



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SCARLETT LETÍCIA ELÍDIO BALATA

DIABETES MONOGÉNICA

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. JOANA CARINA DE PINHO MARQUES SARAIVA

PROF. DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

Abril de 2023

DIABETES MONOGÉNICA

SCARLETT BALATA¹; JOANA SARAIVA^{1,2}, MD; MARIA GOMES^{1,2} MD, PhD.

1. Faculdade De Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Abreviaturas	3
Introdução.....	4
Material e Métodos	5
Definição de MODY	5
Epidemiologia	6
Etiologia.....	8
Classificação da Diabetes Monogénica	8
Critérios de Diagnóstico.....	10
Apresentação clínica	10
Diagnóstico genético	12
Rastreio de MODY: potencial dos biomarcadores	13
Subtipos de MODY	14
Discussão e conclusão	28
Agradecimentos.....	30
Referências bibliográficas.....	31

Índice de figuras e tabelas

Figura 1: Classificação da diabetes monogénica	10
Figura 2: Calculadora para risco de probabilidade de MODY.....	12
Tabela 1: Tabela resumo dos subtipos MODY (gene, prevalência e características clínicas)	14
Quadro 1: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 1	16
Quadro 2: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 2	17
Quadro 3: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 3	20
Quadro 4: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 5	22

Resumo

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados da PubMed, da GeneReviews e da Orphanet. Na mesma, foram usadas as seguintes palavras-chaves: “Maturity-Onset Diabetes of the Young”, “MODY”, “diagnóstico clínico”, “diagnóstico genético”, “HNF1 α ”, “HNF4 α ”, “HNF1 β ”, “PDX1”, “NEUROD1”, “KLF11”, “CEL”, “PAX4”, “INS”, “BLK”, “ABCC8”, “KCNJ11” e “biomarcadores”.

A diabetes monogénica é provocada por mutações genéticas que perturbam o normal funcionamento da célula β , sendo responsável por 1-5 % de todos os casos de diabetes. A diabetes MODY é caracterizada por hereditariedade autossómica dominante, início antes dos 25 anos de idade, ausência de autoimunidade das células β e função das células β pancreáticas preservada.

Até o momento, foram identificadas mutações, em pelo menos, 14 genes diferentes, entre eles seis genes que codificam proteínas, que correspondem aos subtipos MODY 1-6: fator nuclear hepatocitário 4 alfa (HNF4 α), glucoquinase (GCK), fator nuclear hepatocitário 1 alfa (HNF1 α), homeobox 1 pancreático e duodenal (PDX1), fator nuclear hepatocitário 1 beta (HNF1 β) e diferenciação neurogénica 1 (NEUROD1).

Torna-se importante suspeitar do diagnóstico de MODY em todos os doentes com diabetes antes dos 25 anos e até aos 30/35 anos de idade que apresentem uma forte história familiar e, que após vários anos do diagnóstico tenham a capacidade secretora de insulina preservada e ausência de risco de cetoacidose. A comprovação da ausência de autoanticorpos pancreáticos, de uma boa resposta às sulfonilureias e de uma resposta mínima à metformina pode aumentar a presunção de MODY. A confirmação só é possível com o teste genético por NGS.

Geralmente, a terapêutica com sulfonilureia demonstrou ser eficaz na maior parte dos casos, com a exceção de alguns subtipos que não necessitam de terapêutica farmacológica e outros que necessitam de insulina.

No entanto, o MODY ainda é muitas vezes incorretamente classificado como diabetes tipo 1 ou tipo 2 e, desta forma, é necessário o aperfeiçoamento da seleção de doentes que devem ser submetidos a testes genéticos utilizando critérios clínicos, calculadoras de probabilidade e biomarcadores de baixo custo, prontamente disponíveis e validados em várias populações podem ter um impacto positivo na relação custo-eficácia do diagnóstico, acompanhamento e tratamento.

Abstract

The literature search was conducted in the PubMed, GeneReviews and Orphanet databases. The following keywords were used in it: "Maturity-Onset Diabetes of the Young", "MODY", "clinical diagnosis", "genetic diagnosis", "HNF1 α ", "HNF4 α ", "HNF1 β ", "PDX1", "NEUROD1", "KLF11", "CEL", "PAX4", "INS", "BLK", "ABCC8", "KCNJ11" and "biomarkers".

Monogenic diabetes is caused by genetic mutations that disrupt normal β -cell function, and accounts for 1-5 % of all diabetes cases. MODY diabetes is characterized by autosomal dominant heredity, onset before age 25 years, absence of β -cell autoimmunity, and preserved pancreatic β -cell function.

To date, mutations have been identified, in at least 14 different genes, including six genes encoding proteins, which correspond to MODY 1-6 subtypes: hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4 α), glucokinase (GCK), hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1 α), pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX1), hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF1 β) and neurogenic differentiation 1 (NEUROD1).

It becomes important to suspect the diagnosis of MODY in all patients with diabetes before 25 years of age and up to 30/35 years of age who have a strong family history and, after several years of diagnosis have preserved insulin secretory capacity and absence of risk of ketoacidosis. Corroboration of the absence of pancreatic autoantibodies, a good response to sulfonylureas and a minimal response to metformin may increase the presumption of MODY. Confirmation is only possible with genetic testing by NGS.

Generally, sulfonylurea therapy has been shown to be effective in most cases, with the exception of some subtypes that do not require pharmacological therapy and others that require insulin.

However, MODY is still often incorrectly classified as type 1 or type 2 diabetes, and thus, there is a need for refinement of the selection of patients who should undergo genetic testing using clinical criteria, probability calculators, and low-cost biomarkers, readily available and validated in various populations that can have a positive impact on the cost-effectiveness of diagnosis, follow-up, and treatment.

Abreviaturas

MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young

DM – Diabetes Mellitus

HNF1 α – Hepatocyte nuclear factor 1 alpha

GCK – Glucoquinase

HNF4 α – Hepatocyte nuclear factor 4 alpha

HNF1 β – Hepatocyte nuclear factor 1 beta

PDX1 – Pancreatic and Duodenal Homebox 1

NEUROD1 – Neuronal Differentiation 1

KLF11 – Kruppel-like factor 11

CEL – Carboxil-Ester Lipase

PAX4 – Paired Box 4

INS – Insulin Gene

BLK – β -Lymphocyte Kinase

ABCC8 – ATP-Binding Cassete, Sub-Family C

KCNJ11 – Potassium Channel, Inwardly Rectifyng Sub-Family J, Member 11

APPL1 – Adaptor Protein Containing PH Domain, PTB Domain and Leucine Zipper Motif1

Introdução

A diabetes monogénica provocada por mutações genéticas que perturbam o normal funcionamento da célula β é responsável por 1-5 % de todos os casos de diabetes. Apesar de ser tradicionalmente designada por MODY (acrónimo para *Maturity-Onset Diabetes of the Young*) descrito pela primeira em 1974 por Tattersall¹, este é apenas um dos seus subtipos. Os quais atualmente se agrupam de acordo com as mutações genéticas e as consequentes anomalias nos mecanismos de ação, que estão na base da sua etiopatogenia.

A diabetes MODY é caracterizada por hereditariedade autossómica dominante, início antes dos 25 anos de idade, ausência de autoimunidade das células β e função sustentada das células β pancreáticas.

Até o momento, foram identificadas mutações em pelo menos 14 genes diferentes, incluindo seis genes que codificam proteínas que correspondem aos subtipos MODY 1-6: fator nuclear hepatocitário 4 alfa (HNF4 α), glucoquinase (GCK), fator nuclear hepatocitário 1 alfa (HNF1 α), homebox 1 pancreático e duodenal (PDX1), fator hepatocitário 1 beta (HNF1 β) e diferenciação neurogénica 1 (NEUROD1).

O diagnóstico requer a realização de teste genético, sendo ainda frequente que muitos casos estejam incorretamente classificados como diabetes tipo 1 ou tipo 2, o que contribui para dificuldades na identificação de MODY, sobretudo no início da doença².

Alguns estudos têm demonstrado que pode levar mais de uma década até que o diagnóstico correto seja feito. No entanto, o diagnóstico de MODY pode proporcionar não só uma mudança completa no tratamento da diabetes e no prognóstico dos pacientes e seus familiares diabéticos, como também no diagnóstico precoce dos seus descendentes e outros familiares².

Deste modo, este trabalho tem como objetivo uma revisão da literatura atual sobre a diabetes monogénica, nomeadamente em relação à sua etiologia, prevalência, história natural, características clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica, com o intuito de sensibilizar os clínicos para esta entidade.

Material e Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados da PubMed, da GeneReviews e da Orphanet. Na mesma, foram usadas as seguintes palavras-chaves: “*Maturity-Onset Diabetes of the Young*”, “MODY”, “diagnóstico clínico”, “diagnóstico genético”, “HNF1 α ”, “HNF4 α ”, “HNF1 β ”, “PDX1”, “NEUROD1”, “KLF11”, “CEL”, “PAX4”, “INS”, “BLK”, “ABCC8”, “KCNJ11” e “biomarcadores”.

Utilizou-se um conjunto de critérios e fundamentos para restringir a extensa pesquisa efetuada, aos quais se destacam as palavras-chave utilizadas, o autor do artigo, língua (fontes em literatura inglesa e portuguesa), data de publicação (artigos desde 1999-2023), tipo de estudo (foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, artigos de revisão sistemática e ensaios clínicos que mostraram maior relevância clínica na abordagem desta patologia) e metodologia aplicadas nos mesmos. Desta forma, após uma leitura zelosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, selecionaram-se com base nos fundamentos acima mencionados 53 artigos para realização do trabalho.

Definição de MODY

A diabetes mellitus caracteriza-se pela alteração da secreção de insulina e graus variáveis de resistência periférica à insulina, causando hiperglicemia. Os seus subtipos mais comuns são: **tipo 1** (existe uma deficiência de insulina mediada pela autoimunidade, tendente ao início precoce) e **tipo 2** (existe uma deficiência de insulina progressiva e resistência à insulina), ambas com etiologias que envolvem interações complexas entre múltiplos fatores genéticos e ambientais. Além destes, existe também a diabetes monogénica, no qual uma delas a destacar é a diabetes MODY, entre outros.

Várias mutações em, pelo menos, 14 genes são responsáveis por causar MODY através da disfunção das células beta pancreáticas que conduz a hiperglicemia.

As três formas mais comuns de MODY são causadas por mutações em HNF4 α , GCK, e HNF1 α , e constituem a maioria de todos os casos de MODY.³

As mutações em HNF4 α e HNF1 α codificam ambos fatores de transcrição que promovem a transcrição de genes envolvidos no desenvolvimento de células beta pancreáticas e na produção de insulina, enquanto GCK codifica a glucoquinase, a enzima que catalisa a fosforilação da glicose e, é por isso, importante para a identificação dos níveis de glicose no sangue periférico na célula beta pancreática.

Outros genes MODY incluem: PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8 e KCNJ11.

O MODY apresenta-se classicamente num indivíduo com hiperglicemia antes dos 25 anos de idade, sem necessidade de insulina e com transmissão autossômica dominante. O MODY é particularmente suspeito em indivíduos que satisfazem estes critérios e que são, na maior parte dos casos normoponderais, e não provenientes de grupos étnicos com uma elevada prevalência de diabetes tipo 2 (por exemplo afro-americanos, hispânicos, das Ilhas do Pacífico). A falta destes fatores de risco de diabetes tipo 2 e de marcadores específicos de diabetes tipo 1, incluindo autoanticorpos de diabetes e peptídeo C diminuído (como medida de produção endógena de insulina) pode ser avaliada para diferenciar a *probabilidade* de MODY da diabetes tipo 1 e da diabetes tipo 2 na fase inicial, mas estes fatores de risco, incluindo a adiposidade, não diferenciam completamente os diagnósticos, e os testes genéticos são necessários para diagnosticar MODY.⁴

Epidemiologia

Até à data, encontram-se descritas mutações em, pelo menos, 14 genes diferentes que condicionam o fenótipo de MODY e correspondem a, aproximadamente, 1-5 % de todos os casos de diabetes e 1-6 % dos casos pediátricos de diabetes.⁵

A incidência mínima da diabetes monogénica é estimada em 0,2 casos por 100.000 crianças e jovens menos de 18 de idade por ano, enquanto a incidência estimada de MODY é de 2,4 % em crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade com diabetes mellitus recém-diagnosticada.⁶

Existem várias explicações para que haja escassez de estimativas de incidência na literatura. Muitos doentes com esta patologia não apresentam sintomatologia ou são erradamente diagnosticados como diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, uma vez que as características clínicas de determinados subtipos de MODY se podem sobrepor aos dois tipos mais comuns de diabetes.⁵⁻⁷

A prevalência global de MODY, particularmente de coortes europeias, é estimada em 1-5 por 10.000 pessoas, que representam 1-5% de toda a diabetes mellitus.⁶

A prevalência dos diferentes tipos de MODY apresenta uma grande variabilidade conforme o país, a etnia (apesar de não haver uma nova predileção étnica), o que pode ser devido a disparidades na disponibilidade e acesso a testes genéticos.

Relativamente à prevalência de MODY na região europeia, verifica-se que existe um predomínio da mutação HNF1 α e mutação glucoquinase (GCK), no norte e sul da Europa, respetivamente.^{6 8}

As etiologias de MODY mais frequentes identificadas no Reino Unido são HNF1 α -MODY (52 % de todos os casos confirmados geneticamente), GCK-MODY (32 %), HNF4 α -MODY (10 %) e HNF1 β -MODY (6 %), e NEUROD1-MODY ou INS-MODY (menos de 1 %).^{5,6} Apesar das altas taxas de referência para testes genéticos, pensa-se que cerca de 80% dos casos de MODY no Reino Unido são erradamente diagnosticados como DM tipo 1 ou DM tipo 2.^{1,6}

As mutações da glucoquinase (GCK) são diagnosticadas com maior frequência em países onde é feito rastreio de hiperglicemia em doentes assintomáticos (França, Espanha e Itália). GCK-MODY é o tipo mais comum de MODY em alguns estudos, sendo que, aproximadamente 2 % das mulheres grávidas são diagnosticadas como tendo diabetes gestacional, e destas aproximadamente 2-5 % têm uma mutação de GCK, o que sugere uma prevalência populacional de 0,04-0,10 %.⁹

Por outro lado, em países onde não é habitual fazer-se rastreio, a mutação HNF1 α é a mais prevalente.⁷

Em Portugal, apesar da escassa informação epidemiológica, observa-se o mesmo padrão, como revelou *Alvelos et al*¹⁰ num estudo multicêntrico português.

Tendo em conta os números apresentados no Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes 2019, a taxa de prevalência de diabetes entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) é de 13,6 %, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem diabetes). Em termos de composição de taxa de prevalência da diabetes, em 56% dos indivíduos, esta já havia sido diagnosticada e em 44 % ainda não tinha sido diagnosticada.¹¹

Nos Estados Unidos, a prevalência de MODY é de 1,2 % de todos os casos de diabetes mellitus pediátricos e a prevalência mínima de diabetes monogénica em jovens com menos de 20 anos é estimada em 21/1.000.000.

No que concerne à prevalência de MODY em regiões não europeias, alguns países apresentam informação escassa relativa a prevalência de MODY, mas os relatórios disponíveis sugerem variações geográficas e étnicas como supramencionado.

A prevalência e as características da diabetes monogénica precisam de ser descritas com mais pormenor nas etnias que não foram bem estudadas até agora, incluindo as

de origem africana, latino-americana, do médio oriente, e asiática. Algumas das quais apresentam elevada prevalência da diabetes tipo 2, e é particularmente importante ter presente que o MODY afeta efetivamente estes grupos, e compreender como diferenciar os dois diagnósticos.^{4,6}

Deste modo, se tivermos uma ampla investigação em populações multiétnicas podemos melhorar a compressão atual da epidemiologia e patogénese de MODY.

Etiologia

A etiologia da diabetes monogénica é simples, contrariamente às restantes formas de diabetes, uma vez que o gene envolvido é a condição necessária e suficiente para causar a doença.

Os fatores ambientais não exercem qualquer papel etiológico nem influenciam o seu curso, apesar de poderem criar condições propícias ao seu diagnóstico, nomeadamente realização de análises durante uma intercorrência infecciosa ou, rastreio de diabetes gestacional durante a gravidez.¹

As etiologias genéticas de MODY foram descobertas pela primeira vez nos anos 90, começando com GCK-MODY, HNF1 α -MODY e HNF4 α -MODY.¹²⁻¹⁴

A partir desse momento, vários outros genes (pelo menos 14) foram relatados como causadores de diabetes MODY e incluem genes como: PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8 e KCNJ11.^{5,7,12,13,15}

Classificação da Diabetes Monogénica

A diabetes monogénica constitui um grupo de doenças genéticas provocadas por mutações que perturbam o normal funcionamento da célula β .^{1,16}

As formas monogénicas de diabetes são causadas por variantes altamente penetrantes em genes únicos ou anormalidades cromossómicas que são suficientes por si só para causar diabetes.¹⁷

As manifestações clínicas de defeitos monogénicos nas células β pancreáticas incluem a diabetes MODY, diabetes neonatal permanente (PNDM), diabetes neonatal transitória (TNDM), e síndromes genéticas onde a diabetes insulínica está associada a características específicas (**Figura 1**).

Sempre que se suspeita de diabetes numa criança com menos de 6 meses esta é, suscetível de ser uma das formas monogénicas e não autoimune^{1,18}. A diabetes neonatal é rara, com uma incidência estimada de aproximadamente 1:100.000 nados-vivos; sendo que a sua incidência é significativamente maior em populações com altas taxas de consanguinidade.¹⁹

Os subtipos de diabetes neonatal incluem diabetes neonatal transitória (TNDM) e diabetes neonatal permanente (PNDM).

A TNDM é responsável pela maioria dos casos (~70%), a mutação ocorre no *locus* 6q24, e são geralmente diagnosticados na primeira semana de vida (intervalo de 1-81 dias) e desaparece às 12 semanas, no entanto 50% destes doentes têm recidiva da doença na idade pré-escolar.^{1,18,20,21}

Em indivíduos com PNDM, as mutações ocorrem nos *loci* KCNJ11 e ABCC8 que codificam, respetivamente, as subunidades kir6.2 e SUR1 do canal de potássio ATP-sensível da célula β (canal KATP)^{1,18,22}. As outras causas comuns da PNDM isolada são mutações heterozigóticas do gene da insulina. Existe uma grande variedade de outros subtipos genéticos de diabetes neonatal, principalmente, associados a síndromes clínicas multissistémicas.²³

A diabetes MODY, é de transmissão autossómica dominante (geralmente, com início antes dos 25 anos de idade), não insulínica e resulta da disfunção da célula β pancreática. Os subtipos de MODY mais comuns são devidos a mutações no gene glucoquinase (GCK MODY) e no gene do fator hepatocitário (HNF1 α -MODY e HNF4 α -MODY).^{1,5,23,24}

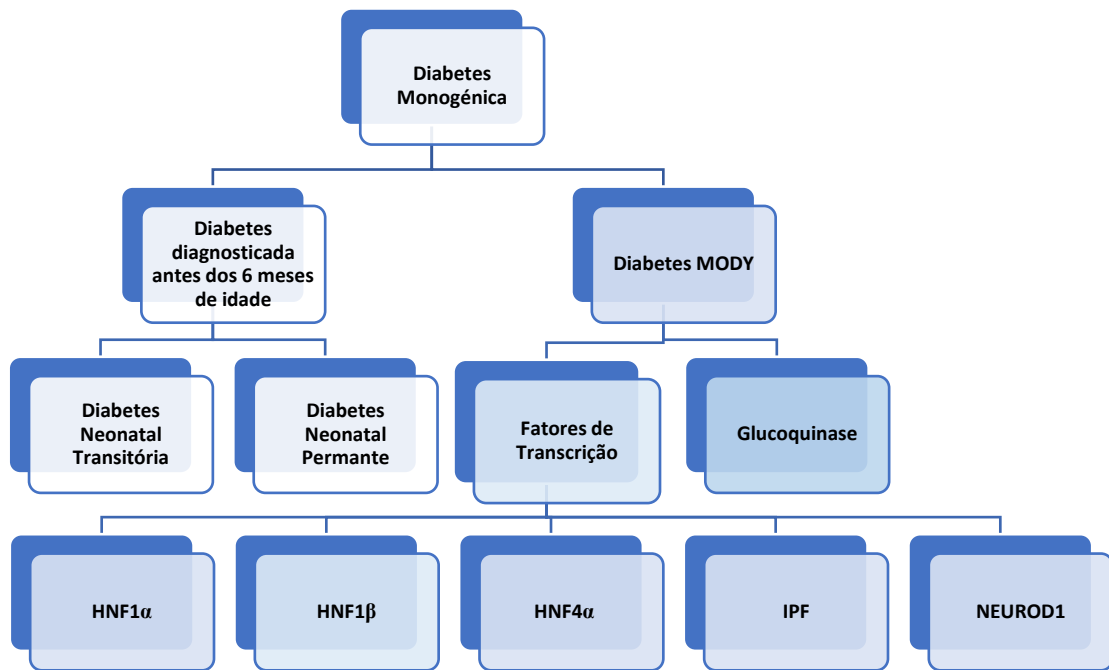


Figura 1: Classificação da diabetes monogénica

(Adaptado de Firdous P., 2018)

Critérios de Diagnóstico

Apresentação clínica

Os doentes com MODY podem ou não apresentar -se com sintomatologia típica de um estado de hiperglicemia como: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso.¹

Uma das principais dificuldades no diagnóstico de MODY é distinguir os doentes com esta patologia dos doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2, uma vez que as características clínicas podem ser semelhantes e existe frequentemente uma sobreposição fenotípica.^{7,18,25}

Apesar do carácter hereditário da diabetes ser mais comum no MODY do que na diabetes tipo 1, alguns jovens com MODY acabam por ser considerados como tendo diabetes tipo 1. No entanto, os doentes com MODY não apresentam níveis elevados de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos e têm evidência de produção endógena de insulina (peptídeo C mensurável, necessidades de baixas doses de insulina para a obtenção de normoglicemia e ausência de cetoacidose). Em oposição ao que é comum na diabetes tipo 1, que requer sempre tratamento com insulina, os doentes com MODY podem ser tratados apenas com antidiabéticos orais.⁷

A diabetes tipo 2, assim como o MODY têm um forte componente hereditário, com história de diabetes afetando muitas gerações sucessivas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Em contrapartida, os doentes com MODY não apresentam excesso de peso, hipertensão arterial ou dislipidemia e não têm outras características típicas dos estados de insulinoresistência. Ainda que raramente seja descrita no MODY, a epidemia da obesidade que se tem vindo a instalar em adolescentes e adultos jovens implica que esta possa ser reportada em doentes com MODY.^{7,18}

Quando suspeitar do diagnóstico de MODY?

Torna-se importante suspeitar do diagnóstico de MODY em todos os doentes com diabetes antes dos 25 anos até aos 30/35anos de idade que apresentem uma forte história familiar e que após vários anos do diagnóstico tenham capacidade secretora de insulina preservada e ausência de risco de cetoacidose.

A ausência de autoanticorpos pancreáticos, de uma boa resposta às sulfonilureias e de uma resposta mínima à metformina pode aumentar a presunção de MODY.⁷

Desta forma, o diagnóstico de MODY implica um elevado índice de suspeita clínica e confirmação através do teste genético.

Calculadora de probabilidade MODY

O diagnóstico de MODY pode ser complexo, na medida em que é necessário ponderar vários fatores.⁷ Desta forma, a calculadora de probabilidade MODY pode ser uma ferramenta útil para selecionar os pacientes candidatos ao teste genético.

A calculadora de probabilidade MODY, desenvolvida *por Beverley Shields (Universidade de Exeter)*, em 2012, consiste num modelo matemático que gera uma probabilidade de um doente caucasiano até aos 35 anos ter MODY.^{7,26}

Esta calculadora apenas identifica mutação nos genes mais comuns de MODY (HNF1 α , HNF4 α ou GCK), pelo que não pode ser aplicável a outros subtipos de MODY.²⁶

Além disso, a calculadora baseia-se apenas em características clínicas como a idade ao diagnóstico, índice de massa corporal, HbA1c, história familiar de diabetes e utilização de agentes hipoglicémicos (insulina ou antidiabéticos orais).^{7,16}

Os autores sugerem que, devem realizar testes genéticos para MODY, todos os doentes com diabetes tipo 2 que obtiverem uma probabilidade superior a 25%. Em doentes com diabetes tipo 1 esta probabilidade deve ser superior a 10%.⁵

O modelo (**Figura 2**) não inclui autoanticorpo de ilhotas e peptídeo C, que podem ser pertinentes na seleção de casos para testes genéticos MODY, mas apesar disso, demonstrou uma boa capacidade de discriminação entre a diabetes monogénica e DM tipo 1 e tipo 2 numa coorte europeia de indivíduos diagnosticados com menos de 35 anos de idade.²⁶

Age at diagnosis (Years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> female
Currently treated with insulin or OHA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to insulin treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input type="radio"/> Over 6 months of diagnosis
BMI (kg/m ²)	<input type="text"/>
HbA1c (%)	<input type="text"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current age (yrs)	<input type="text"/>
Parent affected with diabetes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Calculate
probability

Reset

Figura 2: Calculadora para risco de probabilidade de MODY
(Adaptado de Diabetes Genes, Exceter 2023)

Diagnóstico genético

O teste genético é importante, porque para além de confirmar o diagnóstico, classifica o subtipo de MODY e tem um impacto clínico, prenunciando o prognóstico provável e possibilitando a modificação da terapêutica do doente (orientando para o subtipo de

diabetes identificado). E ainda, é crucial para o aconselhamento genético, visto que o portador da mutação tem 50% de probabilidade de transmitir a mutação para próxima geração.^{26,27}

Os testes genéticos preditivos em membros da família não afetados podem ser úteis, mas devem ser precedidos de aconselhamento para permitir que os familiares tomem uma decisão informada dado que não há indicações precisas sobre qual a idade para realizar teste genético aos descendentes de doente com MODY. A importância de conhecer esta informação genética inclui a redução da incerteza sobre o risco de diabetes e o aumento da eficiência na vigilância dos primeiros sinais de diabetes.^{5,7,8,26,28-30}

Depois de identificada a variante num doente deve ser oferecido estudo familiar em cascata dirigido à variante identificada no caso índice (ou pelo menos estudos seriados da glicémia), tendo em conta as características associadas ao gene envolvido (idade de manifestação da hiperglicemia, penetrância e gravidade do fenótipo). A técnica mais utilizada no diagnóstico genético é a sequenciação de nova geração (NGS) podendo ser realizado exoma com painéis virtuais ou só um painel com os genes associados a MODY.³¹

Rastreio de MODY: potencial dos biomarcadores

Para além dos critérios clínicos acima referidos e a utilização da calculadora de probabilidades existe uma vasta investigação no sentido de encontrar novos biomarcadores que possibilitem identificar a diabetes MODY.

Demonstrou-se que, em adultos com diabetes há mais de 5 anos, o ratio péptido-C/creatinina urinários é superior em doentes com MODY 3 ou MODY 1 comparativamente a doentes com diabetes tipo 1, com uma sensibilidade de 97 % e uma especificidade de 95 %.³²⁻³⁴

Um outro biomarcador que se revelou mais promissor foi a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), a qual é significativamente mais baixa no MODY 3 do que na diabetes tipo 1, tipo 2, MODY 2 e mesmo em indivíduos não diabéticos. As diferenças observadas na sensibilidade e especificidade da PCRas, como biomarcador discriminatório entre MODY 3 e diabetes tipo 2 são superiores a 70 %, tornando-a num teste com considerável potencial de utilização no diagnóstico diferencial entre os dois tipos de diabetes.³²

Subtipos de MODY

Subtipo	Gene	Prevalência relativa	Características clínicas
MODY 1	HNF4α	3-5 %	Níveis reduzidos de colesterol-HDL apolipoproteína A1 e A2 e triglicérides; complicações macro e microvasculares dependentes do controlo glicémico; sensibilidade marcada às sulfonilureias; hipoglicemia e macrosomia neonatal.
MODY 2	GCK	30-70 %	Hiperglicemia ligeira assintomática com HbA1c habitualmente < 8 %; complicações raras; habitualmente sem necessidade de terapêutica farmacológica; se o feto herda a mutação da mãe tende a ser macrosômico sem alterações de relevo e se herda mutação do pai tende a ser microsômico.
MODY 3	HNF1α	30-70 %	Glicosúria; elevação dos níveis de colesterol-HDL; complicações macro e microvasculares dependentes do controlo glicémico; sensibilidade às sulfonilureias e pouco efeito no feto.
MODY 4	PDX1	Raro < 1 %	Em homozigotia causa agenesia pancreática; obesidade antes dos 12 anos de idade; complicações micro e macrovasculares.
MODY 5	HNF1β	1 %	Complicações extra-pancreáticas: malformações do trato génito-urinário (principalmente doença renalquistica); atrofia pancreática com insuficiência exócrina; baixa taxa de complicações microvasculares; tratamento com insulina.
MODY 6	NEUROD1	1 %	Diabetes na infância ou idade adulta; a maioria obesos; terapêutica com insulina
MODY 7	KLF11	Muito raro (3 famílias)	Fenótipo semelhante à diabetes tipo 2.
MODY 8	CEL	Muito raro (<5 famílias)	Insuficiência pancreática exócrina na infância; posteriormente surge a diabetes.
MODY 9	PAX4	Muito raro (<5 famílias)	Tendência para cetoacidose diabética.
MODY 10	INS	Raro < 1 %	Variabilidade fenotípica; terapêutica com inulina e, por vezes, antidiabéticos orais
MODY 11	BLK	Muito raro (3 famílias)	Defeito relativo de secreção de insulina.
MODY 12	ABCC8	Raro < 1 %	Semelhante ao MODY 1 ou MODY 1; sensibilidade.
MODY 13	KCNJ11	Muito raro (1 família)	Tratamento com sulfonilureias ou insulina.

Tabela 1: Tabela resumo dos subtipos MODY (gene, prevalência e características clínicas)

(Adaptado de M. Ilharco, J.Silva Nunes, 2018) | Notas: HNF4α (Hepatocyte Nuclear Factor 4α); GCK (glucocinase); HNF1α (Hepatocyte Nuclear Factor 1α); PDX1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1); HNF1β (Hepatocyte Nuclear Factor 1β); NEUROD1 (Neurogenic Differentiation 1); KLF11 (Kruppel-like factor 11); CEL (Carboxyl Ester Lipase); PAX4 (Paired-box-containing gene 4); INS (Insulin); BLK (β-lymphocyte kinase); ABCC8 (ATP-binding cassette, sub-family C); KCNJ11 (Potassium Channel, inwardly rectifying sub-family J, member 11); APPL1 (Adaptor Protein containing pH domain, PTB domain and Leucine Zipper Motif 1)

MODY 1 – Mutação do gene hepatocitário do fator nuclear 4α

O gene HNF4α é expresso principalmente no fígado, mas também no pâncreas e rim, onde regula a expressão dos genes necessários para o transporte e metabolismo da glicose. ^{4,7,35}

Fisiopatologia: o HNF4-MODY é causado por mutações no fator nuclear hepatocitário 4-alfa, um regulador a montante do fator de transcrição de HNF1α. As mutações no gene HNF4α são responsáveis por, aproximadamente, 5 % a 10 % dos casos de MODY ⁵.

A diabetes dos portadores de HNF4α apresenta-se de forma semelhante à dos portadores de mutação HNF1α, caracterizando-se por uma disfunção das células beta pancreáticas.

A **penetrância** da mutação é variável, sendo que, a maioria dos portadores desenvolve diabetes antes dos 25 anos de idade, apesar de alguns indivíduos afetados poderem desenvolver diabetes após os 40 anos de idade. ⁷

Ao contrário dos portadores da mutação HNF1α, estes portadores apresentam níveis reduzidos de apolipoproteína A1, apolipoproteína A2 e colesterol-HDL, enquanto os níveis de colesterol-LDL tendem a aumentar; assim, os padrões lipídicos dos portadores da mutação HNF4α assemelham-se comumente observados em doentes com diabetes tipo 2 (**Quadro 1**). ^{9,35}

Manifestações clínicas: relativamente à clínica, aproximadamente 50% dos pacientes com HNF4α-MODY podem ser macrossômicos à nascença e terem hipoglicemia neonatal transitória devido ao hiperinsulinismo fetal. ^{4,5,9,35,36} Em contraste, a ocorrência de hiperinsulinismo fetal no HNF1α-MODY tem sido descrita em casos raros. As complicações diabéticas ocorrem com taxas semelhantes às da diabetes tipo 1 e tipo 2, e estão associadas ao controlo glicémico.

Tratamento: Os pacientes com este subtipo de MODY podem inicialmente controlar a glicemia apenas com a dieta, contudo, a maioria destes pacientes tendem a exibir níveis elevados de glicose pós-prandial. Com passar do tempo, estes doentes terão deterioração da função das células beta pancreáticas, e será então necessário recorrer ao tratamento farmacológico. ^{35,37}

Estes doentes são sensíveis a baixas doses de sulfonilureias (1ª linha de tratamento) e podem manter um ótimo controlo glicémico com estes antidiabéticos orais que são igualmente eficazes para o HNF1α-MODY. ^{4,5,9,35}

Quadro 1: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 1

- Prova de tolerância à glicose oral com um incremento da glicemia superior a 100 mg/dL aos 120 minutos
- Auto-anticorpos negativos
- Níveis doseáveis de peptídeo C em jejum
- Colesterol-HDL e triglicerídeos baixos (eventual elevação do colesterol-HDL)
- Macrossomia e/ou hiperinsulinemia hipoglicêmica congênita
- Ausência de glicosúria

(Adaptado de M. Ilharco, J.Silva Nunes, 2018)

MODY 2 – Mutação no gene GCK

Fisiopatologia: O **GCK** é um sensor de glicose que é expresso em células beta pancreáticas e uma enzima importante no metabolismo da glicose, sendo responsável pela conversão da glicose-6-fosfato, controlando assim, a secreção da insulina mediada pela glicose-6-fosfato.

As mutações do gene GCK, resultam num “**set-point**” de aumento da liberação de insulina estimulada pela glicose, levando tanto à hiperglicemia como à hipoglicemia.³⁵

Manifestações clínicas: As mutações heterozigóticas inativas estão associadas a hiperglicemia moderada e são frequentemente assintomáticas desde o nascimento, ocorrendo uma deterioração progressiva com o aumento da idade

O MODY 2 apresenta-se em aproximadamente 2-6% das doentes com diabetes gestacional e pode ser detetado com base nas manifestações clínicas e o nível de glicose em jejum.^{9,35}

Os doentes com esta mutação apresentam um nível elevado de glicemia plasmática em jejum (5,5-8 mmol/L), nível ligeiro no teste de tolerância à glicose oral (TTOG; 4,5mmol/L) e HbA1c < 64 mmol/mol (**Quadro 2**)³⁵

Devido à hiperglicemia moderada não progressiva, a HbA1c pode ter um papel no diagnóstico diferencial com outros tipos de diabetes. Um estudo britânico revelou 123 indivíduos portadores de mutações GCK tinham HbA1c entre 5,6 e 7,3% no subgrupo inferior a 40 anos, e entre 5,9 e 7,9% no subgrupo com idade igual ou superior a 40 anos.⁵

Os doentes com este subtipo de MODY são geralmente assintomáticos. A maior parte dos pacientes são diagnosticados acidentalmente, isto é, através dos exames de rotina durante a gravidez ou testes de rastreios da glicose urinária tendo como alvo a população pediátrica.^{5,35}

Relativamente ao peso dos bebés à nascença nas famílias MODY2, estes dependerão do estado de mutação tanto do feto como da mãe. Se ambos forem portadores da mutação GCK, um aumento materno da glicose induzirá uma libertação inadequada de insulina no feto e um peso normal à nascença. No entanto, se apenas a mãe for portadora da mutação GCK, a hiperglicemia materna provocará um aumento da secreção da insulina fetal e o bebé será macrossómico (peso superior ao de um bebé que é portador da mutação).^{9,35}

Embora as complicações microvasculares e macrovasculares sejam raras neste subtipo de diabetes, é prudente manter um rastreio regular da retinopatia em doentes com mais de 40 anos de idade.^{5,7,9} Um estudo britânico observou taxas mais elevadas de retinopatia em doentes com GCK-MODY (30% em comparação com 14% nos controlos e 63% com diabetes tipo 2).⁴

É importante frisar que a herança de uma mutação de GCK não protege contra o desenvolvimento simultâneo de diabetes tipo 2, que ocorre com uma prevalência semelhante nas pessoas com mutações de GCK e na população em geral.⁹

Tratamento: A maioria dos doentes com este subtipo de MODY apresentam níveis ligeiramente elevados de glicose plasmática em jejum, mas não apresentam hiperglicemia pós-prandial, ou seja, secretam níveis suficientes de insulina em resposta a um aumento de glicose plasmática após uma refeição. Sendo que não necessitam da terapêutica farmacológica, com a exceção das mulheres grávidas. ³⁵

Quadro 2: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 2

- Hiperglicemia persistente em jejum (100-155 mg/dL)
- Prova de tolerância persistente à glicose oral com um incremento inferior a 55 mg/dL aos 120 minutos
- Autoanticorpos negativos
- HbA1c inferior a 8 %
- Níveis doseáveis de peptídeo C em jejum
- Um dos progenitores com hiperglicemia ligeira em jejum (100-155 mg/dL)

(Adaptado de M. Ilharco, J.Silva Nunes , 2018)

MODY 3 – Mutação do gene hepatocitário do fator nuclear 1α

Este é o subtipo de MODY mais frequentemente diagnosticada no adulto, sendo a causa mais comum de MODY na Europa, América do Norte e Ásia. ^{35,38,39}

O HNF1α, juntamente com o HNF4α e o HNF1β, pertencem a um conjunto de fatores de transcrição expressos em vários tecidos do corpo humano e que atuam na regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento embrionário. Na célula beta pancreática madura, os fatores de transcrição nucleares hepáticos são responsáveis por regular a expressão de insulina, tendo ainda capacidade para alterar o desenvolvimento, proliferação e apoptose das células beta pancreáticas. ⁷

Fisiopatologia: As mutações nestes fatores de transcrição mostraram alterar a expressão de proteínas envolvidas no transporte e metabolismo da glicose. Nos pacientes afetados pela mutação, a explicação proposta para o declínio progressivo da função das células beta pancreáticas inclui a sua reduzida capacidade de proliferação e a aceleração da apoptose. ^{5,7}

A **penetrância** das mutações do HNF1α é elevada, sendo que cerca de 63% dos doentes desenvolve diabetes antes dos 25 anos de idade, 79% até aos 35 anos e 96% até aos 55 anos ^{7,9}. O MODY3 raramente é diagnosticado em crianças com idade inferior a 8 anos. ³⁵

É importante frisar que a localização da mutação dentro do gene HNF1α é um fator determinante na idade em que se manifesta a doença, mutações nos exões 8-10 mostraram retardar a instalação da diabetes em cerca de 12 anos. ⁷

A sua expressão clínica varia significativamente devido a fatores genéticos e ambientais (incluindo as próprias características da mutação) ^{5,32}. Portanto, alguns pacientes com HNF1α- MODY podem não preencher os critérios diagnósticos clássicos. ⁵

Manifestações clínicas: Os pacientes frequentemente nascem euglicémicos, tendem a ser magros e a ter uma normal sensibilidade à ação da insulina. ⁷

Na prova de tolerância à glicose oral, os doentes têm tendência a apresentar uma grande elevação da glicemia (> 90 mg/dL). Apesar disso, habitualmente apresentam uma glicemia em jejum normal. Pondera-se que tal se deva que, nos estádios iniciais da diabetes, estes doentes ainda secretam insulina suficiente para atingir a euglicemia em jejum (**Quadro 3**). ^{4,7,9}

A frequência das complicações cardiovasculares e microvasculares neste subtipo de diabetes, estão relacionadas com o controlo glicémico ^{7,35,40}. Estudos mais antigos

mostraram que as complicações se desenvolvem com uma frequência elevada semelhante em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2.^{4,5,35}

Embora a frequência de hipertensão arterial em pacientes com HNF1 α -MODY seja semelhante à de pacientes com diabetes tipo 1, a frequência de doença coronária parece ser maior em pacientes com HNF1 α -MODY. Nos pacientes com este subtipo de diabetes são observados níveis elevados de colesterol-HDL, em contraste com os níveis reduzidos observados em doentes com diabetes tipo 2 e os níveis normais observados com diabetes tipo 1. De notar que, o nível elevado de colesterol-HDL não parece, contudo, ser cardioprotetor.^{7,9}

Os doentes com este subtipo apresentam algumas características extra-pancreáticas, refletindo assim a expressão do gene HNF1 α em outros tecidos. Deste modo, pode verificar-se glicosúria por baixa expressão do co transportador tipo 2 de sódio-glicose (SGLT-2) e reabsorção reduzida de glicose no túbulo proximal.⁷

Assim, a glicosúria é uma característica crucial dos portadores da mutação HNF1 α antes de desenvolverem a diabetes.⁴

No feto, a heterozigidade mutacional do HNF1 α não influencia o peso à nascença porque a secreção de insulina no útero permanece normal.³⁵

Tratamento: Os doentes com mutações no gene HNF1 α -MODY apresentam marcada sensibilidade ao tratamento com sulfonilureias (cinco vezes maior do que a metformina), sendo então, utilizadas como a primeira linha de tratamento^{5,7}.

Doses baixas de sulfonilureias demonstraram ser eficazes para o tratamento durante muitos anos^{5,7}. Um estudo demonstrou que 80 % dos pacientes com MODY3 tratados com sulfonilureia permaneceram insulino independentes aos 84 meses de seguimento⁵.

Outra opção terapêutica é o análogo do GLP-1, tem um efeito semelhante as sulfonilureias e uma baixa frequência de hipoglicemia. Um estudo duplamente cego, randomizado e aleatório que comparou um análogo do GLP-1 (liraglutido) com uma sulfonilureia (glimepirida) não encontrou diferença significativa entre os dois fármacos em termos de controlo da glicose plasmática em jejum e resposta da glicose plasmática pós-prandial em relação à linha de base. Contudo, a glimepirida foi nitidamente associada a uma maior incidência de hipoglicemia.²⁷

Em contraste, outro estudo feito numa paciente japonesa de 12 anos de idade com MODY3, submetida ao tratamento com o análogo do GLP-1 (liraglutido) durante um

período de tratamento de 3 anos, verificou-se que a paciente manteve o controle glicémico ideal com níveis de HbA1c de 6,8 % - 7,5 % e apresentou níveis de peptídeo C pós-prandial > 3,0 ng/mL. Desta forma, o estudo concluiu que o liraglutido supera as vantagens das sulfonilureias por apresentar um baixo risco de hipoglicemia e manter as funções das células β pancreáticas.⁴¹

Como supramencionado, as sulfonilureias são geralmente a primeira linha de tratamento para doentes com MODY3 e MODY1, apesar do risco de hipoglicémia. O tratamento a longo prazo com sulfonilureias está também associado ao aumento de peso corporal e a deterioração da insulina endógena que, eventualmente, induz a dependência de insulina em alguns doentes com diabetes tipo 2.^{5,7,35}

Em contrapartida, os análogos do GLP-1 e inibidores da DDP-4 reduzem os níveis de glicose e aumentam a secreção endógena de insulina de uma forma dependente da glicose.

Portanto, o modo de secreção de insulina induzida pelos análogos do GLP-1 e inibidores de DPP-4 podem aumentar mais eficazmente a secreção de insulina nestes pacientes. Além disso, podem prevenir a apoptose das células β pancreáticas e, assim, contrariar a diminuição progressiva da função das células β pancreáticas no decorrer de MODY3 e MODY1.^{35,42}

Estas descobertas sugerem que os análogos de GLP-1 e inibidores de DPP-4 podem ser alternativas adequadas às sulfonilureias.

Quadro 3: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 3

- Prova de tolerância à glicose oral aos 120 minutos com incremento superior a 90 mg/dL
- Autoanticorpos negativos
- Níveis doseáveis de peptídeo C em jejum
- Colesterol-HDL normal ou elevado (> 50 mg/dL)
- Glicosúria mesmo na presença de glicemia inferior a 180 mg/dL

(Adaptado de M. Ilharco, J.Silva Nunes , 2018)

MODY 4 – Mutação no gene Pancreatic and Duodenal Homebox 1 (PDX1)

O **PDX1** é um fator de transcrição que atua no desenvolvimento do pâncreas exócrino e endócrino e na expressão do gene da insulina. É considerado um subtipo de MODY raro e descrito, pela primeira vez, em 1997.

Fisiopatologia: as mutações em homozigóticas em PDX1, podem ocasionar agenesia e hipoplasia do pâncreas e ainda diabetes neonatal permanente, enquanto as mutações heterozigóticas levam ao comprometimento das células β pancreáticas, assim a diabetes MODY 4. ^{7,26,35}

Foi demonstrado que a mutação heterozigótica do gene Pro63fsX60, presente em cinco gerações de uma família americana, era responsável por MODY 4. Os autores remeteram que as características mais importantes destes indivíduos eram a obesidade (com início antes dos 12 anos de idade) e hiperinsulinemia. Desta forma, é recomendado que os doentes com MODY 4 efetuem rastreio regular de complicações macrovasculares (cardiovasculares), causadas pela hiperglicemia grave. ⁷

MODY 5 – Mutação do gene hepatocitário do fator nuclear 1 β

O gene HNF1 β desempenha um papel na regulação dos tecidos da expressão genética no fígado, rim, intestinos, e ilhotas do pâncreas, influenciando assim o seu desenvolvimento embrionário. ^{5,7,35}

Fisiopatologia: Ao contrário de MODY 3 e MODY 1, onde a principal característica é a disfunção da célula beta pancreática, a diabetes que se desenvolve em cerca de metade dos portadores desta mutação resulta, concomitantemente, da disfunção na capacidade secretora da célula beta e da insulinoresistência.

Este subtipo de MODY manifesta-se na adolescência ou no início da vida adulta. A idade média de início da diabetes numa coorte multicêntrica de 201 indivíduos era de 28 anos ⁵.

A **penetrância** da mutação é altamente variável, existindo diagnósticos realizados em doentes até 61 anos de idade. As mutações de *novo* são frequentes (até 50% dos casos), podendo, assim, não existir qualquer história familiar. ⁷

A principal característica extra-pancreática de MODY 5 é o desenvolvimento de doença renal não diabética, resultando numa síndrome clínica com a presença simultânea de quistos e diabetes (*RCAD – Renal Cysts and Diabetes*), com uma incidência de 66 % e 86 %, respetivamente. ^{5,7,18}

Embora o HNF1 β -MODY seja frequentemente descrito como uma *RCAD*, constatou-se agora que vários fenótipos renais e urogenitais diferentes estão associados a mutação neste gene.^{5,7}

Manifestações clínicas: a presença de malformações do trato urogenital (especialmente anomalias uterinas), insuficiência renal inexplicável pela progressão da diabetes, quistos renais, displasia renal ou hipoplasia pancreática em associação com a determinação da glicémia, deve levar à investigação direta do HNF1 β , sem necessariamente investigar previamente os subtipos mais comuns do MODY (**Quadro 4**).^{5,35}

Alem disso, os doentes com MODY 5 apresentam dislipidemia, caracterizada por um nível reduzido do colesterol-HDL e nível elevado dos triglicerídeos.

Por essa razão, os doentes com MODY 5 devem ser avaliados quanto à função de outros órgãos, cuja afeção pode ser subclínica na altura do diagnóstico, mas que pode agravar com a evolução do tempo, principalmente a função renal e pancreática exócrina.

Portanto, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar que requer uma estratégia farmacológica nefroprotetora, uma vez que estes indivíduos desenvolverão disfunções renais até aos 45 anos de idade e metade progredirão para o estágio final da doença renal. Para além disso, é importante o controlo da dislipidemia, hipertensão arterial, presentes na maioria dos doentes.^{7,35}

Tratamento: O tratamento para alcançar o controlo glicémico é feito com insulina na maioria dos casos. As sulfonilureias raramente têm êxito em doentes com MODY 5, possivelmente, devido a hipoplasia pancreática e algum grau de resistência à insulina pancreática.^{7,18,35}

Quadro 4: Critérios clínicos que sugerem o diagnóstico de MODY 5

- Teste de tolerância à glicose oral com um incremento superior a 100 mg/dL aos 120 minutos
- Autoanticorpos negativos
- Níveis doseáveis de peptídeo C em jejum
- Compromisso da função renal (com aumento da creatininemia)
- Hipomagnesemia
- Hiperuricemia
- Alterações das provas de função hepática

(Adaptado de M. Ilharco, J.Silva Nunes , 2018)

MODY 6 – Mutação no gene Neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)

O subtipo MODY 6, descrito pela primeira vez por *Malecki et al*⁴³ em 1999, resulta da mutação do gene NEUROD1, ocasionando a formação do fator de transcrição NEUROD1.¹⁵

O NEUROD1 está presente nos ilhéus pancreáticos, no sistema nervoso central e periférico, sendo responsável pela ativação da transcrição da insulina na presença de hiperglicemia, pela ativação dos promotores do SUR1, GCK e PAX6, moléculas cruciais na manutenção da homeostasia glicêmica e pela diferenciação do pâncreas endócrino^{7,8}.

As mutações heterozigóticas resultam em diabetes na infância ou na idade adulta, enquanto a homozigotia culmina em diabetes neonatal, atraso cognitivo, hipoplasia cerebelosa e ataxia, miopia e disfunção e/ ou surdez neurossensorial.^{7,28,35,44}

No que concerne o perfil fenotípico de MODY 6, a heterogeneidade e o pequeno número de indivíduos afetados (<1%), apenas permite traçar algumas características clínicas: idade de apresentação superior ao tipicamente associado a MODY (da adolescência até à 6ª – 7ª décadas de vida), a penetrância incompleta (apenas 83% dos portadores), afeta particularmente europeus, sendo aparentemente mais comum no sexo feminino (2 vezes mais frequentes) e de herança materna, e ainda, uma provável maior prevalência de excesso de peso e obesidade.¹⁵

Contudo, não se pensa que a obesidade esteja relacionada com a mutação NEUROD1, mas sim, que os indivíduos obesos portadores desta mutação têm maior propensão em desenvolver doença.⁷

Em 2019, *Horikawa e Enya* identificaram a existência de 20 famílias com mutação no gene NEUROD1, num total de 86 portadores⁴⁵, e *Abreu G et al*⁴⁶ descreveu o primeiro caso de MODY6 na América Latina (Brasil). Recentemente, *Brodosi et al*⁴⁷ identificou numa família italiana o subtipo 6 de MODY com uma nova variante no gene NEUROD1 (a p. Arg109Gly afeta, provavelmente, o domínio de união da proteína NEUROD1 ao DNA).

Assim, até ao relato deste caso, estavam descritos na literatura 24 casos-índice de MODY6, subjacentes a 18 mutações do gene NEUROD1.¹⁵

Não obstante, *Costa et al*¹⁵ descreveu o primeiro caso de MODY 6 em Portugal numa mulher de 32 anos de idade, diagnosticada com diabetes gestacional aos 26 anos de

idade associada a história familiar positiva de diabetes mellitus, a atipia de apresentação e a ausência de autoimunidade pancreática fez equacionar o diagnóstico de MODY.

Este caso permitiu a descoberta de uma nova mutação *missense* no gene NEUROD1, a p. Arg109Gly (325C>G, NM_002500.4), em heterozigotia, compatível com MODY tipo 6. Perante este achado, foi solicitado estudo genético à mãe da doente, com identificação da mesma variante, corroborando a suspeita de patogenicidade da mesma.

Tratamento: relativamente ao tratamento, está recomendada para este subtipo de MODY a insulino terapia.⁷

Apesar disso, devido a sua penetrância incompleta, parece ser também eficaz o tratamento com intervenção no estilo de vida ou antidiabéticos orais (ADO) prescritos em até metade dos doentes e com segurança, como descreveu *Abreu Get al* num caso inicialmente tratado com insulina e, posteriormente, com glimepirida e metformina, com bom controlo glicémico.

MODY 7 – Mutação no gene Kruppel-Like Factor 11 (KLF11)

O **KLF11** é um fator de transcrição expresso nas células dos ilhéus pancreáticos. O gene KLF11 está localizado no cromossoma 2^{26,48} e tem como função regular a expressão do gene da insulina.

Foi demonstrado que, na presença de níveis elevados de glicose, o KLF11 se consegue ligar e ativar o promotor da insulina nas células β pancreáticas, aumentando assim, a sua produção. Deste modo, as mutações inativadoras deste gene levam a um défice de produção de insulina. Foram identificadas duas variantes raras desta mutação em três famílias com diagnóstico precoce.^{7 26}

MODY 8 – Mutação no gene Carboxyl Ester Lipase (CEL)

O gene **CEL** é expresso nas glândulas mamárias e nas células acinares do pâncreas, sendo responsável pela regulação da síntese do suco pancreático e pela hidrólise dos ésteres do colesterol, entre outros.⁷

Um dos principais constituintes do suco pancreático é a carboxil-ester lípase (CEL) codificada pelo gene da carboxil-ester lípase (9q) e desempenha um papel importante nos recém-nascidos ao digerir leite e hidrolisar ésteres dietéticos no duodeno. Uma

única deleção de base resultou na sequência C-terminal alterada, causando assim a doença monogénica, ou seja, MODY 8. ²⁶

As mutações heterozigóticas resultam em atrofia pancreática, fibrose e lipomatose. Como consequência, os portadores desta mutação terão insuficiência exócrina na infância e, posteriormente, disfunção endócrina com desenvolvimento de diabetes. ⁷

MODY 9 – Mutação no gene Paired-Box- Containing 4 (PAX4)

O **PAX4** é um fator de transcrição que é membro da família PAX, localizado no cromossoma 7 e importante para a diferenciação das células beta pancreáticas, produtoras de insulina. ^{7,26}

A mutação deste gene inibe a proliferação das células β pancreáticas. Duas mutações do PAX4 **viz Arg164 → trp and IVS7-IG>A** foram reportadas como causa da diabetes monogénica na população tailandesa denominada MODY 9. ²⁶

Os portadores desta mutação têm uma tendência para o desenvolvimento de cetoacidose diabética. ⁷

MODY 10 – Mutação no gene da Insulina (INS)

O gene da insulina (INS), localizado no cromossoma 11p15.5, codifica o precursor de proinsulina da insulina e a sua mutação causa defeito no NF-kB (nuclear factor kappa - light-chain-enhancer das células β ativadas) levando assim ao MODY10. ²⁶

As mutações heterozigóticas neste gene resultam em apoptose de células beta pancreáticas. Até ao momento, apesar de as mesmas mutações terem sido identificadas em indivíduos da mesma família, verificou-se também que existe uma grande variabilidade na clínica e gravidade da diabetes: alguns indivíduos conseguem obter um bom controlo metabólico durante anos com antidiabéticos orais e outros podem necessitar de terapêutica com insulina. ⁷

Assim, o tratamento preconizado é insulino-terapia, apesar de, em alguns doentes com este subtipo de MODY, ter sido descrita otimização do controlo metabólico com outros agentes antidiabéticos. ⁷

MODY 11 – Mutação no gene β -Lymphocyte Kinase (BLK)

O BLK é responsável por estimular a síntese e a secreção de insulina a nível das células β pancreáticas, por via dos fatores de transcrição Pdx1 e Nkx6. Até à data, esta mutação foi responsável por causar diabetes mellitus em três famílias.⁷

MODY 12 – Mutação no gene ATP-Binding Cassete, Sub-Family C (ABCC8)

Até ao momento, foram reportadas em todo o mundo mais de 30 famílias ABCC8-MODY com variantes *missense*. Estudos em modelos animais indicam que a ativação de variantes do gene ABCC8 pode levar à diabetes, e desde 2006, vários estudos relacionam-na com uma vasta gama de tipos clínicos de diabetes, incluindo a diabetes mellitus neonatal transitória e a diabetes mellitus neonatal permanente. Além disso, o hiperinsulinismo congénito causado pelas variantes ABCC8 podem evoluir para MODY.⁴⁹

A secreção de insulina que regula os níveis de glicose no sangue é mediada pela subfamília C membro 8 (ABCC8) do recetor de sulfonil-urea 1 (SUR1) que é a subunidade do canal K-ATP (canal de potássio sensível ao ATP) encontrado através da membrana da célula β ^{7,26}. Devido ao papel fundamental do canal K-ATP na secreção de insulina, as variantes patogénicas nos genes ABCC8 estão associadas a perturbações graves da homeostase da glicose, resultando assim em MODY 12.^{7,26,50}

As variantes do gene ABCC8 incluem a inativação e ativação de variantes.^{7,49}

O hiperinsulinismo congénito ocorre como resultado de mutações inativadoras dominantemente herdadas, enquanto a diabetes neonatal permanente ou transitória (PNDM ou TNDM) são causadas devido a mutações de ativação ou mutações recessivas com perda de função.^{7,26,51}

As mutações heterozigóticas podem causar MODY com características clínicas semelhantes às dos doentes com MODY 3 ou MODY 1.

O diagnóstico molecular é de extrema importância, visto que estes doentes são sensíveis à terapêutica com sulfonilureias.^{7,32,49}

MODY 13 – Mutação no gene Potassium Channel, Inwardly Rectifying Sub-Family J, Member 11 (KCNJ11)

KCNJ11 codifica uma parte do canal de potássio sensível ao ATP. O início e gravidade da diabetes que ocorre devido à mutação do gene **KCNJ11** é variável e estende-se até três gerações.²⁶

As suas mutações têm como consequência diabetes neonatal, mas numa família francesa, as mutações heterozigóticas foram associadas com um largo espectro fenotípico de diabetes.⁷

*Massa et al*² revelaram a ocorrência de cinco mutações heterozigóticas diferentes, incluindo duas mutações novas, através do rastreio do gene **KCNJ11** em oito doentes italianos e concluíram que, as mutações deste gene são uma causa de diabetes neonatal permanente (PNDM).

Estima-se que a idade do diagnóstico varia entre a infância e a idade adulta (13 a 59 anos) e a terapêutica varia entre antidiabéticos orais e insulinoterapia. Dos quatro indivíduos afetados, dois mantiveram um bom controlo metabólico sob terapêutica com sulfonilureias.⁷

MODY 14 – Mutação no gene Adaptor Protein Containing PH Domain, PTB Domain and Leucine Zipper Motif 1 (APPL1)

A **APPL1** é uma proteína localizada no cromossoma 3p14.3, descrita por *Prundate et al*³, responsável pela proliferação celular, pela síntese de insulina e de adiponectina. Foram identificadas mutações heterozigóticas, de perda de função, em duas famílias (uma italiana e outra americana). Os doentes sintomáticos tiveram a diabetes diagnosticada antes dos 40 anos de idade e, igualmente, foi identificado um portador assintomático aos 48 anos de idade.⁷

O estudo realizado por *Prundate et al* relatou a existência de duas mutações de perda de função (c.1655T>A [p. Leu552*] and c.280G>A [p. Asp94Asn]) localizadas no gene do **APPL1** que foram identificadas por meio de sequenciação de todo o exoma em duas grandes famílias com elevada prevalência de diabetes não devido a mutações em genes mais frequentemente conhecidos em MODY.

A **APPL1** liga-se à **AKT2**, que é uma molécula chave na via de sinalização da insulina, melhorando assim a ativação e a sinalização a jusante da ação e secreção da insulina induzida pela insulina **AKT2**. Ambas mutações causam a perda de função da **APPL1**. A

alteração p. Leu552* suprime totalmente a expressão da proteína APPL1 nas células transfetadas por HepG2 e a alteração p. Asp94Asn causa uma redução significativa no aumento da fosforilação estimulada por insulina AKT2.⁵³

Portanto, estas constatações de ligação das mutações APPL1 às formas monogénicas de diabetes confirmam o papel crítico da APPL1 na homeostase da glicose.

Discussão e conclusão

A diabetes MODY corresponde a um subtipo de diabetes monogénica caracterizada por: hereditariedade autossómica dominante, início antes dos 25 anos de idade, ausência de autoimunidade das células β e função das células β pancreáticas preservada. É responsável por 1-5 % de todos os casos de diabetes mellitus.

Relativamente aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia de MODY estes incluem regulação transcripcional defeituosa, mutações em enzimas metabólicas, canais iónicos disfuncionais ou transdução de sinal deficiente.

O diagnóstico correto da diabetes tipo MODY é essencial para otimizar as escolhas terapêuticas, prever o curso da doença, o fenótipo extrapancreático e permitir testar os familiares (sobretudo os de primeiro grau).

Os recentes avanços na tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) permitiram a maximização do desempenho do diagnóstico da diabetes monogénica.

Do mesmo modo, o aperfeiçoamento da seleção de doentes que devem ser submetidos a testes genéticos utilizando critérios clínicos, calculadoras de probabilidade e biomarcadores de baixo custo, prontamente disponíveis e validados em várias populações podem ter um impacto positivo na relação custo-eficácia do diagnóstico, acompanhamento e tratamento.^{7,26,29}

No entanto, pelos testes genéticos serem dispendiosos e haver um conhecimento limitado de MODY como entidade relevante fora da comunidade médica, comprometem o diagnóstico correto. Além disso, a escassez de estudos em populações não europeias, particularmente, africanas e latinas, bem como o acesso limitado ao diagnóstico molecular nessas populações, é também um desafio.

Assim, torna-se imprescindível investir numa educação mais alargada dos profissionais de saúde sobre este tipo de diabetes e na divulgação de informação para os doentes com MODY e seus familiares acerca desta patologia.^{5,6,8}

Portanto, é necessário um diagnóstico precoce para implementação de terapêutica adequada e consequente utilização mais racional da medicação e melhor monitorização do controlo metabólico.

Agradecimentos

Este trabalho é dedicado ao meu falecido pai, Elídio Balata, que continua a ser a minha maior fonte de inspiração e força na vida.

A sua realização só foi possível graças ao apoio incondicional de diversas pessoas e, portanto, gostaria de citar cada uma expressando o meu eterno agradecimento e reconhecimento:

Em primeiro lugar à minha orientadora, Prof. Doutora Leonor Gomes, sem a qual não seria possível trabalhar nesta área científica, uma vez que para mim esta tese representa não só uma realização académica, como também uma realização pessoal que almejo alcançar desde pequena.

Também, à minha coorientadora, Dra. Joana Saraiva, quero agradecer por toda a disponibilidade, todos os ensinamentos, bem como, o apoio constante e atenção que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

À Prof. Doutora Henriqueta Silva, pelo apoio, pelos ensinamentos e notória atenção dispensada.

À minha mãe Lídia Nhampossa, às minhas tias Luísa Balata e Marta Balata e aos meus irmãos por sempre estarem disponíveis para o que der e vier.

Gostaria, ainda, de agradecer ao Armando Mango, que para mim é como um pai e me apoia incondicionalmente, tendo-me sempre dado força e coragem em todo este percurso da minha vida.

Por último, deixo um especial agradecimento aos meus amigos, em particular a: Beatriz Costa, Carolina Novo e Ossufo Domingos, pela leitura crítica, pelas dicas, pela paciência, pelo companheirismo e, sobretudo, pelas palavras de encorajamento.

Referências bibliográficas

1. Moreno C, Ruas L, Carvalheiro M. *Artigo de Revisão Diabetes Monogénica: Doença Rara Ou Subdiagnosticada?* Vol 7.; 2012.
2. Urbanova J, Brunerova L, Broz J. How can maturity-onset diabetes of the young be identified among more common diabetes subtypes? *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(17-18):435-441. doi:10.1007/s00508-019-01543-6
3. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015;28(3-4):251-263. doi:10.1515/jpem-2014-0384
4. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep.* 2015;15(12). doi:10.1007/s11892-015-0681-7
5. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1). doi:10.1186/s13098-020-00557-9
6. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1). doi:10.1186/s40842-020-00112-5
7. Ilharco M, Silva Nunes J. Review Article: Maturity- Onset Diabetes of the Young: A type of Diabetes Still Underdiagnosed in Clinical Practice. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2018;13:49-61.
8. Oliveira E Costa A, Santos Gonçalves H, Pires VC, Rebelo AF. 2) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Tipo 6: A Raridade por Detrás do Incomum. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;17(1). doi:10.26497/cc220001
9. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2018;18(3). doi:10.1007/s11892-018-0982-8
10. Alvelos MI, Gonçalves CI, Coutinho E, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Portugal: Novel GCK, HNFA1 and HNFA4 mutations. *J Clin Med.* 2020;9(1). doi:10.3390/jcm9010288
11. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia.* Published online 2019. www.spd.pt

12. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig.* 2022;13(9):1465-1471. doi:10.1111/jdi.13860
13. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(5):403-415. doi:10.1177/0004563213483458
14. Siddiqui K, Musambil M, Nazir N. Maturity onset diabetes of the young (MODY)-History, first case reports and recent advances. *Gene.* 2015;555(1):66-71. doi:10.1016/j.gene.2014.09.062
15. Costa A, Gonçalves H, Pires V, Rebelo A. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) type 6: the rarity behind the unusual. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2022;(1):0. doi:10.26497/cc220001
16. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8). doi:10.1007/s11892-018-1024-2
17. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(5):769-777. doi:10.1007/s00125-017-4226-2
18. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778
19. Sperling MA, Garg A. *Chapter 7: Monogenic Forms of Diabetes.*
20. Naylor RN, Philipson LH. *Diagnosis and Clinical Management of Monogenic Diabetes.*; 2000.
21. Thomas CC, Philipson LH. Update on Diabetes Classification. *Medical Clinics of North America.* 2015;99(1):1-16. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.015
22. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008;51(4):546-553. doi:10.1007/s00125-008-0942-y
23. *Classification of Diabetes Mellitus.*; 2019. <http://apps.who.int/bookorders>.
24. Lachance CH. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes.* 2016;40(5):368-375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004

25. Ateş EA, Üstay Ö, Polat H, et al. Genetic and clinical characterization of patients with maturity-onset of diabetes of the young (Mody): Identification of novel variations. *Balkan Med J.* 2021;38(5):272-277. doi:10.5152/balkanmedj.2021.20155
26. Firdous P, Nissar K, Ali S, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(MAY). doi:10.3389/fendo.2018.00253
27. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects, and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1797-1805. doi:10.2337/dc13-3007
28. Sagen J V., Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 2005;22(8):1012-1015. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01565.x
29. GoodSmith MS, Skandari MR, Huang ES, Naylor RN. The impact of biomarker screening and cascade genetic testing on the cost-effectiveness of MODY genetic testing. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2247-2255. doi:10.2337/dc19-0486
30. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. *Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview.*; 2018.
31. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia.* 2017;60(4):625-635. doi:10.1007/s00125-016-4167-1
32. da Silva Santos T, Fonseca L, Santos Monteiro S, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance. *Endocrinol Diabetes Metab.* Published online 2022. doi:10.1002/edm2.332
33. Majidi S, Fouts A, Pyle L, et al. Can Biomarkers Help Target Maturity-Onset Diabetes of the Young Genetic Testing in Antibody-Negative Diabetes? *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(2):106-112. doi:10.1089/dia.2017.0317

34. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):45-50. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00807.x
35. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12:1047-1056. doi:10.2147/DMSO.S179793
36. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics, and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in Youth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(10):4055-4062. doi:10.1210/jc.2013-1279
37. Brunerova L, Rahelić D, Ceriello A, Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1). doi:10.1002/dmrr.2940
38. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:47-63. doi:10.1111/pedi.12772
39. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Endocrinol Rev*. 10(2):234-242.
40. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12). doi:10.1007/s11892-015-0681-7
41. Urakami T, Habu M, Okuno M, Suzuki J, Takahashi S, Yorifuji T. Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(3-4):327-331. doi:10.1515/jpem-2014-0211
42. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):167-176. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.01016.x

43. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. *Mutations in NEUROD1 Are Associated with the Development of Type 2 Diabetes Mellitus.*; 1999. <http://genetics.nature.com>
44. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes*. 2010;59(9):2326-2331. doi:10.2337/db10-0011
45. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEUROD1-MODY). *Curr Diab Rep*. 2019;19(3). doi:10.1007/s11892-019-1130-9
46. Abreu G de M, Tarantino RM, Cabello PH, et al. The first case of NEUROD1-MODY reported in Latin America. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12). doi:10.1002/mgg3.989
47. Brodosi L, Baracco B, Mantovani V, Pironi L. NEUROD1 mutation in an Italian patient with maturity onset diabetes of the young 6: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12902-021-00864-w
48. Scohy S, Gabant P, Van Reeth T, et al. Identification of KLF13 and KLF14 (SP6), novel members of the SP/XKLF transcription factor family. *Genomics*. 2000;70(1):93-101. doi:10.1006/geno.2000.6362
49. Tang C, Meng L, Zhang P, et al. Case Report: A Novel ABCC8 Variant in a Chinese Pedigree of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.758723
50. Liu Y, Xie Z, Sun X, et al. A new screening strategy and whole-exome sequencing for the early diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(5). doi:10.1002/dmrr.3381
51. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):450-457. doi:10.1136/adc.2008.148171
52. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat*. 2005;25(1):22-27. doi:10.1002/humu.20124

53. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):177-185. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.05.011