

Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica

Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Type of Diabetes Still Underdiagnosed in Clinical Practice

M. Ilharco¹, J. Silva Nunes²

1 - Unidade Funcional Medicina 1.4 do Hospital de S. José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

2 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Resumo

O termo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) surgiu pela primeira vez nos anos 60, englobando um grupo de doenças monogénicas de transmissão autossómica dominante e apresentação clássica em adolescentes ou adultos jovens. A diabetes tipo MODY constitui cerca de 1-2% de todos os diagnósticos de diabetes na Europa. Atualmente encontram-se caracterizados 14 genes responsáveis por esta patologia, os quais resultam em apresentações clínicas muito heterogéneas, sendo as mais comuns mutações nos genes da glucocinase (MODY 2) e *Hepatocyte Nuclear Factor 1 α /4 α* (MODY 3 e MODY 1). Os doentes podem apresentar ou não sintomatologia clássica da diabetes e um dos grandes desafios é o diagnóstico diferencial com a diabetes tipo 1 e tipo 2, pelas características fenotípicas sobreponíveis. Neste sentido, o teste genético afigura-se como muito importante, na medida em que fornece não só uma vantagem terapêutica (doentes com MODY 1 e MODY 3 erradamente diagnosticados como diabetes tipo 1 poderão abandonar a terapêutica com insulina de forma segura, uma vez que apresentam elevada sensibilidade ao tratamento com sulfonilureias), como também uma determinação do prognóstico e necessidade de vigilância de complicações microvasculares e extra-pancreáticas (o MODY 5 tem elevada incidência de patologia renal não-diabética), passando pela orientação de familiares e decisão acerca de instituição de terapêutica durante a gravidez. Esta revisão pretende reunir e resumir a informação existente acerca dos subtipos de MODY já conhecidos, diagnóstico diferencial, complicações e terapêutica, bem como a importância do teste genético e implicações desta patologia no feto.

Keywords: MODY, diabetes monogénica, variabilidade genética, teste genético, biomarcadores

Abstract

The term MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) was used for the first time in the sixties, referring to a group of monogenic diseases inherited in an autosomal dominant way, with classical presentation in teenagers or young adults. MODY is responsible for approximately 1-2% of all cases of diabetes diagnosed in Europe. To this date, there are 14 genes known to cause this disease, resulting in very heterogeneous clinical presentations, of which the most common are mutations in the glucokinase gene (MODY 2) and Hepatocyte Nuclear Factor 1 α /4 α (MODY 3 and MODY 1). Patients may or may not present with classical diabetes symptoms, and one of the biggest diagnostic challenges is differentiating between MODY and type 1 and 2 diabetes, due to its overlapping phenotypical characteristics. Consequently, the genetic test is of extreme importance, in a way that it conveys not only therapeutic advantage (patients with MODY 1 and 3 wrongly diagnosed with type 1 diabetes may stop insulin treatment safely, due to the excellent response to sulfonylureas), but also allows prognostic stratification and need for control of microvascular and extra-pancreatic complications (MODY 5 has a high prevalence of renal non-diabetic disease), including family counseling and guidance about treatment during pregnancy. This review aims to gather and summarize existing information about the already known MODY subtypes, differential diagnosis, complications and treatment, as well as the importance of genetic testing and implications on the fetus.

Palavras-chave: MODY, monogenic diabetes, genetic variability, genetic testing, biomarkers

CORRESPONDÊNCIA

Marta Ilharco
Unidade Funcional Medicina 1.4 do Hospital de S. José
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua José António Serrano
1150-199 Lisboa
E-mail: martailharco@gmail.com

> INTRODUÇÃO HISTÓRICA

O termo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) surgiu nos anos 60 do século XX para descrever um tipo de diabetes diferente dos que eram conhecidos até à data ⁽¹⁾. Stefan S. Fajans (da Universidade do Michigan), desenvolveu vários estudos prospetivos após identificar a existência de famílias com uma forte componente here-

ditária associada à diabetes, em jovens não obesos, cuja hiperglicemia normalizava após tratamento com sulfonilureias ⁽²⁾. Na sua primeira publicação, em 1954 ⁽³⁾, descobriu-se que 19% de 152 parentes de doentes com diagnóstico de diabetes tinham critério de diabetes considerando a prova de tolerância à glicose oral, sendo que alguns tinham apenas dez anos de idade. Em 1960 descreveu alguns casos de diabetes assintomática ligeira em crianças, adolescentes e adultos jovens não obesos, cuja prova de tolerância à glicose oral normalizava com a administração de sulfonilureias ^(4,5,6). Os resultados foram apresentados pela primeira vez de forma organizada em 1964, no 5º Congresso da Federação Internacional de Diabetes em Toronto. Seguindo esta linha de investigação, o mesmo Stefan S. Fajans, juntamente com Robert Tattersall (do Hospital King's College, Londres), estudou um grupo de 24 famílias com marcada componente hereditária de diabetes de aparecimento em crianças ou jovens adultos e confirmou nestas a transmissão autossómica dominante. Estes resultados foram publicados num artigo onde foi utilizado, pela primeira vez, o termo MODY ⁽⁷⁾.

A diabetes passou, nessa altura, a ser vista não como uma doença poligénica – o que era assumido até então para todos os tipos de diabetes – mas como uma patologia geneticamente heterogénea ⁽⁸⁾. Os estudos genéticos para o MODY tiveram início em 1958 ⁽²⁾. A base molecular genética da diabetes tipo MODY foi subseqüentemente reconhecida nos anos 90, através da evidência de que as mutações genéticas conduzindo à diabetes resultavam de alterações na função da célula β do pâncreas ^(9,10). Em 1991 deu-se a primeira grande descoberta, quando após testar mais de 75 marcadores de ADN, Graeme Bell encontrou um polimorfismo no gene da deaminase (ADA) no braço longo do cromossoma 20 que se correlacionava com a existência de MODY ⁽¹¹⁾. Em 1996 o mesmo investigador identificou uma mutação *non-sense* no gene que codifica o HNF4 α (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 α*), responsável assim pelo primeiro subtipo de MODY a ser identificado, e que ficou denominado como MODY 1 ⁽¹²⁾. Praticamente em simultâneo, um grupo de investigadores (incluindo Andrew Hattersley e Philippe Froguel) descobriu que mutações noutra fator de transcrição, HNF1 α (*Hepatocyte Nuclear Factor 1 α*), eram responsáveis pelo subtipo MODY 3. Desde então foram identificados outros genes responsáveis por diferentes subtipos de MODY, concluindo-se que mutações heterozigóticas, ou, mais raramente, deleções parciais ou totais de genes, afetavam processos-chave na fisiologia da célula β pancreática, que resultavam em hiperglicemia moderada crónica ou fenótipos mais graves com défice marcado de insulina ⁽¹³⁾.

Percebeu-se então que os doentes afetados apresentavam uma forma familiar de diabetes que, tipicamente, se apresentava antes dos 25 anos de idade e tinha transmissão autossómica dominante. Contudo, dependendo dos genes envolvidos, esta população era muito heterogénea.

> EPIDEMIOLOGIA

Até à data encontram-se descritas mutações em, pelo menos, 14 genes diferentes que condicionam o fenótipo de MODY e correspondem a, aproximadamente, 1-2% de todos os diagnósticos de diabetes na Europa ^(13,14). Estima-se que esta prevalência se encontre bastante subestimada (em cerca de 80%) ^(10,15), uma vez que muitos doentes com esta patologia não apresentam sintomatologia ou são, erradamente, diagnosticados como tendo diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2, uma vez que as características clínicas de determinados subtipos de MODY se podem sobrepor aos dois tipos mais frequentes de diabetes ^(8,10).

As mutações da glucocinase (GCK) são diagnosticadas com maior frequência em países onde é feito rastreio de hiperglicemia em doentes assintomáticos (França, Espanha e Itália). Por outro lado, em países onde não é habitual fazer-se rastreio, a mutação HNF1 α é a mais prevalente ^(10,16).

Em Portugal, embora não existam estatísticas sobre a prevalência de MODY, há a perceção de um mercado subdiagnóstico deste tipo de diabetes. Provavelmente, tal dever-se-á ao facto de que alguns doentes com MODY acabam por ser, erradamente, classificados como tendo diabetes tipo 1 ou tipo 2.

> APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os doentes com MODY podem ou não apresentar-se com sintomatologia típica de um estado de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso ⁽⁸⁾.

Uma das principais dificuldades no diagnóstico de MODY é distinguir os doentes com esta patologia dos doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, uma vez que as características clínicas podem ser semelhantes e existe frequentemente uma sobreposição fenotípica ⁽¹⁾.

Tanto a diabetes tipo 2 como o MODY têm um forte componente hereditário, com história de diabetes afetando múltiplas gerações sucessivas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial ⁽¹⁶⁾. Contudo, ao contrário dos doentes com diabetes tipo 2, tipicamente, estes doentes não apresentam excesso ponderal, hipertensão arterial ou dislipidemia e não têm outras características

típicas dos estados de insulinoresistência^(17,18). Ainda que raramente seja descrita obesidade no MODY, a epidemia de obesidade que se tem vindo a instalar em adolescentes e adultos jovens implica que esta possa ser reportada em doentes com MODY⁽¹⁵⁾.

Apesar do carácter hereditário da diabetes ser mais comum no MODY do que na diabetes tipo 1, alguns jovens com MODY acabam por ser rotulados como tendo diabetes tipo 1. Contudo, os doentes com MODY não apresentam níveis elevados de anticorpos contra antígenos pancreáticos e têm evidência de produção endógena de insulina (péptido C mensurável, necessidade de baixas doses de insulina para obtenção de normoglicemia e ausência de cetoacidose se a insulino-terapia for omitida)^(8,16). Contrariamente ao que é comum na diabetes tipo 1, a qual requer sempre tratamento com insulina, os doentes com MODY podem ser tratados apenas com antidiabéticos orais⁽¹⁶⁾.

Existe uma grande variabilidade fenotípica e metabólica, em relação direta com a variabilidade genética já discutida, 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⁽¹⁾.

Em consequência desta variabilidade, uma das principais dificuldades no diagnóstico de MODY é a distinção entre esta forma de diabetes e a diabetes tipo 1 ou tipo 2, uma vez que as características clínicas podem ser semelhantes⁽¹⁶⁾.

Este tipo de diabetes foi alvo de um artigo de revisão, por um dos autores, há mais de uma década atrás⁽¹⁷⁾. Contudo, neste intervalo de tempo novos subtipos de diabetes foram identificados e novos dados foram sendo conhecidos sobre os subtipos identificados até à data. Apesar dos avanços nesta área da diabetologia, muitos dos doentes com diabetes tipo MODY são, erradamente, classificados como tendo outros tipos de diabetes.

Quando Suspeitar do Diagnóstico

Assim torna-se importante suspeitar do diagnóstico de MODY em todos os doentes com diabetes de novo, especialmente antes dos 25 anos de idade, que apresentem uma forte história familiar, e em que seja demonstrada manutenção da capacidade secretora de insulina e ausência de risco de cetoacidose, mantidas vários anos após o diagnóstico^(16,20). A constatação da ausência de auto-anticorpos pancreáticos, de uma boa resposta às

sulfonilureias e de uma resposta mínima à metformina podem aumentar a suspeição de MODY⁽²⁰⁾.

Existe a necessidade de entrar com um conjunto de parâmetros clínicos para conseguir identificar, de forma segura, um doente com MODY. Este diagnóstico pode ser complexo, na medida em que é necessário ponderar vários fatores. A calculadora da probabilidade de MODY, desenvolvida por Beverley Shields (Universidade de Exeter) e disponível no site <https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/>, consiste num modelo matemático que usa a informação clínica disponível por forma a calcular a probabilidade de um doente ter MODY⁽²¹⁾, incluindo idade ao diagnóstico, índice de massa corporal, valor de HbA1c, terapêutica (com insulina ou antidiabéticos orais) e se algum dos progenitores tem diagnóstico de diabetes⁽²²⁾.

Quanto maior for o grau de suspeição clínica, baseado nestas características, maior é a probabilidade de o doente ter MODY e, conseqüentemente, mais favorável a relação custo-efetividade do teste genético.

> HETEROGENEIDADE GENÉTICA

Apesar de a diabetes tipo MODY ser conhecida como uma doença monogénica, não se trata de uma entidade única, representando uma vasta heterogeneidade genética, metabólica e clínica⁽²³⁾ (Quadro I). Existem, pelo menos, 14 genes conhecidos que podem estar na sua origem: HNF4 α (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 α* ; MODY 1); GCK (*glucocinase*; MODY 2); HNF1 α (*Hepatocyte Nuclear Factor 1 α* ; MODY 3); PDX1 (*Pancreatic and Duodenal Homeobox 1*; MODY 4); HNF1 β (*Hepatocyte Nuclear Factor 1 β* ; MODY 5); NEUROD1 (*Neurogenic Differentiation 1*; MODY 6); KLF11 (*Kruppel-like factor 11*; MODY 7); CEL (*Carboxyl Ester Lipase*; MODY 8); PAX4 (*Paired-box-containing gene 4*; MODY 9); INS (*Insulin*; MODY 10); BLK (*β -lymphocyte kinase*; MODY 11); ABCC8 (*ATP-binding cassette, sub-family C*; MODY 12); KCNJ11 (*Potassium Channel, inwardly rectifying sub-family J, member 11*; MODY 13); APPL1 (*Adaptor Protein containing pH domain, PTB domain and Leucine Zipper Motif 1*; MODY 14). Estes não correspondem à totalidade de genes responsáveis pela diabetes tipo MODY, existindo ainda outros que carecem de identificação (MODY X)⁽¹⁵⁾.

Estas mutações têm elevada penetrância e um carácter autossómico dominante levando, primariamente, à disfunção da célula β pancreática.

Por outro lado, recentemente verificou-se que as mutações *de novo* nos genes mais prevalentes de MODY são mais frequentes do que o esperado. Numa análise sistemática de 150 doentes sem história familiar de diabetes

Quadro I - Subtipos de MODY, genes associados, prevalência e principais características clínicas.

Subtipo	Gene	Prevalência relativa	Características clínicas
MODY 1	HNF4 α	3-5% dos casos de MODY	Níveis reduzidos de colesterol-HDL, apolipoproteína A1 e A2 e triglicédeos; complicações macro e microvasculares dependentes do controlo glicémico; sensibilidade marcada às sulfonilureias; hipoglicemia e macrosomia neonatal
MODY 2	GCK	30-70% dos casos de MODY	Hiperglicemia ligeira assintomática com HbA1c habitualmente <8%; complicações raras; habitualmente sem necessidade de terapêutica farmacológica; se o feto herda a mutação da mãe não tem alterações; se não herda mutação tende a ser macrosômico e se herda mutação do pai tende a ser microsômico
MODY 3	HNF1 α	30-70% dos casos de MODY	Glicosúria; elevação dos níveis de colesterol-HDL; complicações macro e microvasculares dependentes do controlo glicémico; sensibilidade marcada às sulfonilureias e bons resultados com a nateglinida; pouco efeito no feto
MODY 4	PDX1	Raro: <1% dos casos de MODY	Em homozigotia causa agenésia pancreática; obesidade antes dos 12 anos de idade; complicações macro e microvasculares
MODY 5	HNF1 β	1% dos casos de MODY	Complicações extra-pancreáticas: mal-formações do trato genito-urinário (principalmente doença renal quística); atrofia pancreática com insuficiência exócrina; baixa taxa de complicações microvasculares; terapêutica com insulina
MODY 6	NEUROD1	Muito raro: descritas <5 famílias	Diabetes na infância ou idade adulta; maioria obesos; terapêutica com insulina
MODY 7	KLF11	Muito raro: descritas 3 famílias	Fenótipo semelhante à diabetes tipo 2
MODY 8	CEL	Muito raro: descritas <5 famílias	Insuficiência pancreática exócrina na infância; posteriormente surge a diabetes
MODY 9	PAX4	Muito raro: descritas <5 famílias	Tendência para a cetoacidose diabética
MODY 10	INS	Raro: <1% dos casos de MODY	Variabilidade fenotípica; terapêutica com insulina e, por vezes, antidiabéticos orais
MODY 11	BLK	Muito raro: descritas 3 famílias	Defeito relativo de secreção de insulina
MODY 12	ABCC8	Raro: <1% dos casos de MODY	Semelhante ao MODY 3 ou MODY 1; sensibilidade marcada às sulfonilureias
MODY 13	KCNJ11	Muito raro: descrita 1 família	Terapêutica com sulfonilureias ou insulina
MODY 14	APPL1	Muito raro: descritas 2 famílias	—

Notas: HNF4 α (Hepatocyte Nuclear Factor 4 α); GCK (glucocinase); HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor 1 α); PDX1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1); HNF1 β (Hepatocyte Nuclear Factor 1 β); NEUROD1 (Neurogenic Differentiation 1); KLF11 (Kruppel-like factor 11); CEL (Carboxyl Ester Lipase); PAX4 (Paired-box-containing gene 4); INS (Insulin); BLK (β -lymphocyte kinase); ABCC8 (ATP-binding cassette, sub-family C); KCNJ11 (Potassium Channel, inwardly rectifying sub-family J, member 11); APPL1 (Adaptor Protein containing pH domain, PTB domain and Leucine Zipper Motif 1).

que preenchiam os restantes critérios para MODY, foram identificados 11 casos com mutações *de novo* (seis casos no gene GCK, quatro no gene HNF1 α e um no gene HNF4 α)⁽²⁴⁾.

A classificação da diabetes tipo MODY baseada na sua etiologia genética resultou no reconhecimento de distintos fenótipos clínicos com diferenças, nomeadamente, na idade do diagnóstico, na resposta ao tratamento, nas

manifestações extra-pancreáticas, na gravidade da hiperglicemia, no risco de desenvolvimento de complicações e, conseqüentemente, no prognóstico da doença. Aquase totalidade de casos de diabetes tipo MODY com causa genética identificada resulta de mutações em quatro genes, HNF1 α , GCK, HNF4 α , e HNF1 β (por ordem de prevalência) ⁽²³⁾.

Abordamos, de seguida, os subtipos de MODY e as suas implicações no diagnóstico, tratamento e prevenção de complicações.

> MODY 1 – MUTAÇÃO NO GENE HEPATOCYTE NUCLEAR FACTOR 4 α (HNF4 α)

As mutações no gene HNF4 α são responsáveis por, aproximadamente, 3-5% dos casos de MODY ⁽²⁵⁾. Este gene é expresso principalmente no fígado, mas também no pâncreas e rins, codificando um fator de transcrição que afeta o metabolismo da glicose ⁽¹⁵⁾.

A apresentação da doença é, em tudo, semelhante à do MODY 3, caracterizando-se por uma disfunção progressiva na capacidade secretora das células β do pâncreas ^(1,26).

A penetrância da mutação é variável, sendo que a maioria dos portadores desenvolve diabetes antes dos 25 anos, apesar de alguns dos indivíduos afetados poderem desenvolver diabetes após a quarta década de vida ⁽²⁶⁾.

Os doentes apresentam um risco de complicações tardias macro e microvasculares semelhante ao da diabetes tipo 1 e tipo 2, largamente influenciado pelo controlo glicémico ⁽²⁷⁾.

Ao contrário do que acontece no MODY 3, os doentes com mutações do gene HNF4 α apresentam níveis reduzidos de colesterol-HDL, apolipoproteína A1 e A2 e triglicérides; apresentando frequentemente níveis elevados de colesterol-LDL ^(15,28). Da mesma forma, não se verifica glicosúria nestes doentes, o que pode ajudar na suspeita diagnóstica ⁽²³⁾ (Quadro II).

A sensibilidade à ação hipoglicemiante das sulfonilureias é também característica das mutações HNF4 α ^(23,29).

> MODY 2 – MUTAÇÃO NO GENE DA GLUCOCINASE (GCK)

Esta é a segunda forma mais comum de MODY, contabilizando-se conforme as populações que esteja entre os 30 e os 70% dos casos diagnosticados com este tipo de diabetes ⁽²³⁾.

A GCK é a enzima envolvida no primeiro passo do metabolismo da glicose, catalisando a transferência de um fosfato de ATP para a glicose, gerando glicose-6-fosfato tanto nos hepatócitos como nas células β do pâncreas. Como tal, nas células β pancreáticas, a GCK funciona como um "sensor de glicose", o qual facilita a libertação de insulina em quantidade apropriada e proporcional à concentração de glicose no espaço intersticial ^(23,26).

Mutações heterozigóticas de inativação do gene da GCK resultam numa baixa taxa de fosforilação ⁽²⁶⁾. Conseqüentemente, o limiar glicémico para a libertação de insulina é regulado num *set-point* mais elevado, mantendo-se contudo um controlo apertado da glicemia ⁽²³⁾. Nos doentes homozigóticos ocorre um déficit total desta enzima, constituindo uma causa rara de diabetes insulino-dependente permanente e que se apresenta no período neonatal.

No caso de heterozigotia, clinicamente, verifica-se hiperglicemia ligeira assintomática (96-140 mg/dL) e um incremento da glicemia no teste de tolerância à glicose oral <55 mg/dL em 70% dos doentes e <82 mg/dL em 95% ⁽³⁰⁾. Os valores de HbA1c são muito próximos do normal (<8%) e as complicações macro e microvasculares são raras ^(1,16) (Quadro III). Como a hiperglicemia é ligeira, muitos doentes são diagnosticados de forma acidental em exames de rotina ou consultas durante a gravidez ⁽²³⁾. Pelo mesmo motivo, familiares afetados podem não ser diagnosticados ou o padrão de transmissão autossómico dominante pode não ser evidente. As complicações microvasculares são raras, uma vez que a hiperglicemia é ligeira e não ocorre progressão marcada da doença ⁽¹³⁾. Num estudo realizado em Fran-

Quadro II - Como reconhecer o MODY 1 pelas suas características clínicas e laboratoriais?

– Prova de tolerância à glicose oral com um incremento da glicemia superior a 100 mg/dL aos 120 minutos

– Auto-anticorpos negativos

– Níveis doseáveis de péptido C em jejum

– Colesterol-HDL e triglicérides baixos (eventual elevação do colesterol-LDL)

– Macrossomia e/ou hiperinsulinemia hipoglicémica congénita

– Ausência de glicosúria

Quadro III - Como reconhecer o MODY 2 pelas suas características clínicas e laboratoriais?

– *Hiperglicemia persistente em jejum (100-155 mg/dL)*

– *Prova de tolerância à glicose oral com um incremento inferior a 55 mg/dL aos 120 minutos*

– *Auto-anticorpos negativos*

– *HbA1c inferior a 8%*

– *Níveis doseáveis de péptido C em jejum*

– *Um dos progenitores com hiperglicemia ligeira em jejum (100-155 mg/dL)*

ça, foram reportadas retinopatia proliferativa, proteínúria e neuropatia periférica em 4-6% dos doentes com MODY 2⁽¹⁵⁾.

Contudo, torna-se importante salientar que estes doentes apresentam o mesmo risco de desenvolver diabetes tipo 2 (sobre a diabetes tipo MODY) do que a generalidade da população⁽²⁷⁾.

Fora da gravidez não é recomendada qualquer terapêutica farmacológica no MODY 2, uma vez que a hiperglicemia é ligeira, as complicações são raras e a resposta à alteração do estilo de vida é extremamente favorável^(1,16,26).

> **MODY 3 – MUTAÇÃO NO GENE HEPATOCYTE NUCLEAR FACTOR 1 α (HNF1 α)**

Trata-se do tipo de diabetes monogénica mais frequentemente diagnosticada no adulto, sendo a causa mais comum de MODY na Europa, América do Norte e Ásia⁽²³⁾. A sua expressão clínica varia significativamente devido a fatores genéticos e ambientais (incluindo as próprias características da mutação)⁽³¹⁾.

O HNF1 α , juntamente com o HNF4 α e o HNF1 β , faz parte de uma rede de fatores de transcrição expressos em vários tecidos do corpo humano e que intervêm na regulação da expressão génica durante o desenvolvimento embrionário. Na célula β pancreática madura, os fatores de transcrição nucleares hepáticos regulam a expressão de insulina, tendo ainda capacidade para alterar o desenvolvimento, proliferação e morte das células β pancreáticas⁽²⁶⁾. As mutações nestes fatores de transcrição mostraram alterar a expressão de proteínas envolvidas no transporte e metabolismo da glicose. Nos doentes afetados pela mutação, a explicação proposta para o declínio progressivo da função da células β pancreáticas envolve a sua reduzida capacidade de proliferação e a aceleração da apoptose⁽²⁶⁾.

A penetrância das mutações do HNF1 α é elevada, sendo que cerca de 63% dos doentes desenvolvem diabetes antes dos 25 anos de idade, 79% até aos 35 anos e 96%

até aos 55 anos^(1,23,26). A localização da mutação dentro do gene HNF1 α é um fator determinante na idade em que se manifesta a doença⁽¹⁾, mutações nos exões 8-10 mostraram atrasar a instalação da diabetes em cerca de 12 anos⁽³²⁾.

Na maioria dos casos, a diabetes tipo MODY 3 manifesta-se na adolescência ou em adultos jovens⁽³³⁾. A idade média de diagnóstico nas pessoas afetadas é de 14 anos, sendo raramente identificado em crianças com menos de 10 anos⁽¹⁵⁾. Estes doentes nascem euglicémicos, tendem a ser magros e a ter uma normal sensibilidade à ação da insulina. A diabetes desenvolve-se como resultado da disfunção progressiva da célula β pancreática e consequente falha de produção de insulina⁽¹⁵⁾. Uma vez que a hiperglicemia pode ser severa e agrava com o passar do tempo, as complicações diabéticas tardias, macro e microvasculares, são características deste tipo de MODY. Elas ocorrem aproximadamente na mesma medida em que o são na diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, apresentando correlação com o grau de controlo glicémico^(1,23,26). Na prova de tolerância à glicose oral, os doentes tendem a apresentar uma grande elevação da glicemia (>90mg/dL)^(1,15). Contudo, habitualmente apresentam uma glicemia em jejum normal⁽³⁴⁾. Pensa-se que tal se deva a que, nos estádios iniciais da diabetes, estes doentes ainda secretam insulina suficiente para atingir a euglicemia em jejum. Os doentes com MODY 3 apresentam algumas características extra-pancreáticas, o que reflete a expressão do gene HNF1 α noutros tecidos. Assim, pode verificar-se glicosúria por baixa expressão do cotransportador tipo 2 de sódio-glicose (SGLT-2) e reabsorção reduzida de glicose no túbulo proximal^(1,35). Esta pode desenvolver-se mesmo antes da instalação da diabetes, devido à reduzida reabsorção renal de glicose^(15,23). Observa-se, ainda, elevação dos níveis de colesterol-HDL⁽³¹⁾, sem que tal se traduza em redução no risco cardiovascular. Este é superior ao dos doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2⁽²⁷⁾ (Quadro IV).

Traduzindo o defeito fisiopatológico de base, os doen-

Quadro IV - Como reconhecer o MODY 3 pelas suas características clínicas e laboratoriais?

– Prova de tolerância à glicose oral aos 120 minutos com incremento superior a 90 mg/dL

– Auto-anticorpos negativos

– Níveis doseáveis de péptido C em jejum

– Colesterol-HDL normal ou elevado (>50 mg/dL)

– Glicosúria mesmo na presença de glicemia inferior a 180 mg/dL

tes com mutações no gene HNF1 α apresentam marcada sensibilidade ao tratamento com sulfonilureias (cinco vezes maior do que com metformina) ⁽¹⁾. Este fármaco aumenta a secreção de insulina pelas células β pancreáticas através da ligação ao recetor de sulfonilureias tipo 1 (SUR1), uma sub-unidade do canal de potássio ATP-dependente. Esta ligação leva ao encerramento do canal e subsequente aumento do potencial de membrana das células β , resultando na abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes e influxo de cálcio, o qual estimula a fusão de vesículas de insulina armazenadas com a membrana celular, mediando a libertação de insulina. Por este mecanismo, as sulfonilureias conseguem fazer um bypass ao defeito na secreção de insulina causado pelas mutações nos genes HNF1 α e HNF4 α ⁽³⁶⁾. Como resultado desta descoberta, muitos doentes mudaram de terapêutica com insulina para sulfonilureia sem deterioração do controlo glicémico, o que demonstrou ter grande impacto na sua qualidade de vida ⁽³⁷⁾. Desta forma, uma dose baixa de sulfonilureia (por exemplo, 20-50mg/dia de gliclazida) ⁽³⁶⁾ deve ser tratamento de primeira linha no MODY 3, embora, tal como acontece na diabetes tipo 2, com a progressão da diabetes possa ser necessário iniciar insulinoaterapia ^(29, 38). Também já foi utilizado nateglinida, em 15 doentes com MODY 3, atingindo bom controlo glicémico e sugerindo que os secretagogos pós-prandiais podem ser uma alternativa útil ^(1,32). Da mesma forma que as sulfonilureias, as glinidas ligam-se ao SUR1 e induzem a despolarização das células β pancreáticas seguida de libertação de insulina. A sua dissociação do SUR1 é contudo mais rápida que no caso das sulfonilureias ⁽³⁶⁾.

> MODY 4 – MUTAÇÃO NO GENE PANCREATIC AND DUODENAL HOMEBOX 1 (PDX1)

O PDX1 é um fator de transcrição que atua no desenvolvimento do pâncreas e na expressão do gene da insulina. As mutações, quando em homozigotia, podem causar diabetes neonatal permanente por agenésia do

pâncreas ⁽²³⁾. Trata-se de uma causa muito infrequente de MODY e descrita, pela primeira vez, em 1997. Foi provado que a mutação heterozigótica do gene Pro63fsX60, presente em cinco gerações de uma família americana, era responsável por MODY ⁽³⁹⁾. Os autores reportaram que as características mais importantes destes indivíduos consistiam em obesidade, com início antes dos 12 anos de idade e hiperinsulinemia. Recomenda-se, assim, que os doentes com MODY 4 efetuem rastreio regular de complicações cardiovasculares e microvasculares, como retinopatia e neuropatia, relacionadas com a hiperglicemia grave ⁽¹⁵⁾.

> MODY 5 – MUTAÇÃO NO GENE HEPATOCYTE NUCLEAR FACTOR 1 β (HNF1 β)

As mutações no gene que codifica este fator de transcrição expresso no pâncreas, rim, fígado, aparelho genital e intestino são uma causa rara (1%) mas, fenotipicamente, distinta de MODY.

Ao contrário do MODY 3 e MODY 1, onde a característica predominante é a disfunção da célula β pancreática, a diabetes que se desenvolve em cerca de metade dos portadores desta mutação resulta, simultaneamente, da disfunção na capacidade secretora da célula β e da insulinoresistência ⁽²³⁾.

A penetrância da mutação é altamente variável, com diagnósticos realizados em doentes até aos 61 anos de idade. As mutações *de novo* são frequentes (até 50% dos casos), podendo, assim, não existir qualquer história familiar ⁽⁴⁰⁾.

O fator de transcrição HNF1 β é expresso, desde o desenvolvimento embrionário, no pâncreas, rim, fígado, aparelho genital e intestino, sendo que os portadores de mutações nestes genes podem apresentar anomalias do desenvolvimento em qualquer um destes órgãos ⁽¹⁾. A característica extra-pancreática predominante do MODY 5 é o desenvolvimento de doença renal não-diabética ⁽¹⁾, resultando numa síndrome clínica com presença simultânea de quistos renais e diabetes (RCAD – *Renal Cysts and Diabetes*). Apesar da anomalia mais comum

ser os quistos renais, já foram reportados displasias renais e malformações do trato urinário como o “rim em ferradura” e/ou a doença hipoplásica glomerulocística familiar renal. Aproximadamente 50% dos doentes desenvolvem doença renal terminal antes dos 45 anos (com necessidade de diálise) e menos de 6% têm função renal normal ⁽⁴¹⁾. Por vezes, encontram-se anomalias do aparelho genital, incluindo aplasia vaginal e útero rudimentar, entre outros. Outras características do MODY 5 incluem hiperuricemia (com desenvolvimento de gota), alteração nas provas de função hepática e hipomagnesemia ⁽¹⁵⁾ (Quadro V).

Por este motivo, os doentes com MODY 5 devem ser sistematicamente avaliados quanto à função de outros órgãos, cujo prejuízo pode ser subclínico na altura do diagnóstico mas que pode agravar com o passar do tempo, particularmente a função renal e pancreática exócrina. É necessária uma abordagem multidisciplinar, e, tendo em conta o prognóstico renal, é essencial uma estratégia farmacológica nefroprotetora, bem como controlo da hipertensão arterial e dislipidemia, presentes na maioria dos doentes. A transplantação renal ou de rim e pâncreas pode ser uma opção para estes doentes ⁽⁴¹⁾.

Contudo, encontra-se descrita uma baixa taxa de complicações microvasculares associada a este subtipo de MODY ⁽²⁹⁾.

Relativamente ao tratamento, não há uma boa resposta às sulfonilureias, pelo que é necessária a terapêutica com insulina logo que se efetua o diagnóstico de diabetes ^(21,29).

> **MODY 6 – MUTAÇÃO NO GENE *NEUROGENIC DIFFERENTIATION 1* (NEUROD1)**

Esta mutação envolve um fator de transcrição que influencia o desenvolvimento pancreático e neuronal. As

mutações heterozigóticas culminam em diabetes na infância ou idade adulta, enquanto que a homozigotia leva a diabetes neonatal com anomalias neurológicas e cognitivas ⁽²³⁾. Uma outra característica importante deste subtipo de MODY é que a maioria dos doentes apresenta obesidade. Não se pensa que a obesidade esteja relacionada com a mutação NEUROD1, mas sim, antes, que os indivíduos obesos portadores desta mutação tenham maior facilidade em desenvolver doença ⁽¹⁵⁾. A terapêutica recomendada para este tipo de MODY é, exclusivamente, insulino-terapia ⁽¹⁸⁾.

> **MODY 7 – MUTAÇÃO NO GENE *KRUPPEL-LIKE FACTOR 11* (KLF11)**

O KLF11 é um fator de transcrição expresso nas células dos ilhéus pancreáticos. A sua função consiste na regulação da expressão do gene da insulina. Foi provado que, na presença de elevados níveis de glicose, o KLF11 se consegue ligar e ativar o promotor da insulina nas células β pancreáticas, aumentando a sua produção ⁽¹⁵⁾. Assim, as mutações inativadoras deste gene levam a um défice de produção de insulina. Foram identificadas duas variantes raras desta mutação em três famílias com diabetes de diagnóstico precoce ⁽⁴²⁾.

> **MODY 8 – MUTAÇÃO NO GENE *CARBOXYL ESTER LIPASE* (CEL)**

Este gene é expresso nas glândulas mamárias e células acinares do pâncreas, regulando a síntese do suco pancreático e sendo responsável pela hidrólise dos ésteres do colesterol, entre outros. As mutações heterozigóticas resultam em atrofia pancreática, fibrose e lipomatose. Assim, vai induzir insuficiência exócrina na infância e, posteriormente, disfunção endócrina com desenvolvimento de diabetes ⁽⁴³⁾.

Quadro V - Como reconhecer o MODY 5 pelas suas características clínicas e laboratoriais?

– Teste de tolerância à glicose oral com um incremento superior a 100 mg/dL aos 120 minutos

– Auto-anticorpos negativos

– Níveis doseáveis de péptido C em jejum

– Compromisso da função renal (com aumento da creatinemia)

– Hipomagnesemia

– Hiperuricemia

– Alteração das provas de função hepática

> **MODY 9 – MUTAÇÃO NO GENE PAIRED-BOX-CONTAINING GENE 4 (PAX4)**

O PAX4 é um fator de transcrição essencial para a diferenciação de células β , produtoras de insulina. As mutações neste gene foram, também, associadas a tendência para o desenvolvimento de cetoacidose diabética ⁽⁴⁴⁾.

> **MODY 10 – MUTAÇÃO NO GENE DA INSULINA (INS)**

As mutações heterozigóticas para este gene causam apoptose de células β pancreáticas. Até à data, apesar de as mesmas mutações terem sido detetadas em indivíduos da mesma família, existe grande variabilidade na clínica e gravidade da diabetes: enquanto que alguns indivíduos conseguem atingir um bom controlo metabólico durante anos com antidiabéticos orais, outros podem necessitar de terapêutica com insulina ⁽¹⁵⁾. Desta forma, o tratamento preconizado é, geralmente, insulino-terapia, apesar de, em alguns doentes com este subtipo de MODY, ter sido descrita otimização do controlo metabólico com outros agentes antidiabéticos ^(15,23).

> **MODY 11 – MUTAÇÃO NO GENE β -LYMPHOCYTE KINASE (BLK)**

O BLK atua como estimulador da síntese e secreção de insulina, a nível das células β pancreáticas, via fatores de transcrição Pdx1 e Nkx6 ⁽⁴⁵⁾. Até à data, esta mutação foi responsável por causar diabetes *mellitus* em três famílias ⁽²³⁾.

> **MODY 12 – MUTAÇÃO NO GENE *ATP-BINDING CASSETTE, SUB-FAMILY C (ABCC8)***

Este gene codifica a subunidade do recetor de sulfonilureias do canal de potássio sensível ao ATP na célula β pancreática. As suas mutações de ativação (e não perda de função) homo e heterozigóticas podem causar diabetes neonatal. De igual forma, as mutações heterozigóticas podem causar MODY com características clínicas semelhantes às dos doentes com MODY 3 ou MODY 1 ⁽⁴⁶⁾. O diagnóstico molecular é importante, uma vez que estes doentes respondem bem à terapêutica com sulfonilureias ⁽¹⁶⁾.

> **MODY 13 – MUTAÇÃO NO GENE *POTASSIUM CHANNEL, INWARDLY RECTIFYING SUB-FAMILY J, MEMBER 11 (KCNJ11)***

Este gene codifica uma parte do canal de potássio sen-

sível ao ATP. As suas mutações de ativação causam diabetes neonatal, mas, numa família francesa, as mutações heterozigóticas foram associadas com um largo espectro fenotípico de diabetes ⁽⁴⁷⁾. A idade do diagnóstico varia entre a infância e a idade adulta (13 a 59 anos) e o tratamento varia entre antidiabéticos orais e insulino-terapia. Dos quatro indivíduos afetados, dois mantiveram adequado controlo metabólico sob terapêutica com sulfonilureias ⁽¹⁶⁾.

> **MODY 14 – MUTAÇÃO NO GENE *ADAPTOR PROTEIN CONTAINING PH DOMAIN, PTB DOMAIN AND LEUCINE ZIPPER MOTIF 1 (APPL1)***

Trata-se de uma proteína envolvida na proliferação celular, bem como na síntese de insulina e de adiponectina. Foram identificadas mutações heterozigóticas, de perda de função, em duas famílias (uma italiana e outra americana). Todos os doentes sintomáticos tiveram a diabetes diagnosticada antes dos 40 anos de idade, tendo, igualmente, sido identificado um portador assintomático aos 48 anos de idade ⁽⁴⁸⁾.

> **TESTE GENÉTICO**

A diabetes tipo MODY é diagnosticada através da sequenciação do gene suspeito e deteção de uma mutação, com 100% de sensibilidade ⁽²³⁾. Apesar de se ter vindo a verificar um atraso de cerca de 13 anos desde o diagnóstico da diabetes ao diagnóstico genético ⁽¹⁰⁾, a realização de testes em indivíduos sem critérios específicos pode levar a resultados não enquadráveis na clínica e, dessa forma, não ser custo-efetiva ⁽¹⁵⁾. Neste contexto foi sugerido por Beverley Shields que doentes que não se encontram sob terapêutica com insulina seis meses após o diagnóstico sejam submetidos ao teste genético se a probabilidade de MODY pelo modelo matemático for superior a 25%. Em indivíduos tratados com insulina seis meses após o diagnóstico, as implicações de um teste genético positivo são bastante significativas (por exemplo, descontinuação da terapêutica injetável com insulina e início de antidiabéticos orais), pelo que este deve ser realizado se a probabilidade de MODY for superior a 10% ⁽⁴⁹⁾. A confirmação genética do diagnóstico de MODY, definindo o subtipo, pode apresentar diversas vantagens. Por um lado, pode guiar a conduta terapêutica e ter implicações sobre a posterior monitorização das complicações da diabetes. Como já referido, doentes com MODY 1 e MODY 3 têm uma boa resposta ao tratamento com sulfonilureias (descida de 4-5% na HbA1c) e apresentam risco acrescido de desenvolvimento das complicações

microvasculares (20); doentes com MODY 2, frequentemente, não necessitam de terapêutica farmacológica e mantêm um adequado controlo metabólico através de medidas de intervenção sobre o estilo de vida (1,22). Na gravidez, contudo, os doentes necessitam de acompanhamento apertado para evitar as complicações (50). Por outro lado, os membros da família podem beneficiar de teste genético de despiste, antes do início de sintomas, para orientação diagnóstica e terapêutica futura (18,22). Esta questão não é consensual, nomeadamente entre a descendência em idade pediátrica, na medida em que os resultados do teste podem ter algum impacto psicossocial ou mesmo problemas relacionados com companhias de seguros (22). De qualquer forma, os familiares devem ser sempre alvo de aconselhamento genético, incluindo uma discussão detalhada acerca dos benefícios e implicações do diagnóstico, antes de oferecer sequenciação genética (32).

Algumas barreiras à requisição do teste genético incluem o seu elevado custo e o facto de ainda não se encontrar bem difundido (nalguns locais, é mesmo desconhecido dos profissionais de saúde que lidam com doentes com diabetes) (22, 32). Coloca-se, de forma pertinente, a questão do custo-benefício do teste, com a maioria dos estudos a apoiar a sua utilização (20). Contudo, se este for utilizado apenas em grupos com elevado grau de suspeição (superior a 30% no modelo matemático de predição), aumenta-se consideravelmente o benefício da sua utilização (51).

> BIOMARCADORES

Têm-se verificado vários esforços no sentido de identificar um biomarcador sensível, específico, barato e disponível que seja capaz de discriminar entre MODY e outros tipos de diabetes.

Alguns biomarcadores já são utilizados e foram referidos ao longo deste artigo, nomeadamente os auto-anticorpos que, quando positivos, apontam para o diagnóstico de diabetes tipo 1 (presentes em 80% de doentes com diabetes tipo 1 e em menos de 1% de doentes com MODY) e o péptido-C, um marcador da reserva de secreção de insulina, útil para distinguir a diabetes tipo 1 da tipo 2 e de alguns subtipos de MODY (embora haja subtipos de MODY que, quando do diagnóstico, também possam ter baixa reserva secretora) (10,16).

Para além destes, demonstrou-se que, em adultos com diabetes há mais de 5 anos, o ratio péptido-C/creatinina urinários é superior em doentes com MODY 3 ou MODY 1 comparativamente a doentes com diabetes tipo 1, com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 95% (52).

Biomarcadores propostos para discriminação entre MODY 3 e MODY 1 e diabetes tipo 2 incluem o 1,5-ani-droglicitol, os fatores de complemento C5 e C8, a apolipoproteína M e a transtirretina, sendo que nenhum destes possui especificidade ou sensibilidade suficientes para ser clinicamente útil (10).

Um outro biomarcador que se revelou mais promissor foi a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), a qual é significativamente mais baixa no MODY 3 do que na diabetes tipo 1, tipo 2, MODY 2 e mesmo em indivíduos não diabéticos (16,31). As diferenças observadas na sensibilidade e especificidade da PCRas, como biomarcador discriminatório entre MODY 3 e diabetes tipo 2 são superiores a 70%, tornando-a num teste com considerável potencial de utilização no diagnóstico diferencial entre os dois tipos de diabetes.

> MODY E A GRAVIDEZ

Mulheres grávidas sem conhecimento do diagnóstico de MODY podem ser diagnosticadas como tendo diabetes, após avaliação analítica de rastreio. Contudo, aquando da reclassificação após a gravidez, ao contrário do que acontece com a maioria dos casos de diabetes gestacional, a diabetes tipo MODY continua a manifestar-se por níveis elevados de glicemia. Torna-se fundamental distinguir entre diabetes gestacional e MODY, tendo em conta as diferentes abordagens ao tratamento e potenciais complicações de um diagnóstico errado (53).

Nos diferentes subtipos de MODY, tendo em conta as diferentes fisiopatologias já explicadas, é necessária uma atuação distinta na gravidez. Seria desejável uma maior divulgação desta informação entre profissionais de saúde que prestam cuidados a mulheres grávidas, por forma a melhorar os cuidados pré e neonatais. Segue-se uma breve explicação da influência dos genótipos mais prevalentes, para a mãe e o feto.

> MODY 1

As mutações do HNF4 α estão associadas a complicações na gravidez, especialmente se a mutação é herdada pelo feto. Em particular, verifica-se uma tendência para a hipoglicemia neonatal em 15% e macrosomia em 56% (em média, recém-nascidos com mais 709g) (15, 32). Este fenómeno ocorre independentemente de a mutação ter sido transmitida pelo pai ou pela mãe, devendo-se ao excesso de produção de insulina *in utero*. Estes achados indicam que pode ser relevante testar para MODY1 crianças com macrosomia e hipoglicemia

hiperinsulinémica neonatal, especialmente se houver história familiar de diabetes *mellitus* com diagnóstico na juventude ⁽⁵³⁾.

> MODY 2

O MODY 2 manifesta-se frequentemente durante a gravidez, quando se efetua o rastreio para diabetes através da prova de tolerância à glicose oral. A prevalência estimada de MODY 2 é de nove em cada 1000 mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional ⁽²⁷⁾.

Em casos em que a mutação GCK é herdada, o feto não responde com hipersecreção de insulina à hiperglicemia da mãe, pelo que não é macrossómico à nascença. Assim, durante a gravidez, não é necessário tratamento da hiperglicemia materna com insulina. Na realidade, o tratamento com insulina pode até prejudicar o crescimento fetal, causando baixo peso ao nascer ^(32,53).

Por outro lado, se o feto não herda a mutação GCK (50% probabilidade), responde com aumento da produção de insulina, verificando-se um fenómeno semelhante ao que ocorre com as grávidas diabéticas com deficiente controlo metabólico. Em média, o recém-nascido é cerca de 601g mais pesado do que em gravidezes não complicadas ^(32,53).

Verifica-se uma complexidade acrescida em fetos que herdam a mutação GCK do pai com uma mãe não afetada; nestes casos o peso fetal é reduzido, em média, em 533g ^(23,53).

Não é prática corrente testar as mutações GCK durante o desenvolvimento fetal. Seria necessário um procedimento invasivo, como amniocentese ou biópsia de vilosidades, ambos com acréscimo do risco abortivo. Contudo, se estes procedimentos forem realizados por outro motivo, pode ser efetuada uma análise à mutação GCK, permitindo condicionar a consulta médica de acordo com o resultado ⁽⁵³⁾.

Na prática clínica, se se sabe que uma mulher grávida tem MODY 2, a macrossomia deve ser prevenida através da monitorização ecográfica da circunferência abdominal fetal. Se esta se encontrar acima do percentil 75, deve ser iniciada terapêutica com insulina por forma a prevenir a macrossomia fetal ⁽⁵³⁾. Contudo, deve ter-se em conta que estas mulheres, quando tratadas, requerem maiores doses de insulina que o habitual para vencer o patamar fisiológico estabelecido ⁽³²⁾.

> MODY 3

Este subtipo de MODY, quando presente nos progenitores, tem pouco efeito no feto, não se verificando ma-

crossomia ou acréscimo da prevalência de hipoglicemia neonatal ^(15,53), uma vez que a função da célula β pancreática é normal *in utero* ⁽³²⁾.

> MODY 5

Baixo peso ao nascer é uma característica comum dos recém-nascidos com MODY 5, apresentando estes, em média, menos 900g ^(15,53).

> CONCLUSÃO

O diagnóstico correto da diabetes tipo MODY é essencial para otimizar as escolhas terapêuticas, prever o curso da doença, o fenótipo extra-pancreático e permitir testar familiares em primeiro grau (em virtude de constituir um tipo de diabetes monogénica de transmissão autossómica dominante) ⁽¹⁴⁾. O diagnóstico e terapêutica errados podem ter um impacto significativo na qualidade de vida e comprometer a otimização do controlo glicémico ⁽⁵⁴⁾ e, conseqüentemente, aumentar o risco de complicações tardias da diabetes.

A identificação e caracterização de biomarcadores baratos e universalmente disponíveis pode ajudar os profissionais de saúde a identificar doentes candidatos ao teste genético. Contudo, a disponibilização de modelos matemáticos preditivos facilita o adequado escrutínio dos doentes com suspeita de MODY, aos quais deverá ser oferecida a realização do teste genético.

O verdadeiro desafio consiste em traduzir as descobertas científicas desta área numa prática clínica melhorada e em qualidade de vida para os doentes. É, portanto, necessário um diagnóstico precoce e preciso e implementação de terapêutica adequada, conduzindo a uma utilização mais racional da medicação, monitorização do controlo metabólico e seguimento médico ⁽²²⁾. Por outro lado, pode melhorar-se o controlo glicémico e o diagnóstico precoce nos familiares, levando a uma menor prevalência das complicações tardias da diabetes ⁽⁸⁾.

No contexto nacional, falta estabelecer linhas de orientação atualizadas sobre o correto diagnóstico e terapêutica dos vários subtipos de MODY, investir na educação alargada dos profissionais de saúde sobre este tipo de diabetes e na divulgação de informação para os doentes com MODY e seus familiares acerca desta patologia. <

Conflito de interesses:

Os autores não apresentam quaisquer conflitos de interesse no que diz respeito a este artigo.

Patrocínios:

Ausentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Gardner D et al. Clinical Features and Treatment of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012; 5: 101-108.
2. Fajans SS, Bell GI. MODY - History, Genetics, Pathophysiology, and Clinical Decision Making. *Diabetes Care*. 2011; 34.
3. Fajans SS, Conn JW. An Approach to the Prediction of Diabetes Mellitus by Modification of the Glucose Tolerance Test with Cortisone. *Diabetes*. 1954; 3: 196-302.
4. Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-Induced Improvement in Carbohydrate Tolerance of Young People with Mild Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1960; 9: 83-88.
5. Fajans SS, Conn JW. The Use of Tolbutamide in the Treatment of Young People with Mild Diabetes Mellitus - a Progress Report. *Diabetes*. 1962; 11: 123-126.
6. Fajans SS, Brown MB. Administration of Sulfonylureas Can Increase Glucose-Induced Insulin Secretion for Decades in Patients with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1254-1261.
7. Tattersall RB, Fajans SS. A Difference between the Inheritance of Classical Juvenile-Onset and Maturity-Onset Type Diabetes of Young People. *Diabetes*. 1975; 24: 44-53.
8. Welsh K. Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Genetic Form of Diabetes in Children. *Journal of Pediatric Nursing*. 2017; 32: 89-90.
9. Billings LK, Jablonski KA et al. Variation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Influence Response to Interventions for Diabetes Prevention. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102: 2678-2689.
10. Shields BM, Shepherd M. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care*. 2017, doi:<https://doi.org/10.2337/dc17-0224>. Consultado a 2 de Abril de 2018.
11. Bell GI, Xiang K, Newman MV et al. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1991; 88: 1484-1488.
12. Yamagata K, Furuta H, Oda N et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996; 384: 458-460.
13. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic Diabetes: Implementarion of Translational Genomic Research Towards Precision Medicine. *Journal of Developmental Biology*, doi: 10.1111/jdb.12446.
14. Gaspar G, Seuanes F, Duarte JS et al. Diagnóstico Genético da Diabetes Tipo MODY na População Portuguesa. *Publicações INSA* 2013; 2: artigo 12.
15. Anik A, Çatli G et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): an Update. *Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; aop. Consultado a 2 de Abril de 2018.
16. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and Management of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *British Medical Journal*. 2011; 343: d6044. Consultado a 2 de Abril de 2018.
17. Silva-Nunes J. A importância clínica da caracterização genética da diabetes mellitus tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007; 2: 28-32.
18. National Diabetes Information Clearinghouse. Monogenic Forms of Diabetes: Neonatal Diabetes Mellitus and Maturity-Onset Diabetes of the Young. National Institute of Health. 2007; 07-6141.
19. Naylor R, Philipson LH. Who Should Have Genetic Testinf for Maturity-Onset Diabetes of the Young? *Clinical Endocrinology*. 2011; 75: 422-426.
20. Brahm AJ, Wang G, Wang J et al. Genetic Confirmation Rate in Clinically Suspected Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.05.010>.
21. Hattersley A, Kashyap AP. Precision Diabetes: Learning from Monogenic Diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60: 769-777.
22. Zwaag AM, Weinreich SS et al. Current and Best Practises of Genetic Testing for Maturity Onset Diabetes of the Young: Views of Professional Experts. *Public Health Genomics*. 2015; 18: 52-59.
23. Kim S. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes and Metabolism Journal*. 2015; 39: 468-477.
24. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014; 57: 480-484.
25. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP et al. Beta-cell Genes and Diabetes: Molecular and Clinical Characterization of Mutations in Transcription Factors. *Diabetes*. 2001; 50(Suppl 1): S94-S100.
26. McDonald T, Ellard S. Maturity Onset Diabetes of the Young: Identification and Diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50(5): 403-415.
27. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.03.002>.
28. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular Genetics and Phenotypic Characteristics of MODY Caused by Hepatocyte Nuclear Factor 4 α Mutations in a Large European Collection. *Diabetologia*. 2005; 48: 878-885.
29. Heuvel-Borsboom H, Valk HW, Losekoot M, Westerink J. Maturity Onset Diabetes of the Young: Seek and You Will Find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016; 74: 5.
30. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Diabetes Epidemiology*. 2015; 15: 110.
31. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ et al. Clinical Characteristics

- and Diagnostic Criteria of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Due to Molecular Anomalies of the HNF1A Gene. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(8): E1346-E1351.
32. Kavvoura FT, Owen KR. Maturity Onset Diabetes of the Young: Clinical Characteristics, Diagnosis and Management. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2013; 10: 2.
33. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 Gene Encoding Hepatocyte Nuclear Factor-1 Alpha Show Differential Expression in the Pancreas and Define the Relationship between Mutation Position and Clinical Phenotype in Monogenic Diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 2216-2224.
34. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The Genetic Abnormality in the Beta Cell Determines the Response to an Oral Glucose Load. *Diabetologia*. 2002; 45: 427-435.
35. Pontoglio M, Prie D, Cheret C et al. HNF1alpha Controls Renal Glucose Reabsorption in Mouse and Man. *EMBO Reports*. 2000; 1: 359-365.
36. Brunerova L, Rahelíc D, Ceriello A, Broz J. Use of Oral Antidiabetic Drugs in the Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): a Minireview. *Diabetes Mellitus Res Ver*. doi: 10.1002/dmrr.2940.
37. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to Sulphonylureas in Patients with Hepatocyte Nuclear Factor-1 Alpha Gene Mutations: Evidence for Pharmacogenetics in Diabetes. *Diabet Med*. 2000; 17: 543-545.
38. 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*. 2009; 26: 437-441.
39. Fajans SS, Bell GI, Paz VP, Below JE, Cox NJ et al. Obesity and Hyperinsulinemia in a Family with Pancreatic Agenesis and MODY Caused by the IPF1 Mutation Pro63fsX60. *Transl Res*. 2010; 156: 7-14.
40. Ulinski T, Lescure S, Beaufile S et al. Renal Phenotypes Related to Hepatocyte Nuclear Factor-1beta (TCF2) Mutations in a Pediatric Cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(2): 497-503.
41. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Canadian Journal of Diabetes*. 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.12.005>.
42. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C et al. Role of Transcription Factor KLF11 and its Diabetes-Associated Gene Variants in Pancreatic Beta Cell Function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 4807-4812.
43. Johansson BB, Torsvik J, Bjorkhaug L, Vesterhus M, Ragvin A et al. Diabetes and Pancreatic Exocrine Dysfunction Due to Mutations in the Carboxyl Ester Lipase Gene -Maturity Onset Diabetes of the Young (CEL-MODY): a Protein Misfolding Disease. *J Biol Chem*. 2011; 286: 34593-34605.
44. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, Leal SM, Gautier JF et al. PAX4 Gene Variations Predispose to Ketosis-Prone Diabetes. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 3151-31519.
45. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J et al. Mutations at the BLK Locus Linked to Maturity Onset Diabetes of the Young and Beta-Cell Dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 14460-14465.
46. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, et al. Heterozygous ABCC8 Mutations are a Cause of MODY. *Diabetologia*. 2012; 55: 123-127.
47. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A et al. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012; 7: e37423.
48. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *The American Journal of Human Genetics*. 2015; 97: 177-185.
49. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S et al. The Development and Validation of a Clinical Prediction Model to Determine the Probability of MODY in Patients With Young-Onset Diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55: 1265-72.
50. Weinreich SS, Bosma A, Henneman L et al. A Decade of Molecular Genetic Testing for MODY: a Retrospective Study of Utilization in The Netherlands. *European Journal of Human Genetics*. 2015; 23: 29-33.
51. Naylor RN, John PM, Winn AN et al. Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing: Translating Genomic Advances Into Practical Health Applications. *Diabetes Care*. 2014; 37: 202-209.
52. Naylor R, Philipson LH. Who Should Have Genetic Testing for Maturity-Onset Diabetes of the Young? *Clinical Endocrinology*. 2011; 75: 422-426.
53. Rees K, Reed A, Banerjee A, Dharmindra P. Maturity Onset Diabetes of the Young in Pregnancy: Diagnosis, Management and Prognosis of MODY Pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2017; 27: 5.
54. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes Youth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(10): 4055-4062.