

DIABETES MODY 2: COMO UM GENE ESPECÍFICO ORIGINA A DOENÇA, COMO DIAGNOSTICÁ-LA E POSSÍVEIS TRATAMENTOSJacqueline Landim Silva¹, Mariana Davanso²**Resumo**

Este trabalho é um artigo de revisão de literatura especializada e foi realizado por meio de consulta a artigos científicos selecionados no banco de dados do Science Direct, Scielo, Capes e *Pubmed* no período de agosto a dezembro de 2018. Este estudo tem como objetivo discutir a dificuldade do diagnóstico da *Maturity-onset diabetes of the Young (MODY)*, bem como a prescrição dos testes genéticos e o tratamento adequado. A síndrome do diabetes possui diversos subtipos além dos já mundialmente conhecidos diabetes tipos 1 e 2. É o caso do *Maturity-onset diabetes of the Young*, um tipo de diabetes raro, não insulino dependente, que acomete somente cerca de 1% a 2% da população. Ele possui característica monogênica e autossômica e tem como base fisiopatológica o defeito no gene da enzima glicoquinase que, por sua vez, provoca uma disfunção da célula β . Ao contrário do diabetes tipo 1, esta síndrome não apresenta nem autoimunidade contra ilhotas pancreáticas nem cetoacidose. E, diferentemente do diabetes tipo 2, essa variedade da doença não costuma acarretar sobrepeso nos pacientes, que normalmente desenvolvem os sintomas antes dos 25 anos de idade. Os exames de mapeamento genético e PCR – testes padrão ouro – são os mais recomendados para o diagnóstico da *Maturity-onset diabetes of the Young*, pois procuram identificar a mutação no gene da enzima glicoquinase. Todavia, tais exames são pouco solicitados devido a três fatores principais: alto custo; ceticismo dos médicos solicitantes em relação à necessidade da prescrição destes e, por último, a ausência de um protocolo específico para a identificação dos pacientes com perfil compatível. Pelo fato dos subtipos do diabetes e seus respectivos tratamentos serem tão distintos entre si é que se faz necessário ter um diagnóstico preciso, para que tanto o tratamento como o prognóstico também sejam assertivos.

Palavras-chave: Células β , Doenças genéticas. GCK. Testes genéticos para diagnóstico *MODY 2*. Mutação *MODY* e sinalização da tirosina quinase.

Abstract

This article is a literature review which was carried out by consulting selected scientific articles from the database of Science Direct, Scielo, Capes and Pubmed from August to December 2018. This study aims to discuss the difficulty in diagnosing the Maturity-onset diabetes of the Young (*MODY*), as well as the request of genetic tests and appropriate treatment. The syndrome has several variants in addition to the commonly known types 1 and 2 diabetes. This is the case of the Maturity-onset diabetes of the Young, a rare, non-insulin dependent diabetes that affects only about 1% to 2% of the population. It has monogenic and autosomal traits and its pathophysiological basis is the defect in the gene of the glucokinase enzyme, which, in turn, causes β cell dysfunction. Unlike Type 1 diabetes, this variant has neither autoimmunity against pancreatic islets nor ketoacidosis, and different from Type 2 diabetes, it does not usually cause overweight problems and patients are most likely to develop symptoms before the age of 25. The top recommended tests to diagnose the Maturity-onset diabetes of the Young are the genetic roadmap and the PCR tests, which are gold standard tests, as they seek to identify the mutation in the gene of the glucokinase enzyme. However, such tests are rarely ordered due to three factors: their high cost; physicians' skepticism regarding the necessity of requesting

1 Acadêmica do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Jacqueline Landim Silva, jacquelinelandim84@gmail.com

2 Biomédica, Professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Mariana Davanso, mariana.davanso@utp.br

them, and lastly, the absence of a specific protocol for the identification of patients with compatible profiles. Given that the subtypes of diabetes and their respective treatments differ substantially from each other, it is essential to achieve an accurate diagnosis, so that both the treatment and the prognosis may also be assertive.

Keywords: β cells. Genetic diseases. GCK. Genetic tests to diagnose MODY 2. MODY mutation and Thyroxine kinase signaling.

Introdução

O diabetes é uma disfunção que aflige milhares de pessoas em todo o mundo e pode ser classificado como: diabetes tipo 1 que se caracteriza pela ausência total das células beta e cujos pacientes são insulino-dependentes; eles apresentam quadros de hiperglicemia, poliúria, polidipsia e cetoacidose; o diabetes tipo 2 distingue-se pelo defeito de resistência à insulina, o que impede a liberação da insulina na corrente sanguínea. Apesar desse grupo de pacientes apresentar sobrepeso, a mudança no estilo de vida e o tratamento através de fármacos orais podem reduzir a glicose no sangue. (FIRDOUS *et al.*, 2018). Já o diabetes gestacional é diagnosticado apenas durante a gravidez e, normalmente, os sintomas desaparecem após o nascimento do bebê (MURPHY, 2015).

Há ainda outra variedade da doença que acomete cerca de 1 a 2% da população e tem como característica ser monogênica e autossômica (MURPHY, 2015). Ela denomina-se *MODY* (*Maturity-onset Diabetes of the Young*) e é ocasionada por um defeito genético que provoca mutações no gene que codifica a enzima GCK (glicoquinase). As mutações que ocorrem no gene responsável pela codificação da enzima GCK acarretam um distúrbio no rearranjo da sua estrutura que, conseqüentemente provoca limitação da atividade enzimática, instabilidade da hexoquinase e aumento do nível de glicose em jejum (GARCIA *et al.*, 2018).

Em estado fisiológico normal, a enzima GCK é produzida no fígado, no pâncreas, no intestino e no cérebro. Também chamada de hexoquinase D, essa enzima tem a função de servir como sinalizador de glicose em células β pancreáticas (FABIANO *et al.*, 2018).

A sua estrutura possibilita a catalisação da glicose em glicose-6-fosfato através da hexoquinase e do cofator magnésio na etapa inicial da via glicolítica (MULLER *et al.*, 2017). No pâncreas, o receptor β se autofosforila por meio do metabolismo da tirosina quinase intrínseca, que permite a fosforilação da enzima hexoquinase que, por conseguinte, libera o sinal insulínico e controla a homeostase do sistema (LEITE *et al.*, 2018 e FIRDOUS *et al.*, 2018).

São conhecidos catorze genes que ocasionam o diabetes *MODY*, dentre eles o GCK – mencionado acima – e o HNF₁A, que é responsável pelo fator nuclear dos hepatócitos 1 α . O *MODY* 3 (HNF₁A) ocorre devido a uma alteração na expressão gênica que tem como função regular o gene responsável pela codificação do transportador de glicose GLUT 2 e nas células β . Esses dois genes são responsáveis por 80% da incidência da patologia *MODY*; já os demais 20% são decorrentes a alterações dos genes HNF₄A (fator nuclear de hepatócitos 4 α) ou HNF₁B (fator nuclear de hepatócitos 1 β) (MURPHY, 2015).

O *MODY 2* e a diabetes *mellitus* neonatal (DMN) são síndromes monogênicas, sendo a primeira heterozigota e a segunda homozigota. Nessa última, o paciente apresentará diabetes neonatal permanente e grave. Já a síndrome com comportamento heterozigoto provoca somente três alterações: hiperglicemia leve, alteração pós-prandial desde o nascimento e resultado da HbA_{1c} ligeiramente alterado. Tais alterações leves resultam em algumas pessoas serem tratadas como somente pré-diabéticas ou, em outros casos, elas são classificadas como não portadoras da doença (FAJANS *et al.*, 2011 e FIRDOUS *et al.*, 2018).

O surgimento da síndrome ocorre em jovens com idade inferior a 25 anos, e apesar da progressão da doença, a utilização da insulino terapia, em alguns casos, se dá após cinco anos do diagnóstico. A suspeita do diagnóstico ser considerado *MODY* é aceita quando o histórico familiar apresenta duas ou três gerações anteriores igualmente diagnosticadas com distúrbios glicêmicos (FABIANO *et al.*, 2018).

As mulheres que possuem essa alteração geralmente apresentam somente sintomas durante a gestação. Sendo assim, é dado o diagnóstico incorreto do diabetes gestacional e, havendo a permanência dos sintomas após o parto, o diagnóstico passa a ser de diabetes tipo 2 (MURPHY, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo, portanto, caracterizar o diabetes *MODY GCK* (*Maturity-onset Diabetes of the Young*), apresentar os testes genéticos disponíveis para haver um diagnóstico assertivo e a dificuldade para que ele seja alcançado.

2. Metodologia

Esse trabalho é uma revisão de literatura sobre o tipo de diabetes genético *MODY 2* (*Maturity-onset Diabetes of the Young*). Foram consultadas as bases de dados Science Direct, Scielo, Capes e Pubmed. As palavras-chave “células β ”, “doenças genéticas”, “GCK”, “testes genéticos para diagnosticar *MODY 2*”, “mutação *MODY*” e “Sinalização da tirosina quinase” foram utilizadas para selecionar os artigos e textos. O período da pesquisa bibliográfica ocorreu entre agosto e dezembro de 2018 e foram revistos trabalhos publicados dentro dos últimos cinco anos.

3. Discussão

3.1 Definindo o *MODY 2*

O diabetes de início da maturidade dos jovens (*MODY*) é um subtipo genético de diabetes que provoca a disfunção das células pancreáticas ao inibir a enzima GCK, cuja função é sinalizar e estimular as células β . Estas, por não terem sido estimuladas corretamente, não liberam a insulina na corrente sanguínea de forma adequada (WEINREICH, 2015). Os portadores do *MODY 2* são, majoritariamente, provenientes da Espanha, França e Itália. Com relação à faixa etária, as crianças estão então

entre os grupos mais atingidos da população (KHELIFA *et al.*, 2018). Este subtipo pode ser chamado também de *MODY GCK* e ele se difere dos outros subtipos monogênicos pelos seguintes sintomas: hiperglicemia levemente alterada - o que descarta a utilização de fármacos orais; a ausência do risco de desenvolver complicações microvasculares; o IMC (Índice de Massa Corporal) normal e a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) levemente alterada (WEINREICH, 2015).

Ao se comparar o diabetes Tipo 1 ao *MODY 2*, este não apresenta autoimunidade das ilhotas e nem cetoacidose; já em relação ao diabetes tipo 2, o *MODY GCK* normalmente provoca os sintomas antes dos 25 anos de idade e os pacientes diagnosticados não costumam apresentar sobrepeso (WEINREICH, 2015).

3.2 Diagnosticando o *MODY 2*

Apesar dos testes genéticos oferecerem vários benefícios para o tratamento adequado dos subtipos de *MODY*, e dos pacientes apresentarem histórico familiar de duas ou mais gerações acometidas pelo diabetes, os profissionais da área da saúde raramente solicitam testes genéticos por não estarem totalmente convencidos da sua utilização clínica (WEINREICH, 2015).

Os exames podem ser utilizados tanto no aconselhamento genético – para prevenir o portador – como também para avaliar a herança mendeliana de um indivíduo (THANABALASINGHAM *et.al.*, 2015).

Alguns profissionais desconhecem os critérios exatos de solicitação do teste molecular e, portanto, reivindicam a necessidade de incluir nas diretrizes já existentes alguns fatores práticos que os ajudem a identificar: os pacientes, o tratamento adequado, o diagnóstico e a prevenção (THANABALASINGHAM *et.al.*, 2015).

A dificuldade em caracterizar a doença, o custo dos marcadores biológicos e a falta de acesso à informação dos profissionais da área da saúde fazem com que o diagnóstico do diabetes *MODY* em pacientes aconteça de maneira limitada e, muitas vezes, estes acabam sendo diagnosticados incorretamente com um dos tipos de diabetes mais comuns (SHIELDS *et al.*, 2012).

Consequentemente, para determinação de um prognóstico seguro é crucial correlacionar a disfunção das mutações genéticas da enzima GCK, identificar os subtipos do diabetes e especificar adequadamente a sintomatologia do paciente. A medida que evolui o conhecimento fisiopatológico e terapêutico individualizado da *MODY*, as pessoas acometidas por esta patologia receberão o diagnóstico e a terapia se tornará mais assertiva (SHIELDS *et al.*, 2012).

Havendo a padronização dos critérios clínicos de cada peculiaridade do *MODY 2*, o perfil metabólico e a educação continuada dos profissionais da área da saúde, seriam cruciais a diagnosticar corretamente os portadores dessa síndrome. Isso diminuiria a probabilidade da administração inadequada da insulina pois, nestes casos, por meio de uma reestruturação do estilo de vida do paciente é possível manter o nível de glicose estável (WEINREICH, 2015).

3.3 Exames para a identificação do MODY 2

Os testes bioquímicos realizados para diagnosticar o MODY são: glicose em jejum, peptídeo C, HbA1C, glicose pós-prandial e PCR (Reação em Cadeia Polimerase) (GARCIA et al., 2018 e MURPHY, 2015). Este último é a técnica padrão ouro que auxilia a identificar se a mutação da enzima GCK está presente e em qual região do exon do DNA está localizada. Nessa técnica são selecionados os primers contendo a parte do genoma que se deseja avaliar, os dNTPs, e a DNA polimerase. Após alguns ciclos realizados em termociclador, o material amplificado pela PCR deve ser analisado através de um gel para avaliação do perfil encontrado. Se for detectada uma mutação, isso resulta no diagnóstico da *MODY*. Apesar de o teste ser o mais específico e exato, o PCR ainda não é uma técnica realizada rotineiramente nos laboratórios devido ao alto custo do exame (FABIANO et al., 2018).

Por meio dos testes de mapeamento através PCR e NGS (técnica de Sequenciamento de Nova Geração), a literatura já identificou várias mutações que causam perturbações na estrutura da molécula. Isso inibe, conseqüentemente, a função, a afinidade e a estabilidade da enzima. Um exemplo claro é visto na substituição do glutamato pela lisina, o que reduz a afinidade da enzima GCK com a glicose e, portanto, impede a captação da molécula de glicose pela enzima GCK (TIMSIT et al., 2015 e TINTO et al., 2008).

Os testes de PCR buscam identificar na amostra do paciente a eliminação ou a duplicação nucleotídeos (BONNEFOND et al., 2012). Já a NGS, através do sequenciamento total WES (Whole exome sequencing), ocorre um direcionamento para análise do subconjunto do genoma. Neste exame, a procura da região alvo é realizada por sondas específicas que serão testadas para pacientes suspeitos de diagnóstico de *MODY*, o que possibilita avaliar tanto o comportamento familiar quanto suas suscetibilidades genéticas (BONNEFOND et al., 2012).

Conclusão

Apresentamos neste trabalho um outro subtipo de diabetes diferente dos mundialmente conhecidos diabetes tipos 1 e 2. Essa variedade da doença, denominada *MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young)*, apesar de afligir uma diminuta parcela da população, possui peculiaridades tanto nos sintomas quanto no diagnóstico – e conseqüente tratamento. Apesar de existirem testes genéticos especiais que garantem um diagnóstico preciso, há barreiras tanto financeiras quanto de conhecimento, no sentido de os profissionais da saúde terem acesso aos protocolos específicos que descrevem as características da doença.

Dada a vasta diversidade de sintomas e tratamentos entre os subtipos do diabetes, é crucial que haja um diagnóstico correto, para que tratamento e prognóstico sejam adequados. Para tanto, seria necessário ter uma equipe de profissionais da área da saúde incluindo médicos, biomédicos e enfermeiros que observassem continuamente os pacientes que não foram diagnosticados com

diabetes tipos 1 e 2.

Tal equipe multidisciplinar conseguiria, assim, desenvolver um protocolo com um perfil que especificaria o diabetes *MODY 2*. Afinal, a ausência de tal protocolo específico é atualmente uma das maiores dificuldades no tocante ao diagnóstico e tratamento da doença. Dentre os profissionais, o biomédico é responsável por realizar a extração e análise do material genético dos exames padrão ouro e identificar o polimorfismo dos portadores no laboratório.

Referências

BONNEFOND, A; PHILIPPE, J; DURAND, E; DECHAUME, A; HUYVAERT, M; MONTAGNE, L; MARRE, M; BALKAU, B; FAJARDY, I; VAMBERGUE, A; VATIN, V; DELPLANQUE, J; GUILCHER, D. L; FROGUEL, P. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified *KCNJ11* as the Thirteenth *MODY* Gene. *Journal pone*, v.8, p. 1-8, 2012.

FABIANO, C. M; VERRIENTI, A; CARBONE, A; SPONZIELLO, L. M; BELLITTI, P; BRUNO, R. Genotype-Phenotype Correlation in a *MODY 2* Family: An Under-Diagnosed Disease. *Journal of Diabetes Mellitus*, V.6, p. 263-268, 2016.

FAJANS, S. S (MD); BELL, I. G (PhD). *MODY*: History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes care*, v.34, p. 1878-1884, 2011.

FIRDOUS, P; NISSAR, K; ALI, S; GANAI, B.A; SHABIR, U; HASSAN, T, MASOODI, S.R. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Endocrinology*, v.9, p. 1-13, 2018.

GARCIA, A.P; DONGIL, P; CARNEIRO, H.V; BLAZQUEZ, E; SANZ, C; ALVAREZ, E. *PAS* Kinase deficiency alters the glucokinase function and hepatic metabolism. *Scientific Reports*, v.8, p. 1-13, 2018.

KHELIFA, S. B; MARTINEZ, R; DANDANA, A; KHOCHTALI, I; FERCHICHI, S; CASTAÑO, L. Maturity Onset Diabetes of the Young (*MODY*) in Tunisia: Low frequencies of *GCK* and *HNF1A* mutations S. *Journal gene*, v.651, p.44-48, 2018.

LEITE, G. V. A. C; COSTA, G. V. J; CALLADO, B. R; TORRES, L. N. J; JUNIOR, L. P. C. R; RIBEIRO, A. R. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia*, v.8, p.1-13, 2018.

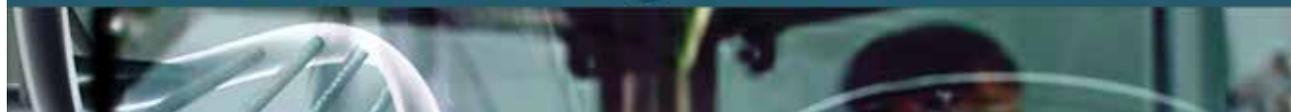
MULLER, L. Y; PIAGGI, P; HOFFMAN, D; HUANG, K; GENE, B; KOBES, S; THEARLE, S, M; KNOWLER, C, W; HANSON, L, R; BAIER, J, L; BOGARDUS, C. Common genetic variation in the glucokinase gene (*GCK*) is associated with type 2 diabetes and rates of carbohydrate oxidation and energy expenditure. *Diabetologia*, v. 57, p.1382–1390, 2017.

MURPHY, R. Monogenic diabetes and pregnancy. *Obstetric Medicine, New Zealand*, v.8, n.3, p.114-120, 2015.

SHIELDS, M. B; MCDONALD, J. T; ELLARD, S; CAMPBELL, J. M; HYDE, C; HATTERSLEY, T. A. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of *MODY* in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*, v.55, p.1265-1272, 2012.

THANABALASINGHAM,G; OWEN, R.K. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (*MODY*). *BMJ*, v. 343, p.1- 9, 2011.

TIMSIT, J (MD); SAINT-MARTIN, C (PhD); DUBOIS-LAFORGUE, D (MD, PhD); BELLANNÉ-CHANTELOT, C (PharmD, PhD). Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (*MODY*): When and What for? *Canadian Journal of Diabetes*, p.1-7, 2015.



TINTO, N; ZAGARI, A; CAPUANO, M; SIMONE, A;CAPOBIANCO, V; DANIELE, G; GIUGLIANO, M; SPADARO, R; FRANZESE,A; SACCHETTI,L. Glucokinase Gene Mutations: Structural and Genotype-Phenotype Analyses in MODY Children from South Italy. Plos One, v.3, n. 4, p. 1-8, 2008.

WEINREICH, S. S; BOSMA, A; HENNEMAN, L; RIGTER, T; SPRUIT, M. J. C; GRIMBERGEN, JEMA. A; BREUNING, H. M; KONING, DE J. P. F; LOSEKOOT, M; CORNEL, C.M. A decade of molecular genetic testing for MODY: a retrospective study of use in the Netherlands. Europe Journal of Human Genetics, v.1, p. 29-33, 2015.