).

5.3. 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 (6. táblázat). Két új, korábban nem ismert eltérést írtunk le, az *ABCC8* (c.3988+1G>A) és az *INS* (c.128G>A) génben. Az *ABCC8*: c.3988+1G>A mutáció feltehetőleg a keletkező mRNS érését (splicing) érinti, míg az *INS*: c.128G>A mutáció aminosavcserével jár (p.Cys43Tyr).

Gén	Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/családtag	Új/ Leírt
<i>ABCC8</i>	c.643G>A	p.Val215Ile	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (1); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/2	Leírt
<i>ABCC8</i>	c.3988 + 1G>A	Splice	Splicing	valószínűleg patogén	PM2 (2); PVS1 (4)	N/A	N/A	1/0	Új
<i>HNF1B</i>	del e1-e4	?	CNV	patogén	-	-	-	2/1	Leírt
<i>HNF1B</i>	del e1-e9	?	CNV	patogén	-	-	-	3/0	Leírt
<i>HNF4A</i>	c.869G>A	p.Arg290His	misszensz	valószínűleg patogén	PM2 (2); PP3 (1); PP5 (1)	ismeretlen jelentőségű (2)	1 (0.000004031)	2/1	Leírt
<i>INS</i>	c.128G>A	p.Cys43Tyr	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (1); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/0	Új
<i>KCNJ11</i>	c.685G>A	p.Glu229Lys	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (1); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	patogén (1)	N/A	1/1	Leírt

6. táblázat. Egyéb MODY génekben detektált patogén és valószínűleg patogén variánsok. Referencia szekvenciák: *ABCC8* NM_000352.3, *HNF4A* NM_000457.4, *INS* NM_000207.2, *KCNJ11* NM_000525.3. A korábban nem leírt mutációk vastagon szedve. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. ?: nem ismert, pontos töréspont meghatározás nem történt. A leírt variánsok forrásai: (81-85).

5.4. 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 (7. táblázat, 1. és 2. rész). A kóroki mutációk 60%-a (37/65, 8. táblázat, 1. és 2. rész) 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 táblázatok jelzik a klasszifikációhoz használt ACMG paramétereket, valamint a klinikai (ClinVar) és a populációs (gnomAD) rekordokat is. A variánsok megoszlása az alábbiakban alakult: e2 (6 variáns), e3-5 (5 variáns), e6 (10 variáns), e7 (15 variáns), e8 (11 variáns), e9,10 (4 variáns).

Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/családtag
c.171G>T	p.Met57Ile	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3); PS1 (1)	patogén (1)	0	1/0
c.209-1G>A	?	splicing	valószínűleg patogén	PM2 (2); PVS1 (4)	N/A	1 (0.00003186)	1/0
c.215G>C	p.Gly72Ala	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	2/3
c.266T>G	p.Val89Gly	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/1
c.371A>T	p.Asp124Val	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (2)	valószínűleg patogén (1)	0	1/1
c.425A>C	p.Lys142Thr	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.460G>A	p.Val154Met	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/1
c.501G>C	p.Trp167Cys	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.518C>A	p.Ala173Asp	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.572G>C	p.Arg191Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.620T>C	p.Val207Ala	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.622G>T	p.Ala208Ser	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0

7. táblázat (1. rész). A *GCK* génben detektált patogén és valószínűleg patogén, korábban nem leírt variánsok. *GCK* referencia szekvencia: NM_000162.5. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. ?: nem ismert, pontos töréspont meghatározás nem történt.

Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/családtag
c.668G>A	p.Gly223Asp	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/2
c.709_711delG AG	p.Glu237del	deléció	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM4 (2); PP1 (2)	N/A	0	2/1
c.724G>T	p.Glu242*	nonszensz	patogén	PM2 (2); PP1 (3); PVS1 (4)	N/A	0	1/3
c.730G>A	p.Val244Met	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	ellentmondásos (1 LP, 1 VUS)	0	1/0
c.822C>A	p.Asp274Glu	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	1 (0.000003992)	1/0
c.824G>C	p.Arg275Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.863T>C	p.Leu288Pro	misszensz/ splicing	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/1
c.869A>G	p.Glu290Gly	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.872A>T	p.Lys291Met	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (3); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	2/6
c.886A>C	p.Lys296Gln	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	2 (0.000008008)	1/0
c.982delG	p.Gly328Glufs*25	olvasási keret eltolódás	patogén	PM2 (2); PP1 (3); PVS1 (4)	N/A	0	2/5
c.1130G>C	p.Arg377Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0
c.1139A>C	p.His380Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/1
c.1186_1193del AGCCGAG	p.Ser396Argfs*60	olvasási keret eltolódás	valószínűleg patogén	PM2 (2); PVS1 (4)	N/A	0	1/0
c.1225G>C	p.Asp409His	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/1
c.1355T > G	p.Val452Gly	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	0	1/0

7. táblázat (2. rész). A *GCK* génben detektált patogén és valószínűleg patogén, korábban nem leírt variánsok. *GCK* referencia szekvencia: NM_000162.5. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. LP: likely pathogenic, valószínűleg patogén. VUS: variant of unknown significance, ismeretlen jelentőségű variáns.

Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/családtag
c.98T>C	p.Val33Ala	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (1)	N/A	2/0
c.106C>T	p.Arg36Trp	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén/ valószínűleg patogén (4)	4 (0,00001414)	5/4
c.115_117del AAG	p.Lys39del	deléció	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM4 (2); PP1 (3)	N/A	N/A	1/2
c.130G>A	p.Gly44Ser	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (3); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (1)	N/A	1/3
c.208G>A	p.Glu70Lys	misszensz/ splicing	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	N/A	N/A	1/0
c.232G>C	p.Asp78His	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/3
c.244A>C	p.Thr82Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/1
c.437T>G	p.Leu146Arg	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/0
c.457C>T	p.Pro153Ser	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (2)	N/A	1/1
c.494T>C	p.Leu165Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	2/0
c.562G>A	p.Ala188Thr	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (2)	1 (0,000003982)	2/2
c.599T>C	p.Val200Ala	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/0
c.617C>T	p.Thr206Met	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	N/A	1 (0,000003977)	2/2
c.623C>T	p.Ala208Val	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (3); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (1)	1 (0,000003977)	1/2
c.626C>T	p.Thr209Met	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (1)	N/A	3/1
c.649G>A	p.Asp217Asn	misszensz	valószínűleg patogén	BS4 (1); PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (4)	1	1/0
c.660C>A	p.Cys220*	nonszensz	valószínűleg patogén	PM2 (2); PVS1 (4)	N/A	N/A	1/0
c.677T>A	p.Val226Glu	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (2); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	2/2

8. táblázat (1. rész). A GCK génben detektált patogén és valószínűleg patogén, korábban már leírt variánsok. GCK referencia szekvencia: NM_000162.5. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. A leírt variánsok forrásai: (37, 39, 86-100).

Variáns nukleotid szinten	Variáns fehérje szinten	Következmény	ACMG klasszifikáció	ACMG bizonyítékok	ClinVar	GnomAD allélek (MAF)	Páciens/ családtag
c.683C>T	p.Thr228Met	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (5)	1 (0,000003999)	1/0
c.702C>A	p.Tyr234*	nonszensz	patogén	PM2 (2); PP1 (2); PVS1 (4)	N/A	N/A	2/2
c.742G>A	p.Glu248Lys	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	N/A	1 (0,000003982)	1/0
c.752T>G	p.Met251Arg	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (3); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/4
c.778T>G	p.Phe260Val	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	2/2
c.781G>A	p.Gly261Arg	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (4)	1 (0,000003983)	4/1
c.781G>C	p.Gly261Arg	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3); PS1 (3)	patogén (1)	N/A	1/0
c.790G>A	p.Gly264Ser	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (1)	patogén (1)	N/A	2/0
c.793G>T	p.Glu265*	nonszensz	patogén	PM2 (2); PP1 (1); PP5 (3); PVS1 (4)	patogén (2)	N/A	1/1
c.884G>A	p.Gly295Asp	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/1
c.908G>A	p.Arg303Gln	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (2)	valószínűleg patogén (1)	N/A	1/1
c.952G>A	p.Gly318Arg	misszensz	patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (3); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (3)	patogén (1)	N/A	3/5
c.989T>C	p.Phe330Ser	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (1)	N/A	1/1
c.1019G>A	p.Ser340Asn	misszensz/splicing	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	5/4
c.1019G>C	p.Ser340Thr	misszensz/splicing	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (1); PP2 (1); PP3 (1)	N/A	N/A	1/1
c.1019+1G>T	Splice	splicing	valószínűleg patogén	PM2 (2); PVS1 (3)	N/A	N/A	1/0
c.1268T>C	p.Phe423Ser	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (1)	N/A	1/0
c.1340G>A	p.Arg447Gln	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP1 (2); PP2 (1); PP3 (1); PP5 (2)	valószínűleg patogén (1)	N/A	2/2
c.1340G>C	p.Arg447Pro	misszensz	valószínűleg patogén	PM1 (2); PM2 (2); PM5 (1); PP2 (1); PP3 (1)	ismeretlen jelentőségű (1)	N/A	1/0

8. táblázat (2. rész). A *GCK* génben detektált patogén és valószínűleg patogén, korábban már leírt variánsok. *GCK* referencia szekvencia: NM_000162.5. ACMG klasszifikáció: az ACMG irányelv szerinti mutáció klasszifikáció. ACMG bizonyítékok: a használt kritériumok és erősségük az alábbiak szerint: (1) supporting, (2) moderate, (3) strong, (4) very strong, (5) stand-alone (részletesen a Módszerek fejezetben). ClinVar: ClinVar klasszifikáció, zárójelben a rekordok száma. gnomAD MAF: a minor allél gyakorisága a gnomAD adatbázisban. Páciens/családtag: a mutációt hordozó betegek száma/családtagok száma. N/A: nincs adat. A leírt variánsok forrásai: (88, 93, 95, 98, 99, 101-113).

5.5. A klinikai adatok analízise genetikailag igazolt MODY-ban

5.5.1. HNF1A-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 $24,3 \text{ kg/m}^2$ ($12,9\text{-}36,1 \text{ kg/m}^2$) 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 $8,6 \text{ mmol/L}$ ($4,2\text{-}20 \text{ mmol/L}$), a 120 perces OGTT eredménye 11/32 esetben átlag $12,5 \text{ mmol/L}$ ($8,9\text{-}15,9 \text{ mmol/L}$). 27/32 esetben az átlag Hb_{A1c} $7,3\%$ és $56,2 \text{ mmol/mol}$ ($5,2\text{-}12\%$ és $33,3\text{-}107,7 \text{ mmol/mol}$) volt. A MODY kalkulátor 20/32 esetben átlag $43,4\%$ -ot mutatott ($1,9\text{-}75,5\%$). 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 szövődményként, míg a másik betegnél a retinopathia mellett proteinuria is leírásra került. 16/23 esetben nem volt szövődmény, míg 5 esetben adatunk nem volt erre vonatkozóan. Az éhomi szérum 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 Hb_{A1c} $7,1\%$ 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 (4-45 év) állapították meg a diabeteset, a genetikai tesztelésük átlag 47 éves korban (16-79 év) történt, így a genetikai diagnózist átlag 21 év (2-37 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

szövődmény (retinopathia vagy acanthosis nigricans), 4 esetben nem volt szövődmény. 3 egyén nem volt elhízott, míg 3-3 esetben nem állt rendelkezésre adat BMI-ről, elhízásról és szövődményről. Az éhomi szérum glükóz 5 családtag esetén átlag 8,4 mmol/L (6,0-11,3 mmol/L) volt. OGTT csak 2 családtag esetében történt (9,1 mmol/L és 9,8 mmol/L). 7/9 esetben az átlag Hb_{A1c} 7,7% és 61,0 mmol/mol (6,2-12% és 43,3-107,7 mmol/mol) volt. A MODY-t valószínűsítő kalkulátor 4 esetben került kitöltésre átlag 31%-kal (4,6-75,5%) és csak egy betegnél volt 75,5%-os.

A preszimptomás családtagok száma 9/48, ahol a genetikai vizsgálat átlagosan 18 éves (1-37 év) életkorban történt meg. 2 családtag esetén állt rendelkezésünkre BMI érték, ami 17 kg/m² és 24,5 kg/m² volt, elhízás és szövődmény 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 (13-42 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 kg/m², nem elhízott, retinopathia és ischaemiás szívbetegség szerepelt a szövődményei között, az éhomi glükóz eredménye 8,6 mmol/L, OGTT során a 120 perces vércukor 12 mmol/L, a Hb_{A1c} eredmény 13,4% (123 mmol/mol) volt. A másik beteg, aki 15 éves korában került genetikailag tesztelésre MODY irányában, BMI értékelés alapján elhízott, az éhomi glükóz 7,5 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 Hb_{A1c} (8%, 63,9 mmol/mol) eredmény állt rendelkezésünkre.

5.5.2. GCK-MODY

163 egyén esetében igazolódott GCK-MODY, közülük 115 beteget diagnosztizáltak diabéteszsel 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) kisédelemmel kapták meg (113/115). 2 beteg esetén a genetikai diagnózis pontos időpontja nem ismert, így az esetükben a genetikai diagnózis kisédelemmel nem lehet számolni. 101/115 esetben az átlag BMI 20,9 kg/m² (13,4-38 kg/m²), 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 Hb_{A1c} 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/m² (13,4-32,7 kg/m²), 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 leírása (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 Hb_{A1c} 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) késedelemmel 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 kg/m² (14,1-38,0 kg/m²) volt. A testalkat tekintetében 5 személy volt elhízott, míg 26 személy nem volt elhízva. 25/39 esetben szövődmény nem alakult ki, 4 családtagnál került közlésre valamilyen szövődmény. Az éhomi szérum glükóz 29 esetben volt feltüntetve, így az átlag eredmény 6,9 mmol/L (4,7-9,2 mmol/L), OGTT 22 családtag esetén került elvégzésre, ami 9,2 mmol/L (5,2-14,5 mmol/L) átlagot mutatott. 26/39 esetben tudunk Hb_{A1c}-ről beszámolni, ami átlag 6,4% (4,8-8,2%) és 46,7 mmol/mol (29-66,1 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 kg/m²) meghatározásra, ami alapján nem tartoztak az elhízott testalkatúak közé. 3 személynél van adatunk éhomi szérum glükózzal, ami átlag 6,5 mmol/L (5,4-7,1 mmol/L) és az OGTT 120 perces eredményéről, ami 7,1 mmol/L (5,9-9,1 mmol/L). Egy családtag esetén csak az éhomi szérum glükóz eredménye állt rendelkezésünkre (7,5 mmol/L). Hb_{A1c} eredmény 2/12 esetben 6,2% és 44,3 mmol/mol, valamint 7,0% és 53 mmol/mol. A MODY kalkulátor esetükben nem adott eredményt. Egy családtag esetén a családsvizsgálásnál 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 diabéteszel 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 kg/m² (15,1-29,5 kg/m²), ami alapján egyikük sem volt elhízott, 25 esetben adat erről nem állt rendelkezésre. Az éhomi szérum 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). Hb_{A1c} 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/m² (16,2-25,0 kg/m²), ami alapján egyikük sem volt elhízott. Az éhomi szérum 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). Hb_{A1c}-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/m² (15,1-29,5 kg/m²), ami alapján egyikük sem volt elhízott. Az éhomi szérum 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). Hb_{A1c}-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 családszűrés során minden esetben több generáció volt érintett.

5.5.3. 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/m² (18,4-30,7 kg/m²), 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/m² (18,4-30,7 kg/m²), 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 diabéteszsel, a genetikai diagnózist átlag 16 éves (1-32 év) késedelemmel kapták meg átlagosan 43 éves (17-67 év) korukban. Esetükben az átlag BMI 24,6 kg/m² (19-28,7 kg/m²) volt, obezitás nem állt fenn.

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

5.5.4. 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 (9. táblázat). A kezelés igen változatos képet mutatott.

Kezelés	Betegek száma (HNF1A-MODY)	Betegek száma, % (GCK-MODY)
inzulin	20	19 (11,7%)
orális antidiabetikum-SU	4	2 (1,2%)
orális antidiabetikum-metformin	3	19 (11,7%)
egyéb orális antidiabetikum	1	3 (1,8%)
Kombinált (metformin+SU vagy metformin+inzulin)	2	2 (1,2%)
diéta	4	56 (34,4%)
nincs kezelés	1	24 (14,7%)
N/A	13	38 (23,3%)

9. táblázat. A HNF1A-MODY és GCK-MODY betegek kezelése a genetikai diagnózist megelőzően. A HNF1A-MODY esetében a %-os megjelenítést az alacsony esetszám miatt nem alkalmaztam. N/A: nincs adat.

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). Inzulin 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).

6. 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 kérőlap 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%, (114)). Vizsgálatainkat kaszkád analízisekkel bővítettük, melyek során 95 további mutáció-pozitív esetet detektáltunk. Utóbbiak közül 21 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, részletesen a 7. táblázatban).

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 a neonatális diabetes-szel szemben nem sikertörténet. Ez utóbbi esetében több tényező is segíti a gyors és fókuszált analízist, melyek közül kettőt kell kiemelni. A legfontosabb a korai kezdet (azaz hat hónapos életkorig). A korai kezdet gyors klinikai diagnózist tesz lehetővé és gyors beavatkozást tesz szükségessé. A másik jelentős tényező az a felismerés, hogy az esetek jelentős része (40-50%-a) háttérében a K_{ATP} csatorna génjeiben (*ABCC8*, *KCNJ11*) bekövetkező variáns áll (58, 115). Ez a felismerés utat nyitott a precíziós kezelés felé, hiszen a betegek nagy dózisu SU kezelése olcsó és biztonságos glükóz kontrollt eredményez az inzulin kezelés teljes kiváltása mellett is (115), saját adataink szerint akár terhesség alatt is (60). A MODY esetében a hasonló 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. Másodszor, 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 (10). 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 gestációs diabetesként kerül diagnosztizálásra (116).

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 korrek, 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 (117). 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 (118) hazánkban is. Ennek egyik első lépéseként egy szimulációs modell használatával igazoltuk, hogy a MODY szűrés egyidejűleg jár költség csökkentéssel és életminőség javulással (119).

7. 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 21 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.

8. SUMMARY

We were the first to analyze a large MODY cohort in Hungary. We established the spectrum of MODY in Hungary, and determined that which MODY gene mutations are present in the Hungarian population. In many cases we also tested asymptomatic family members. In 132 cases of the 450 examined patients, we confirmed a pathogenic genetic variation. We performed cascade tests as well, by which we found 95 additional mutation-positive cases, in 21 of which our diagnosis was presymptomatic. We found that GCK-MODY is the most common in our country, followed by HNF1A-MODY, accounting for more than 90% of cases. We systematically analyzed the detected pathogenic variants. We described 65 different variants in the *GCK* gene. The rate of new, previously unknown mutations was very high (40%, 28/65). A total of 17 pathogenic variations were detected in the *HNF1A* gene, two of which were new and had not been previously reported in the literature. We detected pathogenic variants in five rare MODY genes. Among these, we have described two new, previously unknown mutations. A *de novo* alteration was detected in 2 families. In the case of mutation-positive HNF1A-MODY patients, the diagnosis of diabetes occurred at an average age of 20 years, while genetic confirmation occurred with a 12-year diagnostic delay on average. In the case of GCK-MODY, diabetes was diagnosed at an average age of 15 years, with a 7-year delay in genetic confirmation. Our results prove that the genetic diagnosis of MODY greatly improves access to appropriate treatment. When examining the two largest MODY groups, it was found that 52.5% of patients receive the appropriate treatment and 24.4% of the patients received unnecessary insulin treatment adversely affecting the quality of life.

9. 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 21 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.

10. 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 diabetesek 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.

11. REFERENCIÁK

1. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF DIABETES ATLAS. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels2021.
2. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107788.
3. Jermendy G, Gaal Z, Gero L, Hidvegi T, Kempler P, Lengyel C, Varkonyi T, Winkler G, Wittmann I. Egészségügyi szakmai irányelv - A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Egészségügyi Közlöny* LXXIII. évf. 13. szám: 1137-1246.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
5. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, Shepherd MH, Hussain K, Kapoor RR, Malecki M, MacDonald MJ, Stoy J, Steiner DF, Philipson LH, Bell GI, Neonatal Diabetes International Collaborative G, Hattersley AT, Ellard S. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;57:1034-42.
6. Naylor RN, John PM, Winn AN, Carmody D, Greeley SA, Philipson LH, Bell GI, Huang ES. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care* 2014;37:202-9.
7. Shields BM, Shepherd M, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Peters J, Knight B, Hyde C, Ellard S, Pearson ER, Hattersley AT, team Us. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care* 2017;40:1017-25.
8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-8.
9. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, Ellard S, Farmer AJ, McCarthy MI, Owen KR. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical

diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012;35:1206-12.

10. Gaal Z, Balogh I. Monogenic Forms of Diabetes Mellitus. *Exp Suppl* 2019;111:385-416.
11. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, Trischitta V, Froguel P. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:12.
12. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975;24:44-53.
13. Juszczak A, Pryse R, Schuman A, Owen KR. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract* 2016;66:e457-9.
14. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, Dusatkova L, Stanikova D, Pura M, Klimes I, Lebl J, Gasperikova D, Pruhova S. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014;57:480-4.
15. Peng H, Li J, Wang Z. De novo HNF1A mutation of young maturity-onset diabetes 3 of a young girl-Case report. *BMC Endocr Disord* 2023;23:38.
16. Salzano G, Passanisi S, Mammi C, Priolo M, Pintomalli L, Caminiti L, Messina MF, Pajno GB, Lombardo F. Maturity Onset Diabetes of the Young is Not Necessarily Associated with Autosomal Inheritance: Case Description of a De Novo HNF1A Mutation. *Diabetes Ther* 2019;10:1543-8.
17. Lausen J, Thomas H, Lemm I, Bulman M, Borgschulze M, Lingott A, Hattersley AT, Ryffel GU. Naturally occurring mutations in the human HNF4alpha gene impair the function of the transcription factor to a varying degree. *Nucleic Acids Res* 2000;28:430-7.
18. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-60.
19. Ellard S, Thomas K, Edghill EL, Owens M, Ambye L, Cropper J, Little J, Strachan M, Stride A, Ersoy B, Eiberg H, Pedersen O, Shepherd MH, Hansen T, Harries LW, Hattersley AT. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2007;50:2313-7.
20. Thomas H, Badenberg B, Bulman M, Lemm I, Lausen J, Kind L, Roosen S, Ellard S, Hattersley AT, Ryffel GU. Evidence for haploinsufficiency of the human HNF1alpha gene

revealed by functional characterization of MODY3-associated mutations. *Biol Chem* 2002;383:1691-700.

21. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Bell GI, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-8.
22. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
23. Yamagata K. Roles of HNF1alpha and HNF4alpha in pancreatic beta-cells: lessons from a monogenic form of diabetes (MODY). *Vitam Horm* 2014;95:407-23.
24. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998;15:816-20.
25. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, Todd PJ, Bowen-Jones D, Mannion G, Ellard S, Sparkes AC, Hattersley AT. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med* 2001;18:417-21.
26. Yamagata K. Regulation of pancreatic beta-cell function by the HNF transcription network: lessons from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Endocr J* 2003;50:491-9.
27. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:e118.
28. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
29. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M, Colclough K, Ellard S, Byrne MM. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabet Med* 2016;33:976-84.
30. Shepherd M, Hattersley AT. 'I don't feel like a diabetic any more': the impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med (Lond)* 2004;4:144-7.

-
31. Ferre S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1beta in kidney (patho)physiology. *Pediatr Nephrol* 2018.
 32. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, Guignonis V, Decramer S, Morin D, Clauin S, Deschenes G, Bouissou F, Bensman A, Bellanne-Chantelot C. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:497-503.
 33. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Chen YZ, Bennett CL, Xiong XS, Mei CL, Shi YQ, Chen XM. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:3326-33.
 34. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Moriniere V, Bandin F, Knebelmann B, Lebre AS, Faguer S, Guignonis V, Antignac C, Salomon R. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1079-90.
 35. Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R, Pinkel D, Cooper GM, Ventura M, Ropers HH, Tommerup N, Eichler EE, Bellanne-Chantelot C. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet* 2007;81:1057-69.
 36. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:647-52.
 37. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, Lesage S, Stoffel M, Takeda J, Passa P, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
 38. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, Patel P, Tanizawa Y, Chiu KC, O'Rahilly S, Watkins PJ, Wainscoat JS. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.
 39. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;311:279-86.
 40. Ajjan RA, Owen KR. Glucokinase MODY and implications for treatment goals of common forms of diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:559.
 41. Dusatkova L, Dusatkova P, Vosahlo J, Vesela K, Cinek O, Lebl J, Pruhova S. Frameshift mutations in the insulin gene leading to prolonged molecule of insulin in two families with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Eur J Med Genet* 2015;58:230-4.
 42. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, Balkau B, Fajardy I, Vambergue A, Vatin V, Delplanque J, Le Guilcher D, De Graeve F,

Lecoeur C, Sand O, Vaxillaire M, Froguel P. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012;7:e37423.

43. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, Hattersley AT, Ellard S. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia* 2012;55:123-7.

44. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, Jonassen I, Levy S, Lima K, Knappskog PM, Bell GI, Molven A, Njolstad PR. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One* 2012;7:e38050.

45. Brahm AJ, Wang G, Wang J, McIntyre AD, Cao H, Ban MR, Hegele RA. Genetic Confirmation Rate in Clinically Suspected Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Can J Diabetes* 2016;40:555-60.

46. Mohan V, Radha V, Nguyen TT, Stawiski EW, Pahuja KB, Goldstein LD, Tom J, Anjana RM, Kong-Beltran M, Bhangale T, Jahnvi S, Chandni R, Gayathri V, George P, Zhang N, Murugan S, Phalke S, Chaudhuri S, Gupta R, Zhang J, Santhosh S, Stinson J, Modrusan Z, Ramprasad VL, Seshagiri S, Peterson AS. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India. *BMC Med Genet* 2018;19:22.

47. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, Vaillant E, Benmezroua Y, Durand E, Bakaher N, Delannoy V, Vaxillaire M, Cook T, Dallinga-Thie GM, Jansen H, Charles MA, Clement K, Galan P, Hercberg S, Helbecque N, Charpentier G, Prentki M, Hansen T, Pedersen O, Urrutia R, Melloul D, Froguel P. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4807-12.

48. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, Tajima T. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:113-8.

49. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Tantibhedhyangkul W, Boonyasrisawat W, Yenchitsomanus PT, Doria A, Banchuin N. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2821-6.

50. Laver TW, Wakeling MN, Knox O, Colclough K, Wright CF, Ellard S, Hattersley AT, Weedon MN, Patel KA. Evaluation of Evidence for Pathogenicity Demonstrates That BLK, KLF11, and PAX4 Should Not Be Included in Diagnostic Testing for MODY. *Diabetes* 2022;71:1128-36.

-
51. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997;17:138-9.
 52. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, Saad M, Warram JH, Montminy M, Krolewski AS. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
 53. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjorkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Sovik O, Lombardo D, Molven A, Njolstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006;38:54-62.
 54. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, Hastings T, Milano T, Morini E, Mercuri L, Bailetti D, Mendonca C, Alberico F, Basile G, Romani M, Miccinilli E, Pizzuti A, Carella M, Barbetti F, Pascarella S, Marchetti P, Trischitta V, Di Paola R, Doria A. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet* 2015;97:177-85.
 55. Patel KA, Kettunen J, Laakso M, Stancakova A, Laver TW, Colclough K, Johnson MB, Abramowicz M, Groop L, Miettinen PJ, Shepherd MH, Flanagan SE, Ellard S, Inagaki N, Hattersley AT, Tuomi T, Cnop M, Weedon MN. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. *Nat Commun* 2017;8:888.
 56. Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C, Iughetti L, Bizzarri C, Mammi C, Lo Presti D, Suprani T, Schiaffini R, Nichols CG, Russo L, Grasso V, Meschi F, Bonfanti R, Brescianini S, Barbetti F, Early Diabetes Study Group of I. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* 2012;49:405-8.
 57. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1:7-11.
 58. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017;60:769-77.
 59. Gaal Z, Bako B, Gardus D, Gaal B, Spisak T, Balogh I. Neonatalis diabetes háttérének felnőttkori identifikálása. *Diabetologica Hungarica* 2013;21:7-14.
 60. Gaal Z, Klupa T, Kantor I, Mlynarski W, Albert L, Tolloczko J, Balogh I, Czajkowski K, Malecki MT. Sulfonylurea use during entire pregnancy in diabetes because of KCNJ11 mutation: a report of two cases. *Diabetes Care* 2012;35:e40.
 61. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmyslowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W. Prevalence of monogenic

diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012;55:2631-5.

62. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, Masoodi SR. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:253.

63. 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;6:20.

64. Harsunen M, Kettunen JLT, Harkonen T, Dwivedi O, Lehtovirta M, Vahasalo P, Veijola R, Ilonen J, Miettinen PJ, Knip M, Tuomi T. Identification of monogenic variants in more than ten per cent of children without type 1 diabetes-related autoantibodies at diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register. *Diabetologia* 2023;66:438-49.

65. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-53.

66. Malachowska B, Borowiec M, Antosik K, Michalak A, Baranowska-Jazwiecka A, Deja G, Jarosz-Chobot P, Brandt A, Mysliwiec M, Stelmach M, Nazim J, Peczynska J, Glowinska-Olszewska B, Horodnicka-Jozwa A, Walczak M, Malecki MT, Zmyslowska A, Szadkowska A, Fendler W, Mlynarski W. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes* 2018;19:53-8.

67. Urbanova J, Brunerova L, Nunes M, Broz J. Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302:305-14.

68. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Sovik O, Levy S, Skriverhaug T, Joner G, Molven A, Johansson S, Njolstad PR. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2017;60:625-35.

69. Piccini B, Artuso R, Lenzi L, Guasti M, Braccisi G, Barni F, Casalini E, Giglio S, Toni S. Clinical and molecular characterization of a novel INS mutation identified in patients with MODY phenotype. *Eur J Med Genet* 2016;59:590-5.

70. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.

-
71. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valero R, Gautier JF, Larger E, Reznik Y, Ducluzeau PH, Sola A, Hartemann-Heurtier A, Lecomte P, Chaillous L, Laloi-Michelin M, Wilhem JM, Cuny P, Duron F, Guerci B, Jeandidier N, Mosnier-Pudar H, Assayag M, Dubois-Laforgue D, Velho G, Timsit J. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes* 2008;57:503-8.
72. Chevre JC, Hani EH, Boutin P, Vaxillaire M, Blanche H, Vionnet N, Pardini VC, Timsit J, Larger E, Charpentier G, Beckers D, Maes M, Bellanne-Chantelot C, Velho G, Froguel P. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. *Diabetologia* 1998;41:1017-23.
73. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, Baird JD, Kaisaki PJ, Yamagata K, Bell GI, Bain SC, Hattersley AT. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes* 1997;46:720-5.
74. Galan M, Garcia-Herrero CM, Azriel S, Gargallo M, Duran M, Gorgojo JJ, Andia VM, Navas MA. Differential effects of HNF-1alpha mutations associated with familial young-onset diabetes on target gene regulation. *Mol Med* 2011;17:256-65.
75. Hansen T, Eiberg H, Rouard M, Vaxillaire M, Moller AM, Rasmussen SK, Fridberg M, Urhammer SA, Holst JJ, Almind K, Echwald SM, Hansen L, Bell GI, Pedersen O. Novel MODY3 mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene: evidence for a hyperexcitability of pancreatic beta-cells to intravenous secretagogues in a glucose-tolerant carrier of a P447L mutation. *Diabetes* 1997;46:726-30.
76. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15:15-24.
77. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia* 1998;41:1528-31.
78. Thanabalasingham G, Huffman JE, Kattla JJ, Novokmet M, Rudan I, Gloyn AL, Hayward C, Adamczyk B, Reynolds RM, Muzinic A, Hassanali N, Pucic M, Bennett AJ, Essafi A, Polasek O, Mughal SA, Redzic I, Primorac D, Zgaga L, Kolcic I, Hansen T, Gasperikova D, Tjora E, Strachan MW, Nielsen T, Stanik J, Klimes I, Pedersen OB, Njolstad PR, Wild SH, Gyllensten U, Gornik O, Wilson JF, Hastie ND, Campbell H, McCarthy MI, Rudd PM, Owen KR, Lauc G, Wright AF. Mutations in HNF1A result in marked alterations of plasma glycan profile. *Diabetes* 2013;62:1329-37.

-
79. Vaxillaire M, Rouard M, Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Boriraj VV, Chevre JC, Boccio V, Cox RD, Lathrop GM, Dussoix P, Philippe J, Timsit J, Charpentier G, Velho G, Bell GI, Froguel P. Identification of nine novel mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Hum Mol Genet* 1997;6:583-6.
80. Xu JY, Chan V, Zhang WY, Wat NM, Lam KS. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Chinese MODY families: prevalence and functional analysis. *Diabetologia* 2002;45:744-6.
81. Girard CA, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, Perez de Nanclares G, Ashcroft FM. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch* 2006;453:323-32.
82. Jermendy G, Balogh I, Gaal Z. [Monogenic form of diabetes mellitus due to HNF4alpha mutation (MODY-1) - the first case in Hungary]. *Orv Hetil* 2016;157:469-73.
83. Le Berre JP, Bellanne-Chantelot C, Bordier L, Garcia C, Dupuy O, Mayaudon H, Bauduceau B. [Type 2 diabetes mellitus associated with pancreatic and renal malformations]. *Rev Med Interne* 2010;31:e5-6.
84. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative G. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008;31:204-9.
85. Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2012;13:26-32.
86. Alvelos MI, Goncalves CI, Coutinho E, Almeida JT, Bastos M, Sampaio ML, Melo M, Martins S, Dinis I, Mirante A, Gomes L, Saraiva J, Pereira BD, Gama-de-Sousa S, Moreno C, Guelho D, Martins D, Baptista C, Barros L, Ventura M, Gomes MM, Lemos MC. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Portugal: Novel GCK, HNFA1 and HNFA4 Mutations. *J Clin Med* 2020;9.
87. Beer NL, Osbak KK, van de Bunt M, Tribble ND, Steele AM, Wensley KJ, Edghill EL, Colcough K, Barrett A, Valentinova L, Rundle JK, Raimondo A, Grimsby J, Ellard S, Gloyn AL. Insights into the pathogenicity of rare missense GCK variants from the identification and functional characterization of compound heterozygous and double mutations inherited in cis. *Diabetes Care* 2012;35:1482-4.

-
88. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Contreas G, Di Paola R, Salina A, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio G, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, Marigliano M, Barbetti F, Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric E, Diabetes. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1826-34.
89. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, Gorini A, Marietti G, Marozzi G, Signorini AM. Early-onset Type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alpha and glucokinase. *Diabetologia* 2001;44:1326-9.
90. Hager J, Blanche H, Sun F, Vaxillaire NV, Poller W, Cohen D, Czernichow P, Velho G, Robert JJ, Cohen N, et al. Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes* 1994;43:730-3.
91. Lukasova P, Vcelak J, Vankova M, Vejrazkova D, Andelova K, Bendlova B. Screening of mutations and polymorphisms in the glucokinase gene in Czech diabetic and healthy control populations. *Physiol Res* 2008;57 Suppl 1:S99-S108.
92. Ma Y, Han X, Zhou X, Li Y, Gong S, Zhang S, Cai X, Zhou L, Luo Y, Li M, Liu W, Zhang X, Ren Q, Ji L. A new clinical screening strategy and prevalence estimation for glucokinase variant-induced diabetes in an adult Chinese population. *Genet Med* 2019;21:939-47.
93. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S, Cherubini V, Guazzarotti L, Sulli N, Matschinsky FM, Lorini R, Iafusco D, Barbetti F, Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric E, Diabetes. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia* 2001;44:898-905.
94. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia* 2000;43:1331-2.
95. Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z, Kolouskova S, Pedersen O, Hansen T, Cinek O, Lebl J. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010;11:529-35.
96. Sagen JV, Odili S, Bjorkhaug L, Zelent D, Buettger C, Kwagh J, Stanley C, Dahl-Jorgensen K, de Beaufort C, Bell GI, Han Y, Grimsby J, Taub R, Molven A, Sovik O, Njolstad

PR, Matschinsky FM. From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation. *Diabetes* 2006;55:1713-22.

97. Shimada F, Makino H, Hashimoto N, Taira M, Seino S, Bell GI, Kanatsuka A, Yoshida S. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus associated with a mutation of the glucokinase gene in a Japanese family. *Diabetologia* 1993;36:433-7.

98. Thomson KL, Gloyn AL, Colclough K, Batten M, Allen LI, Beards F, Hattersley AT, Ellard S. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 2003;22:417.

99. Valentinova L, Beer NL, Stanik J, Tribble ND, van de Bunt M, Huckova M, Barrett A, Klimes I, Gasperikova D, Gloyn AL. Identification and functional characterisation of novel glucokinase mutations causing maturity-onset diabetes of the young in Slovakia. *PLoS One* 2012;7:e34541.

100. Ziemssen F, Bellanne-Chantelot C, Osterhoff M, Schatz H, Pfeiffer AF. To: Lindner T, Cockburn BN, Bell GI (1999). Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia* 42: 121-123. *Diabetologia* 2002;45:286-7; author reply 7-8.

101. Bennett JT, Vasta V, Zhang M, Narayanan J, Gerrits P, Hahn SH. Molecular genetic testing of patients with monogenic diabetes and hyperinsulinism. *Mol Genet Metab* 2015;114:451-8.

102. Bonfig W, Hermanns S, Warneke K, Eder G, Engelsberger I, Burdach S, Ziegler AG, Lohse P. GCK-MODY (MODY 2) Caused by a Novel p.Phe330Ser Mutation. *ISRN Pediatr* 2011;2011:676549.

103. Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL, Chakera AJ, Shepherd MH, Laver TW, Knight BA, Wright D, Hattersley AT, Ellard S. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants. *Clin Chem* 2020;66:958-65.

104. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, Bilbao JR, Vazquez JA, San Pedro JI, Busturia MA, Castano L, Spanish MG. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:538-46.

105. Furuzawa GK, Giuffrida FM, Oliveira CS, Chacra AR, Dib SA, Reis AF. Low prevalence of MODY2 and MODY3 mutations in Brazilian individuals with clinical MODY phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:e12-4.

106. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003;22:353-62.

-
107. Johansen A, Ek J, Mortensen HB, Pedersen O, Hansen T. Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK, and TCF1. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4607-14.
108. Pruhova S, Ek J, Lebl J, Sumnik Z, Saudek F, Andel M, Pedersen O, Hansen T. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia* 2003;46:291-5.
109. Sanyoura M, Letourneau L, Knight Johnson AE, Del Gaudio D, Greeley SAW, Philipson LH, Naylor RN. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:231-6.
110. Shammam C, Neocleous V, Phelan MM, Lian LY, Skordis N, Phylactou LA. A report of 2 new cases of MODY2 and review of the literature: implications in the search for type 2 diabetes drugs. *Metabolism* 2013;62:1535-42.
111. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang KS, Gidh-Jain M, Pilkis SJ, et al. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;42:937-40.
112. Stoffel M, Froguel P, Takeda J, Zouali H, Vionnet N, Nishi S, Weber IT, Harrison RW, Pilkis SJ, Lesage S, et al. Human glucokinase gene: isolation, characterization, and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7698-702.
113. Wang Z, Diao C, Liu Y, Li M, Zheng J, Zhang Q, Yu M, Zhang H, Ping F, Li M, Xiao X. Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *J Diabetes Investig* 2019;10:963-71.
114. Colclough K, Patel K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97:436-47.
115. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.
116. Gjesing AP, Rui G, Lauenborg J, Have CT, Hollensted M, Andersson E, Grarup N, Sun J, Quan S, Brandslund I, Damm P, Pedersen O, Wang J, Hansen T. High Prevalence of Diabetes-Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc* 2017;1:681-90.

-
117. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, Hwang JL, Greeley SA, Philipson LH. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol* 2016;53:703-8.
118. Johnson SR, Carter HE, Leo P, Hollingworth SA, Davis EA, Jones TW, Conwell LS, Harris M, Brown MA, Graves N, Duncan EL. Cost-effectiveness Analysis of Routine Screening Using Massively Parallel Sequencing for Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Pediatric Diabetes Cohort: Reduced Health System Costs and Improved Patient Quality of Life. *Diabetes Care* 2019;42:69-76.
119. Kovacs G, Nagy D, Szilberhorn L, Zelei T, Gaal Z, Vellekoop H, Huygens S, Versteegh M, Molken MR, Koleva-Kolarova R, Tsiachristas A, Wordsworth S, Nagy B. Cost-effectiveness of genetic-based screening strategies for maturity-onset diabetes of the young. *Per Med* 2023;20:375-85.

12. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**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

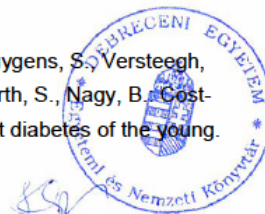
Doktori Iskola: Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

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 kóriszmézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban.
Diabetol. Hung. 28, 119-204, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.24121/dh.2020.14>
7. Schemthaler, 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.**, Lavalle, 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 glukózmonitorozás 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.





**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

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.

