DIABETES MODY

Henrique Ochoa, Gilberto Cascaes Guedes Neto, Rodrigo Toledo Siqueira

**Resumo**

MODY: Maturity Oset Diabetes of the Young - Variante da diabetes primeiramente descrita em meados de 1970, o tipo MODY se caracteriza por forte determinação genética (com menor influência de fatores ambientais, em relação aos tipos 1 e 2 de Diabetes Mellitus comum) e acometimento predominante em jovens adultos (cerca de 25 anos). Nesse estudo, abordaremos características de incidência, fatores bioquímicos e fisiológicos do Diabetes MODY, expondo-se seus subtipos e detalhando as variantes de maior incidência (Tipos 2 e 3).

**Introdução**

Em 1960 o pesquisador Stefan S. Fajans descreveu um grupo de adolescentes não obesos com diabetes leve e bom controle com sulfonilureias, mesmo após anos de observação. Em 1974 Tattersall detalhou as características que definiram essa doença e, juntamente com Fajans, criou o termo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

No diabetes tipo MODY observa-se um efeito quase que exclusivamente genético (mutação ocorrente em um único gene) com pouca, ou nenhuma interferência de fatores ambientais Esse tipo de diabetes apresenta padrão de herança autossômico dominante e corresponde a uma condição monogênica de alta penetrância: 95% dos indivíduos nascidos com uma condição MODY serão diabéticos ou apresentarão elevações glicêmicas até os 55 anos de idade.

**Características Gerais**

* Idade de aparecimento do diabetes geralmente antes dos 25 anos de idade com ao menos um e idealmente dois familiares afetados;
* Ausência de auto-anticorpos pancreáticos: anticorpos que reagem contra antígenos próprios relacionados ao pâncreas - anticorpos anti-ilhota (anti-ICA); anti-GAD; e anti-IA2;
* Não insulino-dependência, mostrada pela ausência de tratamento insulínico cinco anos após o diagnóstico da doença (ou significante peptídeo C-circulante, um subproduto da degradação da pró-insulina que é co-secretado junto com a insulina pela célula β-pancreática, mesmo em pacientes em tratamento insulínico);
* Herança autossômica dominante;
* Rara associação com obesidade.

Por vezes, alguns pacientes MODY são erroneamente diagnosticados como tendo diabetes tipo 1, por apresentarem sintomas osmóticos (sede, poliúria e noctúria) na segunda ou terceira década de vida, pelo aparecimento precoce da doença e/ou por geralmente não apresentarem obesidade. O fenótipo dos pacientes se caracteriza por uma hiperglicemia crônica de origem não auto-imune, e nas formas mais graves pode acarretar o desenvolvimento de complicações crônico degenerativas da mesma forma que no DM2 clássico. Do ponto de vista biológico, os pacientes portadores de MODY apresentam concentrações normais ou baixas de insulina, demonstrando uma anomalia primária na secreção deste hormônio.

**Diferentes e principais tipos**

Com a análise da definição do modo de transmissão genético, diagnosticados indivíduos com idades precoces, permitiram análises clínicas de famílias com várias gerações contendo indivíduos diabéticos. Estes exames demonstraram que o diabetes tipo MODY cursa com fenótipos diversos, sugerindo tratar-se de entidades genéticas diversas. Após a constatação dessa diversidade genética pelo *genome scanning,* atualmente conhecemos 6 subtipos secundários a 6 genes diferentes. Estes genes codificam a enzima glicoquinase (MODY2) ou fatores de transcrição com expressão demonstrada nas células b-pancreáticas. Estes fatores de transcrição são: o Fator Hepatocítico Nuclear 4ª (HNF-4ª/ MODY1); Fator Hepatocítico Nuclear 1ª (HNF-1a/ MODY3); Fator Promotor da Insulina (IPF1/ MODY4); Fator Hepatocítico Nuclear 1b (HNF-1B/MODY5) e NeuroD/Beta (MODY6).

É importante fazer o diagnóstico correto de diabetes monogênica pois só assim é possível prever a evolução clínica e o prognóstico do doente. A caracterização genética do subtipo de MODY em causa poderá ter implicações sobre o esquema terapêutico a adotar e sobre o grau de exigência relativo ao controle metabólico. O diagnóstico molecular vai ter ainda implicações para outros membros da família e assim permitir o correto aconselhamento genético.

**De que maneira o MODY se diferencia dos tipos 1 e 2 de diabetes?**

* Ambos os tipos de diabetes (1 e 2) são formas poligênicas de diabetes, enquanto a herança determinante de MODY é monogênica
* Diabetes tipo 1 é mais comum em crianças ou em adultos jovens. O tipo 2 usualmente ocorre em pessoas por volta dos 40 anos, com sobrepeso, e histórico familiar. Já o MODY aparece apenas abaixo dos 25 anos.
* Apenas 5 a 10% dos casos diagnosticados de diabetes são tipo I. a frequência do diabetes tipo 2 é de 90 a 95% das 18,2 milhões de pessoas com diabetes. O MODY afeta cerca de 2 a 5% dos diabéticos não-insulino-dependentes.
* Diabetes tipo 1 envolve uma combinação de fatores genéticos, ambientais e autoimunes. Diabetes tipo 2 envolve inatividade física associada com fatores genéticos e ambientais. MODY representa genética, metabolismo e heterogeneidade clínica.

**MODY 2 e 3**

MODY 2 - é secundária a mutações do gene codificador para a enzima glicoquinase, que catalisa a primeira etapa do metabolismo da glicose-6-fosfato. As mutações neste gene promovem uma redução da atividade enzimática da proteína, reduzindo sua afinidade pela glicose. Como resultado ocorre uma redução do fluxo glicolítico nas células b-pancreáticas, etapa inicial básica para o desencadeamento da secreção da insulina. A tradução deste defeito *in vitro* é uma alteração da sensibilidade das células b-pancreáticas pela glicose, levando a um aumento do limiar de glicose que estimula a secreção de insulina. Outro aspecto relevante na fisiopatologia da hiperglicemia no MODY2 relaciona-se à redução da formação de glicogênio hepático observada nos pacientes. Ocorre redução da gliconeogênese após as refeições, levando a uma situação de hiperglicemia pós-prandial. Caracterizada por mutação no gene da GCK (Glicoquinase), esse tipo de MODY possui manifestações sutis e estáveis, como hiperglicemia leve não-progressiva. Raramente é necessária a administração de fármacos e raramente há complicações secundárias relacionadas. Nesses pacientes, geralmente o exame de Hemoglobina glicada (HbA1c) é normal, e o paciente pode levar uma vida normal apenas com controle da dieta.

MODY 3 - O mais comum de todos (8-63%), é caracterizada por uma mutação no gene HNF1-alfa. Pacientes MODY3 apresentam deterioração progressiva no controle glicêmico e possuem grande risco de desenvolver complicações tanto macro quanto microvasculares. Ao contrário da MODY2, os pacientes desenvolvem severa hiperglicemia, que normalmente requer tratamento com fármacos, dentre eles as sulfoniluréias, às quais estes pacientes possuem uma sensibilidade muito mais acentuada se comparada aos demais tipos de diabetes. De modo que a adminsitração do medicamento deve ser feita cuidadosamente, para evitar possiveis quadros de hipoglicemia. Nesse tipo de MODY, a hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser medida de 3 em 3 meses. Se a glicemia não for controlada pela administração inicial dos fármacos, costuma-se combinar o uso de sulfoniluréias com insulinoterapia, ressaltando que em gestantes, é preferencial apenas a insulinoterapia.

Figura 1. Célula β-pancreática e proteínas associadas ao MODY. Glicose é transportada para dentro da célula β através do transportador de glicose tipo 2 (GLUT2). A enzima glicoquinase age como um sensor de glicose para a célula β e catalisa a transferência de fosfato do ATP para a glicose para formar glicose-6-fosfato (e, quando mutada, conduz ao MODY2). A geração de ATP pela glicólise e Ciclo de Krebs conduz ao fechamento dos canais de K+ sensíveis a ATP - um hetero-octâmero composto por quatro subunidades do receptor 1 de sulfonilureia (SUR1) e quatro subunidades dos retificadores internos de canal de K Kir6.2. Mutações nestas proteínas estão associadas com hipoglicemia hiperinsulinemica familiar persistente da infância. O fechamento dos canais de K+ sensíveis a ATP conduz à despolarização da membrana plasmática e influxo de cálcio extracelular que junto do cálcio mobilizado a partir das vesículas intracelulares, levam a fusão dos grânulos secretórios contendo insulina com a membrana plasmática e consequente liberação de insulina na circulação. A célula β possui receptores para insulina e há evidências para uma ação autócrina da insulina na função da célula β, incluindo transcrição da glicoquinase e genes da insulina. Os fatores de transcrição HNF4α (MODY1), HNF1α (MODY3), HNF1β (MODY5), IPF-1(MODY4) e NeuroD1/β2 (MODY6) regulam a transcrição da insulina e outros genes da célula β.

O diabetes tipo MODY é uma descoberta recente (meados de 70) e já se compreende parte dos mecanismos envolvidos (alguns, por serem comuns aos tipos mellitus clássicos – 1 e 2). No entanto, a sobreposição de manifestações clínicas e o número de variantes MODY dificultam o diagnóstico. Sendo assim, constata-se a importância do desenvolvimento de tais estudos, a fim de se caracterizar melhor os quadros e a progressão destes e garantir melhor prognóstico dos pacientes então diagnosticados.

Referências Bibliográficas:

http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes/Other-types-of-diabetes/MODY/

http://www.diabetesgenes.org/content/mody

http://monogenicdiabetes.uchicago.edu/what-is-monogenic-diabetes/mody-maturity-onset-diabetes-of-the-young/

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0004-27302002000200012&lang=pt (Diabetes Mellitus do Tipo MODY)

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0004-27302012000800005&lang=pt (Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation)

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0121-07932009000200005&lang=pt (Management of maturity–onset diabetes of the young (MODY))

http://www.tedebc.ufma.br/tde\_arquivos/15/TDE-2013-02-08T091343Z-743/Publico/Dissertacao%20Ana%20Gregoria.pdf (Investigação do Diabetes MODY 3 em pacientes do ambulatório de DM1 do hospital universitário da universidade federal do maranhão (HUFMA))

http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/25529/Bonatto%20N..pdf?sequence=1 (PROSPECÇÃO DE MUTAÇÕES GÊNICAS RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS TIPO MODY NA REGIÃO DOS CAMPOS GERAIS, PARANÁ.)

http://www.spedm.org/media/Casos\_clinicos-Artigo-4-SPEDM\_Vol-6\_numero2-20121110-210323.pdf (DIabetes Monogenica: A importância do diagnóstico molecular)

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0004-27302012000800005&lang=pt (Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation)

http://www.academicjournals.org/article/article1379666441\_Kanwal%20et%20al.pdf