

Capítulo 4

DIABETES TIPO MODY: ASPECTOS GERAIS E ABORDAGENS CLÍNICAS

BEATRIZ RODRIGUES ALVES DE SÁ¹
GIOVANNA YUMI ASANOME GALLI¹
ISABELLA RIBEIRO LEITE¹
LAURA VAZARIN ENDO¹
LUANA CÁSSIA SOARES DE HOLANDA¹
MONYSE FORTALEZA FALCÃO¹
NATHÁLIA APARECIDA CAVALCANTE SILVA¹

1. Discente - Medicina na Universidade Anhembi Morumbi

Palavras-chave: Diabetes MODY; GCK; HNF4A; HNF1A; PDX1

INTRODUÇÃO

O “*Maturity Onset Diabetes of the Young*” (MODY) é um conjunto de transtornos glicêmicos de caráter autossômico dominante que acomete jovens abaixo dos 25 anos de idade (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020). Prevalente em aproximadamente 5% da população, é um distúrbio raro fortemente ligado ao histórico familiar, uma vez que os genes mutados apresentam alta penetrância (BROOME, *et al.*, 2021).

A doença é decorrente de mutações genéticas nos fatores de transcrição de proteínas envolvidas na regulação da glicemia, de modo a provocar a desregulação no funcionamento das células beta pancreáticas e na captação da glicose (AFONSO, *et al.*, 2014).

Atualmente, foram identificadas 14 variantes no diabetes MODY. Contudo, as alterações mais comuns englobam os genes GCK, HNF1A e HNF4A.

O gene GCK, codificante da enzima glicocinase, é responsável por facilitar a inativação da molécula de glicose, de modo a causar, quando necessário, a redução da disponibilidade de açúcar na corrente sanguínea. Portanto, a modificação de sua estrutura e a consequente inativação de sua função causa hiperglicemia em jejum. Já os genes HNF1A e HNF4A estão envolvidos na manutenção da função hepática, assim, alterações em sua estrutura podem propiciar o surgimento de diabetes (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020).

A variação das mutações e das proteínas mutadas gera manifestações distintas da doença. Desse modo, no diabetes MODY, o paciente pode apresentar a doença de modo sintomático ou assintomático, com ausência de indicadores de resistência à insulina e hiperglicemia

não associada à obesidade (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

O diagnóstico de diabetes MODY segue uma série de etapas. Primeiro, é necessário colher a história clínica e conhecer o histórico familiar. Depois, devem ser realizados testes como: dosagem de glicemia sérica em jejum, dosagem de Peptídeo C e testes imuno biológicos com anticorpos, a fim de investigar a resistência às células das ilhotas pancreáticas. A próxima etapa consiste na realização dos testes genéticos. Pode-se realizar a análise de um único gene ou podem ser feitos testes genômicos abrangentes, em que são analisados os cromossomos e as regiões codificadoras do genoma (BROOME, *et al.*, 2021).

Epidemiologia da diabetes MODY

O diabetes MODY pode ser considerado raro. Em países desenvolvidos, menos de 5% da população apresenta a doença (AFONSO, *et al.*, 2014).

Atualmente, acredita-se que a prevalência do diabetes MODY sobre os outros tipos de diabetes seja em torno de 1 a 3% da população em geral (CHEN, HU, ZHAO, 2024). Entretanto, ela ainda é considerada uma doença subdiagnosticada, dada a presença de algumas dificuldades.

Os principais desafios no diagnóstico decorrem da necessidade de realização de testes genéticos de alto custo para a correta identificação da doença. Nesse sentido, as estatísticas não podem ser consideradas isoladamente, tendo em vista que é muito provável que países em desenvolvimento também tenham um número expressivo de portadores do diabetes MODY, mas que são mascarados graças à falta de acesso às testagens. Como exemplo, é possível relacionar o Brasil, que ainda não incorporou os testes necessários para detecção da MODY no sistema único de saúde, sob o pretexto de não comportar

a demanda (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020).

Além disso, outro fator que dificulta a identificação do MODY é o fato de haver sobreposição de sintomas com o Diabetes Mellitus e a carência de divulgação em relação às variantes da doença (AFONSO, *et al.*, 2014).

Diabetes MODY x Diabetes Mellitus - Tipo 1

Por manifestar-se em pessoas mais jovens, o Diabetes MODY é frequentemente confundido com o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

Entretanto, há diferenças notáveis entre as duas patologias. Como já descrito anteriormente, o MODY é definido como um diabetes de herança familiar com idade de diagnóstico precoce (infância, adolescência ou adultos jovens) e modo de transmissão autossômico-dominante (revelado pela presença de três gerações de mesma linhagem afetadas) associado a defeitos no âmbito da secreção de insulina (RODACKI *et al.*, 2023). Contudo, existem alguns subtipos em que a produção desse hormônio não é alterada. Desse modo, exclusivamente para esses casos, a aplicação da insulina humana não proporciona efeito terapêutico algum (RODACKI, *et al.*, 2023).

Em contrapartida, no Diabetes Mellitus tipo 1, geralmente há a presença de anticorpos que levam a destruição completa das células das ilhotas pancreáticas e conseqüentemente, a deficiência total da produção de insulina. Nesse sentido, a farmacoterapia sempre envolverá o uso do hormônio da insulina humana (NPH) como forma de manter o controle adequado da glicose (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

Para a averiguação clínica desta condição, pode ser realizado o teste de anticorpos de células de ilhotas (ICA) ou outros autoanticorpos de ilhotas no soro. Nele, é possível identificar

anticorpos específicos como a descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65); Insulina; Tirosina fosfatases; Proteína 2 associada ao insulino (IA-2) ou IA-2 beta; e o transportador de zinco 8 (ZnT8). Quando dois ou mais autoanticorpos são averiguados, o resultado indica diabetes autoimune ou “tipo 1A” (RODACKI, *et al.*, 2023).

No entanto, pode acontecer de alguns pacientes com deficiência absoluta de insulina não apresentarem evidências de autoimunidade, de modo a não apontarem uma causa bem definida para a destruição das células beta pancreáticas.

Nesses casos específicos, o sistema de classificação da *American Diabetes Association* (ADA) aplica o termo diabetes “idiopática” ou “tipo 1B”; essa determinação abrange tanto pacientes que podem ter a autoimunidade de ilhotas não detectadas pelos autoanticorpos, como uma série de processos fisiopatológicos não autoimunes que levam à perda quase completa da função celular (RODACKI, *et al.*, 2023).

Em relação ao desfecho clínico, os pacientes portadores de diabetes MODY costumam apresentar uma hiperglicemia em jejum que se mantém estável e, normalmente, sem complicações graves. Já na DM1, os níveis glicêmicos aumentam gradativamente na ausência de insulina e podem causar a cetoacidose diabética, uma condição caracterizada pela produção de ácidos sanguíneos ou “cetonas” em excesso (AFONSO, *et al.*, 2014).

Quanto aos aspectos genéticos é importante ressaltar que a maioria dos casos de DM1 são aleatórios e não apresentam forte histórico familiar (BROOME, *et al.*, 2021).

Diabetes MODY x Diabetes Mellitus - Tipo 2

A semelhança mais destacada entre o Diabetes Tipo MODY e o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é o fato de que ambas as doenças estão

atreladas à história familiar. Entretanto, enquanto os casos de MODY são detectados precocemente, no Diabetes Mellitus tipo 2, o diagnóstico é mais comum em pessoas mais velhas, com certo grau de obesidade (AFONSO, *et al.*, 2014).

Embora os critérios diagnósticos da DM2 dependam apenas das medidas de glicemia, sem a necessidade do conhecimento explícito sobre a fisiopatologia subjacente, ela é caracterizada como uma doença heterogênea que apresenta contribuições variadas para a secreção e ação defeituosa da insulina (ROBERTSON, UDLER, 2024).

A resistência à insulina pode desempenhar um papel importante na gênese de outras anormalidades no diabetes tipo 2, como: inflamação, anormalidades lipoproteicas, hipertensão e outras irregularidades metabólicas (ROBERTSON, UDLER, 2024).

Em portadores de DM2, os pacientes muito descompensados também são propensos a adquirir cetose diabética, especialmente quando se trata de populações multiétnicas.

Assim como na DM1, a MODY também difere de DM2 em relação à ausência de resistência à insulina e à estabilidade da glicose em jejum. Mas, também pode-se destacar que na DM2 as células betas pancreáticas apresentam insuficiência progressiva enquanto na diabetes MODY as células apresentam insuficiência aguda. Pode-se destacar também que a MODY não está relacionada à obesidade, enquanto na DM2 apenas o sobrepeso já é um fator de risco considerável (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

Assim como na DM1, a MODY também difere de DM2 em relação à ausência de resistência à insulina e à estabilidade da glicose em jejum. Mas, também pode-se destacar que na DM2 as células betas pancreáticas apresentam insuficiência progressiva enquanto na diabetes

MODY as células apresentam insuficiência aguda. Pode-se destacar também que a MODY não está relacionada à obesidade, enquanto na DM2 apenas o sobrepeso já é um fator de risco considerável (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

Outra divergência é que no diabetes MODY, dificilmente aparecem sintomas físicos, como a ocorrência de Acantose Nigricans, manchas comuns em pacientes com DM2 (BROOME, *et al.*, 2021).

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa de literatura, realizada em seis etapas: 1) elaboração da temática de pesquisa; 2) busca e amostragem, com estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão para a busca e locais de pesquisa; 3) coleta/extração de dados; 4) análise e síntese dos estudos incluídos com interpretação dos resultados - de caráter estritamente descritivo, com o intuito de reunir o conhecimento geral sobre o tema explorado na revisão; 5) discussão dos resultados - delimitação de prioridades; e 6) apresentação da revisão.

Este estudo foi realizado em março de 2024 por meio de pesquisa de artigos científicos relacionados aos aspectos gerais e abordagem da Diabetes tipo Mody. A pesquisa foi realizada nas bases de dados, PubMed, Lilacs, *UpToDate* e Scielo. Foram selecionados artigos a partir de seus títulos e resumos sendo que destes, 16 foram preferencialmente escolhidos após leitura na íntegra.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês; artigos publicados nos últimos 15 anos que referiam a temática escolhida sendo gratuitos. O operador booleano “AND” foi empregado nas combinações entre as palavras-chave. Foram excluídas revisões e metanálises. As Palavras-chaves utilizadas foram: Diabetes MODY; GCK; Mutação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MODY Tipo 1

A diabetes MODY tipo 1, assim como outros tipos da MODY, é transmitida de forma autossômica dominante. Nela ocorre a mutação do Fator Hepatocístico Nuclear 4a (HNF4a), um fator de transcrição que é ativado em diversas localidades: nas células b-pancreáticas que regulam a expressão de genes produtores de insulina, com o gene 20q; na embriogênese pancreática e no mecanismo de transporte da glicose, como GLUT2 e SGLT2 (CERSOSIMO, HERRERA, TRIPLITT, 2014).

Por conta disso, a hiperglicemia (maior que 125mg/dL), nesse tipo de diabetes é progressiva. Seu diagnóstico é feito normalmente na fase pós puberal, em que o hiperinsulinismo remite após a infância devido diminuição gradual da produção de glicose e os sintomas comumente vistos na diabetes se intensificam, sendo alguns deles: hiperglicemia, sede excessiva, fome constante, fadiga e micção frequente (URAKAMI, 2019). Os indivíduos com mutações nos fatores de transcrição, como nos MODYs 1, 3, 5 e 6 apresentam fenótipos semelhantes devido a mesma mutação no fator HNF-1a (URAKAMI, 2019).

Normalmente, pacientes com esse tipo de MODY, conseguem controlar a glicemia apenas com uma dieta balanceada, porém, com a deterioração do fator β , se faz necessário o tratamento farmacológico, sendo a primeira escolha, as sulfonilureias, que podem manter o controle glicêmico ideal (URAKAMI, 2019).

MODY Tipo 2

A Diabetes MODY tipo 2 acontece quando há mutação do gene GCK, codificador da enzima Glicoquinase. Quando o GCK funciona normalmente, ele age como catalisador na fosforilação da glicose, fazendo com que diante à

hiperglicemia, as células B pancreáticas produzam insulina de forma adequada (OSTOFT, 2015; AFONSO *et al.*, 2014). Após a entrada nas células B, a Glicose é rapidamente fosforilada em glicose-6-fosfato pela glicoquinase e oxidada pela mitocôndria, formando adenosina trifosfato (ATP). Posteriormente, acontece o fechamento dos canais de potássio sensíveis à ATP (KATP), a despolarização da membrana celular, o influxo de Cálcio e a exocitose dos grânulos de insulina (PARK, GAUTIER, CHON, 2021).

Em um cenário no qual o GCK é mutado, a sensibilidade à glicose é comprometida, o que resulta na depreciação da secreção de insulina e, conseqüentemente, um quadro de hiperglicemia leve, que geralmente está presente e é estável desde o nascimento (OSTOFT, 2015; AFONSO *et al.*, 2014).

Clinicamente, essa condição apresenta uma ligeira hiperglicemia de jejum (99-144 mg/dL) e hemoglobina glicada levemente alta (HbA1c que varia entre 5.6% e 7.6%). Por esse motivo, os sintomas relacionados à hiperglicemia e complicações a longo prazo não são características comuns desse subtipo. Portanto, com exceção das gestantes, a necessidade de tratamentos com hipoglicemiantes é descartada. (AFONSO *et al.* 2014; OSTOFT, 2015) No caso das grávidas, o tratamento é baseado no genótipo tanto da mãe quanto do feto e pelo crescimento fetal. Se o feto não apresentar a mutação, não haverá tratamento, porém caso ele apresente, a mãe precisará de tratamento com insulina em dose total diária variando de 0.3 Unidades/kg até 0.8 Unidades/kg, a depender do peso e do atual trimestre da gestação (BROOME, *et al.*, 2021).

MODY Tipo 3

É a forma mais ocorrente da diabetes MODY, acontece quando há mutação no gene

que codifica o fator de transcrição hepatonuclear 1 alfa (HNF1A), cuja função está relacionada ao metabolismo da glicose dentro da célula B pancreática. Com a função do gene falha, a atividade do piruvato quinase é reduzida, prejudicando a metabolização de substâncias pela mitocôndria e, conseqüentemente, acarretando a intolerância à glicose (OSTOFT, 2015; VALKOVICOVA *et al.*, 2019).

Os quadros costumam ter início abrupto e progressão rápida em relação à destruição das células B pancreáticas, apresentando sintomas clássicos de hiperglicemia como poliúria, glicosúria e polidipsia. Há altos riscos de desenvolvimento de complicações macro e microvasculares, como neuropatia e nefropatia (OSTOFT, 2015).

Testes genéticos são importantes para identificar qual exatamente é a mutação em questão (BROOME *et al.*, 2021).

Alguns biomarcadores são úteis na hora de selecionar o paciente para o teste genético, como por exemplo: a Apolipoproteína M pode diferenciar a MODY-HNF1A da diabetes tipo 1 e o HDL pode diferenciar da diabetes tipo 2 já que, portadores de MODY-HNF1A possuem níveis de HDL mais altos (OSTOFT, 2015 & VALKOVICOVA *et al.*, 2019).

O tratamento de primeira linha é feito com sulfoniluréias (SU) em baixa dose, que atua nos canais KATP e faz com que a secreção de insulina pelas células B pancreáticas aumente, revertendo o quadro de hiperglicemia (OSTOFT, 2015 & BROOME *et al.*, 2021).

MODY Tipo 4

Na diabetes MODY tipo 4, ocorre a mutação no Fator Promotor da Insulina (PDX1) (MOTA, PARENTE & FREIXO, 2017).

Esse subtipo de MODY é considerado raro entre os tipos de diabetes. Recentemente na Coreia, uma nova mutação no fator PDX1

(p.Gly246ArgfsTer21) foi encontrada, onde uma menina de 10 anos sem parâmetros de obesidade foi diagnosticada, tendo o seu nível sérico de glicose bem controlado apenas com metformina. Porém, após 2 anos, os níveis de hemoglobina glicada aumentaram para 9%, sem sinais de obesidade ou problemas em parâmetros importantes como estilo de vida e Peptídeo C em jejum (PARK, *et al.*, 2023).

Após uma triagem genética, essa mutação foi considerada como patogênica heterozigótica, tendo um alelo recessivo e um dominante. Para essa constatação, foi feita a análise do heredograma completo da paciente, o qual evidenciou que os familiares da menina não apresentavam mutação no gene, mesmo sendo portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (PARK *et al.*, 2023).

A Diabetes MODY tipo 4 normalmente é associada a diabetes mellitus tipo 2, por conta do Fator Promotor da Insulina. Normalmente o controle desse subtipo se dá através de dieta, de tratamento farmacológico com metformina e insulino terapia (URAKAMI, 2019).

Desfechos Clínicos

A diabetes MODY é caracterizada por ser uma herança autossômica dominante. Dessa forma, a realização de teste genético é necessária para que seja identificado esse tipo de diabetes e o gene associado ao subtipo dela, para que não ocorra um tratamento inadequado (URAKAMI, 2019). Salienta-se que seus subtipos mais comuns são: (i) HNF4A (MODY Tipo 1); (ii) glucoquinase (GCK-MODY Tipo 2); (iii) fator nuclear de hepatócitos 1 (HNF1A-MODY Tipo 3) (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

No início do acometido por MODY tipo 1 e por MODY tipo 3, a terapêutica pode ser o controle da glicemia através de dieta, com diminuição de carboidratos. Assim, com o passar do

tempo, a maioria dos pacientes se tornarão autoimunes às células β pancreáticas e precisarão de tratamento farmacológico, como o uso do inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), Sulfonilureias, ou uso de metformina mais a intervenção intensiva do estilo de vida para MODY 1 (BILLINGS *et al.*, 2017 & URAKAMI, 2019).

Vale ressaltar que os indivíduos com MODY 3 têm tolerância normal à glicose na primeira infância e é típico apresentarem diabetes sintomática na adolescência ou no início da idade adulta (ARSLANIAN *et al.*, 2020). Como forma de tratamento há o uso do agonista do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) (URAKAMI, 2019).

Em relação à diabetes MODY 2, o indivíduo precisa de uma intervenção dietética e atividade física regular, para que não tenha complicações diabéticas e não necessite de fármacos no futuro, ou seja, os pacientes normalmente não precisam de farmacoterapia e não apresentam distúrbios glicêmicos (ARSLANIAN *et al.*, 2020 & URAKAMI, 2019). Quanto ao desfecho clínico no Diabetes Mody Tipo 2, vale destacar que o ensaio clínico, de Kleinberger *et al.* (2018), pesquisou sobre opções de tratamento para diabetes tipo 2 em adolescentes e jovens (*TODAY*), no qual se verificou primeiro a existência de participantes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. Após isso, foram descobertas mutações genéticas do tipo MODY, oportunidade em que eles foram randomizados em jovens obesos que apresentam HNF-MODY, GCK-MODY e nos que não apresentam MODY (KLEINBERGER *et al.*, 2018). Nesse segmento, observou-se que a sensibilidade à insulina em jovens obesos sem presença de MODY era, aproximadamente, 38% menor em comparação com os pacientes que apresentam HNF-MODY e 47% inferior aos portadores do GCK-MODY. Ademais, a função

das células β foram mais afetadas e os distúrbios glicêmicos mais elevados nos jovens obesos com HNF-MODY (nos primeiros 24 meses da pesquisa). No entanto, de 06 a 24 meses a sensibilidade à insulina pareceu melhorar (KLEINBERGER *et al.*, 2018). Vê-se que poucos estudos foram encontrados quanto ao desfecho de outros subtipos de MODY.

Assim, a resistência à insulina está associada à obesidade e ao comprometimento das células β , sendo necessário suspeitar de diabetes tipo MODY quando há hiperglicemia leve a moderada, sem inclinação à cetose (ARSLANIAN *et al.*, 2020 & URAKAMI, 2019).

Dificuldades Enfrentadas

A identificação clínica dos pacientes com MODY permanece um desafio, especialmente quando não existe um histórico familiar (AFONSO, *et al.* 2014).

As manifestações clínicas do diabetes tipo 2 de início na juventude se assemelham substancialmente às da MODY, porém os pacientes com a primeira condição são geralmente obesos, enquanto a segunda condição não está associada ao sobrepeso. Além disso, tanto o MODY quanto o diabetes tipo 2 estão associados a uma forte história familiar de diabetes (URAKAMI, 2019).

Sua prevalência é provavelmente subestimada, uma vez que grandes estudos de rastreamento populacional não foram realizados (AFONSO, *et al.*, 2014).

Existem 14 diferentes etiologias genéticas, que estão associadas a diferentes características clínicas: fator nuclear do hepatócito (HNF) 4 α (HNF4 α), glucoquinase (GCK), HNF1 α (HNF1 α), *homeobox* pancreático e duodenal 1 (PDX1), HNF1 β (HNF1 β) e diferenciação neurogênica 1 (NEUROD1), fator semelhante ao Kruppel 11 (KLF11); lipase éster carboxila;

gene 4 contendo caixa pareada (PAX4); insulina (INS); Quinase de linfócitos B; ligante de adenosina trifosfato (ATP), membro 8 da subfamília C (CFTR/MRP) (ABCC8); canal de potássio, subfamília J retificante interiormente, membro 11 (KCNJ11); e proteína adaptadora, interação fosfotirosina, domínio PH e zíper de leucina contendo 1 (APPL1) (URAKAMI, 2019).

A determinação do subtipo MODY é importante, pois os subtipos diferem em termos de idade de início, curso clínico e progressão, tipo de hiperglicemia e resposta ao tratamento (URAKAMI, 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que as formas de apresentação entre cada tipo e subtipo do diabetes se difere quanto a fisiopatologia, idade, gene, fatores de risco associados e planos terapêuticos.

Modificações no estilo de vida e o diagnóstico correto da doença são de grande importância para o manejo correto do paciente e prevenção de possíveis complicações.

Se os custos fossem menos elevados, o teste genético e diagnóstico clínico seriam relativamente fáceis de serem realizados.

Uma testagem em massa seria o ideal, pois serviria na identificação de qual patologia o paciente é portador, de modo a promover um tratamento adequado e garantir um melhor prognóstico desses indivíduos.

Além disto, a suspeita ou confirmação de um paciente acometido, permite o diagnóstico de outros familiares que desconheciam sua condição, propiciando o emprego de um tratamento ou profilaxia precoce, que certamente os protegeria do advento de complicações crônicas secundárias ao mau controle metabólico. A diferenciação fenotípica entre DM1 e DM2 pode ser desafiadora em alguns casos, tanto em adultos como em crianças. A dosagem de autoanticorpos e do peptídeo C são úteis na investigação complementar de casos de DM em que haja dúvidas quanto à classificação.

Mesmo sendo rara, a pesquisa de mutações para o diabetes tipo MODY é relevante e deve ser feita por via de painel de genes.

Os tipos mais comuns de MODY são MODY-GCK, MODY-HNF1A, MODY-HNF4A e MODY-HNF1B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, P. *et al.* Maturity onset diabetes of young type 2 due to a novel de novo GKC mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 58(7), p. 772-5, 2014. Doi: 10.1590/0004-2730000003147.

ARSLANIAN, S. *et al.* Beta cell function and insulin sensitivity in obese youth with maturity onset diabetes of youth mutations vs type 2 diabetes in TODAY: Longitudinal observations and glyceemic failure. *Pediatrics Diabetes*, v. 21(4), p. 575-585, 2020. Doi: 10.1111/pedi.12998.

BILLINGS, L. K., *et al.* Variation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Influence Response to Interventions for Diabetes Prevention. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 102(8), p. 2678-2689, 2017. Doi: 10.1210/jc.2016-3429.

BROOME, D.T. *et al.* Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 106(1), p. 237-50, 2021. Doi: 10.1210/clinem/dgaa710.

CERSOSIMO, E., HERRERA, C. S., TRIPLITT, C. Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *J Bras Nefrol*, v. 36 (1), 2014. Doi: 10.5935/0101-2800.20140014.

CHEN, Y., HU, X., ZHAO, M. Clinical and genetic characteristics of maturity-onset diabetes of the young type 13: A systematic review of the literature. *Journal of Diabetes*, v. 16(3): e13520, 2024. Doi: 10.1111/1753-0407.13520.

DELVECCHIO, M., PASTORE, C., GIORDANO, P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*, v. 11(8), p. 1667- 85, 2020. Doi: 10.1007/s13300-020-00864-4.

KLEINBERGER, J. F., *et al.* Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*, v. 20(6), p. 583-90, 2018. Doi: 10.1038/gim.2017.150.

MOTA, A. F.; PARENTE, S.; FREIXO, J. O. MODY, THE STORY OF TWO SIBLING. THE RARE ALSO HAPPENS! *Birth and Growth Medical Journal*, v. 26(3), p. 188-90, 2017. Doi: 10.257553/BirthGrowthMJ.

OSTOFT, S. H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young--pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Danish Medical Journal*, v. 62(9): B4860, 2015. PMID: 26324089.

PARK, G. M., *et al.* A case of maturity-onset diabetes of the young type 4 in Korea. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, v. 28(2), p. 149-54, 2023. Doi: 10.6065/apem.2142188.094.

PARK, S. Y., GAUTIER, J. F., CHON, S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*, v. 45(5), p. 641-54, 2021. Doi: 10.4093/dmj.2021.0220.

ROBERTSON, R. P, UDLER, M. S. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=type%20and%20Diabetes%20mellitus&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6#H1.

RODACKI, M., *et al.* Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023.

URAKAMI, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*, v. 12, p. 1047-56, 2019. Doi: 10.2147/DMSO.S179793.

VALKOVICOVA, T., *et al.* Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul*, v. 53(2), p. 110-34, 2019. Doi: 10.2478/enr-2019-0013.