

MODY - DIJABETES

GORDANA STIPANČIĆ*

Obilježja MODY-a su rani početak bolesti, do 25. godine života, održavanje normoglikemije bez primjene inzulina barem pet godina nakon postavljanja dijagnoze, a nasljeđivanje je autosomno dominantno. Uzrokovan je mutacijom jednog od pet do danas utvrđenih gena. Oni kodiraju HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha/MODY1), glukokinazu (MODY 2), HNF-1 α (hepatocyte nuclear factor 1 alpha/MODY 3), IPF 1 (insulin promoter factor 1/MODY 4) odnosno HNF-1 β (hepatocyte nuclear factor 1 beta/MODY 5). MODY X označava formu bolesti sa do danas ne utvrđenim genskim lokusom. Klasični MODY bolest je većinom bijelaca, dok se atipični dijabetes melitus (ADM), podskupina MODY-a, javlja u Afro-Amerikanaca. Klinički se prezentira akutnim početkom, način nasljeđivanja također je autosomno dominantan a 50% bolesnika je adipozno. Nakon nekoliko mjeseci ili godina klinički tijek postaje poput dijabetesa tip 2. Nužno je da kliničar dijagnosticira MODY. Za to je potreban precizan uvid u obiteljsku anamnezu, klinički tijek bolesti te procjena ozbiljnosti hiperglikemije. Ispravna dijagnoza MODY-a osigurava odgovarajuću terapiju i prognozu daljnjeg kliničkog tijeka. Dijagnostika na nivo molekularne genetike vrlo je skupa i za sada se provodi samo u ograničenom broju istraživačkih laboratorija.

Deskriptori: MODY; KLINIČKA, GENETSKA I METABOLIČKA OBILJEŽJA

Ranih šezdesetih godina prošlog stoljeća Fajans i suradnici prvi puta opisuju fenotip obiteljskog, tip 2 dijabetesa, u mladih, neadipoznih osoba, a 1964. godine uvode termin maturity-onset diabetes of the young, MODY (1). MODY je jedan od monogenskih oblika dijabetesa tip 2. Glavna obilježja uključuju rani početak (do 25. godine života), održavanje normoglikemije bez primjene inzulina barem 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a nasljeđuje se autosomno dominantno i prisutan je u barem 3 generacije jedne obitelji (2, 3).

Uzrokovan je mutacijom jednog od 5 do danas utvrđenih gena. Oni kodiraju enzim glukokinazu (MODY 2) ili jedan od faktora transkripcije, HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha/MODY1), HNF-1 α (hepatocyte nuclear factor 1 alpha/MODY 3), IPF 1 (insulin promoter factor 1/MODY 4) odnosno HNF-1 β

(hepatocyte nuclear factor 1 beta/MODY 5). MODY X označava formu bolesti sa do danas ne utvrđenim genskim lokusom (4).

U klasičnom obliku MODY progresija bolesti je spora, dugo asimptomatska ili su simptomi blagi i ne zahtijevaju primjenu inzulina, a veliki broj bolesnika može se dijagnosticirati tek testom oralnog opterećenja glukozom. Za razliku od toga 1987. godine u mladih Afro-Amerikanaca opisana je varijanta MODY-a akutnog početka, vrlo nalik na dijabetes tip 1, s ketonemijom ili ketoacidozom. Primjena inzulina potrebna je mjesecima ili godinama, a zatim tijek bolesti postaje nalik dijabetesu tip 2. 50% bolesnika je adipozno. Nasljeđivanje bolesti je također autosomno dominantno. Forma bolesti dobila je naziv atipični dijabetes melitus (ADM) i danas se, kao i MODY, često označava nazivom sindrom MODY koji uključuje sve fenotipove s početkom u mladosti, dugim razdobljem bez primjene inzulina i autosomno dominantnim tipom nasljeđivanja. Zbog toga kada danas govorimo o dijabetesu u djece i mladih adulta treba razlikovati 4 fenotipa, dijabetes tip 1, ADM, MODY i dijabetes tip 2. (Tablica 1.) (1, 5, 6).

PREVALENCIJA, KLINIČKE, GENETSKE I METABOLIČKE KARAKTERISTIKE SINDROMA MODY

Prevalencija MODY nije točno poznata ali novija istraživanja pokazuju da je učestaliji nego se to mislilo. U Europi 2% do 5% osoba s dijabetesom tip 2, te 10% bolesnika s dijabetesom tip 1 koji nisu nositelji rizičnog haplotipa ustvari imaju MODY. Prevalencija pojedinih podvrsta različita je ovisno o ispitivanoj populaciji. MODY 2 najzastupljeniji je u Francuskoj, a MODY 3 u Britaniji dok su MODY 1, MODY 4 i MODY 5 vrlo rijetke bolesti. U Njemačkoj najčešći je MODY X sa do sada ne utvrđenim genskim lokusom. Izuzetno rijetko se klasičan MODY, karakterističan za europsku populaciju, susreće u Afro-Amerikanaca u kojih je dominantan ADM. U mladih s dijabetesom 5% otpada na MODY dok u Afro-Amerikanaca 10% na ADM (1, 3).

Na MODY treba posumnjati u mladih osoba s dijabetesom tip 2, u kojih je pozitivna obiteljska anamneza u jednog od roditelja, a kako je dijagnosticiran i u djece, naročito u one s hiperglikemijama tijekom bolesti, i u njih treba provesti ispitivanje i daljnje praćenje (Tablica 2.) (3, 7).

* Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. dr. Gordana Stipančić
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju,
10000 Zagreb, Vinogradska 29
E-mail: gordana.stipanic@zg.tel.hr

Tablica 1.
Klasifikacija dijabetesa u djece i mladih adulta

Table 1
Classification of the diabetes of the children and young adults

	Dijabetes tip 1	Dijabetes tip 2	ADM	MODY
Dob	Djetinjstvo	Pubertet	Pubertet	<25 godine
Početak	Akutan	Blag do akutan	Akutan	Blag
Ovisnost o inzulinu	Trajna	Ne	Da/Ne	Ne
Autoimunost	Da	Ne	Ne	Ne
Genetika	Poligenski	Poligenski	Autosomno dominantno	Autosomno dominantno
Debljina	Ne	Da	Da/Ne	Ne

MODY (maturity-onset diabetes of the young), ADM (atipični dijabetes melitus)

MODY 1 (HNF-4 α)

Stefan S. Fajans opisao je do danas najveću obitelj s MODY-em koju čini 320 članova od koji 72 oboljela, a Bell i suradnici 1991. godine u DNK materijalu te obitelji locirali su prvi gen za MODY na dugom kraku 20. kromosoma. Zbog toga je taj oblik bolesti dobio naziv MODY 1. Određivanje samog gena potrajalo je duže budući da je oboljenje rijetko, a zahvaćenih obitelji malo. Tek nakon otkrića da je HNF-1 α odgovoran za MODY 3, postalo je jasno da je HNF-4 α koji regulira HNF-1 α odgovoran za MODY 1.

Progresija bolesti vrlo je polagana, te prijelaz iz normoglikemije u poremećenu toleranciju glukoze i dijabetes može trajati 10 do 30 godina. Prevalencija mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija ista je kao u dijabetesu tip 1. Kasniji početak bolesti, te održana kontrola glikemije u 10-20% nositelja mutacije ukazuje na manju penetrantnost mutiranog gena nego u MODY 3.

Progresija bolesti posljedica je sve slabije sekrecije inzulina. Odgovor inzulina izostaje na poticaj ne samo glukozom već i drugim sekretagogima poput arginina. U oboljelih nije intaktna niti funkcija α stanica te je u stanjima hiperglikemije zabilježen slabiji pad razine glukagona (8, 9).

MODY 2 (GLUKOKINAZA)

Povezanost MODY-a i glukokinaze utvrđena je 1992. godine. Gen za glukokinazu lociran je na kratkom kraku kro-

mosoma 7 i do danas je poznato više od 80 mutacija. Posljedica mutacije smanjena je osjetljivost β stanice na razinu glikemije tako da do sekrecije inzulina dolazi tek uz blagu hiperglikemiju. Unatoč velikog broja poznatih mutacija fenotip bolesti uvijek je isti. Mnogo bolesnika ima blagu hiperglikemiju na tašte, između 6 i 8 mmol/l, vjerojatno od rođenja. Ona postepeno raste, ali i u 8. i 9. desetljeću rijetko prelazi 10 mmol/l. Često su bez simptoma i otkriva ih se slučajno u okviru skrining testova ili tijekom trudnoće. Zbog blagog tijeka bolesti rijetko trebaju terapiju, osim u trudnoći kada ih se liječi inzulinom. Do 50% osoba s mutacijom razvije klinički dijabetes. Novorođenčad u koje je prisutna mutacija za oko 500 grama su lakša od braće i sestara što je posljedica inzulopenije in utero. Kako je hiperglikemija u bolesnika vrlo blaga rijetka je pojava mikrovaskularnih komplikacija, ali se pretpostavlja da je, s obzirom na razinu glikemije, rizik od makrovaskularnih komplikacija povećan.

Tablica 2.
Genetske i kliničke karakteristike sindroma MODY

Table 2
Genetic and clinical characteristics of the MODY syndroms

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5
Protein	HNF-4 α	glukokinaza	HNF-1 α	IPF 1	HNF-1 β
Genski lokus	20q12-q13.1	7p15-p13	12q24.2	13q12.1	17cen-q21.3
Početak hiperglikemije	Adolescenti	Vjerojatno od rođenja	Adolescenti	Odrasli	Varijabilno
Hiperglikemija	Progresivna	Blaga	Progresivna	Progresivna	Varijabilna
Mikrovaskularne komplikacije	Česte	Rijetke	Česte	Varijabilne	Varijabilne

U osoba s mutacijom gena za glukokinazu poticaj na sekreciju inzulina β stanica dobiva tek uz višu razinu glikemije dok je odgovor na druge sekretagoge poput arginina uredan. Naime u procesu stimulacije sekrecije inzulina glukokinaza djeluje vrlo rano. Njezino djelovanje prisutno je i u hepatocitu te hiperglikemiji doprinosi i slab ulaz glukoze u jetrenu stanicu. Zbog toga je na tašte razina glikogena uredna dok je postprandijalno porast glikogena sporiji. Uz to povećana je i glukoneogeneza što sve ukazuje da je metabolizam hepatocita poremećen kao i onaj β stanice.

Iako je poremećaj, pogotovo u djece i mladih, blag bitno je povezati ga s defektom glukokinaze odnosno MODY-em zbog prognoze i daljnjeg praćenja. Primjerice ukoliko se u djeteta s blagom hiperglikemijom na tašte radi o MODY 2 njegova prognoza je dobra i daljnje praćenje znatno rjeđe uz minimalne terapijske mjere. U protivnom vjerojatno se radi o ranom obliku tip 1 dijabetesa koji zahtjeva znatno stroži nadzor i vrlo blisko uvođenje inzulinske terapije (2, 3).

MODY 3 (HNF-1 α)

Bell i suradnici 1996. godine utvrdili su povezanost MODY 3 sa faktorom transkripcije HNF-1 α , a gen odgovoran za ovaj oblik bolesti locirali na dugom kraku 12. kromosoma. Do danas je poznato više od 120 mutacija (10). HNF-1 α faktor je transkripcije koji regulira ekspresiju mnogo gena u različitim tkivima uključujući jetru, bubrege i gušteraču. Svoju aktivnost regulira sam, ali i pod utjecajem je HNF-4 α . Na koji način uzrokuje dijabetes nije u potpunosti jas-

no, ali se pretpostavlja da mijenja ekspresiju drugih gena. Moguće je da mijenja ekspresiju gena za inzulin ali to vjerojatno nije jedini mehanizam jer on ne može objasniti progresivno smanjenje sekrecije inzulina koje nastaje s godinama. U drugim bolestima mutacija faktora transkripcije rezultira poremećajem u embrionalnom razvoju pojedinih organa. Razmišljajući tako i u MODY 3, mutacija gena za HNF-1 α mogla bi uzrokovati poremećaj u razvoju β stanica gušterače što kasnije može remetiti njezinu funkciju.

Fenotip bolesti vrlo je različit od onog uz deficit glukokinaze. Većina bolesnika ima urednu glikemiju na tašte, te urednu toleranciju glukoze do 10. godine života. Nakon toga nastupa progresivno propadanje funkcije β stanice koje rezultira ranim pojavljivanjem dijabetesa, većinom do 22. godine. Klinička slika dijabetesa je jasna, praćena poliurijom i polidipsijom. To može biti posljedica i posebnog utjecaja HNF-1 α na bubrežni prag za glukozu. Penetrantnost mutiranog gena vrlo je velika tako da se bolest manifestira većinom do 25. godine. Kad jednom razvije dijabetes bolesnik sve slabije tolerira glukozu za razliku od onih s mutacijom glukokinaze u kojih je dugo prisutna blaga hiperglikemija. Rijetki su nositelji mutacije koji ne razviju dijabetes do srednje dobi, a u njih je to vjerojatno posljedica nepenetrantnosti gena. Te su osobe niskog indeksa tjelesne mase pa su vjerojatno i osjetljivije na inzulin.

Osobe s MODY 3 zahtijevaju terapiju koja u početku može biti u obliku regulirane prehrane i fizičke aktivnosti ali u 30% potrebni su peroralni hipoglikemici a u 30% inzulin. Osobe na inzulinu obično su one starije dobi i povećane tjelesne mase. Obzirom na razinu glikemije koja se susreće u ovom obliku MODY-a ne začinuje izloženost razvoju mikrovaskularnih komplikacija, posebno retinopatiji. Zbog toga je nužna dobra kontrola bolesti (10, 2, 3).

MODY 4 (IPF 1)

Faktor transkripcije IPF 1 uključen je u transkripciju gena za inzulin, ali i u proces organogeneze. Osobe heterozigoti za mutirani gen razvit će MODY 4 dok će u homozigotnih osoba doći do

ageneze pankreasa. Do danas je opisano dojenče, homozigot, s agenezom pankreasa u kojeg su obitelji oba roditelja bile opterećene dijabetesom. Fenotip MODY 4 vrlo je nalik MODY 1. Bolest započinje u prosjeku sa 35 godina i samo se u jedne osobe javio prije 25. godine. Terapija se provodi dijetom ili peroralnim hipoglikemicima, a tek kasnije inzulinom (1).

MODY 5

Japanski istraživači utvrdili su da mutacija gena za faktor transkripcije HNF-1 β dovodi do dijabetesa, ali i do nefropatije. Opisana je obitelj s tri oboljela člana u kojoj su majka i kćer nakon dugogodišnjeg dijabetesa razvile i kroničnu renalnu insuficijenciju dok je sin uz dijabetes imao i proteinuriju. U drugoj obitelji dijabetes se manifestirao između 14. i 61. godine. Uz dijabetes oboljeli članovi imali su i hipertenziju te kroničnu renalnu insuficijenciju, a drugi članovi obitelji samo bubrežne ciste. Zbog toga se pretpostavlja da je HNF-1 β odgovoran za normalan razvoj nefrona u fetusa te da mutacija gena uzrokuje ne samo dijabetes nego i progresivnu renalnu bolest neovisnu o dijabetesu. U nekih nositelja mutacije opisane su i deformacije spolovila poput aplazije vagine, te rudimentarnog uterusa. Klinička slika i tijekom samog dijabetesa su blagi pa se on može i previdjeti (9).

ATIPIČNI DIJABETES MELITUS (ADM)

Za razliku od MODY-a koji se javlja u bijelačkoj, prvenstveno europskoj populaciji, ADM obilježje je Afro-Amerikanaca. Bazirano na kliničkoj slici teško ga je razlikovati od tip 1 dijabetesa jer je početak akutan, praćen gubitkom tjelesne težine, ketonemijom pa i dijabetičkom ketoacidozom. Nema naznaka autoimunosti, nasljeđivanje je također autosomno dominantno a 50% oboljelih je adipozno. U nekim obiteljima dokazane su mutacije glukokinaze, te mitohondrijske DNA. Postepeno tijekom bolesti postaje nalik na dijabetes tip 2 s mogućnošću izostavljanja inzulinske terapije. Težina disfunkcije β stanice može se usporediti s onom u MODY 1 i MODY 3, ali u ADM inzulinopenija nije progresivna (1, 5)

TERAPIJA

Liječenje MODY ovisi o težini hiperglikemije. Kao i u drugim tipovima dijabetesa poželjna razina glikoziliranog hemoglobina koja bi prema pokazateljima DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) studije trebala spriječiti razvoj kroničnih komplikacija niža je od 7%. Hiperglikemija uz mutaciju glukokinaze blaga je i ne ugrožava razvojem mikrovaskularnih komplikacije, ali u drugim oblicima MODY hiperglikemija je značajnija a komplikacije se razvijaju rano. U većine oboljelih terapijske mjere uključivat će dijetu, tjelesnu aktivnost odnosno oralne hipoglikemike dok će primjena inzulina biti potrebna tek nakon nekoliko godina trajanja bolesti. Do sada nije provedena studija koja bi ukazala na najbolji način liječenja ili usporedila djelotvornost pojedinih pripravaka sulfoniluree primijenjenih samostalno ili u kombinaciji s drugim hipoglikemizantnim lijekovima (1).

ZAKLJUČAK

Sindrom MODY genetski je i klinički heterogena podskupina tip 2 dijabetesa obilježena ranim početkom, autosomno dominantnim tipom nasljeđivanja te primarnim defektom u sekreciji inzulina. Dijagnoza bolesti koja se zasniva prvenstveno na pomno uzetoj obiteljskoj anamnezi, kliničkom tijeku i procjeni težine hiperglikemije, te na molekularnoj genetici otvara mogućnost pravilnog terapijskog pristupa i ispravne prognoze bolesti.

LITERATURA

1. Winter WE, Nakamura M, House DV. Monogenic diabetes mellitus in youth. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28: 765-85.
2. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15-24.
3. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 233-9.
4. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre JC, Vidal J i sur. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 380-6.

5. Rosenbloom AL, House DV, Winter WE. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in minority youth: research priorities and needs. Clin Pediatr 1998; 37: 143-52.
6. Rosenbloom AL, Joe JR. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 1999; 22: 345-54.
7. Matyka KA, Beards F, Appleton M, Ellard S, Hattersley AT, Dunger DB. Genetic testing for maturity-onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. Arch Dis Child 1998; 78: 552-4.
8. Fajans SS. Scope and heterogenous nature of MODY. Diabetes Care 1990; 13: 49-64.
9. Ryffel GU. Mutation in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF) 1 and HNF 4 families: functional and pathological consequences. Journal of Molecular Endocrinology 2001; 27: 11-29.
10. Bulman MP, Harries LW, Hansen T, Shepherd M, Kelly WF, Hattersley AT, Ellard S. Abnormal splicing of hepatocyte nuclear factor 1 alpha in maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2002; 45: 1463-7.

Summary

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

G. Stipančić

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is characterized by an age at onset of less than 25 years, an autosomal dominant mode of inheritance and the correction of hyperglycemia without insulin for at least five years following diagnosis. Mutations in five genes have been shown to cause MODY. These genes encode hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α , MODY 1), glucokinase (MODY 2), hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α , MODY 3), insulin promoter factor-1 (IPF 1, MODY 4) and hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β , MODY 5). There are other patients with MODY X in whom the genetic defect is still unknown. Classic MODY occurs predominantly in Caucasians, while atypical diabetes melitus (ADM), a subtype of MODY, occurs in African-Americans. ADM presents clinically as acute onset diabetes, mode of inheritance is also autosomal dominant and approximately 50% of patients are obese. Months to years following diagnosis develops a type 2 diabetes clinical course. Clinicians should be able to diagnose MODY. The diagnosis can be made through a careful review of the family history, patient's clinical course and severity of hyperglycemia. The diagnosis of MODY allows appropriate management and prediction of the future clinical course. Molecular genetic testing is expensive and is performed at a select number of research laboratories.

Descriptors: MODY; CLINICAL, GENETIC AND METABOLIC CHARACTERISTICS