

Importância do diagnóstico genético na suspeita de diabetes MODY

Ana Carolina Gervasio Santana, Mariana da Silva de Freitas, Pablo Monteiro Brandão

Graduandos em biomedicina pelo Centro universitário IBMR, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Pablo.bmed@gmail.com

RESUMO

Maturity onset diabetes of the young (MODY) afeta pessoas antes dos 25 anos, com padrão de herança autossômica dominante, observando-se histórico familiar de diabetes em pelo menos 3 gerações antecedentes. MODY apresenta uma incidência de 2 a 5% de todos os diagnósticos de diabetes e estima-se que aproximadamente 50 a 90% dos casos de MODY são diagnosticados como Diabetes Mellitus tipo 1 e 2. A MODY ainda é desconhecida por número expressivo de profissionais da saúde, além de possuir sinais clínicos similares com a DMT1 e DMT2, impactando no tratamento, no diagnóstico e na qualidade de vida do portador. Os testes genéticos são essenciais para fechar o diagnóstico do paciente, através a metodologia de Sequenciamento de Próxima Geração (NGS), que consiste no sequenciamento massivo dos fragmentos de DNA, com painel de genes MODY, descrito como a melhor opção para a investigação da doença.

Palavras-chave: MODY. Diabetes. NGS.

Importance of genetic diagnosis in suspected MODY diabetes

ABSTRACT

Maturity onset diabetes of the young (MODY) affects people before the age of 25, with an autosomal dominant inheritance pattern and a family history of diabetes in at least 3 previous generations. MODY has an incidence of 2 to 5% of all diabetes diagnoses and it is estimated that approximately 50 to 90% of MODY cases are diagnosed as type 1 and 2 diabetes mellitus. MODY is still unknown to a significant number of health professionals, as well as having similar clinical signs to DMT1 and DMT2, impacting on treatment, diagnosis and the sufferer's quality of life. Genetic tests are essential to complete the patient's diagnosis, using the Next Generation Sequencing (NGS) methodology, which consists of mass sequencing of DNA fragments, with a panel of MODY genes, described as the best option for investigating the disease.

Keywords: MODY. Diabetes. NGS.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizada pelo elevado nível de glicose na corrente sanguínea devido a uma deficiência e/ou resistência à insulina (PETERSMANN et al., 2019). Fatores ambientais e genéticos podem levar a perda gradual da massa e/ou função das células beta pancreática, levando a hiperglicemia (ELSAYED et al., 2023).

Apesar da DM tipo 1 (DMT1) e da DM tipo 2 (DMT2) terem sido descritos como formas poligênicas da doença (OZANA; HRUSKA; SECHI, 2022; PEARSON, 2019), algumas formas monogênicas já foram encontradas, sendo MODY o subtipo com maior número de casos dentre elas (ZHANG et al., [s.d.]). Maturity onset diabetes of the young (MODY), traduzido para o português de forma livre “Diabetes de início precoce”, afeta pessoas antes dos 25 anos, com padrão de herança autossômica dominante, observando-se histórico familiar de diabetes em pelo menos 3 gerações antecedentes (ÜSTAY et al., 2022).

MODY apresenta uma incidência de 2 a 5% de todos os diagnósticos de diabetes (ÜSTAY et al., 2022). Estima-se que aproximadamente 50 a 90% dos casos de MODY são diagnosticados como Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, visto que a doença ainda é desconhecida por número expressivo de profissionais da saúde, além de possuir sinais clínicos similares com a DMT1 e DMT2, impactando no tratamento e na qualidade de vida do indivíduo (AARTHY et al., 2021; AL-KANDARI et al., 2021; PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020b; TOSUR; PHILIPSON, 2022; ÜSTAY et al., 2022).

Até o momento foram identificados 14 genes responsáveis pela doença, sendo *GCK*, *HNF1A* e *HNF4A* respondendo por cerca de 90% dos casos (TOSUR; PHILIPSON, 2022). O diagnóstico da MODY incluem: anticorpos descarboxilase de ácido glutâmico, avaliação laboratorial (hemoglobina glicosilada A1c [HbA1c], [GADA], anticorpos de antígeno 2 das ilhotas [IA-2A] e transportador de zinco 8 [ZnT8] anticorpos), ao observar três ou mais anticorpos negativos, a diabetes MODY pode ser diagnosticada, então o auxílio dos testes genéticos são essenciais para fechar o diagnóstico do paciente (BROOME et al., 2020).

A ferramenta genética, Sequenciamento de Próxima Geração (NGS), que consiste no sequenciamento massivo dos fragmentos de DNA, com painel de genes MODY, foi

descrito como a melhor opção para a investigação da doença (AL-KANDARI et al., 2021; MALTONI et al., 2022).

Suspeitar de diabetes tipo MODY e encaminhar para o diagnóstico correto da doença é essencial para um melhor prognóstico do paciente, e aconselhamento genético e familiar (AARTHY et al., 2021). Por esse motivo o diagnóstico molecular faz-se necessário em suspeita de MODY, embora não tenha um único critério clínico (AARTHY et al., 2021; TOSUR; PHILIPSON, 2022; ÜSTAY et al., 2022).

Em vista do descrito acima, faz-se necessário a revisão sobre a importância do diagnóstico genético na suspeita de diabetes MODY, descrevendo cada subtipo, os exames de triagem e os testes genético, dado que esses testes possuem alta sensibilidade e especificidade, bem como seu tratamento.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa realizada no Instituto Brasileiro de Reabilitação e Medicina (IBMR). Para desenvolvimento desta revisão, os seguintes descritores foram empregues: “maturity onset diabetes young”, “MODY” e “NGS”, sem limitar os idiomas no período de publicação entre 2007 até 2023. A base de dados Pubmed foi consultada para realização do trabalho, encontrando 151.612 artigos. Dos resultados obtidos, foram separados 160 artigos referente ao tema após a leitura dos resumos. Até o presente momento, foram utilizados 66 artigos, excluindo 94 que não se aprofundavam sobre o tema abordado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico de MODY

O pesquisador alemão Stefan S. Fajans, em 1950 começou um estudo sobre história, diagnóstico e genética clínica do diabetes juntamente com o departamento de Endocrinologia e Metabolismo na Universidade de Michigan (FAJANS; BELL, 2011). Pelos dados da Clínica de Diabetes, Dr. Fajans convidou parentes de primeiro grau (saudáveis e sem sintomas) de pacientes diabéticos para realização de Testes Oraís de Tolerância a Glicose (TOTGs). A partir dos testes, definiu três etapas como objetivo: estabelecer os valores de referência normal para TOTGs; observar os possíveis pacientes diabéticos que apresentam tolerância normal à glicose pelo mesmo exame; revelar

alterações subclínicas no metabolismo da glicose e realizar acompanhamento dos familiares (FAJANS; BELL, 2011).

Em 1960, o Dr. Fajans apresentou o resultado de sua pesquisa que utilizava a sulfonilureia no tratamento de casos de diabetes leve e assintomático em crianças, adolescentes e adultos jovens não obesos no 1º Congresso Internacional de Endocrinologia em Copenhague (FAJANS; BELL, 2011; TOSUR; PHILIPSON, 2022). Alguns professores relataram a ausência desse tipo de diabetes na Europa, contudo Fajans explicou que em sua pesquisa feita em 1950, foi necessário encontrar e testar familiares de pacientes diabéticos a fim de obter esse resultado. O termo “diabetes do tipo de início na maturidade da infância ou dos jovens” foi utilizado pela primeira vez em Toronto em 1964 no 5º Congresso da Federação Internacional de Diabetes pelo Dr. Fajans (FAJANS; BELL, 2011).

Em 1974, Robert Tattersall descreve a presença de diabetes “leve” em três famílias estudadas em Londres e identificou o caráter de herança dominante nesse tipo de diabetes (FAJANS; BELL, 2011; TOSUR; PHILIPSON, 2022). No mesmo ano, o Dr. Fajans e Dr. Tattersall criaram a abreviação ‘MODY’ (FAJANS; BELL, 2011). No ano de 1975, Dr. Fajans estabeleceu como um dos seus critérios para suspeita de MODY é a herança autossômica dominante e as características como idade, tempo do diagnóstico e a necessidade de insulina não devem ser considerados mais critérios para definição de MODY (FAJANS; BELL, 2011).

Maturity onset diabetes of the young (MODY)

MODY é uma forma de diabetes monogênica, com transmissão autossômica dominante, tendo, pelo menos, 3 gerações anteriores afetadas com a doença, habitualmente diagnosticado antes dos 25 anos (SOUSA; REGO; ARMAS, 2022). A MODY apresenta características que a diferem dos demais, como a idade precoce, a alteração do peso e a ausência de resistência à insulina (COLCLOUGH; PATEL, 2022a; SOUSA; REGO; ARMAS, 2022). A prevalência exata da diabetes MODY no Brasil ainda não está bem estabelecida devido à sua natureza rara e à falta de estudos abrangentes e representativos (ABREU et al., 2022).

Até o presente momento foram identificados 14 subtipos de MODY, todos eles diabetes monogênica, sendo causada por alteração em um único gene, onde cada subtipo expressará mutação em um gene diferente, apresentando cada qual sua característica

clínica e resposta ao tratamento (COLCLOUGH; PATEL, 2022a; SOUSA; REGO; ARMAS, 2022), por isso o teste genético torna-se essencial, junto com a abordagem clínica, para determinar o tipo, e entender o percurso clínico no paciente (COLCLOUGH; PATEL, 2022a).

Atualmente, para o diagnóstico dessa condição, os critérios clínicos de diabetes MODY podem incluir início precoce da doença (geralmente antes dos 25 anos), histórico familiar positivo de diabetes (especialmente em parentes de primeiro grau), padrão de herança autossômica dominante e a confirmação do diagnóstico clínico por análise molecular (AARTHY et al., 2021). O teste genético é muito importante para a identificação do tipo de variante e aconselhamento genético (SKOCZEK; DULAK; KACHAMAKOVA-TROJANOWSKA, 2021).

MODY 1

O gene fator nuclear 4-alfa (*HNF4A*) é expresso no fígado, pâncreas, intestino e rins, cuja a proteína HNF4A pertence à família de receptores nucleares de fatores de transcrição, regulando genes importantes para o transporte de glicose, homeostase da glicose e para o funcionamento das ilhotas pancreáticas (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). Mutações no *HNF4A* causam disfunções na célula beta, na secreção de glucagon e polipeptídeo pancreático e diminuição da biossíntese de triglicerídeos e apolipoproteínas (YOUNIS et al., 2022).

Caracterizada pelo aumento constante de glicose no sangue e a piora progressiva do controle glicêmico, pacientes com MODY 1 podem apresentar todas as complicações do diabetes (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). Tendo a resposta diminuída das células beta ao estímulo da glicose, a secreção de insulina é prejudicada em pessoas com a mutação (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). As complicações microvasculares são semelhantes e tão comuns quanto em pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). Um cuidado especial deve ser dado às gestantes e seus fetos, dado a incidência de macrosomia em pacientes com as mutações no *HNF4A*, elevando riscos de morbidade fetal e neonatal, fazendo ser essencial um rigoroso controle glicêmico materno (DICKENS; NAYLOR, 2018; MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). Deve haver um monitoramento fetal durante a gravidez com ultrassonografias para avaliar o crescimento por, pelo menos, a cada duas semanas a partir de 28 semanas de gestação

(DICKENS; NAYLOR, 2018). Se diagnosticada a macrosomia, a indução do parto ou cesariana deve ser considerada por volta de 35 a 38 semanas (DICKENS; NAYLOR, 2018).

Para o controle da MODY 1 é inicialmente recomendado uma dieta com baixo teor de carboidratos ou sulfoniluréias de baixa dosagem em caso de descontrole glicêmico, sendo a terapia com insulina necessária em caso da doença estar avançada ou durante a gravidez (DICKENS; NAYLOR, 2018; MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a).

MODY 2

Mutações no gene *GCK* podem resultar no desenvolvimento da MODY 2, sendo expresso no fígado, ilhotas pancreáticas, cérebro e células endócrinas do intestino (MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). A enzima glicoquinase, produto do gene *GCK*, faz parte da família das hexoquinases, que atua convertendo glicose em glicose-6-fosfato e, após a metabolização durante as etapas glicolíticas, haverá aumento da concentração intracelular de ATP, provocando a secreção de insulina pelas células beta pancreática (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; MARUCCI et al., 2022). Qualquer alteração nesse gene pode reduzir ou aumentar a atividade enzimática (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). Caracterizado por hiperglicemia de jejum leve, MODY 2 é comumente confundido com diabetes tipo 2, levando a crer que haja uma subnotificação dos casos dessa doença (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020).

O cuidado com as gestantes e seus fetos são de extrema importância para evitar a macrosomia e os riscos que ela causa (MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). Porém o manejo para o tratamento deve-se observar o genótipo dos dois, em que, se a mulher tiver uma mutação no *GCK* e o feto não, ele identifica a hiperglicemia materna e, por consequência, aumentará a secreção de insulina, ocasionando a macrosomia (MARUCCI et al., 2022). Neste caso sendo necessário o tratamento com insulina na gestante (MARUCCI et al., 2022). No diagnóstico de alteração no gene *GCK* apenas do bebê, há chances dele ter o peso reduzido por causa da baixa secreção de insulina no útero e, de modo geral, não é necessário tratamentos complementares (MARUCCI et al., 2022).

Os pacientes com essa diabetes são quase assintomáticos, em razão de os níveis de glicose na corrente sanguínea ficar abaixo do nível que causa sintomas osmóticos, não apresentando uma hiperglicemia progressiva e, por esse motivo, não necessitando de tratamento (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a).

MODY 3

Mutações no gene fator nuclear 1 alfa (*HNF1A*) é a forma mais comum de MODY, ele é expresso no fígado, rins, pâncreas e intestino, sendo o produto uma proteína com o mesmo nome (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; SKOCZEK; DULAK; KACHAMAKOVA-TROJANOWSKA, 2021). *HNF1A* é uma proteína responsável pela transcrição de vários genes, como o *INS*, *GLUT* e a *SGLT 2*, portanto um defeito no gene *HNF1A* pode prejudicar o funcionamento de outras proteínas envolvidas no metabolismo da glicose, da proliferação celular e da secreção de insulina (MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). Caracterizada por hiperglicemia leve em jejum, por concentrações elevadas de glicose após ingerir glicose e pela perda progressiva da secreção de insulina, o controle glicêmico tende a piorar com o passar dos anos, resultando na necessidade de tratamento (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020).

MODY 3 geralmente se manifesta nas primeiras 2 a 3 décadas de vida, tem como características a diminuição da secreção da insulina e a piora do controle glicêmico com o passar do tempo, intensificando os cuidados conforme o paciente for ficando mais velho (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; MARUCCI et al., 2022). É de se observar também o risco de hipertensão e doença cardíaca isquêmica, semelhante ao da diabetes tipo 1 (MARUCCI et al., 2022). Além do mais, uma pesquisa apontou que 66% das mortes investigadas no Reino Unido, portadores de MODY3, morreram de doença cardiovascular ou eventos vasculares cerebrais (SKOCZEK; DULAK; KACHAMAKOVA-TROJANOWSKA, 2021; STEELE et al., 2010). Nos rins, mutações no gene *HNF1A* podem reduzir o limiar de recaptção de glicose do filtrado glomerular, ocasionando glicosúria nos pacientes, sintoma esse que pode aparecer anos antes da hiperglicemia (MARUCCI et al., 2022). Devido a essas consequências causadas pelas mutações no gene *HNF1A* apresentadas nesse parágrafo, torna-se necessário um diagnóstico com precisão para o manejo da doença e com os cuidados com a família, seja

um alerta para o diagnóstico daqueles já nascidos ou aqueles que ainda nascerão, sabendo que é uma doença hereditária.

Uma dieta com baixo teor de carboidratos ou sulfoniluréias em baixa dosagem já é o suficiente para controlar a MODY 3 no início da maioria dos casos (MARUCCI et al., 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). No entanto, os pacientes com o quadro mais grave; após um longo período de diabetes ou nas gestações em que a mãe é portadora de uma mutação no *HNF1A*, pode-se tornar necessário o tratamento com insulina (MARUCCI et al., 2022).

MODY 4

Mutações no gene *PDX1* podem levar a resultados que comprometem estrutura e/ou função do pâncreas, onde as mutações heterozigóticas desse gene podem levar à disfunção nas células beta e a uma secreção irregular de insulina, causando a MODY 4 (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; EBRAHIM; SHAKIROVA; DASHINIMAEV, 2022; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). Resultado do gene *PDX1*, a proteína homeobox 1 do pâncreas e duodeno (PDX1) é um fator de transcrição que regula a expressão dos genes da insulina, glucagon, *GLUT2* e *CGK*, desempenhando um papel importante para o desenvolvimento e a função das células beta pancreáticas (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). Dada a raridade da doença, as características clínicas da doença ainda não são bem definidas, necessitando de mais pesquisas para elucidar os aspectos particulares de MODY 4 e para pontuar melhor suas complicações (ABREU et al., 2021).

Uma pesquisa feita com 13 famílias diagnosticadas com MODY 4 em 7 países apontou que a maior parte das pessoas estudadas foram tratadas com insulina, porém medicamentos orais antidiabéticos também demonstram efetividade no começo da doença (AARTHY et al., 2021; YOUNIS et al., 2022).

MODY 5

Mutação no gene fator nuclear 1 beta (*HNF1B*) pode causar MODY 5, cuja a proteína, com o mesmo nome, sendo encontrada em muitos órgãos e tecidos, atuando principalmente no desenvolvimento dos néfrons renais e do pâncreas (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). Mutações no gene *HNF1B* responde por menos de 2% dos casos diagnosticados de MODY, sendo considerado raro

entre as diabetes monogênicas (MARUCCI et al., 2022). Caracterizada pela disfunção das células beta, resistência hepática a insulina e por anormalidades renais, MODY 5 necessita de atenção e de acompanhamento médico para monitorar distúrbios em alguns órgãos (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; SKOCZEK; DULAK; KACHAMAKOVA-TROJANOWSKA, 2021).

Portadores de alguma mutação no gene *HNF1B* têm a função pancreática exócrina reduzida, portanto, deve ser monitorado pela medição de elastase fecal; monitorar os níveis de ácido úrico para prevenir a gota; e fazer triagem para as anomalias morfológica nos rins, pâncreas e genitais (MARUCCI et al., 2022). Tendo a mesma preocupação que a MODY 2 durante a gestação, onde a prole poderá ter seu peso reduzido ao nascer caso ela tenha MODY 5 e sua mãe não e ter macrosomia se sua mãe tiver a doença, MODY 5 requer cuidados a mais, sendo necessário acompanhamento médico de perto e ser feito triagens para anormalidades renais (DICKENS; NAYLOR, 2018).

Pacientes com MODY 5 raramente apresentam somente diabetes; distúrbios do desenvolvimento renal, como cistos e displasia renal, estão presentes na maioria dos diagnósticos, portanto, o manejo dos pacientes inclui tratamento para a doença renal e terapia precoce com insulina, dado que portadores da mutação apresentam resistência hepática à insulina, tornando insatisfatória a resposta as sulfoniluréias (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a).

MODY 6

NEUROD1 é um gene expresso nas células pancreáticas e neuronais, onde uma mutação heterozigótica pode causar MODY 6 (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). A proteína NEUROD1 é um fator de transcrição responsável por regular a expressão do gene *INS*, de células das ilhotas pancreáticas e de um subconjunto de neurônios do sistema nervoso central e periférico (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022).

Mediante aos poucos casos relatados, ainda é muito difícil caracterizar e apontar as consequências da MODY 6, porém deficiência intelectual e mortes por insuficiência renal já foram relatados em pessoas com mutações no gene *NEUROD1* (AARTHY et al., 2021; HORIKAWA; ENYA, 2019). Por ter relatos específicos, que o difere das demais MODYs, torna-se necessário a inclusão do gene *NEUROD1* nos testes genéticos para a

procura de MODY, a fim de, com pesquisas, traçar o melhor manejo médico para as pessoas.

A gravidade de MODY 6 pode ser diferente até dentro da mesma família, necessitando de tratamento diferente (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). Dependendo do desenvolvimento da doença, a terapia pode ser feita com medicamentos orais, dieta e/ou insulina (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; HORIKAWA; ENYA, 2019).

MODY 7

O gene *KLF11* é expresso nas células beta pancreáticas e mutações heterozigóticas nele compromete a produção de insulina, levando à ocorrência de MODY7 (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; ZHANG et al., 2023). A proteína KLF11 é responsável por regular a expressão dos genes *PDX1* e *INS*, tendo um papel importante no desenvolvimento do pâncreas e no controle da função das células beta das ilhotas pancreáticas, onde uma alteração no gene *KLF11*, que a codifica, pode atenuar a secreção de insulina estimulada por glicose e, por consequência, elevar os níveis glicêmicos da corrente sanguínea (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; SUN et al., 2021; ZHANG et al., 2023).

Por ter poucos casos relatados, ainda não é possível caracterizar MODY 7 além dos sintomas comuns de diabetes, levando a crer que haja uma subnotificação dos casos, ao ser confundido com diabetes tipo 1 e tipo 2 (ZHANG et al., 2023). Também devido ao número de casos baixo de MODY 7, atualmente não há um plano claro de tratamento, porém, nas pesquisas encontradas, o uso de medicamentos orais antidiabéticos tiveram bons resultados para o controle da diabetes (AARTHY et al., 2021; SUN et al., 2021; ZHANG et al., 2023).

MODY 8

O gene *CEL* é expresso em células acinares do pâncreas exócrino e mutações nesse gene estão associados à atrofia pancreática precoce, ocasionando insuficiência exócrina e disfunção endócrina, levando ao quadro de MODY 8 (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; SUN et al., 2023). A proteína CEL é uma lipase dependente de sais biliares, que faz parte de suco digestivo pancreático, responsável por hidrolisar vitaminas lipossolúveis, gordura dietéticas e ésteres de colesterol (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). A principal característica de MODY 8 que a

difere de diabetes tipo 2 é a insuficiência pancreática exócrina numa idade precoce, além de já ter registro de pessoas com dor abdominal, diarreia e pancreatite na fase inicial da doença (SUN et al., 2023).

Numa pesquisa feita na China com 21 pessoas com MODY 8 de 5 famílias diferentes, foram investigados as características da função pancreática exócrina, sintomas e sinais gastroenterológicos deles; e observaram que 19 desses pacientes tiveram algum grau de dor abdominal até os 20 anos de vida e pancreatite em 3 pessoas (SUN et al., 2023). 13 dos 21 pacientes da pesquisa apresentaram disfunção pancreática exócrina grave e entre elas, 12 pacientes tiveram a classificação da disfunção como estágio IV devido a deficiência nutricional (SUN et al., 2023). Morfologia pancreática anormal como atrofia, lipomatose e cistos pancreáticos também foram relatados na pesquisa (SUN et al., 2023).

Devido a insuficiência pancreática exócrina, alguns pacientes precisaram ser tratados com terapia de reposição enzimática pancreática para aliviar os sintomas e o uso de insulina também é necessário para o tratamento de MODY 8 (AARTHY et al., 2021; SUN et al., 2023). O diagnóstico precoce da MODY 8 é extremamente necessário para reduzir as complicações relacionadas a má digestão dos pacientes, sendo recomendado a administração oral de enzimas pancreáticas (SUN et al., 2023).

MODY 9

MODY 9 é causado por mutações no gene *PAX4*, cuja o produto é uma proteína, com o mesmo nome, responsável por regular a diferenciação das células beta pancreática, que tem um papel importante para a homeostase da glicose (SUJJITJOON et al., 2016; ZHANG et al., 2022). Existem poucos casos relatados de pacientes com MODY 9, entretanto observamos que, em pessoas com o caso leve, eles apresentam sintomas comuns da diabetes, porem em casos mais graves, pacientes com MODY 9 podem apresentar complicações renais, tendo caso até de morte por insuficiência renal (AARTHY et al., 2021; SUJJITJOON et al., 2016; ZHANG et al., 2022).

Uma investigação feita na Tailândia, onde a mãe e a filha tem MODY 9, apontou que a família sofria com casos de diabetes precoce e grave, sugerindo que a mutação no gene *PAX4* segregou-se pela família (SUJJITJOON et al., 2016). Duas irmãs mais velhas e um irmão mais velho da mãe abordada, morreram de insuficiência renal e a irmã mais nova tinha sintomas de retinopatia e de nefropatia (SUJJITJOON et al., 2016). Há poucos

relatos de MODY 9 na literatura, então para compreendermos melhor a doença e para o melhor manejo médico para os pacientes é necessário que mais testes genéticos em pessoas que apresentem diabetes precoce. Dos casos encontrados, medicamentos orais e insulina podem ser usados como tratamento da MODY 9, dependendo da gravidade do paciente (AARTHY et al., 2021; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; SUJJITJOON et al., 2016).

MODY 10

MODY 10 é causada por mutações heterozigóticas no gene *INS*, mutação essa que altera a estrutura da insulina, prejudicando o enovelamento da proteína que é retida no retículo endoplasmático, isso provoca um estresse na organela e pode levar a apoptose da célula beta pancreática, resultando numa deficiência de insulina (JOHNSON et al., 2018; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). A principal característica da MODY 10 é a dependência de insulina ao longo do tempo, mesmo nos casos mais leves da doença (AARTHY et al., 2021; JOHNSON et al., 2018).

Existem poucos casos de MODY 10 na literatura e nesses relatos somente em casos que a diabetes não está controlada que há sintomas mais graves como nefropatia, neuropatia, síndrome de ovário policísticos e retinopatia, porém nenhuma morte foi relatada até o momento da escrita dessa revisão (MEUR et al., 2009; XIAO et al., 2019).

Pela mutação no gene *INS* provocar apoptose nas células beta pancreáticas, estima-se que podem diminuir mais de 80% da produção de insulina, tornando os paciente dependentes de um tratamento com insulina (JOHNSON et al., 2018; YOUNIS et al., 2022).

MODY 11

O gene *BLK* é um proto-oncogene, ou seja, ele codifica uma proteína que regulam o crescimento e a diferenciação celular, que é expresso em linfócitos B e nas células beta pancreáticas (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). A proteína BLK estimula as células beta pancreática a produzir e secretar insulina ao regular os fatores de transcrição *PDX1* e *NKX6*, portanto, uma mutação no gene *BLK* pode resultar numa deficiência da expressão e da atividade da proteína BLK, ocasionando uma baixa secreção de insulina, levando a pessoa a desenvolver MODY 11 (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). A principal característica dos

pacientes com MODY 11 é o excesso de peso (AARTHY et al., 2021; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a).

Diferente dos outros tipos de MODY, MODY 11 é descrito tendo penetrância incompleta, portanto, nem todas as pessoas que apresentarem polimorfismo no gene *BLK* terá diabetes (AARTHY et al., 2021; BONNEFOND et al., 2013; DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). Outros fatores são descritos como mais importante para desencadear a hiperglicemia, como a alimentação, peso corporal e até a gravidez (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020). Poucos casos de MODY 11 foram descritos, porém, em sua maioria, os pacientes têm sido tratados com insulina, entretanto algumas pessoas também tiveram bons resultados usando medicamentos orais (AARTHY et al., 2021; DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020).

MODY 12

O gene *ABCC8* é expressa no pâncreas e mutações heterozigóticas nele compromete a secreção de insulina, ocasionando a MODY 12 (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a). A proteína *ABCC8* controla a expressão do *SURI*, uma subunidade do receptor do canal de potássio sensível ao ATP encontrado nas células beta, onde esse canal de potássio regula a secreção de insulina estimulada por glicose (“*ABCC8 variants in MODY12: Review of the literature and report of a case with severe complications - Timmers - 2021 - Diabetes/Metabolism Research and Reviews - Wiley Online Library*”, [s.d.]). MODY 12 é caracterizado por hiperinsulinismo hipoglicêmico congênito, baixo peso e baixa estatura (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; WARNCKE et al., 2022).

Existem poucos relatos na literatura de pacientes com MODY 12, a maioria não apresentando sintomas graves, embora um estudo russo descreveu que um jovem, com MODY 12, tenha desenvolvido nefropatia, neuropatia periférica e retinopatia, além de na infância ter crises de convulsões sem causa aparente; mais estudos são necessários para compreendermos melhor os sintomas causados por mutações no gene *ABCC8* (ОВСЯННИКОВА et al., 2017).

MODY 12 é eficazmente tratado com insulina e sulfoniluréias, controlando a glicemia dos pacientes, porem destaca-se que muitos pacientes que iniciaram com a terapia com insulina, mudaram depois para as sulfoniluréias, notando ser o melhor tratamento para a doença (AARTHY et al., 2021; DELVECCHIO; PASTORE;

GIORDANO, 2020). Uma pesquisa feita na Alemanha e na Áustria com 11 pacientes diagnosticados com MODY 12, notou que o tratamento com sulfoniluréias teve um melhor resultado quando foi iniciado precocemente, destacando a importância do teste genético para o diagnóstico da MODY 12 (WARNCKE et al., 2022).

MODY 13

O gene *KNCJ11* é expresso no fígado e codifica a subunidade Kir6.2 do canal de potássio e, idêntica a MODY 12, uma mutação heterozigótica no gene *KNCJ11* leva a uma secreção defeituosa de insulina estimulada por glicose ao prejudicar o funcionamento do canal de potássio, ocasionando a MODY 13 (“Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation—Case reports and review of the literature - He - 2021 - Journal of Diabetes - Wiley Online Library”, [s.d.]). A principal característica da MODY 13 é o hiperinsulinismo hipoglicêmico congênito (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a).

Por ser raro o diagnóstico de MODY 13, são poucos os casos relatados na literatura para descrevermos possíveis sintomas comuns, a maioria dos casos relatam diabetes leve; embora uma pesquisa feita na Alemanha e na Áustria com 11 pacientes com mutação no gene *KNCJ11*, observaram que além dos sintomas de diabetes, 20% dos pacientes tiveram complicações neurológicas e 10% com complicações microvasculares (WARNCKE et al., 2022). Pacientes que começaram com tratamento com insulina por causa da diabetes, ao serem diagnosticados com MODY 13 tiveram seu tratamento alterado para sulfoniluréias, tendo ótimas respostas para o controle glicêmico, mostrando ser a melhor terapia (WARNCKE et al., 2022; XIAO et al., 2023).

MODY 14

MODY 14 é causado por mutações heterozigóticas no gene *APPL1*, que é altamente expresso nos músculos esqueléticos, fígado, pâncreas e tecido adiposo (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020a; YOUNIS et al., 2022). A proteína APPL1 é responsável por regular a interação entre a adiponectina e as vias de sinalização da insulina; alterações no gene *APPL1* leva a uma secreção defeituosa de insulina (IVANOSHCHUK et al., 2020; PRUDENTE et al., 2015).

Um artigo relatou duas famílias com MODY 14, uma na Itália e outra nos Estados Unidos, totalizando 24 pessoas com a doença (PRUDENTE et al., 2015). Nenhuma complicação grave foi relatada entre os portadores de MODY 14, caracterizada apenas

pela hiperglicemia, onde foram tratados com insulina ou medicamentos orais, dependendo da avaliação de cada caso específico (PRUDENTE et al., 2015).

Testes genéticos

Ao longo da história, a evolução dos testes genéticos contribuiu para fornecer uma análise dos genes e genoma de cada ser humano de forma mais precisa e individual (COLCLOUGH; PATEL, 2022b). Um dos principais avanços ocorreu no ano de 1977 com o desenvolvimento do primeiro método de sequenciamento de DNA, criado pelo bioquímico Frederick Sanger (CAPPELLO et al., 2022; HEATHER; CHAIN, 2016). No mesmo ano da descoberta de Sanger, foram propostas outras técnicas de sequenciamento enzimático, como de clivagem química de Maxam e Gilbert, e no ano seguinte o sequenciamento de ribossustituição parcial de Barnes (MCCOMBIE; MCPHERSON; MARDIS, 2019).

O método de sequenciamento de didesoxinucleotídeos ou sequenciamento de Sanger consiste na utilização de uma enzima conhecida como DNA polimerase, que tem a função de sintetizar cadeias de DNA de diversos comprimentos, essa técnica ajudou a criar o primeiro rascunho utilizado no Projeto Genoma Humano (HEATHER; CHAIN, 2016). Embora seja um método considerado padrão ouro pela sua capacidade de produzir sequências de DNA longas (500-1000pb) com facilidade e precisão, o sequenciamento limita-se a ler uma única reação por vez, logo surgiu a necessidade de uma tecnologia mais rápida e econômica (BESSER et al., 2018; CAPPELLO et al., 2022; HEATHER; CHAIN, 2016).

No ano de 2005, a empresa 454 Life Sciences disponibilizou a tecnologia de alto rendimento, chamada de sequenciamento de próxima geração (NGS) (BESSER et al., 2018). O NGS é uma ferramenta que permite o sequenciamento curtos (50-400 pb) e longos (1- 100kb) de milhares de fragmentos de DNA de forma simultânea, com custo acessível e em um curto período (BESSER et al., 2018; CAPPELLO et al., 2022). Sua utilização em laboratórios clínicos está correlacionada com mutações genéticas herdadas e adquiridas, com capacidade de reconhecer alterações no gene como: deleções, inserções, substituição de bases e alteração no número de cópias, podendo identificar variações na expressão gênica e modificações epigenéticas (CAPPELLO et al., 2022; YOHE; THYAGARAJAN, 2017). A aplicação clínica do NGS pode variar dependendo da doença e quais genes devem ser pesquisados, isso porque o NGS possibilita a detecção

desde genes específicos ao sequenciamento do genoma completo (CAPPELLO et al., 2022).

Algumas doenças possuem uma complexidade na identificação, fazendo com que exames clínicos de rotina não sejam suficientes para obtenção de um diagnóstico correto, como por exemplo MODY, que não apresentam marcadores clínicos específicos (POLLACK-SCHREIBER; NWOSU; SALEMI, 2023). Portanto, há necessidade da solicitação dos testes genéticos, a fim de oferecer um tratamento adequado para o paciente e realizar pesquisas em familiares com possível diagnóstico (SHEPHERD et al., 2016).

Triagem clínica associada a testes genéticos

O diagnóstico para MODY continua sendo um trabalho árduo, visto que possui características clínicas semelhantes com diabetes poligênicas (PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a). De acordo com dados obtidos em artigos, supõe-se que cerca de 80% de casos de MODY sejam diagnosticados de forma incorreta como DM1 e DM2, isso porque o principal obstáculo é o reconhecimento clínico sobre a doença por parte dos profissionais da saúde (JUSZCZAK et al., 2016; SHEPHERD et al., 2016).

Os critérios de triagem para MODY são idade do início do diagnóstico de diabetes, geralmente diagnosticado entre a segunda e a terceira década de vida, histórico familiar, não-obesidade, ausência de autoimunidade de células beta pancreáticas e secreção endógena de insulina, entretanto, esses critérios não são considerados sensíveis e específicos (NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2020b; PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a; ZHANG et al., [s.d.]). Com isso, é necessário a utilização de biomarcadores para melhorar a identificação dos pacientes, assim podendo encaminhá-los para realização dos testes genéticos (SANYOURA; PHILIPSON; NAYLOR, 2018).

Proteína C reativa de alta sensibilidade

A Proteína C reativa é uma proteína sintetizada no fígado em resposta a algum processo inflamatório ou infeccioso (LIMA et al., 2007). Um estudo demonstrou que os níveis baixos de PCR podem estar relacionados com casos de MODY 3 (*HNF1A*), devido a sua codificação do gene *PCR* e sua relação com o fator de transcrição *HNF1A* (PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a). Esse marcador auxilia na diferenciação de MODY e DM2, isso porque MODY não apresenta processos inflamatórios característicos de DM2 (PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a).

Peptídeo C

O peptídeo C é um biomarcador utilizado para avaliar a produção de insulina endógena, apresentando alta sensibilidade e especificidade, e tem a capacidade de diferenciar pacientes com MODY de diabetes 1 e 2 (SHIELDS et al., 2017). A dosagem de peptídeo C em jejum e também na urina (após 2 horas de refeição) fornecem um resultado com maior precisão (MAJIDI et al., 2018). Os valores de Peptídeo C/creatinina urinária (UCPCR) igual ou maior a 0,22nmol/mmol podem ser um indicativo de suspeita para MODY (MAJIDI et al., 2018; PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a; SHIELDS et al., 2017).

Apolipoproteína

Apolipoproteína (ApoM) é uma proteína codificada pelo gene *APOM*, sendo expressa no fígado e rins, transportada principalmente pela lipoproteína HDLs, e pode ligar-se com outras lipoproteínas como LDLs, VLDLs e quilomícrons (CHRISTOFFERSEN, 2021; MUGHAL et al., 2013). A sugestão do uso desse biomarcador para MODY 3 foi através de um estudo onde é constatado a redução da sua expressão em camundongos HNF1A (CHRISTOFFERSEN, 2021; MUGHAL et al., 2013). Esses dados indicam que a APOM quando encontrada em níveis baixos no sangue pode estar relacionada com MODY 3 em relação a DM1, logo não sendo viável para distinguir MODY 3 de DM2 (CHRISTOFFERSEN, 2021; SANTOMAURO et al., 2023).

1,5 anhidroglucitol

O 1,5 anhidroglucitol (1,5AG) é um monossacarídeo que possui uma estrutura semelhante à glicose, sendo metabolicamente inativo (PAL et al., 2010). Normalmente, 1,5AG é filtrado e reabsorvido pelo rim através de um transportador de sódio/glicose, assim como a glicose (PAL et al., 2010; PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a). Quando o organismo se encontra em estado de hiperglicemia, o excesso de glicose impede a reabsorção do 1,5AG, que conseqüentemente será excretado na urina e diminuindo seus níveis no sangue (PAL et al., 2010). Os níveis baixos de 1,5AG no sangue podem servir de referência para suspeita de HNF1A-MODY por estarem relacionados ao limiar renal baixo de glicose (PAL et al., 2010; PEIXOTO-BARBOSA; REIS; GIUFFRIDA, 2020a).

Os exames relatados acima são os exemplos de biomarcadores utilizados para diagnosticar os tipos mais comuns de MODY, existem outros testes e marcadores que

podem ser solicitados como o ácido glutâmico descarboxilase (GAD), antígenos de ilhotas 2, anticorpos transportadores de zinco 8, autoanticorpos de insulina, glicose e HbA1c, contudo deve-se avaliar o histórico de cada paciente a fim de melhorar a triagem clínica (ZHANG et al., [s.d.]). Outra ferramenta criada para complementar o diagnóstico de MODY é Calculadora MODY desenvolvida por Shields em 2012, que se utilizou os seguintes parâmetros: Idade do diagnóstico, sexo, o uso de insulina/comprimidos recentes, o tempo de tratamento com insulina, IMC (kg/m²), HbA1c (%) ou HbA1c mmol/mol, idade atual, etnia, pais com diabetes e outras características (SHIELDS et al., 2012). No Brasil, o uso da Calculadora MODY mostrou-se promissor na identificação de MODY e na diferenciação dos subtipos mais raros dos mais comuns (SANTOMAURO et al., 2023). Por apresentar uma boa sensibilidade e especificidade, a calculadora auxiliou no curso clínico de encaminhamento para os testes genéticos (SANTOMAURO et al., 2023).

Sequenciamento no diagnóstico de MODY

A realização do teste genético é a etapa mais importante no diagnóstico de MODY porque determina o subtipo genético de cada paciente, tornando possível a definição de um manejo clínico, um tratamento adequado e permite informar os familiares de um possível diagnóstico de MODY (COLCLOUGH; PATEL, 2022b; SANYOURA; PHILIPSON; NAYLOR, 2018; ZHANG et al., [s.d.]). De acordo com o gene pesquisado, os métodos de análise serão distintos, atualmente a metodologia mais utilizada para MODY é o sequenciamento de próxima geração (NGS) (ZHANG et al., [s.d.]). Os testes genéticos realizados através do NGS permitem análises síncronas de genes monogênicos ou todo o exoma, facilitando a identificação de casos de pacientes com gene MODY e levando a descobertas de novas variantes (ZHANG et al., [s.d.]). Esses aspectos tornaram a metodologia essencial para a confirmação de indivíduos com suspeita de MODY (POLLACK-SCHREIBER; NWOSU; SALEMI, 2023).

Sequenciamento do genoma completo (WGS)

O Sequenciamento do genoma completo (WGS) é um teste que irá sequenciar todo o genoma humano utilizando o método NGS, essa técnica determina as ordens dos nucleotídeos e descobre alterações genicas, abrangendo regiões dos exons, íntrons e DNA mitocondrial (KATSANIS; KATSANIS, 2013). Apesar de analisar todo genoma, o WGS requer custo e tempo maior de análise, profissionais qualificados e o uso de mais

reagentes pela alta quantidade de dados, tornando-se menos usual em laboratórios clínicos (KATSANIS; KATSANIS, 2013).

Sequenciamento completo do exoma (WES)

O Sequenciamento do Exoma Completo (WES) também é um teste que utiliza a metodologia NGS, porém com a finalidade de sequenciar regiões codificantes do genoma humano (DIJK et al., 2014; KATSANIS; KATSANIS, 2013). A captação de todo o exoma disponibiliza informações essenciais para pesquisas genéticas, pois inclui cerca de 85% das variantes conhecidas ligadas a doenças (DIJK et al., 2014; KATSANIS; KATSANIS, 2013). O WES é disponibilizado em laboratórios selecionados sendo solicitado em casos de doenças genéticas complexas com genes não reconhecidos, como MODY 2-*GCK*, MODY 9-*PAX4*, MODY 13-*KCNJ11* e outros tipos de diabetes monogênicos (ZHONG et al., 2021).

Para um diagnóstico preciso de MODY é necessário o encaminhamento para uma clínica especializada em diabetes monogênicos em casos de suspeitas após a realização de exames com biomarcadores, a realização dos testes genéticos utilizando a metodologia do NGS contribuiu para o avanço do diagnóstico (JUSZCZAK et al., 2016; SANYOURA; PHILIPSON; NAYLOR, 2018). O NGS simplificou a técnicas dos testes genéticos, melhorando o tempo de análise, sendo economicamente mais vantajoso e não necessitando de conhecimento prévio sobre os subtipos de MODY (COLCLOUGH; PATEL, 2022b; ZHANG et al., [s.d.]).

CONCLUSÃO

Como apresentamos, MODY é uma doença com características, consequências e tratamento variáveis, portanto, o diagnóstico preciso da MODY é essencial para o manejo clínico do paciente, influenciando diretamente no tratamento, na qualidade de vida e nos cuidados cotidianos e familiares, possibilitando ter uma prevenção de risco com os futuros filhos e com os cuidados clínicos dos pais, que por sua vez, por ser pouco testado, podem ter tido suas diabetes diagnosticado erroneamente com outros tipos mais comuns.

Algumas MODYs apresentam consequências parecidas, como a MODY 1-*HNF4A*, MODY 2- *GCK* e MODY 5-*HNF1B* que necessitam de atenção especial durante a gestação caso mãe tenha a doença, pois há relatos de macrossomia, levando a complicações durante a gravidez (DICKENS; NAYLOR, 2018; MARUCCI et al., 2022).

Porém ainda há necessidade de dizer qual a mutação nesses casos, pois cada um ainda tem suas particularidades, como o MODY 2-*GCK* que não necessita de tratamentos adicionais a dieta, enquanto os portadores de MODY 5-*HNF1B* também pode ter problemas renais e tem uma resposta insatisfatória à sulfoniluréias, precisando de uma terapia precoce com insulina (DELVECCHIO; PASTORE; GIORDANO, 2020; MARUCCI et al., 2022). Portanto, ter o diagnóstico correto e preciso de MODY impacta diretamente no manejo clínico de cada paciente.

Em casos mais específicos, o diagnóstico genético ajudaria a elucidar a compreensão dos casos relatados, como o MODY 6-*NEUROD1*, que há um relato de uma pessoa com deficiência intelectual e há um outro caso de uma morte por insuficiência renal sendo portador da mutação no gene *NEUROD1* (AARTHY et al., 2021). Devido a pouca notificação, algumas MODYs são difíceis de descrever, como a MODY 4- *PDX1*, MODY 7-*KLF11*, MODY 9-*PAX4*, MODY 11-*BLK*, MODY 12-*ABCC8*, MODY 13-*KNCJ11* e MODY14-*APPL1*, necessitando de mais relatos de casos para compreendermos melhor a doença.

Para o diagnóstico de MODY, a tecnologia NGS mostrou ser a metodologia ideal com o passar do tempo, permitindo a leitura simultânea de um maior grupo de genes de diabetes monogênicos, podendo incluir todos os genes MODY ou mais comuns (ZHANG et al., [s.d.]). Portanto, além do manejo médico para com o paciente, o diagnóstico genético dos pacientes com suspeita de MODY auxilia também as pesquisas para que possamos analisar e caracterizar a doença com mais precisão.

REFERÊNCIAS

AARTHY, R. et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 35, n. 1, p. 107640, 1 jan. 2021.

ABCC8 variants in MODY12: Review of the literature and report of a case with severe complications - Timmers - 2021 - Diabetes/Metabolism Research and Reviews - Wiley Online Library. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.3459?casa_token=XMaGS2PBnhkAAAAA%3A5SvAjQbdgX9GkO6bXq6iOthUWC_j3Egv1_fyhEvpOcWZXodzXhVboUD2E_2VphgYgZPVnLMqCs0p vW4>. Acesso em: 6 out. 2023.

ABREU, G. DE M. et al. PDX1-MODY: A rare missense mutation as a cause of monogenic diabetes. **European Journal of Medical Genetics**, v. 64, n. 5, p. 104194, maio 2021.

ABREU, G. DE M. et al. Identification of Variants Responsible for Monogenic Forms of Diabetes in Brazil. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 827325, 2022.

AL-KANDARI, H. et al. Identification of Maturity-Onset-Diabetes of the Young (MODY) mutations in a country where diabetes is endemic. **Scientific Reports**, v. 11, p. 16060, 9 ago. 2021.

BESSER, J. et al. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 335–341, abr. 2018.

BONNEFOND, A. et al. Reassessment of the putative role of BLK-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 56, n. 3, p. 492–496, 1 mar. 2013.

BROOME, D. T. et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 106, n. 1, p. 237–250, 9 out. 2020.

CAPPELLO, F. et al. FFPE-Based NGS Approaches into Clinical Practice: The Limits of Glory from a Pathologist Viewpoint. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 5, p. 750, 5 maio 2022.

CHRISTOFFERSEN, C. Apolipoprotein M—A Marker or an Active Player in Type II Diabetes? **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 665393, 21 maio 2021.

COLCLOUGH, K.; PATEL, K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? **Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 4, p. 436–447, out. 2022a.

COLCLOUGH, K.; PATEL, K. How do I diagnose Maturity Onset Diabetes of the Young in my patients? **Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 4, p. 436–447, out. 2022b.

Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation—Case reports and review of the literature - He - 2021 - Journal of Diabetes - Wiley Online Library. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.13114>>. Acesso em: 6 out. 2023.

DELVECCHIO, M.; PASTORE, C.; GIORDANO, P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 8, p. 1667–1685, ago. 2020.

DICKENS, L. T.; NAYLOR, R. N. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 3, p. 12, 15 fev. 2018.

DIJK, E. L. VAN et al. Ten years of next-generation sequencing technology. **Trends in Genetics**, v. 30, n. 9, p. 418–426, 1 set. 2014.

EBRAHIM, N.; SHAKIROVA, K.; DASHINIMAEV, E. PDX1 is the cornerstone of pancreatic β -cell functions and identity. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 1091757, 15 dez. 2022.

ELSAYED, N. A. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Suppl 1, p. S19–S40, jan. 2023.

FAJANS, S. S.; BELL, G. I. MODY. **Diabetes Care**, v. 34, n. 8, p. 1878–1884, ago. 2011.

HEATHER, J. M.; CHAIN, B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. **Genomics**, v. 107, n. 1, p. 1–8, jan. 2016.

HORIKAWA, Y.; ENYA, M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEUROD1-MODY). **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 3, p. 12, 22 fev. 2019.

IVANOSHCHUK, D. E. et al. Analysis of APPL1 Gene Polymorphisms in Patients with a Phenotype of Maturity Onset Diabetes of the Young. **Journal of Personalized Medicine**, v. 10, n. 3, p. 100, 25 ago. 2020.

- JOHNSON, S. R. et al. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms. **Pediatric Diabetes**, v. 19, n. 5, p. 905–909, 2018.
- JUSZCZAK, A. et al. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. **The British Journal of General Practice**, v. 66, n. 647, p. e457–e459, jun. 2016.
- KATSANIS, S. H.; KATSANIS, N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. **Nature reviews. Genetics**, v. 14, n. 6, p. 415–426, jun. 2013.
- LIMA, L. M. et al. Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 83–86, abr. 2007.
- MAJIDI, S. et al. Can Biomarkers Help Target Maturity-Onset Diabetes of the Young Genetic Testing in Antibody-Negative Diabetes? **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 20, n. 2, p. 106–112, 1 fev. 2018.
- MALTONI, G. et al. Next Generation Sequencing Analysis of MODY-X Patients: A Case Report Series. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 10, p. 1613, 30 set. 2022.
- MARUCCI, A. et al. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. **Genes**, v. 13, n. 1, p. 117, 9 jan. 2022.
- MCCOMBIE, W. R.; MCPHERSON, J. D.; MARDIS, E. R. Next-Generation Sequencing Technologies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 9, n. 11, p. a036798, nov. 2019.
- MEUR, G. et al. Insulin Gene Mutations Resulting in Early-Onset Diabetes: Marked Differences in Clinical Presentation, Metabolic Status, and Pathogenic Effect Through Endoplasmic Reticulum Retention. **Diabetes**, v. 59, n. 3, p. 653–661, 10 dez. 2009.
- MUGHAL, S. A. et al. Apolipoprotein M can discriminate HNF1A-MODY from Type 1 diabetes. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v. 30, n. 2, p. 246–250, fev. 2013.
- NKONGE, K. M.; NKONGE, D. K.; NKONGE, T. N. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Clinical Diabetes and Endocrinology**, v. 6, p. 20, 4 nov. 2020a.
- NKONGE, K. M.; NKONGE, D. K.; NKONGE, T. N. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Clinical Diabetes and Endocrinology**, v. 6, p. 20, 4 nov. 2020b.
- OZANA, V.; HRUSKA, K.; SECHI, L. A. Neglected Facts on Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis and Type 1 Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3657, 26 mar. 2022.
- PAL, A. et al. Evaluation of Serum 1,5 Anhydroglucitol Levels as a Clinical Test to Differentiate Subtypes of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 252–257, fev. 2010.
- PEARSON, E. R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. **Diabetologia**, v. 62, n. 7, p. 1107–1112, 2019.
- PEIXOTO-BARBOSA, R.; REIS, A. F.; GIUFFRIDA, F. M. A. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, 2020a.

- PEIXOTO-BARBOSA, R.; REIS, A. F.; GIUFFRIDA, F. M. A. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, p. 50, 8 jun. 2020b.
- PETERSMANN, A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. S 01, p. S1–S7, dez. 2019.
- POLLACK-SCHREIBER, N.; NWOSU, B. U.; SALEMI, P. Genetic testing for maturity-onset diabetes of the young resulting in an upgraded genetic classification of an HNF1A gene variant: a case report. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1173471, 16 jun. 2023.
- PRUDENTE, S. et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. **American Journal of Human Genetics**, v. 97, n. 1, p. 177–185, 2 jul. 2015.
- SANTOMAURO, A. C. et al. The performance of the MODY calculator in a non-Caucasian, mixed-race population diagnosed with diabetes mellitus before 35 years of age. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 15, p. 15, 6 fev. 2023.
- SANYOURA, M.; PHILIPSON, L. H.; NAYLOR, R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 8, p. 58, 22 jun. 2018.
- SHEPHERD, M. et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the UK pediatric diabetes population with monogenic diabetes. **Diabetes care**, v. 39, n. 11, p. 1879–1888, nov. 2016.
- SHIELDS, B. M. et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. **Diabetologia**, v. 55, n. 5, p. 1265–1272, 2012.
- SHIELDS, B. M. et al. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young-onset patients. **Diabetes care**, v. 40, n. 8, p. 1017–1025, ago. 2017.
- SKOCZEK, D.; DULAK, J.; KACHAMAKOVA-TROJANOWSKA, N. Maturity Onset Diabetes of the Young—New Approaches for Disease Modelling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7553, 14 jul. 2021.
- SOUSA, M.; REGO, T.; ARMAS, J. B. Insights into the Genetics and Signaling Pathways in Maturity-Onset Diabetes of the Young. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 12910, 26 out. 2022.
- STEELE, A. M. et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 2, p. 157–161, 2010.
- SUJITJOON, J. et al. Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (PAX4) IVS7-1G>A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9. **Acta Diabetologica**, v. 53, n. 2, p. 205–216, 1 abr. 2016.
- SUN, S. et al. Clinical and genetic characteristics of CEL-MODY (MODY8): a literature review and screening in Chinese individuals diagnosed with early-onset type 2 diabetes. **Endocrine**, 19 set. 2023.
- SUN, Y. et al. Clinical and Functional Characteristics of a Novel KLF11 Cys354Phe Variant Involved in Maturity-Onset Diabetes of the Young. **Journal of Diabetes Research**, v. 2021, p. 7136869, 1 fev. 2021.
- TOSUR, M.; PHILIPSON, L. H. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Journal of Diabetes Investigation**, v. 13, n. 9, p. 1465–1471, set. 2022.

- ÜSTAY, Ö. et al. When do we need to suspect maturity onset diabetes of the young in patients with type 2 diabetes mellitus? **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 66, n. 1, p. 32–39, 14 jan. 2022.
- WARNCKE, K. et al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with KCNJ11/ABCC8 variants: Neonatal diabetes or MODY in the DPV registry from Germany and Austria. **Pediatric Diabetes**, v. 23, n. 7, p. 999–1008, 2022.
- XIAO, B. et al. MODY in China: two families carrying the KCNJ11 E229K variant. **Acta Diabetologica**, v. 60, n. 9, p. 1287–1289, 1 set. 2023.
- XIAO, X. et al. Novel frameshift mutation in the insulin (INS) gene in a family with maturity onset diabetes of the young (MODY). **Journal of Diabetes**, v. 11, n. 1, p. 83–86, jan. 2019.
- YOHE, S.; THYAGARAJAN, B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 141, n. 11, p. 1544–1557, nov. 2017.
- YOUNIS, H. et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Mutations, Physiological Consequences, and Treatment Options. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1762, 25 out. 2022.
- ZHANG, D. et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review. **Medicine**, v. 101, n. 51, p. e32461, 23 dez. 2022.
- ZHANG, H. et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 3, p. e142244, [s.d.].
- ZHANG, H. et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 3, p. e142244, [s.d.].
- ZHANG, N. et al. Novel gene mutation in maturity-onset diabetes of the young: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, v. 11, n. 5, p. 1099–1105, 16 fev. 2023.
- ZHONG, L. et al. Identification of Maturity-Onset Diabetes of the Young Caused by Mutation in FOXM1 via Whole-Exome Sequencing in Northern China. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 534362, 9 fev. 2021.
- ОВСЯННИКОВА, А. К. et al. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления. **Сахарный диабет**, v. 20, n. 1, p. 5–12, 11 maio 2017.