

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) : Diagnosa dan Tatalaksana

Jhons Fatriyadi Suwandi¹, Dian Isti Angraini², Syfa Dinia Putri³

¹Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas dan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

³ Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), merupakan salah satu bentuk dari defek sel beta pankreas akibat mutasi genetik. Hingga saat ini terdapat lebih dari 10 mutasi fenotip gen yang mendasari terjadinya MODY. MODY mengenai seseorang di onset yang muda biasanya pada dekade dua dan berkaitan erat dengan riwayat diabetes yang kuat dalam keluarga. MODY dilaporkan sebagai bentuk paling umum dari diabetes monogenik dan mempengaruhi 1-2% dari semua pasien diabetes di Eropa. Penelitian terbaru telah melaporkan prevalensi MODY 21-45/1.000.000 anak dan 100/1.000.000 orang dewasa. Telah ditentukan bahwa 5% dari individu yang didiagnosis dengan diabetes sebelum usia 45 tahun memiliki MODY, dengan 80% dari individu salah didiagnosis memiliki tipe 1 (T1DM) atau tipe 2 diabetes mellitus (T2DM). Orang dengan MODY mungkin hanya memiliki gejala diabetes ringan atau tidak ada dan hiperglikemia ditemukan selama tes darah rutin. MODY sering sekali terlambat didiagnosis bahkan terjadi misdiagnosis karena sifatnya yang tidak khas sehingga dibutuhkan kehati-hatian dalam penegakkan diagnosis. Standar baku pemeriksaan MODY yaitu menggunakan analisis gen. Terapi yang dapat diberikan berdasarkan pada jenis MODY sangat spesifik, karena setiap tipe memiliki karakteristik klinis tersendiri. Pada MODY 2 dan 4 dapat dilakukan tatalaksana diet dibandingkan MODY tipe lain yang membutuhkan obat anti diabetes atau insulin.

Kata kunci: diagnosis, karakteristik klinis, *maturity onset diabetes of the young (MODY)*, terapi

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) : Diagnosis and Treatment

Abstract

Diabetes of the Young Maturity Onset (MODY), is a form of pancreatic beta cell defect due to genetic mutations. Until now there have been more than 10 mutations of the gene phenotype underlying the occurrence of MODY. MODY concerning a person in young onset usually in decade 2 and is closely related to a strong history of diabetes in the family. MODY is reported as the most common form of monogenic diabetes and affects 1-2% of all diabetic patients in Europe. Recent studies have reported the prevalence of MODY 21-45 / 1,000,000 children and 100 / 1,000,000 adults. It has been determined that 5% of individuals diagnosed with diabetes before the age of 45 have MODY, with 80% of individuals misdiagnosed as having type 1 (T1DM) or type 2 diabetes mellitus (T2DM). People with MODY may only have symptoms of mild or no diabetes and hyperglycemia found during routine blood tests. MODY is often too late to diagnose and even misdiagnosis because it is not characteristic so caution is needed in making a diagnosis. The standard standard for MODY examination is using gene analysis. Therapy that can be given is based on the type of MODY where each type has its own clinical characteristics. In MODY 2 and 4 diet management can be carried out compared to other types of MODY that require anti-diabetes drugs or insulin.

Keywords: clinical characteristic, diagnosis, *maturity onset diabetes of the young (MODY)*, therapy

Korespondensi : Syfa Dinia Putri, alamat: Jalan pulau legundi gang afdol 2 no,18 Sukarame , HP 0895640048656, e-mail: syfadiniap@gmail.com

Pendahuluan

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), pertama kali dijelaskan pada 1974 oleh Tattershall adalah bentuk langka dari disfungsi sel- β . Karakteristik klasik MODY termasuk penurunan autosomal dominan, onset usia muda (biasanya didiagnosis sebelum usia 45 tahun), autoimunitas kurangnya sel- β dan fitur resistensi insulin dan sekresi insulin

endogen yang berkelanjutan. Jenis MODY yang paling umum adalah karena mutasi pada gen Glucokinase (GCK), *Hepatic Nuclear Factor 1 alpha* (HNF1A), *Hepatic Nuclear Factor 4 alpha* (HNF4A) dan *Hepatic Nuclear Factor 1 beta* (HNF1B). Namun, diperkirakan bahwa sekitar 80% kasus salah didiagnosis sebagai diabetes Tipe 1 (T1D) atau Tipe 2 (T2D). Selain itu, penundaan sampai diagnosis genetik

MODY telah dihitung untuk sekitar 15 tahun dari diagnosis diabetes yang mencerminkan keterbatasan dalam kesadaran MODY di antara dokter dan akses ke pengujian genetik.¹

Orang dengan MODY mungkin hanya memiliki gejala diabetes ringan atau tidak ada dan hiperglikemia ditemukan selama tes darah rutin. Diagnosis MODY mungkin membingungkan dibandingkan dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2. Orang dengan MODY umumnya tidak kelebihan berat badan dan tidak memiliki faktor risiko lain untuk diabetes tipe 2, seperti tekanan darah tinggi atau kadar lemak darah yang abnormal. Sementara kedua diabetes tipe 2 dan MODY dapat berjalan dalam keluarga, orang dengan MODY biasanya memiliki riwayat keluarga diabetes dalam beberapa generasi berturut-turut, yang berarti bahwa MODY hadir di kakek-nenek, orang tua, dan seorang anak. Tidak seperti orang dengan diabetes tipe 1 yang selalu membutuhkan insulin, orang dengan MODY sering dapat diobati dengan obat diabetes oral. Sampai saat ini, mutasi pada 10 gen yang berbeda telah dikaitkan dengan fenotip MODY.^{2,3}

MODY dilaporkan sebagai bentuk paling umum dari diabetes monogenik dan mempengaruhi 1-2% dari semua pasien diabetes di Eropa. Penelitian terbaru telah melaporkan prevalensi MODY 21-45/1.000.000 anak dan 100/1.000.000 orang dewasa. Telah ditentukan bahwa 5% dari individu yang didiagnosis dengan diabetes sebelum usia 45 tahun memiliki MODY, dengan 80% dari individu salah didiagnosis memiliki tipe 1 (T1DM) atau tipe 2 diabetes mellitus (T2DM). Selain itu, studi masa kanak-kanak melaporkan bahwa 36% dan 51% individu salah didiagnosis dengan T1DM dan T2DM, masing-masing benar-benar memiliki MODY. Prevalensi MODY jarang dan diperkirakan mencapai antara 0,6% dan 2% dari semua diabetes. Tidak ada studi berbasis populasi yang telah dilakukan dan MODY sering salah diklasifikasikan sebagai

diabetes Tipe 1 atau Tipe 2, sehingga prevalensi cenderung diremehkan.^{4,5}

Isi

Genetika molekuler penyakit ini pertama kali didefinisikan pada 1990-an, dengan mutasi pada gen yang mengkode GCK (1992), HNF4A dan HNF1A (1996), faktor promotor insulin (1997), dan HNF1B (1997) ditampilkan, untuk pertama kalinya, sebagai penyebab MODY. Dengan identifikasi gen baru yang lebih baru, lebih dari 10 gen saat ini diketahui menyebabkan MODY.⁴

GCK adalah enzim yang terlibat dalam langkah pertama metabolisme glukosa dan mengkatalisis transfer fosfat dari ATP menjadi glukosa, menghasilkan glukosa-6-fosfat di kedua hepatosit dan sel-sel pankreas. Hal ini adalah langkah yang membatasi laju metabolisme glukosa dan aktivitas GCK berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa. Dengan demikian, di sel- β , GCK berfungsi sebagai 'sensor glukosa' yang memfasilitasi pelepasan insulin yang sesuai dan sebanding dengan konsentrasi glukosa darah. Mutasi fungsi heteroid pada GCK menghasilkan penurunan laju fosforilasi dan kurva dosis-respon insulin bergeser ke kanan. Akibatnya ambang glikemik untuk pelepasan insulin diatur pada *set-point* yang sedikit lebih tinggi tetapi masih tetap di bawah kendali homeostatik yang ketat. Mekanisme hiperglikemia dalam GCK-MODY ini didukung oleh pengamatan bahwa pembawa mutasi GCK memiliki sekresi insulin yang berkurang pada konsentrasi glukosa yang diberikan dibandingkan dengan kontrol. GCK juga diekspresikan di hati dan pasien dengan GCK-MODY telah mengurangi sintesis dan penyimpanan glikogen hati.⁵

Kemajuan di bidang genetika molekuler sejak deskripsi klinis pertama MODY telah mengarah pada identifikasi mutasi kausal pada gen spesifik yang terlibat dalam fungsi sel- β . Klasifikasi MODY berikutnya berdasarkan etiologi

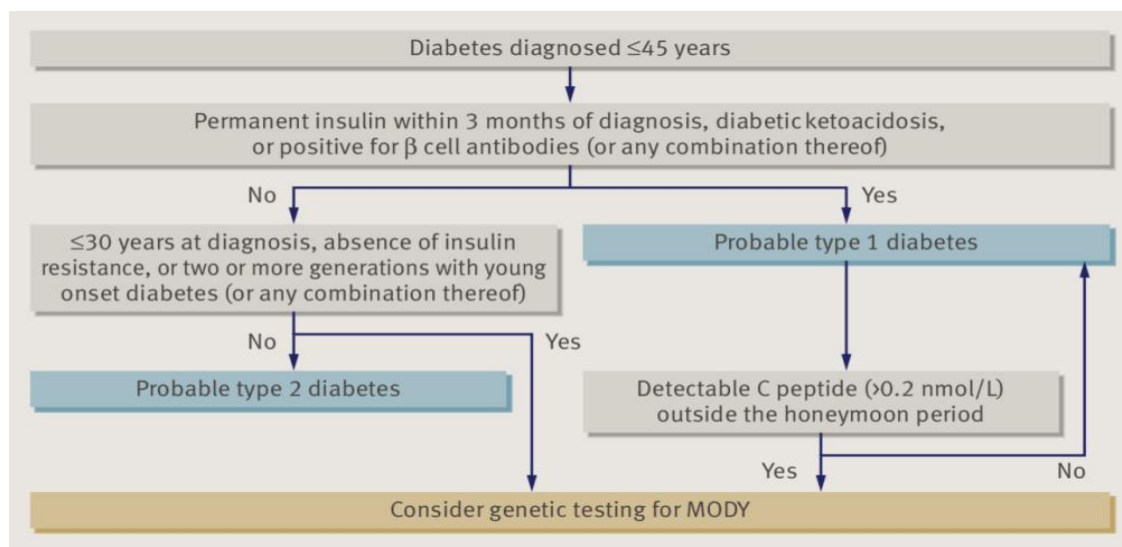
genetik telah menghasilkan pengakuan fenotipe klinis yang berbeda dengan berbagai fitur seperti usia onset, respon terhadap pengobatan, fitur ekstra-pankreas, keparahan hiperglikemia dan kemudian komplikasi dan prognosis.^{4,5}

Mutasi heterozigot di GCK dan HNF1A serta HNF4A menyumbang hingga 80% dari semua kasus MODY. GCK mengkode enzim glukokinase intra-seluler, yang bertindak sebagai sensor glukosa dalam sel-sel pankreas. Mutasi pada GCK menghasilkan hiperglikemia puasa yang ringan, sering tanpa gejala dan tidak progresif yang tidak memerlukan pengobatan, kecuali mungkin selama kehamilan. Sebaliknya, mutasi pada gen yang mengkodekan faktor transkripsi *hepatocyte nuclear factor-1* alpha dan -4 alpha (HNF1A dan HNF4A) menyebabkan defek sekresi insulin dan hiperglikemia progresif yang dapat mengarah pada pengembangan komplikasi diabetes vaskular. Diabetes yang dihasilkan dari mutasi pada gen faktor transkripsi lain, HNF1B, jauh lebih jarang tetapi dikaitkan dengan manifestasi pankreas ekstra.^{4,5,6}

Identifikasi MODY oleh praktisi medis sangat penting, karena memiliki efek terapeutik dan genetik. Diagnosis

diferensial yang paling penting adalah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, karena diagnosis yang salah dapat menyebabkan pengobatan yang tidak sesuai. Hal ini bisa sangat sulit untuk membedakan tahap awal disfungsi sel β dari MODY. Diferensiasi MODY dari diabetes tipe 2 dapat dilakukan dengan riwayat keluarga yang menonjol dalam tiga generasi atau lebih, usia muda saat presentasi, tidak adanya obesitas, dan oleh tidak adanya sindrom metabolik (diabetes, resistensi insulin, hipertensi, hipertriglisierida). Kadar HDL-kolesterol lebih tinggi pada HNF1A-MODY dibandingkan pada diabetes tipe 2, sehingga mereka dapat digunakan sebagai biomarker untuk membantu penapisan MODY dari diabetes tipe 2 dalam kombinasi dengan fitur lain, seperti tidak adanya obesitas, peningkatan lingkaran pinggang dan resistensi insulin, yang biasanya ada pada diabetes tipe 2.^{6,7}

Diagnosis harus dilakukan dengan evaluasi klinis yang hati-hati, tetapi standar baku tetap menggunakan analisa gen. Beberapa faktor genetik telah diidentifikasi sebagai agen kausatif dari MODY yang mengarahkan pada berbagai jenis penyakit.



Gambar 1. Algoritma Diagnosis MODY pada Pasien Dewasa Muda

Tabel 1. Patofisiologi Mutasi Gen, Karakteristik klinis dan Tatalaksana MODY^{3,4},

MODY	Gen	Patofisiologi	Karakteristik Klinis	Tatalaksana
1	HNF4A	Mutasi faktor transkripsi; penurunan sekresi insulin	Jarang (5%); neonatal hyperinsulinemia, Trigliserida rendah, kemungkinan komplikasi mikrovaskular	Sulfonilurea
2	GCK	Penurunan sensitivitas glukosa akibat defek fosforilasi; penurunan penyimpanan glikogen	Sering (30-50%); peningkatan glukosa puasa, peningkatan glukosa <55 mg/dL pada TTGO, diabetes ringan	Diet
3	HNF1A	Mutasi faktor transkripsi; penurunan sekresi insulin, kerusakan sel-B progresif	Sering (30-50%); penetransi tinggi; glikosuria, komplikasi mikrovaskular	Sensitif terhadap sulfonilurea
4	PDX/IPF1	Gangguan perkembangan pankreas; homozigot agensis pankreas	Jarang (1%) rerata usia 35 tahun	Diet/Insulin
5	HNF1B	Mutasi faktor transkripsi; penurunan sekresi insulin	Jarang (5%); tanda ekstra pankreas (kista renal atau dysplasia, kelainan genital pada wanita, azoospermia pada laki) dengan diabetes	Insulin
6	NEUROD1	Perkembangan abnormal fungsi sel B	Sangat jarang (1%); onset dewasa	OAD atau insulin
7	KLF11	<i>Tumor suppressor gene</i> ; penurunan sensitivitas glukosa sel B	Sangat jarang (1%); fenotip serupa DMt2	OAD atau insulin
8	CEL	Penurunan fungsi endokrin dan eksokrin pankreas	Sangat jarang (1%); autosomal dominan diabetes	OAD atau insulin atau Diet
9	PAX4	Faktor transkripsi mempengaruhi apoptosis dan proliferasi sel B	Sangat jarang (1%); mungkin terjadi ketoasidosis	OAD atau insulin atau Diet
10	INS	Mutasi heterozigot pada gen insulin	Sangat jarang (1%); onset sebelum usia 20 tahun	Diet atau OAD, insulin
11	BLK	Mutasi heterozigot mempengaruhi sekresi insulin	Sangat jarang (1%); penetransi tinggi dengan BMI tinggi	Insulin atau diet (OAD)
12	ABCC8	Disfungsi kanal ATP sensitif K ⁺	Sangat jarang (1%); fenotip serupa dengan MODY HNF1A/4A	Insulin atau OAD
13	KCNJ11	Disfungsi kanal ATP sensitif K ⁺	Sangat jarang (1%); fenotip heterogen	Diet atau OAD, insulin

Presentasi klinis pasien dengan MODY termasuk fitur berikut yaitu riwayat keluarga yang kuat pada penyakit diabetes jenis apa pun, insulin independen, tidak adanya autoantibodi untuk antigen pankreas dan bukti produksi insulin endogen, kurangnya kejadian ketoasidosis

ketika insulin diabaikan di luar periode *honeymoon* (biasanya 5 tahun setelah diagnosis diabetes). fitur atipikal untuk diabetes tipe 1, sehingga meningkatkan kemungkinan diabetes monogenik. Presentasi klinis pasien dengan MODY pada mereka dengan diabetes tipe 2 yang jelas

adalah tidak adanya fitur resistensi insulin (kurangnya obesitas, tidak adanya acanthosis nigricans, kadar trigliserida normal, atau kolesterol lipoprotein *high-density* atau tinggi) menunjukkan adanya monogenik bentuk diabetes.^{6,8}

Sebagian besar kandidat biomarker yang diselidiki sejauh ini tidak memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup untuk digunakan untuk skrining. Sensitivitas tinggi C protein reaktif, yang berada di bawah kontrol transkripsi oleh HNF1A, baru-baru ini dilaporkan secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan mutasi HNF1A dibandingkan pada mereka dengan jenis diabetes lainnya. Konsentrasi rendah protein ini (<0,25-0,75 mg/L, tergantung pada uji yang digunakan) didiskriminasikan dengan baik antara pasien dengan HNF1A-MODY dan mereka dengan diabetes tipe 2 onset muda, dengan kurva karakteristik operator penerima C statistik lebih dari 0,8. Mengingat ketersediaannya yang luas dan biaya yang rendah, tes ini dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam jalur diagnostik untuk memfasilitasi identifikasi pasien dengan HNF1A-MODY.^{3,8}

Pengujian genetik molekuler menggunakan sekuensing Sanger DNA adalah standar emas untuk mendiagnosis MODY. Namun, pengujian genetik universal tidak layak sehingga, oleh karena itu, karakteristik klinis dan riwayat alami penyakit harus memandu pengambilan keputusan klinis. Pedoman praktik terbaik untuk pengujian genetika molekuler telah dipublikasikan, dan alat klinis ada untuk membantu dokter mengidentifikasi pasien mana yang paling cocok untuk pengujian genetika molekuler.⁷

Ringkasan

Studi penelitian klinis yang dilakukan pada pasien dengan sub tipe MODY yang lebih umum telah menjelaskan fitur klinis dan metabolik masing-masing menurut cacat genetik dan molekuler tertentu, yang juga menunjukkan perbedaan dan

spesifisitas yang jelas dalam respons terapi obat. Mayoritas pasien MODY2 tidak memerlukan penggunaan farmakoterapi, karena mereka biasanya responsif terhadap diet saja, dan diet rendah karbohidrat direkomendasikan untuk kontrol glikemik yang baik dalam MODY-CGK. Sebaliknya, fenotipe diabetes pasien HNF1A-MODY3 dan HNF4A-MODY1 lebih parah pada diagnosis dan bersifat progresif dengan kerusakan sepanjang hidup, terutama ketika faktor lingkungan yang ditumpangkan hadir. Biasanya, pembawa mutasi HNF1A atau HNF4A adalah normoglikemik pada masa kanak-kanak, tetapi secara progresif mengganggu sekresi insulin, dengan diabetes didiagnosis pada usia dekade kedua hingga kelima. Kontrol glikemik yang ketat dan manajemen faktor risiko kardiovaskular sangat penting untuk perawatan jangka panjang pasien MODY ini.^{7,9}

Efektivitas pengobatan oral sulfonilurea (SU) adalah fitur dari pasien MODY1 dan MODY3, dan pedoman konsensus untuk manajemen diabetes MODY HNF1A dan HNF4A merekomendasikan SU dosis rendah sebagai pengobatan lini pertama. Menurut model hewan dan seluler dari HNF-1A dan defisiensi HNF-4A, defek sel- β pankreas adalah hulu dari saluran KATP pankreas, di mana molekul SU secara langsung mengikat subunit regulasi saluran SUR1 dan mengarah ke penutupan saluran, sehingga merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas. The hipersensitivitas terhadap SU berarti bahwa pasien yang telah salah didiagnosis sebagai diabetes tipe 1 dan diobati dengan insulin jangka panjang dari diagnosis dapat beralih aman dan berhasil dari insulin untuk SU oral dengan kontrol glikemik yang lebih baik dalam banyak kasus. Menariknya, kelas baru dipeptidyl peptidase-IV *inhibitor*, yang bertindak dengan memperpanjang aktivitas sirkulasi *incretins*, juga dilaporkan sebagai terapi adjuvan efektif pada pasien HNF1A-MODY yang tidak lagi menanggapi

monoterapi SU, karena mereka ditemukan untuk meningkatkan fungsi sel β pada pasien seperti yang didokumentasikan oleh peningkatan sekresi insulin selama tes toleransi glukosa intravena yang dilakukan dalam kondisi puasa. Sebaliknya, pasien MODY5 dengan mutasi HNF1B tidak sensitif terhadap terapi SU, dan terapi insulin dini umumnya diperlukan dari diagnosis diabetes untuk mencegah komplikasi jangka panjang.⁹

The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) menyarankan dosis awal sulfonilurea yang seperempat dari dosis awal dewasa normal untuk menghindari hipoglikemia. Pasien sering dapat dipertahankan pada sulfonilureas dosis rendah (yaitu 20 hingga 40 mg gliclazide setiap hari) selama beberapa dekade. Pada pasien yang menerima diagnosis awal diabetes tipe 1 dan direklasifikasi memiliki MODY atas dasar diagnosis molekuler, rekomendasinya adalah mengubah terapi obat dari insulin menjadi sulfonilureas.⁷

Simpulan

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) terjadi akibat mutasi gen. Sampai saat ini, terdapat mutasi pada 10 gen yang berbeda dikaitkan dengan fenotip MODY. Masing-masing fenotip memiliki karakteristik klinis tersendiri dan diterapi berdasarkan patofisiologi yang mendasari.

Daftar Pustaka

1. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2012; 10(2): 234–42.
2. National Diabetes Information Clearing House. Monogenic forms of diabetes: neonatal diabetes mellitus and maturity-onset diabetes of the young. National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. 2014; 1–12.
3. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis of maturity onset diabetes of the young (MODY). *British Medical Journal*. 2011; 343(Oktober): 837–42.
4. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; 28(3–4): 251–63.
5. McDonald TJ, Ellard, S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50(5): 403–15.
6. Bisht R. Maturity onset diabetes of the young (MODY) - an essence. *The Journal of Medical Research*. 2016; 2(2): 24–25.
7. Amed S, Oram R. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): making the right diagnosis to optimize treatment. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016; 40(5): 449–54.
8. Mughal SA, Thanabalasingham G, Owen KR. Biomarkers currently used for the diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Management*. 2013; 3(1): 71–80.
9. Vaxillaire M, Froguel P. Maturity-onset diabetes of the young: from genetics to translational biology and personalized medicine. Dalam: Barbetti F, Ghizzoni L, Guaraldi F. *Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities*. Vol ke-25. Basel: Karger; 2017.