

**MODY**  
**(Maturity onset diabetes of the young)**  
**Адултни облик дијабетес мелитуса**  
**КОД МЛАДИХ**

Проф. др сци Божидар М. Бојовић



- MODY (адултни тип дијабетес мелитуса код младих) припада групи хетерогенских обољења која имају за последицу дисфункцију  $\beta$  ћелија.
- Обољење настаје услед мутације у аутосомално доминантном гену (наслеђује се од једног родитеља) чиме се ремети (оштећује) функција инсулина.
- Чест је назив " моногенски дијабетес" , како би се потецирањем његове главне карактеристике (мутација само једног гена) поставила јасна разлика у односу на два чешћа облика дијабетес мелитуса: тип 1 и тип 2. у чијој етиологији су укључени полигенски фактори и фактори средине



Генетска основа MODY  
развијена 1990-тих  
диференцирањем мутација  
различитих гена која се  
испољава различитом  
дисфункцијом  $\beta$  ћелија и  
различитом клиничком  
сликом овог обољења

Према појединачној  
мутацији гена познато више  
врста MODY (13)

Genetic defects of $\beta$ -cell function	Prevalence among MODY
1. <b>HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</b>	30-50%
2. <b>glucokinase (MODY2)</b>	30-50%
3. HNF-4a (MODY1)	5%
4. insulin promoter factor-1 (MODY4)	5%
5. HNF-1b (MODY5)	< 1%
6. NeuroD1 (MODY6)	< 1%
7. Mitochondrial DNA	Very rare
8. SUR/Kir6.2	Very rare
9. Others	Two families



Врста мутације гена

Терминолошки, умјесто MODY,  
употребљава се моногенско име

Најбоље проучен тип 2 (Масонов  
синдром) са дефицитом  
glucokinase (ген на кратком краку  
7 хромозома)

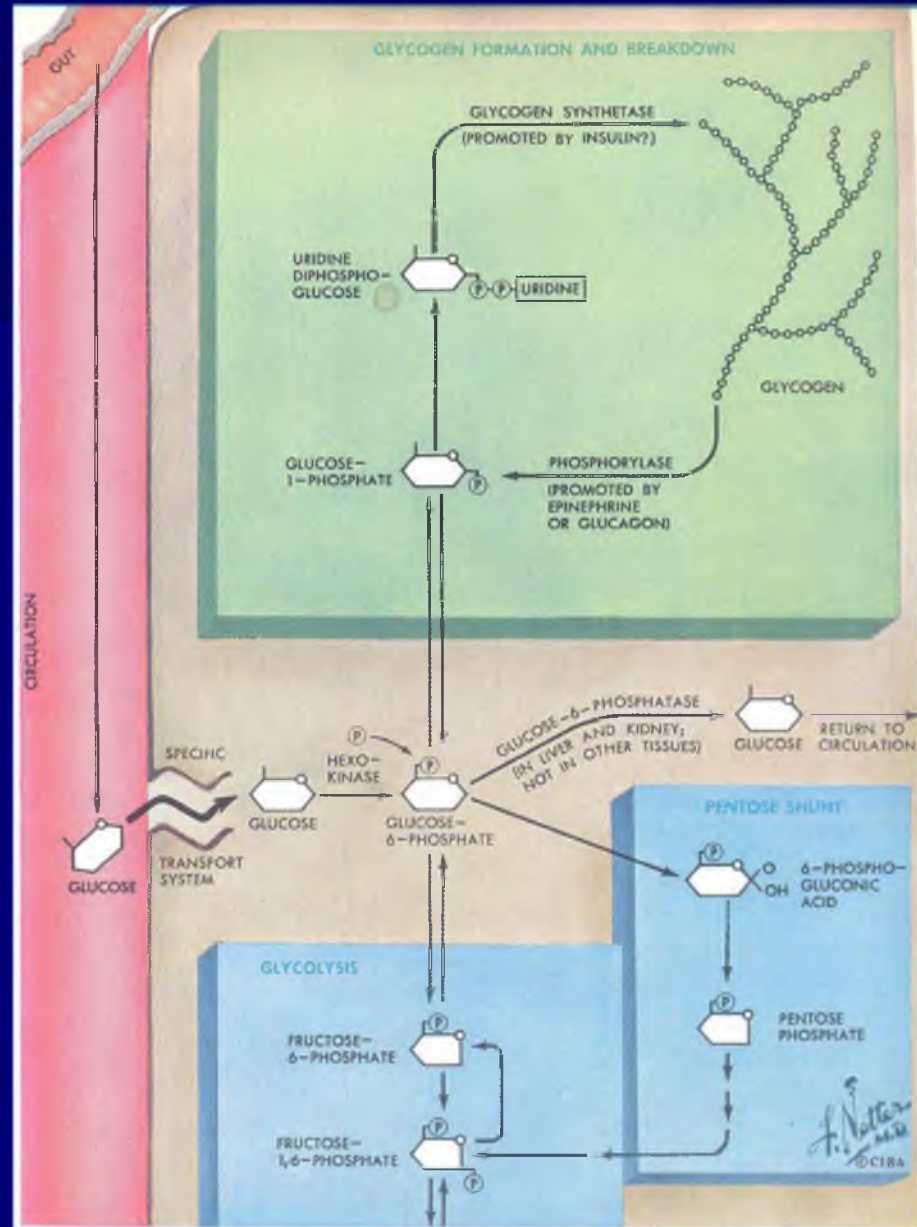
Types of MODY			
	OMIM number	Gene mutated	Chromosome
MODY1	125850	Hepatocyte nuclear factor-4- $\alpha$ (HNF4A)	20q12-q13.1
MODY2	125851	Glucokinase (GCK)	7p15-p13
MODY3	600496	Hepatic transcription factor-1 (TCF1, or HNF1A)	12q24.2
MODY4	606392	Insulin-promoter factor 1 (IPF1)	13q12.1
MODY5	604284	Hepatic transcription factor 2 (TCF2 or HNF1 $\alpha$ )	17cen-q21.3
MODY6	606394	<i>NEUROD1</i>	2q32



## Glucokinase

- катализује фосфорилацију гликозе у glucose-6-phosphate

-активност glucokinase не зависи од нивоа G-6-P

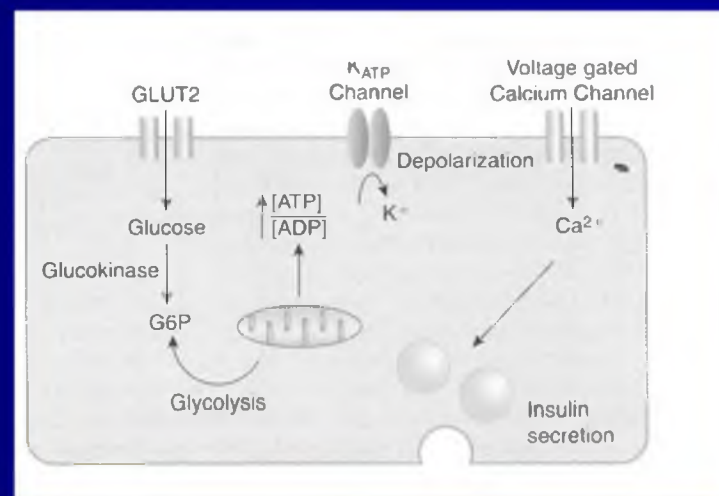


- у  $\beta$  ћелијама фосфорилација гликозе обезбјеђује енергију у сложеном механизму секреције инсулина (однос ATF/ADF)

Ниво фосфорилације сразмјеран нивоу гликемије у околини  $\beta$  ћелије ( сензор за гликозу).

Секреција инсулина сразмерна нивоу гликемије у окружењу  $\beta$  ћелије

Мутацијом гена за гликокиназу дисфункција  $\beta$  ћелије и секреције инсулина



## Закључак

MODY није јединствен ентитет. Исправније да се умјесто термина MODY употребљава назив према врсти мутације гена о којој се ради (нпр. дефицит гликокиназе или хепатоцитног нуклеарног фактора 4 а.).



## Знаци, симптоми, диференцијална дијагноза

- MODY се налази код 2-4% свих обољелих од дијабетеса
- Код 2.4% дјеце са дијабетесом < 15 година, дијагностикован MODY (Galler et al. Incidence of Childhood Diabetes in Children Aged Less than 15 Years and its Clinical and Metabolic Characteristics at the Time of Diagnosis : Data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany)
- 50% од сродника првог степена наслеђује исту мутацију са ризиком 95% да оболи од исте врсте дијабетеса.
- **Клиничко испољавање:**
  - 1. Значајно изражена (висока) гликемија са класичним симптомима (polyuria и polydipsia).
  - 2. Одсуство симптома дијабетеса. Дијагноза се поставља случајно





## Критеријуми за дијагнозу MODY:

### Строго дефинисани критеријуми:

- Рано откривање дијабетеса у узрасту **прије 25. година** и то код најмање 2 члана породице
- Независност од инсулина која се доказује одсуством потребе инјекција **инсулина најмање 5 година** после постављања дијагнозе болести или постојањем значајне концентрације C-peptida у крви
- **Аутосомно доминантно наслеђивање**, односно вертикалну трансмисију дијабетеса кроз најмање 3 генерације, (идеално с истим фенотипом код сродника у првој и другој линији).

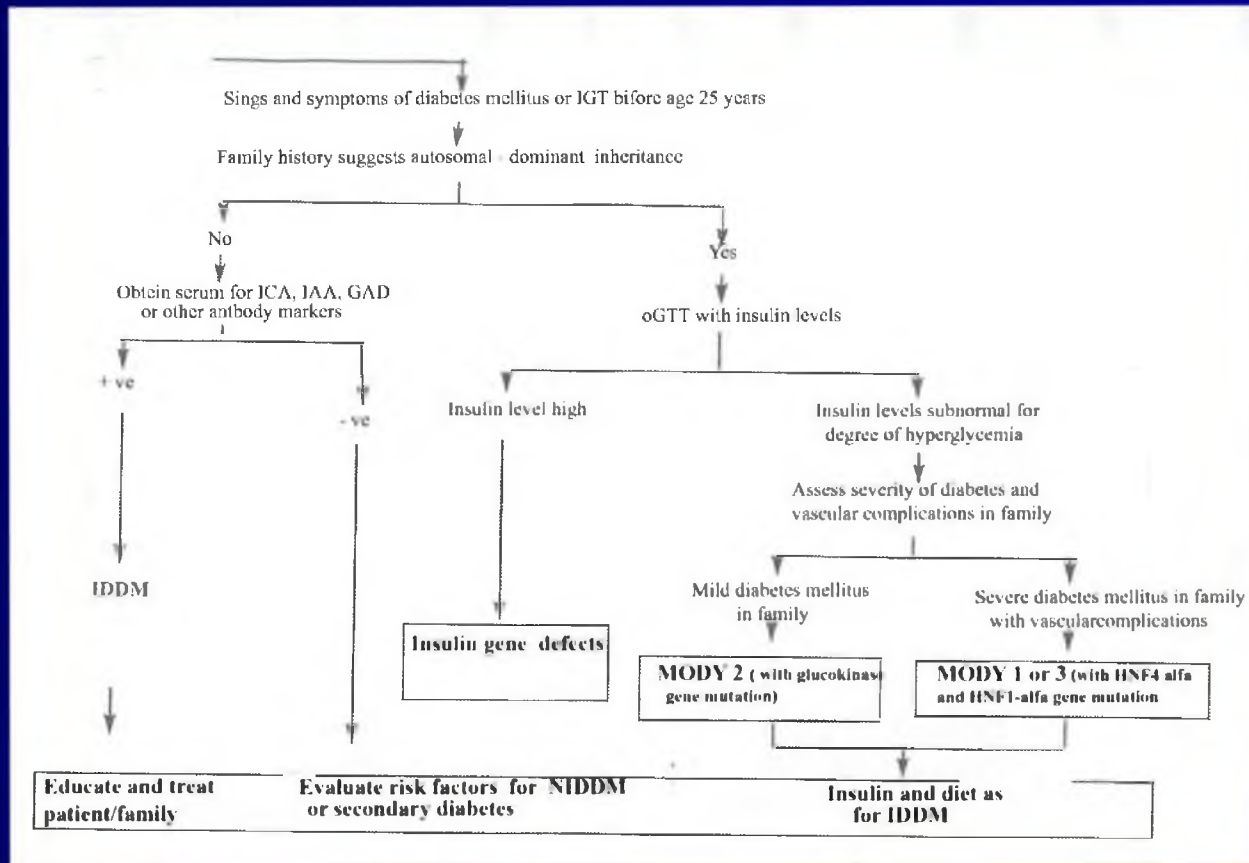
### Проширени критеријуми

- **Блага или умјерена хипергликемија** која се открива прије 30 године живота (може да се јави и прије 50. године)
- **Први степен сродности** са сличним степеном обољења
- **Одсуство аутоантитијела** (GAD 65, ICA, IA-2, ZnT8) 65 или других аутоимуних болести ( нпр. Хашимотов тиреоидитис)
- Потреба за **мањим дозама инсулина** (< 0,5 јед /кг тт)
- **Одсуство гојазности**
- **Цистични бубрези** код пацијента или сродника



Дијагноза **MODY** се поставља методом молекуларне генетике повезаношћу суњивог гена и откривањем мутације . Молекуларна генетска испитивања су скупа и нијесу широко доступна (доступна само добро опремљеним лабораторијама – cost benefit ?)





## Терапија

- **Циљ:** Да се вриједности гликемије и HbA1c одржавају у границама добре метаболичке контроле

- **Мјере** које се предузимају су исте као код T1DM и T2 DM:

Праћење гликемије (самоконтрола) и HbA1c

Промјена начина живљења (life style )

Орални антидијабетици

Инсулин



## Закључак

- У пракси се многи случајеви MODY не дијагностикују на вријеме или третирају као тип 1 ( ако је пацијент млад и није гојазан) или тип 2 (ако је пацијент гојазан), или пак као гестацијски дијабетес. То може имати неповољан утицај на ток и исход компликација дијабетеса
- У Регистру се моногенски дијабетес мора водити као посебни ентитет
- Значај дијагностиковања MODY важан посебно из два разлога:
  - У терапији може да не буде потребан инсулин и оралним антидијабетицима се постиже добра метаболичка контрола
  - Дијагнозом MODY може се постаћи скрининг на дијабетес код сродника обољелог чиме се помаже раном откривању дијабетес мелитуса.



# Циљеви Националног програма

1. Повећати број новооткривених случајева ш.б. у раној фази акцијом **раног откривања** на нивоу примарне здравствене заштите
2. **Смањити учесталост компликација** ш.б за 20% пет година након почетка провођења Програма, а посебно:
  - ампутација доњих екстремитета
  - слепила
  - хроничне бубрежне инсуфицијенције
  - болести срца и крвних судова
3. Приближити резултате **исхода трудноће у жена са шећерном болешћу** онима у здравих жена.

Basic Information Sheet  
for Children and Adolescents  
Department of the U.S. Health Services

Name: MILAN  
Sex: Male  
Date of Birth: 1999  
City: [ ] State: [ ] Zip: [ ]

Diagnosis: Diabetes mellitus (DM) [X]  
Hypertension [ ]  
Asthma [ ]  
Epilepsy [ ]  
Sickle cell anemia [ ]  
Hemophilia [ ]  
HIV/AIDS [ ]  
Tuberculosis [ ]  
Hepatitis [ ]  
Other [ ]

Education: Elementary school [X]  
Elementary school [ ]  
Middle school [ ]  
High school [ ]  
College [ ]  
Other [ ]

Medication: Insulin [X]  
Sulfonylurea [X]  
Other [ ]

Vaccination: MMR [X]  
MMRV [X]  
Other [ ]

Allergies: [ ]

Family: Father [X]  
Mother [X]  
Other [ ]

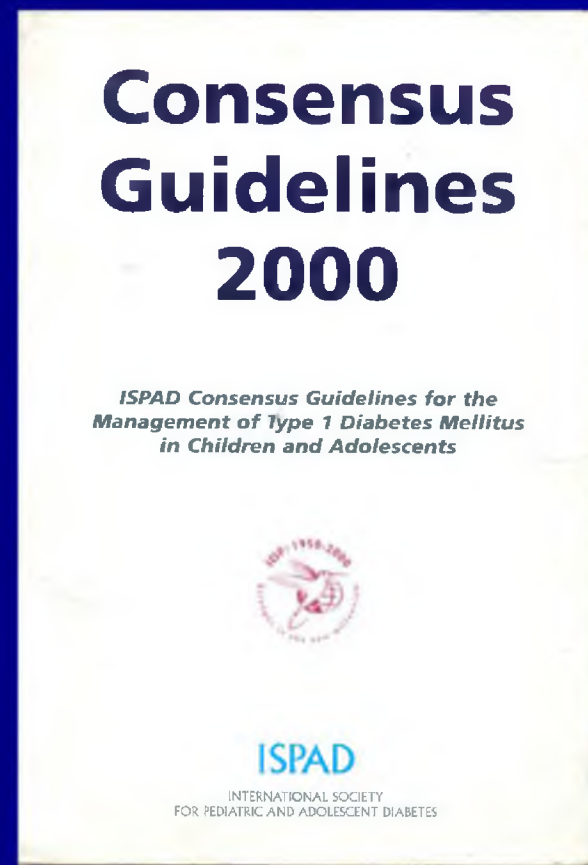
Address: 1234 Main St, City, State, Zip

Date: 2009



# Смјерице у лијечењу дјеце и младих са дијабетесом

- **Препоруке:**
- Да се свој дјечи и адолесцентима обољелим од дијабетеса обезбиједи **инсулини, инсулинске бризгалице и пени са иглама, траке за контролу шећера у крви и мокраћи**
- Да се смањи **морбидитет** **морталитет** од акутиих метаболничких компликација
- Да се обезбиједи квалитетна **едукација** дјече и адолесцената и њихових родитеља,
- Да се развије и унаниједи **истраживачки рад** на пољу дјечје и адолесцентне дијабетологије
- Припрема и **дистрибуција писаних препорука** за едукацију обољеле дјеце и њихових родитеља, али и медицинских радника разних профила



# 1. Медицински приоритети

- Да би се реализовале ове препоруке неопходно је ангажовање на сва три нивоа здравствене заштите:
- **Примарни ниво**
  - \*Вакцинација
  - \*Систематски прегледи
  - \*Лијечење обичних инфекција
  - \*Редовно праћење раста и развоја дјете
  - \*Контрола гликемије, ако нема услова за самоконтролу
- **Секундарни ниво**
  - \*Хоспитализација због озбиљних инфекција
  - \*Лијечење хипогликемија (ова акутна компликација се мора брзо решавати и не дозвољава транспорт)
  - \*Евентуално, лијечење кетоацидозе, ако не постоје услови за квалитетан и брз транспорт.

