

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**Curso de Ciências Biológicas**

**Aline Pedroso Magalhães**

**ABORDAGENS DE INVESTIGAÇÃO GENÉTICA-MOLECULAR DE  
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE MATURITY-ONSET  
DIABETES OF THE YOUNG (MODY).**

**São Paulo**

**2023**

**Aline Pedroso Magalhães**

**ABORDAGENS DE INVESTIGAÇÃO GENÉTICA-MOLECULAR DE  
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE MATURITY-ONSET  
DIABETES OF THE YOUNG (MODY).**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Me. Rafael Leite Carvalho

Coorientador: Esp. Flávio Galvão Ribeiro

**São Paulo**

**2023**

M164a Magalhães, Aline Pedroso  
Abordagens de investigação genética-molecular de pacientes com diagnóstico clínico de Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). / Aline Pedroso Magalhães. - 2023.

54 p. : il., color.  
Orientador: Prof. Me. Rafael Leite Carvalho.  
Co-orientador: Esp. Flávio Galvão Ribeiro

TCC Graduação. (Curso Superior em Ciências Biológicas) - Universidade Santo Amaro, 2023.  
Bibliografia incluída.

1. Diabetes monogênico. 2. MODY. 3. Investigação genética. I. Carvalho, Rafael Leite. II. Ribeiro, Flávio Galvão. III Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 571.6

**Aline Pedroso Magalhães**

**ABORDAGENS DE INVESTIGAÇÃO GENÉTICA-MOLECULAR DE  
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE MATURITY-ONSET  
DIABETES OF THE YOUNG (MODY).**

Trabalho de Conclusão de Curso de apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da  
Universidade Santo Amaro-UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de  
Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador, Prof. Me. Rafael Leite Carvalho

Coorientador, Esp. Flavio Galvão Ribeiro

São Paulo, \_\_\_\_de novembro de 2023

**Banca Examinadora**

\_\_\_\_\_

Prof. Me. Rafael Leite Carvalho

\_\_\_\_\_

Prof. ....

\_\_\_\_\_

Prof. ....

**Conceito Final :** \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço a Deus pela sua bondade, oportunidade e pela força de conseguir chegar até aqui. Reconheço que sem ele não seria possível.*

*Agradeço a minha família pelo apoio desde o início da graduação, em especial aos meus pais, ao qual dedico este trabalho por estar presente desde o meu primeiro respiro, até a elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso, sempre acreditando em meus sonhos e no meu potencial.*

*Agradeço também a minha amiga de classe Joyce Bella Silva, minha irmã, Thaisa Silva Magalhães e meu companheiro, Lucas Caiafa Vieira, por todo apoio, suporte emocional, incentivo e companheirismo.*

*Ao meu orientador Rafael Leite Carvalho pela orientação durante o desenvolvimento deste trabalho.*

*E um agradecimento especial para o meu coorientador Flavio Galvão Ribeiro, pela dedicação, paciência, amizade e atenção dada do início até o fim deste trabalho e pelo seu profissionalismo e transmissão de conhecimentos.*

*“A gratidão é a memória do coração.” .*

*Antístenes*

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”

(Charles Chaplin)

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica de origem múltipla que resultam em níveis elevados de glicose no sangue, caracterizado por hiperglicemia decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Dentre aqueles secundários a defeitos na secreção da insulina, a forma mais comum e prevalente no subgrupo de DM de origem monogênico é o MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). O MODY consiste em um subtipo ocasionado por defeito primário na secreção da insulina determinado por uma forma de DM não autoimune, com padrão de herança autossômico dominante, grande heterogeneidade clínica e genética, associado a subtipos distintos de MODY, e caracterizado por ter até o momento 14 genes com cada subtipo possuindo particularidades em relação a sua fisiopatologia, apresentação clínica, riscos de complicações e melhor conduta terapêutica, sendo os mais prevalentes o MODY- *HNF4α* (1), MODY-*GCK* (2), MODY-*HNF1α* (3), MODY-*HNF1β* (5). A investigação genética-molecular desempenha um papel importante no diagnóstico preciso e na compreensão mais profunda de variedades de doenças genéticas, incluindo formas monogênico específicas de diabetes, como o MODY. A identificação precoce dessas variantes genéticas é fundamental para uma abordagem de tratamento personalizado e eficaz, pois o entendimento das causas moleculares por trás do MODY é essencial para a determinação correta da abordagem terapêutica mais adequada, tendo em vista que essas formas específicas de diabetes diferem das formas mais comuns de diabetes tipo 1 e tipo 2 em termos de progressão da doença e tratamento. Nesse contexto, a análise genética abrangente, como sequenciamento de nova geração (NGS) e gene candidato, e o uso das técnicas tem aumentado significativamente a precisão do diagnóstico, e permitindo uma compreensão mais profunda dos mecanismos patogênicos subjacentes a essas formas específicas de diabetes, possibilitando a identificação direta de mutações específicas nos genes associados ao MODY. Além de desempenhar um papel crucial na identificação de portadores assintomáticos de variantes genéticas associadas ao essa patologia, o que pode ajudar na prevenção e no manejo precoce da doença em populações de alto risco, por isso que a compreensão mais profunda da base genética do MODY também abre caminho para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e personalizadas, com o potencial de melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas direcionado para o MODY, abre novas perspectivas para a medicina personalizada e de precisão no contexto da diabetes mellitus.

**Palavra-chave:** Investigação genética. Abordagens genéticas. Diabetes. Monogênico. MODY.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome of multiple origins that results in high blood glucose levels, characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion and/or action. Among those secondary to defects in insulin secretion, the most common and prevalent form in the monogenic DM subgroup is MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). MODY consists of a subtype caused by a primary defect in insulin secretion determined by a form of non-autoimmune DM, with an autosomal dominant inheritance pattern, great clinical and genetic heterogeneity, associated with distinct subtypes of MODY, and characterized by having until now 14 genes with each subtype having particularities in relation to their pathophysiology, clinical presentation, risk of complications and best therapeutic approach, the most prevalent being MODY-*HNF4α* (1), MODY-*GCK* (2), MODY-*HNF1α* (3), MODY-*HNF1β* (5). Molecular genetic investigation plays an important role in accurate diagnosis and deeper understanding of varieties of genetic diseases, including specific monogenic forms of diabetes such as MODY. Early identification of these genetic variants is essential for a personalized and effective treatment approach, as understanding the molecular causes behind MODY is essential for correctly determining the most appropriate therapeutic approach, considering that these specific forms of diabetes differ from most common forms of type 1 and type 2 diabetes in terms of disease progression and treatment. In this context, comprehensive genetic analysis, such as next generation sequencing (NGS) and candidate gene, and the use of the techniques have significantly increased diagnostic accuracy, and allowing a deeper understanding of the pathogenic mechanisms underlying these specific forms of diabetes, enabling the direct identification of specific mutations in genes associated with MODY. In addition to playing a crucial role in identifying asymptomatic carriers of genetic variants associated with this pathology, which can help in the prevention and early management of the disease in high-risk populations, this is why a deeper understanding of the genetic basis of MODY also paves the way for the development of more targeted and personalized therapies, with the potential to improve clinical outcomes and quality of life for patients. However, the diagnosis and treatment of genetic diseases targeted by MODY opens new perspectives for personalized and precision medicine in the context of diabetes mellitus.

**Keyword:** Genetic research. Genetic approaches. Diabetes. Monogenic. MODY.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fluxograma de Metodologia .....	15
<b>Figura 2:</b> Secreção de insulina .....	18
<b>Figura 4:</b> Fluxograma para diagnóstico de diabetes mellitus.....	32
<b>Figura 5:</b> Fluxograma das principais abordagens no diagnóstico de MODY .....	35

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1:** Diferenciação de diabetes mellitus tipo 1 x tipo 2 ..... 21

**Quadro 2:** Genes associados aos subtipos de MODY ..... 22

## LISTA DE ABREVIações

<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus do tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus do tipo 2
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>GCK</b>	Gene da Glucoquinase
<b>GLUT-2</b>	Transportador de glicose tipo 2
<b>HNF1<math>\alpha</math></b>	Fator Nuclear Hepático 1 alfa
<b>HNF1<math>\beta</math></b>	Fator Nuclear Hepático 1 beta
<b>HNF4<math>\alpha</math></b>	Fator Nuclear Hepático 4 alfa
<b>IL</b>	Ilhas de Langherans
<b>IDF</b>	Federação Internacional de Diabetes
<b>MODY</b>	Maturity-Onset Diabetes of the Young
<b>NGS</b>	Sequenciamento de nova geração
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>SNVs</b>	Single Nucleotide variation

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO .....	13
3. MATERIAIS E METODOLOGIA .....	14
4. RESULTADOS .....	16
4.1 Efeitos metabólico da insulina e glucagon: Visão Geral.....	16
4.2 Diabetes mellitus (DM) – Caracterização.....	18
4.2.1 Diferenciação entre diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2.....	20
4.3.1 Diabetes monogênico – Subtipo MODY .....	21
4.3.2 Fisiopatologia .....	24
4.3.3 Características e Diagnóstico Clínico de MODY .....	25
4.3.4 Genes mais prevalentes de MODY .....	26
4.3.5 MODY 2- GCK .....	27
4.3.6 MODY 1- <i>HNF4<math>\alpha</math></i> , MODY 3- <i>HNF1<math>\alpha</math></i> , MODY 5- <i>HNF1<math>\beta</math></i> .....	28
4.3.7 Diagnóstico diferencial e tratamento.....	30
4.4.1 Importância e métodos para abordagens no diagnóstico de MODY .....	33
4.4.2 Técnicas utilizadas para identificação de MODY .....	34
5 DISCUSSÃO.....	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) ou apenas diabetes, como é usualmente conhecida, é um dos fatores de maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Esta patologia é caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas causadas pela deficiência na secreção da insulina. A resposta ineficaz da insulina conduz a um estado de hiperglicemia permanente desencadeada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue <sup>(1)</sup>.

Apesar da diabetes mellitus tipo 1 e a diabetes mellitus tipo 2 serem as mais frequentes e conseqüentemente mais estudadas, existem vários tipos de diabetes mellitus que diferem tanto nas características clínicas como na sua fisiopatologia. Desde modo, é essencial considerar as formas mais raras e menos conhecida de diabetes adequando o tipo de intervenção terapêutica de acordo com as características específicas do tipo de diabetes e do paciente, como o exemplo as diabetes monogênico do tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), que é causado por mutação genética específica <sup>(2)</sup>.

A investigação genético molecular desempenha um papel fundamental no diagnóstico e tratamento adequado do diabetes monogênico tipo MODY. Através da análise do DNA dos pacientes, é possível identificar as mutações genéticas responsáveis pela doença. As abordagens permitem uma melhor compreensão da fisiopatologia do diabetes monogênico tipo MODY e auxiliam na escolha do tratamento mais adequado para cada paciente <sup>(3)</sup>.

Neste trabalho, foi realizado uma revisão sistemática da literatura para avaliar as diferentes abordagens de investigação genético molecular em pacientes com diagnóstico clínico de MODY. Foram incluídos estudos que utilizaram abordagens como o gene candidato e múltiplos genes ligados a técnicas de SNG que inclui analisar exonas, painéis genéticos, genoma, e o sequenciamento pelo método tradicional de Sanger e Multiplex Ligation-dependente Probe Amplification (MLPA).

## **2 OBJETIVO**

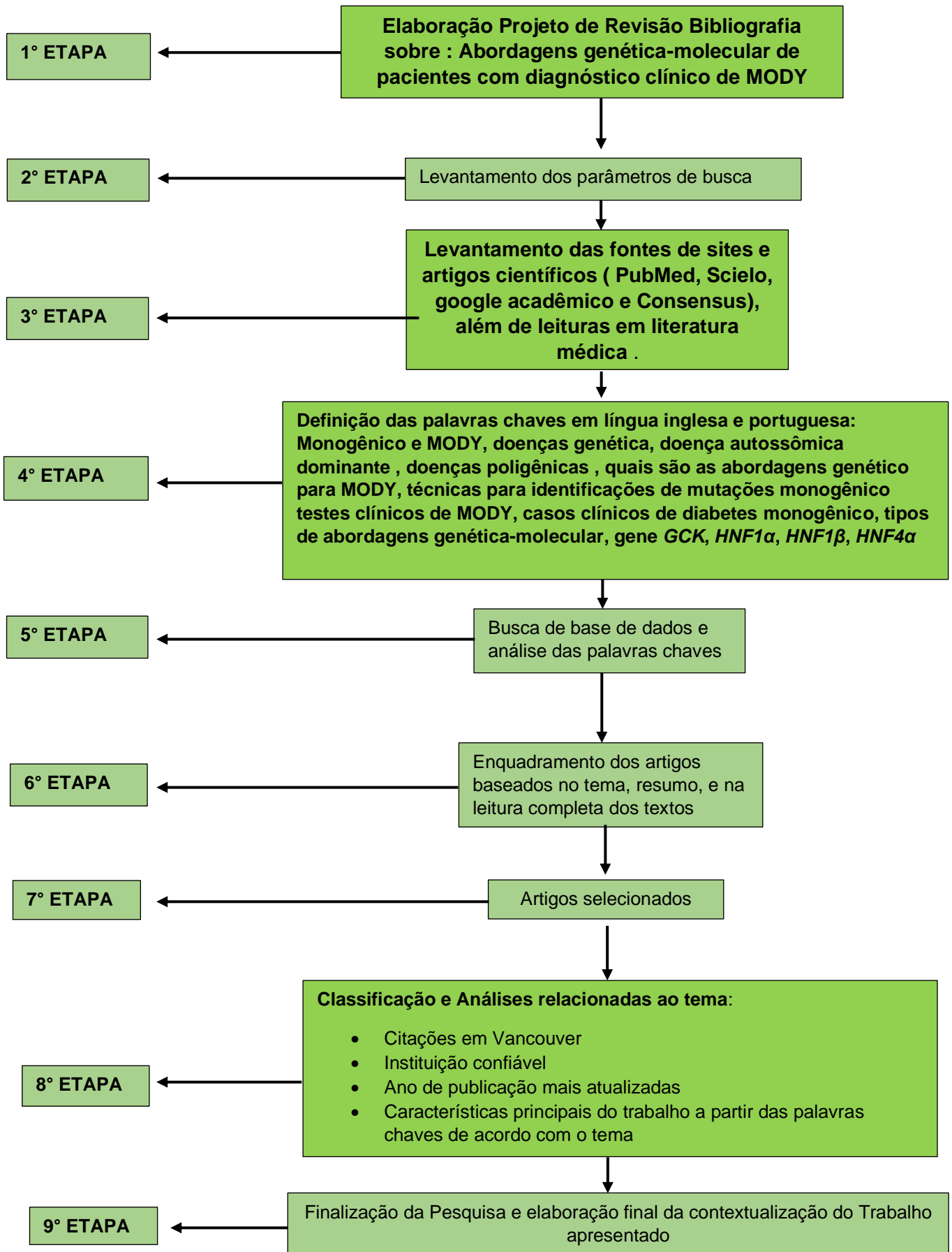
Esta pesquisa visa analisar e investigar as principais abordagens de investigação genética-molecular em pacientes com diagnóstico clínico de diabetes monogênico MODY, com o intuito de compreender as implicações clínicas e terapêuticas derivadas da identificação de variantes genéticas específicas. Além disso, pretende-se compreender as limitações e os avanços das técnicas de NGS, gene candidato e outras ferramentas moleculares no diagnóstico preciso e na classificação dos subtipos de MODY, contribuindo assim para a melhoria do tratamento e do aconselhamento genético desses pacientes.

### 3 MATERIAIS E METODOLOGIA

A pesquisa do presente trabalho é um estudo de revisão bibliográfica e foi realizada de forma exploratória e descritiva sobre as abordagens genética molecular de pacientes com diagnóstico de diabetes monogênico do Tipo MODY. O conjunto de dados foi construído a partir de informações levantadas da área da saúde no âmbito exploratório, bem como pesquisas e leituras de artigos em sites de dados científicos, relacionado a abordagens de genética molecular em diabetes monogênico, como: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico. Os termos hiperglicemia, insulina, diabetes mellitus (DM), diabetes monogênico, MODY, gene *GCK*, *HNF1 $\alpha$* , *HNF4 $\alpha$* , *HNF1 $\beta$* , doenças hereditárias ou genética, tanto em língua portuguesa quanto em inglesa foram empregados durante a pesquisa. Os termos foram utilizados em diversas combinações, aplicando as conjunções e/ou, de maneira a encontrá-los de forma singular, plural ou variações.

Ademais, além de leituras em literaturas médicas, pelo Thompson Thompson, oncologia molecular entre outros relevantes ao tema estudado. Após obtenção da lista de artigos contendo os termos aplicados durante a pesquisa, uma conferência pelas citações e referências foi realizada de acordo com o andamento e necessidade do presente trabalho.

Figura 1: Fluxograma de Metodologia



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Efeitos metabólico da insulina e glucagon: Visão Geral

O pâncreas é uma glândula mista, com função secretora endócrina e exócrina. Sua porção endócrina é formada por um conjunto de células ilhotas de Langherans (IL), nos quais predominam dois tipos de células endócrinas ( $\beta$  e  $\alpha$ ) <sup>(4)</sup>. As células  $\beta$  representam a maior parte da massa total de células endócrinas, e seu principal produto secretor é a insulina <sup>(5,6)</sup>. As células  $\alpha$  constituem cerca de 20% das células endócrinas e são responsáveis pela secreção do glucagon, são especializadas na secreção de dois hormônios reguladores do metabolismo da glicose, a insulina e glucagon, esses hormônios são produzidos em regiões constituídas por milhares de células denominadas: grânulos de glicogênio <sup>(7)</sup>.

A insulina e glucagon possuem efeitos antagônicos, ou seja, atividade fisiológica inversa. Enquanto a insulina tem sua atuação voltada para a absorção de glicose pelas células do fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo, diminuindo sua concentração na retirada de glicose do sangue. O glucagon, com atividade estimulante oposta, faz aumentar o teor de glicose na corrente sanguínea a partir da quebra do glicogênio (substância de reserva energética) <sup>(4,7)</sup>.

A glicose é o principal estímulo para a secreção de insulina, com o aumento dos níveis de glicose no sangue ocasionando um aumento proporcional na secreção de insulina <sup>(7,8)</sup>.

A concentração de glicose no sangue é o principal fator determinante da secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática. A glicose é transportada para o interior da célula  $\beta$  através do transportador GLUT-2. Após a fosforilação da glicose pela enzima *GCK* que passa a ser Glucose-6-fosfato, forma-se ATP através da glicólise e do ciclo de Krebs na mitocôndria. O ATP formado fecha canais sensitivos de potássio levando à depolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio, que iniciam a exocitose da insulina, tendo esta previamente biossintetizada no retículo endoplasmático e armazenada em grânulos secretórios<sup>(8)</sup>.

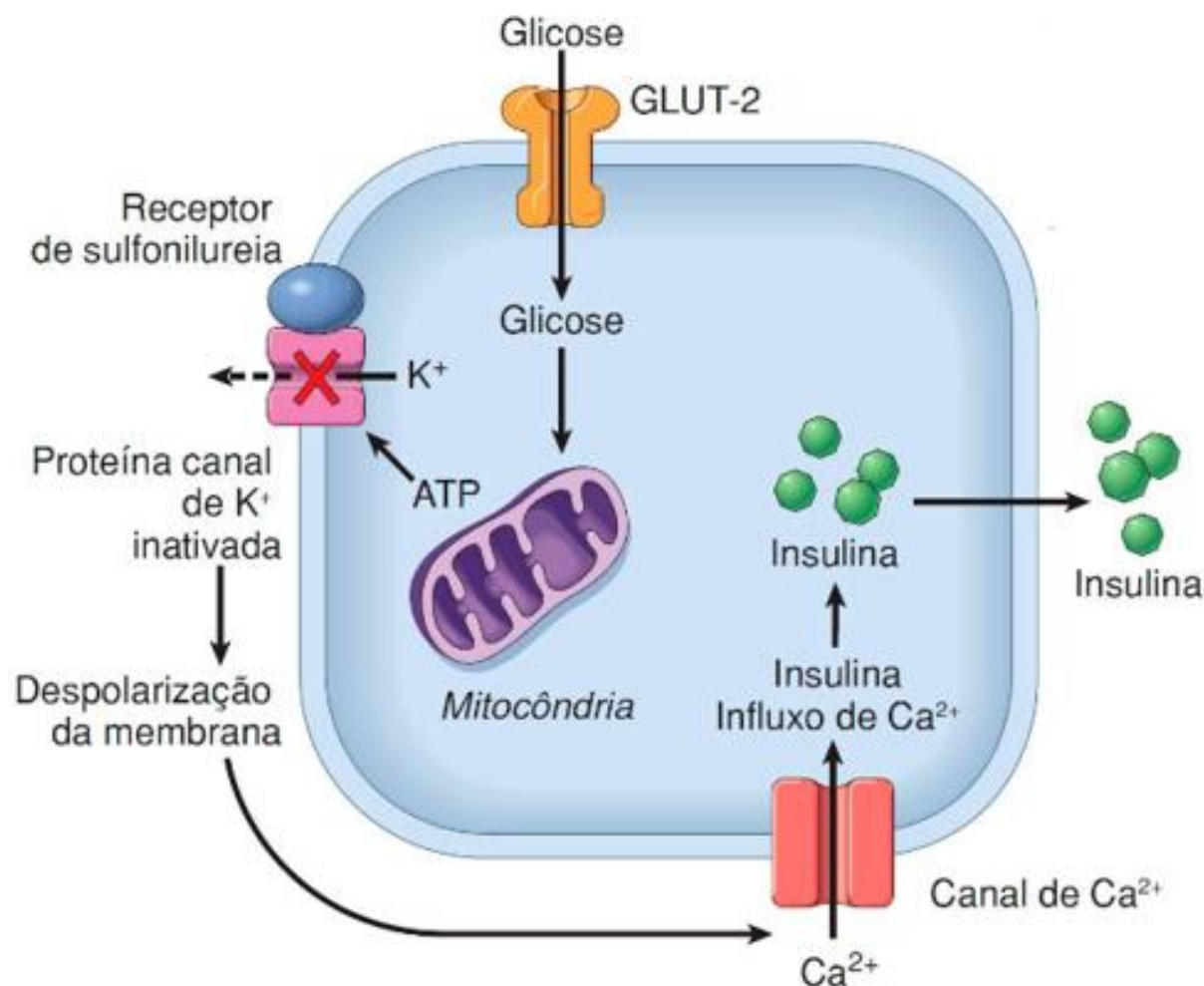
O processo de secreção de insulina é influenciado por várias outras substâncias, como hormônios gastrointestinais, neurotransmissores, hormônios do estresse, pois é finamente regulada por retroalimentação negativa, o que significa que altos níveis de glicose pode levar a inibição da secreção de insulina<sup>(9)</sup>.

A insulina é produzida pelas células  $\beta$  pancreáticas e sua síntese é estimulada por nutrientes, tais como glicose, aminoácidos e lipídeos, presentes na circulação sanguínea. A glicose é, evolutivamente, o primeiro estímulo para a liberação de insulina, porque é o principal componente alimentar e pode ser acumulada imediatamente depois da ingestão <sup>(10,11)</sup>. As células  $\beta$  pancreáticas não contêm receptores de membrana para glicose, mas estão equipadas com diversos dispositivos de detecção que percebem sua elevação sérica. O transportador de glicose do tipo 2 (GLUT-2) , constitutivamente expresso nas células  $\beta$ , são os primeiros sensores de glicose encontrados. Esse transportador é o único expresso na membrana das células  $\beta$  e realiza o processo através de difusão facilitada <sup>(12)</sup>.

A mobilização do GLUT-2 na membrana plasmática é insulino-independente, garantindo alto influxo de glicose para a célula. Depois de entrar na célula  $\beta$ , a glicose é fosforilada pela enzima limitadora de velocidade glicoquinase, um subtipo da hexoquinase <sup>(12)</sup>. A enzima glicoquinase não é inibido pelo seu produto, a glicose-6-fosfato <sup>(13)</sup>, o que garante sua atividade contínua e intensa em momentos de altas concentrações de glicose. Dessa forma, essa enzima aparece como principal recurso limitador de velocidade nas células  $\beta$  para síntese de insulina.

No entanto, também Fatores genéticos transcricionais, bem como fatores ambientais relacionados ao estilo de vida das pessoas (obesidade, sedentarismo e infecções), provocam distúrbios na síntese desses hormônios, comprometendo o organismo causando Diabetes Mellitus tipo I ou tipo II, e possíveis outros subtipos , e desregulando a taxa de glicose no sangue <sup>(4,6)</sup>. Diante a isso , o entendimento dos mecanismos envolvidos na secreção de insulina é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos para o diabetes e para o melhor entendimento das doenças relacionadas ao metabolismo da glicose.

**Figura 2:** Secreção de insulina



**Demonstração do mecanismo de liberação da insulina:** Com o aumento de glicemia sanguínea, a glicose entra na célula através de um transportador de glicose tipo 2 (GLUT-2). No interior da célula, a glicose é oxidada pelo processo da respiração celular pelas mitocôndrias, gerando grandes quantidades de adenosina trifosfato (ATP). Este ATP gerando acarreta no bloqueio dos canais de potássio (K<sup>+</sup>) ATP dependentes, resultando na despolarização da célula. Conseqüentemente, ocorrendo uma abertura dos canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) dependente de voltagem, possibilitando um aumento da concentração de cálcio intracelular. Este aumento faz uma fusão dos grânulos de secreção contendo a insulina com a membrana celular e posteriormente acontece a liberação deste hormônio na corrente sanguínea.

**Fonte:** (Bioquímica ilustrada, 2012)

#### 4.2 Diabetes mellitus (DM) – Caracterização

O DM compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado pela elevação de glicose no sangue (hiperglicemia) que ocorre devido a defeitos na secreção, ação insuficiente da insulina ou ambas as situações <sup>(14)</sup>.

Porém, diversas condições além da insulina podem levar a diabetes. A Organização Mundial da Saúde <sup>(15)</sup> e a Associação Americana de Diabetes <sup>(16)</sup> incluem quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional <sup>(15,16)</sup>.

Dentro da categoria de diabetes de outros tipos específicos encontram-se aquelas secundárias a deficiências gênicas na função das células  $\beta$  pancreáticas, e incluem o MODY, diabetes mitocondrial e outros tipos <sup>(17)</sup>. Porém, a grande maioria de diabetes mellitus estão classificados etiologicamente em quatro grandes subtipos: tipo 1 (DM1); tipo 2 (DM2); gestacional (DMG) e outros tipos específicos de DM, como o diabetes de origem monogênico (MODY), aqueles secundários a doenças na porção exócrina do pâncreas; endocrinopatias; além de formas incomuns de diabetes imunomediado <sup>(18)</sup>. Em suma, dentre aqueles secundários a defeitos na secreção da insulina, a forma mais comum e prevalente no subgrupo de DM de origem monogênico é o MODY.

Atualmente, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 537 milhões de adultos tem diabetes em todo o mundo, um aumento de 16% (74 milhões) desde as estimativas anteriores datadas de 2019. Informam que 15,7 milhões de adultos (10,5%) vivem com diabetes no Brasil, ou um em cada dez adultos. Diante a isso, observa-se que a estimativa na porcentagem de pacientes com diabetes se dar em grande quantidade entre adultos mas também se dar em adolescentes/jovens, nesse panorama há uma estimativa que futuramente a população brasileira tenha em massa indivíduos com esses distúrbios metabólicos. “O número de pessoas vivendo com diabetes ou em risco de desenvolver a doença no Brasil continua sendo um desafio significativo para a saúde e o bem-estar de indivíduos e famílias no país”, comenta o Dr. Mark Barone, Fórum DCNTs e Vice-Presidente do IDF. Sendo assim, vale ressaltar que a principal causa dos diabetes é a carência da insulina no organismo, aumentando a probabilidade de a população desenvolverem diabetes <sup>(19)</sup>.

Os tipos de diabetes têm como principal característica a hiperglicemia, em que esse excesso de glicose no sangue quando mantidos por longos períodos, podem causar grandes complicações a saúde que são irreversíveis <sup>(20)</sup>. Sendo os sintomas uma principais causas que não são reconhecidas nessa doença, principalmente em indivíduos que possuem diabetes tipo I e tipo II, pois geralmente pacientes portadores de diabetes tipo I possuem sintomas por ocorrer destruição das células pancreáticas

no organismo , diferente no que acontece em pacientes com diabetes do tipo 2, por serem assintomáticos, dificultando assim na diferenciação dos diferentes tipos de diabetes <sup>(21)</sup>.

#### **4.2.1 Diferenciação entre diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2**

O diabetes tipo 1 é uma condição autoimune na qual o sistema imunológico ataca e destrói as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Isso resulta em uma produção muito baixa ou ausente de insulina, levando a um acúmulo de glicose no sangue. Geralmente é diagnosticado em crianças, adolescentes e adultos jovens. O tratamento do diabetes tipo 1 envolve o uso de insulina regularmente, monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue e adoção de um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada e exercícios físicos regulares <sup>(22)</sup>.

Já o DM tipo 2 é mais comum e ocorre quando o corpo não consegue usar a insulina de maneira eficaz (resistência à insulina) ou não produz insulina suficiente para manter os níveis de glicose no sangue sob controle. Esse tipo de diabetes está frequentemente associado a fatores de risco como obesidade, estilo de vida sedentário, histórico familiar da doença e idade avançada. O tratamento do diabetes tipo 2 pode envolver uma combinação de mudanças no estilo de vida, como alimentação saudável e exercícios regulares, além de medicamentos orais, injeções de insulina e, em alguns casos, outros medicamentos que ajudam a controlar os níveis de glicose no sangue <sup>(22)</sup>.

Ambos os tipos de diabetes podem levar a complicações graves se não forem tratados adequadamente, incluindo problemas cardiovasculares, danos aos nervos, problemas renais, problemas oculares e outras complicações de saúde. Portanto, é essencial que as pessoas com diabetes mantenham um acompanhamento médico regular, sigam as orientações do médico e adotem um estilo de vida saudável para controlar a doença e minimizar o risco de complicações ( Quadro 1).

**Quadro 1:** Diferenciação de diabetes mellitus tipo 1 x tipo 2

<b>Característica</b>	<b>Diabetes Tipo 1</b>	<b>Diabetes Tipo 2</b>
<b>Causa</b>	Autoimune( destruição das células produtoras de insulina)	Resistência à insulina e deficiência relativa de insulina
<b>Idade de Início</b>	Infância- adulto mais jovens ( 20- 44 anos)	Adultos mais velhos idade ( $\geq$ 65 anos)
<b>Sintomas comuns</b>	Aumento de sede, micção frequente, perda de peso inexplicada	Fadiga, visão turva, infecções frequentes, cicatrização lenta
<b>Tratamento</b>	Injeções de insulina e monitoramento rigoroso da glicose no sangue	Controle de dieta, exercícios, medicação oral e possivelmente insulina
<b>Fatores de risco</b>	Genética, fatores ambientais desconhecidos	Obesidade, inatividade física e histórico familiar de diabetes
<b>Prevenção</b>	Não é prevenível com os conhecimentos atuais	Manutenção de um peso saudável, exercícios regulares e dieta equilibrada
<b>Prevalência</b>	5 a 10% dos diabéticos	90% dos diabéticos

**Fonte:** Própria, 2023.

#### 4.3.1 Diabetes monogênico – Subtipo MODY

O diabetes mellitus do jovem, mais conhecido com o termo MODY , surgiu inicialmente em artigos publicados nos anos 70, que descrevia um tipo de diabetes hereditária, distinta das definições clássicas de Diabetes tipo 1 e tipo 2, de forma

familiar, não-insulinodependente, não autoimune com padrão de herança autossômico dominante e alta penetrância. Representa cerca de 2% de todos os casos de diabetes <sup>(23)</sup>. Todos os 14 subtipos (Quadro 2) já descritos se caracterizam por uma disfunção de células associada a defeitos na secreção de insulina; histórico familiar de DM; ausência de autoanticorpos contra ilhotas pancreáticas; não dependência de insulina após o período de "lua-de-mel" e início do quadro clínico na infância ou adolescência (geralmente antes dos 25 anos de idade) <sup>(23,24)</sup>.

**Quadro 2:** Genes associados aos subtipos de MODY

<b>Tipo</b>	<b>Gene</b>	<b>Localização Cromossômica</b>	<b>Número de Éxons</b>	<b>Frequência</b>
MODY 1	<i>HNF4α</i>	20q13.12	13	2-10%
MODY 2	<i>GCK</i>	7p15.3-p15.1	12	20-63%
MODY 3	<i>HNF1α</i>	12q24.31	10	21-72%
MODY 4	<i>PDX1</i>	13q12.1	2	>1%
MODY 5	<i>HNF1β</i>	17q12	9	1-6%
MODY 6	<i>NEUROD1</i>	2q32	2	Raro
MODY 7	<i>KLF11</i>	2p25.1	4	Raro
MODY 8	<i>CEL</i>	9p34.3	11	Raro
MODY 9	<i>PAX4</i>	7q32.1	9	Raro
MODY 10	<i>INS</i>	11p15.5	3	Raro
MODY 11	<i>BLK</i>	8p23-p22	13	Raro
MODY 12	<i>ABCC8</i>	11p15.5	39	Raro
MODY 13	<i>KCNJ11</i>	11p15.1	1	Raro
MODY 14	<i>APPL1</i>	3p14.3	22	Raro

**Fonte :** (SHIELDS et al., 2010; FAJANS et al., 2011)

As prevalências das diferentes mutações são variáveis nos doentes, bem como a forma como se apresentam clinicamente, sendo as mais frequentes os subtipos de MODY 2, e MODY 3, que correspondem a 50-70% e 20-30% dos casos, respectivamente <sup>(25)</sup>. Os subtipos MODY 1 e MODY 5 correspondem a 5% cada um e

os restantes subtipos foram apenas descritos em algumas famílias, representando menos de 1% dos casos<sup>(25,26,27)</sup>. As prevalências dos subtipos referidas variam entre países conforme as diferenças de frequência do rastreio para a diabetes. Como por exemplo, em países, onde se realizam mais frequentemente medições de glicose para rastreio de diabetes em indivíduos assintomáticos, são detectadas mutações do gene *GCK* com mais frequência, sendo mais frequentes em países como a Alemanha, Itália, França e Espanha<sup>(26,28,29)</sup>. Enquanto, em países, onde estes rastreios são realizados menos frequentemente, detectam-se mais mutações do *HNF1a* (MODY 3)<sup>(25,29,30)</sup>.

Embora as formas mais frequentes de diabetes seja o tipo de distúrbios poligênicos, sendo o DM 1 e 2, existe as formas monogênico. O diabetes monogênico resulta em um ou mais mutações em um único gene, no qual, está associada a células  $\beta$  na disfunção ou na resistência à ação da insulina<sup>(31)</sup>. Dentre o grupo monogênicos, incluem a forma mais comum e prevalente o MODY<sup>(31,32)</sup>.

MODY é um dos mais frequente entre as diabetes monogênico sendo não autoimune com padrão de herança autossômico dominante em que na maior parte dos casos são diagnosticados na infância, adolescência ou jovens adultos e antes dos 25 anos de idade<sup>(33)</sup>.

O diabete monogênico MODY é geneticamente heterogêneo<sup>(34)</sup> e resulta de mutações no estado heterozigoto em pelo menos 14 genes<sup>(34,35)</sup> diferentes que foram associados a subtipo distinto de MODY, com cada subtipo possuindo particularidades em relação a sua fisiopatologia, apresentação clínica, riscos de complicações e melhor conduta terapêutica<sup>(36)</sup>.

Geralmente os pacientes com MODY, independente do subtipo, apresentam uma ou mais das seguintes características: histórico familiar de diabetes; não dependência de insulino terapia; ausência ou baixo título de autoanticorpos contra as células beta pancreáticas<sup>(37)</sup>. São caracterizados por defeitos na secreção de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas, com alta penetrância e decorrente de defeitos genéticos em fatores envolvidos na formação e função da referida célula. Além disso, aqueles pacientes jovens que aparentemente apresentam um quadro de DM2, porém cursam com a ausência de características típicas de resistência insulínica (como obesidade), são fortes candidatos ao diagnóstico diferencial de diabetes monogênico<sup>(38)</sup>.

Estima-se que perto de 5% dos indivíduos classificados como portadores de diabetes mellitus (DM) tipo 2, 10% daqueles considerados como tipo 1 (anteriormente classificado como juvenil) sejam, na verdade, portadores de mutações MODY<sup>(39)</sup>.

Nesta forma de DM ocorre uma co-segregação evidente de algumas mutações com a hiperglicemia, fato este reproduzido em inúmeras famílias estudadas em várias populações do mundo <sup>(40)</sup>. As mutações nos genes MODY, mesmo no estado heterozigoto, apresentam um forte impacto no fenótipo, sendo que 95% dos indivíduos nascidos com alguma mutação MODY serão diabéticos ou apresentarão mais alterações no metabolismo glicídico antes dos 55 anos de idade <sup>(41)</sup>.

Existe uma grande variabilidade fenotípica e metabólica, em relação direta com a variabilidade genética, a qual se reflete em termos de diagnóstico, risco de complicações e tipos de tratamento. A abordagem da diabetes tipo MODY varia consoante o gene afetado, enfatizando a importância da realização do diagnóstico genético para os casos de diagnóstico clínico desta patologia <sup>(42)</sup>, por isso a identificação do subtipo genético é importante porque permite a possibilidade de individualizar a terapia. Muitos casos de diabetes monogênico são inicialmente diagnosticados incorretamente como DM1 ou DM2 <sup>(43)</sup>.

Logo, deve-se fazer uma seleção correta dos pacientes e suspeitar da entidade sempre que o DM aparecer já nos primeiros seis meses de vida, o DM ter uma herança familiar clara, ou um DM1 não detectar autoanticorpos positivos, e se mostra persistência do peptídeo C três anos após o diagnóstico, além de analisar se o DM está associado a eventos típicos de certos subtipos de diabetes monogênico ou síndromes específicas <sup>(44)</sup>.

#### **4.3.2 Fisiopatologia**

Até a data foram descritas mais de 800 mutações para os genes de MODY que causam DM monogênico, através da alteração inapropriada da secreção de insulina, perdendo a sua função reguladora dos níveis de glicose plasmática. <sup>(45,46)</sup>. Os diferentes tipos de Diabetes Monogénica (Diabetes Mitocondrial, Diabetes Neonatal e MODY) partilham a mesma base fisiopatológica, uma disfunção primária da célula  $\beta$  pancreática <sup>(47)</sup>.

Todos os genes identificados em MODY, até hoje, são expressos nas células  $\beta$  e as mutações destes genes levam ao desenvolvimento de DM. Estes genes são também expressos em outros tecidos, podendo evidenciar outras anomalias das funções renal e hepática nos subtipos de MODY <sup>(46)</sup>. Fatores que afetam a sensibilidade à insulina, como por exemplo, as infeções, puberdade, gravidez e, em

casos raros, a obesidade, podem desencadear o início da Diabetes e aumentar a gravidade da hiperglicemia em doentes MODY. Quaisquer outros fatores que não são genéticos e que não tem importância no desenvolvimento desta patologia <sup>(47)</sup>.

### **4.3.3 Características e Diagnóstico Clínico de MODY**

Os primeiros estudos publicados sobre MODY, em 1975 por Tattersall, caracterizavam os doentes de MODY com uma história familiar proeminente (transmissão vertical de diabetes através de 3 gerações), um tipo de diabetes, não insulínica, fenótipo este que era consistente entre os indivíduos afetados de uma mesma família <sup>(48)</sup>. Desde então, tem surgido estudos sobre MODY, sendo esta patologia complexa com subtipo com suas manifestações clínicas. Com cada um dos subtipos genéticos, possuem um mecanismo de ação próprio, normalmente é também definida pelo subtipo genético específico <sup>(49)</sup>.

Os doentes MODY apresentam-se geralmente a nível clínico e com hiperglicemia moderada, assintomática em crianças, adolescentes ou jovens adultos não-obesos, que têm uma história familiar proeminente de diabetes, com padrão de herança autossômico dominante (significa que uma única cópia do gene mutado é suficiente para causar a condição) <sup>(50,51)</sup>.

Início precoce (MODY tipicamente se manifesta em uma idade mais jovem em comparação com o diabetes tipo 2, geralmente antes dos 25 anos, embora o início possa variar entre os diferentes subtipos), Hiperglicemia leve a moderada (os níveis de glicose no sangue geralmente não são tão altos quanto os observados no diabetes tipo 1 ou tipo 2, o que pode resultar em diagnósticos errôneos ou atrasados) <sup>(50,51)</sup>.

História familiar de diabetes (um forte histórico familiar de diabetes, muitas vezes em padrão autossômico dominante, é comum entre indivíduos com MODY), Defeitos na secreção de insulina (a disfunção primária nas células beta pancreáticas resulta em uma secreção anormal de insulina em resposta à glicose). Resposta positiva a terapias com sulfonilureias (Alguns subtipos de MODY respondem bem ao tratamento com esse medicamento, o que é diferente do diabetes tipo 1 e em alguns casos de diabetes do tipo 2) <sup>(50,51)</sup>.

O diagnóstico pode não ser realizado até à idade adulta, devido ao fato de a hiperglicemia moderada não provocar os sintomas clássicos de Diabetes. No entanto, de acordo com os estudos realizados, as primeiras manifestações tendem a surgir na

infância ou adolescência para a maioria dos doentes. Alguns poderão ter progressão rápida para hiperglicemia sintomática, necessitando de terapêutica com fármacos orais hipoglicemiantes ou mesmo insulina <sup>(51,52)</sup>. Indivíduos portadores de mutações nos genes relacionados com MODY que apresentam persistência nas concentrações normais de glicose plasmática são pouco comuns e a maioria destes desenvolvem eventualmente diabetes em uma certa altura da sua vida, à exceção dos portadores de mutações no gene *GCK* <sup>(70)</sup>.

O consenso é que a maioria destes doentes com mutação no gene *GCK* não necessita de tratamento farmacológico, podendo ser controlados com dieta alimentar <sup>(72)</sup>. Excepcionalmente, alguns pacientes com MODY 2, necessitam de terapia com insulina: os casos com hiperglicemia grave, os quais não ultrapassam 2% de casos <sup>(73)</sup>. O tratamento com insulina deve também ser superior à dose de substituição, pois o limiar sensor de glicose para a produção de insulina encontra-se elevado. Logo, ao ser administrada insulina exógena, a secreção de insulina endógena reduz <sup>(72)</sup>.

No entanto, é importante reforçar que os subtipos individuais de MODY podem apresentar diferenças em termos de gravidade, progressão da doença, resposta ao tratamento e manifestações clínicas específicas, com base nas mutações genéticas específicas associadas a cada subtipo. O diagnóstico correto e a distinção de MODY de Diabetes tipo 1 e 2 são essenciais, dado que tratamentos adequados diferem, bem como a avaliação do prognóstico e a necessidade de aconselhamento genético. Geralmente, os familiares de primeiro grau têm uma probabilidade de 50% de adquirirem a mutação, conferindo-lhe risco superior a 95% (penetrância elevada) de desenvolverem diabetes durante a sua vida ou, pelo menos, diminuição da tolerância à glicose ou anomalias da glicemia em jejum <sup>(70,74,75)</sup>. A distinção entre doentes com formas raras de Diabetes, como é o caso de MODY, de doentes com Diabetes tipo 1 e 2, revela-se um desafio diagnóstico, pois as características clínicas são semelhantes. É, portanto, necessário sensibilizar o clínico geral para a existência desta patologia.

#### **4.3.4 Genes mais prevalentes de MODY**

MODY é causado por mutações em vários genes que estão envolvidos na regulação da produção e secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Dependendo do gene específico mutado, a biossíntese e a secreção de insulina na

célula  $\beta$  são alteradas em várias fases <sup>(54)</sup>. Sendo assim, diferentes subtipos de MODY estão associados a mutações em genes específicos, como os genes prevalentes ao MODY que codificam a enzima glicoquinase *GCK* (MODY 2) ; e os fatores de transcrição hepáticos *HNF4a* (MODY 1); *HNF1a* (MODY 3) e *HNF1b* (MODY 5) <sup>(53,54)</sup>.

#### 4.3.5 MODY 2 - (*GCK*)

A glicoquinase é uma enzima que desempenha um papel crucial na regulação dos níveis de glicose no sangue , as mutações no gene *GCK* faz a codificação da enzima *GCK* e encontra-se em elevadas concentrações nas células  $\beta$  pancreáticas no fígado , consiste em uma chave enzimática reguladora envolvida no primeiro passo do metabolismo da glicose <sup>(55)</sup>.

Esta enzima é responsável pela catalisação da fosforilação da glicose, a glicoquinase converte a glicose em glicose-6-fosfato, etapa fundamental no metabolismo da glicose, essa conversão permite que a glicose seja armazenada como glicogênio no fígado ou usada como fonte de energia nas células, sendo expressa no fígado e no rim, e catalisa a última reação bioquímica da gliconeogênese da glicogenólise, retirando o fosfato da glicose-6-fosfato, essa conversão gerando a glicose livre que é possível de ser exportada, através do GLUT2 para o meio extracelular. Essa enzima é, portanto, um ponto final obrigatório de controle da liberação de glicose <sup>(56,57)</sup>.

Nas células  $\beta$  pancreáticas, passo importante na produção de energia, síntese de ATP e secreção da insulina, o gene *GCK* é responsável pela produção de uma proteína e funciona como um “sensor de glicose”, o qual facilita a liberação de insulina em quantidade apropriada e proporcional à concentração de glicose no sangue <sup>(57,58)</sup>. As mutações identificadas na enzima glicoquinase são responsáveis por um fenótipo diabético leve com alteração na sensibilidade da célula beta à glicose e a secreção de insulina <sup>(59,60)</sup>.

Alterações nesta proteína estão associadas a diferentes distúrbios na regulação da glicose, incluindo MODY2 (causado por mutações inativadoras heterozigoto), diabetes neonatal permanente (mutações inativadoras homozigoto) e hiperinsulinismo devido a mutações ativadoras (59). No MODY do tipo 2 , mutações no gene *GCK* resultam na diminuição da atividade da glicoquinase, levando uma capacidade reduzida das células  $\beta$  pancreáticas de detectar e responder aos níveis

de glicose no sangue. Como resultado, os níveis de glicose no sangue podem estar ligeiramente elevados, mas também geralmente não atingem os níveis típicos do diabetes <sup>(60)</sup>.

Dado seu papel central na regulação da liberação de insulina, é compreensível que mutações no gene que codifica a glicoquinase (*GCK*) possam causar hiper e hipoglicemia em que essas mutações ocorridas na enzima glicoquinase (*GCK*)<sup>(59)</sup>. Pois, os pacientes com MODY devido a mutações no gene *GCK* podem ter uma forma leve e crônica de hiperglicemia, que geralmente não requer tratamento com medicamentos. Normalmente, a terapia com dieta e exercícios é suficiente para controlar os níveis de glicose no sangue, embora em alguns casos possa ser necessária terapia com medicamentos <sup>(60)</sup>. No entanto, é importante levar a vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada e atividade física regular, para manter os níveis de glicose no sangue sob controle.

#### **4.3.6 MODY 1- *HNF4α*, MODY 3- *HNF1α*, MODY 5- *HNF1β***

Os fatores nucleares hepáticos *HNF1α* ( Fator Nuclear Hepático 1 Alfa) *HNF1β* ( Fator Nuclear Hepático 1 Beta) e *HNF4α* ( Fator Nuclear Hepático 4 Alfa) foram inicialmente identificados como específicos do fígado <sup>(53)</sup>. Os fatores ou receptores nucleares são uma classe de proteínas encontradas no interior das células e que são responsáveis por detectarem a presença de hormônio e outras moléculas específicas e induzirem a transcrição de proteínas, quando ativados por essas moléculas, neste caso pela glicose. Estes fatores/receptores têm a capacidade de se ligarem diretamente ao DNA de células eucarióticas e mediar a ligação entre a enzima RNA-polimerase e o DNA, permitindo assim a transcrição de genes adjacentes e a futura tradução de proteínas. Como tal, estes fatores são classificados como fatores de transcrição <sup>(61)</sup>.

Esta rede de fatores de transcrição funciona em conjunto no controle de expressão de genes durante o desenvolvimento embrionário e durante a idade adulta em tecidos onde são coexpressos. Por essa razão, mutações nos genes que codificam os fatores *HNF4α*, *HNF1α* e *HNF1β*, definem a base molecular dos subtipos de MODY 1, 3 e 5, respetivamente, que é caracterizada por uma regulação anormal da transcrição de genes nas células, o que leva a um defeito da sinalização metabólica

da secreção de insulina e/ou do desenvolvimento da massa da célula  $\beta$ .<sup>(51,62)</sup> Esses fatores nucleares hepáticos atuam em conjunto para manter o equilíbrio metabólico e a homeostase no fígado. Disfunções ou alterações na expressão desses fatores podem levar a distúrbios metabólicos, como diabetes, hiperlipidemia, doenças hepáticas e outros distúrbios relacionados ao metabolismo.

Nas células pancreáticas, os fatores de transcrição regulam a expressão do gene de insulina, bem como, a expressão de genes envolvidos no transporte e metabolismo da glicose e das mitocôndrias, ambos os mecanismos ligados à secreção de insulina. A penetrância de diabetes em portadores de mutações em qualquer um destes 3 genes é elevada, com mais de 95% de afetados aos 55 anos<sup>(51,63,64)</sup>. A expressão de *HNF1 $\alpha$*  é também regulada em parte pelo *HNF4 $\alpha$*  e daí as semelhanças entre os mecanismos fisiopatológicos<sup>(56)</sup>. Como já foi referido acima, os modelos de *HNF1 $\alpha$* , *HNF1 $\beta$*  e *HNF4 $\alpha$*  deficientes, com liberação reduzida de insulina estimulada pela glicose, estão associados a deficiência metabólica aeróbica da glicose nos ilhéus pancreáticos e desregulação de genes envolvidos no metabolismo da glicose. No entanto, estes não são passos limitantes da glicólise<sup>(63)</sup>.

Apesar de haver uma homologia entre *HNF1 $\alpha$*  e *HNF1 $\beta$* , existem diferenças claras entre os seus fenótipos<sup>(65)</sup>. Por outro lado, os genes *HNF1 $\alpha$*  e *HNF4 $\alpha$*  mostraram ter um papel de regulação da função das células diferenciadas. Mutações *HNF4 $\alpha$*  também provocam hiperinsulinismo, que mais tarde progride para secreção reduzida de insulina induzida pela glicose. Indivíduos com o *HNF1 $\alpha$*  mutado eventualmente falham na resposta a estímulos fisiológicos, como é o caso da glicose, porém, ainda retêm capacidade considerável para MODY 3 *HNF1 $\alpha$* <sup>(66)</sup>.

Embora estes sejam os genes mais comuns associados ao MODY, existem outras mutações genéticas menos comuns que também podem causar esta forma de diabetes. O diagnóstico do MODY é essencialmente baseado em critérios clínicos, incluindo história familiar de diabetes e padrões específicos de herança, bem como testes genéticos específicos. O entendimento aprofundado do funcionamento desses fatores nucleares hepáticos é fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas para doenças hepáticas e metabólicas<sup>(67)</sup>.

Em geral, os subtipos MODY associados aos genes *HNF4 $\alpha$* , *HNF1 $\alpha$*  e *HNF1 $\beta$*  são caracterizados por início precoce de diabetes, geralmente antes dos 25 anos de idade, e história familiar de diabetes. O diagnóstico desses subtipos MODY é feito através de testes genéticos para identificar mutações específicas nos genes

mencionados. O tratamento MODY pode variar dependendo do subtipo e pode incluir medicamentos hipoglicemiantes orais, como sulfonilureias, que estimulam a produção de insulina pelas células beta do pâncreas. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de insulina, e mudanças no estilo de vida <sup>(68,69)</sup>.

#### **4.3.7 Diagnóstico diferencial e tratamento**

O diagnóstico de MODY é um desafio, sobretudo para o clínico geral que não está muitas vezes ciente desta patologia, e como já foram analisados pela descrição dos vários subtipos de MODY, esta doença tem um clínico variado e muitas vezes sobrepõe-se aos outros tipos de diabetes. Consequentemente, muitos doentes mantêm-se não diagnosticados. Apesar de MODY atingir apenas uma pequena parte das pessoas afetadas por diabetes e o seu diagnóstico ser raro, este tem implicações importantes no prognóstico e tratamento dos doentes.

Uma das principais dificuldades no diagnóstico de MODY é distinguir os doentes com esta patologia dos indivíduos com diabetes tipo 1 e 2 (Quadro 1), uma vez que as características clínicas podem ser semelhantes e existe frequentemente uma sobreposição fenotípica. Apesar do caráter hereditário da diabetes ser mais comum no MODY do que na diabetes tipo 1, alguns jovens com MODY acabam diagnosticados com diabetes tipo 1. Contudo, os doentes com MODY não apresentam níveis elevados de anticorpos contra antígenos pancreático e possui evidência de produção endógena de insulina (peptídeo C, necessidade de baixa dose de insulina para obtenção de normoglicêmico) <sup>(70,71,72)</sup>. Contrariamente ao que é comum na diabetes tipo 1, a qual requer sempre tratamento com insulina, os pacientes com MODY podem ser tratados apenas com dietas e exercícios físicos ou em casos mais avançados com antidiabético oral.

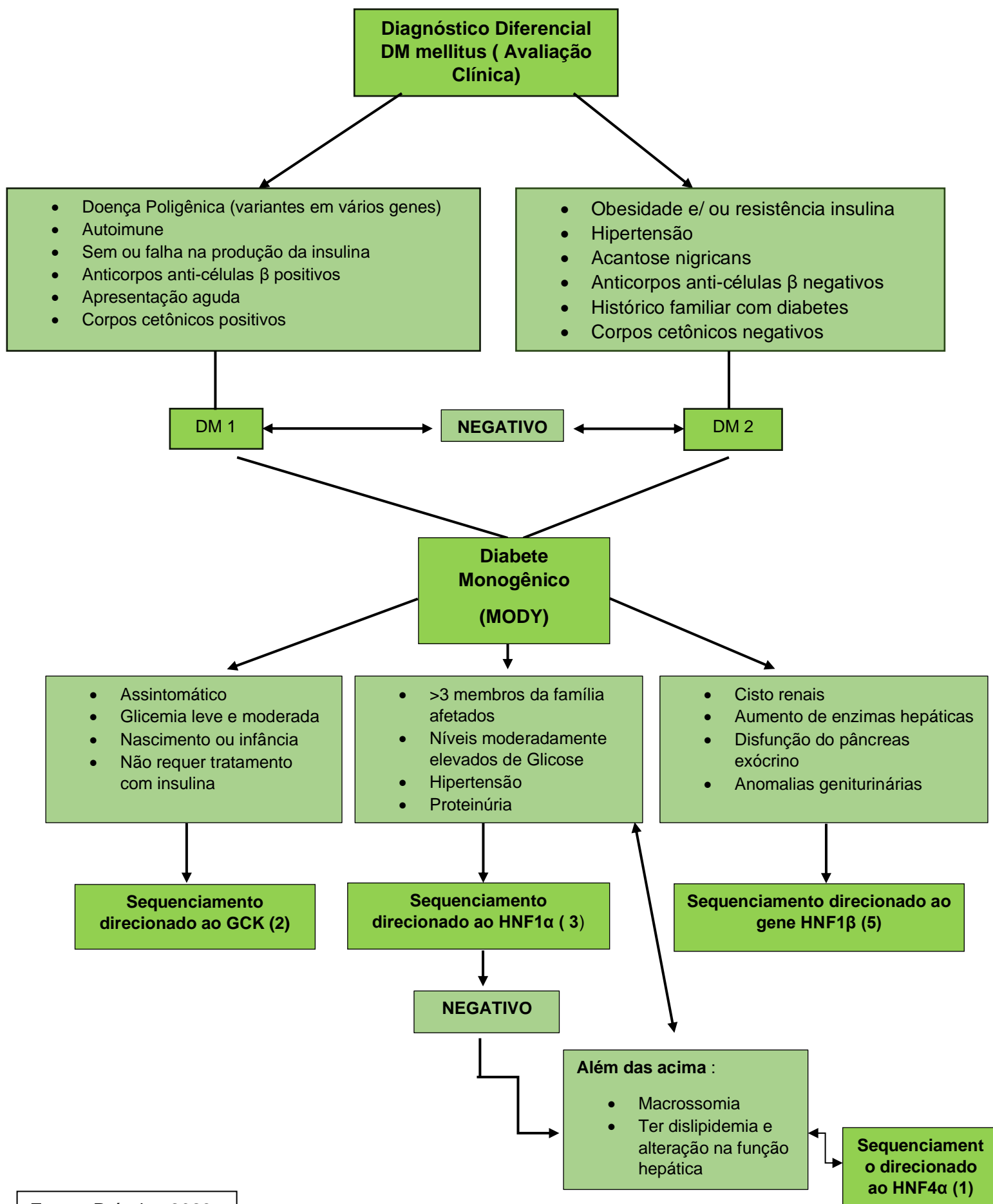
O diagnóstico definitivo de MODY requer um estudo genético molecular. Estes testes genéticos são realizados através de sequenciação direta dos genes de MODY, em que possuem uma sensibilidade superior a 99% na deteção de mutações em genes, recomenda-se, no caso de familiares não afetados, o aconselhamento genético previamente à realização de testes genéticos preditivo. A ocorrência de outros tipos de diabetes na mesma família também é possível, portanto, não se deve assumir à partida que todos os familiares do probando terão MODY <sup>(73)</sup>. Para evitar

despesas e testes genéticos desnecessários, antes que o paciente ser referenciado para estudo genético, deve-se excluir DM tipo 1 e tipo 2 <sup>(74)</sup>.

O diagnóstico de MODY além de testes moleculares, pode seguir duas principais abordagens. A abordagem gene candidato (análise somente de um gene que já foi associado a uma apresentação clínica específica) e a abordagem de múltiplos genes (análise dos múltiplos genes já associados ao fenótipo, por meio de plataformas de sequenciamento paralelo em larga escala, quando é difícil prever o provável gene alterado com base apenas nas manifestações clínicas ) <sup>(75)</sup>.

Além de ser baseado na suspeita clínica e confirmada por exame genético-molecular. A análise genética é fundamental, porque além de confirmar o diagnóstico, classifica o subtipo de MODY e tem relevante impacto clínico predizendo o provável prognóstico e possibilitando a modificação do tratamento do paciente (direcionando para o tratamento específico dos subtipos de diabetes identificado) e ainda é essencial para o aconselhamento genético já que os familiares de primeiro grau possuem a probabilidade ou o risco de 50% de herdar a mutação <sup>(75)</sup>. O rastreamento dessa condição genética é importante para o próprio paciente e para os familiares, uma vez que permite o tratamento adequado, além de possibilitar a indivíduos assintomáticos, mas portadores da mutação um monitoramento glicêmico regular , resultando em um diagnóstico prévio da hiperglicemia e decisão terapêutica apropriada <sup>(7)</sup> (Figura 3).

**Figura 3:** Fluxograma para diagnóstico de diabetes mellitus



#### **4.4.1 Importância e métodos para abordagens de investigação genética-molecular no diagnóstico de MODY**

A investigação genética molecular é uma área importante da genética que se concentra no estudo dos genes e das suas funções, utilizando técnicas e abordagens moleculares. Essa área é essencial para compreender uma ampla gama de fenômenos biológicos, incluindo o desenvolvimento de doenças genéticas, a compreensão da evolução e o aprimoramento da biotecnologia <sup>(77)</sup>.

As abordagens genéticas desempenham um papel essencial na compreensão e no diagnóstico dos subtipos de diabetes, permitindo uma visão mais abrangente da etiologia, fisiopatologia e manejo dessa doença complexa <sup>(78)</sup>. Diante a isso, a triagem genética em MODY auxilia a prática clínica de inúmeras formas, que incluem:

Identificação de fatores de riscos genéticos em que as abordagens genéticas podem identificar os fatores de risco associados a diferentes subtipos de diabetes, o que pode ajudar a prever o risco de desenvolvimento da doença em indivíduos suscetíveis. Isso é fundamental para a implementação de estratégias de prevenção e intervenção precoce e compreensão da fisiopatologia, pois o estudo das variantes genéticas associadas aos diferentes subtipos de diabetes pode fornecer percepções valiosas sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a cada subtipo. Isso pode ajudar a identificar alvos terapêuticos potenciais e a desenvolver tratamentos mais direcionados e eficazes. O aconselhamento genético: em que a identificação precoce de variantes genéticas associadas à diabetes pode permitir que os pacientes e suas famílias possam ter informações sobre a condição, pois isso pode ser importante para a compreensão do risco hereditário, a implementação de medidas preventivas e a tomada de decisões, informadas pelo conselheiro incluindo opções de tratamento e manejo da doença <sup>(56,79,80)</sup>

Desenvolvimento de terapias personalizadas: A compreensão das bases genéticas da diabetes permite o desenvolvimento de terapias mais personalizadas e direcionadas. Isso inclui a possibilidade de desenvolver medicamentos específicos que atuem em vias metabólicas alteradas em diferentes subtipos de diabetes, levando a uma melhoria significativa no manejo e no tratamento da doença. Pesquisa e desenvolvimento futuros: As abordagens genéticas são fundamentais para impulsionar a pesquisa contínua em diabetes, ajudando a identificar novas vias metabólicas, compreender melhor a interação entre fatores genéticos e ambientais e

desenvolver abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes <sup>(79,80)</sup>. Mais recentemente, novas abordagens de investigação, como o uso de plataformas de sequenciamento paralelo em larga escala, têm facilitado o estudo de dezenas de regiões específicas mapeadas dentro de um genoma (loci) simultaneamente, propiciando a descoberta de subtipos mais raros da doença e de novos genes associados <sup>(80)</sup>.

A implementação de métodos mais eficientes de avaliação: Com a atribuição de um adequado grau de patogenicidade às variantes encontradas, é imprescindível para qualquer rotina diagnóstica de pacientes com diabetes monogênico. Logo, as técnicas de diagnóstico desempenham um papel fundamental na identificação e manejo adequado do MODY, proporcionando aos pacientes a oportunidade de receber um tratamento direcionado e personalizado, e ajudando a prevenir complicações graves associadas à doença <sup>(81)</sup>.

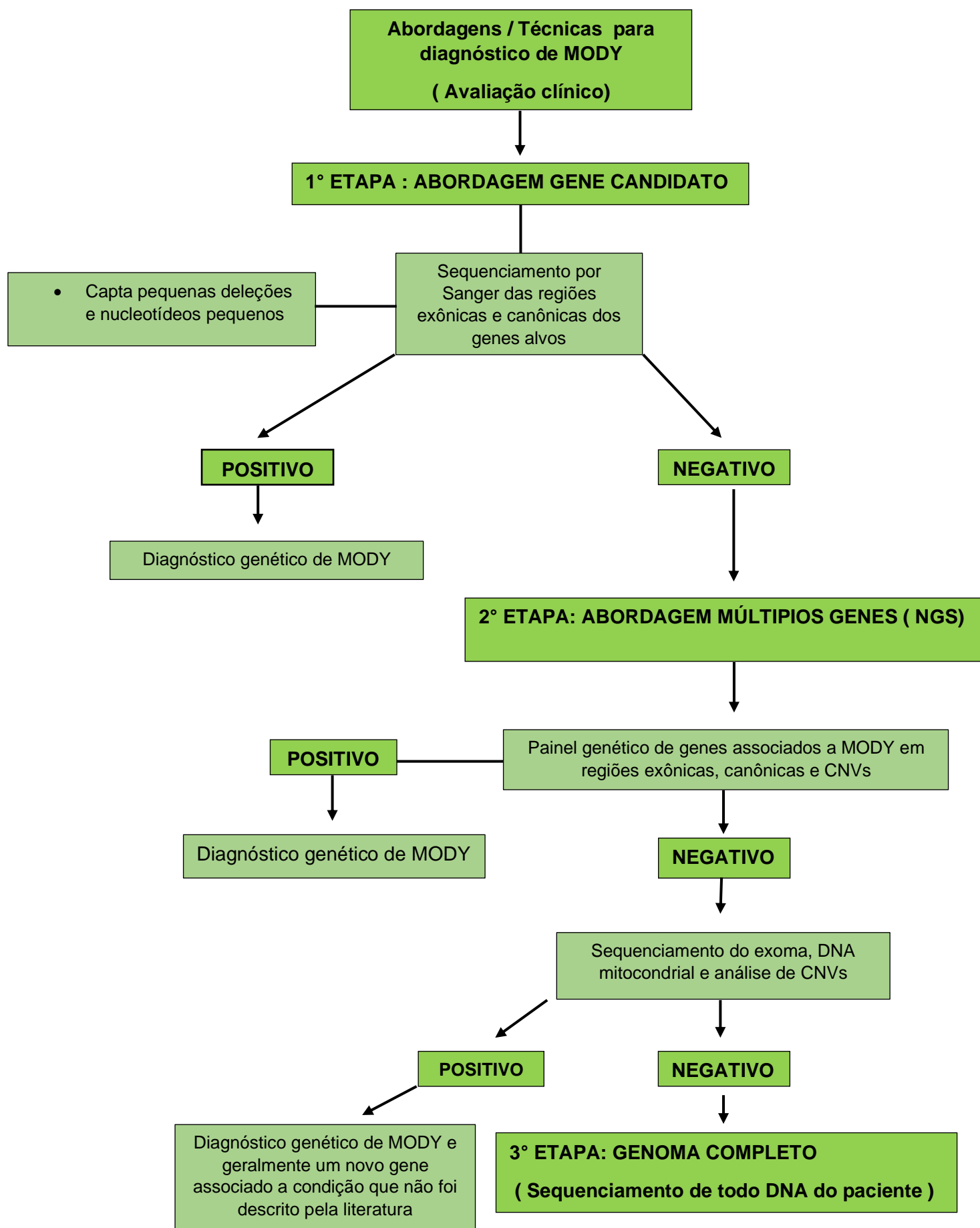
Em geral, é importante que o tratamento deva ser individualizado e acompanhado por um médico especialista em diabetes. Cada paciente pode responder de forma diferente aos medicamentos e às intervenções no estilo de vida, por isso é fundamental uma abordagem personalizada.

#### **4.4.2 Técnicas para identificação de MODY**

No diagnóstico de MODY, vários métodos de investigação genética-molecular podem ser empregados para identificar mutações específicas que levam ao desenvolvimento da doença. Diante das dificuldades de realização rotineira desse teste genético (por seu alto custo e baixa disponibilidade da técnica, restrita a poucos centros), a maioria dos pacientes com MODY não é diagnosticada ou os pacientes são diagnosticados incorretamente como DM tipo 1 ou 2, com base apenas em critérios clínicos <sup>(82)</sup>. Dessa maneira, para a identificação da heterogeneidade do MODY são necessários a utilização de técnicas a partir de abordagens clínicas em que o paciente for diagnosticado.

O sequenciamento de gene candidato e o sequenciamento de múltiplos genes são duas abordagens diferentes para a análise genética molecular ( Figura 4).

**Figura 4:** Fluxograma das principais abordagens no diagnóstico de MODY



O sequenciamento de gene candidato envolve a análise de um gene específico ou um conjunto de genes previamente selecionados com base em sua associação conhecida com uma determinada condição ou doença. Nessa abordagem, o DNA do paciente é sequenciado para identificar possíveis mutações ou variantes genéticas no gene de interesse. Essa técnica é útil quando há uma suspeita clínica específica de uma doença genética e o gene responsável é conhecido <sup>(81)</sup>.

O teste de MLPA é uma técnica de análise genética molecular que permite a detecção de alterações no número de cópias de sequências específicas de DNA. Essa técnica é particularmente útil na identificação de deleções ou duplicações de regiões genômicas, que podem estar associadas a doenças genéticas <sup>(83)</sup>.

Ademais, o teste de MLPA, no qual utiliza sondas de DNA projetadas para se ligarem a sequências específicas do genoma. Essas sondas são marcadas com diferentes compostos fluorescentes permitindo a identificação e quantificação das sequências de interesse. Durante o processo de MLPA, as sondas se ligam às sequências alvo no DNA do paciente e são ligadas entre si por meio de uma ligase. Em seguida, ocorre a amplificação das sequências ligadas por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR). A amplificação é seguida por análise por eletroferograma capilar ou sequenciamento, que permite a identificação das alterações no número de cópias das sequências alvo <sup>(83,84)</sup>. Esse teste, é amplamente utilizado na pesquisa e diagnóstico de doenças genéticas, incluindo síndromes de deleção ou duplicação, além disso, também pode ser usado para detectar mutações pontuais em genes específicos, quando combinado com outras técnicas de sequenciamento.

Em resumo, o teste de MLPA é uma técnica de análise genética molecular que permite a detecção de alterações no número de cópias de sequências específicas de DNA. É uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças genéticas e pode fornecer informações importantes para o aconselhamento genético e manejo clínico dos pacientes <sup>(84)</sup>.

Por outro lado, o sequenciamento de múltiplos genes, também conhecido como painel genético ou painel de genes, envolve a análise simultânea de vários genes associados a uma condição ou doença específica. Nessa abordagem, um conjunto de genes relevantes é sequenciado em paralelo, permitindo a identificação de mutações ou variantes em diferentes genes de uma só vez. Essa técnica é particularmente útil quando há uma suspeita clínica de uma doença genética, mas o gene específico responsável não é conhecido ou quando há sobreposição clínica entre diferentes

condições genéticas. O sequenciamento de múltiplos genes oferece uma abordagem mais abrangente e eficiente para a análise genética, permitindo a identificação de mutações em diferentes genes relacionados a uma condição específica. Além disso, essa abordagem também pode revelar variantes em genes não previamente associados à condição, fornecendo informações adicionais sobre a fisiopatologia da doença <sup>(84,85)</sup>.

Ambas as abordagens têm suas vantagens e desvantagens, e a escolha entre o sequenciamento de gene candidato e o sequenciamento de múltiplos genes depende do contexto clínico, da disponibilidade de informações sobre os genes envolvidos e dos recursos disponíveis para análise genética.

O sequenciamento por gene candidato inclui o sequenciamento por Sanger, é um método clássico de sequenciamento de DNA que é frequentemente usado para identificar mutações específicas em genes conhecidos por estarem associados a formas monogênico de diabetes. Esse método permite a detecção precisa de mutações pontuais, deleções ou inserções em genes específicos. Além disso, é relativamente demorado, principalmente em doenças como MODY, diante da grande diversidade genética, da dificuldade de estudo de alguns genes devido ao seu tamanho; e da ausência de concentração de mutações em regiões específicas (hotspots) na maior parte dos genes dos diversos subtipos, sendo necessário o estudo de todos os éxons daquele gene <sup>(85)</sup>.

O sequenciamento por Sanger, acaba sendo direcionado para os 2 genes mais prevalentes de MODY (*GCK* e *HNF1 $\alpha$* ), pois os genes raros associados a MODY não são usualmente incluídos na análise por Sanger, exceto em situações de pesquisa, em que as formas mais comuns foram negativas e a suspeita clínica de MODY é muito forte. Diante das limitações da técnica de Sanger, desde 2004 vêm sendo implantadas novas plataformas de sequenciamento genético em larga escala (SLE) <sup>(86)</sup>, em busca de uma abordagem molecular mais ampla do genoma. Desde então, avanços crescentes têm levado ao aperfeiçoamento dessas novas tecnologias, visando o sequenciamento de toda a região genômica de um determinado gene ou a genotipagem simultânea de diversos genes e até mesmo o sequenciamento completo do genoma, com maior velocidade e menor custo <sup>(87,88)</sup>.

Ao realizar o sequenciamento simultâneo de vários genes, o SLE torna possível o diagnóstico mais rápido e menos laborioso de doenças mendelianas com grande heterogeneidade genética, como MODY (permitindo a pesquisa dos subtipos mais

raros, que habitualmente não são estudados) <sup>(89)</sup>, ou seja, o sequenciamento pela técnica de SLE surge como uma estratégia para expandir o diagnóstico molecular de MODY e tornar a análise genética custo-efetiva em casos suspeitos, além de possibilitar a identificação de novas variantes e de outros genes associados a esse fenótipo.

Desde então, avanços crescentes têm levado ao aperfeiçoamento dessas novas tecnologias, surgindo cada vez mais novas tecnologias com técnicas comuns de investigação genética-molecular capazes de serem utilizados no diagnóstico de diabetes MODY .

Por fim, é importante ressaltar que as abordagens genéticas são fundamentais para a compreensão aprofundada dos subtipos de diabetes, proporcionando insights cruciais que podem ser traduzidos em estratégias de diagnóstico mais precisas e tratamentos mais eficazes e personalizados, pois esse tipo de diabetes requer uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir não apenas a análise genética-molecular, mas também uma avaliação clínica abrangente, histórico familiar detalhado e testes laboratoriais de rotina para diferenciar a diabetes MODY de outros tipos de diabetes. Além disso, o aconselhamento genético é fundamental para orientar os pacientes e suas famílias sobre os riscos e implicações associados à hereditariedade da doença.

## 5 DISCUSSÃO

A literatura destaca que os testes genéticos desempenham um papel fundamental para o diagnóstico do MODY, permite a identificação de mutações genéticas específicas associadas a essa doença monogênica. O diagnóstico clínico de MODY pode ser desafiador devido à sua sobreposição com o diabetes tipo 1 e tipo 2 ( **Quadro 1**). Sabendo-se que existem diferentes genes associados a essa doença, cada paciente pode apresentar mutações específicas em um ou mais desses genes. Portanto, para melhor identificação específica do gene mutado dentro da classificação de MODY é necessário realizar uma análise genética abrangente <sup>(90)</sup>.

Para confirmação do diagnóstico de MODY se faz necessário a realização de testes moleculares, podendo seguir duas principais abordagens:

1) abordagem gene candidato – análise somente de um gene que já foi associado a uma apresentação clínica específica, por exemplo: análise do GCK em pacientes que apresentam uma hiperglicemia leve de jejum não progressiva; análise do *HNF1α* em pacientes com ótima resposta a hipoglicemiantes orais do grupo das sulfonilureias; análise do *HNF1β* em pacientes que cursam com diabetes e cistos renais <sup>(91)</sup>.

2) abordagem de múltiplos genes - análise dos múltiplos genes já associados ao fenótipo, por meio de plataformas de sequenciamento paralelo em larga escala, quando é difícil prever o provável gene alterado com base apenas nas manifestações clínicas <sup>(93)</sup>.

A estrutura dos testes genéticos para o diagnóstico do MODY geralmente envolve a coleta de uma amostra de DNA do paciente, que possui uma sensibilidade superior a 99% na detecção de mutações em genes, podendo ser obtida através de uma amostra de sangue ou saliva. Essa amostra é então submetida a técnicas de sequenciamento de DNA, como o sequenciamento de Sanger ou o sequenciamento de próxima geração, para analisar os genes associados ao MODY, como *HNF1α*, *HNF4α*, *HNF1β*, *GCK*, entre outros 14 genes classificados <sup>(94)</sup>.

No entanto, o diagnóstico genético preciso é importante para a determinação da melhor conduta terapêutica; adequado aconselhamento genético e definição do provável curso clínico da doença. Então, recomenda-se, no caso de familiares não afetados, o aconselhamento genético previamente à realização de testes genéticos preditivos <sup>(95)</sup>.

Importante destacar, que esses testes genéticos têm algumas limitações. Uma das principais limitações é a heterogeneidade genética do MODY. Outra limitação é a presença de variantes de significado incerto, ou seja, durante a análise genética, podem ser identificadas variantes genéticas que não possuem um efeito claro na função do gene ou na patogênese da doença. Essas variantes podem dificultar a interpretação dos resultados e a identificação precisa das mutações causadoras do MODY.

O sequenciamento de Sanger e o sequenciamento de próxima geração são amplamente utilizados, mas podem ter também limitações técnicas, como baixa cobertura de sequenciamento ou dificuldade em identificar rearranjos genômicos complexos. Essas limitações podem afetar a precisão dos resultados e a identificação das mutações genéticas responsáveis pelo MODY <sup>(96)</sup>.

A interpretação clínica das variantes genéticas deve levar também em consideração outros fatores, como a presença de mutações patogênicas conhecidas, a história familiar da doença e a apresentação clínica do paciente, pois também as técnicas de sequenciamento de DNA utilizadas nas abordagens genéticas moleculares apresentam limitações <sup>(97)</sup>.

Outro ponto importante também, é que as abordagens genéticas moleculares não levam em consideração os fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento e a progressão do MODY. Porém, fatores como dieta, estilo de vida e exposição a determinados agentes ambientais podem interagir com as mutações genéticas e influenciar a expressão fenotípica da doença. Portanto, é necessário considerar esses fatores para uma compreensão completa do MODY.

Por fim, o acesso a testes genéticos específicos para o MODY pode ser limitado em algumas regiões ou países. A disponibilidade desses testes pode variar, o que dificulta o diagnóstico preciso da doença em determinadas populações. No qual, essas limitações no acesso aos testes genéticos podem atrasar o diagnóstico e o tratamento adequado do MODY <sup>(98)</sup>.

Diante o exposto, os resultados mostraram que a investigação genética molecular é fundamental para o diagnóstico definitivo de MODY pois, requer um estudo genético molecular, permitindo a identificação de mutações específicas em genes relacionados à função das células beta pancreática. Mas, a heterogeneidade genética, a presença de variantes de significado incerto, a falta de consideração dos fatores ambientais e o acesso limitado aos testes genéticos são desafios que precisam

ser superados para uma melhor compreensão e diagnóstico do MODY. Portanto, visto que o diagnóstico definitivo de MODY apenas pode ser realizado através de testes moleculares, durante a análise genética molecular podem fornecer informações prognósticas e auxiliar no aconselhamento genético de pacientes e familiares. Dessa forma, futuramente e com a ajuda de mais estudos, talvez seja possível criar critérios de diagnóstico mais específicos e com melhor relação custo-eficácia.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, este estudo buscou investigar e compreender a complexidade por trás do diabetes monogênico MODY, que se diferencia dos tipos mais comuns de diabetes mellitus por sua hereditariedade clara e padrões de herança mendeliana. Através da análise de técnicas de investigação genética-molecular, foi possível discernir a base genética subjacente a essa forma específica de diabetes, evidenciando a importância do diagnóstico precoce e preciso para garantir a terapêutica mais adequada e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A evolução das tecnologias genômicas permitiu uma compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares envolvidos, revelando uma complexa variante genéticas associadas ao MODY. No entanto, ainda existem desafios consideráveis a serem superados, como a interpretação clínica de variantes de significado incerto e a implementação prática das descobertas genéticas na prática clínica.

Dessa forma, é importante continuar investindo em pesquisas que aprimorem a detecção precoce, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas para o diabetes monogênico MODY. Além disso, a conscientização sobre a importância da investigação genética deve ser disseminada entre os profissionais de saúde, a fim de proporcionar um cuidado mais preciso e individualizado aos pacientes afetados por essa condição. Espera-se que este estudo contribua para o avanço contínuo no campo da medicina personalizada e sirva como base para futuras pesquisas e intervenções clínicas direcionadas.

## REFERÊNCIAS

1. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 Criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO Consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;(1):21–6.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *standards of Medical Care in diabetes—2019*. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [acesso em 2021 out 05];42(Supplement\_1):S13–28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-s002>
3. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* [Internet]. 2019 [acesso em 2021 out 05];51(4):546–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>
4. Molina PE. Porto Alegre. Em: Grupo A; 2021.
5. Cao Z, Wang X. The endocrine role between  $\beta$  cells and intra-islet endothelial cells. *Endocr J.* 2014;61(7):647–54.
6. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature* [Internet]. 2019 [acesso em 2023 out 06];557(7705):351–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0088-0>
7. Leoni L, Roman BB. MR imaging of pancreatic islets: tracking isolation, transplantation and function. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 [acesso em 2021 out 07];16(14):1582–94. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/138161210791164171>
8. Haber EP, Curi R, Carvalho CRO, Carpinelli AR. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2001 [acesso em 2021 out 08];45(3):219–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302001000300003>

9. Boschero AC. Acoplamento excitação-secreção nas células B pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1996;40:149–55.
10. Gerich JE. Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1993 [acesso em 2021 out 09];7(3):551–86. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80207-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80207-1)
11. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9(1):463–73; quiz 474–5.
12. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2013 [acesso em 2021 out 10];9(1):25–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/157339913804143225>
13. Suckale J, Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling--focus on the beta-cell. *Front Biosci* [Internet]. 2008 [acesso em 2021 out 10];13:7156–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2741/3218>
14. Kahn CR, Weir GC, King GL. *Joslin: diabetes melito.* Porto alegre, Artmed; 2009.
15. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética Médica.* 2010;
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 [acesso em 2021 out 11];34(Supplement\_1):S62–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s062>
17. Lee JM-H, Thong M-K. Genetic counseling services and development of training programs in Malaysia. *J Genet Couns* [Internet]. 2013 [acesso em 2021 out 15];22(6):911–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10897-013-9589-z>
18. Milech A. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento do Diabetes Mellitus.* Grupo GEN. 2014;
19. *IDF diabetes atlas* [Internet]. [Diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). [acesso em 2021 out 20]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>

20. Oliveira CSV, Furuzawa GK, Reis AF. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2002 [acesso em 2021 out 20];46(2):186–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302002000200012>
21. - Bandeira F, Mancini M, Graf H. Endocrinologia e Diabetes. Rio de Janeiro, MedBook Editora. 2015;
22. Njølstad PR, Molven A. To test, or not to test: time for a MODY calculator? Diabetologia [Internet]. 2012 [acesso em 2021 out 21];55(5):1231–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2514-4>
23. Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]. 2020;67(2):137–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2019.07.012>
24. Ciarleglio LJ, Bennett RL, Williamson J, Mandell JB, Marks JH. Genetic counseling throughout the life cycle. J Clin Invest [Internet]. 2003 [acesso em 2021 out 21];112(9):1280–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1172/jci200320170>
25. Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. Swiss Med Wkly [Internet]. 2012 [acesso em 2021 out 21]; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13690>
26. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ [Internet]. 2011 [acesso em 2021 out 25];343(oct19 3):d6044. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6044>
27. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). Diabetes Metab Syndr Obes [Internet]. 2012 [acesso em 2021 out 26];5:101–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S23353>
28. Cappelli A, Tumini S, Consoli A, Carinci S, Piersanti C, Ruggiero G. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience

from a large multicentre database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. Diabetes research and clinical practice.* 2009;83:466–73.

29. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2009;26:466–73.
30. Kyithar MP, Bacon S, Pannu KK, Rizvi SR, Colclough K, Ellard S. Identification of HNF1A-MODY and HNF4A-MODY in Irish families: Phenotypic characteristics and therapeutic implications. *Diabetes & Metabolism.* 2011;37(6):512–9.
31. Correia F. Diabetes Monogénica: a importância do diagnóstico molecular  
Monogenic diabetes: the relevance of molecular diagnosis. *REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA.* 2011;64.
32. Rolim LC, Sá JR de Chacra AR, Dib SA. Heterogeneidade clínica e coexistência das neuropatias diabéticas: diferenças e semelhanças entre diabetes melito tipos 1 e 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2009;53(7):818–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302009000700005>
33. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 [acesso em 2021 nov 05];106(1):237–50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
34. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity 22 explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med.* 1998;15:15–24.
35. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2023 [acesso em 2021 nov 06];9(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00421-w>
36. Oliveira C, Sv GK, Furuzawa AF. pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2001;46:971–9.

37. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic diabetes in children and adolescents: Recognition and treatment options. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018 [acesso em 2021 nov 06];18(8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1024-2>
38. Gardner DS, Tai ES. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2012;5:101–8.
39. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase (*GCK*), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* [Internet]. 2009 [acesso em 2021 nov 10];30(11):1512–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21110>
40. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [acesso em 2022 jan 11];28(3–4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2014-0384>
41. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2008 [acesso em 2021 jul 12];29(3):254–64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0024>
42. Ilharco M, Silva Nunes J. Maturity-onset diabetes of the young: A type of diabetes still underdiagnosed in clinical practice [Internet]. *Revportdiabetes.com*. [acesso em 2022 jul 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2018/07/RPD-Vol-13-n%C2%BA-2-Junho-2018-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-49-61.pdf>
43. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Download (.nbib”) Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41:1528–31.
44. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2006 [acesso em 2022 jul 15];7(3):171–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-006-9014-0>

45. Machado UF. Transportadores de glicose. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 1998 [acesso em 2022 jul 16];42(6):413–21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27301998000600003>
46. Ufsc.br. [acesso em 2022 jul 17 30]. Disponível em: [https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/4891308/mod\\_resource/content/10/Lehninger\\_Metabolismo%20de%20Glicose.pdf](https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/4891308/mod_resource/content/10/Lehninger_Metabolismo%20de%20Glicose.pdf)
47. Moreno C, Ruas L, Carvalheiro M. Diabetes Monogénica: Doença Rara ou Subdiagnosticada? [Internet]. *Revportdiabetes.com*. 2012 [acesso em 2022 jul 20]. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-7-n%C2%BA-1-Mar%C3%A7o-2012-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-37-43.pdf>
48. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M. Classificação do diabetes. Em: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*; 2022.
49. Schisler JC, Jensen PB, Taylor DG, Becker TC, Knop FK, Takekawa S, et al. The Nkx6.1 homeodomain transcription factor suppresses glucagon expression and regulates glucose-stimulated insulin secretion in islet beta cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005[acesso em 2022 jul 21];102(20):7297–302. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502168102>
50. Maraschin J de F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do diabetes melito. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 [acesso em 2022 jul 22];95(2):40–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2010001200025>
51. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [acesso em 2022 jul 24];345(13):971–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra002168>
52. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes* [Internet]. 1997 [acesso em 2022 Jul 25];46(4):720–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.46.4.720>

53. Vieira DS. Diabetes tipo MODY - monogénico [Internet]. Dra. Suzana Vieira. 2015 [acesso 2023 mai 10]. Disponível em: <https://drasuzanavieira.med.br/2015/02/25/diabetes-monogenico-mody/>
54. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young ( MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus ( T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26:466–73.
55. Osbak KK, Colcipugh K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S. Update on mutations in glucokinase ( GCK ), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1512–26.
56. DellaManna T, Silva MR da, Chacra AR, Kunii IS, Rolim AL, Furuzawa G, et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2012 [acesso em 2023 mai 12];56(8):490–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302012000800005>
57. Shammas C, Neocleous V, Phelan MM, Lian L-Y, Skordis N, Phylactou LA A report of 2 new cases of MODY2 and review of the literature: Implications in the search for type 2 Diabetes drugs. Vol. 62. Elsevier Inc; 2013.
58. Poejo DM. Molecular diagnosis of maturity onset diabetes of the young: a case for personalized medicine. 2021.
59. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young ( MODY). *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2012;5:101–8.
60. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young ( MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus ( T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26:466–73.

61. Olefsky JM. Nuclear receptor minireview series. *J Biol Chem* [Internet]. 2001;276(40):36863–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R100047200>
62. Servitja J-M, Pignatelli M, Maestro MA, Cardalda C, Boj SF, Lozano J, et al. Hnf1alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2009;29(11):2945–59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01389-08>
63. Shepherd M, Ahmad E, Todd AM, Bowen-Jones PJ, Mannion D. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young ( MODY). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18:417–21.
64. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1998;138(3):233–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1380233>
65. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1 beta mutations. *Diabetes care*. 2004;27(5):1102–7.
66. Maestro MA, Cardalda C, Boj SF, Luco RF, Servitja JM, Ferrer J. Distinct roles of HNF1beta, HNF1alpha, and HNF4alpha in regulating pancreas development, beta- cell function and growth. *Endocr Dev*. 2007;12:33–45.
67. Shields EM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY); how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53:2504–8.
68. Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol* [Internet]. 2005 [acesso em 2023 jun 05];4(1):9–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00024677-200504010-00002>
69. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* [Internet]. 2009;26(4):437–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x>

70. Kooner JS, Saleheen D, Sim X, Sehmi J, Zhang W, Frossard P. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature genetics*. 2011;43(10):984–9.
71. Hegele RA, Sun F, Harris SB, Anderson C, Hanley AJ, Zinman B. Genome-wide scanning for type 2 diabetes susceptibility in Canadian Oji-Cree, using 190 microsatellite markers. *Journal of human genetics*. 1999;44:10–4.
72. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2012 [acesso em 2023 jul 12];90(4):753. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.001>
73. Jus.br. [acesso 2023 ago 01]. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/programas-projetos-e-acoas/pro-vida/dicas-de-saude/pilulas-de-saude/teste-genetico-descubra-o-que-e-como-funciona-e-para-que-serve>
74. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2012;55(5):1265–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
75. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546–53.
76. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* [Internet]. 2005 [acesso em 2023 ago 10];48(5):878–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1738-y>
77. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. Em: *The Role of Bioinformatics in Agriculture*. Apple Academic Press; 2014. p. 1–25.

78. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2008[acesso em 2023 ago 16];4(4):200–13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
79. Costantini S, Prandini P, Corradi M, Pasquali A, Contreas G, Pignatti PF, et al. A novel synonymous substitution in the GCK gene causes aberrant splicing in an Italian patient with GCK-MODY phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;92(1):e23-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.01.014>
80. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet*. 2014;133:1–9.
81. De Revisão D-A, Marina C, Falcão C, Fonseca RM, Carvalho M. Maturity-onset diabetes of the young [Internet]. Repositorio-aberto.up.pt. [acesso 2023 out 05]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71767/2/30933.pdf>
82. Wallis Y, Payne S, Mcanulty C, Bodmer D, Sister -. E., Robertson K. Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. 2013.
83. Ellard S, Thomas K, Edghill EL, Owens M, Ambye L, Cropper J, et al. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* [Internet]. 2007 [acesso em 2023 out 07];50(11):2313–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0798-6>
84. Shepherd M, Miles S, Jones J. Differential diagnosis: Identifying people with monogenic diabetes. *Journal of Diabetes Nursing*. 2010;14:342–7.
85. Colclough K, Patel K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2022 [acesso em 2023 out 18];97(4):436–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14744>
86. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Erratum: Corrigendum: Genome sequencing in microfabricated high-density

- picolitre reactors. *Nature* [Internet]. 2006[acesso em 2023 out 19];441(7089):120–120. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04726>
87. Liu L, Li Y, Li S, Hu N, He Y, Pong R, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [acesso em 2023 out 21];2012:251364. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/251364>
88. Anderson MW, Schrijver I. Next generation DNA sequencing and the future of genomic medicine. *Genes (Basel)* [Internet]. 2010[acesso em 2023 out 23];1(1):38–69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/genes1010038>
89. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanné-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2014[acesso em 2023 out 23];22(9):1153–1153. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.14>
90. Robin NH, Tabereaux PB, Benza R, Korf BR. Genetic testing in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007[acesso em 2023 out 23];50(8):727–37. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.015>
91. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* [Internet]. 2013 [acesso 2023 out 28];34(5):669–85. Disponível em: <https://consensus.app/papers/mutations-genes-encoding-transcription-factors-colclough/cc7d9b05299250a9bfc4c3872d76d9ee>
92. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia* [Internet]. 2017[acesso em 2023 out 28];60(4):609–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4213-7>
93. de Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Franco PC, Dotto RP, Reis AF, et al. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019 [acesso em 2023 out 28];7(12). Disponível em: <https://consensus.app/papers/targeted-sequencing-identifies-variants-mody-genes-santana/ce619e1cf4cf503ab61956e928fad583/>

94. Patterson N, Taylor B, Dainty G, Prosser D, Tomlinson P, Love DR, et al. Spectrum of MODY in the south of New Zealand – including two novel mutations. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2013[acesso em 2023 out 29];2013(S1):P39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1687-9856-2013-s1-p39>
95. Palmero E, Carraro D, Alemar B, Moreira MA, Ribeiro-Dos-Santos A, Abé-Sandes K. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Scientific Reports*. 2018;8.
96. Komazec J, Zdravkovic V, Sajić S, Ješić M, Andjelković M, Pavlovic S. The importance of combined NGS and MLPA genetic tests for differential diagnosis of maturity onset diabetes of the young. *Endokrynologia Polska*. 2019;70(1):28–36.
97. Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, Alfares A, Kelly MA, Pugh TJ, et al. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clin Genet* [Internet]. 2013 [acesso em 2023 out 29];84(5):453–63. Disponível em: <https://consensus.app/papers/approach-assessing-significance-variants-duzkale/c722b4deddf558759410eb742652ab9e/>
98. Flannick J, Beer N, Bick A, Agarwala V, Molnes J, Gupta N. Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian form of diabetes. *Nature Genetics*. 2013;45:1380–5.