

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (M O D Y)

Suzanna Immanuel

Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) adalah suatu kelainan pada sel β -pankreas karena adanya defek genetik. Penyakit ini khas ditandai dengan hiperglikemia, onset usia muda (sebelum 25 tahun), diturunkan secara autosomal dominan dan tidak dihubungkan dengan resistensi insulin. MODY tidak dimasukkan dalam kriteria diabetes melitus (DM) tipe 1 maupun 2, walaupun ada kepustakaan lain yang menyebutkan sebagai bentuk monogenik dari DM tipe 2. Pada MODY keterlibatan genetik bersifat monogenik dan manifestasinya dihubungkan dengan mutasi genetik yang terlibat langsung pada pengaturan sintesis dan sekresi insulin. Gangguan sekresi insulin pada MODY terkait erat dengan mutasi genetik yang hingga kini dikenal 6 sub tipe MODY. Pengetahuan tentang mutasi gen dan manifestasi klinisnya sangat berguna dalam pengenalan dini MODY. Semakin awal dideteksi diharapkan hiperglikemia dapat dikontrol dengan baik sehingga tidak berlanjut menjadi DM dengan segala komplikasinya. Mengingat keterlibatan genetik dapat diturunkan maka pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada bayi atau anak terutama yang dilahirkan pada keluarga penyandang DM. Jika ditemukan adanya mutasi pada gen MODY maka pemantauan terhadap manifestasi laboratoris maupun klinis perlu ditingkatkan. Tindakan ini dikerjakan dalam upaya memperbaiki prognosis. Pemeriksaan penyaring menjadi penting pada diagnosis dini MODY namun saat ini belum menjadi rutin karena tidak semua laboratorium dapat melakukan tehnik PCR yang diperlukan.

Kata kunci: MODY, defek genetik, pemeriksaan PCR

Pendahuluan

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) adalah suatu kelainan pada sel β -pankreas karena adanya defek genetik. Penyakit ini khas ditandai dengan hiperglikemia, onset usia muda (sebelum 25 tahun), diturunkan secara autosomal dominan dan tidak dihubungkan dengan resistensi insulin.¹⁻⁵

MODY tidak dimasukkan dalam kriteria DM tipe 1 maupun 2, walaupun ada kepustakaan lain yang menyebutkan sebagai bentuk monogenik dari DM tipe 2.^{3,6} Penelitian sindroma DM yang melibatkan keluarga penyandang DM menemukan bahwa

manifestasi DM sudah dapat dideteksi sejak dewasa muda, remaja bahkan sejak masa anak. DM yang sudah terdeteksi sejak dini ini dikenal sebagai *maturity-onset diabetes of the young* (MODY).^{1,2,4,5} Berbeda dengan DM tipe 2 yang umumnya didiagnosis sekitar usia pertengahan.

Studi tentang MODY telah menemukan beberapa kelainan akibat mutasi pada gen tertentu seperti mutasi pada gen yang terletak pada lengan pendek kromosom 7 (7p) yang mengkode enzim glukokinase (GK). Glukokinase merupakan enzim yang mengatur metabolisme glukosa dan bersifat juga sebagai sensor glukosa pada sel β -pankreas. Proses akhir metabolisme glukosa pada mitokondria sel β -pankreas menghasilkan ATP yang berperan pada sekresi insulin.^{1,3}

Mutasi lainnya ditemukan pada gen *hepatocyte nuclear factor 4 α* (HNF-4 α) terletak pada lengan panjang kromosom 20 (20q) dan gen HNF-1 α di kromosom 12q. Mutasi jenis ini menyebabkan defek sekresi insulin yang berat dan ditandai dengan hiperglikemia serta komplikasi mikrovaskuler yang lebih dini.^{1,2,4}

Manifestasi hiperglikemia penyandang MODY yang terjadi sejak usia dini dapat menimbulkan komplikasi yang akhirnya akan memperburuk prognosis dari penyakit ini. Pengetahuan tentang MODY diharapkan dapat membantu dalam mendiagnosis dan mengendalikan progresifitas serta komplikasi yang ditimbulkan akibat hiperglikeminya.

Pada makalah ini akan dibahas mengenai MODY yang meliputi epidemiologi, patogenesis, gambaran klinis, klasifikasi, pemeriksaan penyaring dan prognosis.

Epidemiologi

Prevalensi MODY masih belum jelas, diperkirakan berkisar 0,6–2% dari seluruh diabetes. Di Amerika Serikat dan negara industri lainnya kejadian MODY tercatat 1–5% dari seluruh kasus DM. *American Diabetes Association* (ADA) melaporkan bahwa angka kejadian MODY cukup tinggi pada orang Indian dibanding Kaukasia yaitu 27% dari semua penderita DM.¹

Xu dan kawan-kawan menemukan 5 dari 50 keluarga di Cina Selatan (10%) mempunyai mutasi gen HNF-1 α yang merupakan penyebab MODY 3.⁷ Sedangkan Bjorkhaug dan kawan-kawan di Norwegia menemukan hampir separuh penyandang MODY mempunyai mutasi pada gen HNF-1 α .⁸ Prevalensi mutasi HNF-1 α pada orang berkulit hitam di Senegal Dakar adalah 11% pada subyek DM seperti yang dilaporkan oleh Collet. Mutasi pada gen HNF-1 α merupakan mutasi pada salah satu faktor transkripsi.⁷⁻⁹

Mantovani dan kawan-kawan melaporkan penyebab MODY di Eropa selatan 5 – 56% karena adanya mutasi pada gene yang mengkode enzim glukokinase.¹⁰

Di Indonesia prevalensi MODY belum diketahui, tahun 1995 dilaporkan seperti yang dikutip Sutanegara prevalensi DM di Jawa Timur dan Bali adalah 5,7% dan diperkirakan prevalensi DM di Indonesia 1,2 - 2,3%.¹¹

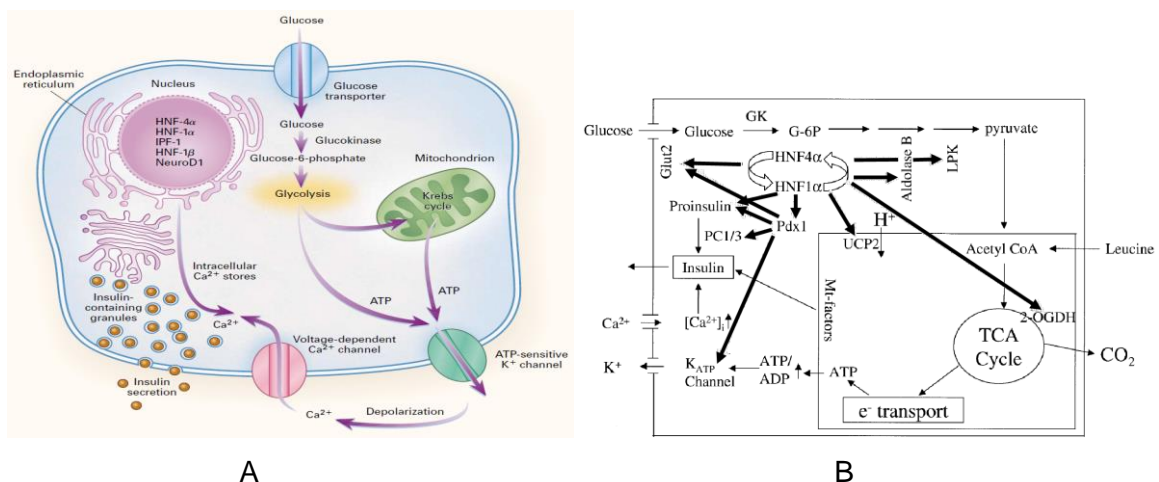
Patogenesis

Dalam inti sel β -pankreas terdapat 6 macam gen yang berperan pada sekresi dan sintesis insulin. Gen tersebut dikenal sebagai gen HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β , GK, *insulin promoter factor-1* (IPF-1) dan *neurogenic differentiation 1* (NeuroD1)/ β -cell *E-box transaktivator2* (β 2) seperti terlihat pada gambar 1A. Bila salah satu gen tersebut mengalami mutasi maka dapat menimbulkan defek pada fungsi sel β -pankreas.⁴

Gen yang berkaitan dengan MODY dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu kelompok pertama gen yang mengkode enzim glukokinase (terdiri dari satu gen) dan kelompok kedua gen yang terlibat sebagai faktor transkripsi (terdiri dari lima gen).^{4,6}

Mutasi yang terjadi pada gen yang mengkode enzim glukokinase dihubungkan dengan MODY 2. Sedangkan mutasi yang terjadi pada gen yang mengkode faktor transkripsi dihubungkan dengan MODY 1,3,4,5 dan 6. Mutasi pada gen HNF-4 α dihubungkan dengan MODY 1; HNF-1 α dengan MODY 3; IPF-1 dengan MODY 4; HNF-1 β dengan MODY 5 dan NeuroD1 dengan MODY 6⁴

Gen HNF-4 α dan HNF-1 α membentuk suatu network transkripsi, fungsinya mengatur gen *pancreatic and duodenal homeobox 1* (PDX-1), mengatur ekspresi gen yang berperan pada proses glikolisis (aldolase B dan L-piruvat kinase), mengatur ekspresi GLUT2 yang berfungsi sebagai transporter glukosa, mengatur ekspresi proinsulin. Gen PDX-1 berperan sebagai mediator ekspresi proinsulin, enzim *prohormone convertase* (PC) 1/3, ekspresi Sur1 dan Kir6.2 pada kanal K_{ATP} yang berfungsi sebagai reseptor obat antidiabetik seperti terlihat pada gambar 1B.⁶



Gambar 1. Sistem transduksi sinyal pada sel β -pankreas terhadap sekresi insulin^{4,6}

Gen yang berperan pada MODY dapat juga diekspresikan oleh jaringan lain seperti hati dan ginjal, sehingga kemungkinan terjadinya abnormalitas fungsi hati dan ginjal dapat menyertai MODY. Walaupun dari berbagai penelitian belum memperlihatkan adanya komplikasi tersebut.⁴

Gambaran umum penyandang MODY dibandingkan DM tipe 1 dan 2

DM tipe 1

Hiperglikemia pada DM tipe 1 terjadi akibat destruksi selektif sel β -pankreas melalui mekanisme imunologis. Faktor yang berperan pada patogenesis DM tipe 1 antara lain keterlibatan genetik, faktor lingkungan, mekanisme imunologis dan zat kimia.⁵

Peran genetik pada patogenesis autoimun DM tipe 1 melalui pola pewarisan yang bersifat non-Mendelian dengan penetrasi yang rendah (30-40%) jarang bersifat multigenerasi. Locus genetik utama DM tipe 1 terdapat pada lengan pendek kromosom 6 di regio HLA I (HLA-B8, B18, B15) dan di regio HLA II (HLA-DR3 atau 4). Umumnya (95%) penderita DM tipe 1 membawa HLA-DR3 atau 4 dan sekitar 30% merupakan bentuk heterozigot DR3/DR4.⁵

Keterlibatan imunologis diperantarai subset sel T_{helper} ($T_{\text{h}1, 2}$ dan 3) melalui aksi sitokin yang dihasilkannya. Sel $T_{\text{h}1}$ menghasilkan IL-2, IF- γ , TNF- β yang aksinya merusak sel β -pankreas. Sintesis sitokin $T_{\text{h}1}$ akan dihambat oleh sitokin yang dihasilkan sel $T_{\text{h}2}$ (IL-4, 5 dan 10) dan $T_{\text{h}3}$ (TGF- β) sehingga proses destruksi sel β pun terhambat.^{5,6}

Sel β -pankreas pada DM tipe 1 dapat juga dirusak oleh respon autoimun karena terbentuknya antibodi spesifik yang bereaksi terhadap protein sel β . Antibodi pada organ pankreas antara lain terhadap insulin; proinsulin; *glutamic acid decarboxylase* (GAD) 65 dan 67; 2 antigen *ganglioside* (GT3 dan GM2-1), *islet cell antibodies* (ICA) 69 dan 512. Respon autoimun ini dapat diwariskan melalui locus genetik yang sesuai.^{5,6}

Aktivasi respon imun dapat juga terjadi akibat infeksi viral pada sel β -pankreas seperti Coxsackie B virus (CBV), cytomegalovirus (CMV), retrovirus dan rubella. Sistem imun seluler dan humoral akan menghancurkan sel β yang terinfeksi. Sistem imun seluler yang terlibat antara lain sel *natural killer* (NK), sel T sitotoksik (+CD8) dan makrofag^{5,6}

Studi autopsi menunjukkan bahwa berat pankreas penderita DM tipe 1 berkurang separuhnya yaitu dari normal 82 gram menjadi 40 gram. Massa sel endokrinnya berkurang pula dari 1395 mg menjadi 413 mg.⁵

Diabetes melitus tipe 1 sering muncul di usia belasan tahun dengan puncaknya pada usia 12-14 tahun. Penderita biasanya tidak mengalami obesitas. Keadaan hipertriglisideremia berat dapat terjadi pada DM tipe 1 karena overproduksi *very low density*

lipoprotein (VLDL) dan defisiensi lipoprotein lipase (LPL) sekunder akibat insulinopenia. Lipoprotein lipase yang rendah menurunkan bersihan trigliserida sehingga terakumulasi dalam plasma.⁵

Defisiensi insulin pada DM tipe 1 akan memicu sekresi glukagon yang meningkatkan lipolisis jaringan. Peningkatan pasokan asam lemak bebas ke hati akan meningkatkan oksidasi β di mitokondria hati yang menghasilkan benda keton yang menimbulkan ketosis. Penyakit lain dari DM tipe 1 adalah gagal ginjal karena hiperglikemia yang berlangsung lama meningkatkan produk glikasi non enzimatis (AGEs=*advanced glycosylation end products*). Tingginya kadar AGEs dalam waktu yang lama panjang akan menimbulkan kelainan pada membran basalis dan mesangium yang pada akhirnya akan merusak glomerulus.^{5,12}

DM tipe 2

Kasus DM tipe 2 lebih banyak dibanding DM tipe 1, penyakit ini lebih sering diturunkan dan seringkali disertai dengan obesitas. Terdapat defek sekresi insulin oleh sel β dan resistensi insulin namun hubungan keduanya sulit diterangkan.⁵

Mode pewarisannya tidak diketahui, manifestasi DM tipe 2 bersifat poligenik dengan penetrasi yang rendah (10 - 40%) dan jarang bersifat multigenerasi. Gen yang terlibat terutama berkaitan dengan metabolisme glukosa di sel β -pankreas, hati, otot dan jaringan lemak. Beberapa kasus mempunyai hubungan dengan mutasi gen yang mengkode insulin, komponen mitokondria, reseptor insulin, GK dan glikogen sintase. Telah ditemukan kurang lebih 250 gen yang terlibat dengan DM tipe 2, tetapi belum satupun yang dapat menerangkan terjadinya DM tipe 2 dengan baik.^{1,5}

Penderita DM tipe 2 mempunyai 2 defek yaitu sekresi insulin yang abnormal dan resistensi insulin pada organ target. Secara klinis patogenesisnya dapat dikenali dalam 3 fase yaitu : fase pertama glukosa darah normal meskipun ada resistensi insulin, fase kedua ditandai hiperglikemia posprandial karena semakin memburuknya resistensi insulin meskipun kadar insulinnya meningkat, fase ketiga resistensi insulin disertai kadar insulin yang menurun akibatnya terjadi hiperglikemia walaupun dalam keadaan puasa.⁵

Manifestasi hiperglikemia DM tipe 2 memerlukan keadaan resistensi dan defek sekresi insulin secara bersamaan. Sel β pada DM tipe 2 masih intak tetapi populasi sel α meningkat sehingga ratio sel α/β meningkat akibatnya kadar glukagon relatif meningkat terhadap insulin yang merupakan karakteristik dari hiperglikemia.⁵

Telah diketahui bahwa deposit amylin dapat terjadi pada penderita DM tipe 2 hal ini merupakan konsekuensi overproduksi insulin pada keadaan resistensi insulin. Disamping itu amylin dilaporkan mampu menginduksi resistensi insulin.^{2,5}

Penyandang DM tipe 2 jarang mengalami ketoasidosis tetapi lebih sering berkembang menjadi nonketotik hiperosmolar. Hal ini terjadi karena hati resisten terhadap glukagon sehingga kadar *malonyl CoA* tetap tinggi yang akan menghambat *pathway* pembentukan keton dari oksidasi asam lemak.^{5,12}

Obesitas pada DM tipe 2 terjadi karena hiperinsulinemia akibat adanya resistensi insulin. Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan sintesis lemak di hati dan peningkatan *very low density lipoprotein* (VLDL) yang kemudian disimpan di otot sebagai cadangan lemak. Pola lemak penyandang DM tipe 2 adalah tinggi VLDL sedangkan kadar LDLnya normal tapi lebih kecil, padat (*small-dense LDL*) dan lebih atherogenik, sehingga meningkatkan risiko terhadap penyakit jantung koroner.^{5,12}

MODY

Temuan klinis penyandang MODY bervariasi antara lain hiperglikemia asimtomatis pada anak non-obes, remaja dan dewasa muda. Beberapa mempunyai hiperglikemia sedang, lainnya mengalami variasi dalam derajat intoleransi glukosa selama beberapa tahun sebelum hiperglikemia puasanya menjadi persisten.^{2,4,5}

Hiperglikemia sedang umumnya belum menimbulkan simptom klasik dari diabetes melitus, sehingga seringkali luput diagnosis. Tetapi jika analisa glukosa darahnya diikuti maka nampak bahwa sebagian besar onset DM terjadi pada masa anak atau remaja.^{4,5}

Beberapa karakteristik klinis dapat digunakan untuk membedakan MODY dari DM tipe 1 dan 2. Pada MODY terdapat riwayat DM dalam keluarganya, biasanya 3 generasi atau lebih menderita DM sejak muda dan tidak mengalami obesitas seperti ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran klinis MODY dan DM tipe 2⁴

Gambaran khas	MODY	DM tipe 2	DM tipe 1
Mode pewarisan	Monogenik, autosomal dominan	Poligenik	Poligenik
Onset	Anak-anak, remaja atau dewasa muda < 25 tahun	Dewasa tua 40-60 tahun atau remaja dengan obesitas	Remaja Usia 12-14 tahun
Silsilah	Sering multigenerasi	Jarang multigenerasi	Jarang multigenerasi
Penetrasi	80 – 90%	10 – 40%	30 - 50%
Bentuk badan	Nonobesitas	Sering obesitas	Nonobesitas
Sindroma metabolik (diabetes, resistensi insulin hipertensi, hipertrigliserida)	Tidak ada	Sering ada	Jarang (diabetes)

Gambaran klinis subtipe MODY

MODY 2

MODY 2 merupakan suatu kelainan yang sering dijumpai khususnya pada anak-anak dan wanita dengan DM gestasional (50% wanita *carrier* MODY 2 mengalami DM gestasional), serta orang yang mempunyai riwayat DM dalam keluarganya. Kelainan ini ditandai dengan hiperglikemia sedang, adanya gangguan toleransi glukosa sejak usia muda mungkin sejak lahir dan glukosa darah puasanya berkisar 110 – 145 mg/dL.^{4,5}

Mutasi heterozigot gen glukokinase dihubungkan dengan bentuk hiperglikemia nonprogresif, umumnya asimtomatik dan cukup diterapi dengan diet saja. Mutasi homozigot menyebabkan defisiensi glukokinase total yang dapat menimbulkan DM permanen pada neonatus. Bayi dengan keadaan ini, lahir ditandai dengan berat badan lahir rendah, hiperglikemia berat serta memerlukan terapi insulin sejak lahir.^{4,5}

Defisiensi glukokinase sel β -pankreas menimbulkan penurunan fosforilasi glukosa sehingga sensitivitas sel β terhadap glukosa menurun. Akibatnya diperlukan kadar glukosa darah yang lebih tinggi untuk menstimulasi sekresi insulin (*threshold for insulin release*) yaitu 108–126 mg/dL (normalnya 90 mg/dL).⁴

Hiperglikemia pada pasien heterozigot biasanya sedang dan tidak menunjukkan peningkatan selama beberapa tahun. Ini mengisyaratkan adanya suatu mekanisme kompensasi dalam sel β -pankreas. Mekanisme kompensasi atau adaptif ini telah diteliti pada tikus yang hanya mempunyai satu alel gen GK. Hasilnya menunjukkan bahwa hiperglikemia sedang meningkatkan stimulasi ekspresi *single wild-type glucokinase-gene allele*, sehingga GK tetap dihasilkan dan membatasi beratnya defek sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa. Komplikasi yang biasanya ditemukan pada penyandang DM umumnya jarang ditemukan pada MODY 2.⁴

MODY 1 dan MODY 3

Hiperglikemia penyandang MODY 1, 3 dan 2 adalah sama yaitu hiperglikemia sedang. Walaupun demikian penyandang MODY 1 dan 3 secara bermakna mempunyai kadar glukosa 2 jam post prandial (2 jam PP) yang lebih tinggi dibandingkan orang dengan MODY2. Selain itu hiperglikemia penyandang MODY 1 dan 3 cenderung meningkat sesuai dengan usia. Sehingga dalam perjalanan penyakitnya penyandang MODY 1 dan 3 memerlukan terapi *oral anti diabetes* (OAD) bahkan insulin, umumnya 30 - 40% memerlukan terapi insulin.^{4,8,9}

Penyandang MODY 1 dan 3 mengalami penurunan sekresi insulin yang progresif. Khususnya pada studi prospektif keluarga penyandang MODY 1 mengungkapkan bahwa sekresi insulin yang diinduksi glukosa menurun dengan kecepatan 1 - 4% pertahun.

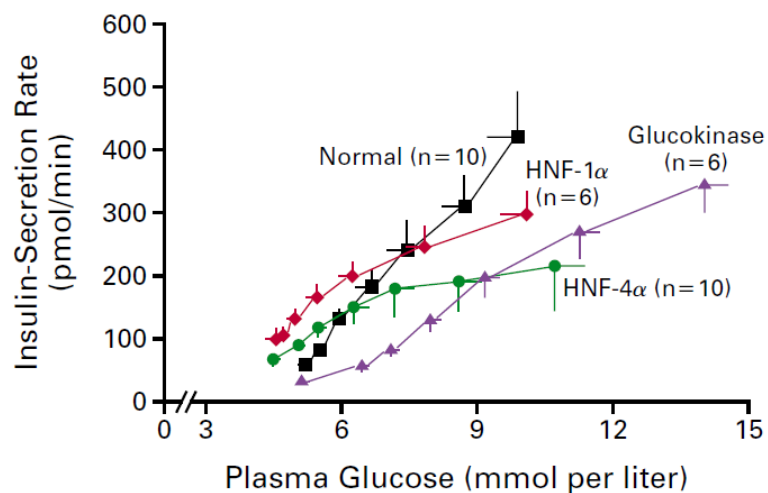
Progresifitas ini mengisyaratkan bahwa sel β tidak mampu mengkompensasi jika ada mutasi yang berperan pada manifestasi MODY 1.^{4,5}

Penyandang MODY3 lebih sering ditemukan dibandingkan penyandang MODY1. Mutasi gen HNF-4 α yang berperan pada manifestasi MODY 1 relatif jarang, diseluruh dunia hingga tahun 2001 hanya ada 13 keluarga yang diidentifikasi sebagai MODY1.⁴

Penyandang MODY1 dan 3 dapat mempunyai semua spektrum komplikasi DM. Khususnya komplikasi mikrovaskuler pada retina dan ginjal yang sering menyertai penyandang DM tipe 1 atau 2.^{4,5}

Studi yang dilakukan pada penyandang MODY 1 dan 3 menunjukkan bahwa ke 2 kelompok ini mempunyai defek yang sama pada pola sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa tanpa disertai kerusakan fungsi insulin.⁴

Sekresi insulin penyandang MODY 1 dan 3 adalah normal setelah puasa semalaman. Jika kadar glukosa plasma ditingkatkan menjadi 125–145 mg/dL, sekresi insulin tidak menunjukkan peningkatan dan cenderung berhenti. Keadaan ini menimbulkan hiperglikemia karena sekresi insulin tidak mampu mengimbangi peningkatan glukosa seperti pada orang non DM, terlihat dari kurvenya yang mulai mendatar seperti ditunjukkan pada gambar 2.⁴



Gambar 2. Hubungan antara kadar glukosa plasma dan kecepatan sekresi insulin⁴

Dari grafik ini dimungkinkan untuk membedakan MODY 3 dari MODY 1, dengan mengamati kurve kemampuan glukosa dalam menstimulai sekresi insulin oleh sel β -pankreas. Penyandang MODY1 dan 3 peningkatan sekresi insulin tidak linear terhadap penambahan kadar glukosa. Selain itu sekresi insulin penyandang MODY1 (HNF-4 α) lebih rendah dibanding MODY3 (HNF-1 α) terhadap efek pemberian glukosa selanjutnya.⁴

Karena gen HNF-1 α dan HNF-4 α diekspresikan juga oleh ginjal dan hati maka mutasi gen HNF-1 α dapat menimbulkan penurunan reabsorpsi glukosa sehingga terjadi glukosuria. Defisiensi HNF-4 α berdampak pada biosintesis trigliserida dan apolipoprotein di hati yang dihubungkan dengan menurunnya 50% trigliserida serum dan menurunnya 25% apolipoprotein AII, CIII dan lipoprotein Lp(a).^{4,5}

MODY 4

Mutasi gen IPF-1 merupakan penyebab yang jarang dari MODY. Pengertian MODY 4 ini sebenarnya didasarkan pada studi keluarga tunggal, dimana penderitanya adalah seorang anak dengan DM neonatal permanen dan mengalami insufisiensi kelenjar eksokrin pankreas akibat agenesis kongenital pankreas. Studi molekular genetik menemukan bahwa anak ini menderita mutasi homozigot pada gen IPF-1 (kedua orangtuanya mempunyai mutasi heterozigot untuk gen ini).⁴

Studi keluarga yang diperluas mengungkapkan bahwa ekspresi DM pada silsilah keluarga yang mempunyai mutasi gen IPF-1, terjadi pada usia lebih tua dibanding MODY tipe lainnya. Hiperglicemic clamp study menemukan bahwa pada 6 anggota keluarga DM yang mempunyai mutasi heterozigot IPF-1 dengan kadar glukosa puasa 169 mg/dL mempunyai gangguan berat pada sekresi insulin, tetapi gangguan seperti itu tidak ditemukan pada 5 keluarga yang tidak memiliki mutasi tersebut.^{4,5}

MODY 5

Mutasi gen yang mengkode HNF-1 β jarang dijumpai, bentuk fenotip dari MODY 5 ini ditandai dengan DM dan ditemukannya kista pada ginjal (*hypoplastic glomerulocystic kidney disease*). Peneliti lain menemukan juga bahwa 2 dari 4 wanita *carrier* dalam 1 keluarga mempunyai abnormalitas genetalia interna (*vaginal aplasia* dan *rudimentary uterus*) dan pada keluarga lainnya mempunyai *bicornuate uterus*.^{4,5}

Sehingga mutasi heterozigot gen HNF-1 α dapat dibedakan dengan MODY lainnya dengan menghubungkan temuan klinis yang khas pada mutasi gen pengkode HNF-1 α .

MODY 6

Mutasi gen yang mengkode faktor transkripsi NeuroD1 (BETA2) ditemukan pada 2 keluarga dengan DM tipe 2 autosomal dominan. Salah satunya memenuhi kriteria MODY, yaitu onset diabetes sebelum usia 25 tahun dan memerlukan terapi insulin sesuai dengan adanya disfungsi sel beta pankreas. Oleh karena itu, mutasi pada NeuroD1 dapat menyebabkan MODY, yang disebut sebagai MODY 6.

Tabel 2. Ringkasan hubungan mutasi gen dan gambaran klinis fenotip MODY⁴

TIPE MODY	GENE	GAMBARAN KLINIS HETEROZIGOT	GAMBARAN KLINIS HOMOZIGOT	DASAR MOLEKULER
MODY 1	HNF-4 α	DM; komplikasi mikrovaskuler; rendahnya kadar trigliserida, apo AII, CIII dan Lp(a).		Abnormalitas pengaturan gen transkripsi pada sel β , menyebabkan defek signaling sekresi insulin.
MODY 2	Gluko-kinase	Glukosa puasa terganggu; toleransi glukosa terganggu; DM; ratio proinsulin:insulin serum normal	DM permanen pada neonatus dan perlu Terapi insulin.	Menurunnya sensitivitas sel β terhadap glukosa karena defek pada fosforilasi glukosa; defek pada penyimpanan glukosa di hati.
MODY 3	HNF-1 α	DM; komplikasi mikrovaskuler; glukosuria; ratio proinsulin/ insulin serum meningkat		Abnormalitas pengaturan gen transkripsi pada sel β , menyebabkan defek signaling sekresi insulin.
MODY 4	IPF-1	Diabetes	Agenesis pankreas DM sejak Neonatus dan perlu Terapi insulin.	Abnormalitas pengaturan transkripsi perkembangan dan fungsi sel β .
MODY 5	HNF-1 β	DM; kista ginjal dan gangguan ginjal lainnya; berkembang menjadi disfungsi ginjal nonDM yang progresif; dapat berkembang menjadi insufisiensi ginjal kronik dan gagal ginjal; adanya abnormalitas genital interna		Abnormalitas pengaturan gen transkripsi pada sel β , menyebabkan defek signaling sekresi insulin
MODY 6	NeuroD1 atau β 2	Diabetes		Abnormalitas pengaturan transkripsi perkembangan dan fungsi sel β .

Klasifikasi DM

Klasifikasi DM di Indonesia telah memasukkan keterlibatan genetik sebagai faktor etiologi DM. Klasifikasi ini perlu diperhatikan karena penting dalam menentukan prognosis dan intervensi pengobatan mengingat bahwa manifestasi hiperglikemia dapat terjadi sejak masa anak. Konsesus pengelolaan diabetes tipe 2 tahun 2011 seperti tabel 3.¹⁴

Tabel 3. Klasifikasi etiologis diabetes mellitus¹⁴

Tipe 1	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none">- Autoimun- Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe Lain	<ul style="list-style-type: none">- Defek genetik fungsi sel β- Defek genetik kerja insulin- Penyakit eksokrin pankreas- Endokrinopati- Karena obat dan zat kimia- Infeksi- Sebab imunologi yang jarang- Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes Melitus Gestasional	

Klasifikasi ini tidak merinci lebih lanjut tentang klasifikasi DM tipe lain khususnya pada defek genetik fungsi sel β . Berdasarkan berbagai studi genetika maka WHO dan ADA telah memasukkan berbagai defek genetik fungsi sel β seperti pada tabel 4.

Tabel 4. DM tipe lain berdasarkan defek genetik fungsi sel β ³

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Kromosom 20, HNF-4α (MODY 1)- Kromosom 7, glukokinase (MODY 2)- Kromosom 12, HNF-1α (MODY 3)- Mutasi DNA 3243 mitokondria- Kromosom 13, IPF1 (MODY 4)- Lainnya |
|---|

Diagnosis laboratorium MODY

Tes penyaring genetik MODY

Tes penyaring genetik untuk identifikasi gen spesifik MODY penting dalam implikasi prognosis dan terapi. Dengan mengidentifikasi gen penyebab MODY, maka dimungkinkan menemukan gangguan intoleransi terhadap karbohidrat (KH) lebih awal sebelum menjadi lebih buruk. Jika ditemukan gen pembawa mutasi maka direkomendasikan secara periodik melakukan tes untuk mengetahui manifestasi fenotip dari abnormalitas metabolisme KH.^{4,5}

Sumber DNA untuk tes penyaring dapat berasal dari limfosit darah tepi atau mukosa mulut. Genotipe dari sampel diperbanyak menggunakan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) menggunakan priming yang sesuai untuk MODY.

Prognosis

Prognosis MODY tergantung dari usia diagnosis awal. Semakin dini diketahui maka prognosinya semakin baik. Diagnosis dini dihubungkan dengan pengelolaan penyakit selanjutnya, apakah penderita memerlukan terapi obat atau cukup mengatur diet.^{4,13}

Intoleransi karbohidrat karena mutasi gen yang mengkode glukokinase (MODY 2), umumnya hanya perlu pengobatan yang terbatas serta *follow-up* yang adekuat karena hiperglikemianya bersifat benigna dan non progresif.^{4,6}

Jika dijumpai simptom DM yang sesuai dengan mutasi gen HNF-1 α dan HNF-4 α maka monitoring harus lebih sering dilakukan dan terapi yang sesuai perlu diberikan lebih awal karena hiperglikemia gangguan ini bersifat progresif. Tindakan tersebut diperlukan untuk membatasi terjadinya komplikasi mikrovaskuler.⁴

Perlu disadari bahwa MODY adalah salah satu tipe DM yang memerlukan konseling genetik, karena dapat diturunkan dengan penetrasi yang tinggi. Konseling perlu diberikan pada orang tua serta penyandang MODY dewasa khususnya dalam mencari pasangan hidup. Tes penyaring perlu dikerjakan terutama pada anak yang dilahirkan dalam keluarga DM sehingga progresifitas dan komplikasi dapat dikendalikan.^{4,5}

Hanya saja pada saat ini pendekatan genetik baru pada tahap penelitian, karena tes komersial untuk identifikasi MODY belum memasyarakat.⁴

Ringkasan

Diabetes melitus merupakan penyakit yang tersebar diseluruh dunia, banyak faktor yang berperan pada manifestasi penyakit ini antara lain obesitas, urbanisasi, usia, genetik dan diet.

Pada DM tipe 1 dan 2 keterlibatan genetik bersifat poligenik dan manifestasinya sangat erat dipengaruhi oleh lingkungan. Pada MODY keterlibatan genetik bersifat monogenik dan manifestasinya dihubungkan dengan mutasi genetik yang terlibat langsung pada pengaturan sintesis dan sekresi insulin.

Perjalanan penyakit MODY dimulai sejak usia muda dengan manifestasi klinisnya bervariasi sesuai dengan letak dan sifat mutasinya homozigot atau heterozigot. Prevalensi MODY belum jelas benar diantara penderita DM, namun mengingat manifestasinya pada usia muda maka penyakit ini perlu dikenali dengan baik.

Diabetes melitus dapat dikelompokkan menjadi beberapa tipe DM sesuai dengan etiologi gangguan sekresi insulin yang dapat menimbulkan hiperglikemia. Gangguan sekresi

insulin pada MODY terkait erat dengan mutasi genetik yang hingga kini dikenal 6 sub tipe MODY. Pengetahuan tentang mutasi gen dan manifestasi klinisnya sangat berguna dalam pengenalan dini MODY. Semakin awal dideteksi diharapkan hiperglikemianya dapat dikontrol dengan baik sehingga tidak berlanjut menjadi DM dengan segala komplikasinya.

Mengingat keterlibatan genetik dapat diturunkan maka pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada bayi atau anak terutama yang dilahirkan pada keluarga penyandang DM. Jika ditemukan adanya mutasi pada gen MODY maka monitoring terhadap manifestasi laboratoris maupun klinis perlu ditingkatkan. Tindakan ini dikerjakan dalam upaya memperbaiki prognosis. Pemeriksaan penyaring menjadi penting pada diagnosis dini MODY namun saat ini belum menjadi rutin karena tidak semua laboratorium dapat melakukan tehnik PCR yang diperlukan.

Daftar Pustaka

1. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013;50(5):403-15.
2. Kahn SE, Porte DJr. β -Cell dysfunction in type 2 diabetes : pathophysiological and genetic bases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, David Valle. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 1407-26.
3. Pranoto A, Tjokropranoto A. Mutasi DNA mitokondria dan diabetes melitus. Dalam : Marzuki S, Sudoyo H, Suryadi H, Malik SG, Gustiananda M. *Mitochondrial medicine*. Edisi 1. Jakarta: Penerbit Lembaga Eijkman. 2003. p. 85-111.
4. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001, Sep 27;345 (13). 971-80.
5. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York: McGraw-Hill; 2012.p.2968-3003.
6. Wang H, Johansson KH, Otten LA, Gautier BR, Herrera PL, Wollheim CB. Experimental models of transcription factor-associated maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes* 2002 Dec. Suppl 3:s333-42.
7. Xu JY, Chan V, Zhang WY, Wat NM, Lam KS. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Chinese MODY families: prevalence and functional analysis. *Diabetologia* 2002 May 1;45(5):744-6.
8. Bjorkhaug L, Sagen JV, Thorsby P, Sovic O, Molven A, Njolstad PR. Hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutation and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Feb; 88(2): 920-31.

9. Collet S, Ducorps M, Mayaudon H, Dupuy O, Ceppa F, Boutin P. Prevalence of the missense mutation Gly574Ser in the hepatocyte nuclear factor-1 α in African with diabetes. *Diabetes Metab* 2002 Feb;28(1):39-44.
10. Mantovani V, Salardi S, Cerreta V, Bastia D, Cenci M. Identification of eight novel glucokinase mutation in Italian children with maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat.* 2003 Oct; 22(4): 338.
11. Sutanegara D, Budhiarta AA. The Epidemiology and management of diabetes melitus in Indonesia *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Oct; 50 Suppl 2 S9-16.
12. Suzanna Immanuel. Pemeriksaan laboratorium penyulit diabetes melitus. Dalam: Suryatmadja. Pendidikan berkesinambungan patologi klinik 2003. Jakarta. Bagian Patologi Klinik FKUI;2003.p.18-36.
13. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic β -cell glucokinase from basic to therapeutic. *Diabetes* 2002 Dec Vol 5 Supplement 3:394-404.
14. Perkeni Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta: PB Perkeni, 2011:4.