

Literature review: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Rofi Bramantyo^{1*}, Naufal Revaldy Fauzan¹, Reza Rizwandipa Wahyudi¹, Dhaifatu Dzulilmi¹, Septy Rianty Salsabilla Dwi Putri¹, Devi Shanti Prameswari¹, Ni Made Shaithanya Gitanjali Dhevi¹, Alifia Sabira Putri¹, Baiq Zaskia Maudina¹, Amanda Suana Rizqi¹, Ruhaniah Najwa Salsabila¹, Indah Sapta Wardani²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, NTB, Indonesia;

²Departemen Interna Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan universitas Mataram, Indonesia;

Article History

Received : January 10th, 2025

Revised : October 02th, 2025

Accepted : October 12th, 2025

*Corresponding Author:

Rofi Bramantyo, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email:

rofibrantyo01@gmail.com

Abstract: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a group of monogenic genetic disorders that cause diabetes with an autosomal dominant inheritance pattern, generally appearing before the age of 25. MODY is caused by gene mutations affecting pancreatic beta cell function, with 14 genetic subtypes identified. Diagnosis is often delayed or incorrect, as symptoms resemble type 1 or type 2 diabetes. The diagnosis of MODY is diagnosed through family history, clinical examination, and genetic analysis. MODY treatment is tailored to the genetic subtype, including lifestyle changes, sulfonylureas, and insulin, is tailored to the genetic subtype. Prognosis and risk of complications vary depending on the subtype, with MODY 2 (GCK) having the best prognosis. Prevention includes genetic testing for individuals with a family history of MODY, as well as lifestyle modifications to reduce the risk of complications. Patient education is important to ensure optimal management and prevention of long-term complications. This journal aims to learn more about the following definitions, to prognosis and education of MODY.

Keywords: Autosomal dominant, genetic mutation, MODY, monogenic diabetes.

Pendahuluan

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) salah satu bentuk diabetes mellitus monogenik yang diturunkan secara autosomal dominan dan biasanya terjadi pada individu berusia muda (umumnya sebelum usia 25 tahun) (Colclough & Patel, 2022). MODY ditandai oleh gangguan sekresi insulin akibat mutasi genetik pada gen-gen yang berperan dalam fungsi pankreas, seperti HNF1A, HNF4A, dan GCK (Yahaya & Ufuoma, 2020). Berbeda dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2, MODY memiliki karakteristik klinis yang lebih spesifik, termasuk tidak adanya resistensi insulin yang signifikan dan sering kali tidak memerlukan terapi insulin

pada tahap awal (Urakami, 2019). Identifikasi MODY sangat penting untuk memberikan pengobatan yang tepat serta memungkinkan konseling genetik bagi keluarga, mengingat implikasi herediter yang tinggi.

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) terdiri dari sekelompok kelainan monogenik heterogen yang ditandai dengan disfungsi sel β (Oliveira *et al.*, 2020). Diperkirakan menjadi penyebab dasar diabetes pada 1-2% pasien yang didiagnosis diabetes, tetapi perkiraan prevalensi tidak akan akurat sampai studi skrining populasi besar dilakukan (Zimmet *et al.*, 2016). Penting untuk membedakan *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) dari diabetes tipe 1 dan tipe 2

karena pengobatan optimalnya berbeda. Lebih lanjut, kerabat tingkat pertama memiliki probabilitas 50% untuk mewarisi mutasi yang sama, yang memberikan risiko lebih dari 95% seumur hidup untuk terkena diabetes.

Membedakan orang yang memiliki bentuk diabetes langka seperti MODY dari mereka yang menderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 merupakan tantangan diagnostik karena gambaran klinisnya serupa. Dalam tinjauan ini, kami membahas kapan dokter umum mungkin mencurigai MODY dan bagaimana mengidentifikasi pasien diabetes mana yang harus ditawarkan tes genetik. Penulis berfokus pada genetik dan klinis MODY tentang gen penyebab (mis. GCK, HNF1A), bagaimana mutasi itu mengganggu sekresi insulin, cara membedakan dari DM tipe 1/2 (diagnosis), dan tatalaksana tiap subtype.

Bahan dan Metode

Artikel ini disusun menggunakan metode studi literatur dengan cara mengumpulkan berbagai referensi yang relevan dan berfokus pada topik yang dibahas yaitu Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). Pengumpulan referensi dilakukan dengan menggunakan website pencarian kepustakaan Google Scholarship dan PubMed dengan kata kunci pada kolom pencarian yaitu Maturity Onset Diabetes of the Young. Dalam studi literatur ini, penulis memilih beberapa literatur atau artikel ilmiah yang sudah ada, baik yang berbahasa Indonesia maupun berbahasa Inggris, berjumlah 7 artikel yang memiliki waktu publikasi antara tahun 2014-2020.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) adalah sekelompok kelainan monogenik yang ditandai dengan bentuk diabetes independen insulin yang diwariskan secara autosomal dominan dan biasanya bermanifestasi pada masa remaja atau awal dewasa sebelum usia 25 tahun. Mutasi telah ditemukan pada setidaknya 14 gen yang berbeda, termasuk enam gen yang mengkode proteinnya masing-masing, yang sesuai dengan subtype MODY 1-6: faktor nuklir hepatosit 4 α , glukokinase, HNF1 α , homeobox pankreas dan duodenum 1, HNF1 β ,

dan diferensiasi neurogenik 1 (Urakami, 2019). MODY merupakan penyebab diabetes yang langka, mencakup 1% dari seluruh kasus, dan sering salah didiagnosis sebagai diabetes tipe 1 (T1DM) atau diabetes tipe 2 (T2DM) (Anik *et al.*, 2015).

Etiologi

MODY disebabkan oleh anomali dalam pembentukan sel pankreas yang menghambat sekresi insulin (Hermann *et al.*, 2023). Pasien biasanya memiliki mutasi heterozigot, dan biasanya diwariskan secara autosomal dominan. Bahkan dalam satu keluarga, terdapat perbedaan signifikan dalam penetrasi dan ekspresivitas, dan gen yang dimaksud memiliki peran utama dalam fenotipe (Kingdom & Wright, 2022). Dengan mengganggu sensitivitas insulin, metabolisme glukosa sel beta, atau aktivasi saluran kalium yang bergantung pada adenosin trifosfat (ATP), gen MODY memengaruhi sekresi insulin (Hoffman *et al.*, 2023).

Epidemiologi

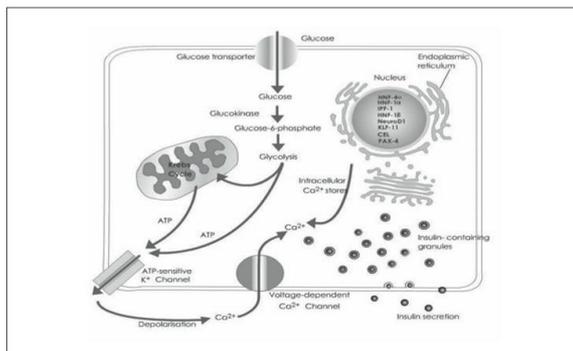
Kurang dari 5,0% penderita diabetes melitus (DM) menderita MODY, dan 6,5% anak-anak dengan diabetes antibodi-negatif diperkirakan menderita MODY. Rentang usia normal untuk onset MODY adalah 10–40 tahun. Pasien MODY sering salah didiagnosis menderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 karena mereka memiliki karakteristik genotipe yang sama dengan kedua tipe diabetes tersebut. Dengan demikian, prevalensi MODY diperkirakan akan meningkat seiring dengan frekuensi diagnosis (Hoffman *et al.*, 2023).

Menurut laporan, 1-2% dari seluruh pasien diabetes di Eropa menderita MODY, tipe diabetes monogenik yang paling umum. Menurut studi terbaru, prevalensi MODY adalah 100 per 1.000.000 orang dewasa dan 21–45 per 1.000.000 anak-anak (Bhat *et al.*, 2019; Tekielak *et al.*, 2024). Menurut penelitian, 80% penderita diabetes melitus salah didiagnosis menderita diabetes tipe 1 (DM tipe 1) atau diabetes tipe 2 (DM tipe 2), dan 5% penderita diabetes yang didiagnosis sebelum usia 45 tahun menderita MODY. Selain itu, penelitian pada anak-anak menunjukkan bahwa 36% dan 51% dari mereka yang salah didiagnosis menderita diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2, masing-masing, sebenarnya menderita MODY. MODY sangat jarang terjadi

dan mencakup 0,6% hingga 2% dari seluruh kasus diabetes (Suwandi *et al.*, 2019).

Patogenesis

Kelainan genetik pada faktor transkripsi nukleus dan glukokinase menginduksi MODY, yang mengganggu produksi insulin dengan menyebabkan malfungsi sel β pankreas (Miyachi *et al.*, 2022). Transporter glukosa (GLUT-2), yang terdapat pada permukaan membran sel β pankreas, mengangkut glukosa dari sirkulasi (Shen dkk., 2024). Enzim internal yang disebut glukokinase mengubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, yang digunakan mitokondria dalam proses glikolisis untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) (Gupta & Gupta, 2021). Melalui saluran kalium yang bergantung pada ATP, ion kalium dilepaskan dari sel menggunakan energi dari ATP. Ion kalsium mencapai sel β pankreas karena perubahan potensial membran, yang kemudian memicu pelepasan insulin yang telah terbentuk sebelumnya (Sasmita & Larasati, 2021). Pada sel β pankreas, faktor nuklir hati dan faktor transkripsi nuklir sangat penting untuk produksi insulin (Susanto, 2014).



Gambar 1. Ilustrasi Sintesis Insulin oleh sel β pankreas (Susanto, 2014)

Saat ini teridentifikasi sekitar 14 gen MODY yang diklasifikasikan juga serta tiga gen baru dan tidak diklasifikasikan yang terkait dengan MODY. Identitas gen-gen ini dengan berbagai mekanisme kerja dan fenotip yang berbeda.

a) Transcriptional Regulation Disorders (*HNF4A-MODY*) (*subtype 1*)

Gen *hepatocyte nuclear factor 4 alpha* (HNF4A) gen diekspresikan di hati, sel-sel pankreas dan ginjal. Protein HNF4A termasuk dalam hormon tiroid / tiroid

superfamili reseptor dari faktor transkripsi dan mengatur ekspresi akhir dari gen HNF1, gen glukoneo hepatic genesis, dan biosintesis *lipoprotein* Heterozigot mutasi gen ini menyebabkan disfungsi sel, sekresi insulin yang dirangsang glukosa berpasangan, meningkat lipoprotein densitas rendah (LDL), dan tingkat rendah yang tinggi lipoprotein densitas tinggi (HDL) dan trigliserida (Yahaya & Ufuoma, 2020).

b) *HNF1A-MODY* (*subtype 3*)

Gen *hepatocyte nuclear factor 1 alpha* (HNF1A) adalah diekspresikan di hati, pankreas, ginjal, dan usus. Protein HNF1A adalah anggota dari superfamili yang mengandung homeodomain dari faktor transkripsi nuklir. faktor transkripsi dan mengatur ekspresi dari gen yang menyandikan insulin (INS), glucose transporter (GLUT) 1 dan 2, dan sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2). Mutasi heterozigot pada gen HNF1A menyebabkan disfungsi sel beta yang progresif, yang mengurangi sekresi insulin yang dirangsang glukosa (Yahaya & Ufuoma, 2020).

c) *PDX1/IPF1-MODY* (*subtype 4*)

Pancreas/duodenum homeobox 1 (PDX1) protein, adalah faktor transkripsi nukleus yang mengatur perkembangan pankreas perkembangan dan fungsi sel beta dengan mengaktifkan ekspresi gen glukagon, INS, GLUT2, dan GCK. Mutasi heterozigot pada gen PDX1 menyebabkan disfungsi sel beta dan sekresi insulin yang abnormal (Yahaya & Ufuoma, 2020).

d) *HNF1B-MODY* (*subtype 5*)

The *hepatocyte nuclear factor 1 beta* (HNF1B) protein, juga dikenal sebagai transcription factor 2 (TCF2), adalah anggota superfamili faktor transkripsi nukleus yang mengandung homeodomain yang mengatur organogenesis pankreas, hati, saluran genitourinaria, ginjal, usus, dan paru-paru. Mutasi heterozigot menyebabkan disfungsi sel beta, resistensi insulin hati, dan spektrum kelainan bawaan yang disebut sindrom kista ginjal dan diabetes (RCAD) (Yahaya & Ufuoma, 2020).

Gene/function	Full name	Locus	MODY type	Pathophysiology
HNF4A/transcription factor	Hepatocyte nuclear factor-4 alpha	20q12	MODY 1	Causes progressive beta-cell dysfunction, leading to macrosomia and hyperinsulinemic hypoglycemia. ^{8,19}
GCK/glycolytic enzyme	Glucokinase	7p15	MODY 2	Disrupts glucose sensing, leading to hyperglycemia. ^{20,21}
HNFA/transcription factor	Hepatocyte nuclear factor-1 alpha	12q24.31	MODY 3	Causes gradual beta-cell dysfunction, leading to reduced insulin production and progressive hyperglycemia. ^{21,22}
IPFI/PDX1/transcription factor	Insulin promoter factor /Pancreatic duodenal homeobox	13q27.92	MODY 4	Causes pancreatic agenesis, beta-cell developmental errors, and defective insulin secretion. ^{23,24}
HNF1B/transcription factor	Hepatocyte nuclear factor 1B	17q12	MODY 5	Results in dysfunctional pancreatic embryonic development, the formation of kidney cyst, and suppresses cytokine signaling. ^{25,26}
NEUROD1/transcription factor	Neurogenic differentiation 1	2q31.3	MODY 6	Impairs pancreatic morphogenesis and beta-cell differentiation. ^{27,28}
KLF11/transcription factor	Krüppel-like factor 11	2p25.1	MODY 7	Disrupts the activation of some insulin promoters. It also suppresses the expression of certain free radical scavengers such as catalase and superoxide dismutase, disrupting pancreatic beta-cell function. ^{29,30}
CELL/lipase	Carboxyl ester lipase	9q34	MODY 8	Alters C-terminal sequencing. It can also disrupt exocrine and endocrine functioning of pancreas. ^{6,31}
PAX4/Transcription factor	Paired box 4	7q32.1	MODY 9	Truncates embryonic beta-cell development, inhibiting beta-cell differentiation. ^{32,33}
INS/Insulin synthesis	Insulin hormone	11p15.5	MODY 10	Causes molecular defects in the β -cell and increases endoplasmic reticulum (ER) stress, resulting in the synthesis of structurally altered (pre) proinsulin molecules and low insulin biosynthesis. ^{34,35}
BLK/B-cell receptor signaling and development, stimula	B-lymphocyte kinase	8p23.1	MODY 11	Suppresses MIN6 B-cells, disrupting beta-cell functions. ^{36,37}
ABCC8/regulates insulin secretion	ATP binding cassette subfamily C member 8	11p15.1	MODY 12	Causes congenital hyperinsulinism, adversely affecting the biogenesis and insulin trafficking of K_{ATP} channels. ^{38,39}
KCNJ11/regulates insulin secretion	Inward-rectifier potassium channel, subfamily J, member 11	11p15.1	MODY 13	Causes congenital hyperinsulinism, adversely affecting the biogenesis and insulin trafficking of K_{ATP} channels. ^{39,40}
APPL1/regulates cell proliferation, cellular signaling pathways	Adaptor protein, Phosphotyrosine interacting with PH domain and Leucine Zipper 1	3p14.3	MODY 14	Starts off the beta-cell structural abnormality and gradual death, leading to developmental delay. It can also suppress the insulin-uptake regulatory role of AKT2. ^{41,42}
ISL-1/transcription factor, INS enhancer	ISL LIM homeobox 1	5q11	-	Interferes with the expression of several genes, including insulin gene, also causes poor islet differentiation and proliferation. ^{43,44}
RFX6/Regulatory factor (regulates the transcription factors involved in beta-cell maturation and function)	Regulatory factor X	6q22.1	-	Causes beta-cell dysfunction, leading to reduced insulin secretion and hyperglycemia. ^{45,46}
NK6-1/transcription factor	NK6 homeobox 1	4q21.23	-	Beta-cell dysfunction. ⁴⁷

Gambar 2. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY) yang menunjukkan lokasi kromosom dan patofisiologi (Yahaya & Ufuoma, 2020)*

e) *NEUROD1-MODY (subtype 6)*

Gen NEUROD1 diekspresikan dalam pankreas dan sel saraf dan protein NEUROD1 adalah dasar faktor transkripsi nuklir helix-loop-helix yang mengatur ekspresi gen INS serta pankreas morfogenesis pulau kecil dan perkembangan saraf. Mutasi heterozigot pada gen NEUROD1 menyebabkan disfungsi sel beta (Nkonge, K. M., 2020).

f) *KLF11-MODY (subtype 7)*

Krüppel-like factor 11 (KLF11) gene diekspresikan dalam pulau pankreas dimana ia mengontrol ekspresi bebas pemulung radikal seperti katalase 1 dan superoksida dismutase 2. Protein KLF11 adalah faktor transkripsi yang mengontrol fungsi sel beta dengan bertindak sebagai pengatur yang dapat diinduksi glukosa dari

INS dan ekspresi gen PDX1 (Yahaya & Ufuoma, 2020).

g) *CEL-MODY (subtype 8)*

Carboxyl-ester lipase (CEL) gene diekspresikan dalam sel asinar pankreas eksokrin di mana gen ini mengkodekan lipase yang bergantung pada garam empedu yang dimasukkan ke dalam cairan pencernaan pankreas. Lipase ester karboksil menghidrolisis ester kolesterol dan vitamin yang larut dalam lemak di usus kecil. Mutasi heterozigot pada gen CEL dikaitkan dengan atrofi pankreas dan insufisiensi eksokrin, lipomatosis pancreas, dan disfungsi endokrin agregasi sitotoksik lipase karboksil-ester (Yahaya & Ufuoma, 2020).

h) *PAX4-MODY (subtype 9)*

Paired box gene 4 (PAX4) protein faktor transkripsi nukleus yang mengatur diferensiasi sel beta dan menekan aktivitas INS dan promotor glukagon. Mutasi heterozigot pada gen PAX4 menyebabkan perkembangan sel beta yang abnormal dan menyebabkan disfungsi beta sel dan gangguan sekresi insulin yang dirangsang glukosa (Yahaya & Ufuoma, 2020).

i) *INS-MODY (subtype 10)*

INS-MODY disebabkan oleh mutasi heterozigot pada gen yang mengkode preproinsulin, prekursor protein insulin yang tidak aktif secara biologis. Mutasi pada gen INS menyebabkan misfolding yang salah dan akumulasi proinsulin intraseluler yang parah, faktor *nuclear factor-kappa-light chain-enhancer of activated B cells* (NF-kappa B) yang rusak, dan biosintesis insulin yang tidak normal (Yahaya & Ufuoma, 2020).

j) *BLK-MODY (subtype 11)*

Protein *BLK* mendorong biosintesis dan sekresi insulin dengan meningkatkan regulasi faktor transkripsi PDX1 dan NKX6.1. Mutasi heterozigot pada gen ini melemahkan ekspresi atau aktivitas BLK yang mengakibatkan defisiensi PDX1 dan NKX6.1 sehingga menyebabkan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa menjadi rusak dan berkurangnya massa sel beta (Yahaya & Ufuoma, 2020).

k) *ABCC8-MODY (subtype 12)*

ATP-binding cassette transporter subfamili C member 8 gene (ABCC8) diekspresikan di pankreas. Gen ini mengontrol ekspresi subunit reseptor sulfonilurea 1 (SUR1) dari saluran kalium yang peka terhadap ATP dan ditemukan pada membran sel beta. Mutasi heterozigot yang mempengaruhi gen ABCC8 dapat mengganggu fungsi normal saluran kalium sehingga menyebabkan gangguan sekresi insulin (Nkonge, K. M., 2020).

l) *KCNJ11-MODY (subtype 13)*

Saluran kalium yang memperbaiki subfamili J ke dalam anggota 11 (KCNJ11) gen diekspresikan di pankreas ia mengkodekan pembentuk pori Kir6.2 subunit dari saluran kalium yang peka terhadap ATP. Mutasi heterozigot pada KCNJ11 menyebabkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa yang rusak dengan mengganggu aktivitas saluran kalium (Nkonge, K. M., 2020).

m) *APPL1-MODY (subtype 14)*

Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain, and leucine zipper-containing protein 1 (APPL1) diekspresikan dalam otot rangka, pankreas, hati, dan jaringan adiposa. Protein APPL1 menyebarkan sinyal insulin di dalam sel dan berinteraksi dengan mediator utama termasuk Akt serine/threonine kinase 2 (Akt2), substrat reseptor insulin (IRS) -1 dan IRS 2, dan reseptor insulin. Mutasi hilangnya fungsi heterozigot pada gen ini menyebabkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa yang rusak dan mengurangi kelangsungan hidup sel beta (Nkonge, 2020).

Manifestasi Klinis

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) biasanya terjadi pada usia muda, sering kali sebelum 25 tahun, dengan gejala yang ringan atau tanpa gejala sama sekali. MODY jarang menyebabkan ketoasidosis, berbeda dengan diabetes tipe 1. Petunjuk penting juga dapat ditemukan dalam riwayat kelahiran. Misalnya, bayi dengan MODY 5 (HNF1B) mungkin memiliki cacat bawaan termasuk kista ginjal atau ginjal berukuran kecil, atau mereka mungkin

mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR). Sementara itu, bayi dengan MODY 1 (HNF4A) seringkali memiliki berat badan lebih dari rata-rata saat lahir dan mungkin mengalami hipoglikemia singkat. Hiperglikemia ringan sering terjadi pada MODY 2 (GCK) sejak lahir, tetapi biasanya stabil tanpa menyebabkan masalah besar (Hoffman *et al.*, 2018).

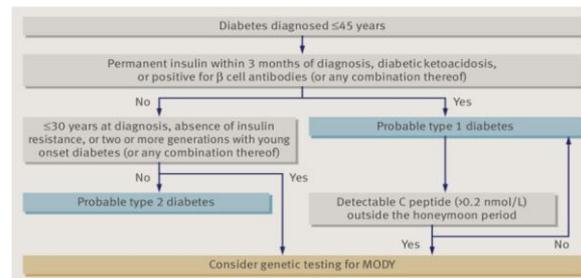
Riwayat keluarga sangat penting untuk mendiagnosis kondisi tersebut karena MODY diturunkan secara genetik. Tiga generasi keluarga biasanya memiliki riwayat diabetes, yang biasanya bermanifestasi pada usia yang cukup muda. Penting untuk mengetahui apakah anggota keluarga telah menjalani tes genetik, membutuhkan insulin, atau memiliki berat badan normal saat diagnosis. Dokter mungkin lebih mampu mencurigai MODY dan menyediakan pengujian genetik untuk konfirmasi jika mereka mengetahui pola pewarisan ini (Hoffman *et al.*, 2018).

Meskipun pemeriksaan fisik pasien MODY biasanya tidak menunjukkan gejala khusus, terdapat beberapa indikator dasar yang perlu diperhatikan. Meskipun faktor lingkungan dapat menyebabkan obesitas, sebagian besar pasien memiliki berat badan normal. Selain itu, skrining untuk gejala sisa diabetes seperti retinopati, neuropati, mikroalbuminuria, dan panel lipid sangat penting. Meskipun konsekuensi ini tidak selalu ada pada MODY, pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi kerusakan pada ginjal, saraf, dan mata serta risiko penyakit jantung (Hoffman *et al.*, 2018).

Metode Diagnostik

Awalnya didiagnosis diabetes tipe 1 atau tipe 2, banyak orang dengan MODY yang terbukti secara genetik mengalami kondisi ini. Untuk memberikan pengobatan yang tepat, diagnosis MODY sangatlah penting. Karena tes genetik molekuler tidak selalu tersedia, penting untuk membedakan ketiga jenis diabetes ini menggunakan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan tes penunjang dasar seperti pengukuran glukosa acak, glukosa 2 jam pasca makan, tes toleransi glukosa oral (TTGO), HbA1C, C-peptida, dan urinalisis. (Susanto 2014). Meskipun evaluasi klinis menyeluruh diperlukan untuk diagnosis, analisis gen tetap menjadi standar emas. Banyak variabel genetik telah

ditemukan sebagai penyebab MODY, yang mengakibatkan berbagai bentuk penyakit (Suwandi *et al.*, 2019).



Gambar 3. Alur diagnosis dari Maturity-onset diabetes of the young (MODY) (Suwandi, J. F., *et al.*, 2019).

Pada tahun 2008, dibuat pedoman praktik MODY untuk mendiagnosis MODY melalui kriterianya berikut (Hoffman *et al.*, 2023):

1. Awal munculnya diabetes pada anggota keluarga di bawah usia 25 tahun.
2. Riwayat diabetes pada setidaknya dua generasi dalam keluarga.
3. Tidak ada antibodi yang menyerang sel beta pankreas.
4. Produksi insulin tubuh tetap ada, dibuktikan dengan kadar C-peptida lebih dari 200 pmol/L.
5. Pasien biasanya tidak memerlukan terapi insulin meskipun sudah lama terdiagnosa diabetes.

Langkah awal adalah memastikan bukan diabetes tipe 1 dengan memeriksa autoantibodi pankreas. Untuk jenis GCK MODY, tes HbA1C dan kadar glukosa puasa sangat membantu. Glukosa puasa biasanya antara 99-144 mg/dL, dan HbA1C berada dalam rentang 5,6-7,6% tergantung usia (Hoffman *et al.*, 2023). Tes hsCRP juga bisa digunakan untuk membedakan HNF1A MODY (MODY 3) dari diabetes lainnya. Nilai hs CRP pada HNF1A MODY cenderung rendah, biasanya di bawah 0,75 mg/L. Selain itu, pasien MODY biasanya memiliki kadar C-peptida tinggi saat kadar gula darah naik, biasanya lebih dari 0,6 mg/dL (Hoffman *et al.*, 2023).

Tatalaksana Terkini

Mutasi gen menentukan pengobatan terbaik untuk diabetes yang terkait dengan MODY. Dengan tingkat prevalensi masing-masing 32%, 52%, 10%, dan 6%, MODY 2 (GCK), MODY 3 (HNF1A), MODY 1 (HNF4A), dan MODY 5 (HNF1B) merupakan sub tipe MODY yang paling umum, terutama di Inggris. Oleh karena itu, mengetahui sub tipe genetik sangat penting untuk mengetahui cara pengobatan dan bagaimana kondisi pasien ini (Suwandi *et al.*, 2019). Karena sekresi insulin yang adekuat sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa, pasien dengan MODY 2 (GCK) biasanya tidak mengalami hiperglikemia pasca makan, meskipun kadar glukosa darah puasanya tinggi. Biasanya, individu ini hanya memerlukan penyesuaian pola makan dan gaya hidup.

MODY 3 (HNF1A) dan MODY 1 (HNF4A), pasien umumnya dapat ditangani dengan perubahan pola makan saja di awal. Pasien-pasien ini mengalami hiperglikemia pasca makan setelah mengonsumsi makanan kaya karbohidrat. Seiring berjalannya waktu, sel-sel beta mereka mungkin memburuk dan mungkin memerlukan pengobatan. Pasien-pasien ini cenderung merespons sulfonilurea dengan baik. Pengobatan diperlukan untuk kegagalan sel β pankreas yang terus berkembang akibat MODY 1. Sub tipe ini merespons dengan baik sulfonilurea dosis rendah (kurang dari 1/8 dosis maksimal). Efektivitas pengobatan sulfonilurea bahkan dapat bertahan hingga lebih dari tiga puluh tahun. Seperti mutasi HNF1A, pasien ini tidak mengalami resistensi insulin.

Individu yang memiliki mutasi pada MODY 3 (HNF1A) sangat rentan terhadap sulfonilurea. Menurut sebuah penelitian, penderita MODY HNF1A memiliki sensitivitas empat kali lipat terhadap sulfonilurea (gliklazid) dibandingkan dengan penderita diabetes tipe 2. Untuk mengurangi risiko hipoglikemia, dosis sulfonilurea harus dimulai dengan dosis rendah (1/4 dosis umum dewasa). Sulfonilurea kerja pendek seperti nateglinida atau sulfonilurea lepas lambat seperti gliklazid harus digunakan jika hipoglikemia tidak kunjung membaik setelah titrasi dosis sekali atau dua kali sehari.

Secara umum, pasien dengan MODY 5 (HNF1B) tidak bereaksi baik terhadap sulfonilurea. Hipoplasia pankreas yang terjadi

bersamaan dan beberapa resistensi insulin hati dapat menjadi penyebab hal ini. Untuk mengelola hiperglikemia mereka, individu-individu ini biasanya membutuhkan insulin. Telah terbukti bahwa subkelompok pasien MODY ini lebih mungkin mengalami masalah mikrovaskular. Karena mayoritas pasien ini akan mengalami gangguan ginjal pada usia 45 tahun dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir, fungsi ginjal mereka khususnya perlu dipantau secara terus-menerus. Karena kelangkaan dan terbatasnya jumlah kejadian, banyak sub tipe biasanya tidak direkomendasikan.

Prognosis

Jenis MODY menentukan prognosis. Karena komorbiditasnya yang ringan dan hiperglikemia yang relatif ringan, pasien dengan MODY 2 (GCK) biasanya memiliki prognosis yang baik. Kecuali MODY 2, pasien dengan MODY 3 (HNF1A) memiliki prognosis dan tingkat komplikasi yang sebanding dengan penderita diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Perkembangan penyakit ginjal stadium akhir yang memerlukan terapi penggantian ginjal lebih mungkin terjadi pada pasien dengan MODY 5 (HNF1B). Hal ini karena gen yang terdampak berperan dalam organogenesis ginjal, di antara organ-organ lainnya (Hoffman *et al.*, 2023).

Pencegahan

Pencegahan yang bisa dilakukan yaitu:

- Menjalani tes genetik jika memiliki hubungan dengan seseorang yang memiliki mutasi *Maturity Onset Diabetes the Young* (MODY) (Urakami, 2019)
- Menghindari obesitas dengan mengonsumsi makanan sehat dan berolahraga jika beresiko mengalami *Maturity Onset Diabetes the Young* (MODY) (Urakami, 2019)

KIE

KIE yang dapat diberikan kepada pasien dengan *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), yaitu (Hoffman *et al.*, 2023):

1. Melakukan *screening* awal bagi individu yang memiliki hubungan dengan seseorang yang memiliki mutasi MODY, karena mody merupakan kelainan genetik pada sel Beta yang diturunkan secara autosomal dominan;

2. Pasien melakukan modifikasi gaya hidup dengan menjalankan pola makan yang sehat dan meningkatkan kegiatan jasmani untuk menghindari obesitas;
3. Pada pasien dengan berat badan lebih atau obesitas diharapkan melakukan diet yang seimbang;
4. Pasien dapat melakukan pemantauan glukosa darah mandiri dan wanita dengan MODY dan mutasi GCK perlu diberi tahu bahwa mereka mungkin memerlukan pengobatan insulin selama kehamilan tergantung pada genotipe janin.

Kesimpulan

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) merupakan sekelompok kelainan monogenik yang ditandai dengan bentuk diabetes yang tidak tergantung insulin dan diturunkan secara dominan secara autosomal (biasanya muncul pada masa remaja atau dewasa muda sebelum usia 25 tahun). Penyebabnya adalah mutasi pada gen-gen tertentu yang mempengaruhi fungsi sel beta pankreas. Setiap tipe MODY memiliki tanda, gejala, dan tatalaksana yang berbeda tergantung pada jenis MODY yang diderita. Sejauh ini, telah teridentifikasi sekitar 14 gen MODY yang diklasifikasikan juga serta tiga gen baru dan tidak diklasifikasikan yang terkait dengan MODY.

Ucapan terima kasih

Penulis ingin menyampaikan penghargaan yang tulus kepada semua pihak yang telah berperan serta, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan makalah ini. Rasa terima kasih yang istimewa juga disampaikan kepada keluarga besar FKIK Unram atas dukungan penuh yang diberikan, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan lancar dan tepat waktu.

Referensi

Anık, A., Çatlı, G., Abacı, A., & Böber, E. (2015). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*,

- 28(3–4), 251–263.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0384>
- Bhat, J. A., Bhat, M. H., & Masoodi, S. R. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Recognition is the need of the hour. *JMS SKIMS*, 22(2), 3-11.
- Colclough, K., & Patel, K. (2022). How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients?. *Clinical endocrinology*, 97(4), 436-447.
- Hermann, F. M., Kjærgaard, M. F., Tian, C., Tiemann, U., Jackson, A., Olsen, L. R., ... & Semb, H. (2023). An insulin hypersecretion phenotype precedes pancreatic β cell failure in MODY3 patient-specific cells. *Cell Stem Cell*, 30(1), 38-51.
- Hoffman, L. S., Fox, T. J., Anastasopoulou, C., & Jialal, I. (2018). Maturity-onset diabetes in the young. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532900/>
- Kingdom, R., & Wright, C. F. (2022). Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts. *Frontiers in genetics*, 13, 920390.
- Miyachi, Y., Miyazawa, T., & Ogawa, Y. (2022). HNF1A mutations and beta cell dysfunction in diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3222.
- Nkongé, K. M., Nkongé, D. K., & Nkongé, T. N. (2020). The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- Oliveira, S. C., Neves, J. S., Pérez, A., & Carvalho, D. (2020). Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*, 67(2), 137-147.
- Sasmita, P. C., & Larasati, T. A. (2021). Peran Diet Kalium sebagai Pencegahan Resistensi Insulin. *Medical Profession Journal of Lampung*, 11(4), 357-361.

- Shen, Z., Hou, Y., Zhao, G., Tan, L., Chen, J., Dong, Z., ... & Pei, L. (2024). Physiological functions of glucose transporter-2: From cell physiology to links with diabetes mellitus. *Heliyon*, 10(3).
- Susanto, J. P. (2014). Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Cermin Dunia Kedokteran*, 41(12), 1563.
- Suwandi, J. F., Angraini, D. I., & Putri, S. D. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Diagnosis and management. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 226–231.
- Tekielak, A., Otto-Buczowska, E., & Rusak, E. (2024). Less common forms of diabetes in young population. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 30(1), 29-35.
- Urakami, T. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 1047–1056. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>
- Urakami, T. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 1047-1056.
- Yahaya, T. O., & Ufuoma, S. B. (2020). Genetics and pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young (MODY): A review of current trends. *Oman Medical Journal*, 35(3), e128. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.44>
- Zimmet, P., Alberti, K. G., Magliano, D. J., & Bennett, P. H. (2016). Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature reviews endocrinology*, 12(10), 616-622.