

بیماری دیابت MODY

(Maturity Onset Diabetes of the Young)

بیماری دیابت

دیابت یا بیماری قند یک نارسایی متابولیک در بدن است که در آن میزان قند خون افزایش می یابد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) دیابت را شایع ترین بیماری غدد در جهان می داند، که سالانه عامل ۴ میلیون مرگ و میر در جهان است. فراوانی کلی دیابت در ایران حدود ۱۰٪ جمعیت کل ایران تخمین زده شده است. در سال ۲۰۱۱ کمابیش ۴.۱۱٪ از ایرانیان با میانگین سنی ۷۰-۲۵ ساله، دچار دیابت بوده اند. فراوانی دیابت در زنان بیشتر از مردان است. دیابت اندام های گونه گون بدن همچون کلیه، چشم و اعصاب را درگیر می کند. همچنین دیابت با افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی، ارتباط مستقیمی دارد. معیارهای تشخیص دیابت در جدول ۱ زیر آورده شده است.

سه نوع اصلی دیابت

◀ **دیابت نوع یک (T1D):** که با فقدان انسولین به علل خود ایمنی یا ایدیوپاتیک همراه است. در این نوع دیابت، تخریب سلول های بتا در پانکراس منجر به نقص تولید انسولین می شود. امروزه، تزریق انسولین در سراسر زندگی، تنها راه مراقبت از این بیماران است، به طوری که بدون تزریق انسولین این بیماران زنده نخواهند ماند. فراوانی بروز T1D،

حدود پنج درصد در هر جمعیت است. آشکار شده که حضور اتو آنتی بادی های وابسته با دیابت می تواند بروز T1D را پیش از هرگونه افزایش قند خون پیش بینی کند.

◀ **دیابت نوع دو (T2D):** در این نوع دیابت مقاومت پیشرونده بدن به انسولین وجود دارد و مشخص شده است که عوامل ژنتیکی، چاقی و کم تحرکی، نقش مهمی در ابتلای فرد دارند. در T2D که بیش از ۹۰٪ از بیماران دیابتی را شامل می شود، فرد برای زنده ماندن نیاز به درمان پیوسته ی تزریق انسولین ندارد.

◀ **دیابت نوع سوم:** این دیابت تک ژنی است. نوع تک ژنی دیابت، توسط یک جهش ژنتیکی خاص ایجاد می شود و با کاستی ترشح انسولین مشخص می شود. هرچند گمان می رود که تنها ۲ تا ۵ درصد همه ی گونه های دیابت ناشی از این جهش ها است، تشخیص دقیق، اهمیت زیادی در درمان، پیش آگهی و تعیین ریسک برگشت در افراد خانواده دارد و از راه مشاوره ژنتیک و تشخیص پیش از لانه گزینی، می تواند به پیشگیری از ابتلای فرزندان بیمار در خانواده های مبتلا بیانجامد. شایع ترین نوع دیابت تک ژنی بیشتر با بروز افزایش قند در سنین پایین (زیر ۲۵ سال) شناخته می شود که دیابت بارز شده در بلوغ جوانان (Maturity onset diabetes of the young: MODY) نامیده می شود.

◀ **MODY:** این فرم از دیابت که در سنین پیش از ۲۵ سالگی بروز پیدا می کند، دارای الگوی وراثتی غالب اتوزومی است. هرچند که این نوع دیابت را در تعریف کلی دیابت غیروابسته به انسولین می نامند، ولی بیشتر مبتلایان به این نوع

| وضعیت | گلوکز ناشتا (mg/dl) | گلوکز ۲ ساعته (mg/dl) |
|--------------------|---------------------|-----------------------|
| نرمال | <110 | <140 |
| اختلال گلوکز ناشتا | 110-126 | <140 |
| عدم تحمل گلوکز | <126 | ≥140 |
| دیابت ملیتوس | ≥126 | ≥200 |

جدول ۱



دیابت با گذشت چند سال پس از بروز دیابت نیاز به تزریق انسولین دارند. بر اساس نوع ژن جهش یافته، تاکنون حداقل ۱۳ زیرگروه مختلف برای MODY شناسایی شده است که در جدول ۲ معرفی شده اند.

چنانچه در بیماری نشانه های بالادیده شد، باید گمان برد که نوع دیابت آن از نوع MODY بوده، و برای شناخت دقیق نوع دیابت، آزمایشهای تکمیلی از وی گرفته شود. با انجام آزمایش ژنتیک و تشخیص دقیق جهش عامل بیماری، به دلیل تک ژنی بودن این نوع دیابت، نوان انجام تشخیص های پیش از لانه گزینی

اهمیت تشخیص بیماران مبتلا به MODY

به دلیل بروز دیابت در سنین پایین و کمتر از ۲۵ سالگی، بیشتر این بیماران را با نام T1D معرفی می کنند. این امر نه تنها ممکن است منجر به پیشاورد درمان های نامناسب (تزریق نابه جای انسولین) برای این بیماران شود، همچنین، خطر ابتلای دیگر افراد خانواده را نادیده بگیرد. T1D، یک بیماری تک گیر بوده و معمولا ارثی نیست. بنابراین در خانواده ی فرد مبتلا معمولا هیچ فرد بیمار دیگری مشاهده نمی شود و احتمال اینکه فرزندان وی به T1D مبتلا شوند

برای جلوگیری از تولد نوزاد دچار به دیابت وجود دارد. چندین مارکر بیوشیمیایی مهم که در تمایز گونه های مختلف دیابت نقش دارند، تاکنون گزارش شده است که شامل: اتوآنتی بادی های پانکراس از جمله Anti-GAD65، آنتی انسولین (II) و آنتی بادی های جزایر لانگرهانس و همچنین C-peptide است. اتوآنتی بادی ها در T1D که نوعی دیابت خود ایمنی است، افزایش می یابد در حالی که در T2D و MODY مقدار آن منفی است. در بیشتر از ۹۵٪ بیماران مبتلا به T1D، این آنتی بادی ها مثبت است،

بسیار کم است. در حالیکه بیماران مبتلا به MODY دارای یک احتمال ۵۰ درصدی برای داشتن فرزند مبتلا به دیابت هستند و علت آن الگوی وراثتی آن است که به صورت غالب اتوزومی به ارث می رسد. بنابراین تشخیص دقیق نوع دیابت در افراد دیابتی بسیار مهم است. بیماران مبتلا به دیابت MODY دارای چند ویژگی کاملا متمایز هستند:

- سن بروز کمتر از ۲۵ سال است.
- وجود سابقه ی قوی برای دیابت در خانواده (حداقل در سه نسل) و تمامی افراد مبتلا سن بروز کمتر از ۲۵ سال داشته اند.
- الگوی توارث آن به گونه ی غالب اتوزومی است.
- بیمار در آغاز بیماری دچار کتواسیدوز دیابتی نمی شود.
- دیابت در آغاز غیر وابسته به انسولین است و یانیز به انسولین بسیار کم است.

| زیر گروه | موقعیت کروموزومی | ژن | عملکرد | فراوانی |
|----------|------------------|----------|----------------------|------------|
| MODY1 | 20q13 | HNF4A | فاکتور رونویسی | کمتر از ۵٪ |
| MODY2 | 7p13 | GCK | آنزیم گلوکوکیناز | ۲۰-۳۰٪ |
| MODY3 | 12q24 | HNF1A | فاکتور رونویسی | ۵۰-۷۰٪ |
| MODY4 | 13q12 | IPF1 | فاکتور رونویسی | کمتر از ۵٪ |
| MODY5 | 17q12 | HNF1 | فاکتور رونویسی | کمتر از ۲٪ |
| MODY6 | 2q31 | Neuro-D1 | فاکتور تمایز دهنده | کمتر از ۱٪ |
| MODY7 | 2p25 | KLF11 | فاکتور رونویسی | بسیار نادر |
| MODY8 | 9q34 | CEL | آنزیم هیدرولیز کننده | بسیار نادر |
| MODY9 | 7q32 | Pax4 | فاکتور رونویسی | بسیار نادر |
| MODY10 | 11p15 | INS | پروتئین انسولین | بسیار نادر |
| MODY11 | 8p23 | BLK | تایروزین کیناز | بسیار نادر |
| MODY12 | 11p15 | ABCC8 | زیرواحد پمپ پتاسیم | بسیار نادر |
| MODY13 | 11p15 | KCNJ11 | زیرواحد پمپ پتاسیم | بسیار نادر |

| T2D | T1D | MODY | علامت بالینی |
|-------------|----------------------|--------------|---------------------------|
| بیشتر از ۳۰ | ۵-۳۰ | کمتر از ۲۵ | سن بروز (سال) |
| ۸۰ | ۲-۵ | ۶۰-۹۵ | سابقه‌ی خانوادگی (%) |
| پلی ژنیک | پلی ژنیک | اتوزومی غالب | نحوه‌ی تواریت |
| شایع | نادر | نادر | مقاومت به انسولین |
| نادر | شایع | نادر | کتواسیدوز دیابتی |
| ۵-۱۰ | ۸۸-۹۶ | <۱ | آنتی بادی‌های پانکراس (%) |
| بالا | غیر قابل اندازه گیری | نرمال | سطح C-peptide |

در حالی که در دو گروه دیگر دیابت قطعاً منفی است. C-peptide، که پپتید اتصال دهنده‌ی دو زنجیر B و A انسولین در پری انسولین است نیز یک معیار مهم در تشخیص و تمایز تیپ‌های مختلف دیابت است. این مارکر بیوشیمیایی در T1D غیر قابل تشخیص، در دیابت MODY قابل تشخیص و در T2D دارای سطح افزایش یافته‌ای است. در صورتی که با استفاده از این مارکرهای بیوشیمیایی وجود دیابت MODY در بیماری تایید شد، جهت تعیین تیپ دقیق MODY می‌توان از آزمایش‌های ژنتیکی مناسب بهره گرفت. در جدول ۳ علائم بالینی ۳ تیپ اصلی دیابت باهم مقایسه شده اند.

جدول ۳

Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-8.

3-Gardner D, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5(13):101-8.

منابع:

1-Siddiqui K, Musambil M, Nazir

N. Maturity onset diabetes of the young (MODY) History, first case reports and

recent advances. *Gene*. 2015;555(1):66-71.

2-Shields B, Hicks S, Shepherd M, Colclough K, Hattersley AT,

(خیریه) مرکز حمایت از معلولین

ضایعات نخاعی ایران

شماره حساب های مرکز حمایتی:
 بانک تجارت شعبه فلکه اول صادقیه: ۹۸۸۴۳۴۱۸
 شماره کارت بانکهای مرکز حمایتی
 بانک صادرات: ۶۰۳۷۶۹۱۹۹۰۰۳۶۱۹۶
 بانک تجارت: ۶۲۷۳۵۳۹۹۹۱۶۶۴۸۲۳
 شماره شبا بانک تجارت: IR۹۵۰۱۸۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۹۹۸۴۳۴۱۸

www.irannokhaa.ir
 info@irannokhaa.ir
 zayeate_nokhaaei_iran_ngo
 @protectioncenterofspinalcord

تلفن: ۲۲۷۳۳۷۱۵-۲۲۷۳۳۷۲۹
 فکس: ۲۲۷۳۳۷۱۵