

# 22 LET VYŠETŘOVÁNÍ ČESKÝCH PACIENTŮ S PODEZŘENÍM NA MODY

## 22 YEARS OF INVESTIGATION OF CZECH PATIENTS WITH SUSPICION ON MODY

PETRA DUŠÁTKOVÁ, ŠTĚPÁNKA PRŮHOVÁ

*Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta UK a FN Motol, Praha*

### SOUHRN

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) představuje nejčastější formu monogenního diabetu. Genetické testování českých pacientů s klinickým podezřením na MODY začalo před 22 lety. Cílem studie bylo shrnout dosavadní nálezy. Klinická kritéria pro genetické testování MODY jsou věk v době diagnózy hyperglykemie do 35 let a absence pankreatických protilátek. Mezi podpůrná kritéria pro dospělé pacienty, z nichž alespoň některé musí být splněno, patří: výskyt diabetu ve více po sobě jdoucích generacích, detekovatelný C peptid několik let po diagnóze či absence známek metabolického syndromu. V českém registru pacientů suspektních na MODY evidujeme 1 788 rodin (3 539 osob), z nichž byla diagnóza MODY geneticky prokázána u 1 385 osob z 686 rodin (38%). Převažujícím podtypem (69%) byl glukokinázový diabetes (GCK-MODY) diagnostikovaný u 962 osob ze 473 rodin. Druhým nejčastějším podtypem MODY (16%) byl HNF1A-MODY nalezený u 111 rodin (233 osob). HNF4A-MODY představoval třetí nejčastější podtyp MODY (131 osob z 60 rodin, 9%). Zbývajících 6% potvrzených případů MODY (42 rodin) byly vzácné formy monogenního diabetu. Stanovení správné diagnózy MODY je zásadní pro pacienty a jejich rodiny, protože s sebou přináší možnost optimalizované, personalizované léčby.

**Klíčová slova:** MODY, monogenní diabetes, léčba, GCK, gen

### SUMMARY

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) represents the most frequent form of monogenic diabetes. Genetic testing of Czech patients with clinical suspicion on MODY began 22 years ago. The aim of the study was to describe the overall findings. Clinical criteria for genetic testing of MODY genes include age at diagnosis up to 35 years and absence of pancreatic antibodies. Supporting criteria, of which at least some must be fulfilled in adult probands, are positive family history of diabetes, detectable C-peptide several years after diagnosis and absence of metabolic syndrome. The Czech registry of MODY consists of 1,788 families (3,539 persons) of which MODY has been genetically clarified in 1,385 patients from 686 families (38%). Glucokinase diabetes (GCK-MODY) was the prevailing MODY subtype (69%) being diagnosed in 962 subjects from 473 families. The second most prevalent MODY subtype (16%) was HNF1A-MODY detected in 111 families (233 persons). HNF4A-MODY represented the third most prevalent subtype (131 persons, 60 families, 9%). The remaining 6% (42 families) of confirmed MODY represented rare forms of monogenic diabetes. Assessment of correct diagnosis of MODY is crucial for the patients and their families because it brings along tailored treatment options.

**Keywords:** MODY, monogenic diabetes, treatment, GCK, gene

### Úvod

Již několik desítek let je patrné, že diabetes mellitus není jedno onemocnění, ale zahrnuje v sobě celou řadu etiologicky i klinicky odlišných forem hyperglykemie. Nejběžnější formy diabetu mellitu, diabetes 1. typu a 2. typu, patří mezi multifaktoriální, polygenně podmíněná onemocnění. Existují ovšem i další formy diabetu vyskytující se přibližně u 2% všech pacientů s diabetem (Bansal et al., 2017) a u 3,5% pacientů s diabetem manifestovaným v dětství a adolescenci (Sumnik et al., 2020), které jsou způsobeny poruchou jediného genu a označují se proto termínem monogenní diabetes.

Z forem monogenního diabetu je nejčastěji diagnostikován MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). MODY představuje heterogenní skupinu non inzulin-dependentního diabetu mellitu s dobou diagnózy zpravidla v dětství nebo rané dospělosti a pravděpodobností přenosu do další generace 50%. **Základní klinickou charakteristikou pacientů s MODY je vznik diabetu nebo záchyt hyperglykemie do 35 let věku a absence pankreatických autoprotilátek.** Vzhledem k zatím velmi nízkému výskytu diabetu 2. typu v dětství a dospívání je aktuálně doporučeno geneticky vyšetřit všechny děti a dospívající s nově manifestovaným diabetem nebo zjištěnou hyperglykemií, které mají negativní

autoprotilátky. V dospělosti a s pokračujícím věkem stoupá výskyt diabetu 2. typu, který je těžší od diabetu MODY odlišit. Proto jsou nyní pro dospělé pacienty aplikována podpůrná kritéria, z nichž alespoň některá je potřeba splnit, aby mohl být pacient indikován ke genetickému vyšetření. Patří mezi ně především **pozitivní rodinná anamnéza diabetu vzniklého do 35 let věku, manifestace hyperglykemie bez diabetické ketoacidózy, detekovatelný C peptid i několik let od diagnózy a nepřítomnost známek metabolického syndromu** (Greeley et al., 2022).

I přesto, že je v současné době známo více než deset genů, jejichž poškození způsobuje monogenní diabetes (Colclough et al., 2022), nejčastěji jsou detekovány patogenní varianty pouze ve třech z nich. Změna v jedné kopii genu pro glukokinázu (*GCK*) kódující enzym, který je v pankreatické beta buňce senzorem pro hladinu glukózy v krvi, způsobuje tzv. glukokinázový diabetes (GCK-MODY, dříve MODY2) (Hattersley et al., 1992). GCK-MODY je charakteristicky stabilní, mírnou hyperglykemií bez zvýšeného rizika rozvoje mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací (Pruhova et al., 2013; Ren et al., 2023; Steele et al., 2014; Stride et al., 2014). Poškození genů *HNF1A* a *HNF4A* kódujících jaderné transkripční faktory, které řídí funkci beta buňky pankreatu, vede ke vzniku HNF1A-MODY (dříve MODY3) (Yamagata et al., 1996b), respektive HNF4A-MODY (dříve MODY1) (Yamagata et al., 1996a). Pro tyto podtypy MODY je charakteristická progredující hyperglykemie, která vede k manifestaci diabetu zpravidla v adolescenci nebo rané dospělosti a v případě nevyhovující léčby také vysoké riziko rozvoje mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací (Steele et al., 2010). *GCK*, *HNF1A* a *HNF4A* se řadí mezi tzv. „lékařsky účinné geny“, protože pro pacienty nesoucí patogenní varianty v těchto genech existují jasně definovaná, mezinárodní doporučení ohledně přístupu k jejich onemocnění (Dorschner et al., 2013): mimo období těhotenství není doporučována farmakologická léčba pacientů s GCK-MODY (Stride et al., 2014) a lékem první volby u pacientů s HNF1A- a HNF4A-MODY by měly být deriváty sulfonylurey (Pearson et al., 2003).

Stanovení diagnózy MODY může být provedeno pouze na základě výsledku molekulárně-genetického vyšetření. U českých pacientů s klinickým podezřením na MODY začalo genetické testování před 22 lety. Cílem studie je shrnutí dosavadních nálezů.

## MATERIÁL A METODIKA

S postupem vědeckého poznání se v průběhu let indikační klinická kritéria pro genetické vyšetření pacientů na MODY upravovala. Dříve byla stěžejní pozitivní rodinná anamnéza diabetu, která byla upřednostňována i před věkem v době diagnózy. V současnosti jsou dvěma základními kritérii věk v době záchytu hyperglykemie do 35 let a absence pankreatických protilátek. Podpůrná kritéria pro pacienty s detekovaným diabetem v dospělosti jsou uvedena v úvodu. K indikaci vyšetření je nutné vyplnit žádanku, klinický dotazník a pacient nebo zákonný zástupce musí podepsat informovaný souhlas s genetickým vyšetřením (k dispozici na [www.Lmg.cz](http://www.Lmg.cz)).

Hledání genetické příčiny diabetu u prvních českých rodin začalo na spolupracujícím pracovišti na Steno Diabetes

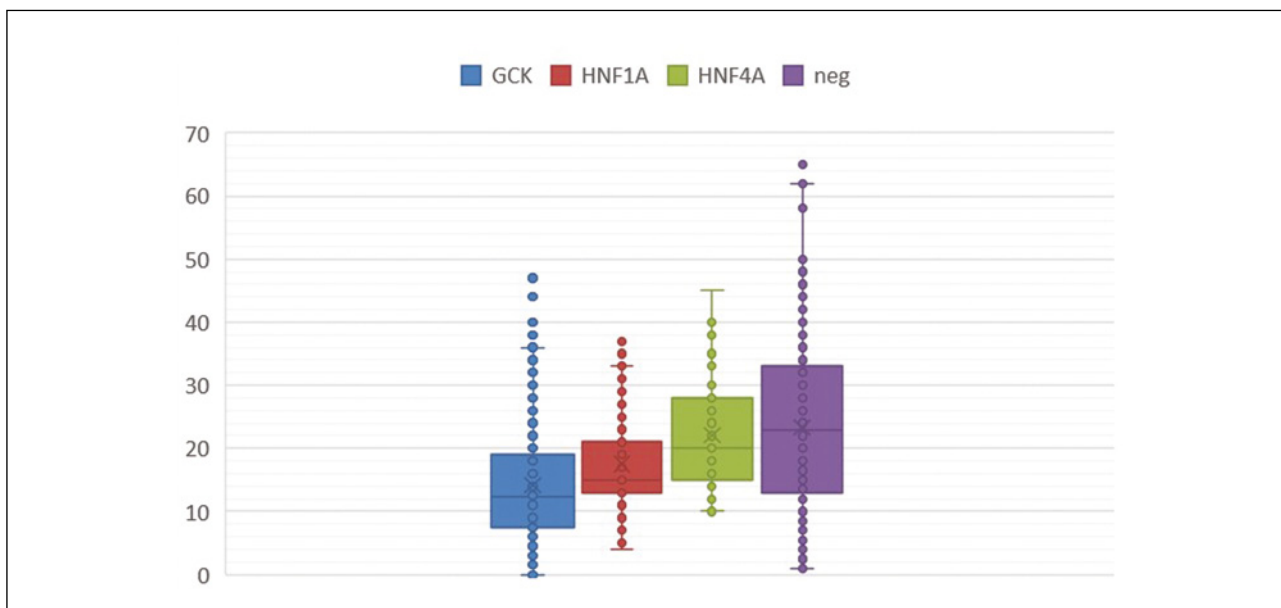
Center a Hagedorn Research Institute v Dánsku (Pruhova et al., 2003) a od roku 2006 probíhá v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Motol. Hlavní metodou je přímá (Sangerova) sekvenace, která představuje zlatý standard molekulárně-genetického vyšetřování zacíleného na hledání kauzální změny oproti referenční sekvenci ve vyšetřovaném genu. Detekce případných rozsáhlejších genetických přestaveb jako jsou delece a duplikace části nebo celého genu je prováděna metodou Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification. Od roku 2018 tyto molekulárně-genetické přístupy doplňuje paralelní sekvenování nové generace zahrnující 52 genů, respektive od roku 2022 63 genů spojených s popsánými monogenními formami poruch beta buněk pankreatu. Vzhledem ke třem dominujícím podtypům MODY a odlišné klinické charakteristice pacientů u některých z nich se jako nejvýhodnější z hlediska času a finanční náročnosti ukázal být dvoustupňový přístup ke genetickému testování: vyšetření jednoho (*GCK*) či dvou (*HNF1A* a *HNF4A*) nejčastějších genů metodou přímé sekvenace na základě fenotypu pacienta a v případě negativního výsledku paralelní testování pomocí sekvenování nové generace (Dusatkova et al., 2022a).

Klinické charakteristiky probandů byly vyjádřeny ve formě mediánu a interkvartilového rozpětí. Man-Whitneyův test byl využit pro porovnání spojitých proměnných mezi skupinami pacientů a chí kvadrát test pro porovnání kategoriálních veličin. P hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné.

## VÝSLEDKY

V českém registru pacientů suspektních na MODY evidujeme 1 788 rodin (3 539 osob), z nichž byla diagnóza MODY či syndromického diabetu geneticky prokázána u 1 385 osob z 686 rodin (38,4 %). Nejčastějším podtypem MODY byl GCK-MODY nalezený u 962 osob ze 473 rodin (69 %). U 233 osob ze 111 (16,2 %) rodin byl potvrzen HNF1A-MODY. Třetím nejčastějším podtypem byl HNF4A-MODY detekovaný u 131 osob z 60 rodin (8,7 %). Tudíž tři nejznámější podtypy MODY tvořily 93,9 % všech nálezů. U zbývajících 42 (6,1 %) rodin s genetickým nálezem byla prokázána přítomnost patogenní varianty v některém z ultra-vzácných genů spojených s monogenním diabetem, na něž se ale tato studie nezaměřuje.

Klinické charakteristiky probandů z registru shrnuje tabulka 1. Statisticky významné rozdíly byly pozorovány ve věku v době diagnózy, kdy věk v době prvního záchytu hyperglykemie graduálně rostl směrem od pacientů s GCK-MODY, přes HNF1A-MODY, HNF4A-MODY až k probandům bez geneticky prokázaného MODY ( $p \leq 0,0006$ ), viz obrázek 1. Z hlediska glykovaného hemoglobinu (Hb1Ac), statisticky významný rozdíl nebyl pozorován mezi probandy s HNF1A-MODY a HNF4A-MODY ( $p=0,47$ ) a HNF4A-MODY a probandy s neprokázanou monogenní příčinou diabetu ( $p=0,08$ ). Z obrázku 2 je mimo jiné patrné široké rozpětí hodnot HbA1c u pacientů bez nalezené monogenní příčiny diabetu. Výskyt diabetické retinopatie, neuropatie a nefropatie nebyl statisticky významný mezi žádnou z testovaných podskupin probandů ( $p \geq 0,13$ ) a pohyboval se v jednotlivých skupinách



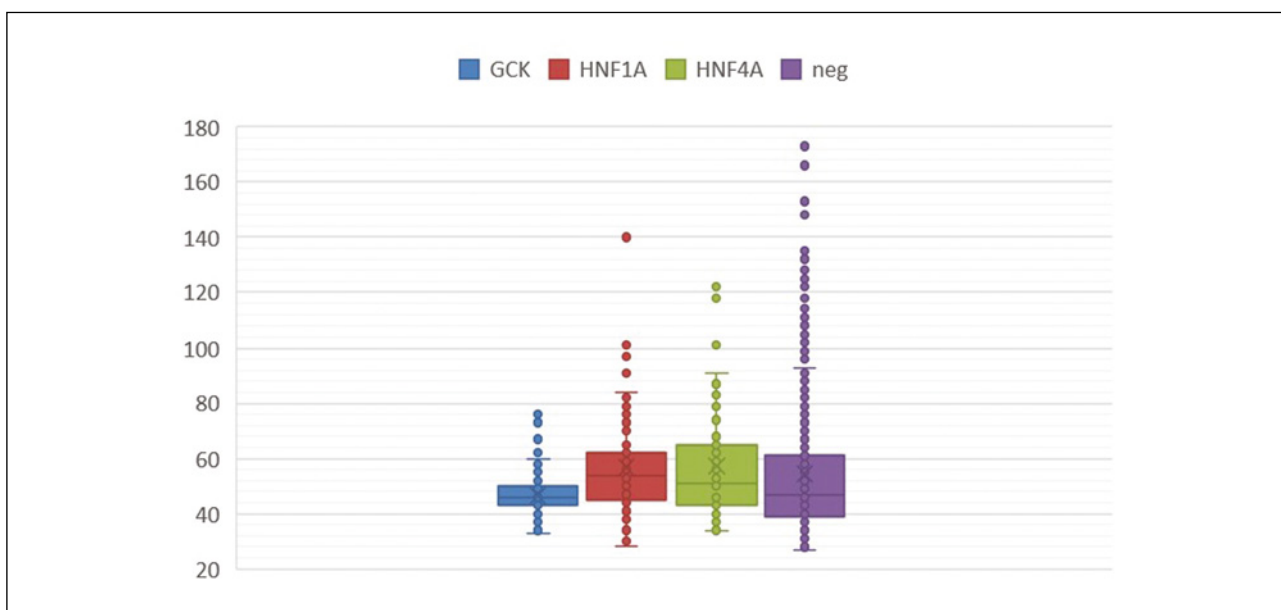
**Obr. 1:** Věk v letech v době diagnózy hyperglykemie u jednotlivých skupin probandů  
neg: Probandi bez genetického nálezu ve vyšetřovaných genech.

v rozmezí od 6 % (nefropatie u HNF4A-MODY) do 16,7 % (neuropatie u HNF4A-MODY).

Údaje o způsobu léčby (tabulka 1) se týkají okamžiku v době odeslání vzorku probanda ke genetickému testování. Většina (78,6%) probandů s mírnou hyperglykemií způsobenou poruchou genu *GCK* (*GCK*-MODY) byla ve shodě s mezinárodními doporučeními bez léčby nebo na dietě. Nicméně u 19,3 % probandů s *GCK*-MODY byla reportována léčba perorálními antidiabetiky (PAD), inzulinem nebo kombinací obou (tabulka 1). U probandů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY převažovala léčba inzulinem (44,1 %, respektive 43,3 %). Široké klinické rozpětí probandů bez nalezené kauzální

genetické varianty dokládá i rozložení reportovaného způsobu léčby: 32,6 % probandů bylo v době testování léčeno inzulinem, 36 % bylo bez léčby či na dietě.

Celkem bylo nalezeno 146 různých patogenních variant v genu *GCK*. I když většina rodin s *GCK*-MODY nese svou unikátní kauzální genetickou variantu, záměny p.Leu315His (10 %), p.Glu40Lys (10 %) a p.Val33Ala (8 %) se vyskytovaly opakovaně. Z 68 detekovaných variant v genu *HNF1A* byla u přibližně jedné pětiny rodin (21 %) nalezena chyba v oblasti bohaté na nukleotid cytosin vedoucí ke zkrácení výsledného transkripčního faktoru (p.Gly292fs). U rodin s prokázaným *HNF4A*-MODY pak v 46 % byly nacházeny



**Obr. 2:** Hladiny HbA1c u jednotlivých skupin probandů v době genetického vyšetření  
neg: Probandi bez genetického nálezu ve vyšetřovaných genech.

Tab. 1: Klinické charakteristiky souboru

	GCK-MODY	HNF1A-MODY	HNF4A-MODY	negativní*
<b>Pohlaví</b> (žena/muž)	266/207	72/39	36/24	508/522
<b>Věk v době diagnózy<sup>†</sup></b> (roky)	12 (8-19)	15 (13-21)	20 (15-28)	24 (13-33)
<b>HbA1c<sup>‡</sup></b> (mmol/mol)	46 (43-50)	54 (46-62)	51 (43-65)	47 (39-61)
<b>Léčba: nic/dieta</b>	372 (78,6%)	26 (23,4%)	10 (16,7%)	397 (36,0%)
<b>PAD</b>	58 (12,3%)	22 (19,9%)	20 (33,3%)	222 (20,1%)
<b>inzulin</b>	31 (6,6%)	49 (44,1%)	26 (43,3%)	359 (32,6%)
<b>PAD + inzulin</b>	2 (0,4%)	6 (5,4%)	3 (5,0%)	89 (8,1%)
<b>neznámá</b>	10 (2,1%)	8 (7,2%)	1 (1,7%)	35 (3,2%)

\*Probandi bez genetického nálezu ve vyšetřovaných genech.

<sup>†</sup> medián (interkvartilové rozpětí)

PAD: perorální antidiabetika

varianty ve 112. aminokyselině (p.Arg112Gln, p.Arg112Pro, p.Arg112Trp), které představovaly tři z celkem 34 různých změn pozorovaných v genu *HNF4A*.

## DISKUSE

Diagnóza MODY byla molekulárně-geneticky prokázána u 1 385 osob z 686 českých rodin, což přibližně odpovídá minimální prevalenci 128 osob s MODY na jeden milion obyvatel. Pro srovnání, v oblasti severozápadní Anglie, kde sídlí celosvětově největší centrum zabývající se výzkumem monogenních forem diabetu a tudíž v jeho okolí je nejvyšší míra doporučení pacientů s diabetem ke genetickému vyšetření v celé Velké Británii, byla minimální prevalence MODY 113 osob na jeden milion obyvatel (Pang et al., 2022). Nicméně, z našich i zahraničních longitudinálních dat je zřejmé, že jsou tyto odhady minimálních prevalencí podhodnocené a že většina, podle britských odhadů 77 % (Pang et al., 2022), pacientů s MODY na stanovení své správné diagnózy diabetu ještě čeká.

Z necelých 94 % tvořily geneticky prokázanou diagnózu MODY tři podtypy, z nichž výrazně dominoval GCK-MODY (69 %). Zastoupení subtypů MODY diabetu v jednotlivých národních registrech se zejména odvíjí od způsobu nábory pacientů: náhodně zjištěná hyperglykemie u pediatrických pacientů je s vyšší pravděpodobností způsobena patogenní variantou v genu pro glukokinázu (GCK-MODY), zatímco detekovaná hyperglykemie u dospělých může být spíše způsobena diabetem 2. typu, který v této skupině výrazně převažuje (Giuffrida et al., 2005). V kohortách pediatrických pacientů s původně diagnostikovaným diabetem 1. typu ovšem bez detekovaných pankreatických protilátek bývají častěji prokázány patogenní varianty v genu *HNF1A* než *GCK* (Harsunen et al., 2023; Johansson et al., 2017), což odpovídá podobnému klinickému obrazu *HNF1A*-MODY a diabetu 1. typu. V publikovaných výsledcích z různých národních registrů, ve shodě s výsledky z českého registru, jsou u většiny pacientů suspektních na MODY prokazovány GCK-MODY, HNF1A-MODY nebo HNF4A-MODY (Harrington et al., 2023; Pang et al., 2022; Yorifuji et al., 2023). U klinicky suspektních pacientů na monogenní diabetes je ale vhodné geneticky vyšetřovat i vzácné podtypy, protože tak mohou být odhaleny případy různých syndromických forem diabetu (např.

mitochondriální diabetes, Wolframův syndrom, syndrom renálních cyst a diabetu), u nichž lze v některých případech léčebně zasáhnout ještě před manifestací dalších projevů nebo zvolit správný způsob léčby. Klinické charakteristiky probandů bez nalezené patogenní varianty ve vyšetřovaných genech spojených s MODY ukazují jejich heterogenitu: zejména věk v době diagnózy (obrázek 1) a HbA1c (obrázek 2). Tato skupina v sobě pravděpodobně bude skrývat několik různých subtypů diabetu včetně diabetu 2. typu nebo dosud nerozpoznaných forem MODY. Naše výsledky rovněž ukázaly, že dříve preferované indikační kritérium mnohočetného výskytu diabetu v rodině i za okolností pozdějšího věku v době diagnózy zpravidla nevede k prokázání diagnózy MODY.

Stanovení správné diagnózy MODY je zásadní z hlediska pacienta, protože umožní ve významném množství případů optimalizovat jeho léčbu. Medikamenty snižující hladinu glukózy jsou u GCK-MODY neúčinné (Stride et al., 2014) a vzhledem ke stabilní, mírné hyperglykemii (Ren et al., 2023) a nízkému riziku diabetických komplikací (Steele et al., 2014) tudíž nejsou nezbytné s výjimkou doby těhotenství. Efektivnost léčby diabetu u pacientů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY deriváty sulfonylurey byla větší zejména, čím dříve od diagnózy byli na tuto léčbu převedeni a čím nižší měli HbA1c a BMI (Shepherd et al., 2018). V současné době se jako účinná alternativa derivátů sulfonylurey studuje použití GLP-1 receptorového analogu. Naše předchozí studie ukázala, že významné množství českých pacientů s prokázaným MODY (26 % s GCK-MODY a 40 % s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY) je stále léčena v rozporu s mezinárodními doporučeními (Dusatkova et al., 2022b). Stanovení správné diagnózy MODY je zásadní také z hlediska pacientovy rodiny, protože lze stanovit riziko přenosu varianty a onemocnění do dalších generací. Díky tomu lze vytipovat jedince v riziku a adekvátně je sledovat. V neposlední řadě je stanovení správné diagnózy MODY zásadní pro systém zdravotnické péče, protože může snížit celkové finanční náklady na jejich péči (GoodSmith et al., 2019).

## ZÁVĚR

Za 22 let genetického testování českých pacientů s klinickým podezřením na MODY byla tato diagnóza prokázána

u bezmála 1 400 osob, přičemž nejčastějším podtypem byl GCK-MODY. I když se jedná, na populační úrovni, o vzácnou formu diabetu, precizně stanovená diagnóza může mít vliv na strategii léčby i další genetické poradenství v rodině. Informace a dokumenty k vyšetření jsou dostupné na adrese [www.Lmg.cz](http://www.Lmg.cz).

*Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN Motol.*

*Autorky prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.*

## LITERATURA

- Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, Topol EJ, Seufferlein T, Boehm BO. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 2017; 15(1): 213.
- Colclough K, Patel K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 97(4): 436-447.
- Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, Bennett RL, Jones KL, Tokita MJ, Bennett JT, Kim JH, Rosenthal EA, Kim DS, National Heart L, Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing P, Tabor HK, Bamshad MJ, Motulsky AG, Scott CR, Pritchard CC, Walsh T, Burke W, Raskind WH, Byers P, Hisama FM, Nickerson DA, Jarvik GP. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet* 2013; 93(4): 631-640.
- Dusatkova P, Pavlikova M, Elblova L, Larionov V, Vesela K, Kolarova K, Sumnik Z, Lebl J, Pruhova S. Search for a time- and cost-saving genetic testing strategy for maturity-onset diabetes of the young. *Acta Diabetol* 2022a; 59(9): 1169-1178.
- Dusatkova P, Pavlikova M, Spirkova A, Elblova L, Zdarska DJ, Rozenkova K, Hron J, Sumnik Z, Cinek O, Lebl J, Pruhova S. Quality of Life and Treatment Satisfaction in Participants with Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Comparison to Other Major Forms of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022b; 130(2): 85-93.
- Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(4): 318-326.
- GoodSmith MS, Skandari MR, Huang ES, Naylor RN. The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2247-2255.
- Greeley SAW, Polak M, Njolstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, Raile K, Chi DV, Habeb A, Hattersley AT, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1188-1211.
- Harrington F, Greenslade M, Colclough K, Paul R, Jefferies C, Murphy R. Monogenic diabetes in New Zealand - An audit based revision of the monogenic diabetes genetic testing pathway in New Zealand. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14 (1116880).
- 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(3): 438-449.
- 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(8805): 1307-1310.
- Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Sovik O, Levy S, Skrivarhaug 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(4): 625-635.
- Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, Hattersley AT, Shields BM. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 2022; 45(3): 642-649.
- 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(9392): 1275-1281.
- Pruhova S, Dusatkova P, Kraml PJ, Kulich M, Prochazkova Z, Broz J, Zikmund J, Cinek O, Andel M, Pedersen O, Hansen T, Lebl J. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness. *Int J Endocrinol* 2013; 2013(718254).
- 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(2): 291-295.
- Ren Q, Zhang P, Pang W, Ma Y, Gong S, Ba T, Liu W, Zhang F, Zhang X, Zhang R, Wang X, Zhang X, Yang W, Lv F, Gao L, Han X, Ji L. A Comparison of Daily Glucose Fluctuation Between GCK-MODY and Type 2 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring Technology. *Diabetes* 2023; 72(6): 812-818.
- Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, Hattersley AT, Patel KA, study U. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2520-2527.
- Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010; 27(2): 157-161.
- 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(3): 279-286.
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57(1): 54-56.
- Sumnik Z, Venhacova J, Skvor J, Pomahacova R, Konecna P, Neumann D, Vosahlo J, Strnadel J, Cizek J, Obermannova B, Petruzelkova L, Pruhova S, Pavlikova M, Cinek O, Group CP. Five years of improving diabetes control in Czech children after the

establishment of the population-based childhood diabetes register CENDA. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(1): 77-87.

23. 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* 1996a; 384(6608): 458-460.

24. 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* 1996b; 384(6608): 455-458.

25. Yorifuji T, Watanabe Y, Kitayama K, Yamada Y, Higuchi S, Mori J, Kato M, Takahashi T, Okuda T, Aoyama T. Targeted gene panel analysis of Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young-like diabetes mellitus: Roles of inactivating variants in the ABCC8 and insulin resistance genes. *J Diabetes Investig* 2023; 14(3): 387-403.

RNDr. Petra Dušátková, Ph.D.  
 Pediatrická klinika  
 2. lékařská fakulta UK a FN v Motole  
 V Úvalu 84  
 150 06 Praha 5  
 e-mail: [petra.dusatkova@lfmotol.cuni.cz](mailto:petra.dusatkova@lfmotol.cuni.cz)

---

 placená inzerce
 

---

**Poliklinika IPP s. r. o. přijme do diabetologické ambulance  
 atestovanou/atestovaného lékaře/ku na úvazek 1,0 případně dle domluvy.**

Uvítali bychom i lékaře/řku se specializací na Endokrinologii.

Nabízíme velmi motivační finanční ohodnocení skládajícího se z fixu a výkonové složky, která je nezastropovaná.

Náborový příspěvek 100 000 Kč (úvazek 1,0), individuální nastavení ordinačních hodin, zaměstnanecké benefity

(stravenkový paušál, příspěvek na vzdělání, plně hrazená MultiSport karta, příspěvek za doporučení aj.),

mezioborovou spolupráci s řadou odborností a velmi příjemné pracovní prostředí v centru Prahy.



Poliklinika IPP s. r. o. – Legerova 389/56, 120 00 Praha 2 – Česká republika

[info@poliklinikaipp.cz](mailto:info@poliklinikaipp.cz) / [www.poliklinikaipp.cz](http://www.poliklinikaipp.cz) / +420 241 241 241

IČO: 25057065 / DIČ: CZ699003488 Vedená u Městského soudu v Praze spisová značka C 45927/MSPH