

Diabetes Monogénica: Doença Rara ou Subdiagnosticada?

C. Moreno¹, L. Ruas², M. Carvalheiro³

Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

1- Interna Complementar de Endocrinologia

2- Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia

3- Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Resumo

Introdução: A diabetes monogénica provocada por mutações genéticas que perturbam o normal funcionamento da célula β é responsável por 1 a 2% de todos os casos de diabetes. Apesar de ser tradicionalmente designada por MODY, este é apenas um dos seus subtipos, que actualmente se agrupam de acordo com as mutações genéticas e as consequentes anomalias nos mecanismos de acção que estão na base da sua etiopatogenia. De entre as formas mais frequentes salientam-se: diabetes diagnosticada antes dos 6 meses de idade, diabetes familiar com hiperglicémia moderada, diabetes familiar de início precoce e diabetes com manifestações extra-pancreáticas.

Objectivos: Descrever a etiologia, prevalência, história natural, características clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da diabetes monogénica, com o objectivo de sensibilizar os clínicos para esta entidade.

Material e Métodos: Pesquisa sistemática na base de dados PubMed de artigos originais ou de revisão publicados até Dezembro de 2010, utilizando como termos de pesquisa: "monogenic diabetes", "maturity-onset diabetes of the young", "MODY", "neonatal diabetes", "GCK", "HNF1A", "HNF4A", "molecular diagnostic", "sulphonylurea".

Conclusões: Apesar da dificuldade em estabelecer o seu diagnóstico, este permite aos doentes afectados um acompanhamento clínico individualizado e um tratamento dirigido à mutação em causa, com clara melhoria da sua qualidade de vida.

Abstract

Introduction: Monogenic diabetes caused by mutations that impair β -cell function is responsible for 1 to 2% of all diabetes cases. Although traditionally named MODY, this represents only one of its subtypes, which are currently grouped according to their specific genetic etiologies. The most frequent forms are: diabetes diagnosed before 6 months of age, familial mild hyperglycemia, familial young onset diabetes and diabetes with extrapancreatic features.

Objectives: To describe etiology, prevalence, natural history, clinical characteristics, diagnosis and therapeutic approach of monogenic diabetes, with the aim of sensitizing the medical community to this entity.

Material and Methods: Systematic search on PubMed database of original or review papers published until December 2010 with the following keywords: "monogenic diabetes", "maturity-onset diabetes of the young", "MODY", "neonatal diabetes", "GCK", "HNF1A", "HNF4A", "molecular diagnostic", "sulphonylurea".

Conclusions: In spite of the difficulties establishing the proper diagnosis, this allows an individualized follow up of all patients, and a genetic-based treatment, with an improvement in their quality of life.

INTRODUÇÃO

O termo MODY (acrónimo para *Maturity-Onset Diabetes of the Young*) foi pela primeira vez utilizado em 1974 por Tattersall, que identificou uma condição autossómica dominante caracterizada por diabetes não insulino-dependente de início na juventude com padrão de hereditariedade familiar⁽¹⁾. Posteriormente, à medida que novas formas desta patologia foram sendo descobertas, este termo foi sendo utilizado para designar todas as variantes, sem se fazerem notar as diferenças moleculares e clínicas dos diversos subtipos.

Sabemos hoje que a diabetes monogénica constitui um grupo de doenças genéticas provocadas por mutações que pertur-

bam o normal funcionamento da célula β , que inclui a diabetes neonatal e MODY, bem como síndromes mais raras^(2,3). Este grupo de doenças foi reconhecido como um tipo de diabetes pela *American Diabetes Association* e pela Organização Mundial de Saúde apenas em 1999^(4,5). Desde então múltiplas descobertas têm sido feitas nesta área, mas o seu diagnóstico permanece difícil pela imprecisão da sua definição à luz dos conhecimentos actuais em biologia molecular e pela sua heterogeneidade clínica, confundindo-se com outras formas de diabetes mais frequentes⁽⁶⁾.

Pretende-se fazer uma revisão da literatura actual sobre a diabetes monogénica, nomeadamente em relação à sua etiologia, prevalência, história natural, características clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica, com o objectivo de sensibilizar os clínicos para esta entidade.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando como termos de pesquisa: "monogenic diabetes", "maturity-onset diabetes of the young", "MODY",

Correspondência:

Carolina Moreno

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239400632

“neonatal diabetes”, “GCK”, “HNF1A”, “HNF4A”, “molecular diagnostic”, “sulphonylurea”. Foram seleccionados artigos originais ou de revisão publicados até Dezembro de 2010, escritos em língua inglesa, que mostraram maior relevância clínica na abordagem desta patologia.

ETIOLOGIA

A etiologia da diabetes monogénica é extremamente simples, contrariamente às restantes formas de diabetes, uma vez que o gene envolvido é condição necessária e suficiente para causar a doença. Os factores ambientais não desempenham qualquer papel etiológico nem influenciam o seu curso, apesar de poderem criar condições propícias ao seu diagnóstico, nomeadamente realização de análises durante uma intercorrência infecciosa ou, rastreio de diabetes gestacional durante a gravidez ⁽⁷⁾.

Já foram identificadas mais de 270 mutações em diferentes *loci*, que lhe atribuem uma grande variabilidade na apresentação clínica, razão para ser uma doença de difícil diagnóstico ⁽⁸⁾.

PREVALÊNCIA

Estima-se que a prevalência da diabetes monogénica na população diabética caucasiana seja de 1 a 2%. Tendo em conta os números apresentados no Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes 2010 (a taxa de prevalência de diabetes na população entre os 20 e os 79 anos é de 12,3%), existiriam entre 9830 a 19660 pessoas com diabetes monogénica em Portugal, muitas destas mal diagnosticadas com outras formas de diabetes ⁽⁹⁾. Este será, provavelmente, um problema global, tendo-se chegado recentemente à conclusão de que no Reino Unido cerca de 80% dos doentes com esta patologia não estão diagnosticados ⁽¹⁰⁾.

CLASSIFICAÇÃO TRADICIONAL VERSUS CLASSIFICAÇÃO GENÉTICA

A classificação tradicional, baseada fundamentalmente em aspectos clínicos, divide a diabetes monogénica em dois grandes grupos: as formas associadas a insulinoresistência e, aquelas em que há uma deficiência na insulinosecreção (Quadro I). Esta subdivisão foi feita muito antes da sua etiopatogenia estar definida a nível molecular e relaciona-se simplesmente com a idade de aparecimento da sintomatologia, características clínicas e forma de hereditariedade. Posteriormente foram surgindo vários MODY à medida que novas mutações eram descobertas, designados por números consecutivos, sem haver qualquer relação entre a denominação e o mecanismo patogénico implicado ^(11,12).

Quanto às formas associadas a insulinoresistência, na sua maioria síndromes extremamente raras, não houve grandes modificações com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular que permitiram o seu esclarecimento etiológico. No entanto, relativamente às formas associadas a deficiência na insulinosecreção, considera-se que esta classifica-

Quadro I - Classificação tradicional de diabetes monogénica.

Formas de diabetes monogénica

a) Insulinoresistência

1. *Mutação no gene do receptor da insulina*

- Leprechaunismo ou Síndrome de Donohue
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- Insulinoresistência tipo A

2. *Diabetes lipotrófica*

- Síndrome de Koberling-Dunnigan
- Lipodistrofia congénita generalizada ou Síndrome de Seip-Berardinelli

b) Deficiência na insulinosecreção

1. *Diabetes e surdez de herança materna*

2. *Diabetes neonatal transitória*

3. *Diabetes neonatal persistente*

4. *Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)*

- MODY 1 (mutação HNF-4 α)
- MODY 2 (mutação glucocinase)
- MODY 3 (mutação HNF-1 α)
- MODY 4 (mutação IPF-1)
- MODY 5 (mutação HNF-1 β)
- MODY 6 (mutação Neuro D1/Beta 2)

ção já não faz sentido, tendo em conta que conhecemos as mutações genéticas e as consequentes anomalias nos mecanismos de acção que estão na base da sua etiopatogenia. Deste modo, foi proposta uma nova classificação partindo da base molecular e dividindo os subgrupos de acordo com as principais características clínicas, de modo a facilitar o diagnóstico e o tratamento, dirigido à mutação em causa (Quadro II) ⁽¹³⁾.

I. Diabetes Diagnosticada antes dos 6 Meses de Idade

Sempre que se suspeita de diabetes numa criança com menos de 6 meses, provavelmente esta será monogénica e não auto-imune. Mais frequentemente a mutação ocorre no *locus* 6q24 e provoca em 70% dos casos uma Diabetes Neonatal Transitória, que desaparece às 12 semanas, no entanto 50% destes doentes têm recidiva da doença na idade pré-escolar. As mutações que ocorrem nos *loci* KCNJ11 e

Quadro II - Nova classificação de diabetes monogénica.

Subtipos mais prevalentes de diabetes monogénica (por mutações que causam disfunção da célula β)

1. *Diabetes diagnosticada antes dos 6 meses de idade*

- Diabetes neonatal transitória
- Diabetes neonatal permanente

2. *Diabetes familiar com hiperglicémia moderada (mutação glucocinase)*

3. *Diabetes familiar de início precoce (mutação HNF-1 α ; HNF-4 α ; IPF-1; Neuro D1/Beta 2)*

4. *Diabetes com manifestações extra-pancreáticas (mutação HNF-1 β ; diabetes mitocondrial)*

ABCC8 que codificam, respectivamente, as subunidades kir 6.2 e SUR 1 do canal de potássio ATP-sensível da célula β causam Diabetes Neonatal Permanente. Estas mutações reduzem a resposta do canal de potássio aos níveis intracelulares de ATP, prevenindo o seu encerramento e diminuindo a insulinossecreção por desregulação do potencial de membrana ^(14,15) (ver Figura 1).

1.1 Manifestações Clínicas

A doença pode manifestar-se desde o 1º dia de vida até às 26 semanas. Caracteriza-se por hiperglicémia severa e cetoacidose, baixo peso à nascença devido à deficiência fetal de insulina in útero que é um importante factor de crescimento fetal e, em 20% dos casos, pode associar-se a manifestações neurológicas, constituindo a Síndrome DEND (acrónimo para *Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes*) ⁽¹⁶⁾.

1.2 Diagnóstico

O seu diagnóstico é, sem dúvida, genético, apesar de um peptídeo C indetectável e auto-anticorpos negativos poderem levantar suspeita clínica.

1.3 Tratamento

A identificação das mutações supra-referidas tem um impacto dramático no tratamento destes doentes, por existir um grupo de fármacos que actua precisamente no local anómalo da célula β . As sulfonilureias ligam-se às subunidades SUR 1 encerrando o canal de potássio de forma independente do ATP intracelular, permitindo geração do potencial de membrana necessário à insulinossecreção. Deste modo, em vez de realizarem insulino-terapia intensiva durante toda a vida, estes doentes podem obter um excelente controlo metabólico com sulfonilureias numa posologia superior à habitualmente recomendada para a diabetes *mellitus* tipo 2: 0,4 a 0,8mg/kg/dia. É, no fundo, um bom exemplo de farmacogenética ^(17,18).

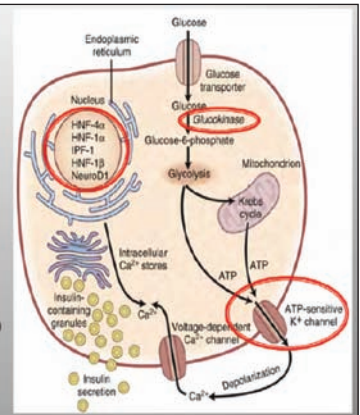
1.4 Aconselhamento Genético

Na maioria dos casos as mutações são heterozigóticas dominantes de novo (especialmente mutações nos loci 6q24 e KCNJ11), por isso, estes doentes têm 50% de probabilidade de transmissão da mutação para a descendência e consequentemente de terem um filho doente, pelo que o aconselhamento genético está indicado ⁽¹⁹⁾.

Existe ainda uma variante da diabetes neonatal transitória provocada por alterações no imprinting, em que apenas o alelo materno ou paterno é expressado na região 6q24 devido a dissomia uniparental paterna, duplicação paterna do gene 6q24 ou metilação anormal da cópia materna do cromossoma 6. Traduz-se na mesma alteração funcional do canal de potássio, pelo que clinicamente tem características semelhantes e a terapêutica é idêntica ⁽²⁰⁾.

Nova classificação:

- ✓ Sub-grupos genéticos
- ✓ Patofisiologia
- ✓ Tratamento
- ✓ Prognóstico
- ✓ Necessidade de aconselhamento genético



Legenda: ATP: adenosina trifosfato; HNF: factor nuclear do hepatócito; IPF: factor promotor de insulina.

Figura 1 - Representação de célula β , evidenciando proteínas com função anómala pelas mutações que mais frequentemente originam diabetes monogénica (Adaptado de: Fajans S, Bell G, Polonsky K. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Eng J Med*. 2001; 345: 973-980).

2. DIABETES FAMILIAR COM HIPERGLICÉMIA MODERADA

A diabetes familiar com hiperglicémia moderada, conhecida previamente como MODY 2, é a forma mais frequentemente diagnosticada de diabetes monogénica. Provocada por uma mutação num gene localizado no cromossoma 7p que codifica a enzima glucocinase, diminuindo a sua actividade (ver Figura 1). Trata-se de uma enzima-chave que catalisa uma etapa limitante da glicólise, expressada principalmente nas células β e nos hepatócitos. Há um reajuste do metabolismo da glicose para um valor mais elevado, mas com uma adequada resposta insulínica, provavelmente por um mecanismo de insulinossecreção compensatória ^(21,22).

2.1 Manifestações Clínicas

Caracteriza-se por uma hiperglicémia em jejum moderada (100 a 150mg/dl) desde o momento do nascimento, assintomática, sem deterioração do controlo metabólico com a idade. A hemoglobina A1c raramente se encontra acima de 7,5%, sendo as complicações micro ou macroangiopáticas associadas extremamente raras. Existe, no entanto, a possibilidade de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 concomitante, pelo que está indicado realizar o rastreio para esta patologia de forma semelhante à população em geral ⁽²³⁾.

2.2 Diagnóstico

Dependendo da idade em que se detecta a hiperglicémia, a diabetes familiar com hiperglicémia moderada pode ser erradamente classificada como diabetes tipo 1, tipo 2 ou como diabetes gestacional. Estima-se que cerca de 2 a 5% das doentes com diabetes gestacional tenham na realidade uma mutação no gene que codifica a glucocinase e, que a prevalência desta mutação na população diabética em geral seja de 1 a 2% ⁽²⁴⁾.

O único exame diagnóstico confirmativo é o estudo genético, que deve ser feito em todos os familiares suspeitos, uma vez que a mutação mais frequente é autossómica dominante ⁽²⁵⁾.

2.3. Tratamento

A importância do estudo genético é, mais uma vez, o impacto na terapêutica preconizada para estes doentes: apenas dieta hipoglicídica. Os trabalhos realizados até à data não mostram benefício na redução da A1c com terapêutica hipoglicemiante ⁽²⁶⁾. A única excepção em que está indicado tratamento com agentes hipoglicemiantes é a gravidez, pois não se sabe se o feto herdou ou não o gene mutado ⁽²⁷⁾.

3. Diabetes Familiar com Início Precoce

A diabetes familiar de início precoce é provocada por mutações em genes codificantes de factores de transcrição nuclear (ver Figura 1). Estão descritas centenas de mutações, as mais frequentes ocorrendo em:

- HNF-1 α (Factor Nuclear do Hepatócito 1 α), previamente designada por MODY 3;
- HNF-4 α (Factor Nuclear do Hepatócito 4 α), previamente designada por MODY 1;
- IPF-1 (Factor Promotor de Insulina 1), previamente designada por MODY 4;
- NEURO D1 (Factor Neurogénico de Diferenciação 1) / BETA 2, previamente designada por MODY 6.

3.1 Manifestações Clínicas

A forma mais comum é a mutação HNF-1 α , que representa entre 21 a 64% de todos os casos. Caracteriza-se por hiperglicémia severa e precoce com uma progressiva deterioração do controlo glicémico, sendo o diagnóstico feito frequentemente antes dos 25 anos ⁽²⁸⁾.

As mutações mais comuns têm elevada penetrância, pelo que aos 25 anos cerca de 63% dos afectados são diabéticos e, aos 55 anos a doença manifesta-se em 96% dos doentes ⁽²⁹⁾.

Como o HNF-1 α é um factor de transcrição nuclear envolvido na síntese de proteínas reguladoras do funcionamento da célula β em resposta ao metabolismo glucídico, é fundamentalmente a glicemia pós-prandial que está elevada (apesar dos doentes poderem apresentar glicemia em jejum normal, após PTGO com 75g a glicemia às 2h está persistentemente alterada). A hiperglicémia mantida pode ser severa e condicionar complicações microvasculares ⁽³⁰⁾. O HNF-1 α também é expressado nas células tubulares renais, havendo um defeito na reabsorção renal de glicose pelo que caracteristicamente estes doentes têm glicosúria precoce ⁽³¹⁾.

A mutação no HNF-4 α é menos prevalente mas tem características clínicas sobreponíveis à deficiência de expressão HNF-1 α , com disfunção progressiva da célula β ⁽³²⁾.

Uma deleção no homeodomínio do factor de transcrição IPF 1 é extremamente rara e está descrita apenas em algumas famílias com antecedentes de consanguinidade ⁽³³⁾.

O factor de transcrição Neuro D1 está envolvido na regulação do desenvolvimento embrionário das células β . Pensa-se que os indivíduos portadores desta mutação desenvolvem hiperglicémia por morfogénese anormal das ilhotas pancreáticas ⁽³⁴⁾.

Existem outros genes candidatos a síndromas familiares de hiperglicémia (MODY X), mas ainda sob investigação.

3.2. Diagnóstico

Apesar das características clínicas singulares, apenas o teste genético poderá confirmar a suspeita, sendo o diagnóstico diferencial mais frequente a diabetes mellitus tipo 1 ⁽³⁵⁾.

3.3. Tratamento

A confirmação do defeito na insulino secreção permite modificar o tratamento com grande impacto na qualidade de vida dos doentes, que na maioria das vezes realizavam insulino terapia intensiva. A mutação no gene codificante do HNF-1 α torna-os 4 vezes mais sensíveis às sulfonilureias que os diabéticos tipo 2. Estes fármacos podem fazer um *by-pass* ao defeito genético estimulando os canais de potássio da célula β de forma ATP-independente. Cerca de 20 a 40mg de glicazida por dia são suficientes para obter um bom controlo metabólico, à excepção das grávidas que deverão realizar insulino terapia por não se saber se o feto é, ou não, afectado ^(36,37).

4. Diabetes com Manifestações Extra-pancreáticas

Dentro desta subdivisão incluem-se algumas síndromes extremamente raras como a Síndrome de Wolfram, a Síndrome de Roger e outras entidades mais frequentemente encontradas como:

4.1 Síndrome de diabetes e quistos renais: mutação no gene que codifica o factor de transcrição HNF-1 β , previamente designada por MODY 5. Clinicamente manifesta-se com hiperglicémia de início precoce associada a malformações renais (quistos do parenquima renal, displasia/hipoplasia renal ou doença glomerular), em indivíduos com história familiar de diabetes e/ou doença renal que pode preceder a hiperglicémia em vários anos. Os doentes podem igualmente apresentar hiperuricémia e malformações genitais. O tratamento preconizado é a insulino terapia intensiva ^(38,39).

4.2. Diabetes e surdez de herança materna: mais frequentemente ocorre mutação pontual (m.3243A>G) no DNA mitocondrial. O fenótipo é extremamente severo, com características típicas das doenças mitocondriais: surdez, retinopatia pigmentar, miopatia e encefalopatia, sendo o diagnóstico estabelecido em idade pediátrica. Deverá ser instituída insulino terapia precoce e a mãe do doente afectado deverá ser alvo de aconselhamento genético, uma vez que transmitirá sempre a mutação à descendência ^(40,41).

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MONOGÉNICA

Cerca de metade dos doentes com diabetes monogénica está mal diagnosticada. A outra metade muito provavelmente

não sabe ser diabética (principalmente nos casos de diabetes familiar com hiperglicémia moderada). O problema reside, em parte, por ser uma entidade clínica muito heterogénea, de difícil diagnóstico. Por outro lado, a questão do elevado custo do teste genético necessário para a confirmação definitiva do diagnóstico ⁽⁴²⁾. No entanto, os custos da insulinoterapia intensiva (inadequada na maioria dos casos), do acompanhamento de um doente insulinotratado (consultas hospitalares, exames complementares) e de membros da família do propositus possivelmente doentes não diagnosticados são bem superiores ⁽⁴³⁾.

No sentido de contornar este problema financeiro, tentou-se encontrar um biomarcador não-genético que reunisse as qualidades essenciais (sensibilidade, especificidade, facilidade de execução, rapidez e baixo custo) para fazer um pré-diagnóstico, rastreando possíveis candidatos ao estudo genético. Estudos realizados demonstram falta de especificidade para a apolipoproteína M e para factores do complemento. O mais promissor parece ser o 1,5-anidroglicitol, devido ao baixo limiar renal para glicose na diabetes familiar de início precoce por mutação do gene codificando do HNF-1 α , mas ainda sem validação clínica ^(44,45).

Em 2008 foi publicado um consenso do Grupo MODY sobre o diagnóstico por teste genético. Este é, até á data, o *gold-standard* uma vez que confirma o diagnóstico, prediz o curso clínico, define o risco relativo do propositus e familiares e, determina o tratamento.

QUANDO SUSPEITAR DE DIABETES MONOGÉNICA NA PRÁTICA CLÍNICA?

O custo e a complexidade do diagnóstico molecular mostram como é importante a suspeita clínica para o tipo de diabetes monogénica, que deverá ser levantada sempre que o médico assistente seja confrontado com as seguintes situações ^(46,47):

- a) Doente com hiperglicémia em jejum - suspeita de mutação no gene da glucocinase:
 - Glicemia em jejum superior a 100mg/dl persistente (pelo menos em 3 determinações) e estável ao longo do tempo;
 - A1c inferior a 7,5%;
 - Pequeno incremento da glicemia às 2h na PTGO (inferior a 55mg/dl);
 - Pais com “diabetes *mellitus* tipo 2” de fácil controlo e sem complicações.
- b) Doente com diabetes gestacional – suspeita de mutação no gene da glucocinase:
 - Glicémia em jejum persistentemente elevada antes, durante e depois da gravidez (100 a 150mg/dl);
 - Incremento da glicemia às 2h na PTGO inferior a 82mg/dl;
 - Pais com “diabetes *mellitus* tipo 2” de fácil controlo e sem complicações.
- c) Doente com diabetes *mellitus* tipo 1 – suspeita de mutação KCNJ11 ou ABCC8:
 - Diagnóstico de diabetes estabelecido antes dos 6 meses;

- História familiar de diabetes tipo 1;
 - Evidência de insulinossecção endógena fora do “período lua-de-mel”, com peptídeo C detectável (>200 nmol/L) quando glicémia >145mg/dl;
 - Ausência de auto-anticorpos;
 - Sem episódios de cetoacidose.
- d) Doente com diabetes *mellitus* tipo 2 – suspeita de mutação HNF-1 α ou HNF-4 α :
- Diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 precoce (2^a - 3^a década de vida);
 - Não-obeso;
 - Familiares com DM tipo 2 também não-obesos;
 - Sem evidência de insulinoresistência;
 - Peptídeo C doseável;
 - Glicosúria com glicémia <180mg/dl;
 - Hipoglicémia severa quando tratado com sulfonilureias.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento recente na área da biologia molecular permitiu a identificação de genes associados a vários subtipos de diabetes já clinicamente descritos. Estas descobertas criam uma nova perspectiva sobre uma entidade rara, heterogénea e de difícil diagnóstico como a diabetes monogénica. Agrupando os diversos subtipos de acordo com a sua etiopatogenia, a sua identificação torna-se mais fácil e permite aos doentes afectados um seguimento clínico individualizado. Simultaneamente, são abertas novas portas na investigação da complexa etiologia poligénica da diabetes *mellitus* tipo 2, identificando genes importantes na regulação do funcionamento da célula β , podendo eventualmente contribuir para a detecção de grupos genéticos de risco ⁽⁴⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Tattersal R. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med.* 1974; 43: 339-357.
2. Giuffrida F, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Ob Metab.* 2005; 7: 318-26.
3. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med.* 1998; 15:15-24.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-553.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 1): S62-69.
6. Malecki MT. The search for undiagnosed MODY patients: what is the next step? *Diabetologia.* 2010; 53: 2465-2467.
7. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001; 15: 309-323.
8. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 371-384.
9. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e

- Números 2010: Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes.
10. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010; 53: 2504-2508.
 11. Stride A, Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young *Ann Med*. 2002; 34: 207-216.
 12. Winter WE, Nakamura M, House D. Monogenic diabetes mellitus in youth; the MODY syndromes. *Pediatric Endocrinol*. 1999; 4: 765-784.
 13. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic B-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4: 200-213.
 14. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006; 355: 456-466.
 15. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2004; 53: 2713-2718.
 16. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir 6.2 and neonatal diabetes. New clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. *Diabetes*. 2005; 54: 2503-2513.
 17. Malecki M, Skupien J, Klupa T, et al. Transfer to sulphonylurea therapy of adult subjects with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 activating mutations: evidence for improvement in insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2007; 30: 147-149.
 18. Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5504-5507.
 19. Malecki M, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10: 607-616.
 20. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2007; 56: 1930-1937.
 21. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine Rev*. 2008; 29: 254-264.
 22. Shehadeh N, Bakri D, Njølstad PR, Gershoni-Baruch R. Clinical characteristics of mutation carriers in a large family with glucokinase diabetes (MODY 2). *Diabet Med*. 2005; 22: 994-998.
 23. Cuesta-Muñoz A, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, et al. Clinical Heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care*. 2010; 33 :290-292.
 24. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. 2000; 43: 250-253.
 25. Froguel P, Zouali H, Vionnet G, Velho M, Vaxillaire F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1993; 328: 697-702.
 26. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med*. 2007; 24(Suppl. 1): S6-S7.
 27. Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan JA, Lo YM, et al. High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder effect in a local population. *Diabetologia*. 1996; 39: 1325-1328.
 28. Vaxillaire M, Pueyo ME, Clément K, Fiet J, Timsit J, Philippe J, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with hepatic nuclear factor-1alpha (maturity-onset diabetes of the young-3) mutations. *Eur J Endocrinol*. 1999; 14: 609-618.
 29. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*. 2001; 50 (Suppl. 1): S94-S100.
 30. Frayling T. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene are a common cause of maturity onset diabetes of the young in the UK. *Diabetes*. 1997; 46: 720-725.
 31. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor 1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med*. 1998; 15: 816-820.
 32. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1006-1015.
 33. Gagnoli C., Stanojevic, V., Gorini, A., Von Preussenthal, G.M., Thomas, M.K., Habener, J.F. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metab Clin Exp*. 2005; 54: 983-988.
 34. Malecki MT, Jhala U, Antonellis A et al. Mutations in Neuro D1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999; 23: 323-328.
 35. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009; 26: 437-441.
 36. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med*. 2000; 17: 543-545.
 37. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24: 605-615.
 38. A. Montoli, Colussi G, Massa O, Caccia R, Rizzoni G, Civati G, Barbetti F. Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 397-402.
 39. Pearson E, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1 alpha and -1 beta mutations. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1102-1107.
 40. Maassen J, T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl.1): S103-S109.
 41. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med*. 2008; 25: 383-399.
 42. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008; 51: 546-553.
 43. Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, Hattersley AT, Flück CE. Genetic testing for glucokinase mutations in clinically selected patients with MODY: a worthwhile investment. *Swiss Med Wkly*. 2005;

- 135: 352-356.
44. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, Farmer AJ, McCarthy MI, Gloyn AL. Assessment of High-sensitivity C-Reactive Protein levels as a diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care*. 2010; 3: 1919-1924.
45. Skupien J, Kepka G, Gorczyńska-Kosiorz S, et al. Evaluation of apolipoprotein M serum concentration as a biomarker of HNF1A MODY. *Rev Diabet Stud*. 2007; 4: 231-235.
46. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et

- al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009; 26: 466-473.
47. Hattersley AT, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Suppl 12): 33-42.
48. McCarthy MI, Hattersley AT. Novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008; 57: 2889-2898.

Normas de Publicação / Instructions to Authors

A "Revista Portuguesa de Diabetes" publica artigos originais, artigos de revisão e casos clínicos sobre todos os temas da Diabetologia. Os artigos originais submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – Updated 2007" elaborados pelo "International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org)". Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Diabetologia não podendo ser reproduzidos, no seu todo ou em parte, sem autorização do Corpo Editorial da Revista. A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por membros do Conselho Científico cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores; estes disporão de um período de seis semanas para efectuar as eventuais modificações propostas. Os artigos originais recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem apreciados pelo Conselho Científico.

Normas Gerais

Os artigos originais, em Português ou Inglês, devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade, em suporte electrónico (disquete ou CD) e acompanhados de 3 cópias impressas para: "Revista Portuguesa de Diabetes" (morada). Devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título 2. Resumo 3. Introdução 4. Material e Métodos 5. Resultados 6. Discussão 7. Bibliografia 8. Legendas 9. Figuras 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

Deve conter:

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em Português e Inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras no caso dos artigos originais e as 120 se se tratar de um caso clínico. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviações, referências ou notas em rodapé.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas nos artigos originais e as 6 páginas nos casos clínicos. Deve incluir referência a aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome, cidade e país do fabricante, feitas em rodapé.

As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação

das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto.

Nos artigos originais ou de revisão não há limite pré-estabelecido de referências.

Nos casos clínicos não devem ultrapassar as 15. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. Deverão ser feitas utilizando as abreviaturas do Index Medicus.

Revistas: relação de todos os autores se não ultrapassar os seis ou dos seis primeiros seguido de et al, título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Exemplo: Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000; 136: 664-72.

Livros: nome do(s) autor(es) ou editor(es) (seguido de, "editor" no caso dos editores), título, nº da edição, cidade e nome da editora, ano de publicação. Exemplo: Ganz M, editor: *Prevention of Type 2 Diabetes*. First edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2005. Artigos ou capítulos em livro: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do artigo (ou capítulo); título ou número do artigo ou capítulo, nomes e iniciais dos editores, título do livro, cidade e nome da casa editora, número de edição, ano de publicação, primeira e última páginas do artigo. Exemplo: Zimmet P, Cameron A, Shaw J. The Diabetics Epidemic: Genes and Environment Clashing. In: Ganz M, editor. *Prevention of Type 2 Diabetes*. First edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 3-13.

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas em triplicado. A sua identificação será feita através do número e do título da figura e das iniciais do primeiro autor escritos num autocolante colocado no verso, que deverá ainda conter sinalização clara da sua parte superior. As letras e símbolos que apareçam nas figuras não poderão ser manuscritas (utilizar de preferência símbolos/letras decalcadas), devendo ser legíveis após eventual diminuição das dimensões da figura. O número máximo de figuras e quadros será de 8 para os artigos originais e de 5 para os casos clínicos. As fotografias a cores devem ser enviadas impressas em papel; em alternativa, poderão ser enviadas em suporte electrónico, desde que digitalizadas em alta definição.

7. Quadros

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografados a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto (algarismos romanos) e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc).

8. Revisão

As provas tipográficas serão revistas pelos autores. Será claramente especificado o prazo para devolução das provas revistas. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão das provas efectuada pelos serviços da Revista.