

# Neonatalni diabetes melitus

---

**Uglešić, Anamaria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:197995>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamaria Uglešić**

# **Neonatalni dijabetes melitus**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za dječju endokrinologiju i dijabetes  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Katje Dumić Kubat, dr. med.  
i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

**ABCC8** – gen koji kodira SUR1 podjedinicu  $K_{ATP}$  kanala (engl. *ATP-binding cassette sub-family C member 8*)

**ADP** – adenzin difosfat

**ASD** – atrijski septalni defekt

**ATP** – adenzin trifosfat

**BAV** – bikuspidna aortalna valvula

**CGM** - sustav za kontinuirano praćenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)

**DEND** – razvojno zaostajanje, epilepsija, neonatalni dijabetes (eng. *developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes*)

**DM** – dijabetes melitus

**ER** – endoplazmatski retikulum

**FOXP3** – *forkhead box P3* (engl.) gen

**GCK** – gen koji kodira glukokinazu

**INS** – gen koji kodira inzulin

**IPEX** – imunološka disregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija, X-vezana (engl. *immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*)

**IUGR** – intrauterini zastoje u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*)

**$K_{ATP}$  kanal** – kalijev kanal osjetljiv na adenzin trifosfat (engl. *ATP-sensitive potassium channel*)

**KCNJ11** – gen koji kodira Kir6.2 podjedinicu  $K_{ATP}$  kanala (engl. *potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11*)

**LOM** – gubitak metilacije ili hipometilacija (engl. *loss of methylation*)

**MDI** - višestruke dnevne injekcije inzulina (engl. *multiple daily injections*)

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

**MPO** – medicinski potpomognuta oplodnja

**NDM** – neonatalni dijabetes melitus

**PDA** – perzistentni duktus arteriosus

**PNDM** – permanentni (trajni) neonatalni dijabetes melitus

**SU** – sulfonilureja

**SUR1** – receptor za sulfonilureju 1 (engl. *sulfonylurea receptor 1*)

**TNDM** – tranzitorni (prolazni) neonatalni dijabetes melitus

**UPD** – paternalna uniparentna disomija

**VSD** – ventrikularni septalni defekt

**WGS** – sekvencioniranje cijelog genoma (engl. *whole genome sequencing*)

<b>Sažetak .....</b>	<b>VII</b>
<b>Summary .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GENETIKA I NASLJEDIVANJE .....</b>	<b>3</b>
3.1. Poremećaji upisa na kromosomu 6q24 .....	4
3.2. Mutacije gena za K <sub>ATP</sub> kanal .....	5
3.3. Mutacije INS gena.....	7
<b>4. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>7</b>
5.1. Tranzitorni neonatalni dijabetes melitus (TNDM) .....	10
5.2. Permanentni neonatalni dijabetes melitus (PNDM).....	12
5.3. Sindromski neonatalni dijabetes melitus .....	13
<b>6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HIPERGLIKEMIJE U NEONATALNOM I DOJENAČKOM PERIODU .....</b>	<b>15</b>
<b>7. DIJAGNOSTIKA .....</b>	<b>16</b>
7.1. Laboratorijski testovi .....	16
7.2. Slikovne metode (imaging).....	18
7.3. Genetičko testiranje .....	18
<b>8. TERAPIJSKE OPCIJE I LIJEČENJE.....</b>	<b>19</b>
8.1. Inicijalna terapija i intravenska primjena inzulina .....	19
8.2. Supkutana primjena inzulina.....	20
8.2.1. Kontinuirana supkutana infuzija inzulina (CSII) .....	21
8.3. Terapija sulfonilurejom.....	22
8.3.1. Pristup u prijelazu s inzulinske terapije na oralni gliburid .....	23
<b>9. GENETIČKO SAVJETOVANJE.....</b>	<b>24</b>
9.1. Tip 1 TNDM – mutacija 6q24 lokusa.....	24

9.2. Tip 2 i tip 3 TNDM .....	25
9.3. TNDM povezan sa medicinski potpomognutom oplodnjom.....	25
10. POSLJEDICE NDM U ODRASLOJ DOBI .....	26
11. ZAKLJUČAK.....	27
12. ZAHVALE.....	28
13. LITERATURA.....	29
14. ŽIVOTOPIS .....	38

## Sažetak

### Neonatalni dijabetes melitus

#### Anamaria Uglešić

Neonatalni dijabetes melitus (NDM) rijetki je monogeniski oblik dijabetesa obilježen pojavom hiperglikemije najčešće u prvih šest mjeseci života. Incidencija se procjenjuje na između 1/89 000 – 1/161 000 novorođenčadi. Ovisno o kliničkoj slici manifestira se kao tranzitorni (prolazni) NDM, perzistentni (trajni) NDM ili kao dio različitih sindroma. Perzistentni oblik bolesti zahtijeva kontinuirano, doživotno liječenje, dok tranzitorni NDM nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja ulazi u remisiju. Relaps se javlja u gotovo 80% bolesnika, najčešće u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi. Genetske mutacije nađene su u oko 80% djece oboljele od NDM-a. Najčešći genetski poremećaji koji dovode do NDM-a uključuju poremećaje upisa na kromosomskom lokusu 6q24, mutacije gena za  $K_{ATP}$  kanal te mutacije gena INS. Klinička slika se razlikuje ovisno o tipu NDM-a te može varirati od slučajno otkrivene asimptomatske hiperglikemije do teške dehidracije i dijabetičke ketoacidoze (DKA). U postavljanju dijagnoze neophodno je genetičko testiranje. Precizna dijagnoza određuje vrstu terapije. U terapiji NDM-a najčešće se koristi inzulin. Bolesnici koji imaju NDM zbog mutacija  $K_{ATP}$  kanala (geni *KCNJ11* i *ABCC8*) mogu dobro reagirati na peroralnu terapiju sulfonilurejom.

Ključne riječi: neonatalni dijabetes melitus, novorođenče, inzulin, hiperglikemija, sulfonilureja



## Summary

### Neonatal diabetes mellitus

Anamaria Uglešić

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare monogenic form of diabetes which is defined by the onset of persistent hyperglycaemia within the first six months of life. The incidence is estimated at between 1/89 000 - 1/161 000 newborns. Neonatal DM can be transient, permanent, or can be a part of a syndrome. The persistent form of the disease requires continuous, lifelong treatment, while transient NDM enters remission after a few weeks or months of treatment. The relapse occurs in almost 80% of patients, often in adolescence or in young adulthood. Genetic mutations were found in about 80% of cases of children with NDM. The most common genetic disorders that lead to NDM include imprinting disorders at locus 6q24 of the sixth chromosome,  $K_{ATP}$  channel gene mutations, and INS gene mutations. A clinical presentation varies depending on the type of NDM and can range from the accidental asymptomatic hyperglycaemia to severe dehydration and diabetic ketoacidosis (DKA). Genetic testing is important as a specific genetic mutation can significantly alter the treatment and outcome. Patients with mutations that encode subunits of the  $K_{ATP}$  channel can be managed with sulfonylurea oral therapy while patients with other genetic mutations require insulin treatment.

Key words: neonatal diabetes mellitus, newborn, insulin, hyperglycaemia, sulfonylurea

## 1. UVOD

Dijabetes melitus (DM) klinički je sindrom karakteriziran pojavom hiperglikemije. Danas su poznati mnogi oblici ove bolesti, među kojima su najčešći DM tipa 1 i DM tipa 2 (1). Budući da je njihova incidencija u neprestanom porastu, zbog svojih potencijalno ugrožavajućih komplikacija, predstavljaju veliki globalni javnozdravstveni problem (4). Komplikacije DM mogu se javiti u akutnom i kroničnom obliku (1). Akutno se bolesnici mogu prezentirati dijabetičkom ketoacidozom ili poremećenim stanjem svijesti (5), dok se kronično javljaju mikrovaskularne komplikacije sa zahvaćenjem organa poput oka (retinopatija), bubrega (nefropatija) i perifernog živčanog sustava (neuropatija) (1).

Monogeniski dijabetes melitus spada među rijetke oblike DM-a, na kojeg otpada otprilike 4% dijabetesa dijagnosticiranih prije tridesete godine života (1). Uzrokuju ga mutacije samo jednog gena koje dovode do smanjenja funkcije  $\beta$  - stanica gušterače ili dovode do povećanja inzulinske rezistencije (2). Klasificira se na dijabetes zrele dobi kod mladih (MODY) te neonatalni dijabetes melitus (NDM) (2). NDM karakteriziran je pojavom hiperglikemije najčešće u prvih 6 mjeseci života, iako se može javiti i u prvih 12 mjeseci od rođenja (3). Javlja se u 3 oblika - tranzitorni neonatalni dijabetes melitus (TNDM), perzistentni neonatalni dijabetes melitus (PNDM) ili u sklopu različitih sindroma (3). Kao potvrdu dijagnoze bitno je učiniti genetičko testiranje (3,4). Bolest zahtjeva obaveznu primjenu inzulina, dok neki oblici dobro reagiraju na peroralnu terapiju terapiju sulfonilurejom (4).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

NDM rijetki je oblik šećerne bolesti čija pojavnost u svijetu znatno varira. Njegova incidencija procjenjuje se na između 1/89 000 – 1/161 000 novorođenčadi (6). Značajno veća incidencija primijećena je u zemljama s velikim postotkom konsangvinih brakova, kao što su Saudijska Arabija i Katar. Al-Khawaga i sur. u svom su kohortnom istraživanju ukazali na otprilike deseterostruko veću incidenciju u državi Katar s učestalošću od čak 1/22 000 novorođenčadi (10). Incidencija u zemljama Europe i Sjedinjenim Američkim Državama znatno je niža (7).

Neonatalna hiperglikemija najčešće se javlja u prvih 3-5 dana života te nestaje unutar 2-3 dana, iako može perzistirati i do 10 dana od prve pojave (3). Poteškoće u postavljanju dijagnoze nisu rijetke, pogotovo ako se radi o nedonoščadi ili djeci rođenoj maloj za gestacijsku dob u kojih su oscilacije glikemije česte. Prevalencija hiperglikemije u nedonoščadi varira između 25 – 75 % (3) te joj uzrok mogu biti mnoga stanja i bolesti o kojima će više biti riječ u posebnom poglavlju ovog rada. Besser i sur. u svom istraživanju koje je uključivalo 750 djece s dijagnozom NDM-a dobivenom prije šestog mjeseca života pokazali su kako je genetska etiologija prisutna u 66% nedonoščadi u odnosu na 83% terminski rođene djece. Također, pokazalo se kako nije bilo razlike u dobi prve pojave bolesti između nedonoščadi i terminski rođene novorođenčadi (8). Stoga, u prisutnosti inzulinske hiperglikemije, pogotovo ako za nju nema objašnjivog uzroka, važno je uzeti u obzir dijagnozu NDM-a, bilo u nedonoščadi ili terminske novorođenčadi (3). Otvara se pitanje uvođenja preventivnog mjerenja koncentracije glukoze kod novorođenčadi kao dijela skrining programa (9).

### 3. GENETIKA I NASLJEĐIVANJE

Šećerna bolest u djece s „neobičnim“ značajkama, primjerice izostanak tipične dijabetičke ketoacidoze, inzulin ovisni dijabetes i sl. prepoznati su još od početka 1900-tih godina (12). Od tada je prošlo i više od cijelog stoljeća u kojem se s vremenom postigao veliki napredak i otkriven je veliki broj poremećaja dominantnog, recesivnog, X – vezanog ili mitohondrijskog tipa nasljeđivanja povezanog s dijabetesom u neonatalnoj ili ranoj dječjoj dobi. Stoga je evidentno kako je oblik dijabetesa naslijeđen po mendelovskom obrascu odgovoran za značajan broj slučajeva DM u pedijatrijskoj populaciji (13).

DM povezan s mutacijama samo jednog gena danas više nije toliko rijedak kao što se prije smatralo te zahvaća više od 6% dijabetičara pedijatrijske dobi (13). Genetske mutacije nađene su u oko 80% slučajeva djece oboljele od NDM-a (3). Do danas se spominje više od 30 različitih gena čije se mutacije povezuju s nastankom ove bolesti (17). Svaki od tih gena povezani su sa specifičnim obrascem nasljeđivanja fenotipa, odnosno kliničkih karakteristika. Iako se ovdje radi o velikom broju različitih gena, svima je od njih zajednička važna uloga u razvoju beta stanica gušterače te u sintezi i sekreciji hormona inzulina (3). Mehanizam djelovanja velikog broja mutacija može se podijeliti u tri široke skupine. Prva skupina odnosi se na promjene u funkciji beta stanica gušterače koje utječu na sintezu ili lučenje inzulina. Ovdje spadaju geni poput *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *INS*, *RFX6*, *SLC2A2* i *SLC19A2*. U drugoj skupini nalaze se geni čije mutacije dovode do aplazije ili hipoplazije gušterače, kao što su *PDX1 (IPF1)*, *PTF1A*, *HNF1B*, *MNX1*, *RFX6*, *GATA4*, *GATA6*, *GLIS3*, *NKX2-2*, *NEUROG3*, *NEUROD1*, *PAX6*. Treću skupinu čine geni čije mutacije dovode do uništenja beta stanica gušterače - *INS*, *EIF2AK3*, *IER3IPI*, *FOXP3*, *WFS1* (3).

Mutacije u genu za kalijev kanal (*KCNJ11* i *ABCC8*) najčešći su uzrok NDM-a (38.2%), ali su značajno manje učestalije u konsangvinitetnim obiteljima (12%) u odnosu na 46% u obiteljima koje nisu u srodstvu (11). Homozigotne mutacije u genu *EIF2AK3* najčešći su genetski uzrok u obiteljima u srodstvu (sindrom Wolcott – Rallison, 24%) (11). Defekti inzulinskog gena (*INS*) drugi su najčešći genetski uzrok PNDM-a i vrlo rijetko, TNDM-a (13). Heterozigotne mutacije u transkripcijskom faktoru *GATA6* odgovorne su za većinu slučajeva PNDM-a s agenezom gušterače i srčanim malformacijama. Bialelne mutacije u genu koji kodira enzim glukokinazu (GCK) čest su uzrok PNDM-a na Bliskom istoku, ali su rijetke u Europi (13). U 60-70% slučajeva uzrok TNDM-a je paternalna uniparentalna disomija kromosoma 6 (UDP6), prvi put opisana 1995 (14).

### **3.1. Poremećaji upisa na kromosomu 6q24**

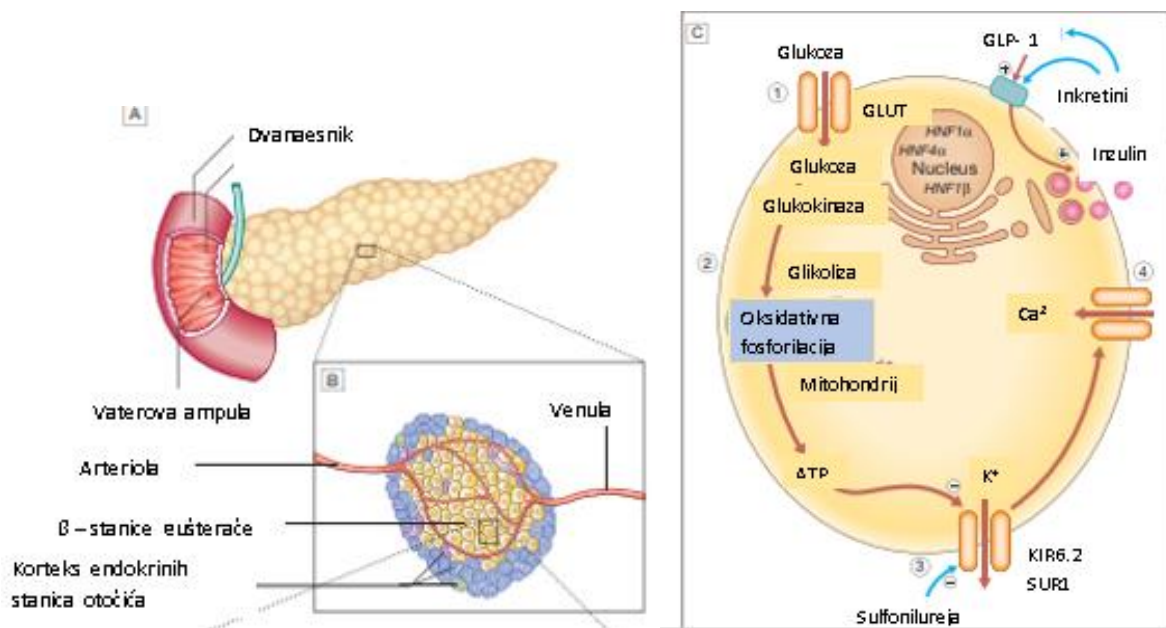
Promjene u kromosomskoj regiji regiji 6q24 dovode isključivo do pojave TNDM-a (6). Pokazalo se kako do TNDM-a dolazi najčešće zbog prekomjerne ekspresije gena u regiji 6q24. Spomenuta regija odgovorna je za održavanje normalnih koncentracija glukoze u krvi i regulaciju izlučivanja inzulina (15). U njoj se nalaze samo dva gena – *PLAGL1* i *HYMAI*. Gen *PLAGL1* (engl. *pleiomorphic adenoma gene-like 1*) ima bitnu ulogu u regulaciji staničnog ciklusa i apoptoze, dok točna uloga gena *HYMAI* (engl. *hydatidiform mole associated and imprinted*) još nije poznata. Kod zdravih pojedinaca, aktivni *PLAGL1* i *HYMAI* geni naslijeđeni su od oca, a oni naslijeđeni od majke utišani su procesom metilacije. Kod bolesnika sa TNDM-om pojačana ekspresija gena može biti vezana uz tri poremećaja, a to su paternalna uniparentalna disomija, nebalansirana duplikacija paternalnog alela ili hipometilacija maternalnog alela (6).

Paternalna uniparentalna disomija u većini slučajeva nastaje *de novo* te su takvi slučajevi uvijek sporadični. Duplikacija paternalnog alela može nastati *de novo* (sporadično), ali može se pronaći i dominantan obrazac nasljeđivanja što ide u prilog pojavnosti ove bolesti unutar obitelji. Hipometilacija maternalnog alela može se javiti sporadično ili u sklopu sindroma generalizirane hipometilacije (6).

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

Aktivirajuće mutacije u genu za K<sub>ATP</sub> kanal dovode do pojave i tranzitornog i permanentnog oblika NDM-a (18). U 50% ovih slučajeva, radi se o mutacijama gena *KCNJ11* i *ABCC8* koji kodiraju za dvije podjedinice kalijevog kanala ovisnog o ATP-u (6). K<sub>ATP</sub> kanali smješteni su na staničnoj membrani  $\beta$  – stanica gušterače. Svaki K<sub>ATP</sub> kanal građen je od četiri Kir6.2 podjedinice koje čine unutrašnjost kanala kroz koji prolaze kalijevi ioni. Kir6.2 podjedinice kodira *KCNJ11* gen. Osim Kir6.2 podjedinice, K<sub>ATP</sub> kanali sastoje se i od *SUR1* regulatorne podjedinice koju kodira *ABCC8* gen (16).

Heterozigotne mutacije u genu *KCNJ11* 2004. godine otkrivene su kao uzrok NDM-a (58). Upravo te sporadične heterozigotne mutacije u genu koji kodira Kir6.2 podjedinicu K<sub>ATP</sub> kanala (*KCNJ11*) predstavljaju najčešći uzrok PNDM-a u Europi (35-45% svih slučajeva PNDM-a) (19). Za razliku od toga, mutacije *KCNJ11* gena rijetko su uključene u patogenezu TNDM-a. Ove mutacije dovode do nemogućnosti zatvaranja K<sub>ATP</sub> kanala posljedično promjeni (povećanju) unutarstanične koncentracije ATP-a potaknute glikolizom. Posljedično tome, ovaj defekt sprječava depolarizaciju stanične membrane i izlučivanje inzulina (13). Detaljnija fiziologija ovog procesa objašnjena je na **slici 1**.



**Slika 1.** Struktura gušterače i endokrina funkcija. A) Do odrasle dobi, gušterača normalno dosegne broj oko 1 milijun Langerhansovih otočića, koji su raspoređeni po cijelom egzokrinom parenhimu. B) Jezgru svakog otočića čine  $\beta$  stanice koje proizvode inzulin, a okružene su korteksom endokrinih stanica koje proizvode druge hormone. C) Shematski prikaz gušteračinih  $\beta$  - stanica. Glukoza ulazi u stanicu putem prijenosnika glukoze (GLUT1 ili GLUT2). Glukoza tada ulazi u proces glikolize, a zatim u oksidacijsku fosforilaciju u mitohondrijima što rezultira porastom intracelularnog ATP-a. Porast ATP/ADP omjera dovodi do zatvaranja  $K_{ATP}$  kanala. Porast membranskog potencijala rezultira priljevom kalcija zbog otvaranja  $K_{ATP}$  kanala. Porast intracelularnog kalcija dovodi do lučenja inzulina. Preuzeto iz: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences; 2018.

### 3.3. Mutacije *INS* gena

Mutacije *INS* gena mogu izazvati i tranzitorni i permanentni oblik NDM-a te se smatraju drugim po učestalosti uzrokom TNDM-a (56). Čini se da mutacije *INS* gena u većini slučajeva dovode do pogrešnog preslagivanja inzulinskog proteina koji se takav akumulira u staničnim odjeljcima te uzrokuje stres endoplazmatskog retikuluma (ER). Taj mehanizam dovodi do smrti gušteračnih  $\beta$  – stanica. Pacijenti s mutacijama *INS* gena mogu imati kliničku sliku nalik onima s ranim početkom DM tipa 1. Iako će se većina slučajeva dijagnosticirati prije šestog mjeseca života, prijavljeni su slučajevi dijagnosticirani i u dobi od 12 mjeseci. Terapija inzulinom kod takvih bolesnika je neophodna. Nije poznato kako su druge kliničke manifestacije bolesti povezane s NDM-om uzrokovanim mutacijom *INS* gena (5).

## 4. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije bolesnika s NDM-om variraju ovisno o kojim je genetskim mutacijama riječ. Čak i isti mutirani genotip pokazuje razlike u fenotipu i odgovoru na terapiju (61). Klinička slika varira od slučajno otkrivene asimptomatske hiperglikemije do teške dehidracije i dijabetičke ketoacidoze (DKA) (21).

Uobičajene kliničke manifestacije uključuju djecu malenu za gestacijsku dob koja podliježu intrauterinom zastoju u rastu (IUGR) zbog nedostatka funkcionalnog inzulina koji ima bitnu ulogu u prenatalnom razvoju (3). Druga uobičajena klinička prezentacija jest razvojno nenapredovanje u dojenačkom periodu koje prate promjene ponašanja kao što je razdražljivost te poliurija. Dojenčad s DKA može razviti disbalans



elektrolita i dehidraciju te posljedično tome imati nespecifične simptome kao što su tahipneja, letargija, razdražljivost te upale oči i fontanele.

Vjerojatnost za razvoj dijabetičke ketoacidoze raste s dobi djeteta. DKA je također češća u određeni monogenским oblicima NDM-a (3). Letourneau i sur. u svom istraživanju pokazali su kako je DKA prisutna u gotovo 80% bolesnika s mutacijama *KCNJ11/ABCC8* i u 30% bolesnika s mutacijama *INS* gena (20). Naprotiv, djeca s tranzitornim oblikom NDM-a uzrokovanog zbog prekomjerne ekspresije 6q24 nisu razvila DKA (3).

Ako se uz dijagnozu NDM-a mogu pronaći i određene ekstrapankreatičke manifestacije, one mogu biti korisne za usmjeravanje k točnoj genetskoj mutaciji. Među ekstrapankreatičke manifestacije koje se mogu povezati sa specifičnim mutacijama spadaju policistična bolest bubrega (povezana s *HNF-1 beta*), neurološke abnormalnosti i neurorazvojna oštećenja (povezano s *KCNJ11*, *NEUROD1*, *PTF1A*, *IER3IP1*), imunološka disregulacija (*IPEX* sindrom), hipotireoza (*GLIS3*), gluhoća (povezana s *WFS1*, *SLC19A2*), skeletne abnormalnosti (povezane s *EIF2A*), disfunkcija jetre (povezana s *EIF2A*, *SLC2A2*), optičke abnormalnosti (povezane s *WFS1*, *PAX6*) te srčane abnormalnosti (povezane s *GATA4*, *GATA6*) (3).

Nadovezujući se na spomenute mutacije gena *GATA6*, zanimljivo je spomenuti slučaj koji su opisali Gaisl i suradnici (22). Riječ je o muškom novorođenčetu oboljelom od TNDM-a s dokazanom mutacijom *GATA6* gena. Uz DM, dijete se prezentira dijafragmalnom hernijom i kompleksnim kongenitalnim srčanim greškama – stenozom lijeve pulmonalne arterije visokog stupnja, ventrikularnim septalnim defektom (VSD), perzistentnim arterijskim duktusom (PDA) te atrijskim septalnim defektom (ASD). TNDM shvaćen je kao posljedica kompresije dijafragmalne hernije na tkivo gušterače. Operacija hernije bila je uspješna. S navršene 3 godine, uočava se pojava

hiperglikemije te se ponavljanim abdominalnim ultrazvukom uočava mala gušterača s reduciranom masom glave i repa, dok se žučni mjehur nije prikazivao. Započeta je terapija inzulinom. Zanimljivo je naglasiti kako je dječakova majka u dobi od 25 godina oboljela od na antitijela negativnog dijabetesa melitusa te u svojoj anamnezi ima povijest kompleksnih kongenitalnih srčanih grešaka kao što su ASD, VSD, stenoza ušća pulmonalne arterije, PDA i BAV. Zbog primarnog steriliteta, uspješno je izvršena medicinski potpomognuta oplodnja (IVF) iz koje je rođen oboljeli dječak. Metodom sekvenciranja cijelog genoma (WGS, engl. *whole genome sequencing*), i u majke i u dječaka dokazana je ista mutacija *GATA6* gena. Fenotipske značajke uzrokovane mutacijom jače su izražene kod dječaka nego kod njegove majke – početak dijabetesa u djetinjstvu u odnosu na odraslu dob u majke. Zaključno, naglasak je upravo na tome kako mutacije *GATA6* gena koje se prenose familijarno imaju potencijal da u sljedećim generacijama uzrokuju teža fenotipska obilježja i težu kliničku sliku kod oboljelih (22).

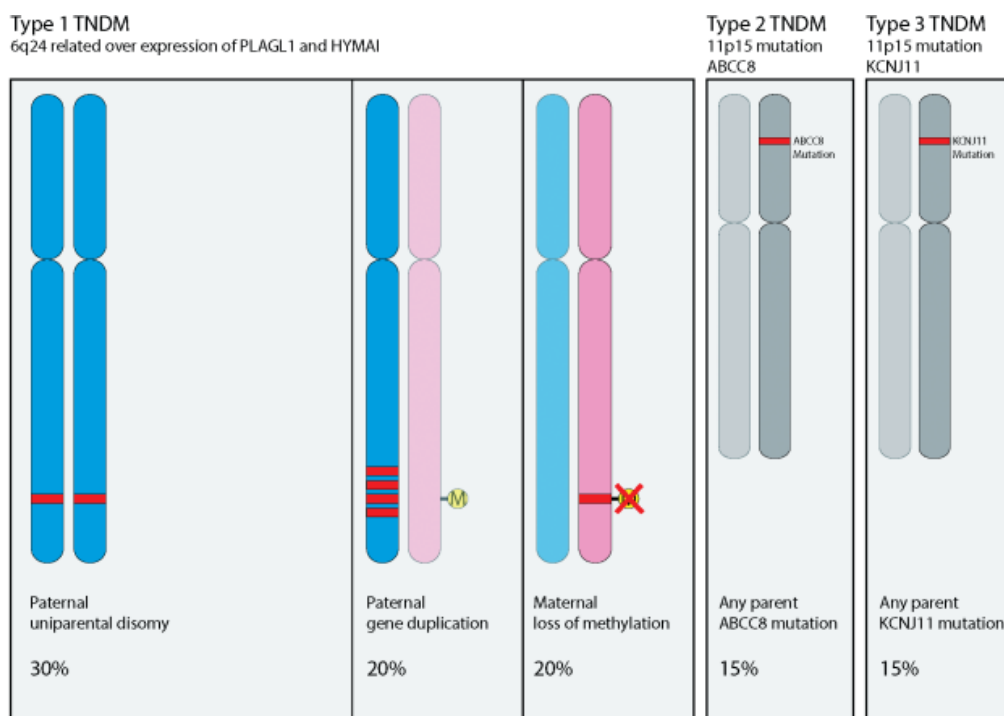
## **5. KLINIČKI OBLICI NEONATALNOG DIJABETESA MELITUSA**

NDM se po svojim kliničkim karakteristikama dijeli u tri široke kategorije i to na tranzitorni neonatalni dijabetes melitus (TNDM), perzistentni neonatalni dijabetes melitus (PNDM) te sindromski oblik bolesti (3). U slučaju TNDM-a hiperglikemija ulazi u remisiju te kasnije u životu može doći do relapsa bolesti. PNDM karakterizira izostanak remisije te je bolest prisutna tijekom cijeloga života. U sindromskom obliku, NDM samo je jedan od kliničkih karakteristika određenog sindroma (3).

## 5.1. Tranzitorni neonatalni dijabetes melitus (TNDM)

Smatra se kako 10 – 40% oboljelih od NDM-a u Europi ima tranzitorni oblik ove bolesti (26). Djeca s tranzitornim (prolaznim) oblikom NDM-a u prosjeku ulaze u remisiju hiperglikemije između 13. do 18. tjedna života. Ipak, u 50% slučajeva nastupa relaps bolesti, najčešće nakon ulaska u pubertet ili u adolescenciji (23, 25).

Razlikuju se tri genetička podtipa tranzitornog NDM-a, točnije TNDM tip 1, 2 i 3. Tip 1 TNDM uključuje mutacije na lokusu 6q24, dok oba tip 2 i tip 3 TNDM uključuju mutacije na lokusu 11p15. Tip 1 čini 70% svih tranzitornih NDM-a (24). Nadalje, sami tip 1 TNDM-a dijeli se na tri podskupine, među kojima je najčešća paternalna uniparentna disomija (UPD) (24). Detaljniji shematski prikaz podskupina TNDM-a tipa I prikazan je na **slici 2**.



**Slika 2.** Shematski prikaz podtipova TNDM-a tipa 1. Preuzeto iz: Zammit MA, Agius SM, Calleja-Agius J. Transient Neonatal Diabetes Mellitus: A Challenge and Opportunity for Specialized Nursing Care. Neonatal Netw. 2017 Jul 1;36(4):196-205. doi: 10.1891/0730-0832.36.4.196. PMID: 28764822.

Kao što je ranije spomenuto, najčešći uzrok nastanka TNDM-a je prekomjerna ekspresija gena na lokusu 6q24. Drugi najčešći uzrok TNDM-a jesu mutacije gena koje kodiraju podjedinice  $K_{ATP}$  kanala (58). Klinička slika kod oboljelih poglavito ovisi o etiologiji (25). Pacijenti s mutacijom na spomenutom lokusu 6q24 obično se prezentiraju ranije nego oni s mutacijama  $K_{ATP}$  kanala (20). Također, kod njih se mogu uočiti dodatne kliničke manifestacije, kao što su makroglosija ili umbilikalna hernija (3).

Kod djece s aktivirajućom mutacijom  $K_{ATP}$  kanala može se uočiti blaže intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR). Početak bolesti je u pravilu nešto kasniji, iako je svakako vidljiv do 17. tjedna života. To ide u prilog činjenici da je prenatalni manjak inzulina kod te djece manji (25, 27). Dijabetička ketoacidoza uz nisku razinu C –

peptida česta je manifestacija ove mutacije, što vrlo lako može ići u prilog dijagnozi šećerne bolesti tipa 1 (28). Kod takve djece remisija u većini slučajeva nastupa kasnije, a relaps ranije nego kod djece s mutacijama na lokusu 6q24 (25, 27). Za vrijeme remisije, u oboljele djece i dalje je prisutan subklinički poremećaj metabolizma ugljikohidrata koji je najizraženiji u situacijama stresa ili bolesti (25).

Do danas nije sasvim razjašnjeno zbog čega nastupa relaps bolesti samo u nekih bolesnika, otprilike njih 50%. Poznato je kako se masa beta – stanica gušterače povećava nakon rođenja procesom umnažanja te u odrasloj dobi doseže broj od oko milijun Langerhansovih otočića (**slika 1. A**) (1, 25). Iako je kod oboljelih od TNDM-a funkcija beta stanica poremećena posljedično ranije navedenim mutacijama, smatra se kako upravo to fiziološko povećanje broja stanica uvodi bolest u remisiju. Relaps u pubertetu ili adolescenciji povezan je s fiziološkom ili stečenom inzulinskom rezistencijom na što genetski promijenjene  $\beta$  – stanice oboljelih ne mogu odgovoriti adekvatnim povećanjem lučenja inzulina (25).

## **5.2. Permanentni neonatalni dijabetes melitus (PNDM)**

Najčešći uzrok permanentnog (trajnog) neonatalnog dijabetesa jesu aktivirajuće heterozigotne mutacije u *KCNJ11* ili *ABCC8* genu koji kodiraju podjedinice  $K_{ATP}$  kanala (3). Ove mutacije čine više od 50% svih slučajeva NDM-a (29). Letourneau i suradnici u provedenom istraživanju odredili su medijan dobi pojave bolesti koji iznosi 9,6 tjedana (20).

Osim u gušterači,  $K_{ATP}$  kanali pronađeni su i u drugim organima, kao što su mišići i mozak (4). S obzirom na to da su  $K_{ATP}$  kanali u mozgu prisutni u velikom broju,

bolesnici s *KCNJ11* mutacijama mogu se prezentirati širokim rasponom neurokognitivnih poremećaja (3). Oboljeli također mogu pokazivati znakove i simptome poremećaja spavanja, hiperaktivnosti i deficita pažnje kao i poteškoća u učenju te poremećaje socioemocionalnog funkcioniranja (4). Bolesnici s teškim mutacijama u genu *KCNJ11* mogu se prezentirati razvojnim zaostajanjem i epilepsijom, što onda nosi naziv DEND sindrom (zaostajanje u razvoju, epilepsija i NDM). Prezentacija može varirati od blagog zaostajanja pa sve do teškog neurorazvojnog zaostajanja s epileptičkim napadajima. Bolesnici s mutacijama ovih dvaju gena dobro reagiraju na liječenje sulfonilurejom (SU) (54).

Drugi najčešći uzrok PNDM-a je mutacija inzulinskog gena (*INS*) koje se mogu pronaći u 20% djece s PNDM-om (3,11). Medijan dobi postavljanja dijagnoze iznosi 10 tjedana, dok će se 30% ovih bolesnika prezentirati s DKA (20). Bolesnicima s mutacijama u genu *INS* dijagnoza se postavlja nešto kasnije u odnosu na one s mutacijom  $K_{ATP}$  kanala (11 u odnosu na 8 tjedana) (3, 30). Bolesnici koji nose mutaciju u genu *INS* nemaju druge fenotipske manifestacije bolesti te od terapije zahtijevaju jedino doživotnu primjenu inzulina (3).

### **5.3. Sindromski neonatalni dijabetes melitus**

Postoji veliki broj sindroma koji su u uskoj vezi s NDM-om. Mehanizmi koji dovode do pojave neonatalnog DM-a u tim različitim sindromima uključuju hipoplaziju ili aplaziju gušterače, poremećenu funkciju  $\beta$  – stanica, destrukciju  $\beta$  – stanica ili tešku inzulinsku rezistenciju (3).

Najčešći sindrom povezan s NDM-om je Wolcott-Rallisonov sindrom. Radi se o autosomno recesivnom poremećaju uzrokovanom mutacijom u EIF2A genu koji kodira *EIF2AK3* (faktor inicijacije eukariotske transformacije 2-alfa kinaze 3), važan u regulaciji funkcije endoplazmatskog retikuluma (ER) (6, 31). Kao ostale manifestacije javljaju se jetrena disfunkcija i displazija skeleta. Uzrok je 30% slučajeva koji se javljaju u konsangvinitetnim obiteljima (3).

Neki od sindromskih oblika NDM-a češći su u konsangvinitetnim obiteljima, a to su *EIF23*, *GCK*, *GLIS3*, *RFX6*, *IER3IP1* i *MNX1* (3). Ostali rjeđi sindromi koji se javljaju s NDM-om uključuju IPEX sindrom, X - vezani poremećaj povezan s imunološkom disregulacijom, poliendokrinopatijom, enteropatijom i ekfolijativnim dermatitisom nastalom zbog mutacija u *FOXP3* genu (4). Liječenje uključuje korištenje imunosupresivne terapije i alogenu transplantaciju koštane srži (31).

U literaturi se navode još i Fanconi Bickelov sindrom (jetrena disfunkcija, hipergalaktozemija), Rogersov sindrom (megaloblastična anemija, senzoneuralni gubitak sluha) te Wolframov sindrom (dijabetes insipidus, optička atrofija i gluhoća). Svi navedeni nasljeđuju se autosomno recesivno (3, 4, 6).

## 6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HIPERGLIKEMIJE U NEONATALNOM I DOJENAČKOM PERIODU

Iako se dijagnoza NDM-a može postaviti već u prvim danima života, to je ponekad vrlo teško jer u neonatalnom periodu postoje brojni uzroci koji mogu biti uzrokom hiperglikemije (5). To se posebno odnosi na nedonošćad i djecu rođenu malu za gestacijsku dob (33). Prevalencija hiperglikemije u nedonošćadi iznosi od 25 do čak 75% (5, 34). Hiperglikemija u neonatalnom periodu češće se javlja u prvih 3 do 5 dana nakon rođenja, ali može se uočiti i u prvih 10 dana života. Obično nestaje unutar dva do tri dana od prve pojave (5).

Uobičajeni uzroci hiperglikemije u ovoj dobnoj skupini uključuju ijtrogenu hiperglikemiju kao posljedicu parenteralne primjene glukoze, korištenje intravenske emulzije lipida u svrhu parenteralne prehrane, sepsu, terapiju visokim dozama steroida, adrenalina, noradrenalina ili dopamina te povećano lučenje glukokortikoida kao reakciju na stres (3, 5, 24, 35). Danas i dalje nema jednoglasne odluke o točno određenim vrijednostima serumske glukoze koji bi definirali neonatalnu hiperglikemiju, a neonatalne jedinice intenzivnog liječenja diljem svijeta sijede vlastite protokole pri davanju inzulinske terapije (24). Prisutnost neobjašnjive hiperglikemije u rasponima između 5.5 – 8.5 mmol/L (100 – 150 mg/dl) može upućivati na potencijalnu genetičku etiologiju bolesti (24).

Također, diferencijalna dijagnoza slabog napredovanja dojenčeta je široka, međutim, prisutnost značajki kao što su pozitivna obiteljska anamneza dijabetesa (DM tipa 2 ili NDM kod braće i sestara, roditelja, baka i djedova ili gestacijski dijabetes u majke), krvno srodstvo, IVF ili prisutnost drugih kongenitalnih abnormalnosti mogu ići u prilog dijagnozi monogenetskog oblika dijabetesa (36).



Pri postavljanju dijagnoze bolesti koja se javlja nešto kasnije, posebno između 6. i 12. mjeseca života, svakako ne treba previdjeti dijagnozu autoimunog dijabetesa melitusa tipa 1. Tu je činjenicu bitno naglasiti jer će većina pacijenata s prezentacijom dijabetesa između 6. i 12. mjeseca života imati upravo autoimuni DM tipa 1 (3). Letourneau i sur. u svom su istraživanju pokazali kako medijan dojenčadi oboljele od DM tipa 1 iznosi 42.6 tjedana starosti, pri čemu je DKA bila zabilježena u čak 87.5% slučajeva (20).

## **7. DIJAGNOSTIKA**

Kao što je ranije spomenuto, dijagnoza NDM-a može biti izazovna za postaviti, poglavito zbog rijetkosti bolesti i potencijalno slabo izražene kliničke slike. Čak i kada se postavi dijagnoza NDM-a u početku se ne može sa sigurnošću znati radi li se o tranzitornom ili permanentnom obliku jer se njihova klinička slika i manifestacije bolesti međusobno previše ne razlikuju. Ipak, teška dehidracija i IUGR češće se mogu pronaći kod bolesnika s TNDM-om, dok je DKA učestalija u djece sa PNDM-om (24).

### **7.1. Laboratorijski testovi**

Laboratorijski testovi neophodni za postavljanje dijagnoze NDM-a su, osim mjerenja serumske koncentracije glukoze, još i mjerenje ketona u krvi i mokraći, plinska analiza kapilarne krvi (pH, bikarbonati). Najvažniji razlog indiciranja tih pretraga je mogućnost razvoja ketoacidoze, koja je poglavito česta kod NDM-a

nastalog zbog mutacije u  $K_{ATP}$  kanalima (37). Dodatno se mogu učiniti hemokulture, urinokulture te izmjeriti vrijednosti C- reaktivnog proteina (38). Koncentracije C-peptida i inzulina su tipično niske ili se ne mogu detektirati u slučaju NDM-a i DM tipa 1. Ove razine mogu porasti unutar normalnog raspona tijekom faze remisije TNDM-a, za razliku od dijabetesa tipa 1 i PNDM-a, u kojima one ostaju niske (24). U TNDM-u, razine C-peptida ne mogu se uzeti kao marker recidiva jer one mogu ostati u normalnim rasponima. To je osobito važno u bolesnika kojima se dijagnoza postavlja retrospektivno u fazi relapsa. Također, u svrhu kvalitetnog zbrinjavanja dehidracije neophodan je učestali monitoring serumskih elektrolita, ureje i kreatinina (24).

Preporučuju se testovi tiroidne funkcije radi isključenja hipotireoze. Naime, poznato je kako pojedini slučajevi TNDM-a mogu biti povezani s hipotireozom, međutim nije poznato je li ovo karakteristika specifična za TNDM. Svakako, ako se ne započne s nadomjesnom terapijom tiroksinom kada je indicirano, to bi rezultiralo značajnim zastojem u rastu i neurorazvojnim posljedicama (39).

Praćenje razine glikiranog hemoglobina (HbA1c) korisno je i može biti od posebne kliničke važnosti tijekom faze remisije jer porast razine HbA1c ukazuje na mogućnost relapsa (39). Oralni test opterećenja glukozom (OGTT) koristi se za potvrdu relapsa. Međutim, vrijedno je imati na umu da se tolerancija glukoze možda neće normalizirati tijekom faze remisije, s čime se naglašava važnost redovitog praćenja spomenutih parametara (24).

Razlika između dijabetesa tipa 1 i NDM-a temelji se na prisutnosti ili odsutnosti autoantitijela na stanice Langerhansovih otočića pri čemu su autoantitijela prisutna u oboljelih od DM tipa 1 dok ona kod pacijenata sa NDM-om nedostaju. Sustav humanih leukocitnih antigena (HLA) u oboljelih od NDM-a sukladan je onom u općoj populaciji te se razlikuje od onog u bolesnika sa šećernom bolesti tipa I (25, 26, 62).

## 7.2. Slikovne metode (imaging)

Ultrazvuk abdomena indiciran je u sklopu inicijalne obrade. U TNDM-u, gušterača je morfološki normalne građe jer je uzrok hiperglikemije disfunkcija  $\beta$  – stanica gušterače, a ne fizički nedostatak kao što je to slučaj primjerice kod ageneze gušterače (24). Ultrazvučnom metodom pregledava se i urogenitalni sustav. Abnormalnosti urogenitalnog sustava opisane su kod pojedinih slučajeva te uključuju duplikature, hidronefrozu, pijelonefrozu i vezikoureteralni refluks (VUR) (36).

U dijagnostiku je bitno uključiti i ehokardiogram zbog moguće pojave kongenitalnih srčanih grešaka kod pacijenata s NDM-om. Neke od njih su PDA, Fallotova tetralogija, ASD, otvoreni foramen ovale i dr. (24).

## 7.3. Genetičko testiranje

Bez iznimke, svako dijete s dijagnozom NDM-a treba se podvrgnuti genetskom testiranju. Rezultati testiranja bit će od značajne važnosti jer se identifikacijom točne genetske mutacije usmjerava liječenje i predviđa tijek bolesti (24, 42). Većina bolesnika s mutacijama u genima *KCNJ11* i *ABCC8* reagiraju na terapiju sulfonilurejom i mogu prijeći s inzulina na SU nakon identifikacije genetske osnove njihove bolesti (3). Najnovije smjernice preporučuju da se svim bolesnicima s dijagnozom dijabetesa u prvih 6 mjeseci života odmah izvrši genetičko testiranje. U bolesnika s dijagnozom postavljenom u dobi između 6 -12 mjeseci, testiranje na NDM preporučuje se kod onih s negativnim antitijelima na  $\beta$  – stanice gušterače (3).

Testiranje na mutacije u lokusu 6q24 prvi je izbor kod NDM-a koji se pojavio u prva 3 tjedna života, dok je testiranje na mutacije  $K_{ATP}$  kanala indicirano kod NDM-a

koji se pojavio nakon prva 3 tjedna života (24). Sekvenciranje gena potrebno je kada je suspektna mutacija  $K_{ATP}$  kanala ili mutacija ZFP57 gena (40).

Prenatalno genetsko testiranje može biti indicirano u slučajevima teškog intrauterinog zaostajanja u rastu ili pozitivne obiteljske anamneze na NDM. Rezultati će utjecati na kvalitetno usmjeravanje vođenja trudnoće i što kvalitetnije prenatalne, ali i neonatalne skrbi. Jedna od opcija može biti amniocenteza kojom se mogu otkriti kromosomske abnormalnosti, UPD te duplikacije kromosoma (40).

## **8. TERAPIJSKE OPCIJE I LIJEČENJE**

Za vrijeme neonatalnog razdoblja, novorođenčad oboljela od NDM-a liječi se inzulinom, neovisno o etiologiji bolesti. Terapija inzulinom započinje odmah po postavljanju dijagnoze NDM-a. Za većinu oboljelih, primjena inzulina predstavlja ujedno i konačnu terapiju (6). Inzulin se može primjenjivati na nekoliko različitih načina, od intravenske primjene do kontinuirane supkutane infuzije inzulina (CSII). Pojedini oblici NDM-a reagiraju na terapiju sulfonilurejom (3,18).

### **8.1. Inicijalno zbrinjavanje i intravenska primjena inzulina**

Inicijalno zbrinjavanje djeteta s NDM-om obuhvaća obaveznu parenteralnu rehidraciju izotoničnim otopinama koja se provodi u prvih 24 – 48h. Intravenskim putem daje se kontinuirana infuzija brzodjelujućeg humanog inzulina (46). Dok se primjenjuje kontinuirana infuzija inzulina obavezan je monitoring glukoze u krvi, idealno svakih sat vremena (3). Ako je u kliničkoj slici prisutna DKA, takvo dijete treba zbrinuti na neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja te ga što ranije rehidrirati, postići

normoglikemiju i stabilizirati razine elektrolita (6). Kod svakog djeteta, a posebno u djece s IUGR potrebno je s adekvatnom inzulinskom terapijom osigurati primjeren rast i razvoj. Postići normoglikemiju kod takve djece može biti posebno zahtjevno, pogotovo kod nedonoščadi koja je sklona brzom razvoju teških hipoglikemija zbog svoje niske tjelesne mase i vrlo malo potkožnog masnog tkiva (6).

Inicijalno liječenje inzulinom uvijek se primjenjuje intravenski, a brzina infuzije inzulina treba se postepeno titrirati od 0,01 ij/kg/sat kao odgovor na vrijednost glukoze manju od 200 mg/dL, tj. 11.1 mmol/L (smanjenje brzine infuzije) ili veće od 250 mg/dL, tj. 13.9 mmol/L (povećanje brzine infuzije) (5). Kada je hiperglikemija perzistentna i ustanovi se potreba dugoročne inzulinske terapije, preporučuje se razmisliti o prijelazu na supkutani oblik aplikacije inzulina, dijelom kako bi se izbjegle komplikacije nastale zbog dugoročne primjene centralnog venskog katetera (CVK) (5).

## **8.2. Supkutana primjena inzulina**

Nakon intravenske primjene inzulina, liječenje se nastavlja supkutano, primjenom bazalnog inzulina, bazal/bolus režimom ili danas najčešće putem kontinuirane supkutane infuzije inzulina (CSII) (6).

Inicijalna supkutana doza inzulina trebala bi se dati kada vrijednosti glukoze prelaze 200 – 250 mg/dL (11.1 -13.9 mmol/L). Preporučuje se započeti sa preprandijalnim kratkodjelujućim dozama od 0.1 – 0.15 ij/kg/dozi ili u onim dozama s kojima je postignut dobar odgovor intravenskom primjenom (5). Najmanja moguća doza kratkodjelujućeg (aspart, lispro) inzulina koju je moguće bez razrjeđivanja aplicirati supkutano iznosi 0.5 jedinica. Moguće je inzulini razrijediti u odgovarajućim otopinama posebno namijenjenim za tu svrhu kako bi se postigla odgovarajuća doza

inzulina (6). Neovisno o tome koristi li se supkutano razrijeđeni ili nerazrijeđeni inzulin, preporučuje se iz upotrebe izostaviti srednjedugodjelujući inzulin, kao što su regularni i NPH (engl. *Neutral protamine heagedorn*) inzulin, koji su povezani s povećanim rizikom od hipoglikemije u odnosu na kratkodjelujuće i dugodjelujuće oblike (5, 47).

### **8.2.1. Kontinuirana supkutana infuzija inzulina (CSII)**

Svi pedijatrijski pacijenti s DM, uključujući i NDM, kandidati su za inzulinsku pumpu, neovisno o dobi (48). U dojenačkom razdoblju, doziranje inzulina može biti vrlo komplicirano zbog čestog hranjenja i varijabilne obilnosti svakog obroka. Također, u ovoj životnoj dobi postoji opasnost od iatrogene hipoglikemije na koju su ova djeca osjetljiva zbog svojih izrazito malih potreba za inzulinom (49). Iz navedenih razloga, inzulinska pumpa je adekvatan izbor u liječenju NDM-a jer dopušta aplikaciju vrlo malih preciznih doza zajedno s kontinuiranom bazalnom dozom (do najnižom od 0.025 j/h). Većina provedenih istraživanja zabilježila je smanjen postotak epizoda hipoglikemije te redukciju vrijednosti HbA1c u pacijenata na CSII u odnosu na one koji su primali višestruke dnevne injekcije inzulina (MDI, engl. *multiple daily injections*) (5, 50). Također, sustav za kontinuirano praćenje glukoze (CGM, engl. *continuous glucose monitoring*) može biti od velike važnosti u kontroli razina glukoze u krvi. Kod novorođenčadi i dojenčadi s vrlo malo masnog tkiva, kao najbolja lokacija za postavljanje setova inzulinske pumpe i CGM senzora pokazala su se bedra i gornje glutealno područje (5, 34). Sve u svemu, primjena inzulinske pumpe pokazala se sigurnom za korištenje u djece s NDM-om (59, 60).

### 8.3. Terapija sulfonilurejom

Mutacije gena koje odgovaraju na terapiju sulfonilurejom najčešći su uzrok NDM-a (5). Sulfonilureja veže se na SUR1 receptore  $K_{ATP}$  kanala i inducira njegovo zatvaranje, pokrećući depolarizaciju stanične membrane, električnu aktivnost, dotok kalcija i oslobađanje inzulina. Više od 50 godina SU koristi se za liječenje DM tipa 2, a danas je terapija izbora za NDM uzrokovan mutacijama  $K_{ATP}$  kanala. U pravilu su za oboljele od NDM-a potrebne više koncentracije lijeka (0.5 mg/kg) nego kod oboljelih od DM tipa 2 (18). Visina doze najviše ovisi o dobi u kojoj započinje liječenje SU te o specifičnoj mutaciji (6). 90 – 95 % oboljelih koji nose mutaciju u KCNJ11 genu mogu terapiju inzulinom u potpunosti zamijeniti onom sa sulfonilurejom te s time i smanjiti vrijednosti glikiranog hemoglobina (51). Bolesnici s mutacijama SUR1 gena često zahtijevaju nižu dozu lijeka u usporedbi s onima s mutacijama Kir6.2 gena, što je u skladu s činjenicom da mutacije SUR1 imaju manje funkcionalno značenje. Većina pacijenata s NDM-om liječi se glibenklamidom, iako nekolicina dobiva drugu vrstu SU, kao što je gliklazid (18). Glibenklamid postoji u obliku tableta koje se mogu progutati ili smrviti te otopiti u vodi. Zbog nepraktičnosti stalnog mrvljenja tableta i upitne stabilnosti takve otopine, na tržištu je razvijena oralna suspenzija glibenklamida dizajnirana kao *orphan* lijek (engl. *orphan drug*), prvi lijek za NDM posebno razvijen za pedijatrijske bolesnike koji se pokazao prihvatljivim, učinkovitim i sigurnim jednako kao i njegova forma u tabletama (55).

Zbog potencijalnih neurokognitivnih posljedica odgađanja terapije, preporuka je da se terapija sulfonilurejom razmotri čak i prije dobivanja rezultata genetičkog testiranja (5). Također, postoji nekoliko mutacija kod kojih su neki pacijenti prešli na terapiju SU, dok drugi unatoč uzimanju adekvatne doze sulfonilureje to nisu uspjeli (18,53). Čini se kako je to povezano s trajanjem bolesti. Gotovo sve osobe koje su

počele koristiti SU tijekom prvih 5 godina nakon dijagnosticiranja NDM-a uspješno su prebačene na SU, dok je samo 65% starijih od 18 to moglo postići (53). Time se naglašava potreba za uvođenjem terapije SU što je ranije moguće (18).

U bolesnika s NDM-om koji reagiraju na SU terapiju, kontrola glikemije je povoljna, a nuspojave minimalne. Postoji određeni rizik od hipoglikemije, iako se čini da je rizik mnogo manji u usporedbi s inzulinskom terapijom (5). Iako su rijetke, nuspojave se mogu javiti u vidu prolaznih proljeva, mučnine, gubitka apetita, abdominalnih bolova te obojenosti zubne cakline (3, 6). Bowman i sur. u svom desetogodišnjem kohortnom istraživanju pokazali su kako su visoke doze sulfonilureje prikladna terapija za pacijente s NDM-om nastalim zbog mutacija  $K_{ATP}$  kanala. Ova terapija je sigurna i vrlo učinkovita te održava izvrsnu kontrolu glikemije kroz najmanje 10 godina (54).

### **8.3.1. Pristup u prijelazu s inzulinske terapije na oralni glibenklamid**

Ako pacijent koristi inzulinsku pumpu (CSII), bazalnu dozu inzulina treba smanjiti za 50 % prije primjene glibenklamida. Bazalna doza može se tijekom tranzicije prilagoditi prema potrebi radi prevencije hipoglikemije. Kao što je već spomenuto, tablete gliburida se mogu smrviti i lako pripremiti kao vodena suspenzija. Najčešće se primjenjuje inicijalna doza od 0,1 mg/kg po dozi, dva puta dnevno prije jela. Razinu glukoze treba kontrolirati barem u dva navrata dnevno - preprandijalno te navečer prije spavanja. Svaki sljedeći dan, ako glukoza u krvi bude veća od 200 mg/dL (11.1 mmol/L) u vrijeme uzimanja gliburida, doza se može postepeno povećati za 0,1 mg/kg po dozi (5, 51).



## 9. GENETIČKO SAVJETOVANJE

Genetičko testiranje i upućivanje na genetičko savjetovanje neophodan je dio zbrinjavanja oboljelog pacijenta i njegove obitelji. Identifikacija točne mutacije kod oboljelog djeteta ima veliki utjecaj na odabir terapije i prognozu te može dati procjenu rizika od recidiva (24). Genetičko testiranje roditelja može biti od važnosti za daljnje planiranje obitelji, odnosno budućih trudnoća. Braća i sestre oboljelih pojedinaca također imaju pravo tražiti genetsko testiranje i savjetovanje kada postanu u mogućnosti dati informirani pristanak (42, 43).

### 9.1. Tip 1 TNDM – mutacija 6q24 lokusa

Paternalna uniparentna disomija (UDP) u većini slučajeva je spontana, *de novo* mutacija, međutim kada se mutacija nalazi kod jednog od roditelja, na dijete se prenosi klasičnim mendelovskim, autosomno dominantnim obrascem nasljeđivanja, što označava da je rizik prijenosa s roditelja na potomstvo 50% (24).

Kod duplikacije lokusa 6q24, mutacija se na potomstvo također prenosi autosomno dominantno. Ipak, zanimljivo je naglasiti kako djeca oboljelih majki imaju manje izgleda razviti TNDM jer procesom metilacije lokus postaje inaktivan. Unatoč tome, mutacija se može i dalje prenijeti na sljedeće generacije (43).

Hipometilacija maternalnog alela (izolirani LOM) u pravilu je spontana mutacija te time nema rizika zahvaćanja braće i sestara zdravih roditelja. Ipak, unatoč činjenici da je manjina ovih mutacija ipak nasljedna, roditelji, braća i sestre trebaju biti podvrgnuti skriningu na poremećaje genomskog upisa (imprintinga) (43).

## 9.2. Tip 2 i tip 3 TNDM

Mutacije u genima *ABCC8* i *KCNJ11* nasljeđuju se autosomno dominantno (28). U većini slučajeva, i ovdje se radi o *de novo* mutacijama, ali kada su one ipak nasljedne u novim generacijama mogu uzrokovati TNDM, PNDM, DM tipa 2 ili gestacijski dijabetes (24).

## 9.3. TNDM povezan s medicinski potpomognutom oplodnjom

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) odgovorna je za otprilike 0.5 – 6 % rođenja u Europi (44). Novija klinička ispitivanja na ljudima i životinjama pokazala su povezanost MPO i poremećaja genomskog upisa (imprintinga) (24). Docherty i suradnici opisali su kohortu djece s dijagnozom TNDM-a od kojih je 15% onih zahvaćenih poremećajem hipometilacije bilo začeto metodama medicinski potpomognute oplodnje (36). Međutim, definitivnu povezanost između MPO i takvih poremećaja tek treba dokazati (45). Sveukupno, rijetka pojavnost poremećaja genomskog upisa, različite metode izvođenja MPO te raznovrsnost patologija kod parova s indikacijom za MPO pružaju obilje zbunjujućih faktora u nastojanju da objasne ovu hipotezu. Daljnja detaljna istraživanja neophodna su za postavljanje definitivnog zaključka (45).

## 10. POSLJEDICE NDM U ODRASLOJ DOBI

Posljedice NDM-a u odrasloj dobi najviše su opisane za oblik bolesti uzrokovan mutacijama  $K_{ATP}$  kanala. Učinci mutacija *KCNJ11* gena na mozak odrasle osobe i njihov funkcionalni utjecaj nisu dobro razjašnjeni. Bowman i sur. u svom istraživanju okarakterizirali su značajke CNS-a u odraslih sa PNDM-om uzrokovanog mutacijama *KCNJ11* gena u usporedbi s odraslima oboljelim od PNDM-a uzrokovanim mutacijama *INS* gena. U sedam od osam ispitanika s mutacijama *KCNJ11* gena, neurološki pregled bio je patološki. Prevladavajući znakovi u statusu bili su suptilni nedostaci u koordinaciji i motorici. Svi ispitanici imali su odgođene razvojne poteškoće i/ili su zahtijevali pomoć pri učenju, odnosno specijalno školovanje. Polovica je imala obilježja i/ili kliničku dijagnozu autizma. Mutacije *KCNJ11* također su bile povezane s oslabljenom pažnjom, radnim pamćenjem, perceptivnim zaključivanjem i smanjenim kvocijentom inteligencije. Međutim, na MR-u nije prikazana strukturni poremećaj mozga. Težina ovih manifestacija bila je povezana s određenim mutacijama, dok su iste manifestacije izostale u osoba s mutacijama *INS* gena. PNDM uzrokovan mutacijama *KCNJ11* gena povezan je sa specifičnim značajkama CNS-a koje nisu posljedica dugotrajnog dijabetesa te perzistiraju u odrasloj dobi unatoč terapiji sulfonilurejom i time predstavljaju veliki izazov u dugoročnom zbrinjavanju bolesnika s NDM-om (57).

## 11. ZAKLJUČAK

Neonatalni dijabetes melitus rijedak je monogeniski oblik dijabetesa koji se najčešće javlja u prvih šest mjeseci života. Javlja se u tri oblika koji se po kliničkoj slici svrstavaju u tranzitorni, permanentni ili sindromski NDM. Iako rijedak, na NDM ne smije se zaboraviti posumnjati u dojenčeta s perzistentnom hiperglikemijom. Neophodno je razmotriti genetsko testiranje jer identifikacijom točne genetske mutacije usmjerava se terapija i predviđa tijek bolesti. U terapiji NDM-a koristi se inzulin koji se može primjenjivati intravenski ili supkutano. Bolesnici koji nose mutacije  $K_{ATP}$  kanala (geni *KCNJ11* i *ABCC8*) mogu dobro reagirati na terapiju sulfonilurejom te tako umanjiti i neurokognitivne manifestacije NDM-a. Uzimajući u obzir rijetkost ove bolesti, svakako su potrebna dodatna istraživanja usmjerena na liječenje dugoročnih posljedica NDM-a, posebno onih oblika koji sa sobom donose i neurokognitivne manifestacije koje prilikom odrastanja i u odrasloj dobi mogu predstavljati velike prepreke u samostalnom funkcioniranju oboljelog pojedinca.

## 12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Katji Dumić Kubat na pomoći i usmjeravanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima Dobrili i Branku i sestri Kristini bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće.

Također, hvala Borisu koji je od samog početka sa mnom prolazio najljepše, ali i najteže trenutke i koji je kroz sve ove godine bio moja najveća podrška.

I za kraj, želim se zahvaliti svim svojim prijateljima na beskrajnoj podršci i razumijevanju, čak i onda kada je to bilo najteže. Hvala što ste pokazali pravo prijateljstvo onda kada je bilo najpotrebnije i proveli sa mnom najljepše trenutke koji će obilježiti moje studentsko doba. Hvala što sam upravo s vama imala priliku odrasti i kroz godine postati bolja verzija sebe, bez vas to ne bih uspjela.

### 13. LITERATURA

1. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences; 2018.
2. Lin DC, Huang CY, Ting WH, Lo FS, Lin CL, Yang HW i sur. Mutations in glucokinase and other genes detected in neonatal and type 1B diabetes patient using whole exome sequencing may lead to disease-causing changes in protein activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(2):428-433. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.013.
3. Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. *Dove press journal: Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020; 13: 355–364
4. Nicolaidis NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Marketou N, Sertedaki A, Chrousos GP, Papassotiriou I. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020; 57 (8):522-531
5. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol.* 2018; 45(1): 41–59
6. La Grasta Sabolić L, Požgaj Šepec M, Stipančić G. Neonatalni dijabetes - od kliničke prezentacije, preko molekularnog mehanizma do terapije. *Paediatr Croat.* 2019; 63 (Supl 1): 13-20
7. Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N. Epidemiology, clinical characteristics, and genetic etiology of neonatal diabetes in Japan. *Pediatr Int.* 2017; 59(2):129-133. doi: 10.1111/ped.13199.

8. Besser RE, Flanagan SE, Mackay DG, Temple IK, Shepherd MH, Shields BM i sur. Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes. *Pediatrics*. 2016; 138(3):10.1542/peds.2015-3926 e20153926. doi: 10.1542/peds.2015-3926.
9. Shepherd M, Knight BA, Laskey K i sur. Parental experiences of a diagnosis of neonatal diabetes and perceptions of newborn screening for glucose: a qualitative study. *BMJ Open* 2020;10:e037312. doi:10.1136/bmjopen-2020-037312
10. Al-Khawaga S, Mohammed I, Saraswathi S, Haris B, Hasnah R, Saeed A. The clinical and genetic characteristics of permanent neonatal diabetes (PNDM) in the state of Qatar. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2019; DOI: 10.1002/mgg3.753
11. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK i sur. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997):957-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.
12. Joslin EP. Exceptional cases in childhood. In: *The treatment of diabetes mellitus. With observations upon the disease based upon thirteen hundred cases. Classic Reprint Series, Forgotten Books Publisher, 2017, p. 52*
13. : Barbetti F, D'Annunzio G, Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; doi: 10.1016/j.beem.2018.06.008
14. Temple IK, James RS, Crolal JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howel WM, et al. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nat Genet* 1995;9:110-2
15. Shield JP, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR i sur. 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(4):F341-3. doi: 10.1136/adc.2003.030502

16. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the K<sub>ATP</sub> channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. J Physiol. 2010; 588 (17): 3201-9

17. Nayak, S, Sarangi, AN, Sahoo, SK, Mangla<sup>1</sup> P, Tripathy<sup>1</sup> M, Rao S i sur. Neonatal Diabetes Mellitus: Novel Mutations. Indian J Pediatr 88. 2021; 785–792 2021. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03567-7>

18. Ashcroft FM, Puljung MC, Vedovato N. Neonatal Diabetes and the K<sub>ATP</sub> Channel: From Mutation to Therapy. Trends Endocrinol Metab. 2017; 28(5):377-387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003.

19. Denkboy Öngen Y, Eren E, Demirbaş Ö, Sobu E, Ellard S, De Franco E i sur. Genotype and Phenotype Heterogeneity in Neonatal Diabetes: A Single Centre Experience in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2021;13(1):80-87

20. Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 2017;40(10):e147–e148. doi:10.2337/dc17-1145.

21. Karges B, Meissner T, Icks A, Kapellen T, Holl RW. Management of diabetes mellitus in infants. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(4):201–211. doi:10.1038/nrendo.2011.204

22. Gaisl O, Konrad D, Joset P, Lang-Muritano M. A novel GATA6 variant in a boy with neonatal diabetes and diaphragmatic hernia: a familial case with a review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; aop



23. . Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):137–146. doi:10.1159/000354219.
24. Zammit MA, Agius SM, Calleja-Agius J. Transient Neonatal Diabetes Mellitus: A Challenge and Opportunity for Specialized Nursing Care. *Neonatal Netw.* 2017; 36(4):196-205. doi: 10.1891/0730-0832.36.4.196.
25. 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; godište 139
26. Iafusco D, Massa O, Pasquino B, The Early Diabetes Study Group of ISPED. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90000 live births. *Acta Diabetol* 2012;49:405–8
27. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D i sur. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2007;56(7):1930-7. doi: 10.2337/db07-0043.
28. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insight, and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503–2513
29. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care.* 2008;31(2):204-9. doi: 10.2337/dc07-1785.

30. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B i sur. Neonatal Diabetes International Collaborative Group, 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(4):1034-42. doi: 10.2337/db07-1405.
31. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(4):406–409. doi:10.1038/78085.
32. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, Xlinked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(6): 708–714.
33. Besser REJ, Flanagan SE, Mackay DGJ, Temple IK, Shepherd MH, Shields BM, i sur. Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes. *Pediatrics*. 2016; 138:e20153926–e20153926.
34. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K i sur. Prevalence and Determinants of Hyperglycemia in Very Low Birth Weight Infants: Cohort Analyses of the NIRTURE Study. *J Pediatr*. 2010; 157:715–719.e3
35. Rozance PJ, Hay WW. Neonatal Hyperglycemia. *NeoReviews*. 2010; 11:e632–9
36. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, Hawke E, Harrison L, Flanagan SE i sur. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia*. 2013;56(4):758-62. doi: 10.1007/s00125-013-2832-1

37. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kapoor RR, Hussain K, Hattersley AT, Ellard S. KCNJ11 activating mutation in an Indian family with remitting and relapsing diabetes. *Indian J Pediatr.* 2010;77(5):551-554
38. Hewes HA, Dudley NC, Adalgais KM. A case of transient neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26(12):930-931
39. Colombo C, Delvecchio M, Zecchino C, Faienza MF, Cavallo L, Barbetti F. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Transient neonatal diabetes mellitus is associated with a recurrent (R201H) KCNJ11 (KIR6.2) mutation. *Diabetologia.* 2005; 48(11):2439-41. doi: 10.1007/s00125-005-1958-1.
40. Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK. Clinical utility gene card for: transient neonatal diabetes mellitus, 6q24-related. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(9)
41. Cajaiba MM, Witchel S, Madan-Khetarpal S, Hoover J, Hoffner L, Macpherson T i sur. Prenatal diagnosis of trisomy 6 rescue resulting in paternal UPD6 with novel placental findings. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(8):1996-2002. doi: 10.1002/ajmg.a.34106.
42. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N i sur. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:47-64. doi: 10.1111/pedi.12192.
43. Temple IK, Shield JP. 6q24 Transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(3):199-204

44. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA i sur. European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. Hum Reprod. 2014; 29(10):2099-113. doi: 10.1093/humrep/deu175.
45. Eroglu A, Layman LC. Role of ART in imprinting disorders. Semin Reprod Med. 2012;30(2):92-104.
46. Kataria A, Palliyil Gopi R, Mally P, Shah B. Neonatal diabetes mellitus: current perspective. Res Rep Neonatol. 2014; 4: 55-66.
47. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B i sur. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes: Insulin treatment. Pediatr Diabetes. 2014; 15:115–34
48. Kapellen TM, Heidtmann B, Lilienthal E, Rami-Merhar B, Engler-Schmidt C, Holl RW. for the DPV-Science-Initiative, the German Working Group for Pediatric Pump Treatment, and the German Competence Network Diabetes. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Neonates and Infants Below 1 Year: Analysis of Initial Bolus and Basal Rate Based on the Experiences from the German Working Group for Pediatric Pump Treatment. Diabetes Technol Ther. 2015; 17:872– 9
49. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F i sur. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. J Paediatr Child Health. 2005; 41:522–6
50. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. for the Consensus forum participants. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins

Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:1653–62

51. . Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B i sur. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *N Engl J Med*. 2006; 355:467–77

52. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, Wroblewski KE i sur. the United States Neonatal Diabetes Working Group. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58:1430–5

53. Babiker, T. et al. (2016) Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia* 59, 1162–1166

54. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E i sur. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; 6:637–46

55. Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, Bouazza N, Godot C, Boucheron A i sur. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):246-254. doi: 10.1111/pedi.12823.

56. Demiral M, Demirbilek H, Çelik K, Okur N, Hussain K, Ozbek MN. Neonatal diabetes due to homozygous INS gene promoter mutations: Highly variable phenotype, remission and early relapse during the first 3 years of life. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1169-1175. doi: 10.1111/pedi.13079.

57. Bowman P, Day J, Torrens L, Shepherd MH, Knight BA, Ford TJ i sur. Cognitive, Neurological, and Behavioral Features in Adults With *KCNJ11* Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):215-224. doi: 10.2337/dc18-1060.
58. Shimomura K, Maejima Y.  $K_{ATP}$  Channel Mutations and Neonatal Diabetes. *Intern Med*. 2017;56(18):2387-2393. doi: 10.2169/internalmedicine.8454-16.
59. Torbjörnsdotter T, Marosvari-Barna E, Henckel E, Corrias M, Norgren S, Janson A. Successful treatment of a cohort of infants with neonatal diabetes using insulin pumps including data on genetics and estimated incidence. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1131-1137. doi: 10.1111/apa.15100.
60. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, Mossetto G, Bonfanti R, Maffei C i sur. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;129:126-135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007.
61. Cao L, He Y, Huang Q, Zhang Y, Deng P, Du W, Hua Z, Zhu M, Wei H. Clinical features and partial proportional molecular genetics in neonatal diabetes mellitus: a retrospective analysis in southwestern China. *Endocrine*. 2020; 69(1):53-62. doi: 10.1007/s12020-020-02279-4.
62. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Graeme IB, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(8):464–72

## 14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2.11.1996. u Puli gdje sam završila osnovnu i srednju školu (Gimnazija Pula - opća gimnazija) te Osnovnu glazbenu školu Ivana Matetića - Ronjgova. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisala sam akademske godine 2016./2017. Za vrijeme studija, u područje mog najvećeg interesa spadale su internističke grane poput endokrinologije i pedijatrije, ali i ginekologije i opstetricije. Tijekom akademske godine 2021./2022. bila sam demonstratorica na predmetu „Klinička propedeutika“. Član sam Studentske sekcije za pedijatriju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom iz kojeg imam Njemačku jezičnu diplomu drugog stupnja (DSD II, nivo B2/C1). U slobodno vrijeme bavim se sportom, sviram klavir, čitam te volim putovati.