مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۳، صفحات ۲۳۳-۲۲۹ (پاییز ۱۳۷۸)

دیابت تیپ دو جوانان (MODY)؛ معرفی ده مورد*

دکتر پرویز اظهری، دکتر رضا رجبیان
گروه داخلی و بیماری‌های غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

دیابت تیپ دو جوانان یا MODY از انواع نادر دیابت تیپ دو است که از تمام نقاط جهان گزارش شده است. در بین ۵۰۰۰ بیمار دیابتی تحت نظر نویسندگان، فقط ۱۰ مورد (۷ مؤنث و ۳ مذکر) با این نوع دیابت قابل انطباق بودند؛ تشخیص این موارد از روی تعاریف بالینی و آزمایشات مرسوم صورت گرفت. سابقهٔ فامیلی دیابت در تمام ۱۰ مورد مثبت بود. سیر بیماری خفیف و همگی با رژیم غذایی و ورزش به تنهائی و یا همراه با ترکیبات سولفانیل اوره قابل کنترل بودند. در پایان مدت ۳ تا ۱۰ سال پی‌گیری، هیچکدام عارضه مزمن دیابت نداشتند.

واژگان کلیدی: دیابت تیپ دو جوانان، گلوکوکیناز، موتاسیون، NF-1 alpha، ژنتیک

* ارائه شده در پنجمین کنگرهٔ بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز، ۱۸-۱۵ شهریور ۱۳۷۸، تهران.

مقدمه

دیابت تیپ دو یا غیروابسته به انسولین بیماری شایعی است که بیش از ۹۰٪ موارد دیابت را تشکیل می‌دهد؛ این نوع بیماری نزد جوان‌ها به ندرت دیده می‌شود (کمتر از ۵٪ موارد) و به آن دیابت تیپ دو جوانان (Maturity-onset diabetes of the young) یا MODY می‌گویند و در این مورد نکات مبهم بسیار است (۳-۱).

جنبه ارثی و فامیلی در مورد MODY مسلم شده و محور مطالعات ژنتیک قرار گرفته است. انتقال بیماری از طریق اتوزومال غالب صورت می‌گیرد؛ ویژگی‌های MODY عبارتند از شیوع بیماری قبل از ۲۵ سالگی، عدم استعداد به اسیدوستوز، قابلیت کنترل با رژیم غذایی و داروهای خوراکی، به‌طوری که معمولاً زودتر از سه تا ۵ سال نیاز به انسولین پیدا نمی‌شود (۳ و ۴).

تشخیص افتراقی با دیابت تیپ یک است که در ابتدای بیماری مشکل بوده و به بررسی‌های ایمونولوژی احتیاج دارد. پی‌گیری درازمدت بیماران افتراق بیماری را ممکن می‌سازد (۳). در این بررسی مواردی از دیابت که با این تشخیص مطابقت داشته‌اند مورد بحث قرار می‌گیرند.

معرفی بیماران

از بین ۵۰۰۰ پرونده بیماران مبتلا به دیابت در مرکز تحقیقات دیابت خراسان و کلینیک خصوصی، در فاصله زمانی ۱۰ سال (۱۳۶۷ تا ۱۳۷۷)، ۱۰ مورد (۷ مورد مؤنث و ۳ مورد مذکر) بر مبنای تعاریف بالینی و آزمایشگاهی با تشخیص MODY قابل انطباق بوده‌اند. متأسفانه امکان بررسی DNA و مطالعه موتاسیون ژنتیک وجود نداشت. کسانی در مطالعه منظور شده‌اند که برحسب معیارهای استاندارد به دیابت مبتلا بوده، سن آنها کمتر از ۲۵ سال باشد و در بررسی ادرار اسیدوز نداشته باشند. این بیماران حداقل سه سال بعد از شروع بیماری به انسولین نیاز پیدا نکرده‌اند.

جدول ۱) مشخصات ۱۰ بیمار MODY در مشهد

نام	سن	سن تشخیص (سال)	وزن فعلی (Kg)	وزن هنگام تشخیص (Kg)	پی‌گیری (سال)	فامیلی مبتلا
ع م	۲۷	۱۷	۸۲	۶۵	۱۰	مادر، دو برادر، دائی
ا ن	۲۹	۲۱	۷۶	۷۵	۸	مادر، خواهر
ف پ	۳۳	۲۵	۶۱	۶۱	۸	خاله
ع ث	۲۴	۲۱	۹۷	۹۳	۳	پدر
و د	۱۶	۱۲	۴۳	۴۳	۴	مادر، دو برادر، خواهر
ح ا	۱۷	۱۳	۵۱	۴۸	۴	مادر، دائی
ف م	۲۰	۱۵	۶۸	۶۴	۴	پدر، مادر، خواهر
م ا	۲۰	۱۷	۶۷	۶۴	۳	مادربزرگ پدری
ف ر	۲۴	۲۱	۶۵	۶۴	۳	مادر
ز ع	۲۷	۲۴	۸۲	۸۲	۳	مادر، دو خاله، دائی

علت مراجعه بیماران در ۹ مورد علایم بالینی و در یک مورد دیابت حاملگی بوده است. کنترل بیماران در ابتدا رژیم غذایی و ورزش بود که بعداً در تمام موارد از ترکیبات سولفونیل اوره استفاده شد. بیمار مبتلا به دیابت حاملگی در زمان حاملگی با انسولین و بعد از زایمان فقط با رعایت رژیم غذایی کنترل شد. در پایان مدت پی‌گیری در تمام موارد قند خون ناشتا کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و هیچکدام عوارض دیررس دیابت را نداشتند. تمام بیماران در مدت پی‌گیری نقصان وزن نداشتند. متأسفانه امکان بررسی DNA و مطالعهٔ موتاسیون ژنتیکی در این مطالعه وجود نداشت؛ اما سابقهٔ ابتلاء فامیلی به دیابت در تمام بیماران وجود داشت. مشخصات بیماران مورد مطالعه و سابقهٔ فامیلی ابتلا به دیابت در جدول (۱) ثبت گردیده است.

بحث

دیابت تیپ دو جوانان (MODY) از انواع نادر دیابت تیپ دو است که معمولاً در دهه دوم و سوم زندگی بروز می‌کند؛ این موارد با رژیم غذایی و داروهای خوراکی قابل کنترل هستند و انتقال بیماری به‌صورت اتوزوم غالب صورت می‌گیرد (۲، ۳ و ۵). در سال ۱۹۶۰ دو نفر بنام فاژانز (Fajans) و کون (Conn) مواردی از دیابت غیروابسته به انسولین را نزد اطفال و نوجوانان گزارش دادند و آن را Maturity - onset diabetes of young people نامیدند و بر اهمیت زمینه فامیلی تأکید کردند (۳). چهارده سال بعد تاترسال (Tattersall) توارث نوع اتوزومال را مشخص کرد؛ اخیراً MODY را جزو یک گروه ویژه، تحت عنوان اختلالات ژنتیک سلول‌های بتا تقسیم‌بندی کرده‌اند (۶). این بیماری از تمام نقاط دنیا از جمله انگلستان و کشورهای دیگر اروپایی، آمریکای شمالی و جنوبی، آفریقای جنوبی، هندوستان، ژاپن و استرالیا گزارش داده شده است؛ شیوع واقعی آن مشخص نیست و به نظر می‌رسد در نژادهای مختلف تفاوت داشته باشد، شیوع بیماری را در آلمان ۰/۱۵٪ تخمین زده‌اند، در هندوستان ۴/۸٪، نزد هندی‌های مهاجر به آفریقای جنوبی ۱۰٪ و نزد سیاه‌پوستان دیابتی جنوب آمریکا ۱۰٪ برآورد شده است؛ احتمالاً شیوع واقعی بیشتر از این ارقام است و به شرح حال و بیماریابی دقیق در خانواده مبتلایان به دیابت نیاز دارد (۳). از نظر بالینی، وجود MODY را در بین کسانی که در دو یا سه نسل آنها دیابت تیپ دو وجود داشته است، باید جستجو کرد. خیلی از این موارد، بدون علامت بوده و با افزایش سن قبل از سن ۲۵ سالگی با شروع علائم دیابت تشخیص داده خواهند شد. در کودکان وجود هیپرگلیسمی خفیف اتفاقی در جریان بیماری‌های دیگر باید ما را به احتمال وجود MODY راهنمایی کند (۷). از نظر وزن، بیماران مبتلا، ممکن است چاق یا طبیعی باشند. غلظت قند خون، از تست تحمل قند مختلف تا هیپرگلیسمی واضح، متفاوت است (۷). سیر بیماری حتی در افراد یک شجره، متفاوت است. بعضی سیر سریع و عوارض پیش‌رس و بعضی دیگر سیر کُند و عوارض دیررس دارند (۳، ۷).

از نظر علت، دیابت غیروابسته به انسولین یک بیماری پلی‌ژنیک است که ژن‌های مؤثر در ترشح و تأثیر انسولین در ایجاد آن دخالت دارند ـ مشخص نیست کدام نقش اول را دارد ـ اکثراً معتقدند که اختلال در تأثیر انسولین (مقاومت به انسولین) تقدم دارد (۴). در مورد MODY مطلب فرق دارد و اختلال ترشحی سلول‌های بتا نقش اول را دارد، به‌طوری که عوامل محیطی به زمینه مساعد ژنتیک اضافه شده و بیماری عارض می‌شود (۲، ۴). موتاسیون‌های ژنی که در قرون متمادی رخ داده، پایه اصلی اختلال ترشح سلول‌های بتا را سبب می‌شود ـ درنتیجه پاسخ سلولهای بتا به محرک‌های طبیعی منجمله گلوکز کاهش یافته و موجب بیماری می‌شود ـ گلوکز محرک اصلی ترشح انسولین است ولی عوامل دیگر مثل هورمون‌های روده، سیستم

اعصاب خودکار و اخیراً سیستم لپتین را در ترشح انسولین دخیل دانسته‌اند (۴، ۸).

پاسخ سلول‌های بتا به محرک اصلی خود یعنی گلوکز، از طریق فعل و انفعالات شیمیائی صورت می‌گیرد به‌طوری که در اولین مرحله، یک پروتئین حمل کننده گلوکز به نام Glucose Transporter 2 یا (GLUT 2)، گلوکز را به داخل سلول‌های بتا می‌برد؛ GLUT 2 در سلول‌های کبد نیز وجود دارد و همین کار را انجام می‌دهد. پس از ورود گلوکز به سلول‌های بتا، گلوکوکیناز اولین آنزیمی است که از وجود آن خبردار شده و موجب فسفوریلاسیون گلوکز می‌شود، مراحل بعدی متابولیسم گلوکز ادامه یافته و انرژی لازم برای سنتز و ترشح انسولین حاصل می‌شود. گلوکوکیناز را یک آنزیم حساس به گلوکز یا Glucose Sensor می‌دانند که فعالیت آن با غلظت گلوکز خون رابطه مستقیم دارد (۹).

پدیده ترشح انسولین پیچیده‌تر بوده و عوامل داخل سلولی بیشتری در آن دخالت دارند. از جمله عوامل مؤثر Hpatocyte Nuclear Factor - 4 alpha (HNF-4 alpha), HNF-1 alpha و Insulin promoter factor - 1 (IPF-1) می‌باشند؛ دو نوع اول عمدتاً در سلول‌های کبدی موجود است ولی در سلول‌های بتای پانکراس هم موجود بوده و نقش عمده‌ای در ترشح انسولین دارند (۱۰). فعالیت این ترکیبات در آزمایشگاه قابل بررسی است. بدیهی است این عوامل از جنس پروتئین بوده و با کد ژنتیکی خاص خود سنتز می‌شوند. یک موتاسیون ژنتیک می‌تواند موجب حذف نسبی یا مطلق فعالیت هر کدام از این ترکیبات شود. به‌طور کلی این نوع موتاسیون را علت دیابت نوع MODY می‌دانند؛ نوع موتاسیون برحسب مناطق جغرافیائی و نژادهای مختلف متفاوت است و بر این پایه تاکنون ۴ نوع بیماری MODY معرفی کرده‌اند (۷). در MODY 1، موتاسیون ژن HNF-4 alpha که بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۲۰ قرار دارد گزارش داده شده است (۲، ۷). ابتدا آن را در یک خانواده مبتلا در آمریکای شمالی بررسی کرده‌اند. این نوع دیابت دارای سیر سریع بوده و عوارض عروق موئین و عروق بزرگ در آن شایع است. MODY-2 در اثر موتاسیون ژن گلوکوکیناز عارض می‌شود که روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۷ قرار دارد؛ تاکنون بیش از ۳۰ نوع موتاسیون از این نوع گزارش شده است. به‌طوری که ذکر شد گلوکوکیناز در سلول‌های کبدی هم فعالیت متابولیکی دارد ولی فعالیت آن در کبد بیش از آن که به گلوکز بستگی داشته باشد به انسولین وابسته است (۶، ۱۰).

MODY 2 را در سال ۱۹۹۲ نزد ۳۲ خانواده فرانسوی گزارش کرده‌اند (۱۰). این نوع MODY سیر خفیف داشته و تا مدت‌ها هیپرگلیسمی ناشتای بیماران جزئی و ناشناخته باقی می‌ماند؛ بعضی نیز در زمان حاملگی تظاهر می‌کند (۷). نوع MODY-3 شایع‌ترین بوده و در انگلستان بیشتر گزارش داده شده است؛ بیماری بر اثر موتاسیون ژن HNF-1alpha پیدا می‌شود ـ این ژن روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۲ واقع است، تست تحمل گلوکز در این بیماران در سال‌های اول زندگی طبیعی است ولی تدریجاً در دهه دوم و سوم و خصوصاً در زمان بلوغ هیپرگلیسمی ناشتا آشکار می‌شود و با افزایش سن سیر سریع پیدا کرده و به درمان دقیق‌تر نیاز پیدا می‌کند. عوارض عروق موئین خصوصاً رتینوپاتی شایع بوده و باید برای پیشگیری دیابت، بیمارن با دقت کنترل شوند (۷، ۱۳) نوع MODY-4 فقط در یک فامیل گزارش داده شده است و بر اثر موتاسیون ژن IPF-1 عارض می‌شود. این نوع بیماری دارای سیر بالینی خفیف بوده و با رژیم غذایی تنها یا توأم با داروهای خوراکی قابل کنترل است (۷، ۱۰، ۱۳).

به‌طور کلی، در بین انواع MODY، نوع یک و سه، دارای سیر سریع و عوارض زودرس‌تر و انواع ۲ و ۴ دارای سیر خفیف و عوارض دیررس‌تر می‌باشند (۷).

بیماران مورد بحث همه سیر خفیف داشته و عوارض دیررس دیابت را در پایان دوره پی‌گیری نداشتند. با توجه به شیوع انواع خفیف، نادربودن نوع ۴ و شیوع بیشترین نوع ۲، بیماران ما با نوع دو MODY قابل انطباق هستند.

کنترل مبتلایان به MODY مشابه سایر موارد دیابت تیپ دو است و همان اهداف درمانی، یعنی نگهداری قند خون در حدود طبیعی و پیشگیری از عوارض دیررس است. البته این بیماران نیز ممکن است عوارض عروق بزرگ و کوچک دیابت را در سیر بیماری داشته باشند. اصول درمان نیز شامل رعایت رژیم غذایی، ورزش و در موارد لازم استفاده از داروهای خوراکی و گاهی انسولین است. عوارض دیررس در افراد و نژادهای مختلف فرق می‌کند ولی شدت هیپرگلیسمی و مدت ابتلاء به بیماری از عوارض عمده ایجاد عوارض مزمن هر نوع دیابت می‌باشد (۳).

منابع

۱) اظهری پ، مسنن مظفری ه، رجبیان ر. بررسی سوابق فامیلی در بیماران مرکز دیابت خراسان، مجله دانشکده پزشکی مشهد، سال ۳۸، شماره ۵۰، صفحات ۴۰ تا ۴۳، ۱۳۷۴.

2) Foster WF. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS (editor in cheif). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. NewYork: McGraw - Hill; 1998, PP 2060-80.

3) Bath JA, Werter GA. Unusual diabetes and diabetes in the context of other disorders in Childhood and adolescent diabetes. London: Chapman & Hall; London: 1994, PP. 397-400.

4) Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus.In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia; Saunders; 1998, P. 973-1040.

5) Cameron FJ, Batch JA. Maturity-onset diabetes of the young. Three case reports and new perspectives. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10: 63-8.

6) The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 1999; 22 Suppl 1: S 5-519.

7) Matyka KA, Beards F, Appleton M. Genetic testing for maturity-onset diabetes of the young in childhood hyperglycemia. Arch Dis Child 1998; 78: 552-4.

8) Ookuma M, Ookuma K, York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. Diabetes 1998; 47: 219-23.

9) Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. Lancet 1992; 339: 1307-10.

10) Gillausseau PJ, Tielmons D, Virally MM, et al. Diabetes from phenotype to genotype. Diabete Metab 1997; Suppl 2: 14-21.

11) Matschinsky FM. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. Diabetes 1996; 45: 223-40.

12) Matshinski FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic beta cell glucokinase. Closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. Diabetes 1998; 47: 307-14.

13) Miyazaki K, Yang Q, Yamamoto K, et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor alpha is dominant negative. Diabetes 1998; 47: 1231-35.