

## NEONATALNI DIJABETES - OD KLINIČKE PREZENTACIJE, PREKO MOLEKULARNOG MEHANIZMA DO TERAPIJE

LAVINIA LA GRASTA SABOLIĆ, MARIJA POŽGAJ ŠEPEC, GORDANA STIPANČIĆ\*

*Neonatalni dijabetes melitus rijedak je monogeniski oblik dijabetesa, obilježen pojavom hiperglikemije koja zahtijeva liječenje inzulinom u prvih šest mjeseci života. Glavni cilj ovog preglednog članka je prikazati trenutne spoznaje o neonatalnom dijabetesu, s osvrtom na kliničku prezentaciju, etiopatogenezu, akutno liječenje i dugoročnu terapiju te naglasiti važnost ranog molekularnog genetičkog testiranja. Pretraživanjem PubMed baze podataka izdvojeni su pretežito pregledni članci, kohortne studije i prikazi bolesnika s neonatalnim dijabetesom, pisani na engleskom jeziku u proteklih dvadeset i pet godina. Bolesnici s neonatalnim dijabetesom se prema prikupljenim podacima obično prezentiraju tjelesnim nenapredovanjem, dehidracijom, hiperglikemijom i ketoacidozom. Neonatalni dijabetes može biti prolazni ili trajni. Dok trajni oblik bolesti zahtijeva kontinuirano, doživotno liječenje, prolazni neonatalni dijabetes nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja ulazi u remisiju, uz ponovni relaps koji se javlja u gotovo 80% bolesnika, najčešće u adolescenciji ili mladoj odrasloj dobi. Neonatalni dijabetes je monogenska bolest, a njezin razvoj posljedica je aplazije ili hipoplazije gušterače, poremećene funkcije ili apoptoze  $\beta$ -stanica gušterače. Rezultati molekularne genetičke analize imaju ključno značenje u odabiru optimalne terapije i predviđanju tijeka bolesti.*

Deskriptori: ŠEĆERNA BOLEST, NOVOROĐENČE, DOJENČE, GENETIČKO TESTIRANJE, DERIVATI SULFONILUREJE, INZULIN

### Uvod - definicija, epidemiologija i podjela

Neonatalni dijabetes melitus (NDM) rijedak je oblik dijabetesa koji se obično javlja u prvih šest mjeseci života, a obilježen je pojavom perzistentne hiperglikemije te potrebom uvođenja inzulinske terapije. Bolest se može javiti i kasnije, između šestog i dvanaestog mjeseca života, premda je u tom razdoblju češći tip 1 dijabetesa (1).

Pojavnost NDM inicijalno je procijenjena na 1/300.000 - 500.000 novorođene djece, ali novija istraživanja provedena u europskim zemljama pokazuju da je incidencija značajno viša i iznosi 1/89.000 - 161.000 novorođenčadi (2, 3).

NDM pripada skupini monogeniskih bolesti. Mutacije pojedinačnih gena odgovorne su za izostanak normalnog razvoja gušterače, poremećaj funkcije ili apoptozu  $\beta$ -stanica (4). Stoga su u djece s NDM, za razliku od oboljelih s autoimunim dijabetesom tipa 1 koji je izuzetno rijedak u prvih šest mjeseci života, protutijela na  $\beta$ -stanicu gušterače uglavnom negativna, a sustav humanih leukocitnih antigena (HLA) klase II podudaran je s onim u općoj populaciji (5, 6).

Prema kliničkom tijeku, NDM može biti prolazni - tranzitorni (TNM) ili trajni - permanentni (PNM) te može biti jedina manifestacija bolesti ili je udružen s različitim ekstrapankreatičkim poremećajima u okviru definiranih sindroma. U TNM-u koji se javlja u 50-60% oboljelih od NDM-a, nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja dolazi do remisije bolesti, uz moguću relaps tijekom života, nerijetko u razdoblju adolescencije ili mlade odrasle dobi (7). U PNM-u nema remisije, pa je potreba za liječenjem doživotna (8).

Ne postoji kliničko obilježje na temelju kojega bi se sa sigurnošću moglo predvidjeti, hoće li dijete s NDM-om bez pridruženih poremećaja imati prolazni ili trajni oblik bolesti. Razvojem molekularne dijagnostike i otkrivanjem mutacija odgovornih za pojavu NDM-a proširena su teorijska znanja o razvoju i funkciji gušterače, dok u praksi rezultati genetičke analize kod mnogih bolesnika omogućuju predviđanje kliničkog tijeka, promjenu terapijskog pristupa i genetičko savjetovanje (5).

### Klinička prezentacija

NDM prezentira se hiperglikemijom, tjelesnim nenapredovanjem, dehidracijom i ketoacidozom, a klinička slika ponekad može biti vrlo teška te nalikovati sepsi (9). Dijagnoza dijabetesa postavlja se u prosjeku nešto ranije u TNM-u (medijan 6 dana, raspon 1-81 dan), nego u PNM-u (medijan 27 dana, raspon 1-127 dana) (10). Hiperglikemija je uvijek udružena s neprimjereno niskom ili nemjerljivom razinom inzulina i C-pep-

\*Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice

Adresa za dopisivanje:  
Lavinia La Grasta Sabolić, dr. med. prim.  
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice  
10000 Zagreb, Vinogradska 29  
E-mail: lavinia.la.grasta@zg.t-com.hr

tida u serumu. Ketoacidoza je rijetka i češće se javlja u bolesnika s PNDM-om.

Intrauterini zastoj rasta (IUGR) prisutan je u više od 95% bolesnika s TNDM-om, a vidljiv je obično u trećem tromjesečju trudnoće. Budući da je inzulin potreban za normalan rast ploda, a majčin inzulin ne prolazi placentu, IUGR je posljedica nedostatka fetalnog inzulina. Prosječna rodna masa (RM) novorođenčadi s TNDM-om značajno je niža u bolesnika s abnormalnostima kromosoma 6q24, nego u bolesnika s mutacijama gena koji kodiraju podjedinice kalijevog kanala osjetljivog na adenzin trifosfat ( $K_{ATP}$  kanal) (11). Naprotiv, IUGR nije tako čest niti izražen u novorođenčadi s PNDM-om. Prema rezultatima istraživanja francuske kohorte, RM djece s TNDM-om ( $n=29$ ) iznosila je  $1987\pm 510$  g, a djece s PNDM-om ( $n=21$ )  $2497\pm 610$  g (10). Uz zadovoljavajući kalorijski unos i liječenje inzulinom, pri čemu su doze inzulina potrebne za postizanje normoglikemije nešto više u PNDM-u nego u TNDM-u, oboljela djeca primjereno somatski napreduju i ubrzo sustižu svoje vršnjake (7).

Premda bolesnici s TNDM-om češće imaju IUGR, mlađe su životne dobi kod postavljanja dijagnoze, rjeđe razvijaju ketoacidozu i trebaju niže doze inzulina za postizanje normoglikemije od bolesnika s PNDM-om. U početku nije klinički moguće razlikovati o kojem se obliku NDM-a radi. Ako se međutim NDM javi uz ekstrapankreatičke poremećaje, obično je posrijedi PNDM.

Većina djece s TNDM-om ulazi u remisiju tijekom prvih 18 mjeseci života (najčešće već unutar 12 tjedana), no značajan udio bolesnika ponovno razvije dijabetes. Relaps bolesti je trajan i obilježen smanjenim lučenjem inzulina, a oboljeli u pravilu nisu pretili niti imaju autoantitijela karakteristična za autoimunu bolest. Premda se u početku stopa relapsa procjenjivala na oko 50%, novija istraživanja sugeriraju da je udio bolesnika s relapsom značajno veći i iznosi 80% (11, 12). Povrat bolesti najčešći je u pubertetu, ali je opisan i puno ranije, već u dobi od 4 godine te kasnije, primjerice u trudnoći (7, 11). Rezultati eksperimentalnih istraživanja, post mortem analiza

i funkcionalnih testova u bolesnika s TNDM-om, ukazuju na različite mehanizme koji dovode do razvoja hiperglikemije (13-15). Tijekom intrauterinog i ranog postnatalnog razdoblja, u oboljelih je prisutna hipoplazija  $\beta$ -stanica gušterače te smanjeni kapacitet za lučenje inzulina (13-15). Postoje dokazi da se  $\beta$ -stanična masa značajno povećava nakon rođenja, što rezultira postizanjem zadovoljavajućih razina inzulina i dovodi do remisije bolesti (16). U kojoj su mjeri za ponovnu pojavu bolesti odgovorni deficit inzulina, odnosno inzulinska rezistencija, još uvijek nije potpuno jasno. Čini se da je  $\beta$ -stanična funkcija u razdoblju remisije dostatna za održavanje normoglikemije, ali da do relapsa dolazi u stanjima fiziološkog ili stečenog smanjenja inzulinske osjetljivosti, na što  $\beta$ -stanice oboljelih nisu u stanju adekvatno odgovoriti (17). Prema novijim istraživanjima, lučenje inzulina potaknuto glukozom je nedostatno, dok je inkretinima potaknuto lučenje inzulina očuvano (18, 19). Kod PNDM-a uopće ne dolazi do nastupa remisije, već je hiperglikemija trajna.

#### Molekularni mehanizmi

##### TNDM

Genetička osnova TNDM-a najvećim je dijelom poznata (Tablica 1). U oko  $\frac{2}{3}$  slučajeva radi se o promijenjenoj ekspresiji upisanih (engl. imprinted) gena na kromosomu 6q24 (7). U preostalih bolesnika s TNDM-om, većinom su posrijedi aktivirajuće mutacije KCNJ11 ili ABCC8 gena koji kodiraju Kir6.2 i sulfonilureja receptor podjedinice (SUR1)  $K_{ATP}$  kanala smještenih na membrana  $\beta$ -stanica gušterače (4, 5). Rijetko, TNDM može biti uzrokovan mutacijama gena koji kodiraju inzulin (INS) ili hepatocitni nuklearni faktor 1 beta (HNF1B) (20).

##### PNDM

Genetičke abnormalnosti odgovorne za gotovo 20% slučajeva PNDM-a još su uvijek nepoznate, a od poznatih uzroka, najčešće su mutacije KCNJ11, ABCC8 i INS gena (Tablica 1) (21, 22). U djece roditelja koji su u srodstvu, opisuje se češća pojava Wolcott-Rallisonovog sin-

droma ili dijabetesa uslijed homozigotne mutacije gena koji kodira glukokinazu (GCK) (8, 20).

#### Poremećaji upisa na kromosomu 6q24

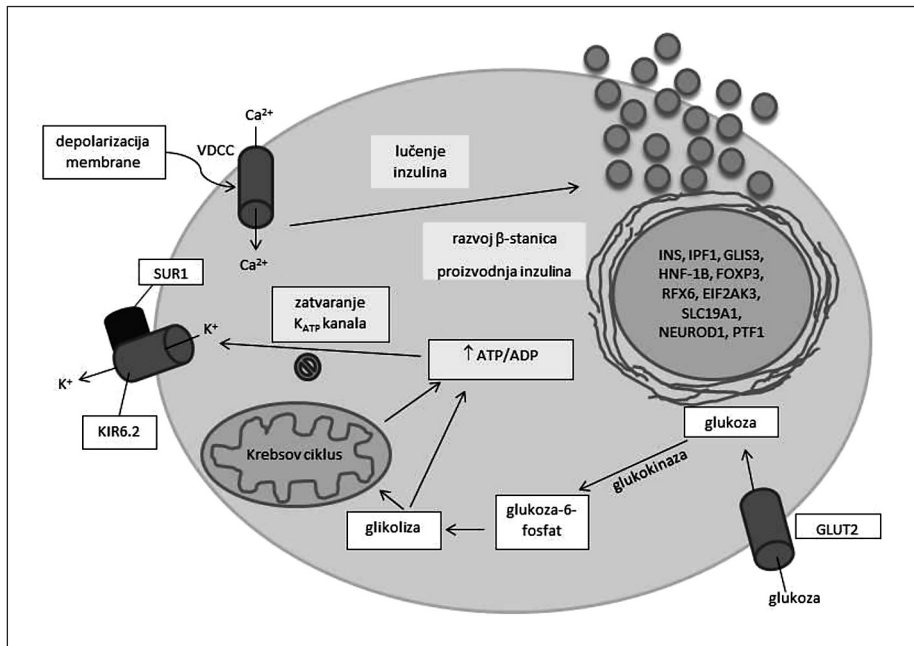
Promijenjena ekspresija upisanih gena na kromosomu 6q24 dovodi do pojave NDM-a i to isključivo tranzitornog. Da se radi o poremećaju genomskog upisa (engl. imprinting), prvi je puta uočeno 1995. godine, kada je TNDM povezan s paternalnom uniparentalnom disomijom šestog kromosoma (23). Tijekom godina, istraživanja su potvrdila da do pojave TNDM najčešće dolazi zbog pojačanog izražaja gena u regiji 6q24 (24, 25). U spomenutoj regiji nalaze se samo dva gena, PLAGL1 (engl. pleiomorphic adenoma gene-like 1) koji regulira stanični ciklus i apoptozu te HYMAI (engl. hydatidiform mole associated and imprinted), čija uloga do danas nije definirana (11). U zdravih osoba, u regiji 6q24 aktivni su samo geni očeva porijekla, dok su majčini geni utišani metilacijom. Pojačani izražaj gena u bolesnika s 6q24 TNDM može biti posljedica paternalne uniparentalne disomije, nebalansirane duplikacije paternalnog alela ili hipometilacije maternalnog alela. Paternalna uniparentalna disomija najčešće nastaje de novo i odgovorna je za sporadičnu pojavu bolesti. Duplikacija paternalnog alela može nastati de novo uz sporadičnu pojavu bolesti, može biti naslijeđena kao dominantno obilježje, što objašnjava obiteljsku pojavu bolesti ili može nastati u okviru složene preraspodjele kromosoma. Hipometilacija maternalnog alela javlja se izolirano i obično sporadično ili kao dio sindroma generalizirane hipometilacije koja u 50% oboljelih nastaje zbog recesivne bialelne mutacije ZFP57 gena (engl. zinc finger protein 57) na kromosomu 6p, dok u 50% oboljelih razlog zbog kojeg dolazi do hipometilacije nije poznat (26). Dijabetesu pridružene abnormalnosti i poremećaji poput makroglosije, umbilikalne hernije, prirođenih srčanih grešaka ili razvojnog zaostajanja, češći su u bolesnika s paternalnom uniparentalnom disomijom ili maternalnom hipometilacijom (5, 20). Zanimljivo je da kod bolesnika s 6q24 TNDM može u razdoblju remisije doći do pojave hipe-

Tablica 1.  
Neonatalni dijabetes (NDM)

| Gen / protein                    | Nasljeđivanje       | Poremećaj             | Dodatna obilježja  |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------|--|
| <b>Tranzitorni NDM (TNDM)</b>    |                     |                       |  |
| 6q24 abnormalnosti               |                     |                       |  |
| PLAG1/ZAC, HYMAI                 |                     |                       |  |
| - uniparentalna disomija         | sporadično          | ↓ β-stanična funkcija | mala RM, makroglosija, umbilikalna hernija   |
| - paternalna duplikacija         | AD                  |                       |  |
| - maternalna hipometilacija      | sporadično          |                       |  |
| K <sub>ATP</sub> kanal           |                     |                       |  |
| - ABCC8 / SUR1                   | sporadično, AD      | ↓ β-stanična funkcija | mala RM  |
| - KCNJ11 / Kir6.2                | sporadično, AD      | ↓ β-stanična funkcija | mala RM, razvojno zaostajanje, konvulzije  |
| INS / (pro)inzulin               | recesivno           | β-stanična apoptoza   | mala RM  |
| HNF1B / transkripcijski faktor   | AD                  | ↓ β-stanična masa     | hipoplazija gušterače, bubrežne ciste  |
| <b>Permanentni NDM (PNDM)</b>    |                     |                       |  |
| K <sub>ATP</sub> kanal           |                     |                       |  |
| - KCNJ11 / Kir6.2                | sporadično, AD      | ↓ β-stanična funkcija | mala RM, razvojno zaostajanje, konvulzije  |
| - ABCC8 / SUR1                   | sporadično, AD, AR  | ↓ β-stanična funkcija | mala RM  |
| INS / (pro)inzulin               | sporadično, AD, AR  | β-stanična apoptoza   | mala RM  |
| GCK / glukokinaza                | AR                  | ↓ β-stanična funkcija | mala RM, roditelji GCK MODY (MODY2)  |
| <b>Sindromski NDM (PNDM)</b>     |                     |                       |  |
| FOXP3 / transkripcijski faktor   | X-vezano, recesivno | β-stanična apoptoza   | IPEX sindrom: imunološka disregulacija, poliendokrinopatija (autoimuni dijabetes /hipotireoza), enteropatija, ekcem, IgE |
| EIF2AK3 / translacijski faktor   | AR                  | β-stanična apoptoza   | Wolcott-Rallison sindrom: epifzna displazija, egzokrina insuficijencija gušterače, rekurentni hepatitis                  |
| IER3IP1                          | AR                  | β-stanična apoptoza   | mikrocefalija, lisencefalija, epileptička encefalopatija   |
| PDX1 / IPF1                      | AR                  | ↓ β-stanična masa     | ageneza gušterače (steatoreja), roditelji IPF1 MODY (MODY4)  |
| PTF1A / transkripcijski faktor   | AR                  | ↓ β-stanična masa     | ageneza/hipoplazija gušterače (steatoreja) i malog mozga   |
| RFX6 / transkripcijski faktor    | sporadično, AD      | ↓ β-stanična masa     | intestinalna atrezija, ageneza žučnjaka  |
| GATA6                            | AD                  | ↓ β-stanična masa     | ageneza gušterače, prirodne srčane greške, abnormalnosti bilijarnog trakta   |
| GATA4                            | AD                  | ↓ β-stanična masa     | ageneza gušterače, prirodne srčane greške  |
| GLIS3 / protein cinkovih prstiju | AR                  | ↓ β-stanična masa     | kongenitalna hipotireoza, glaukom, bubrežne ciste, fibroza jetre   |
| NEUROG3 / transkripcijski faktor | AR                  | ↓ β-stanična masa     | tvrdokorni proljev   |
| NEUROD1 / transkripcijski faktor | AR                  | ↓ β-stanična masa     | hipoplazija malog mozga, gluhoća, smetnje vida   |
| PAX6                             | AR                  | ↓ β-stanična masa     | mikroftalmija, malformacije mozga  |
| MNX1                             | AR                  | ↓ β-stanična masa     | razvojno zaostajanje, ageneza sakruma, imperforirani anus  |
| NKX2-2                           | AR                  | ↓ β-stanična masa     | razvojno zaostajanje, hipotonija, niski rast, gluhoća, opstipacija   |
| SLC2A2 (GLUT2)                   | AR                  | ↓ β-stanična funkcija | Fanconi-Bickel sindrom: hipergalaktosemija, disfunkcija jetre  |
| SLC19A2                          | AR                  | ↓ β-stanična funkcija | Roger sindrom: megaloblastična anemija osjetljiva na tiamin, zamjedbena gluhoća  |

AD - autosomno dominantno; AR - autosomno recesivno

rinzulinične hipoglikemije koja reagira na primjenu diazoksida (27). Mehanizam odgovoran za neprimjereno lučenje inzulina i posljedičnu hipoglikemiju nije poznat, ali nema sumnje da je regija 6q24 ključna u regulaciji lučenja inzulina i održavanju normoglikemije. Za vrijeme remisije opisuju se također i prolazna razdoblja hiperglikemije, uglavnom tijekom interkurentnih bolesti (17). U novije vrijeme otkriveno je da i neki bolesnici koji su razvili dijabetes tek u dječjoj i adolescentnoj dobi, a nisu imali zabilježenu hiperglikemiju tijekom boravka u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja gdje su bili hospitalizirani zbog male porođajne mase i pridruženih poremećaja, također imaju abnormalnosti 6q24 kromosoma (28). Činjenica da su bolesnici bili rođeni mali za gestacijsku dob upućuje na nedostatak inzulina in utero, uz uspostavu primjerenog lučenja inzulina prepartalno. Danas se značajna varijabilnost fenotipa u osoba s promjenom genomske upisa na 6q24 pokušava objasniti prisutnošću drugih genetičkih ili epigenetičkih faktora koji utječu na kliničku ekspresiju bolesti (7, 28).



Slika 1.

Beta-stanica gušterače, proizvodnja i lučenje inzulina potaknuto glukozom

ADP - adenozin difosfat; ATP - adenozin trifosfat; EIF2AK3 - eukariotski translacijski inicijacijski faktor 2-alfa kinaza 3; FOXP3 - forkhead box protein 3; GLIS3 - Gli-sličan 3 protein (protein cinkovih prstiju); GLUT2 - glukozni transporter 2; HNF-1B - hepatocitni nuklearni faktor-1 beta; INS - inzulinski promotor; IPF1 - inzulinski promotorski faktor 1; K<sub>ATP</sub> - kalijev kanal osjetljiv na ATP; NEUROD1 - neuronalna diferencijacija 1; NEUROG3 - neurogenin-3; PTF1 - pankreasni transkripcijski faktor 1; RFX6 - regulatorni faktor X6; SLC19A1 - topljivi nosač (tiaminski transporter); SUR1 - receptor za sulfonilureje; KIR6.2 - podjedinica K<sub>ATP</sub> kanala koja formira poru na membrani stanice.

#### Mutacije gena za K<sub>ATP</sub> kanal

NDM mogu uzrokovati aktivirajuće mutacije KCNJ11 ili ABCC8 gena koji kodiraju Kir6.2 i SUR1 podjedinice K<sub>ATP</sub> kanala smještenih na membranama β-stanica gušterače (Slika 1) (4).

K<sub>ATP</sub> kanali su građeni od četiri Kir6.2 podjedinice koje oblikuju unutrašnjost kanala čineći poru kroz koju prolaze kalijevi ioni, a kodira ih KCNJ11 gen te od četiri SUR1 regulatorne podjedinice koje kodira ABCC8 gen (29). K<sub>ATP</sub> kanali kontroliraju lučenje inzulina, pri čemu je razina glikemije povezana s unutarstaničnim metabolizmom i električnom aktivnošću β-stanične membrane. Naime, ulazak glukoze u β-stanicu potiče glikolizu te dovodi do povećanja omjera ATP-a i ADP-a, što rezultira zatvaranjem K<sub>ATP</sub> kanala, depolarizacijom stanične membrane, ulaskom kalcija u stanicu te sekrecijom inzulina (30). Aktivirajuće mutacije KCNJ11 ili ABCC8 gena sprječavaju zatvaranje K<sub>ATP</sub> kanala, što je najčešći uzrok PNDM-a te drugi po učestalosti uzrok TNDM-a (31). Veći

na bolesnika s mutacijama KCNJ11 gena ima PNDM, dok mutacije ABCC8 gena češće uzrokuju TNDM. Oko 20% bolesnika s mutiranim KCNJ11 genom ima pridružene neurološke poremećaje, što se objašnjava prisutnošću K<sub>ATP</sub> kanala na membranama neurona i mišićnih stanica (32). Najteže mutacije osim PNDM-a uključuju i razvojno zaostajanje te epilepsiju, što objedinjuje sindrom akronima DEND, dok je intermedijarni DEND sindrom obilježen udruženosti PNDM-a s blažim razvojnim zaostajanjem, bez epilepsije. Neurološka odstupanja rjeđe se javljaju u bolesnika s ABCC8 mutacijama (33). Čini se međutim da blaga neurorazvojna odstupanja mogu biti prisutna i kod manje teških mutacija, za koje se ranije vjerovalo da izazivaju samo dijabetes. Budući da oko 90% aktivirajućih mutacija KCNJ11 gena nastaje de novo, obiteljska anamneza na NDM je obično negativna. Kod obiteljske pojave bolesti nasljeđivanje je autosomno dominantno, pa rizik da se bolest prenese sa bolesnog roditelja na dijete iznosi 50%. Navedeno vrijedi također za većinu bolesnika s

aktivirajućim mutacijama ABCC8 gena, premda su neki bolesnici homozigoti ili složeni heterozigoti za dvije različite mutacije, što ukazuje na recesivni način nasljeđivanja (34).

#### Mutacije INS gena

Heterozigotne mutacije INS gena koji kodira preproinzulin obično uzrokuju PNDM, a tek rijetko TNDM (8, 35). Mutacije imaju za posljedicu stvaranje strukturno promijenjenog proinzulina koji se nakuplja u endoplazmatskom retikulumu β-stanica, što rezultira njihovom disfunkcijom i apoptozom. Težina IUGR slična je onoj u bolesnika s mutacijama gena za K<sub>ATP</sub> kanal. Dijabetes se obično javlja nešto kasnije, ponekad i nakon šestog mjeseca života, a neuroloških odstupanja u pravilu nema. Mutacije INS gena nastaju većinom de novo, pa se bolest javlja sporadično. Tek 20% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu koja upućuje na autosomno dominantno nasljeđivanje (35). Osim heterozigotnih, opisane su i homozigotne te složene heterozigotne

gotne mutacije INS gena koje uzrokuju NDM (36). Bialelne mutacije dovode do nedostatka inzulina već prenatalno, što objašnjava mnogo manju RM i raniju prezentaciju bolesti.

### Mutacije GCK gena

Glukokinaza je enzim koji fosforilira glukozu i ima ulogu  $\beta$ -staničnog glukoznog senzora (37). Heterozigotne mutacije GCK gena rezultiraju obiteljskom, blagom, neprogresivnom hiperglikemijom poznatom pod nazivom MODY2 (eng. Maturity onset diabetes of the young 2). Međutim potpuni nedostatak glukokinaze zbog mutacije oba alela, bilo homozigotne ili složene heterozigotne, onemogućuje lučenje inzulina potaknuto hiperglikemijom (38). Zbog toga je jaki zaostatak u rastu prisutan već in utero, a bolesnici razvijaju dijabetes u prvim danima života. Mutacije GCK gena odgovorne su za 2% do 3% slučajeva PNDM-a (8). Bolest se nasljeđuje recesivno, pa o ovoj mutaciji treba razmišljati ukoliko oba roditelja imaju blagu, asimptomatsku hiperglikemiju.

### Sindromski NDM

PNDM se može javiti uz pridružene poremećaje, u okviru definiranih sindroma uvjetovanih mutacijama gena FOXP3, EIF2AK3, IER3IP1, PDX/IPF1, PTF1A, RFX6, GATA6, GATA4, GLIS3, NEUROG3, NEUROD1, PAX6, MNX1, NKX2-2, SLC2A2, SLC19A2 (Tablica 1, Slika 1). Mutacije FOXP3 gena dovode do razvoja IPEX (engl. immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) sindroma (39). Budući da se nasljeđuje X-vezano, o ovom sindromu treba razmišljati u muške dojenčadi s autoimunom endokrinopatijom (PNDM s pozitivnim autoantitjelima protiv  $\beta$ -stanica, autoimuni tireoiditis), enteropatijom, ekfolijativnim dermatitisom i/ili životno ugrožavajućim infekcijama. Bialelne mutacije EIF2AK3 (engl. eukaryotic translation initiation factor alpha 2-kinase 3) gena uzrokuju rijedak, autosomno recesivni, Wolcott-Rallisonov sindrom obilježen dijabetesom ranog početka, spondiloepifiznom displazijom te rekurentnom jetrenom i/ili renalnom disfunkcijom (40). U okviru ostalih sin-

droma koji uključuju PNDM, a uvjetovani su homozigotnim mutacijama odgovarajućih gena, može postojati ageneza/hipoplazija gušterače, zbog čega je osim liječenja dijabetesa neophodno osigurati i nadoknadu egzokrine funkcije gušterače.

### Liječenje

Tijekom novorođenačkog razdoblja, oboljeli od NDM-a liječe se inzulinom, neovisno o etiologiji poremećaja (4). Liječenje započinje odmah po postavljanju dijagnoze dijabetesa. Za većinu oboljelih, primjena inzulina predstavlja ujedno i definitivno terapijsko rješenje.

Inicijalno zbrinjavanje novorođenčeta ili dojenčeta s dijabetesom uključuje parenteralnu rehidraciju izotoničnim otopinama tijekom prvih 24-48 sati liječenja, uz kontinuiranu intravensku infuziju brzodjelujućeg humanog inzulina (41). Novorođenčad i dojenčad s dijabetičkom ketoacidozom treba zbrinjavati u jedinicama intenzivnog liječenja, u suradnji s pedijatrijskim endokrinologom, pri čemu je uz česte kontrole glikemije, elektrolitskog, acidobaznog i neurološkog statusa cilj oboljelo dijete rehidrirati, elektrolitski stabilizirati te postići normoglikemiju. U daljnjem tijeku, inzulinska terapija treba osigurati primjereni prirast tjelesne mase i postnatalni rast, osobito u djece s IUGR. Kod doziranja inzulina treba biti oprezan, jer su djeca male životne dobi vrlo osjetljiva na inzulin i sklona razvoju teških hipoglikemija. Provođenje inzulinske terapije u ovako male djece, s minimalnom količinom potkožnog masnog tkiva i niskom tjelesnom masom, izuzetno je zahtjevno i složeno. Nakon kontinuirane intravenske primjene, liječenje se nastavlja supkutano, primjenom bazalnog inzulina, bazal/bolus režimom ili u današnje vrijeme najčešće putem kontinuirane supkutane infuzije inzulina (41). Zbog potrebe za malim dozama, inzulin obično treba razrjeđivati. Iskustva s primjenom senzora za kontinuirano praćenje glukoze u novorođenčadi i dojenčadi su još uvijek skromna i temelje se na pojedinačnim opažanjima. Aktivirajuće mutacije KCNJ11 i ABCC8 gena rezultiraju perzistentno otvorenim  $K_{ATP}$  kanalima, koji se ne zatvaraju usprkos porastu unutar-

stanične razine ATP-a. Preparati sulfonilureje vežu se za SUR1 podjedinice i zatvaraju  $K_{ATP}$  kanale neovisno o ATP-u. Oko 90% bolesnika s PNDM-om koji je uzrokovan aktivirajućim mutacijama gena za  $K_{ATP}$  kanal može biti uspješno prebačeno s inzulinske terapije na peroralnu terapiju preparatima sulfonilureje (42, 43). Liječenje sulfonilurejom dramatično poboljšava kontrolu glikemije, uz minimalni rizik od hipoglikemija koje obično nisu teške, premda su potrebne doze lijeka relativno visoke (glibenklamid 0,5-2,3 mg/kg/dan). Veličina doze najviše ovisi o dobi u kojoj se počinje liječenje preparatima sulfonilureje te o specifičnoj mutaciji. U nekih bolesnika, doza se može nakon tranzicije s inzulina progresivno smanjiti. Od do danas zabilježenih nuspojava ove terapije valja istaknuti prolazni proljev i obojenost zubne cakline. S obzirom da lijekovi na bazi sulfonilureje prolaze krvno-moždanu barijeru, mnogi prikazi bolesnika sugeriraju djelomično poboljšanje nekih neuroloških simptoma, ali stupanj poboljšanja čini se ovisi i o tome koliko je rano terapija započeta (44). Do sada su u nas objavljeni prikazi dvoje bolesnika s mutacijama KCNJ11 gena (jedan s PNDM-om, a drugi s TNDM-om), koji su uspješno prevedeni s inzulinske na terapiju sulfonilurejom (45, 46). Prelimirani rezultati sugeriraju naime da bolesnici s TNDM-om i relapsom dijabetesa, ukoliko imaju mutacije KCNJ11 i ABCC8 gena, ili pak 6q24 abnormalnosti, mogu dobro odgovoriti na terapiju sulfonilurejom, pri čemu je u potonjem slučaju potrebna kombinacija s drugim peroralnim hipoglikemicima (47, 48). Budući da je u bolesnika s TNDM-om sekrecija inzulina potaknuta inkretinima očuvana, postoje pojedinačna iskustva s primjenom dipeptidil peptidaza 4 (DPP4) inhibitora, a razmatra se i primjena analoga glukagonu sličnog peptida 1 (GLP1) (47). Tek bi buduća klinička istraživanja trebala dati odgovor na pitanje o optimalnom terapijskom protokolu za bolesnike s relapsom TNDM-a (49).

### Zaključak

S obzirom na značaj genetičkih i terapijskih implikacija koje nosi dijagnoza monogenetskog NDM-a, genetičku ana-

lizu treba učiniti u svih bolesnika kod kojih je dijabetes dijagnosticiran u dobi mlađoj od 6 mjeseci, čak i uz pozitivna autoantitijela na  $\beta$ -stanicu gušterače (2, 20, 50). Budući da u bolesnika bez pridruženih poremećaja u početku nije moguće klinički razlučiti radi li se o TN-DM-u ili PNDM-u, genetičku analizu treba započeti testiranjem KCNJ11 gena i 6q24 abnormalnosti, a u slučaju negativnog rezultata, nastaviti s testiranjem INS i ABCC8 gena. Genetičkom analizom potvrđene mutacije gena za  $K_{ATP}$  kanal omogućuju prevođenje bolesnika s inzulinske na peroralnu terapiju, što značajno podiže kvalitetu njegovog života i pridonosi postizanje bolje kontrole bolesti, a u financijskom pogledu rezultira nemalim uštedama. U pojedinaca s potvrđenim monogenim dijabetesom i pozitivnim autoantitijelima, u donošenju odluke o prelasku s inzulinske na terapiju sulfonilurejom od pomoći može biti i HLA tipizacija. Pridruženi poremećaji u okviru sindromskog PNDM-a, usmjerit će genetičku analizu ciljano na testiranje određenog gena. Provođenje genetičkog testiranja treba razmotriti i kod bolesnika koji su dijabetes razvili nakon šestog mjeseca života, ukoliko imaju negativna autoantitijela na  $\beta$ -staničice gušterače, pridružene ekstrapankreatičke poremećaje ili obiteljsku anamnezu koja sugerira monogeni dijabetes.

#### Kratice:

NDM - neonatalni dijabetes melitus  
 HLA - humani leukocitni antigeni  
 TNDM - tranzitorni neonatalni dijabetes melitus  
 PNDM - permanentni neonatalni dijabetes melitus  
 IUGR - intrauterini zastoj rasta  
 RM - rodna masa  
 $K_{ATP}$  kanal - kalijev kanal osjetljiv na adenozin trifosfat  
 KCNJ11 - gen koji kodira Kir6.2 podjedinicu  $K_{ATP}$  kanala  
 ABCC8 - gen koji kodira SUR1 podjedinicu  $K_{ATP}$  kanala  
 SUR1 - receptor za sulfonilureju 1  
 INS - gen koji kodira inzulin  
 HNF1B - gen koji kodira hepatocitni nuklearni faktor 1 beta  
 GCK - gen koji kodira glukokinazu  
 PLAGL1 - pleiomorfni adenoma gene-like 1 (engl.) gen  
 HYMAI - hidatidiform mole associated and imprinted (engl.) gen  
 ZFP57 - gen koji kodira protein 57 cinkovih prstiju  
 ATP - adenozin trifosfat  
 ADP - adenozin difosfat  
 DEND - razvojno zaostajanje, epilepsija, neonatalni dijabetes (engl. developmental delay, epilepsy,

neonatal diabetes)  
 MODY - maturity onset diabetes of the young  
 FOXP3 - forkhead box P3 (engl.) gen  
 IPEX - imunološka disregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija, X-vezana (engl. immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)  
 EIF2AK3 - eukaryotic translation initiation factor alpha 2-kinase 3 (engl.) gen  
 DDP4 - dipeptidil peptidaza 4  
 GLP 1 - glukagonu sličan peptid 1

*Zahvala dr. med. Maji Vrdoljak na izradi slike, koja je sastavni dio ovog članka.*

NOVČANA POTPORA/FUNDING  
 Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL  
 Nije potrebno/None

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

#### LITERATURA

- Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S.  $K_{ATP}$  channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13 (4): 322-5.
- Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med*. 2010; 27 (6): 709-12.
- Wiedemann B, Schober E, Waldhoer T et al. Incidence of neonatal diabetes in Austria - calculation based on the Austrian Diabetes Register. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11 (1): 18-23.
- Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008; 29 (3): 265-91.
- Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 (20): 47-64.
- Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (8): 464-72.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ et al. Transient neonatal diabetes mellitus: widening our understanding of the aetiopathogenesis of diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 1359-66.
- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013; 89: 137-46.
- Abaci A, Razi CH, Ozdemir O et al. Neonatal diabetes mellitus accompanied by diabetic ketoacidosis and mimicking neonatal sepsis: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2 (3): 131-3.
- Metz C, Cavé H, Bertrand AM et al; NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr*. 2002; 141 (4): 483-9.
- Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; 154 (3): 335-42.
- Busiah K, Drunat S, Vaivre Douret L et al. French NDM study group. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 199-207.
- Ma D, Shield JP, Dean W et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. *J Clin Invest*. 2004; 114: 339-48.
- Blum D, Dorchy H, Mouraux T et al. Congenital absence of insulin cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidemia. *Diabetologia*. 1993; 36: 352-7.
- Valerio G, Franzese A, Salerno M, Muzzi G, Cecere G, Temple KI, Shield JP. Beta-cell dysfunction in classic transient neonatal diabetes is characterized by impaired insulin response to glucose but normal response to glucagon. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2405-8.
- Meier JJ, Butler AE, Saisho Y et al. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes*. 2008; 57: 1584-94.
- Shield JP, Temple IK, Sabin M et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: 341-3.
- Du X, Ounissi-Benklsaha H, Loder MK, Rutter GA, Polychronakos C. Overexpression of ZAC impairs glucose-stimulated insulin translation and secretion in clonal pancreatic beta-cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28: 645-53.
- Hoffmann A, Spengler D. Transient neonatal diabetes mellitus gene *Zac1* impairs insulin secretion in mice through *Rasgrf1*. *Mol Cell Biol*. 2012; 32: 2549-60.

20. Hattersley A, Greeley S, Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (27): 47-63.
21. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386 (9997): 957-63.
22. Russo L, Iafusco D, Brescinani S et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. 2011; 54 (7): 1693-701.
23. Temple IK, James RS, Crolla JA et al. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nat Genet*. 1995; 9: 110-2.
24. Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK. Clinical utility gene cart for: Transient Neonatal Diabetes mellitus , 6q24-related. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 1-4.
25. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia*. 2013; 56: 758-62.
26. Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet*. 2008; 40: 949-51.
27. Flanagan SE, Mackay DJ, Greeley SA et al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects: expanding the clinical phenotype. *Diabetologia*. 2013; 56: 218-21.
28. Yorifuji T, Matsubara K, Sakakibara A et al. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes. *Diabet Med*. 2015; 32: 963-7.
29. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the  $K_{ATP}$  channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol*. 2010; 588 (17): 3201-9.
30. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005; 115 (8): 2047-58.
31. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive  $K^+$  channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2007; 56 (7): 1930-7.
32. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14 (7): 824-30.
33. Babenko AP, Polak M, Cavé H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006; 355 (5): 456-66.
34. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet*. 2007; 81 (2): 375-82.
35. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. 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 (4): 1034-42.
36. Garin I, Edghill EL, Akerman I et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (7): 3105-10.
37. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2005; 5 (3): 171-6.
38. Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*. 2003; 52 (11): 2854-60.
39. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25 (6): 708-14.
40. Senée V, Vattem KM, Delépine M et al. Wolcott-Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes*. 2004; 53 (7): 1876-83.
41. Kataria A, Palliyil Gopi R, Mally P, Shah B. Neonatal diabetes mellitus: current perspective. *Res Rep Neonatol*. 2014; 4: 55-66.
42. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006; 355 (5): 467-77.
43. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. 2008; 31 (2): 204-9.
44. Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, Greeley SA, Msall ME. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 2012; 35 (10): 2086-8.
45. Ille J, Rojnić Putarek N, Radica A, Hattersley A, Ellard S, Dumić M. Niske doze sulfonilureje kao uspješna zamjena za inzulin u liječenju neonatalnog dijabetesa uzrokovanog aktivirajućom mutacijom Kir6.2. *Liječ Vjesn*. 2010; 132: 90-3.
46. Stipančić G, Požgaj Šepec M, La Grasta Sabolić L. Prolazni neonatalni dijabetes uzrokovan novom aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena i uspješno prevođenje na terapiju sulfonilurejom. *Liječ Vjesn* 2017; 139: 224-9.
47. Yorifuji T, Hashimoto Y, Kawakita R et al. Relapsing 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus successfully treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a case report. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 (8): 606-10.
48. Carmody D, Beca FA, Bell CD et al. Role of noninsulin therapies alone or in combination in chromosome 6q24-related transient neonatal diabetes: sulfonylurea improves but does not always normalize insulin secretion. *Diabetes Care*. 2015; 38 (6): 86-7.
49. Yourifuji T, Higuchi S, Hosokawa Y, Kawakita R. Chromosome 6q24-related diabetes mellitus. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27 (2): 59-65.
50. Stoy J, Greeley SAW, Paz VP et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: an United States experience. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 450-9.

*Summary*

NEONATAL DIABETES - FROM CLINICAL PRESENTATION, THROUGH MOLECULAR MECHANISM TO THERAPY

*Lavinia La Grasta Sabolić, Marija Požgaj Šepec, Gordana Stipančić*

*Neonatal diabetes mellitus is a rare monogenic form of diabetes, which is characterized by the onset of insulin-requiring hyperglycaemia within the first six months of life. The main objective of this review is to present the current understanding of neonatal diabetes, including its clinical presentation, genetic causes, acute treatment and long term management, and to highlight the importance of early molecular genetic testing. We screened PubMed predominantly for reviews, cohort studies and case reports on neonatal diabetes published in English language during the last twenty five years. According to collected data, patients with neonatal diabetes usually present with failure to thrive, dehydration, hyperglycaemia and ketoacidosis. Neonatal diabetes can be either transient or permanent. While permanent form requires continuous life-long treatment, transient neonatal diabetes resolves few weeks or months after the initiation of therapy, but relapses in nearly 80% of patients, most often during the adolescence or early adulthood. Neonatal diabetes is monogenic in nature, and development of diabetes can be attributed to aplasia or hypoplasia of the pancreas, disturbed  $\beta$  cell function or early islet cell apoptosis. The results of molecular genetic analysis have important implications for appropriate treatment and expected disease course.*

Descriptors: DIABETES MELLITUS, NEONATE, INFANT, GENETIC TESTING, SULFONYLUREA DERIVATES, INSULIN

*Primljeno/Received: 10. 2. 2019.*

*Prihvaćeno/Accepted: 5. 3. 2019.*