

DIABETI I FORMËS MATURE TE TË RINJËT



Mimoza Ramadani -
Piraj

Specialist i Mjekësisë Interne
Endokrinologjisë,
Qendra e Klinike Universitare
e Kosovës

Përveç diabetit mellitus tip 1 (DMT1) dhe tip 2 (DMT2) si format më prevalente dhe që përfshijnë 95 % të rasteve të diabetit, në njerëz ekzistojnë edhe forma specifike të diabetit mellitus. Tentimet për të dalluar DMT1 nga DMT2 në të rritur kanë nxjerrë në pah entitete tjera, duke përfshirë format specifike të diabetit, ku bën pjesë edhe MODY.

Diabeti i formës mature te të rinjët (MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young) është një tip i diabetit monogjenik, që rezulton nga mutacionet e gjeneve të vetme. MODY karakterizohet nga hiperglikemia e lehtë, trashëgimia autosomale dominante, fillimi i hershëm i diabetit (<25 vjeç), dhe mungesa e antitropave. Gjenet e përfshira janë kryesore për zhvillimin, funksionimin dhe rregullimin e qelizave β të pankreasit dhe mund të prekin sekretimin e insulinës. MODY klasifikohet në disa nëntipe bazuar në gjenet e përfshira dhe fenotipet klinike. Katërmbëdhjetë nëntipe MODY janë identifikuar deri më tani, secili i shkaktuar nga një mutacion i veçantë gjeni (Tabela 1) që kodon proteinat e përfshira në homeostazën e glukozës. Ndër 14 nëntipet MODY, mutacionet në HNF1A (MODY3), glukokinazën-GCK (MODY2), HNF4A (MODY1) dhe HNF1B (MODY5) janë shkaku në më shumë se 95% të rasteve MODY; mutacionet e tjera janë të pazakonta në popullatën europiane të racës së bardhë. Këto mutacione ndryshojnë në aspektin e veçorive klinike (tipit të hiperglikemisë), ashpërsisë së diabetit dhe komplikimeve të lidhura me të, si dhe përgjigjes ndaj trajtimit. Disa nëntipe të MODY karakterizohen nga hiperglikemi e lehtë jo progresive apo nivele nivele relativisht stabile të glikemisë gjatë gjithë jetëgjatësisë së pacientit, të tjerë nga një përkeqësim progresiv i sekretimit të insulinës dhe gliko-kontrollit, dhe të tjerë me hiperglikemi dhe karakteristika ekstra-pankreatike. Për më tepër, pacientët me disa nëntipe të MODY janë të prirur për të zhvilluar komplikime mikrovaskulare dhe makrovaskulare, ndërsa ata me nëntipe të tjera jo, dhe është kjo karakteristikë që e shtyn vendimin për trajtim ose jo që në fëmijëri.

Progresi në testimin gjenetik, i lehtësuar nga zhvillimi i teknikave të reja (psh. Next Generation Sequencing), bën të mundur vendosjen e diagnozës së saktë molekulare, duke shmangur kështu diagnostikimin e gabuar të pacientëve si diabet tip 1 ose tip 2. Megjithatë, për të siguruar një diagnozë të saktë, duhet të plotësohen kritere specifike përpara administrimit të testeve gjenetike [2]. MODY mund të dallohet nga llojet e tjera të diabetit bazuar në moshën në të cilën sëmundja u shfaq për herë të parë. Sipas udhërrëfyesve për diagnostikim të MODY, testimi gjenetik duhet të kryhet tek individët e diagnostikuar me diabet në moshë të re (< 25 vjeç), si dhe me një histori familjare të diabetit, dëshmi të sekretimit endogjen të insulinës, nivele të detektueshme të peptidit c dhe rezultate negative të antitropave.

Testimi gjenetik mund të jetë jo vetëm i shtrenjtë, por gjithashtu kërkon dhe kohë, prandaj endokrinologët duhet të rrisin ekspertizën e tyre në këtë fushë dhe rastet e dyshuara duhet t'i referohen një specialisti për diabetin monogjenik ose një specialisti të gjenetikës klinike që punon në këtë fushë për të maksimizuar shkallën e zbulimit.

Diagnoza molekulare është thelbësore për zgjedhjen e trajtimit më të mirë për shumicën e pacientëve MODY, ndërsa për pacientët me MODY-2, diagnoza molekulare është thelbësore për zgjedhjen e mostrajimit të pacientëve pa ndonjë efekt negativ në prognozë. Për shembull, pacientët MODY 3 dhe MODY 1 menaxhohen më së miri me sulfonilure orale dhe mund të shmangin terapinë e panevojshme të insulinës që përgjithësisht përshkruhet përpara diagnozës MODY.

Në pacientët me hiperglikemi të lehtë me rastin e diagnostikimit, dieta duket të jetë një strategji terapeutike e arsyeshme dhe efektive në shumicën e rasteve; megjithatë, në rast të hiperglikemisë progresive duhet të tentohet një qasje farmakologjike. Antidiabetikët oralë dhe, në veçanti, sulfoniluretë që anashkalojnë defektin molekular dhe aktivizojnë kanalën e kaliumit të ndjeshëm ndaj ATP, janë efektive në shumicën e pacientëve me MODY (siç u përmend më sipër, sidomos në pacientët me MODY3 dhe MODY1). Në nëntipet e tjera MODY, janë përdorur antidiabetikët oralë të ndryshëm, por numri i kufizuar i pacientëve të trajtuar e vështirëson dhënien e rekomandimeve përfundimtare.

Në fund, mund të thuhet që MODY është një lloj i rrallë diabeti që është i vështirë për t'u diagnostikuar, duke rezultuar në pacientë të keqdiagnostikuar shpesh. Si rezultat, këta pacientë shpesh marrin trajtim joefektiv, i cili mund të përkeqësojë komplikimet e sëmundjes.

Tabela 1. Nëntipet e MODY, veçoritë klinike dhe opsionet e trajtimit

Tipi	Emri (lokusi i gjenit)	Mosha e fillimit	Fenotipi	Trajtimi
MODY1	<i>HNF4A</i> (20q13.12)	< 18 vjeç	<i>Pakësim progresiv i sekretimit të insulinës me përkeqësime të gliko-kontrollit (hiperglikemi esëll dhe postprandiale); rrezik i lartë për komplikime mikrovaskulare; nivele të ulta të apolipoproteinave dhe triglicerideve; macrosomia neonatale; evente hipoglikemike neonatale</i>	<i>Dietë, sulfonilure, insulinë</i>
MODY2	<i>GCK</i> (7p13)	<i>Para adoleshencës</i>	<i>Hiperglikemi e lehtë esëll</i> <i>Prognozë e shkëlqyeshme</i>	<i>Trajtimi është i panevojs hëm (zakonisht)</i>
MODY3	<i>HNF1A</i> (12q24.31)	< 25 vjeç	<i>Pakësim i sekretimit të insulinës; rrezik i lartë për komplikime mikrovaskulare; ulje e pragut renal për glikozuri; hipoglikemi neonatale transitore</i>	<i>Sulfonilure (po ashtu meglitinide, agonistë të receptorëve të GLP-1, inhibitorët e SGLT-2), insulinë</i>
MODY4	<i>PDX1</i> (13q12.2)	<i>Post pubertet</i>	<i>Formë e lehtë e diabetit</i>	<i>Antidiabetikë oralë, insulinë</i>
MODY5	<i>HNF1B</i> (17q12)	< 25 vjeç	<i>Pakësim progresiv i sekretimit të insulinës me përkeqësime të gliko-kontrollit; malformacione urogjenitale (cista renale, azoospermia, anomali të mitrës, etj.); hiperurikemi</i>	<i>Antidiabetikë oralë (sulfonilure apo repaglinid), insulinë</i>
MODY6	<i>NEUROD1</i> (2q31.3)	<i>Variabile</i>	<i>Shkallë të ndryshme të hiperglikemisë</i> <i>Obezitet dhe rezistencë insulinike</i>	<i>Antidiabetikë oralë, insulinë</i>
MODY7	<i>KLF11</i> (2p25.1)	<i>Variabile</i>	<i>Pakësim i ndjeshmërisë ndaj insulinës; hiperglikemi e lehtë; Malinjitetë të pankreasit</i>	<i>Insulinë</i>
MODY8	<i>CEL</i> (9q34.13)	> 25 vjeç	<i>Çrregullim i funksionit të pankreasit endokrin dhe ekokrin</i>	<i>Antidiabetikë oralë, insulinë</i>
MODY9	<i>PAX4</i> (7q32.1)	<i>Post pubertet</i>	<i>Hiperglikemi progresive; shfaqje e ketoacidozës</i>	<i>Dietë, antidiabetikë oralë, insulinë</i>
MODY10	<i>INS</i> (11p15.5)	> 10 vjeç	<i>Hiperglikemi; diabet</i>	<i>Dietë, insulinë</i>
MODY11	<i>BLK</i> (8p23.1)	<i>Variabile</i>	<i>Hiperglikemi; diabet</i>	<i>Dietë, antidiabetikë oralë, insulinë</i>
MODY12	<i>ABCC8</i> (11p15.1)	<i>Variabile</i>	<i>Diabet</i>	<i>Sulfonilure</i>
MODY13	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)	<i>Pas dekadës së dytë të jetës</i>	<i>Diabet</i>	<i>Sulfonilure</i>
MODY14	<i>APPL1</i> (3p14.3)	10–50 vjeç	<i>Hiperglikemi; diabet</i> <i>Shoqërohet me sindromin DIDMOAD</i>	<i>Dietë, antidiabetikë oralë, insulinë</i>

GCK: Glucokinase, HNF1A, HNF4A, HNF1B: Hepatic nuclear factor alpha/beta, PDX1/IPF1: Pancreatic and

duodenal homeobox 1/Insulin promoter factor 1, NEUROD1: Neurogenic differentiation factor 1, KLF11: Krueppel-like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase, PAX4: Paired Box 4, INS: Insulin, BLK: BLK proto-oncogenes, Src family tyrosine kinase, ABCC8: ATP binding cassette subfamily C member 8, KCNJ11: Potassium voltage-gated channel subfamily J member 11, APPL1: Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine Zipper 1, DIDMOAD: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness.