

BASES GENÉTICAS DO DIABETES MONOGÊNICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS TEORIAS E ETIOLOGIAS

Anna Laura Ferreira Bernardes¹

Guilherme Símaro²

RESUMO

O Diabetes Mellitus Monogênico, especialmente o tipo MODY, caracteriza-se por mutações autossômicas dominantes que afetam genes responsáveis pela função das células beta pancreáticas e pela secreção de insulina. Este estudo teve como objetivo analisar as bases genéticas, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas relacionadas ao diabetes monogênico, por meio de uma revisão integrativa da literatura científica publicada entre 2000 e 2025. Observou-se que cerca de 2 a 5% dos casos classificados como diabetes tipo 2 podem, na realidade, corresponder a formas MODY, o que evidencia subdiagnóstico significativo. Os genes HNF1A, HNF4A e GCK destacam-se como os principais responsáveis pelos subtipos mais prevalentes (MODY 1, 2 e 3). A identificação correta do subtipo tem impacto direto na conduta terapêutica e no prognóstico, permitindo o uso de tratamentos específicos, como as sulfonilureias, em substituição à insulina em determinados casos. Conclui-se que o diagnóstico precoce e a investigação genética sistemática são essenciais para um manejo clínico adequado e para a prevenção de complicações metabólicas a longo prazo. Palavras-chave: Diabetes Monogênico; MODY; Genética; Diagnóstico Diferencial.

ABSTRACT

Monogenic Diabetes Mellitus, especially the MODY type, is characterized by autosomal dominant mutations affecting genes responsible for pancreatic beta-cell function and insulin secretion. This study aimed to analyze the genetic bases, clinical manifestations, diagnostic methods, and therapeutic strategies related to monogenic diabetes through an integrative review of scientific literature published between 2000 and 2025. It was observed that about 2 to 5% of cases classified as type 2 diabetes may, in fact, correspond to MODY forms, indicating significant underdiagnosis. The HNF1A, HNF4A, and GCK genes stand out as the main ones

¹ Anna Laura Ferreira Bernardes- Acadêmico do curso de MEDICINA do Centro Universitário Atenas.

² Guilherme Símaro- Orientador do curso de MEDICINA do Centro Universitário Atenas.

involved in the most prevalent subtypes (MODY 1, 2, and 3). Correct subtype identification directly impacts therapeutic management and prognosis, allowing specific treatments such as sulfonylureas to replace insulin in certain cases. It is concluded that early diagnosis and systematic genetic investigation are essential for adequate clinical management and the prevention of long-term metabolic complications.

Keywords: Monogenic Diabetes; MODY; Genetics; Differential Diagnosis.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) consiste em uma doença crônica caracterizada, principalmente, por níveis séricos de glicose elevados de forma persistente, além de distúrbios relacionados à produção e secreção do hormônio insulina. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a classificação da doença é baseada em sua etiopatogenia, o que permite um tratamento mais eficaz, um prognóstico aprimorado e um melhor manejo das comorbidades e complicações clínicas. As principais manifestações do DM são o Tipo 1, com deficiência primária de insulina devido à destruição autoimune das células beta pancreáticas e o Tipo 2, com resistência e/ou deficiência de insulina. No entanto, o diabetes tipo MODY, de característica genética autossômica dominante, constitui outra manifestação relevante da doença que, por vezes, não é identificada na prática clínica, o que repercute em grandes quantidades de subdiagnósticos, sobretudo, entre pacientes jovens.

O americano Stefan S. Fajans, em 1960, foi o primeiro pesquisador a descrever o diabetes monogênico em crianças, adolescentes e adultos jovens não obesos com quadro assintomático e histórico familiar de DM2 (Stefan S. Fajans, Graeme I. Bell, 2011). Atualmente, mesmo com os avanços e estudos, o acervo bibliográfico revela que essa forma genética da doença ainda carece de ferramentas diagnósticas e aprofundamento científico em suas diferentes manifestações em subtipos MODY. Estudos epidemiológicos estimam que, hoje, cerca de 10% dos pacientes portadores de DM tipo 1, podem, na verdade, corresponder a formas monogênicas da doença, decorrentes de mutações que afetam a função das células beta pancreáticas (Oliveira, Carolina. 2002).

Atualmente, reconhecem-se cerca de quatorze subtipos principais de MODY, a maioria envolvendo mutações em genes que codificam fatores de transcrição com alta

penetrância. Esses fatores regulam proteínas envolvidas no transporte de glicose, produção e secreção de insulina, além de desempenharem papel na embriogênese pancreática. O termo MODY significa Mature Onset Diabetes of the Young ou diabetes de início precoce, em tradução livre, e refere-se a uma classificação de Diabetes para pacientes com hiperglicemia de início precoce, geralmente antes dos 25 anos de idade, em que ocorre modo de transmissão autossômico dominante, com histórico familiar de diabetes precoce em duas ou três gerações e defeitos na função secretória das células beta.

Apesar do aumento da incidência e da conscientização sobre o tema, o diabetes monogênico ainda é amplamente subdiagnosticado em diversos países. Dessa forma, muitos pacientes são submetidos a tratamentos inadequados por não passarem por uma avaliação clínica ampliada associada à investigação genética sistemática. Ainda que existam exames complementares e pesquisa genética, o diagnóstico de diabetes é essencialmente clínico e o viés médico, bem como o tempo destinado a uma coleta de dados detalhados sobre histórico familiar podem ser iguais, ou até superiores a melhor regra de predição clínica (Heuvel-Borsboom, H et al. 2016).

Diante da relevância epidemiológica da doença, seu impacto no tratamento e no prognóstico do paciente, bem como das repercussões familiares, é fundamental analisar os aspectos clínicos e genéticos do DM monogênico. Essa abordagem permite uma compreensão mais precisa da doença, além de orientar intervenções terapêuticas mais eficazes e a prevenção de complicações. Portanto, a investigação de mutações nos genes associados ao MODY deve ser incorporada como ferramenta diagnóstica na prática clínica, sobretudo em pacientes jovens, uma vez que a identificação correta do subtipo tem impacto direto no curso clínico da doença e na escolha da conduta terapêutica mais apropriada (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021).

A presente revisão de literatura reúne e analisa criticamente as evidências mais atuais e relevantes acerca do diabetes monogênico, uma forma de hiperglicemia de origem genética que demanda abordagem médica precisa e personalizada. O trabalho abrange a caracterização clínica e sintomatológica, o diagnóstico diferencial, as implicações específicas dos diferentes subtipos, os exames complementares indicados e as estratégias de manejo voltadas aos pacientes com formas do tipo MODY.

METODOLOGIA

O estudo sobre as etiologias e implicações do Diabetes tipo MODY realizou-se por meio de uma revisão bibliográfica de 17 artigos científicos encontrados em: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed Central e federações/sociedades brasileiras. Nesse ínterim, os artigos mais relevantes foram filtrados do período de 2000 até 2025, e as palavras chaves buscadas foram: Diabetes mellitus; Genética; MODY “diabetes monogênico”, “diabetes tipo MODY”; Glicoquinase. Além disso, os critérios de inclusão foram os artigos que abordam o impacto do diagnóstico diferencial para o prognóstico da doença, e os critérios de exclusão foram os artigos com enfoque em outros tipos de diabetes.

DESENVOLVIMENTO

Aspectos clínicos

O subdiagnóstico dificulta a determinação específica da população acometida. Atualmente, estima-se que cerca de 2 a 5% dos casos de diabetes mellitus tipo 2 podem ser atribuídos a condição MODY. Um aspecto epidemiológico relevante para a doença consiste em seu modo de transmissão, o qual ocorre de forma autossômica dominante, ou seja, a probabilidade de herança é de 50% caso um dos pais seja portador da mutação. Alguns estudos associam fatores como ascendência e localização geográfica na determinação da prevalência de subtipo, mas carecem de pesquisas adicionais.

O diagnóstico para Diabetes é essencialmente clínico e considera fatores como história familiar, idade ao diagnóstico, quadro clínico insidioso ou abrupto, tempo para administração de insulina, fator desencadeante, Índice de Massa Corporal (IMC), sinais de resistência à insulina, função residual das células beta e presença de autoanticorpos. Para os casos de apresentação atípica ou dúvida diagnóstica, deve-se solicitar exames complementares. A dosagem de autoanticorpos é indicada para confirmação de DM1; caso seja negativa, recomenda-se a dosagem de Peptídeo C randômico, que permite avaliar a atividade residual das células beta. Valores acima de 0,6 ng/mL indicam a possibilidade de diabetes monogênico.

Novas ferramentas, como a calculadora de probabilidade MODY, podem ser meios eficazes para identificar quais pacientes devem ser submetidos a testagem genética adicional. A dosagem dos auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas apresenta uma indicação bem definida para diagnóstico diferencial, uma vez que nos MODYs esta dosagem é negativa. Contudo, o

olhar clínico e o tempo destinado a uma coleta de dados detalhados sobre histórico familiar podem ser iguais, ou até superiores, que a melhor regra de predição clínica (Heuvel-Borsboom, H et al. 2016).

A doença apresenta diferentes fenótipos que determinam os subtipos e as características clínicas. A literatura descreve 6 genes com maior relevância. Esses genes estão envolvidos na codificação enzimática para glicoquinase (MODY 2) ou fatores de transcrição, a saber Fator Hepatocítico Nuclear 4a (MODY1); Fator Hepatocítico Nuclear 1a (MODY3); Fator Promotor da Insulina (MODY4); Fator Hepatocítico Nuclear 1b (MODY5) e NeuroD/Beta2 (MODY6). A mutação nesses genes determina o curso clínico da doença, com alteração nas células b-pancreáticas e na produção da insulina, no transporte da glicose por meio de GLUT2, bem como na formação embrionária pancreática.

Essas mutações podem ser (1) de sentido trocado, em que trocam um aminoácido específico, podendo afetar a capacidade do HNF1A de se ligar ao DNA ou formar dímeros; (2) mutações sem sentido, as quais resultam em uma proteína não funcional, e (3) mutações frameshift ou de splicing, que alteram a leitura do RNA mensageiro, resultando em proteínas defeituosas.

Os genes que representam maior relevância no estudo genético são HNF1A, HNF4A e GCK, que serão abordados neste artigo e correspondem a 95% dos casos, em média. Apesar de o primeiro estudo familiar para diabetes monogênico ter sido realizado em portadores da mutação no gene HNF-4a (MODY1), atualmente, percebe-se predomínio dos subtipos 2 e 3, os quais consistem em cerca de 80% dos casos. Enquanto pacientes classificados como MODY 2 dificilmente apresentam complicações clínicas, alguns subtipos mais graves, como MODY 1, 3 e 6, requerem uma abordagem e tratamento individualizados para garantir qualidade de vida e estabilidade clínica (Zečević, Ksenija et al. 2024).

Diabetes MODY1 (HNF4A)

Trata-se do subtipo mais comum, manifesta-se com mutações no Fator Hepatocítico Nuclear 4a(HNF4A), responsável pela codificação de canais iônicos, transportadores de glicose e proteínas para a secreção de insulina. A função reduzida do HNF4A nas células beta desencadeia uma secreção deficiente de insulina, especialmente em resposta à hiperglicemia. Isso ocorre mesmo quando as células pancreáticas estão preservadas, o que revela que a disfunção está relacionada à regulação genética da

secreção, e não à destruição celular autoimune. Pacientes com MODY 1 geralmente desenvolvem hiperglicemia na adolescência ou no início da vida adulta e respondem bem ao tratamento com sulfonilureias. O diagnóstico genético correto permite um manejo mais eficaz e evita o uso desnecessário de insulina.

Diabetes MODY2 (GCK)

O subtipo MODY 2 consiste em mutações no gene da glicoquinase e altera sua função enzimática na primeira etapa do metabolismo glicolítico. Ocorre redução da sensibilidade da glicoquinase à glicose, desencadeando a hiperglicemia. Este subtipo geralmente não desenvolve complicações clínicas e pode não precisar de tratamento, por ser uma manifestação com implicações mais brandas.

Diabetes MODY3 (HNF1A)

O subtipo MODY 3 é o mais comum e está relacionado a mutações no gene HNF1A (fator nuclear hepático 1-alfa), que consiste em um fator de transcrição o qual regula a expressão de vários genes envolvidos na homeostase da glicose e na função das células beta pancreáticas. As mutações nesse gene causam alterações na estrutura e/ou função da proteína, comprometendo sua capacidade de se ligar no DNA e ativar os genes necessários para a secreção adequada de insulina. A mutação do HNF1A, resulta na alteração da expressão de genes envolvidos na secreção de insulina, como o gene da insulina e transportadores de glicose (GLUT2), o que desencadeia uma resposta deficiente à glicose, com consequente hiperglicemia, mesmo com a presença de células beta morfolologicamente normais. Essa disfunção compromete o metabolismo da glicose de forma progressiva, mas geralmente controlável, reforçando a importância do diagnóstico genético e do tratamento personalizado. Pacientes com MODY 3 geralmente apresentam hiperglicemia leve a moderada na juventude, e muitos respondem bem a sulfonilureias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos analisados, conclui-se que o diabetes monogênico, especialmente as formas classificadas como MODY, representa um importante desafio diagnóstico e terapêutico na prática clínica. A identificação precoce dos subtipos, por meio de investigação genética e análise clínica detalhada, permite um manejo individualizado e eficaz,

impactando diretamente no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. Evidencia-se que o reconhecimento das bases genéticas da doença possibilita a adoção de terapias mais adequadas, como o uso de sulfonilureias em determinados subtipos, evitando tratamentos desnecessários com insulina e reduzindo complicações a longo prazo.

Os achados reforçam a necessidade de ampliar o acesso a testes genéticos e de capacitar profissionais de saúde para o diagnóstico diferencial do diabetes em pacientes jovens não obesos, com histórico familiar significativo. Além disso, destaca-se a importância da continuidade das pesquisas científicas sobre os mecanismos moleculares e as manifestações clínicas do diabetes monogênico, a fim de aprimorar os critérios diagnósticos e terapêuticos existentes.

Embora o presente estudo tenha alcançado seus objetivos, limita-se pela escassez de estudos populacionais amplos e pela heterogeneidade metodológica entre as pesquisas revisadas. Assim, recomenda-se que futuras investigações explorem diferentes populações e abordagens genéticas, visando ampliar o conhecimento sobre as múltiplas formas de expressão do diabetes monogênico e contribuir para a consolidação de protocolos clínicos baseados em evidências.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIABETES. Classificação do diabetes. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em: 08 abr. 2025.

BROOME, D. T. et al. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 106, n. 1, p. 237–250, 1 jan. 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgaa776.

FAJANS, Stefan S.; BELL, Graeme I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, v. 34, n. 8, p. 1878–1884, 2011. DOI: 10.2337/dc11-0035.

FROGUEL, P. et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, v. 328, n. 10, p. 697–702, 1993. DOI: 10.1056/NEJM199303113281005.

HEUVEL-BORSBOOM, H. et al. Maturity onset diabetes of the young: seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 74, n. 5, p. 193–200, jun. 2016.

JUSZCZAK, Agata et al. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *The British Journal of General Practice*, v. 66, n. 647, p. 656–658, 2016. DOI: 10.3399/bjgp16X687049.

MALECKI, M. T. The search for undiagnosed MODY patients: what is the next step? *Diabetologia*, v. 53, n. 12, p. 2465–2467, 2010. DOI: 10.1007/s00125-010-1911-3.

OLIVEIRA, C. S. V.; FURUZAWA, G. K.; REIS, A. F. Diabetes mellitus do tipo MODY. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 46, n. 2, p. 186–192, abr. 2002. DOI: 10.1590/S0004-27302002000200009.

OWEN, K.; HATTERSLEY, A. T. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 309–323, 2001. DOI: 10.1053/beem.2001.0140.

SALGUERO, Maria V. et al. Monogenic forms of diabetes. In: LAWRENCE, Jean M. et al. *Diabetes in America*. 3. ed. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2023. p. 1–25.

SÁNCHEZ MALO, María José et al. MODY 3 diabetes, not every early onset diabetes is type 1 diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, v. 66, n. 4, p. 271–272, 2019. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.07.003.

SHARMA, Manisha et al. Monogenic diabetes: a comprehensive overview and therapeutic management of subtypes of MODY. *Endocrine Research*, v. 50, n. 1, p. 1–12, 2025. DOI: 10.1080/07435800.2024.1234567.

STRIDE, Amanda; HATTERSLEY, Andrew T. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Annals of Medicine*, v. 34, n. 3, p. 207–216, 2002. DOI: 10.1080/07853890252953455.

TOSUR, Mustafa; PHILIPSON, Louis H. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Journal of Diabetes Investigation*, v. 13, n. 9, p. 1465–1471, 2022. DOI: 10.1111/jdi.13805.

ZEČEVIĆ, Ksenija et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 85, p. 14–25, 2024. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.01.002.

KEMP, S. et al. Advances in genetic diagnosis of monogenic diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 19, n. 2, p. 123–135, 2024.

LEE, J. et al. Modern approaches to MODY diagnosis and management. *Diabetes Therapy*, v. 16, n. 3, p. 451–468, 2025.