



Diabetes Monogenik pada Anak

Leonirma Tenggara

Dokter Internship RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo
Gorontalo, Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Sebagian besar diabetes monogenik pada awalnya salah terdiagnosis sebagai diabetes melitus (DM) tipe 1 atau tipe 2. Hal ini akan menyebabkan kurang sesuainya penatalaksanaan dan edukasi. Prevalensi anak dengan diabetes monogenik adalah 1 – 4% dari seluruh kasus diabetes pediatri. Konfirmasi diagnosis dilakukan dengan uji genetik molekuler. Penegakan diagnosis diabetes monogenik tidak hanya meningkatkan kualitas hidup pasien, tetapi juga dapat mengoreksi diagnosis dan terapi anggota keluarga lain yang juga menderita diabetes serta memungkinkan konseling genetik.

Kata kunci: Anak, diabetes monogenik, konseling genetik, uji genetik molekuler

ABSTRACT

The majority of monogenic diabetes is initially misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus (DM) that will lead to inappropriate treatment and education. The prevalence of monogenic diabetes is 1 – 4% of pediatric diabetes cases. Diagnosis is confirmed by molecular genetic test. Diagnosis of monogenic diabetes will not only improve the patient's quality of life, but also often correcting the diagnosis and treatment for other diabetic family members as well as allowing appropriate genetic counseling. **Leonirma Tenggara. Monogenic Diabetes in Children**

Keywords: Children, genetic counseling, molecular genetic test, monogenic diabetes

PENDAHULUAN

Tipe tersering diabetes, yakni tipe 1 dan tipe 2, merupakan tipe diabetes poligenik, yang berarti risiko penyakit ini berhubungan dengan banyak gen. Pada kasus jarang, diabetes dapat terjadi karena mutasi hanya dari satu jenis gen. Hal ini disebut diabetes monogenik.¹

Diabetes monogenik dapat diwariskan secara dominan ataupun resesif, atau muncul spontan akibat mutasi *de novo*. Pada anak-anak, mutasi biasanya terjadi pada gen yang meregulasi fungsi sel beta pankreas; pada kasus jarang, mutasi juga dapat menyebabkan resistensi insulin berat. Hingga saat ini, sudah ditemukan 40 jenis sub tipe diabetes monogenik, masing-masing memiliki fenotipe tersendiri dengan pola pewarisan spesifik. Prevalensi diabetes monogenik anak adalah 1 – 4% dari seluruh kasus diabetes pediatri.^{2,3}

DIAGNOSIS DM TIPE 1 PADA ANAK DIDUGA TIDAK TEPAT

Anak-anak dengan diagnosis awal DM tipe 1 dapat dipertimbangkan mengidap diabetes

monogenik apabila terdapat berbagai karakteristik sebagai berikut:²

- Terdiagnosis mengidap diabetes sebelum usia 6 bulan; DM tipe 1 sangat jarang ditemukan pada rentang usia ini.
- Riwayat diabetes pada keluarga, yaitu salah satu orangtua mengidap diabetes dan anggota keluarga lain (dari pihak orangtua penderita diabetes tersebut) juga mengidap diabetes
- Tidak ditemukan autoantibodi sel islet pankreas, terutama jika pengukuran kadar autoantibodi dilakukan saat diagnosis ditegakkan
- Setelah melewati fase remisi parsial yang panjang (5 tahun setelah diagnosis DM tipe 1 ditegakkan), ditemukan fungsi sel β pankreas tetap seperti semula, kebutuhan insulin masih rendah, dan terdeteksinya *C-peptide* (dalam darah atau urin).

DIAGNOSIS DM TIPE 2 PADA ANAK DIDUGA TIDAK TEPAT

Pada pasien usia muda, DM tipe 2 umumnya mulai terdeteksi saat pubertas dan mayoritas menderita obesitas. Kriteria untuk

mempertimbangkan diabetes monogenik pada penderita DM tipe 2 meliputi:²

- Tidak mengidap obesitas berat
- Tidak ditemukan akantosis nigrikans atau tanda sindrom metabolik lain
- Latar belakang ras yang jarang mengidap DM tipe 2, misalnya Kaukasia Eropa
- Riwayat keluarga menderita diabetes tanpa obesitas

MENEGAKKAN DIAGNOSIS DIABETES MONOGENIK

Berbeda dari DM tipe 1 dan 2 yang tidak memiliki uji diagnostik khusus, uji genetik molekuler merupakan pemeriksaan yang sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis diabetes monogenik. Pengujian dilakukan dengan pemeriksaan DNA. *Informed consent* yang tepat harus diberikan kepada pasien dan keluarganya. Pemeriksaan *C-peptide* dan pengukuran autoantibodi pada pasien dan keluarga sebaiknya dilakukan sebelum uji genetik untuk menunjang diagnosis. Pada kondisi tertentu, uji genetik dapat dilakukan secara gratis apabila diperlukan untuk suatu penelitian (dapat membuka situs seperti



berikut: www.diabetesgenes.org, <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu>, <http://www.pediatrics.umed.pl/team/en/contact>, www.mody.no, dan <http://www.euro-wabb.org/en/european-genetic-diagnostic-laboratories>.²⁻⁴

TIPE-TIPE SPESIFIK DIABETES MONOGENIK

Berdasarkan etiologi, diabetes monogenik dapat diklasifikasikan menjadi dua, yakni akibat defek genetik pada sekresi insulin dan defek genetik pada fungsi insulin. Sebagian besar kasus diabetes monogenik pada anak disebabkan mutasi gen yang menyebabkan disfungsi atau hilangnya sel β pankreas. Secara klinis, berbagai tipe spesifik diabetes monogenik, antara lain:²⁻⁵

- Diabetes sebelum usia 6 bulan (*neonatal diabetes mellitus*)
- Diabetes atau hiperglikemia ringan yang diturunkan secara autosomal dominan familial
- Diabetes terkait dengan kelainan di luar pankreas
- Sindrom resistensi insulin monogenik

NEONATAL DIABETES MELITUS (NDM)

NDM merupakan diabetes tergantung insulin yang biasanya terdiagnosis dalam tiga bulan pertama kehidupan. Banyak bayi cukup bulan NDM berukuran kecil saat dilahirkan disebabkan defisiensi sekresi insulin prenatal yang berfungsi merangsang pertumbuhan janin. Hampir setengah pasien NDM membutuhkan terapi seumur hidup, sehingga dinamakan *permanent neonatal diabetes mellitus* (PNDM). Sisanya akan mengalami remisi dalam beberapa minggu atau bulan dan disebut *transient neonatal diabetes mellitus* (TNDM) meskipun 50% kasus akan relaps.^{1,2,5,6}

Adapun karakteristik pasien dengan diabetes neonatal dapat dilihat pada **Tabel 1**.⁴

Transient Neonatal Diabetes Mellitus (TNDM)

Dua per tiga kasus TNDM disebabkan abnormalitas kromosom 6q24, mutasi terjadi pada gen yang mengkode 2 subunit dari *channel K_{ATP}* pada membran sel β (KCNJ11 atau ABCC8). Pada sebagian kecil kasus TNDM, mutasi terjadi pada gen lain, seperti HNF-1B, INS (gen preproinsulin), dan sebagainya. Pasien TNDM lahir dengan retardasi pertumbuhan intrauterin berat disertai hiperglikemia berat non-ketotik yang biasa muncul pada minggu pertama kehidupan. Walaupun demikian,

dosis insulin dapat diturunkan dengan cepat, sehingga sebagian besar pasien tidak lagi membutuhkan terapi pada usia rata-rata 12 minggu.^{1,2,5}

Pada sepertiga kasus kelainan kromosom 6q24 ditemukan makroglosia dan kadang hernia umbilikalis. Selama fase remisi, hiperglikemia transien dapat muncul. Sebanyak 50 – 60% kasus relaps yang biasanya sekitar pubertas, pernah dilaporkan pada usia 4 tahun. Relaps menyerupai DM tipe 2 dan ditandai dengan hilangnya sekresi insulin fase pertama. Terapi insulin tidak selalu perlu karena biasanya *sulfonylurea* oral juga memberikan respons. Jika perlu, dosis insulin biasanya lebih rendah dibandingkan pada pasien DM tipe 1.^{1,2,6}

Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM)

Pada PNDM, 30% kasus masih belum diketahui jenis gen abnormalnya. Kelainan ini umumnya

disebabkan mutasi pada *channel K_{ATP}* atau gen INS. Jika orangtuanya juga mengidap diabetes, etiologi yang paling umum adalah sindrom Wolcott-Rollison atau mutasi homozigot di gen GCK. Pasien PNDM membutuhkan terapi insulin berkelanjutan sejak didiagnosis.^{2,4}

HIPERGLIKEMIA RINGAN ATAU DIABETES FAMILIAL

Diabetes familial juga disebut MODY (*maturity onset diabetes of the young*). Masing-masing tipe MODY memiliki *onset*, pola hiperglikemia, dan respons pada terapi yang berbeda-beda. Tiga gen utama penyebab sebagian besar kasus MODY, yakni GCK, HNF-1 α , dan HNF-4 α .^{1,2,4}

Hiperglikemia Puasa Ringan Karena Mutasi Gen Glukokinase (GCK-MODY, MODY2)

Pada anak dan remaja, kadar gula darah puasa 5,5 – 8,5 mmol/L menimbulkan kecurigaan mengidap DM tipe 1 atau 2. Salah satu

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan diabetes neonatal.⁴

Gen Pewarisan Kelainan	PNDM/TNDM	Persentase Angka Kejadian	Median Berat Badan Lahir	Median Rentang Usia Saat Terdiagnosis (minggu)	Tampilan Pankreas	Kelainan Lain
ZAC/HYAMI Defek pencetakan kromosom 6q24	TNDM	Jarang	2100 gr (-2,7)	0,5 (0-4)	Normal	Makroglosia (23%)
Kir6.2 (KCNJ11)	PNDM TNDM (10%)	Jarang	2580 gr (-1,73)	6 (0-260)	Normal	Gangguan pertumbuhan (20%) Epilepsi(6%) DKA (30%)
SUR1 (ABCC8)	PNDM TNDM (78%)	Jarang	2600 gr (-1,7)	6 (0-17)	Normal	Gangguan pertumbuhan
ETF2AK3 Sindrom Wokott-RoDisoQ Resesif	PNDM	90%	3000 gr (-1,0)	13 (6-65)	Disfungsi eksokrin (25%)	Displasia epifisis (90%) Osteopenia (50%) Gagal hati akut (75%) Gangguan pertumbuhan (80%) Hipotiroidisme (25%)
FOXP3 Sindrom IP EX X linked	PNDM	Jarang	2860 gr (-1,2)	6 (0-30)	Normal	Hanya pada laki-laki Diare kronik dengan atrofi vilus (95%) Autoantibodi pankreas dan tiroid (75%) Tiroiditis (20%) Eksim (50%) Anemia (30%) Biasanya meninggal di usia muda
INS	PNDM	Jarang	2600 gr (-1,7)	9 (0-26)	Normal	Tidak ada
GCK (Glukokinase) Resesif	PNDM	85%	2050 gr (-2,6)		Normal	Orang tua memiliki riwayat hiperglikemia puasa dan heterozigot
IPF1 Resesif	PNDM	50%	2140 gr (-2,97)		Tidak ada	Orang tua kemungkinan memiliki Diabetes di usia muda dan heterozigot
HNF-1p Dominan (60%) Spontan	TNDM	Jarang	1900 gr (-3,0)		Atrofi	Kelainan perkembangan ginjal
PTF1A Resesif	PNDM	100%	1390 gr (-3,8)		Tidak ada	Disfungsi neurologis berat dan hipoplasia serebelum



pertimbangan pada hiperglikemia puasa ringan persisten tersebut adalah mutasi heterozigot gen glukokinase.

GCK-MODY merupakan tipe tersering diabetes monogenik pada anak. Tidak seperti diabetes monogenik lainnya, pasien GCK-MODY meregulasi sekresi insulin dengan adekuat. Hasilnya, tampak hiperglikemia non-progresif sejak lahir.

Kriteria diagnosis mutasi glukokinase antara lain:^{1,2,4,6}

- Hiperglikemia puasa yang persisten dan stabil dalam periode beberapa bulan atau tahun
- HbA1c hanya sedikit di bawah atau sedikit di atas nilai batas atas normal (5,5 – 5,7%)
- Pada tes toleransi glukosa oral (TTGO), hanya sedikit naik (biasanya <3,5 mmol/L atau <60 mg/dL). Kenaikan dihitung dari selisih kadar gula darah setelah 2 jam dengan kadar gula darah puasa. Karena besarnya variasi TTGO, nilai ini tidak dijadikan kriteria absolut.
- Orangtua dapat mengidap “DM tipe 2” atau tidak mengidap diabetes sama sekali. Pada pemeriksaan salah satu orangtua dapat ditemukan hiperglikemia puasa ringan sekitar 5,5 – 8,5 mmol/L, karena kelainan ini diwariskan secara autosomal dominan. Memeriksa kadar gula darah puasa orang tua pasien penting saat mempertimbangkan diagnosis mutasi glukokinase pada anak.

Karena gula darah tidak meningkat agresif, diabetes monogenik tipe ini jarang menimbulkan komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular dan hampir selalu tidak membutuhkan terapi apapun. Namun, mutasi pada gen GCK tidak menghilangkan kemungkinan munculnya DM tipe 2 di kemudian hari.^{2,4}

Diabetes Familial Akibat HNF-1 α -MODY (MODY3) dan HNF-4 α -MODY (MODY1)

HNF-1 α -MODY adalah bentuk diabetes monogenik tersering pada diabetes familial simptomatik, mutasi HNF-1 α heterozigot 10 kali lebih sering daripada mutasi HNF-4 α heterozigot. HNF-1 α -MODY adalah diagnosis yang pertama dipertimbangkan pada keluarga dengan diabetes simptomatik autosomal dominan.

Karakteristik pasien dengan mutasi gen HNF-1 α antara lain:^{1,2,4,6}

- a. Penderita diabetes di usia muda yang tidak menunjukkan tanda-tanda ketergantungan insulin, yakni: tidak muncul ketoasidosis saat insulin tidak ada, gula darah terkontrol baik dengan insulin dosis rendah, atau *C-peptide* terdeteksi saat gula darah >8 mmol/L di luar fase *honeymoon* yang normal (3 tahun).
- b. Riwayat keluarga menderita diabetes. Pasien mungkin diterapi dengan insulin dan dianggap menderita DM tipe 1. MODY biasanya baru terdiagnosis di pertengahan usia 20 – 40 tahun.
- c. TTGO tahap awal cenderung menunjukkan peningkatan glukosa yang tinggi, biasanya >5 mmol/L. Beberapa pasien dapat memiliki kadar gula darah puasa normal tetapi tetap meningkat ke kadar diabetes dalam 2 jam.
- d. Glukosuria pada kadar gula darah normal sering ditemukan pada pasien dengan ambang ginjal rendah.
- e. Sensitivitas terhadap *sulfonylurea* yang dibuktikan dengan munculnya hipoglikemia pada pasien dengan kontrol gula darah buruk sebelum mengonsumsi *sulfonylurea*.

Pada kedua tipe tersebut, intoleransi glukosa menjadi jelas terlihat saat remaja dan dewasa muda. Pada tahap awal penyakit, gula darah puasa mungkin normal tetapi biasanya kenaikan tinggi gula darah (>80 mg/dL atau 5 mmol/L) sesudah makan atau pada 2 jam selama TTGO. Seiring waktu, hiperglikemia puasa dan gejala osmotik (poliuria dan polidipsi) dapat muncul tanpa ketosis karena sekresi insulin residual masih menetap selama bertahun-tahun. Komplikasi kronis diabetes sering terjadi dan tingkat keparahannya bergantung pada kontrol metabolik. Frekuensi komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) hampir sama dengan pasien DM tipe 1 dan 2. Mutasi HNF-1 α juga berhubungan dengan tingginya frekuensi penyakit kardiovaskular.^{2,4,6} Beberapa karakteristik yang dapat membedakan mutasi HNF-4 α dan HNF-1 α antara lain:²

- Pasien dengan mutasi HNF-1 α biasanya memiliki ambang reabsorpsi gula di ginjal rendah, karena terganggunya transpor glukosa di tubular renal dan bisa ditemukan glukosuria *postprandial* sebelum hiperglikemia signifikan.

- *Carrier* dengan mutasi R76W pada HNF-4 α memiliki gejala sindrom Fanconi atipikal, termasuk hiperkalsiuria dan nefrokalsinosis.
- Sekitar 50% *carrier* mutasi HNF-4 α berukuran besar saat lahir (makrosomia) dan 15% di antaranya mengalami hiperinsulinemik hipoglikemia neonatal yang responsif terhadap *diazoxide*. Hiperinsulinisme mengalami remisi saat bayi, dan pasien mulai mengidap diabetes saat remaja.

Pengidap kedua tipe MODY ini awalnya bisa diterapi dengan diet walaupun akan didapatkan hiperglikemia *postprandial* sesudah konsumsi makanan tinggi karbohidrat. Hal ini karena respons peningkatan insulin tidak adekuat akibat defek sel β .^{2,6}

Sebagian besar pasien membutuhkan terapi farmakologis dan mereka sangat sensitif terhadap *sulfonylurea*. *Sulfonylurea* biasanya memberikan kontrol glukosa darah lebih baik daripada insulin terutama pada anak dan dewasa muda. Dosis awal rendah (seperempat dosis awal normal pada dewasa) untuk mencegah hipoglikemia. Selama pasien tidak mengalami hipoglikemia, mereka dapat mengonsumsi rutin *sulfonylurea* dosis rendah (misalnya 20 – 40 mg *gliclazide* tiap hari) selama puluhan tahun. Jika terjadi hipoglikemia, di samping titrasi dosis *sulfonylurea* 1 - 2 kali sehari, perlu dipertimbangkan pemberian preparat lepas lambat atau dosis saat makan dengan agen kerja cepat seperti *nateglinide*.^{2,6}

DIABETES TERKAIT KELAINAN DI LUAR PANKREAS

Sindrom genetik tersering yang terkait diabetes, yaitu Sindrom Wolfram, Sindrom Roger, sindrom kista renal dan diabetes, serta diabetes mitokondrial. Selain itu, diabetes juga dapat sekunder dari penyakit monogenik eksokrin pankreas.^{2,4}

Sindrom Wolfram

Sindrom Wolfram sering juga disebut DIDMOAD yang merupakan kepanjangan dari Diabetes Insipidus, Diabetes Melitus, *Optic Atrophy*, dan *Deafness* (ketulian). Sindrom ini diturunkan secara resesif autosomal; kriteria diagnosisnya yaitu diabetes disertai atrofi optik progresif pada penderita usia di bawah 16 tahun. Umumnya sindrom ini ditemukan pada ras yang sering melakukan pernikahan



antar saudara.

Gejala lain yaitu tuli sensorineural, diabetes insipidus, dilatasi traktus renalis, dan *truncal ataxia* atau gejala neurologis lainnya, fenotipe komplet pada 75% pasien seiring bertambahnya usia. Usia median kematian penderita sindrom Wolfram adalah 30 tahun karena komplikasi neurodegeneratif. Mutasi gen penyebab sindrom Wolfram (WFS1) ditemukan setidaknya pada 90% pasien dengan gejala klinis sindrom ini. Diabetes pada sindrom ini termasuk defisiensi insulin non-autoimun dan muncul pada usia rerata 6 tahun. Sejak pertama didiagnosis, pasien membutuhkan terapi insulin.^{2,4,5,6}

Sindrom Roger

Sindrom Roger merupakan sindrom langka yang diturunkan secara resesif, pada usia dini terjadi anemia megaloblastik (responsif terhadap tiamin) serta berkaitan dengan diabetes dan tuli sensorineural. Hal ini disebabkan mutasi pada gen SLC19A2. Beberapa pasien diabetes akibat defisiensi insulin ini berespons terhadap tiamin, walaupun di kemudian hari tetap membutuhkan terapi insulin jangka panjang. Ketulian tidak berespons terhadap tiamin.^{2,4,5,6}

Sindrom Kista Renal dan Diabetes

Sindrom ini awalnya termasuk diabetes familial (MODY5), tetapi pasien dengan mutasi HNF-1 β tidak hanya mengidap diabetes. Kelainan perkembangan renal, terutama kista dan displasia renal, terdeteksi pada hampir seluruh pasien mutasi atau delesi gen HNF-1 β . Kelainan lain yang dapat ditemukan pada anak yaitu malformasi traktus genitalis (umumnya anomali uterus), hiperurisemia, *gout*, dan fungsi hati yang abnormal. Umumnya diabetes muncul pada masa remaja atau dewasa muda. Diagnosis penyakit ini dapat dipertimbangkan pada pengidap diabetes disertai kelainan renal non-diabetik.^{2,4,5,6}

Berbeda dari pasien dengan mutasi HNF-1 α , pasien dengan mutasi HNF-1 β tidak sensitif terhadap *sulfonylurea*. Hal ini disebabkan selain defisiensi insulin terkait hipoplasia pankreas, pasien juga menunjukkan berbagai derajat resistensi insulin, sehingga membutuhkan terapi insulin segera. Ukuran pankreas yang mengecil menunjukkan adanya reduksi endokrin dan eksokrin pankreas; masih belum jelas apakah perlu terapi untuk kasus

asimptomatik.^{2,4}

Diabetes Mitokondrial

Transmisi maternal dari mutasi atau delesi DNA mitokondrial (mtDNA) dapat mengakibatkan diabetes yang diwariskan secara maternal. Penderita laki-laki tidak akan mewariskan kelainan ini ke keturunannya. Sebaliknya, wanita akan mewariskan kelainan ini ke semua anaknya walaupun tidak semuanya akan mengidap kelainan ini.^{2,4,5,6}

Diabetes mitokondrial umumnya berkaitan dengan tuli sensorineural dan perawakan pendek. Selain itu, mutasi juga dapat menyebabkan sindrom lebih berat, yaitu MELAS (miopati, ensefalopati, asidosis laktat, dan *stroke*). Pasien awalnya dapat berespons dengan diet dan obat hipoglikemik oral tetapi biasanya akan membutuhkan insulin dalam beberapa bulan atau tahun. Metformin harus dihindari karena dapat mengganggu fungsi mitokondria dan menyebabkan asidosis laktat.^{2,4,6}

Diabetes Sekunder dari Penyakit Monogenik pada Eksokrin Pankreas

Mutasi heterozigot CEL (yang bertugas mengkodekan lipase pankreas) menyebabkan insufisiensi eksokrin pankreas dan diabetes yang diturunkan secara autosomal dominan. Kelainan eksokrin muncul lebih dulu yaitu di masa anak-anak, 10 – 30 tahun sebelum diabetes muncul, dan bisa terdeteksi dari rendahnya elastase feces dan/atau lipomatosis pankreas. Penyakit monogenik autosomal dominan lain yang mempengaruhi eksokrin pankreas dan dapat mengarah ke diabetes, yakni fibrosis kistik (CFTR), pankreatitis herediter (PRSSI dan SPINK1), serta agenesis/hipoplasia pankreas (GATA6).^{2,5}

SINDROM RESISTENSI INSULIN MONOGENIK

Gejala utama sindrom resistensi insulin yaitu akantosis nigrikans sedang sampai berat, tingginya peningkatan konsentrasi insulin atau kebutuhan insulin (tergantung riwayat diabetes sebelumnya), serta tidak ditemukan obesitas.

Sindrom resistensi insulin monogenik terbagi 3 kelompok patogenesis, yaitu: defek pengiriman sinyal insulin primer akibat mutasi gen reseptor insulin (INSR), resistensi insulin sekunder akibat lipodistrofi monogenik, serta

resistensi insulin sebagai gejala sindrom langka dan kompleks (sindrom Alstrom dan Bardet-Biedl).^{2,5}

Karakteristik klinis dan biokimia berat dapat merupakan indikasi uji genetik, seperti pada penderita diabetes monogenik sel- β . Diabetes yang berkaitan dengan resistensi insulin monogenik berat lebih jarang ditemukan, terutama pada anak prepubertas di mana hiperglikemia biasanya terjadi di kemudian hari. Pada remaja, hiperandrogenisme ovarium merupakan manifestasi klinis tersering sehingga dapat terjadi *bias* jenis kelamin.^{2,5}

Defek Pengiriman Sinyal Insulin Primer Akibat Mutasi Gen Reseptor Insulin (INSR)

Mutasi gen INSR adalah penyebab sindrom resistensi insulin yang langka. Kadar leptin rendah tetapi adiponektin normal atau meningkat; pada keadaan normal insulin seharusnya menghambat sekresi adiponektin. Tipe tersering adalah sindrom resistensi insulin tipe A, biasanya terdiagnosis pada remaja perempuan dengan akantosis nigrikans berat dan hiperandrogenisme (sindrom polikistik ovarium).^{2,5}

Buruknya kontrol metabolik pada pasien dengan mutasi INSR menyebabkan sering timbul komplikasi diabetes jangka panjang. Agen sensitisasi insulin dapat dicoba pada awal, tetapi sebagian besar pasien membutuhkan dosis insulin sangat tinggi, dengan efek terbatas. Metode alternatif pada anak, *recombinant human insulin-like growth factor* (IGF-I) dilaporkan menurunkan gula darah puasa dan *postprandial* walaupun efek *survival* jangka panjang belum diketahui.^{2,5}

Resistensi Insulin Sekunder Akibat Lipodistrofi Monogenik

Lipodistrofi monogenik dikarakteristikan sebagai kurangnya jaringan adiposa, mengakibatkan penurunan adipokin dan resistensi insulin. Mutasi gen AGPAT2 atau BSCL terjadi pada 80% kasus lipodistrofi generalisata kongenital (sindrom Berardinelli-Seip); merupakan kelainan resesif yang ditandai dengan hilangnya jaringan subkutan dan visceral di hampir seluruh tubuh, serta distensi abdomen akibat steatosis hepatik yang dapat berkembang menjadi fibrosis hepatik. Diabetes biasanya tampak pada awal masa remaja. Sebaliknya, kasus lipodistrofi parsial familial biasanya terdeteksi sesudah pubertas.



Pasien lipodistrofi parsial menderita kehilangan lemak subkutan dari ekstremitas dan batang tubuh bawah, disertai akumulasi progresif jaringan adiposa subkutan pada wajah dan sekitar leher. Sebaliknya, lemak visceral meningkat pesat. Selain hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, dan penurunan kolesterol HDL (*high-density lipoprotein*), pasien juga menunjukkan gejala hiperandrogenisme dan kadang pertumbuhan pseudoakromegali dari jaringan lunak. Diabetes baru muncul pada akhir masa remaja atau dewasa muda.^{2,5}

Diet rendah lemak, kadang hipokalori, adalah anjuran utama penatalaksanaan lipodistrofi. Pada kasus lipodistrofi parsial, agen sensitisasi insulin seperti metformin dan *glitazone* dapat efektif pada awal, tetapi *glitazone* dapat menyebabkan akumulasi lemak di wajah dan leher. Terapi leptin rekombinan memberikan hasil bagus pada pasien lipodistrofi kongenital berat, tetapi terapi efeknya terbatas pada pasien lipodistrofi parsial karena hanya menurunkan hipertrigliseridemia tetapi tidak menurunkan hiperglikemia.^{2,5}

SIMPULAN

Diabetes monogenik merupakan diabetes akibat mutasi satu jenis gen. Secara klinis terdapat berbagai tipe spesifik diabetes monogenik, yaitu diabetes neonatal, hiperglikemia ringan atau diabetes familial, diabetes berhubungan dengan kelainan di luar pankreas, serta sindrom resistensi insulin monogenik. Untuk membedakan tipe-tipe tersebut, perlu dilakukan uji genetik molekuler. Diagnosis diabetes monogenik pada satu anggota keluarga memerlukan koreksi diagnosis dan terapi diabetes anggota keluarga lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Monogenic forms of diabetes: Neonatal diabetes mellitus and maturity-onset diabetes of the young. Maryland: NIH Publication; 2007. p. 2-9.
2. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014;15(Suppl.20):47-64.
3. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njølstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl.12):33-42.
4. International Diabetes Federation. Monogenic diabetes. In: *Diabetes in childhood and adolescence*. Belgium: IDF; 2011 .p.31-5.
5. Guja C, Guja L, Gagnic P, Ionescu-Tirgoviste C. Landscape of monogenic diabetes in the third millennium. *Proc Rom Acad*. 2013;15(3):217-32.
6. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(3):171-85.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx