

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DO MATURITY-ONSET  
DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF MATURITY-ONSET DIABETES OF  
THE YOUNG (MODY)

Nicole Campagnolo<sup>1</sup>, Pablo Folha Dallapicola<sup>1</sup>, Nádia Murussi<sup>1</sup>, Luís Henrique Canani<sup>2</sup>,  
Jorge Luiz Gross<sup>3</sup>, Sandra Pinho Silveiro<sup>4</sup>

RESUMO

*Maturity-onset diabetes of the young (MODY)* é uma forma monogênica de diabetes, que se expressa a partir de herança autossômica dominante. Seis subtipos de MODY já foram descritos, baseados na identificação de seis genes distintos. Um deles é o regulador da glicoquinase, enzima chave na secreção de insulina, e os demais codificam fatores de transcrição expressos na célula  $\beta$ , onde possuem um papel crucial na diferenciação e metabolismo celular. O MODY é clinicamente caracterizado como um diabetes familiar, com pelo menos duas gerações consecutivas afetadas, sendo os indivíduos diagnosticados antes dos 25 anos de idade. Esse tipo de diabetes está associado com um defeito na secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. A sua identificação geralmente é feita através de dados clínicos e, em centros capacitados, é possível confirmá-lo com testagem genética. O reconhecimento do diagnóstico de MODY possibilita o emprego de tratamento mais específico e, futuramente, ao possibilitar o entendimento da homeostasia da glicose, poderá proporcionar a elucidação da patogênese do DM tipo 2.

**Unitermos:** Diabetes, herança genética, diagnóstico.

ABSTRACT

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic form of diabetes with an autosomal dominant pattern of inheritance. Six MODY subtypes have been described, based on the identification of six distinct genes. One of them is the glucokinase regulator, the key enzyme in insulin secretion, the others are responsible for coding transcription factors expressed in beta cells, in which they play a crucial role in cellular differentiation and metabolism. At least two consecutive generations should be affected by diabetes, with symptoms onset before 25 years of age. This kind of diabetes is associated with a defect in pancreas beta cells that diminishes insulin secretion. Its detection is generally accomplished through clinical data, and, in specialized centers, it is possible to employ genetic testing. The identification of MODY allows a more specific treatment of the patient, and, in a near future, through the knowledge of glucose homeostasis, it will provide the basis for the understanding of type-2 diabetes pathogenesis.

**Key words:** Diabetes, genetic inheritance, diagnosis.

<sup>1</sup> Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe do Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Sandra Pinho Silveiro. E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

## INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou secreção de insulina pelo pâncreas (1). A caracterização diagnóstica é, portanto, realizada através da medida da glicose plasmática de jejum (GPJ) e da glicose plasmática no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Valores de GPJ inferiores a 100 mg/dl são indicadores de normalidade, níveis entre 100-126 mg/dl representam a classe glicemia de jejum alterada, e valores  $\geq 126$  mg/dl, se confirmados, definem a presença de DM (2,3). Quando analisados valores de glicose no TOTG, o valor normal após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose é  $< 140$  mg/dl, e níveis  $\geq 200$  mg/dl, se confirmados, diagnosticam a presença de DM (2,3). Valores intermediários de glicose (140-200 mg/dl) caracterizam a presença de tolerância diminuída à glicose.

A nova classificação do DM foi redefinida em publicação da Associação Americana de Diabetes (ADA) de 1997 e reforçada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1-3). Atualmente, o DM é dividido em quatro categorias: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos e diabetes gestacional (tabela 1).

**Tabela 1. Classificação etiológica do diabetes melito**

<b>I. Diabetes tipo 1</b>
Destrução das células $\beta$ , usualmente levando à deficiência completa de insulina
A. auto-imune
B. idiopático
<b>II. Diabetes tipo 2</b>
Graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina
<b>III. Outros tipos específicos</b>
A. Defeitos genéticos da função da célula $\beta$ (MODY)
B. Defeitos genéticos da ação da insulina
C. Doenças do pâncreas exócrino
D. Endocrinopatias
E. Indução por drogas ou produtos químicos
F. Infecções
G. Formas incomuns de diabetes imunomediado
<b>IV. Diabetes gestacional</b>

A categoria "outros tipos" inclui vários tipos de DM com patogêneses distintas. A subcategoria denominada como "A" engloba diversos defeitos primários da função das células  $\beta$  do pâncreas, incluindo os diferentes tipos de MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*).

OMODY é uma forma monogênica de DM precoce,

que acomete indivíduos com menos de 25 anos de idade e que, como implicado na nomenclatura, é um tipo de DM da "maturidade", ou seja, não-dependente de insulina, que acomete indivíduos jovens (4). O paciente é considerado como não-dependente de insulina se nunca a tiver usado ou, no caso de necessidade de uso, vir a usá-la apenas após 5 anos do diagnóstico. Também pode ser utilizado como critério o valor de peptídeo C, um indicador da secreção de insulina, que se apresente acima de 0,9 ng/ml. Em alguns casos, deverá ser considerado o diagnóstico diferencial com DM do tipo 2, devido à ocorrência de características comuns a esses dois tipos de DM (tabela 2). De fato, cerca de 2% dos pacientes considerados, inicialmente, como DM 2, apresentam o diagnóstico de MODY.

Em 1916, foram descritos por Joslin, em Boston, quatro casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de DM na adolescência, com forte história familiar, e que se mantiveram somente com dieta por 9 a 21 anos. Décadas após, em 1960, Fajans e Conn demonstraram que o uso de hipoglicemiante oral melhorava a tolerância à glicose em um grupo selecionado de pacientes diabéticos jovens com forte herança familiar. Em 1975, o termo "MODY" foi introduzido para indicar o DM de diagnóstico antes dos 25 anos com padrão de herança monogênica. A partir de 1991, diversas mutações genéticas têm sido identificadas, sendo o mais recente subtipo de MODY descrito em 1999 (5).

O MODY possui um padrão de herança autossômica dominante e, portanto, deve atingir três gerações consecutivas para sugerir o diagnóstico. Esse tipo de DM é clínica e geneticamente heterogêneo, sendo que até o atual momento são conhecidos seis genes implicados em seu desenvolvimento, o que gera a nomenclatura de MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5 e MODY 6 (tabela 3) (6,7). Um dos tipos mais estudados, o MODY 2, é causado por mutações no gene codificador da enzima glicoquinase, enquanto as outras formas são secundárias a mutações em fatores de transcrição expressos nas células  $\beta$ -pancreáticas: HNF-4 $\alpha$  (MODY 1), HNF-1 $\alpha$  (MODY 3), IPF-1 (MODY 4), HNF-1 $\beta$  (MODY 5) e NEURO D1 (MODY 6) (figura 1). Entretanto, há famílias com características clínicas de MODY nas quais não se encontram mutações em quaisquer dos genes acima, indicando que possa haver outros genes causadores, designados, por enquanto, como MODY X (8).

A frequência relativa dos subtipos de MODY tem sido descrita em vários estudos de diferentes populações (9-12). Os subtipos mais comuns são o MODY 2 e 3. Em contraste, no Brasil, um único estudo de casos analisou 12 famílias, e o subtipo MODY X foi o mais encontrado (13). Em estudo recente (14), realizado em nove famílias

## ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DO MODY

**Tabela 2.** Comparação do diabetes tipo 2 de início precoce com MODY

	Diabetes tipo 2	MODY
Obesidade	Usual	Não usual
Número de gerações afetadas	Variável	No mínimo três
Mortalidade	Alta	Variável
Papel do ambiente	Considerável	Mínimo
Fisiopatologia	Disfunção das células $\beta$ e resistência à insulina	Disfunção das células $\beta$
Herança	Poligênica Heterogênea	Monogênica Autossômica dominante
Testagem genética apropriada	Não disponível	Disponível em centros especializados

**Tabela 3.** Quadro clínico e molecular dos subtipos de MODY

Tipo de MODY	Gene (cromossoma)	Fisiopatologia	Frequência entre os subtipos de MODY	Início da hiperglicemia	Gravidade da hiperglicemia	Complicações microvasculares
MODY 1	HNF-4 $\alpha$ (20q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	0 a 8%	Ao nascimento	Progressiva, podendo ser grave	Frequente
MODY 2	Glicoquinase (7p)	Defeito na sensibilidade das células $\beta$ à glicose	8 a 63%	Adolescência Adulto jovem	Deterioração leve a moderada com a idade	Raro
MODY 3	HNF-1 $\alpha$ (12q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	21 a 65%	Adolescência Adulto jovem	Progressiva, podendo ser grave	Frequente
MODY 4	IPF-1 (13q)	Regulação anormal da função e desenvolvimento da célula $\beta$	Raro	Adulto jovem	Dados ainda limitados	Frequência desconhecida
MODY 5	HNF-1 $\beta$ (17q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	Raro	Adolescência Adulto jovem	Progressiva, podendo ser grave	Retinopatia
MODY 6	NEURO D1 (2q)	Regulação anormal da função e desenvolvimento da célula $\beta$	Raro	Incerto	Dados ainda limitados	Frequência desconhecida

canadenses que apresentavam MODY, cinco probandos eram mutantes compatíveis com MODY 3, e quatro, com MODY 2. No grupo com MODY 3, quatro mutações eram novas. Já no grupo de MODY 2, duas delas eram novas.

As informações sobre o diagnóstico molecular são extremamente importantes, já que podem afetar prognóstico e tratamento, envolvendo o conceito de farmacogenética, que é o estudo da interação de uma característica genética de um indivíduo e a resposta a uma droga (15).

Definir o exato defeito molecular traz outros benefícios, como confirmação molecular do diagnóstico

clínico e diagnóstico molecular em familiares em fase pré-clínica, nos quais mudanças precoces no estilo de vida e monitoramento adequado podem ser benéficos. Além disso, o diagnóstico e intervenção precoces podem reduzir complicações crônicas microvasculares do DM (16).

### MODY 1

O MODY 1 é secundário a mutações em fatores de transcrição hepatocitários nucleares (HNF) (4). Esses

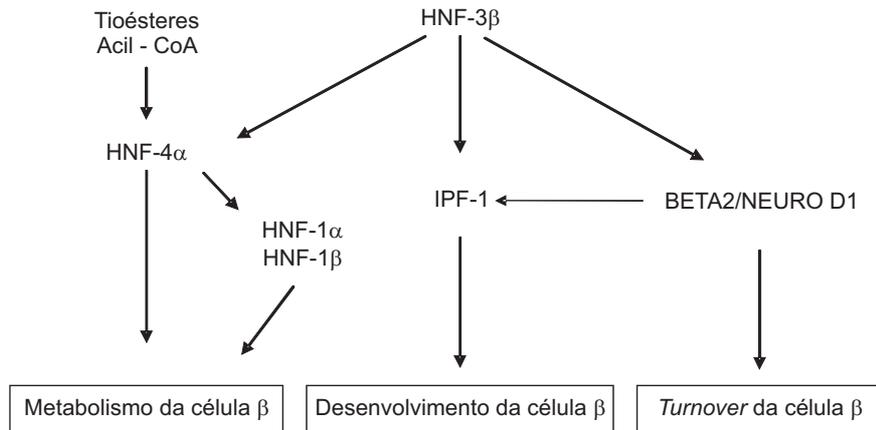


Figura 1. Representação esquemática dos fatores de transcrição reguladores da fisiologia da célula β.

fatores são produzidos no fígado e exercem função em vários tecidos do organismo, dentre eles as células β pancreáticas (8). Eles são responsáveis pela ativação de genes que codificam produtos necessários para a manutenção e o metabolismo celular (figura 2).

As mutações no gene do HNF-4α causam o MODY 1, porém o mecanismo pelo qual essas mutações resultam em disfunção das células β pancreáticas ainda não está totalmente esclarecido. É sugerido que os fatores de transcrição que atuam no núcleo da célula β regulem a expressão do gene da insulina, assim como a expressão de genes codificadores de proteínas envolvidas no metabolismo e transporte de glicose e no metabolismo mitocondrial, influenciando, portanto, a secreção da insulina (4).

Análises moleculares demonstram que o gene do HNF-4α está localizado no cromossomo 20q (8,17), e as mutações nesse gene são relativamente incomuns. Um estudo com 29 famílias tchecas com MODY mostrou uma prevalência de 5% desse tipo de MODY (18,19). Em estudos realizados na Espanha e no Japão, não foram encontrados casos atribuíveis ao MODY HNF-4α (20-22).

Os achados clínicos são semelhantes aos dos pacientes com mutações no HNF-1α, que é associado ao MODY 3. Os pacientes desenvolvem o quadro de DM entre 10 e 30 anos de idade. A hiperglicemia, decorrente da diminuição progressiva da secreção de insulina, tende a agravar-se com o passar dos anos, resultando na necessidade de tratamento com drogas hipoglicemiantes orais ou insulina (30 a 40% dos pacientes) (8,23). Estudos prospectivos em famílias com MODY 1 revelaram que a secreção insulínica induzida pela glicose diminui na taxa de 1 a 4% ao ano. Além disso, a deficiência do HNF-4α está

associada com níveis muito reduzidos dos triglicerídeos séricos e das concentrações de apolipoproteínas AII e CIII e da lipoproteína Lp (a) (4).

A prevalência de complicações micro e macrovasculares no MODY 1 é similar aos pacientes DM 1 e 2, sendo também relacionada à duração do DM e ao grau de controle glicêmico (4,7).

## MODY 2

Caracteriza-se por mutações no gene codificador da glicoquinase, enzima que catalisa a conversão da glicose em glicose-6-fosfato, primeira etapa na regulação da secreção de insulina (24). Essa enzima se expressa em altas concentrações nas células β do pâncreas e no fígado. A glicoquinase age como um sensor das células β do pâncreas, controlando a taxa de entrada da glicose na via glicolítica e seu subsequente metabolismo. A glicoquinase, que se expressa no fígado, tem um papel chave na capacidade desse órgão de armazenar glicose na forma de glicogênio, particularmente no período pós-prandial (25).

Podemos classificar as mutações em *missense* e *nonsense*. A primeira caracteriza-se pelas alterações cinéticas na glicoquinase, com uma redução da atividade máxima da enzima ou da sua afinidade para glicose ou adenosina trifosfato. Já o segundo tipo leva a uma completa ausência da atividade dessa enzima. Ambos os tipos de mutação diminuem a entrada da glicose na célula β e levam a concentrações inapropriadamente baixas de insulina em relação aos níveis glicêmicos, resultando em uma hiperglicemia leve (5).

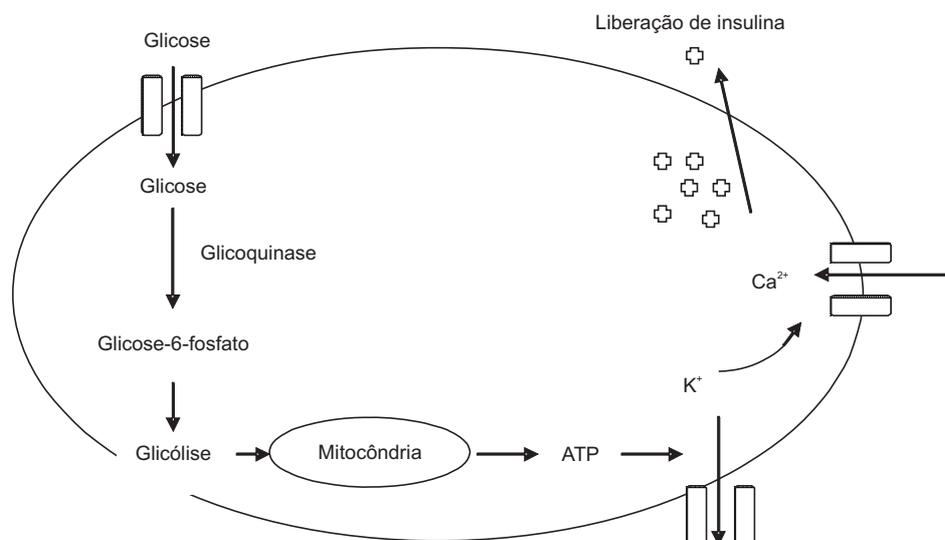


Figura 2. Papel da glicocinase na regulação da secreção pancreática de insulina na célula  $\beta$ .

Existem, na literatura, mais de 100 mutações descritas, distribuídas nos 12 éxons do gene da glicocinase, todas com frequência semelhante (10,26). Em trabalho realizado na República Tcheca, foram identificadas 11 mutações diferentes em 19 pacientes (19).

Na França, as mutações no gene da glicocinase são a causa mais comum de MODY, com mais de 60% dos casos apresentando mutação nesse gene. Esse tipo de MODY também é o mais freqüente em uma população de crianças italianas (9). Em um estudo recente realizado na Espanha, com 20 famílias que apresentavam diagnóstico de MODY, o MODY 2 representou 25% do total (20). Em outro trabalho, realizado no Brasil, o MODY 2 e o MODY 3 representaram, juntos, 42% dos casos de MODY (13).

Em relação às características clínicas dos indivíduos, uma grande parcela cursa com glicemias de jejum entre 100 e 140 mg/dL e, após sobrecarga com glicose, não mostra incremento maior que 90 mg/dL na segunda hora do teste oral (24). Assim, devido à natureza leve da hiperglicemia, os pacientes são raramente sintomáticos, a maioria sendo diagnosticada durante exames de rotina (27). A mutação heterozigota está associada com uma forma leve de hiperglicemia não-progressiva, tratada somente com dieta (28).

Aproximadamente 50% das mulheres portadoras da mutação podem apresentar DM gestacional (29). Menos de 50% dos portadores da mutação terão DM característico; destes, a maioria são idosos ou obesos, e 2% necessitarão terapia com insulina (30).

Provavelmente, devido a essa hiperglicemia ser leve e não-progressiva, os portadores de MODY 2 cursam com baixa prevalência de complicações crônicas vasculares (micro e macrovasculares), quando comparados a outras formas de DM (31). Achados de síndrome metabólica (hipertensão, dislipidemia e hiperinsulinemia) não são geralmente vistos, sendo a concentração de insulina e os níveis lipídicos normais (32). Retinopatia diabética foi descrita em alguns pacientes franceses, representando, provavelmente, uma ocorrência simultânea de DM tipo 2 (31,32).

Um ponto duvidoso a respeito dos pacientes com MODY 2 é a necessidade de acompanhamento médico. Não há consenso quanto à prescrição de seguimento rigoroso ou quanto ao intervalo entre as consultas para crianças com MODY 2. Em relação aos adultos, uma visita anual com controle dos níveis de glicohemoglobina é provavelmente suficiente (8).

### MODY 3

O MODY 3 é o subtipo mais comum. Nessa forma de MODY, a secreção diminuída de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas é decorrente de mutações no gene HNF-1 $\alpha$  do cromossomo 12q (4). Esse gene também é expresso no fígado e nos rins (33). Sua apresentação clínica costuma ser mais

grave do que nas demais formas já citadas, com pacientes apresentando níveis mais elevados de glicemia (17,23). Além disso, alguns estudos demonstram defeitos na reabsorção renal de glicose, fosfato e aminoácidos associados com o defeito nas células  $\beta$  pancreáticas (23).

A idade do início das complicações do DM costuma ser bastante variável, assim como a diversidade fenotípica em indivíduos de uma mesma família (17,21). Os pacientes costumam ter uma glicemia de jejum normal quando criança, mas desenvolvem hiperglicemia progressiva na adolescência e quando adulto jovem (8). Geralmente são sintomáticos e requerem tratamento com insulina. Frequentemente desenvolvem complicações microvasculares. Estudo realizado na Finlândia mostrou que a prevalência de microalbuminúria, fase incipiente da nefropatia, é de cerca de 20%, e a prevalência de retinopatia diabética é de 47%, sendo semelhante, portanto, ao observado no DM 1 e 2 (14,34). A proporção de neuropatia diabética também não é diferente dos outros tipos de DM. No entanto, a prevalência de doença cardiovascular foi maior nos indivíduos com MODY 3, quando comparados ao DM 1, mas menor do que no DM 2 (34).

Na Inglaterra, um estudo demonstrou que mutações no gene HNF-1 $\alpha$  são uma causa comum de MODY. Foram estudadas 15 famílias com MODY 3; destas, 11 apresentaram novas mutações (8 do tipo *frameshift* e 5 do tipo *missense*) (18). Na Espanha, investigaram-se 48 pacientes de 20 famílias espanholas, evidenciando uma prevalência de 25% de MODY 2 e 35% de MODY 3, mostrando que este tipo é o mais freqüente dentre todas as mutações conhecidas do MODY (20). No único estudo brasileiro, foram estudados 32 membros de 12 famílias com MODY, e o MODY 3 foi o subtipo mais encontrado depois do MODY X, sendo atribuído a 33% dos pacientes (13).

O tratamento para esse subtipo de MODY ainda é discutível. Um estudo realizado na Inglaterra comparou o uso de sulfoniluréia com o de metformina entre pacientes com DM tipo 2 e com MODY 3. A sulfoniluréia foi mais eficaz nos pacientes com a mutação, pela sua grande sensibilidade a essas drogas, e a metformina atuou melhor naqueles com DM tipo 2, resistentes à insulina (15).

## MODY 4

O MODY 4 caracteriza-se por uma mutação no gene do fator de transcrição IPF-1 (fator promotor de insulina-1), também denominado PDX-1 (homeobox-1 pancreático-duodenal), localizado no cromossomo

13q, que resulta em um defeito progressivo da secreção das células pancreáticas.

Não foram encontradas mutações IPF-1 em pacientes com MODY na França, Reino Unido e Japão, sugerindo que essas mutações são raras (8). Evidenciaram-se mutações leves de IPF-1 do tipo *missense* em apenas 1% da população caucasiana européia, que se mostra heterozigótica e com predisposição ao DM tipo 2 (35).

O gene IPF-1 foi possivelmente relacionado ao MODY 4 porque é um dos genes envolvidos na embriogênese pancreática e no fenótipo das células  $\beta$  (8). Além disso, tem um papel chave na regulação da secreção de insulina e da somatostatina e na expressão de uma variedade de genes das ilhotas pancreáticas, incluindo os da glicocinase, peptídeo amilóide da ilhota e transportador da glicose-2 (GLUT 2) (4).

Além desses, o IPF-1 interage com outros fatores de transcrição e co-reguladores, incluindo o p300. Essa interação ativa a transcrição do gene da insulina e de outros genes relacionados à célula  $\beta$ . O envolvimento do p300 com as proteínas mutantes pode ser um mecanismo adicional em que a expressão do gene da insulina é reduzida em portadores de mutações PDX-1 heterozigóticas. Ao contrário das mutações anteriores, as *point mutation* diminuem a resposta da insulina à glicose. Portanto, interações inadequadas entre PDX-1 e p300 nas células pancreáticas podem limitar a síntese de insulina e promover o desenvolvimento de DM (36).

O gene PDX-1 ainda regula positivamente a transcrição do gene do *Synaptotagmin 1* (Syt 1), que corresponde a um sensor de cálcio. Este mostra um papel central na liberação de insulina, à medida que a secreção desse hormônio depende do aumento da concentração de cálcio intracelular em resposta à concentração elevada de glicose. Isso confirma a participação do gene PDX-1 em mais um mecanismo de regulação da insulina (37).

Observou-se uma família com um probando com agenesia pancreática congênita, causada por uma mutação *frameshift* homozigótica do gene IPF-1. Ambos pais eram heterozigóticos para essa mutação (4). Nessa mesma família, os indivíduos heterozigóticos apresentavam DM ou tolerância à glicose diminuída, além de secreção de insulina reduzida, particularmente a primeira fase (8). Em ratos, demonstrou-se que a presença de IPF-1 faz-se crítica para manter o fenótipo produtor de insulina e a regulação homeostática do sistema de sensibilidade à glicose nas células  $\beta$  (35,38).

O tratamento do MODY 4 consiste basicamente em dieta, agentes hipoglicemiantes orais ou insulina (7). Existe um estudo sobre um futuro tratamento com células-tronco (*stem cells*), para que células produtoras de insulina sejam obtidas. Testes *in vitro* com células-

tronco diferenciadas demonstraram que a expressão exógena do PDX-1 claramente eleva a expressão do gene da insulina. Revelou-se que a insulina foi produzida nessas células em grande quantidade. Dessa forma, a expressão do PDX-1 pode tornar-se um acesso promissor à produção eficiente das células secretoras de insulina para um futuro uso terapêutico em pacientes diabéticos (39).

### MODY 5

O MODY 5 consiste em uma mutação de um dos genes do fator nuclear hepatocitário, HNF-1 $\beta$ , localizado no cromossomo 17q. Esse gene tornou-se forte candidato para uma das causas de MODY 5, porque forma heterodímeros com HNF-1 $\alpha$ , que é o fator hepatocitário relacionado ao MODY 3.

A idade média do diagnóstico é aos 20 anos (8). As mutações no gene HNF-1 $\beta$  são causa incomum de MODY, associadas à doença renal cística familiar em crianças.

O gene HNF-1 $\beta$  desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do rim, assim como no desenvolvimento e/ou função da célula  $\beta$  das ilhotas pancreáticas (35). As manifestações clínicas das mutações nesse gene confirmam sua função, na medida em que ocorre disfunção da célula  $\beta$  e conseqüente hiperglicemia progressiva. Geralmente existe tolerância normal à glicose na primeira década, confirmando que há uma deterioração progressiva funcional das células  $\beta$ , sendo o DM uma característica secundária do MODY 5 (7).

Malformações urogenitais, prognatismo e estenose pilórica estão associadas a mutações HNF-1 $\beta$ . No entanto, uma característica comum é a doença renal cística não-diabética. Isso levou à descrição de uma nova síndrome autossômica dominante: cistos renais e diabetes (RCAD) (8). Podem-se encontrar três tipos histológicos diferentes: oligomeganeftonia, caracterizada pela diminuição do número de glomérulos e hipertrofia dos glomérulos remanescentes e dos túbulos renais proximais; displasia cística, na qual há substituição do parênquima renal por cistos e túbulos primitivos; doença renal glomerulocística hipoplástica familiar (40). As manifestações renais são o resultado de um desenvolvimento anormal do néfron (8). A gravidade da doença renal pode ser bastante variável nas famílias, desde cistos isolados em adultos assintomáticos até anormalidades renais incompatíveis com a vida. Aproximadamente 50% dos indivíduos desenvolverão insuficiência renal terminal antes dos 45 anos de idade. Em muitos casos, as manifestações renais são primeiramente detectadas em crianças,

mesmo décadas antes de desenvolverem DM, com freqüência maior em um consultório de nefrologia pediátrica (8).

Em estudo recente realizado no Japão, foram identificados 13 pacientes com oito novas mutações HNF-1 $\beta$ . As manifestações clínicas dessas novas mutações consistem em um defeito na secreção de insulina, que leva ao desenvolvimento de DM. Todos os 13 pacientes avaliados eram magros, dois apresentavam tendência à cetose e três progrediram com a necessidade de uso de insulina como terapia. O fenótipo mostrou-se bastante heterogêneo, sugerindo que a pleiotropia pode ser ampla e que a expressividade pode ser altamente variável para determinada mutação HNF-1 $\beta$ . Entretanto, todos os pacientes exibiram anormalidades renais estruturais, como diminuição de tamanho renal (de 85 a 105 mm com perda cortical global) e um padrão cístico. Essas mutações também são responsáveis pelo envolvimento de múltiplos órgãos, sustentando o papel da expressão do HNF-1 $\beta$  durante estágios iniciais da organogênese do trato urogenital, fígado, ductos biliares e pâncreas, como foi descrito em humanos e em ratos. Como a expressão do HNF-1 $\beta$  continua na fase adulta, isso pode explicar a progressão dos defeitos funcionais dos rins e do pâncreas em pacientes com mutação nesse gene (41).

### MODY 6

O MODY 6 é o resultado de mutações no gene NEURO D1 (fator 1 de diferenciação neurogênica), também conhecido como BETA2 (transativador 2 da célula  $\beta$  E-box).

Indivíduos heterozigóticos para essas mutações desenvolvem DM (4). Isso ocorre porque o gene NEURO D1 tem habilidade de ativar a transcrição do gene da insulina, além de ser necessário para o desenvolvimento das ilhotas pancreáticas (7).

A proteína NEURO D1 *helix-loop-helix* (HLH) funciona como uma reguladora chave no desenvolvimento pancreático endócrino. Em ratos homozigóticos, para uma ruptura no NEURO D1, a morfogênese das ilhotas pancreáticas mostra-se anormal, e o DM claramente desenvolve-se devido, em parte, a uma expressão inadequada do gene da insulina. O gene NEURO D1 regula a expressão do gene da insulina, ligando-se a um fator crítico E-box no promotor do gene da insulina.

Em um estudo recente, descreveram-se duas mutações no gene NEURO D1, associadas ao desenvolvimento de DM tipo 2 em heterozigóticos. A primeira, uma mutação do tipo *missense*, é capaz de abolir

a atividade ligante do NEURO D1 E-box. A segunda permite que um polipeptídeo truncado falte com o domínio de transativação carboxi-terminal, uma região associada aos co-ativadores CBP e p300 (16).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

OMODY é uma forma de diabetes melito monogênico, com padrão de herança autossômico dominante, sendo os indivíduos diagnosticados caracteristicamente antes dos 25 anos de idade. Esse tipo de diabetes está associado com um defeito na secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, mas existe heterogeneidade entre os seis subtipos de MODY já descritos. Em relação à patogênese, pode ser relacionado basicamente a alterações na glicoquinase ou em fatores de transcrição. A sua identificação geralmente é feita através de dados clínicos e, em centros capacitados, é possível confirmá-lo com testagem genética. O benefício da identificação do MODY traduz-se diretamente para os indivíduos acometidos e seus familiares, em termos do emprego de tratamento mais específico e possibilidade de aconselhamento genético. No entanto, futuramente a elaboração diagnóstica deverá transcender esse papel ao servir de modelo genético, possibilitando o entendimento da patogênese do DM tipo 2 e de suas graves complicações crônicas.

## REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;27(Suppl 1):5-10.
- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:16-26.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
- Fajans SS, Bell GI. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
- Doria A, Plengvidhya N. Recent advances in the genetics of maturity-onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7:203-10.
- Yamata K, Furuta H, Oda O, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the Young (MODY 1). *Nature* 1996;384:458-60.
- SK Agarwal, Khatri S, Prakash N, Singh NP, Anuradha S, Prakash A. Maturity onset diabetes of young. *JACM* 2002;3:271-7.
- Oven K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:309-23.
- Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggests the existence of other MODY genes. *Diabetologia* 1998;41:1017-23.
- Hattersley AT. Maturity onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15:15-24.
- Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia* 1999;42:121-3.
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson AS, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1131-7.
- Moisés RS, Reis AF, Morel V. Prevalence of maturity-onset diabetes of the young mutations in Brazilian families with autosomal-dominant early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:786-8.
- McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med* 2004;27:135-41.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
- Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEURO D1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
- Oliveira CSV, Furuzawa GK, Reis AF. Diabetes mellitus do tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:136-92.
- Frayling T, Bulman M, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK. *Diabetes* 1997;46:720-5.
- Pruhova S, Ek J, Lebl J, et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4a, GCK and HNF-1a. *Diabetologia* 2002;46:291-5.
- Costa A, Bésocos M, Velho G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset

- diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142:380-6.
21. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-7.
  22. Hara M, Wang X, Paz VP, et al. No diabetes-associated mutations in the coding region of the hepatocyte nuclear factor-4a gene (HNF4G) in Japanese patients with MODY. *Diabetologia* 2000;43:1064-9.
  23. Froguel P, Velho G. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:142-6.
  24. Matschinsky FM. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996;45:223-41.
  25. Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic  $\beta$ -cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998;47:307-15.
  26. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes melitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
  27. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.
  28. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al.  $\beta$ -cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1a and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001;50:101-7.
  29. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000;43:250-3.
  30. Velho G, Blanche H, Vaxillare M, Boccio V, Chapentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19:915-9.
  31. Velho G, Blanche H, Vaxillare M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-24.
  32. Page RC, Hattersley AT, Levy JC, et al. Clinical characteristics of subjects with a missense mutation in glucokinase. *Diabet Med* 1995;12:209-17.
  33. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, et al. Determinants of the development of diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in carriers of HNF-1a mutations. *Diabetes Care* 2002;25:2292-301.
  34. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467-73.
  35. Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(9):383-93.
  36. Stanojevic V, Habener JF, Thomas MK. Pancreas duodenum homeobox-1 transcriptional activation requires interactions with p300. *Endocrinology* 2004;145:2918-28.
  37. Nakajima-Nagata N, Sugai M, Sakurai T, Miyazaki J, Tabata Y, Shimizu A. Pdx-1 enables insulin secretion by regulating synaptotagmin 1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:631-5.
  38. Ahlgren U, Jonsson J, Jonsson L, et al. Beta-cell-specific inactivation of the mouse *ipfl/pdx1* gene results in loss of the  $\beta$ -cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev* 1998;12:1763-8.
  39. Miyazaki S, Yamato E, Miyazaki J. Regulated expression of *pdx-1* promoters in vitro differentiation of insulin producing cells from embryonic stem cells. *Diabetes* 2004;53:1030-7.
  40. Rifle GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factor of the Hepatocyte Nuclear Factor (HNF) 1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001;27:11-29.
  41. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510-7.