

Diabetes monogênico: Diabetes tipo MODY, Diabetes Neonatal

Monogenic diabetes: MODY Diabetes, Neonatal Diabetes

DOI:10.34117/bjdv7n12-276

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 08/12/2021

Debora Lima Pinto

Alunos do Curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO
AV. Constantino Nery, 3470 – Chapada, Manaus, 69010-160

Rubem de Araújo

Alunos do Curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO
AV. Constantino Nery, 3470 – Chapada, Manaus, 69010-160

Suzane Araújo Cruz

Alunos do Curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO
AV. Constantino Nery, 3470 – Chapada, Manaus, 69010-160

Thaís Alessandra Canavarro

Alunos do Curso de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO
AV. Constantino Nery, 3470 – Chapada, Manaus, 69010-160

Marcelo Augusto Mota Brito

Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitária FAMETRO
AV. Constantino Nery, 3470 – Chapada, Manaus, 69010-160

RESUMO

A confirmação do diagnóstico de diabetes monogênico é realizada por análise genético-molecular, é uma doença rara os genes dão instruções para produção de proteínas no organismo. Se o gene tem alguma mutação, a proteína que ele produz pode não funcionar adequadamente, esse tipo de diabetes está dividido em várias formas, porém especificamente, esta revisão trata das duas formas que mais se destacam por serem as mais prevalentes entre todas: o Diabetes Neonatal e o tipo MODY (do inglês Maturity-Onset Diabetes of the Young. Analisar a literatura sobre diabetes monogênica e suas causas. Realizou-se um estudo de revisão sistemática. O relatório sobre os estudos foi organizado de acordo com os critérios preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA). Analisaram-se trabalhos entre os anos 2008 a 2020, compreendendo um período de 12 anos. As fontes/bases bibliográficas foram: Portal Regional da BVS; United States National Institutes of Health (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Dos 359.880 estudos identificados, foram selecionados para a revisão sistemática 49 artigos, entre eles relatos de caso, revisões e estudos estruturados full paper. O fluxograma está de acordo com forma que os artigos foram divididos de acordo com os critérios de elegibilidade, obtendo assim a quantidade final de 20 artigos usados na composição do trabalho. A Maior prevalência do diabetes MODY tem sido o tipo 2 e 3 acometendo cerca de 63% a 72% dos casos, tendo características fenotípicas para cada um dos 14 subtipos dessa condição. Dentre as

diferentes etiologias do DN, a causa mais comum do DN transitório tem sido a mutação no gene 6q24 e que mutações ativadoras em heterozigose no gene KCNJ11, que codifica a subunidade Kir6.2 do canal de potássio ATP- sensível, são a causa mais comum de DN permanente

Palavras-Chave: MODY, Diabetes Monogênico, Diabetes Neonatal.

ABSTRACT

The monogenic disorder is a clinical condition caused by alterations in specific genes. The confirmation of the diagnosis of monogenic diabetes is performed by molecular genetic analysis, it is a rare disease, the genes give instructions for the production of proteins in the organism. If the gene has a mutation, the protein it produces may not work properly, this type of diabetes is divided into several forms, but specifically, this review deals with the two forms that stand out for being the most prevalent among them all: Diabetes Neonatal and MODY type (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Review the literature on monogenic diabetes and its causes. A systematic review study was carried out. Reporting on the studies was organized according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) criteria. Works between the years 2008 to 2020 were analyzed, covering a period of 12 years. The sources/bibliographic bases were: Regional Portal of the VHL; United States National Institutes of Health (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Of the 359,880 studies identified, 49 articles were selected for systematic review, including case reports, reviews and structured full paper studies. Table 1 shows the number of selected and excluded using keywords in search engines. The flowchart is in accordance with the way that the articles were divided according to the eligibility criteria, thus obtaining the final number of 20 articles used in the composition of the work. **CONCLUSION:** The highest prevalence of MODY diabetes has been type 2 and 3, affecting about 63% to 72% of cases, with phenotypic characteristics for each of the 14 subtypes of this condition. Among the different NP etiologies, the most common cause of transient NP it has been the mutation in the 6q24 gene, and that activating heterozygous mutations in the KCNJ11 gene, which encodes the Kir6.2 subunit of the ATP- potassium channel sensitive, are the most common cause of permanent NP.

Keywords: MODY, Monogenic Diabetes, Neonatal Diabetes.

1 INTRODUÇÃO

O distúrbio monogênico são quadros clínicos que ocorrem por devidas alterações em um único gene ou anormalidades cromossômicas, existem subtipos dessa doença que são resultado da alteração, que são divididas em: MODY, Diabetes Neonatal, Diabetes Mitocondrial, Diabetes Lipoatrófico, Síndromes de Resistência Insulina e outras síndromes genéticas raras como Síndrome de Wolfram. Com isso a confirmação do diagnóstico é feita apenas por análise genético-molecular, contudo o diagnóstico preciso traz o benefício do tratamento certo para o paciente. (NAYLOR, Rochelle N; PHILIPSON, Louis H. 2020 MD, PhD Diagnosis and Clinical Management of Monogenic Diabetes).

Ainda dentro da diabetes monogênica também se encontra a Diabetes Neonatal (DN) que tem um rara condição que se encontra como principal característica a hiperglicemia, onde o tratamento é feito com insulina, sendo o diagnóstico realizado nos 6 primeiros meses, dentro da DN tem dois subtipos que são divididos em DN transitória que é quando há remissão da doença, mas podendo ter remissão dela pois na transitória na maioria dos casos são decorrentes de anormalidades no cromossomo 6q24, e também a DN permanente é que quando não há remissão da doença. (GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina. 2008, Diabetes Neonatal)

A diabetes monogênica tem consideravelmente um índice de diagnóstico baixo por falta de conhecimento dos profissionais da saúde, e, também pelo alto custo que são os testes genéticos molecular, com isso sem a realização de exames específicos acabam fornecendo o diagnóstico de diabetes tipo 1 e 2 para o paciente. (Dra. GONZÁLEZ, Ana Ibis Conesa; Dra. CALERO, Teresa Margarita González. 2012, Aspectos mais recentes em relação ao diabetes mellitus tipo MODY)

O objetivo desta revisão é de cunho informativo, explicar as diferentes bases genéticas que compõem o quadro de diabetes monogênico, porém mais voltado para a condição MODY e Diabetes Neonatal.

2 METODOS

Realizou-se um estudo de revisão sistemática. O relatório sobre os estudos foi organizado de acordo com os critérios preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Prisma). Analisaram-se trabalhos entre os seguintes anos, 2008 a 2020 compreendendo um período de 12 anos, de forma a abranger investigações atuais e alterações no Diabetes Monogênico. Foram realizadas buscas pelas palavras-chaves: “Diabetes Monogênico”, “Monogenic Diabetes”, “MODY”, “Diabetes Neonatal”. As fontes/bases bibliográficas foram: Portal Regional da BVS; United States National Institutes of Health (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Todos os resultados da pesquisa foram devidamente arquivados, possibilitando consultas futuras. A identificação de referências repetidas foi realizada por meio do programa gestão de referências bibliográfica. Os principais aspectos de cada trabalho selecionado – objetivo, métodos, resultados e conclusões – foram organizados e resumidos em tabela, organizada em estudos exploratórios, que envolveram participantes (profissionais ou pacientes) e descritivos, i.e., aqueles que se basearam na utilização de fórmulas de legibilidade ou nas características lingüísticas dos textos. Nos estudos exploratórios com pacientes em

relação acasos clínicos, consideraram-se mais relevantes aqueles que tratavam sobre sintomas. Assim, constituíram-se os seguintes grupos de resultados: Estudos exploratórios que tinham na Diabetes MODY e Diabetes Neonatal e casos clínicos de diagnóstico de diabetes monogênico; Estudos exploratórios relacionados à compreensão dos sintomas e erros cromossômicos. Estudos descritivos com tabelas que demonstravam o índice de cada mutação nos pacientes com suspeita de desenvolvimento de MODY ou Diabetes Neonatal. Os cruzamentos de busca nas bases de dados estabelecidas resultaram na identificação de artigo no banco de dados: Portal Regional da BVS: 166.387; SCIELO: 186; PubMed: 193.306. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, possibilitou refinamento e resultou na seleção final de 20 artigos.

3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram de artigos de estudos e relatos de caso entre anos de 2008 à 2020 também feita a separação de idiomas com publicações na íntegra em português, espanhol e inglês. Artigos onde tinham descrições sobre Diabetes Monogênico e as condições que causa junto com os dados indicativos de prevalência entre crianças, jovens e adultos que desenvolveram as mutações de gene especificadas nesta revisão.

Os critérios de exclusão foram artigos de estudos e relatos que não tratavam do assunto principal, estudos repetidos, estudos que estavam abaixo do ano de 2008, ou não estavam nos idiomas estabelecidos pelo grupo, revisões sistemáticas também foram descartadas.

4 ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 359.880 estudos identificados, foram selecionados para a revisão sistemática 49 artigos, entre eles relatos de caso, revisões e estudos estruturados full paper. A tabela 1 mostra o número dos selecionados e excluídos com uso de palavras chaves em sites de busca.

O fluxograma está de acordo com forma que os artigos foram divididos de acordo com os critérios de elegibilidade, obtendo assim a quantidade final de 20 artigos usados na composição do trabalho. Os principais aspectos relativos para essa composição foram objetivos, métodos, resultados e conclusões que estão descritos na tabela 2.

O índice com o tema de “Diabetes monogênico”, é reduzido em comparação ao número de registros obtidos com a busca da expressão “Monogenic diabetes”. A palavra

chave “MODY” foi a que mostrou resultado em grande escala, porém a maior parte desse resultado findou sendo descartado pois desviava do assunto principal.

Tabela 1: Número de estudos pesquisados, selecionado e excluídos por ferramentas de busca, palavra chave e motivo de exclusão no período de 2008 à 2020.

Ferramenta de busca	Palavra chave	Totais	Repetidos	Excluídos	Selecionados
PubMed	-Diabetes Monogênico	- 3	--	- 3	- 0
	-Monogenic Diabetes	- 1.552	- 15	- 1.549	- 5
	- MODY	- 167.272	- 10	- 167.269	- 5
	- Diabetes Neonatal	- 24.479	- 20	- 24.478	- 4
SCIELO	Diabetes Monogênico	- 2	--	- 2	- 0
	Monogenic Diabetes	- 21	- 1	- 18	- 3
	MODY	- 21	- 2	- 19	- 2
	Diabetes Neonatal	- 142	- 1	- 139	- 3
BVS	Diabetes Monogênico	- 6	--	- 3	- 3
	Monogenic Diabetes	- 1.407	- 4	- 1.402	- 5
	MODY	- 149.249	- 20	- 149.240	- 9
	Diabetes Neonatal	- 15.725	- 16	- 15.715	- 10
Total		359.879	89	359.830	49

Ferramenta de Busca	Palavras Chaves	Exclusão/ Motivo
PubMed	“Diabetes Monogênico”	61.513 Fora do Período
	“Monogenic Diabetes”	35.229 Fora dos idiomas estabelecidos
	“MODY”	20.082 Opinião/ Revisão Sistemática
	“Diabetes Neonatal”	76.409 Desvio de tema
Scielo	“Diabetes Monogênico”	42 Fora do Período
	“Monogenic Diabetes”	64 Fora dos idiomas estabelecidos
	“MODY”	43 Opinião/ Revisão Sistemática
	“Diabetes Neonatal”	28 Desvio de tema/ Outros assuntos
BVS	“Diabetes Monogênico”	57.158 Fora do Período
	“Monogenic Diabetes”	5.404 Fora dos idiomas estabelecidos
	“MODY”	57.571 Opinião/ Revisão Sistemática
	“Diabetes Neonatal”	46.288 Desvio de tema/ Outros assuntos

Fluxograma

359.879	• Total de Estudos Identificados
118.712	• Estudos fora do período de Seleção.
92.451	• Estudos em outros idiomas.
81.817	• Estudos não relacionados especificamente com o tema central.
77.696	• Estudos de revisão sistemática ou opinião.
40.909	• Estudos sobre outros assuntos.
89	• Estudos Repetidos
20	• Estudos selecionados.

Tabela 2: Descrição e resumo estruturado dos artigos usados na composição do Trabalho de Conclusão de Curso.

Citação	Objetivo(s)	Métodos	Resultados	Conclusão
GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina S., 2008, v. 52, n. 2.	Mostrar as características clínicas do TDN, os mecanismos moleculares envolvidos e suas implicações terapêuticas.	Revisão de estudos anteriores.	Ambas as condições são geneticamente heterogêneas; entretanto a maioria dos casos de DN transitório é decorrente de anormalidades da região de <i>imprinted</i> no cromossomo 6q24.	A identificação dos defeitos genéticos envolvidos leva ao melhor entendimento das disfunções da célula-β, contribuindo assim com as formas mais comuns da doença
DELLAMANNA, Thais et al, 2012, v. 56, n. 8.	O objetivo do estudo foi relatar o seguimento clínico de dois pacientes brasileiros com mutações no GCK, afim de exalar mais a condição MODY2.	Foi feita uma pesquisa com dois pacientes analisaram os resultados de exames hematológicos e bioquímicos. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados de cada paciente.	A análise molecular demonstrou uma mutação missense p.Glu265Lys (c.793 G> A) no paciente 1. Estudos mostram que essa mutação afeta fortemente a estabilidade da proteína. No paciente 2, uma nova mutação sem sentido p.Ser69Stop (c. 206C> G) no exon 2.	Os dois pacientes brasileiros portadores de mutações no gene GCK, cujo acompanhamento clínico de 9 anos confirmou a estabilidade do controle metabólico e ausência de complicações vasculares sem medicamentos antidiabéticos.
C. Moreno; L. Ruas, 2012.	Descrever etiologia, prevalência, história natural, características, diagnóstico e abordagem terapêutica do Diabetes Monogênico.	Análise de estudos anteriores.	Agrupando os diversos subtipos de acordo com a sua etiopatogenia, a sua identificação torna-se mais fácil e permite aos doentes afetados um seguimento clínico individualizado.	Apesar da dificuldade em estabelecer o seu diagnóstico, este permite aos doentes afetados um acompanhamento clínico individualizado e um tratamento dirigido à mutação em causa.
MARASCHIN, Jorge de Faria et al. 2008, v. 52, n. 8.	Investigar a prevalência das mutações <i>GCK</i> e <i>HNF1α</i> em uma coleção de famílias sul-brasileiras com MODY e descrever seu perfil clínico e metabólico.	Todos os 13 indivíduos tinham diabetes evidente e história familiar de diabetes em pelo menos duas gerações consecutivas, diagnosticado antes dos 25 anos em pelo menos um indivíduo e anticorpos pancreáticos negativos.	Uma variante no éxon 3 do gene da glucoquinase que resulta na substituição de uma glicina por uma serina no código 117 (p.Gly117Ser) foi observada em um dos pacientes, mas não estava presente no paciente idoso.	Mutações <i>HNF1α</i> foram identificadas em metade dos pacientes com história familiar de diabetes em três gerações consecutivas.

DELLAMANNA, Thais et al. 2008.	Mostrar o caso de uma criança brasileira com PNDM e síndrome DEND, devido a uma mutação C166Y no gene KCNJ11 e os resultados da tentativa de transferência da terapia com insulina para a glibenclamida oral.	Relato de caso, uma criança brasileira do sexo feminino nasceu com 38 semanas de gestação, de 3.000 g, aos 3 meses apresentou atividade de fundo lenta com picos multifocais e complexos de ondas lentas.	A insulina NPH (0,2 U/kg/dia) foi substituída pela glibenclamida (1 mg/kg/dia e 1,5 mg/kg/dia) durante internação hospitalar. Não houve melhora no controle glicêmico, nem no quadro neurológico.	A mutação C166Y associa-se a uma forma de DMNP insensível à glibenclamida.
CAETANO, Lílian A. et al. 2012, v. 56, n. 8.	Mostrar a importância da identificação de mutações GCK em pacientes com hiperglicemia assintomática leve no ambiente pediátrico.	Relato de caso, 2 pacientes. A glicose plasmática foi realizada por método enzimático colorimétrico automatizado.	A análise da sequência GCK molecular do primeiro paciente índice revelou uma mutação missense heterozigótica CGG> TGG no exon 5, posição do nucleotídeo 571 (c.571C> T), causando uma mudança do aminoácido arginina para triptofano (p.Arg191Trp).	O rastreamento da mutação GCK deve ser considerado em pacientes com hiperglicemia assintomática crônica, idade precoce de início, história familiar de glicemia prejudicada e anticorpos de células β negativo.
NUNES, J. Silva, 2018.	Reunir e resumir a informação existente acerca dos subtipos de MODY já conhecidos, diagnóstico diferencial, complicações e terapêutica.	Análises de informações, resultados e testes clínicos com o diagnóstico MODY.	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.	O diagnóstico e terapêutica errados podem ter um impacto significativo na qualidade de vida e comprometer a otimização do controle glicêmico.
ESTACIA et al. 2015.	Estabelecer como faixa etária de surgimento dessa patologia os seis primeiros meses de vida, importância da diferenciação do Diabetes Neonatal Transitório e do Permanente.	Relato de caso, recém nascido do sexo masculino, nascido por parto cesário pesando 3.140 gramas, Apgar 9-10. Exames com acidose metabólica e glicose de 1.064 mg/dL, sendo iniciado uso de insulina regular, com dose de 0,1 UI/kg/h.	O DMN apesar de ser uma patologia rara deve ser sempre suspeitada em RN que cursam laboratorialmente com hiperglicemia, acidose metabólica e cetonúria, em vista das graves complicações que pode ocasionar.	A diferenciação de DNT e DNP é fundamental a fim de instituir tratamento e prognóstico. Justificamos o relato de caso visando apresentar um caso de condição rara e potencialmente fatal se não tratada a tempo.
GURGEL, Lucimary C; MOISÉS, Regina S, 2008.	Discussão de características clínicas do DN, os mecanismos moleculares envolvidos e suas implicações terapêuticas.	Pesquisa de mutação de genes em portadores de DM com diagnóstico no primeiro ano de vida.	A identificação dos defeitos genéticos envolvidos leva ao melhor entendimento das disfunções da célula β, contribuindo assim com as formas mais comuns da doença.	Ambas as condições são geneticamente heterogêneas; entretanto a maioria dos casos de DN transitório é decorrente de anormalidades de uma região de imprinted no cromossomo 6q24.
GURGEL, Lucimary C.; CRISPIM, Felipe, 2010.	Reportar a resposta glicêmica e neurológica em um paciente com diabetes mellitus associado à mutação no gene KCNJ11.	Foram avaliados 7 pacientes (3 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) com idades variando de 5 a 28 anos portadores de diabetes mellitus diagnosticado no primeiro ano de vida.	Identificou-se a origem do diabetes neonatal na maioria dos pacientes estudados, sendo mutações no gene KCNJ11 uma causa frequente para esse tipo de diabetes.	A idade ao diagnóstico do diabetes variou de 1 a 8 meses, sendo que apenas em dois indivíduos o diagnóstico foi após o 6º mês de idade. Dois dos pacientes estudados apresentaram diabetes neonatal transitório.

GONZALEZ, Ana Ibis, agosto 2012.	Descrever os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos dos diferentes subtipos de MODY	Análise de estudos qualitativos.	Até o momento, 9 subtipos são aceitos. Os subtipos 1,3,4,5 e 6 afetam a codificação do gene para fatores de transcrição nuclear, enquanto o subtipo 2 afeta a codificação do gene para a enzima glicocinase.	A identificação correta e precoce da doença permitirá uma ação terapêutica mais racional e adequada para oferecer a possibilidade de uma melhor qualidade de vida a essas pessoas.
K. Balamurugana; L. Bjørkhaug. 2016	Determinar o efeito estrutural e funcional de oito diferentes mutações missense previamente identificadas em pacientes com MODY3 do sul da Índia.	Expressão <i>in vitro</i> e ensaio de ligação de DNA, Ensaio de localização subcelular, Ensaio de transativação, Cultura de células e transfecção, Plasmídeos.	PolyPhen-2 previu quase todas as mutações (p.R114C, p.E235Q, p.G245R, p. R263H e p.R271Q) como 'danificador de proteínas' com base na posição das mutações e geração de alterações estruturais de aminoácidos	Mutações como p.R263H e p.R271Q atuam como supressores negativos dominantes e causa para MODY3 na família afetada.
Naylor RN, Philipson LH, 2020.	Informar as causas de um único gene do diabetes poligênico, incluindo a melhor subclassificação das apresentações heterogêneas .	Revisão de estudos e casos de Diabetes Monogênica afim de reunir informações mais precisas.	O diabetes monogênico representa uma oportunidade de usar uma medicina de precisão para melhorar a seleção da terapia e o manejo do diabetes.	Os múltiplos genes envolvidos podem causar um ou ambos Diabetes Neonatal ou MODY. O diagnóstico genético preciso, oferece uma oportunidade de direcionar a terapia, refinar o manejo.
Hattersley AT, Patel KA, 2017.	Descreve as possíveis implicações para o Diabetes Monogênico.	Análise de resultados anteriores.	A genética molecular pode definir subtipos etiológicos discretos que têm implicações profundas no tratamento do diabetes.	A experiência em diabetes monogênica sugere que a adoção bem-sucedida de diagnóstico, exigirá uma estratificação simples, rápida e facilmente acessível.
Rubio-Cabezas, O., Klupa, T., Malecki, M.T. (2011).	Mostrar os aspectos práticos do diagnóstico diferencial de diabetes em neonatos e bebês.	Análises de casos que indicam o gene atingido pela Diabetes Neonatal.	As causas mais frequentes de PNDM são mutações em heterozigose nos genes KCNJ11 INS e ABCC8.	Teste genético deve ser aconselhado em todos os indivíduos com PNDM, pois pode influenciar o cuidado médico em indivíduos com essas formas monogênicas de diabetes de início precoce.
Marcondes, Lerario Antonio et al. 2010.	Descrever o caso de um paciente MODY - 3 com LA associado a umamutação <i>TCF1 missense</i> da linha germinativa.	Um relato de caso, uma mulher de 27 anos. Vários nódulos hepáticos e aumento do fígado foram observados.	Uma única substituição de nucleotídeo (CGT> CTT) foi identificada em estado heterozigoto no exon 4. Esta mutação codifica uma arginina para substituição de leucina no código 263.	A mutação germinativa identificada em nosso caso (R263L) foi recentemente descrita em uma família MODY - 3 coreana.

5 MODY

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) refere-se a formas hereditárias de diabetes, causadas por mutações em genes autossômicos dominantes, que prejudicam a secreção de insulina. Todos os subtipos apresentam distúrbios de células beta relacionado a defeitos na secreção de insulina, geralmente com início jovem de diabetes (infância, adolescência ou adultos jovens), e vem de uma fonte autossômica dominante (presença de três gerações da mesma linhagem afetada) com variadas características clínicas, dependendo no gene mutado. (Dra. GONZÁLES, Ana Ibis; Dra. CALERO,

Teresa Margarita; Aspectos mais recentes em relação ao diabetes mellitus tipo MODY, 2012)

O modo de transmissão bem definido com mutações que apresentam forte penetração, com diagnóstico em idades precoces, permitiram análises clínicas de famílias com várias gerações contendo indivíduos diabéticos.

Pelo menos 14 formas de MODY foram descritas por estudos de genética molecular de diabetes: HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1, com diferentes apresentações clínicas. (CAETANO, Lílian A. et al. Incidental mild hyperglycemia in children: two MODY 2 families identified in Brazilian subjects.]. 2012)

Como a alteração MODY é multifacetada e rara, não existe um tratamento único que sirva para todos seus subtipos. Entretanto, o reconhecimento de tal alteração MODY é de suma importância para seu diagnóstico preciso, e um mais conveniente aconselhamento genético, avaliação do prognóstico e melhor escolha de tratamento. MODY é raro, com uma prevalência estimada entre 0,3% e 2,4% dos casos de diabetes, embora esses números sejam considerados subestimações; mutações nos genes HNF1A e GCK são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos em todas as populações estudadas, inclusive no Brasil. (DELLAMANNA, Thais; CHACRA, Antonio Roberto; Acompanhamento clínico de dois indivíduos brasileiros com glucoquinase-MODY (MODY2) com descrição de uma nova mutação, 2012)

6 MODY 2

MODY 2 está relacionada a mutações que inativam heterozigotos no gene da glucoquinase (GCK), que está localizado no cromossomo 7 (7p15.3-p15.1) e é composta por 12 exons. (CAETANO, Lílian A. et al. Incidental mild hyperglycemia in children: two MODY 2 families identified in Brazilian subjects, 2012) O gene GCK codifica a proteína de 465 aminoácidos, chamada glucoquinase, que é uma das quatro enzimas da família das hexoquinase. (DELLAMANNA, Thais et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation, 2012)

Essa enzima é responsável pela fosforilação da glicose em glicose 6-fosfato, primeira etapa da glicólise. (CONESA GONZALEZ, Ana Ibis; GONZALEZ CALERO, Teresa Margarita. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY, 2012). GCK realiza uma função significativa na normatização da liberação de

insulina e foi intitulado sensor de glicose das células beta pancreáticas pelo fato de ela conseguir modificar as taxas de fosforilação da glicose em uma faixa de aglutinação fisiológicas de glicose. O papel regulador chave da GCK nas células beta pancreáticas explica porque as mutações neste gene podem resultar em hiper e hipoglicemia. É considerado o sensor glicêmico da célula bpancreático. (DELLAMANNA, Thais et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation, 2012)

Os pacientes apresentam um limiar mínimo elevado de liberação de insulina, com secreção retardada em resposta à glicose e menor aumento do glicogênio hepático. (CONESA GONZALEZ, Ana Ibis; GONZALEZ CALERO, Teresa Margarita. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY, 2012).

O padrão clínico dessa forma de anomalia glicêmica é regular, com hiperglicemia leve, geralmente não progressiva. O uso de fármacos não é muito crucial e complicações crônicas secundárias ao diabetes são infrequentes. (DELLAMANNA, Thais et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation, 2012) Os pacientes são facilmente controlados com dieta, o que sugere que esse subtipo de DM pode ser mais frequente do que diagnosticado. (CONESA GONZALEZ, Ana Ibis; GONZALEZ CALERO, Teresa Margarita. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY, 2012)

7 DIABETES MELLITUS NEONATAL

A diabetes mellitus neonatal (DMN) é definida pela presença de hiperglicemia antes dos 6 primeiros meses de vida de um indivíduo ao qual requer um tratamento com insulina, o DMN é uma condição rara com incidência estimada de 1 em 400.000 a 500.000 nascidos vivos. Pode ser classificada em DMN transitório que acomete aproximadamente 50% a 60% dos casos quando acontece uma remissão da doença ou pode ser classificada em DMN permanente quando não ocorre remissão, e devido a mutação de um único gene ela é classificada como monogênica. (ESTACIA, Carolina; SOUZA, Cleonice; MONTAGNER, Taís; Diabetes Mellitus Neonatal: Relato de caso, 2015). Embora a DMN possa ser identificada durante os primeiros meses de vida existem causas que dificultam o diagnóstico em neonatais. Um exemplo são os recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer, pelo motivo de que durante as primeiras semanas de vida a concentração de glicose no sangue é elevada devido a glicose fazer parte da sua nutrição

parenteral. (MD, Michelle Blanco Lemelman; Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Dagnosis and Management, 2018)

Diabetes Mellitus neonatal transitória

A DMN transitória está presente em cerca de 50 a 60% dos casos de DMN, onde precocemente os indivíduos afetados a com DMN transitório desenvolve hiperglicemia e hipoinsulinemia (que é a destruição das células pancreáticas que são responsáveis pela síntese e liberação da insulina) e por um período de tempo necessita de de tratamento com insulina até que ocorra remissão da doença, podendo ter o retorno dela durante a infância e adolescência, tornando-se, assim permanente. (GURGEL, Lucimary; MOISÉS, Regina; Diabetes Neonatal: da Definição às Bases Moleculares, 2010). Além da hiperglicemia outra característica é no retardo no crescimento intra-uterino, trazendo em questão a importância da insulina no crescimento fetal. Outra característica observada na DMN é que 23% dos casos de DMN transitório ocorrem macroglossia (crescimento anormal da língua) e hérnia umbilical em cerca de 7% comparado aos portadores de DMN permanente. A falência das células β no período neonatal obtendo uma recuperação na infância e depois retornando na adolescência de forma transitória ainda é incerto. (GURGEL, Lucimary; S. MOISÉS, Regina; Diabetes Melito Neonatal, 2008).

Anomalia de gene no cromossomo 6q24.

O tratamento para as formas monogênicas dependem de qual gene é afetado. E a anormalidade de gene no cromossomo 6q24 é a cauda mais comum de DMN transitório que é o caso de cerca de 70% dos indivíduos onde três tipos de anomalias são observadas: dissomia uniparental paterna do cromossomo 6 (duas cópias do mesmo cromossomo herdada do pai e que não a contribuição materna), duplicação do braço longo do cromossomo 6 (em que há três cópias de 6q24, mas duas são do pai e uma da mãe) e defeitos de metilação que também é chamado de perda de imprinting (na qual há um defeito no alelo materno com diminuição de grupos metil e que pode ser herdado de forma recessiva), tudo isso leva a diminuição da expressão do gene materno e superexpressão do gene paterno ocasionando a DMN transitória. (GURGEL, Lucimary; MOISÉS, Regina; Diabetes Neonatal: da Definição às Bases Moleculares, 2010).

Diabetes Neonatal Permanente

Diabetes Neonatal Permanente é aquele que ocorre nos primeiros meses de vida e, não entra em remissão, seu surgimento é menos comum que a transitória. No DNP o diagnóstico acontece mais tarde que no DNT, ocorrendo com cerca de 27 dias (intervalo de 1 a 127 dias). O Retardo do crescimento intra-uterino foi observado em 36% dos casos, enquanto no DNT esteve presente em 74% dos afetados. Essas diferenças mostram que as formas de DN permanente e transitório têm mecanismos diferentes: um defeito no desenvolvimento e/ou função das células β pode estar presente nos períodos fetal e pós-natal precoce no DNT, enquanto uma falência das células B após o nascimento ocorreria no DNP. (SALAZAR, Francis; SOLANO, Roberto. Diabetes Mellitus Neonatal in Costa Rica, 2014)

Cerca de 30 a 40% dos casos relatados de NDM em sua pesquisa são permanentes; a grande maioria desses pacientes apresenta mutações no canal de potássio dependente de ATP, onde defeitos no desenvolvimento do pâncreas são raros. Foi descoberto também que mutações no gene da glucoquinase são causas de DMN permanente. O canal de potássio dependente de ATP é formado por uma pequena subunidade Kir6.2 e uma subunidade SUR1; sua ação é responsável pela liberação de insulina; quando fechada, permite a despolarização de células beta e quando se abre, permite a hiperpolarização. Mutações nos receptores ativadores favorecem a abertura desses canais, evitando a despolarização e, portanto, a liberação de insulina, induzindo DMN. (GURGEL, Lucimary; MOISÉS, Regina. Diabetes Mellito Neonatal, SP, 2008).

Diabetes mellitus neonatal permanente - diferentes genes, diferentes fenótipos

Crianças que apresentaram diabetes nos primeiros 6 meses de vida têm uma forma monogênica da doença, embora o gene responsável ainda seja desconhecido em até 40% dos pacientes. Aproximadamente, 50% dos pacientes precisam de tratamento vitalício para o controle hiperglicêmico (diabetes neonatal permanente, PNDM). Em contrapartida, o diabetes remitirá dentro de algumas semanas ou meses nos pacientes restantes (diabetes neonatal transitória, TNDM), embora possa ter recidiva mais tarde na vida. (CABEZAS, Oscar; KLUPA, Tomasz. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus - the importance of Diabetes differential diagnosis in neonates and infant's, 2010).

Mutações no gene KCNJ11.

Mutações ativadoras heterozigotas de KCNJ11 e ABCC8 são responsáveis por aproximadamente 50% das NDM permanentes (PNDM). Foram observados defeitos em vários outros genes com relação a NDM (IPF1, GCK, HNF1B, INS, FOXP3, EIF2AK3), porém as mutações ativadoras do KCNJ11, que são responsáveis por reduzir a capacidade do ATP em fechar o potássio sensível ao canais de ATP (K + ATP), são as causas mais comuns. A secreção de insulina que é estimulada pela glicose, se regulada pelo fechamento do canal K + ATP, que é um complexo octamérico com quatro subunidades do canal de potássio de retificação interna (Kir6.2) codificadas pelo gene KCNJ11 e quatro subunidades reguladoras do receptor de sulfoniluréia (SUR1) codificado pelo gene ABCC8. As sulfonilureias têm afinidade para SUR1 e estimulam a secreção de insulina por um mecanismo independente de ATP, podendo substituir com sucesso a terapia com insulina para obter um melhor controle metabólico em vários casos de PNDM devido a mutações no KCNJ11. Portanto, a identificação de uma mutação KCNJ11 tem implicações para o manejo clínico, uma vez que muitos pacientes foram tratados com sucesso com sulfonilureias orais em vez de insulina. (DELLAMANNA, Thaís; REIS, André Glibenclamide unresponsiveness in a Brazilian child with permanent neonatal diabetes mellitus and DEND syndrome due to a C166Y mutation in KCNJ11 (Kir6.2) gene, 2008)

8 CONCLUSÃO

A Maior prevalência do diabetes MODY tem sido o tipo 2 e 3 acometendo cerca de 63% a 72% dos casos, tendo características fenotípicas para cada um dos 14 subtipos dessa condição.

Sendo o tipo 2 uma mutações que promove redução da atividade enzimática da proteína, reduzindo sua afinidade pela glicose e o tipo 3 é o tipo mais comum da DM monogênica que sofre uma mutação no gene HNF-1^a causando um defeito funcional nas células β. Dentre as diferentes etiologias do DN, a causa mais comum do DN transitório tem sido a mutação no gene 6q24 que é a super expressão do gene paterno que acometendo cerca de 70% dos indivíduos que tem DN transitório e que mutações ativadoras em heterozigose no gene KCNJ11, que codifica a subunidade Kir6.2 do canal de potássio ATP- sensível, são a causa mais comum de DN permanente. O gene KCNJ11 é um dos principais genes envolvidos no diabetes neonatal diagnosticado no primeiro ano de vida.

Subtipos	Frequência	Idade do Diagnóstico	Fisiopatologia	Características
<i>HNFA4 - MODY (MODY1)</i>	3 – 5%	<25 anos	Fator de transcrição, diminuição da secreção de insulina.	Complicações microvasculares Sensível a sulfonilureias TG baixo, LDL alto, HDL baixo Apo A-II, C-III, B Macrossomia fetal Hipoglicemia neonatal
<i>GCK-MODY (MODY 2)</i>	20%-63%	<25 anos	Diminuição da sensibilidade à glicose, diminuição do armazenamento de glicogênio.	Sem complicações microvasculares Hiperglicemia leve, geralmente não requer tratamento com fármacos orais
<i>HNFA1 - MODY (MODY 3)</i>	21%-72%	<25 anos	Fator de transcrição, diminuição da secreção de insulina.	Complicações microvasculares Sensível a sulfonilureias Glicosúria HDL normal ou alta
<i>PDX1 – MODY (MODY 4)</i>	1%	Adultos e Jovens	Produz agenesia desenvolvimento pancreático ou retardo do pâncreas no feto	Associado a uma diminuição da insulina em ilhotas pancreáticas, sem outras mudanças relativas <u>na diferentes áreas</u> deste tecido.
<i>HNFB1 – MODY (MODY 5)</i>	1%-6%	<61 anos	Cerca de metade dos portadores desta mutação resulta, simultaneamente, da disfunção na capacidade secretora da célula β e da insulinoresistência. Fator de transcrição HNF1B é expresso, desde o embrião, no pâncreas, rim, fígado, aparelho genital e intestino.	Podendo não existir história familiar. Penetração altamente variável. Baixas complicações microvasculares, não há uma boa resposta às sulfonilureias, pelo que é necessária a terapêutica com insulina logo que se efetua o diagnóstico de diabetes
<i>NEUROD1 – MODY (MODY 6)</i>	<1%	Infância ou idade adulta (heterozigótica) Neonatal (homozigótica)	Fator de transcrição influencia o desenvolvimento neuronal e pancreático.	Crianças e adultos apresentam diabetes, enquanto na forma neonatal o diabetes vem com anomalias neurológicas e cognitivas. Maioria apresenta obesidade. Tratamento exclusivo com insulino terapia.
<i>KLFB1 – MODY (MODY 7)</i>	Raro	-	Fator de transcrição expresso nas células dos ilhéus pancreáticas.	As mutações inativadoras deste gene levam a um déficit de produção de insulina. Não há muitos relatos descritos.

CEL – MODY (MODY 8)	Raro	-	Expresso nas glândulas mamárias e células acinares do pâncreas, responsável pela hidrólise dos ésteres do colesterol, entre outros.	As mutações heterozigóticas resultam em atrofia pancreática, fibrose e lipomatose induz insuficiência exócrina na infância.
PAX4 – MODY (MODY 9)	Raro	-	Fator de transcrição essencial para a diferenciação de células β , produtoras de insulina.	Tendência para o desenvolvimento de cetoacidose diabética. Poucos casos descritos.
INS – MODY (MODY 10)	Raro	-	As mutações heterozigóticas para este gene causam apoptose de células β pancreáticas	Indivíduos conseguem atingir um bom controle metabólico durante anos com antidiabéticos orais, outros podem necessitar de terapêutica com insulina.
BLK – MODY (MODY 11)	Raro	-	Atua como estimulador da síntese e secreção de insulina, no nível das células β pancreáticas, via fatores de transcrição Pdx1 e Nkx6.	Poucos casos descritos, poucos estudos sobre essa mutação.
ABCC8 – MODY (MODY 12)	Raro	-	Codifica a subunidade do receptor de sulfonilureias do canal de potássio sensível ao ATP na célula β pancreática.	As mutações heterozigóticas podem causar MODY com características clínicas semelhantes às dos doentes com MODY 3 ou MODY 1. Terapêutica com sulfonilureias.
KCNJ11 – MODY (MODY 13)	Raro	13-59 anos	Codifica uma parte do canal de potássio sensível ao ATP.	As suas mutações de ativação causam diabetes neonatal, porém em alguns casos associadas com um largo espectro fenotípico de diabetes, tratamento varia entre antidiabéticos orais e insulino terapia.
APPL1 – MODY (MODY 14)	Raro	<40	Proteína envolvida na proliferação celular, bem como na síntese de insulina e de adiponectina.	Mutações heterozigóticas, de perda de função.

As informações desta tabela foram retiradas majoritariamente do artigo da “Revista Portuguesa de Diabetes. 2018; 13 (2): 49-61 Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica”.

REFERÊNCIAS

1. GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina S. Diabetes melito neonatal, 2008, v. 52, n. 2.
2. DELLAMANNA, Thais et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. 2012, v. 56, n. 8.
3. C. Moreno; L. Ruas. Diabetes Monogénica: Doença Rara ou Subdiagnosticada?, 2012.
4. MARASCHIN, Jorge de Faria et al. Mutações HNF1 α estão presentes em metade dos pacientes com MODY clinicamente definidos em indivíduos sul-brasileiros. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2008, v. 52, n. 8.
5. DELLAMANNA, Thais et al. Glibenclamide unresponsiveness in a Brazilian child with permanent neonatal diabetes mellitus and DEND syndrome due to a C166Y mutation in KCNJ11 (Kir6.2) gene, 2008.
6. CAETANO, Lílian A. et al. Incidental mild hyperglycemia in children: two MODY 2 families identified in Brazilian subjects.]. 2012, v. 56, n. 8.
7. NUNES, J. Silva. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica Revista Portuguesa de Diabetes, 2018
8. ESTACIA et al, Diabetes Mellitus Neonatal: Relato de caso, 2015. GURGEL, Lucimary C; MOISÉS, Regina S.; Diabetes Neonatal: da Definição às Bases Moleculares, 2008.
9. GURGEL, Lucimary C.; CRISPIM, Felipe. Pesquisa de Mutações nos Genes KCNJ11 e ABCC8 em Portadores de Diabetes Mellitus Diagnosticado no Primeiro Ano de Vida, 2010.
10. CONESA GONZALEZ, Ana Ibis; GONZALEZ CALERO, Teresa Margarita. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. Rev Cubana Endocrinol, Ciudad de la Habana , v. 23, n. 2, p. 186-194, agosto 2012
11. K. Balamurugana; L. Bjørkhaug. Structure– function studies of HNF1A (MODY3) gene mutations in South Indian patients with monogenic diabetes, Clin Genet 2016.
12. Naylor RN, Philipson LH. Diagnóstico e Manejo Clínico do Diabetes Monogênico. [Atualizado em 5 de novembro de 2020.
13. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017.

14. Rubio-Cabezas, O., Klupa, T., Malecki, M.T. and (2011), Permanent neonatal diabetes mellitus – the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants.
15. Lerario, Antonio Marcondes et al. “Uma mutação missense TCF1 em um paciente com mody-3 e adenomatose hepática.” *Clinics (São Paulo, Brasil)* vol. 65,10 (2010)
16. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management; Michelle Blanco Lemelman, MD, *Clin Perinatol.* 2018 March ; 45(1): 41–59. doi:10.1016/j.clp.2017.10.006.
17. Diabetes mellitus neonatal en Costa Rica / Ruiz-Salazar et al; *Acta méd costarric* Vol 56 (3), julio-setiembre 2014.
18. A Case of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY3) in a Family with a Novel HNF1A Gene Mutation in Five GenerationS; A. K. Ovsyannikova; *Diabetes Ther.* 2018 Feb.
19. An Atypical HNF4A Mutation Which Does Not Conform to the Classic Presentation of HNF4A- MODY; Andrew J. Spiro; *Case Reports in Endocrinology* Volume 2018, Article ID 1560472, 4 pages:<https://doi.org/10.1155/2018/1560472>