

Akreditasi PB IDI-2 SKP

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)

Jefri Pratama Susanto

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

ABSTRAK

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) merupakan bentuk monogenik diabetes yang sering dikelirukan dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Patofisiologi MODY yaitu adanya mutasi genetik pada faktor transkripsi nukleus dan *glucokinase* yang mengakibatkan disfungsi sel β pankreas. Ada beberapa macam sub tipe MODY berdasarkan gen yang mengalami mutasi. Diagnosis MODY menggunakan tes genetika, karena penting dalam menentukan penatalaksanaannya.

Kata Kunci: diabetes, MODY, mutasi genetik

ABSTRACT

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic form of diabetes, often misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus. Pathophysiology of MODY is genetic mutation in nuclear transcription factor and glucokinase, causing pancreatic β cell dysfunction. There are some subtypes of MODY based on the gene mutations. Genetic test is used to diagnose MODY as it is important to reach diagnosis followed by appropriate treatment. **Jefri Pratama Susanto. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY).**

Keywords: diabetes, MODY, genetic mutation

PENDAHULUAN

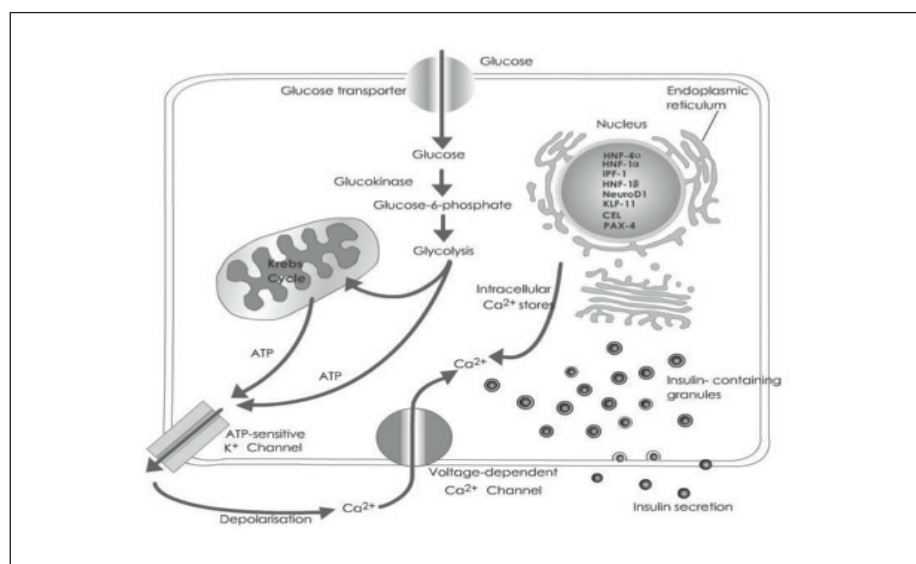
Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) merupakan bentuk monogenik dari diabetes. MODY merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan dan onset penyakit sering pada usia kurang dari 25 tahun.^{1,2} Manifestasi klinis MODY dapat menyerupai diabetes tipe 1 atau diabetes tipe 2. Ada beberapa sub tipe MODY yang dapat secara jelas diidentifikasi menggunakan uji genetik molekuler. Diagnosis sub tipe MODY harus tepat karena akan menentukan penatalaksanaan yang tepat.³ Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas patofisiologi, klasifikasi sub tipe, manifestasi klinis, diagnosis, serta penatalaksanaan MODY.

PATOFISIOLOGI

MODY disebabkan oleh mutasi genetik pada faktor transkripsi nukleus dan *glucokinase* yang mengakibatkan disfungsi sel β pankreas sehingga produksi insulin terganggu. Glukosa dari sirkulasi ditransportasikan melalui

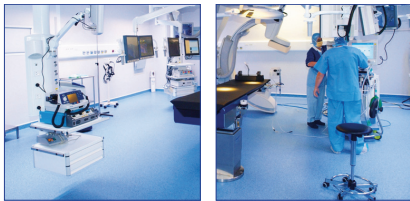
glucose transporter (GLUT-2) yang terletak di permukaan membran sel β pankreas. *Glucokinase* merupakan enzim intraseluler

yang mengubah glukosa menjadi *glucose 6-fosfat* yang nantinya akan masuk ke proses glikolisis dalam mitokondria untuk



Gambar 1 Ilustrasi Sintesis Insulin oleh sel β pankreas

Alamat korespondensi email: j3ff_12y@yahoo.com



menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP). Energi dari ATP digunakan untuk mengeluarkan ion kalium dari dalam sel melalui kanal *ATP dependent potassium*. Perubahan membran potensial menyebabkan masuknya ion kalsium ke dalam sel β pankreas dan kemudian merangsang pelepasan insulin yang sudah terbentuk.¹ Faktor nukleus hepar dan faktor transkripsi nukleus memegang peranan penting untuk sintesis insulin di sel β pankreas.² Ilustrasi sintesis insulin dapat dilihat di gambar 1.

KLASIFIKASI SUBTIPE DAN MANIFESTASI KLINIS

Klasifikasi sub tipe MODY berdasarkan faktor transkripsi nukleus yang mengalami mutasi genetik. Setiap sub tipe memberikan manifestasi klinis yang berbeda karena setiap faktor transkripsi nukleus mempunyai fungsinya masing-masing. Beberapa sub tipe MODY antara lain:

1. *Hepatocyte Nuclear Factor 4 homeobox A* (HNF4A) (MODY1)

HNF4A merupakan faktor transkripsi nukleus yang berperan untuk regulasi ekspresi gen sel β pankreas dan sel hepar. Mutasi heterozigot pada gen HNF4A manusia terletak di dalam kromosom 20 menyebabkan penurunan produksi insulin secara progresif.² Sub tipe MODY ini mungkin membutuhkan terapi pengganti insulin dan dapat menyebabkan komplikasi vaskuler. Sekresi polipeptida pankreas juga terganggu, menunjukkan bahwa efek defisiensi HNF4A tidak hanya berdampak pada sel β pankreas saja. Oleh karena HNF4A juga diekspresikan di sel hepar, pasien sub tipe ini juga mengalami perubahan kadar trigliserida, apolipoprotein AII, CIII dan La(a). Pada sebuah studi, ditemukan sub tipe ini berhubungan erat dengan kadar serum lipid yang tinggi dan sindrom metabolik.⁴

2. *Glucokinase* (GCK) (MODY2)

Pada sub tipe ini terjadi mutasi heterozigot pada gen *glucokinase*. Sub tipe ini merupakan salah satu sub tipe yang sering ditemukan dibandingkan sub tipe lainnya. Tidak seperti sub tipe MODY lainnya, patofisiologi sub tipe ini adalah kelainan deteksi glukosa oleh sel β pankreas, menyebabkan hiperglikemia non-progresif ringan (99-144 mg/dl) yang biasanya asimtomatik. Velho, *et al* mengatakan bahwa batas glukosa darah untuk sekresi insulin dari sel β pankreas meningkat

dengan adanya mutasi gen *glucokinase*.² Hanya 2% pasien yang membutuhkan terapi pengganti insulin dan komplikasi pada sub tipe ini sangat jarang. Namun sekitar 50% karier wanita dapat berkembang menjadi diabetes gestasional, dan bayi dengan mutasi heterozigot yang berasal dari ibu yang sehat biasanya memiliki berat badan lahir yang lebih rendah,^{2,5} sedangkan mutasi homozigot menyebabkan diabetes melitus neonatus.⁶

3. *Hepatocyte Nuclear Factor 1 homeobox A* (HNF1A) (MODY3)

MODY sub tipe ini merupakan bentuk MODY yang paling sering ditemukan, disebabkan oleh mutasi gen HNF1A pada kromosom 12. Sama seperti sub tipe HNF4A, sekresi insulin pada sub tipe ini juga berkurang secara progresif sehingga pada akhirnya pasien membutuhkan terapi pengganti insulin dan dapat terjadi komplikasi vaskuler.² Pada awalnya, *sulfonylurea* dapat digunakan untuk mengontrol kondisi hiperglikemia. Kondisi lain yang menyertai sub tipe ini antara lain sekresi glukagon terganggu, disfungsi kelenjar eksokrin pankreas bersamaan dengan rendahnya batas ambang ginjal untuk glukosa.⁷

4. *Insulin Promoter Factor 1* (IPF1)

IPF1 sudah diketahui merupakan kunci utama pengatur fungsi kelenjar endokrin dan eksokrin pankreas. Mutasi IPF1 dapat menyebabkan agenesis pankreas dan MODY.¹

5. *Hepatocyte Nuclear Factor 1 homeobox B* (HNF1B)

Mutasi pada HNF1B menyebabkan MODY dan kelainan kongenital saluran urogenital,^{1,8} mutasi pada karier juga menyebabkan agenesis badan dan ekor pankreas. Pada sebuah studi, 5 individu dari 2 keluarga menjalani pemeriksaan *Computerized Tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP), serta pemeriksaan *elastase* feses, serum vitamin D dan vitamin E. Hasilnya semua individu mengalami agenesis badan dan ekor pankreas serta tidak ditemukan *elastase* pada feses.⁹ Studi lain menunjukkan prevalensi HNF1B yang signifikan pada 8 bayi dengan kelainan ginjal. Penemuan ini hendaknya meningkatkan kewaspadaan pada pasien MODY dengan kelainan ginjal.¹⁰

6. *Neurogenic Differentiation 1* (NEUROD1)

Fungsi gen ini adalah untuk diferensiasi neuron dan perkembangan bentuk pankreas.² Sebuah ulasan menyatakan bahwa mutasi faktor transkripsi NEUROD1 adalah penyebab MODY.¹ Mutasi ini ditemukan pada diabetes melitus tipe 2 autosomal dominan pada 2 keluarga, dan salah satunya sesuai dengan diagnosis MODY dengan adanya disfungsi sekresi insulin.¹

7. *Krueppel Like Factor 11* (KLF11)

KLF11 mengatur perkembangan sel eksokrin dan berperan sebagai supresor tumor untuk keganasan pankreas. Gen ini juga dilaporkan mempunyai peran penting dalam deteksi glukosa pada sel β pankreas.¹¹

8. *Carboxyl Ester Lipase* (CEL)

Gen CEL mengatur fungsi kelenjar eksokrin dan endokrin pankreas. Pada sebuah studi terhadap 65 anggota keluarga yang memenuhi kriteria diagnosis MODY, beberapa subjek penelitian yang hasilnya negatif untuk kandidat gen MODY ternyata mengalami delesi pada gen CEL. Subjek penelitian ini mengalami nyeri abdomen dan defisiensi *elastase* pada feses,¹² sehingga mutasi CEL dianggap sebagai sub tipe MODY.²

9. *Paired Box 4* (PAX4)

PAX4 merupakan faktor transkripsi penting untuk perkembangan sel β pankreas. Sebuah studi dengan 46 subjek menunjukkan bahwa subjek dengan manifestasi klinis MODY tetapi tidak diketahui ada mutasi genetik, mengalami mutasi PAX4,¹³ dan mutasi ini dianggap sebagai salah satu sub tipe MODY.²

Manifestasi klinis MODY tergantung sub tipe, karena setiap sub tipe disebabkan oleh berbagai mutasi gen yang berbeda, yang memiliki fungsi berbeda pula. Ringkasan manifestasi klinis sub tipe MODY dapat dilihat pada tabel 1.

DIAGNOSIS

Banyak pasien yang secara genetik terbukti MODY pada awalnya didiagnosis diabetes tipe 1 atau diabetes tipe 2. Diagnosis MODY sangat penting agar pasien mendapatkan penatalaksanaan yang tepat.¹⁴ Oleh karena itu sangat penting untuk mengetahui perbedaan tiga jenis diabetes ini melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang sederhana seperti


Tabel 1 Subtipe MODY beserta Gen dan Manifestasi Klinisnya²

SUBTIPE MODY	GEN	MANIFESTASI KLINIS
HNF4A	HNF4A	Makrosomia, hiperinsulinemia transien, hipoglikemia, hiperlipidemia, peningkatan sensitivitas terhadap <i>sulfonylurea</i> .
GCK	GCK	Defisiensi insulin ringan, berat badan bayi lahir rendah (dari ibu sehat), diabetes melitus neonatus pada mutasi homozigot.
HNF1A	HNF1A	Kegagalan kelenjar eksokrin pankreas, peningkatan sensitivitas terhadap <i>sulfonylurea</i> , glikosuria.
IPF1	IPF1	Agenesis pankreas.
HNF1B	HNF1B	Kelainan kongenital saluran urogenital, agensis badan dan ekor pankreas, kegagalan kelenjar eksokrin pankreas.
NEUROD1	NEUROD1	Kelainan pankreas.
KLF11	KLF11	Keganasan pankreas.
CEL	CEL	Kegagalan kelenjar eksokrin dan endokrin pankreas.
PAX4	PAX4	Diabetes Melitus.

Tabel 2 Manifestasi Klinis Diabetes tipe 1, Diabetes tipe 2 dan MODY²

	DIABETES TIPE 1	DIABETES TIPE 2	MODY
Frekuensi	Sering	Meningkat	2-5% pasien diabetes yang tidak tergantung insulin
Genetik	Poligenik	Poligenik	Autosomal dominan
Riwayat Keluarga	<15%	>50%	100%
Suku	Bermacam-macam suku	Asia, Polinesia, Australia	Bermacam-macam suku
Onset	Selama masa kanak-kanak	Setelah pubertas	<25 tahun
Tingkat Keparahan onset	Akut dan sangat parah	Ringan	Ringan/asimptomatik
Ketosis	Sering	Jarang	Jarang
Obesitas	+/-	>90%	+/-
Acanthosis Nigricans	Absen	Sering	Absen
Sindrom Metabolik	Absen	Sering	Absen
Autoimun	Positif	Negatif	Negatif
Patofisiologi	Destruksi sel β	Resistensi insulin dan insulinopenia relatif	Disfungsi sel β

glukosa acak, glukosa 2 jam *post prandial*, tes toleransi glukosa oral (TTGO), HbA1C, C-peptide, dan urinalisis, mengingat pemeriksaan molekuler genetik tidak selalu tersedia. Perbedaan setiap jenis diabetes ini dapat dilihat di tabel 2.²

PENATALAKSANAAN

Subtipe MODY yang paling sering ditemukan di Inggris adalah GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, dengan persentase masing-masing 32%, 52%, 10% dan 6%.^{15,16} Pembahasan penatalaksanaan akan difokuskan pada keempat subtipe MODY ini.

1. GCK MODY

Pada pasien GCK dapat terjadi hiperglikemia ringan, tidak didapatkan komplikasi mikrovaskuler jangka panjang dan observasi menunjukkan hasil pengobatan tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan jika

tidak diobati.¹⁷ sehingga kebanyakan pasien subtipe ini tidak memerlukan pengobatan.¹⁴ Pengobatan diperlukan saat kehamilan untuk mencegah pertumbuhan fetus berlebihan, namun juga tergantung apakah fetus mewarisi mutasi GCK atau tidak. Apabila fetus tidak memiliki mutasi GCK seperti ibunya, maka fetus akan merespons hiperglikemia maternal dengan memproduksi lebih banyak insulin dan akhirnya pertumbuhan fetus berlebihan. Sebaliknya jika fetus memiliki mutasi GCK, fetus akan menghasilkan insulin dalam jumlah normal, meskipun dalam keadaan hiperglikemia, dan akhirnya pertumbuhan fetus normal.¹⁸

2. HNF1A MODY

Pasien dengan mutasi HNF1A sangat sensitif terhadap *sulfonylurea*. Sebuah studi menunjukkan bahwa sensitivitas *sulfonylurea* (*gliclazide*) pasien HNF1A MODY

empat kali lebih besar dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2.¹⁹ Dosis *sulfonylurea* sebaiknya dimulai dengan dosis rendah (1/4 dosis normal orang dewasa) untuk menghindari risiko hipoglikemia. Jika hipoglikemia masih terjadi meskipun dosis telah dititiasi 1 atau 2 kali sehari sebaiknya digunakan *sulfonylurea* lepas lambat seperti *gliclazide* atau *sulfonylurea* kerja cepat seperti *nateglinide*.¹⁴

3. HNF4A MODY

Pada subtipe ini terjadi disfungsi sel β pankreas secara progresif, sehingga dibutuhkan pengobatan. *Sulfonylurea* dosis rendah (<1/8 dosis maksimal) tampaknya pengobatan *sulfonylurea* dapat dipertahankan hingga lebih dari 3 dekade. Sama seperti mutasi HNF1A, tidak terjadi resistensi insulin pada pasien ini.¹⁹



CONTINUING MEDICAL EDUCATION

4. HNF1B MODY

Secara fenotip, HNF1B MODY berbeda dengan HNF1A MODY, pasien subtype ini memiliki hiperinsulinemia puasa dan dislipidemia dengan kadar HDL rendah dan peningkatan trigliserida. Pasien subtype ini tidak sensitif terhadap *sulfonylurea* dan biasanya membutuhkan terapi insulin. Komplikasi mikro-

vaskuler juga dapat terjadi pada pasien ini.²⁰

SIMPULAN

MODY merupakan bentuk monogenik dari diabetes. Banyak subtype MODY yang tergantung pada gen yang mengalami mutasi, subtype yang paling sering ditemukan adalah GCK, HNF1A, HNF4A,

HNF1B. MODY sering kali tidak terdeteksi karena pemeriksaan genetik sangat mahal dan belum tersedia di setiap tempat, serta manifestasi klinisnya hampir sama dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Namun subtype MODY tetap harus didiagnosis dengan tepat karena akan menentukan penatalaksanaan yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345:971-80.
2. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, et al. Investigating maturity onset diabetes of the young. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2009;30(2):67-74.
3. Wheeler BJ, Patterson N, Love DR, Prosser D, Tomlinson P, Taylor BJ, et al. Frequency and genetic spectrum of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in southern New Zealand. *J Diabetes & Metabolic Disorders* 2013;12:46.
4. Weissglas-Volkov D, Huertas-Vazquez A, Suviolahti E, Lee J, Plaisier C, Canizales-Quinteros S, et al. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006;55:1970-7.
5. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia* 2000;43:1060-3.
6. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: Maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat*. 2003;22:353-62.
7. Vesterhus M, Raeder H, Johansson S, Molven A, Njølstad PR. Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2008;31:306-10.
8. Bingham C, Ellard S, Allen L, Bulman M, Shepherd M, Frayling T, et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int*. 2000;57:898-907.
9. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Søvik O, Molven A, et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med*. 2008;25:782-7.
10. Ullinski T, Lescure S, Beaufrils S, Guigonis V, Decramer S, Morin D, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:497-503.
11. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, Hamid YH, Joly E, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:4807-12.
12. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006;38:54-62.
13. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawe N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2821-6.
14. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njølstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10(12):33-42.
15. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-8.
16. Fendler W, Borowiec M, Antosik K, Szadkowska A, Deja G, Jarosz-Chobot P, et al. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:321-7.
17. Hattersley AT, Pearson ER. Minireview: Pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* 2006;147(6):2657-63.
18. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):240-1.
19. Gardner SL, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012;5:101-8.
20. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: Clinical characteristics, diagnosis and management. *Endocrinol Rev*. 2013;10(2): 234-42.