ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

VARIAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO DIABETES MONOGÊNICO: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE HNF1A, GCK E DIABETES MITOCONDRIAL

GENETICS VARIATIONS ASSOCIATED WITH MONOGENIC DIABETES: A NARRATIVE REVIEW OF HNF1A, GCK AND MITOCHONDRIAL DIABETES

VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA DIABETES MONOGÉNICA : UNA REVISIÓN NARRATIVA SOBRE HNF1A, GCK Y LA DIABETES MITOCONDRIAL

Giovana dos Santos Vida
Estudante de Biomedicina, Centro Universitário de Minas Gerais, Brasil
E-mail: giovanavida200@gmail.com

Prof. Dr. Hugo Christiano Soares de Melo
Professor, Centro Universitário de Minas Gerais, Brasil
E-mail: hugo.melo@unimg.edu.br

Resumo

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina. Embora as formas mais prevalentes sejam o diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, uma parcela dos casos corresponde a formas monogênicas, causadas por mutações em um único gene. Entre essas, destacam-se o diabetes de início na maturidade do jovem (MODY), o diabetes neonatal e o diabetes mitocondrial. O presente estudo tem como objetivo revisar e discutir criticamente a literatura científica sobre as variações genéticas nos genes HNF1A, GCK e no DNA mitocondrial associadas ao diabetes monogênico, abordando seus aspectos moleculares, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em artigos científicos, diretrizes e consensos, obtidos nas bases PubMed, SciELO e LILACS. As evidências mostram que mutações nos genes GCK e HNF1A são as principais causas do MODY, apresentando fenótipos clínicos distintos e diferentes respostas terapêuticas. O diabetes mitocondrial, frequentemente associado à mutação m.3243A>G no gene MT-TL1, apresenta grande variabilidade fenotípica e é frequentemente subdiagnosticado. Conclui-se que o reconhecimento adequado das formas monogênicas de diabetes é fundamental para o diagnóstico correto, manejo terapêutico adequado e aconselhamento genético dos pacientes e seus familiares.

Palavras-chave: diabetes monogênico; MODY; GCK; HNF1A; diabetes mitocondrial.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion or action. Although type 1 and type 2 diabetes are the most prevalent forms, a subset of cases corresponds to monogenic forms caused by mutations in a single gene. Among these, maturity-onset diabetes of the young (MODY), neonatal diabetes, and mitochondrial diabetes are particularly relevant. This study aims to critically review and discuss the scientific literature on genetic variants in the HNF1A and GCK genes and in mitochondrial DNA associated with monogenic

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

diabetes, focusing on their molecular, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. This is a narrative literature review based on scientific articles, guidelines, and consensus, retrieved from PubMed, SciELO, and LILACS databases. Evidence indicates that mutations in the GCK and HNF1A genes are the main causes of MODY, with distinct clinical phenotypes and treatment responses. Mitochondrial diabetes, frequently associated with the m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene, presents marked phenotypic variability and is often underdiagnosed. In conclusion, accurate recognition of monogenic forms of diabetes is essential for correct diagnosis, appropriate treatment, and genetic counseling of patients and their families.
Keywords: monogenic diabetes; MODY; GCK; HNF1A; mitochondrial diabetes.

Resumen

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica resultante de defectos en la secreción o acción de la insulina. Aunque las formas más prevalentes son la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, una parte de los casos corresponde a formas monogénicas causadas por mutaciones en un solo gen. Entre ellas destacan la diabetes de inicio en la madurez del joven (MODY), la diabetes neonatal y la diabetes mitocondrial. El presente estudio tiene como objetivo revisar y discutir críticamente la literatura científica sobre las variantes genéticas en los genes HNF1A, GCK y en el ADN mitocondrial asociadas a la diabetes monogénica, abordando sus aspectos moleculares, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Se trata de una revisión narrativa de la literatura basada en artículos científicos, guías y consensos, obtenidos de las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS. La evidencia muestra que las mutaciones en los genes GCK y HNF1A son las principales causas de MODY, con fenotipos clínicos distintos y diferentes respuestas terapéuticas. La diabetes mitocondrial, frecuentemente asociada a la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1, presenta una gran variabilidad fenotípica y suele estar subdiagnosticada. En conclusión, el reconocimiento adecuado de las formas monogénicas de diabetes es fundamental para el diagnóstico correcto, el manejo terapéutico adecuado y el asesoramiento genético de los pacientes y sus familias.
Palabras clave: diabetes monogénica; MODY; GCK; HNF1A; diabetes mitocondrial.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos, decorrentes de alterações no funcionamento das células β das ilhotas pancreáticas. Essa condição representa uma das doenças crônicas não transmissíveis de maior impacto em saúde pública no mundo.

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), estima-se que aproximadamente 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivam com diabetes em 2024, correspondendo a cerca de 11,1% da população adulta mundial. As projeções indicam que esse número poderá atingir 853 milhões de pessoas até 2050, refletindo o crescimento contínuo da doença em escala global. Além disso, cerca de 252 milhões de indivíduos permanecem sem diagnóstico (IDF, 2025).

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

No Brasil, o diabetes também representa um importante problema de saúde pública. O país está entre os países com maior número absoluto de indivíduos com a doença, ocupando uma das primeiras posições no ranking mundial, com cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes (SBD, 2025). Esse cenário reforça a necessidade de estratégias voltadas para prevenção, diagnóstico precoce e controle adequado da doença (SBD, 2025).

O DM pode ser classificado em diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos de diabetes, que incluem as formas monogênicas.

Embora as formas mais prevalentes sejam o DM1 e o DM2, estima-se que aproximadamente 1% a 5% dos casos de diabetes correspondam às formas monogênicas, um grupo de doenças causadas por mutações em um único gene que afeta a função das células β pancreáticas, comprometendo a secreção ou a ação da insulina

O diabetes monogênico compreende um grupo heterogêneo de subtipos de diabetes causados por mutações em um único gene, incluindo o *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY), o diabetes neonatal e o diabetes de herança mitocondrial. O diagnóstico correto dessas condições possui importantes implicações terapêuticas, pois possibilita a escolha do tratamento mais adequado e a identificação precoce da doença, beneficiando tanto o paciente quanto seus familiares (DZHEMILEVA et al., 2025).

Nesta revisão, serão analisadas algumas das variações genéticas mais comuns associadas ao diabetes monogênico, incluindo mutações nos genes GCK e HNF1A, além do diabetes de origem mitocondrial.

O MODY é causado por mutações patogênicas em genes específicos envolvidos na regulação da função das células β pancreáticas, apresentando herança autossômica dominante e manifestação clínica geralmente precoce, ocorrendo na infância, adolescência ou início da vida adulta, frequentemente antes dos 25 anos. Apesar de sua relevância clínica, essa condição permanece

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

frequentemente subdiagnosticada, sendo muitas vezes confundida com DM1 ou DM2, o que pode comprometer a escolha do tratamento mais adequado (BONNEFOND et al., 2023).

Atualmente, mais de 40 genes de MODY já foram identificados. Entre eles, destacam-se o GCK-MODY (MODY2) e o HNF1A-MODY (MODY3), considerados os mais prevalentes. A distribuição das mutações varia entre diferentes populações, mas os genes *GCK* e *HNF1A* concentram a maioria dos casos descritos de MODY (BONNEFOND et al., 2023).

O gene GCK está localizado no cromossomo 7p13, e variantes heterozigóticas que reduzem ou inativam sua função estão associadas ao desenvolvimento dessa forma de diabetes monogênico. O gene GCK codifica a enzima glicoquinase (glucokinase), considerada o principal sensor de glicose das células β pancreáticas. Essa enzima pertence à família das hexocinases e desempenha papel fundamental na regulação da homeostase glicêmica e no processo de secreção de insulina. Mutações heterozigóticas inativadoras nesse gene resultam em hiperglicemia leve e estável, frequentemente assintomática e detectada incidentalmente durante exames laboratoriais (HULÍN et al., 2020). Na maioria dos casos, essa forma de diabetes apresenta evolução benigna e não requer tratamento farmacológico específico, sendo recomendado apenas acompanhamento clínico (DELLAMANNA et al., 2012).

A MODY2 relacionada à glicoquinase é frequentemente observada em crianças com hiperglicemia leve persistente, bem como em mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional que apresentam histórico familiar de diabetes. Além disso, complicações crônicas do diabetes são relativamente raras nesses indivíduos.

O MODY3 é causado por mutações heterozigóticas no gene HNF1A (*hepatocyte nuclear factor 1-alpha*), localizado no cromossomo 12q24. Esse gene codifica um fator de transcrição essencial para o funcionamento adequado das células β pancreáticas e para a regulação da expressão de diversos genes envolvidos no metabolismo da glicose. (YAMAGATA et al., 1996). Mutações no gene HNF1A (Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha) levam à disfunção progressiva das

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

células β pancreáticas, resultando em hiperglicemia e aumento do risco de complicações microvasculares associadas ao diabetes, como retinopatia e nefropatia diabética. Pacientes com HNF1A-MODY geralmente apresentam boa resposta ao tratamento com sulfonilureias, que são frequentemente utilizadas como primeira linha terapêutica. Entretanto, em alguns casos pode ocorrer falha terapêutica ao longo do tempo, sendo necessário o uso de insulina (MANTOVANI et al., 2018).

Outro subtipo importante dentro do espectro do diabetes monogênico é o diabetes mitocondrial, associado a mutações no DNA mitocondrial ou em genes nucleares que afetam a função das mitocôndrias. As doenças mitocondriais primárias são definidas como distúrbios que comprometem a estrutura ou a função mitocondrial em decorrência dessas mutações (KARAKUS et al., 2023).

O diabetes mitocondrial é uma forma rara de diabetes causada por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), sendo a variante m.3243A>G no gene MT-TL1, que codifica o RNA transportador de leucina, a alteração genética mais frequentemente identificada. Essa mutação compromete a síntese de proteínas mitocondriais essenciais para a fosforilação oxidativa, resultando em disfunção da cadeia respiratória, redução da produção de ATP e prejuízo da função celular (Maassen et al., 2004).

O diabetes mitocondrial apresenta fenótipo clínico altamente variável, podendo estar associado a diversas manifestações sistêmicas. Entre as mais frequentes destacam-se a surdez neurossensorial, alterações musculares e manifestações neurológicas, além do comprometimento metabólico característico da doença (EL-HATTAB et al., 2015).

O diabetes é uma manifestação frequente em diversas doenças mitocondriais primárias. Estima-se que aproximadamente 1% dos casos inicialmente classificados como DM1 ou DM2 possam corresponder ao diabetes mitocondrial, sendo frequentemente subdiagnosticados ou classificados incorretamente (KARAKUS et al., 2023).

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

Diante desse cenário, torna-se relevante a realização de revisões que sistematizem e analisem criticamente as evidências disponíveis sobre os mecanismos genéticos, as características clínicas e os desafios diagnósticos associados ao diabetes monogênico. Nesse contexto, a presente revisão narrativa busca reunir e discutir as principais informações disponíveis na literatura científica sobre os genes HNF1A, GCK e o genoma mitocondrial, destacando suas implicações fisiopatológicas, diagnósticas e terapêuticas.

Embora avanços recentes tenham ampliado o conhecimento sobre a base genética dessas condições, estratégias terapêuticas inovadoras, como a terapia gênica, ainda se encontram em estágio experimental. A aplicação clínica dessas abordagens enfrenta desafios importantes, incluindo a elevada variabilidade genética, o alto grau de polimorfismo e a heterogeneidade fenotípica observada entre indivíduos, mesmo dentro do mesmo subtipo de MODY. Esses fatores dificultam a implementação de estratégias terapêuticas padronizadas e reforçam a necessidade de maior compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na doença.

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que consiste em uma abordagem qualitativa e não sistematizada de busca, seleção e interpretação de estudos científicos, permitindo a síntese crítica do conhecimento disponível sobre determinado tema. Esse tipo de revisão caracteriza-se pela flexibilidade metodológica, não seguindo protocolos rígidos de busca e avaliação dos estudos incluídos, o que possibilita maior liberdade na discussão e interpretação dos achados (ROTHER, 2007).

A busca bibliográfica foi realizada de março a junho de 2026 nas bases de dados científicos PubMed, SciELO e LILACS, utilizando descritores relacionados ao tema proposto. Foram selecionados artigos científicos, revisões e documentos de referência considerados relevantes para a compreensão do tema, priorizando publicações recentes e de maior impacto científico, publicados em português, inglês ou espanhol, sem restrição quanto ao delineamento do estudo.

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

Foram utilizados descritores controlados, bem como termos livres relacionados ao tema da pesquisa. Entre os principais termos utilizados destacam-se: *monogenic diabetes*, *MODY*, *HNF1A mutation*, *GCK mutation*, *mitochondrial diabetes* e *genetic mutation*. Essas estratégias foram utilizadas com o objetivo de identificar estudos relevantes que abordassem as bases genéticas do diabetes monogênico, com foco nos genes HNF1A, GCK e em mutações do DNA mitocondrial.

Além da busca em bases de dados, também foram consultados livros-texto de referência, diretrizes clínicas e consensos de sociedades científicas relevantes, incluindo a *International Diabetes Federation* e a Sociedade Brasileira de Diabetes, a fim de complementar as evidências científicas obtidas e contextualizar as recomendações clínicas mais atuais relacionadas ao diabetes monogênico.

1.1. Objetivos Gerais

Revisar e discutir criticamente a literatura científica acerca das variações genéticas nos genes HNF1A, GCK e no DNA mitocondrial associadas ao diabetes monogênico, abordando seus principais aspectos moleculares, fenotípicos, diagnósticos e terapêuticos, bem como suas implicações para o diagnóstico e o manejo clínico da doença.

2. Revisão da Literatura

Historicamente, o estudo sobre diabetes monogênico começou em 1960, quando o Dr. Fajans apresentou, no 1º Congresso de Endocrinologia, casos de diabetes leve e assintomática ocorrendo em crianças, adolescentes e jovens adultos não obesos. O pesquisador cunhou o termo *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY) para descrever essa forma incomum de diabetes em jovens, devido ao seu curso clínico brando, semelhante ao diabetes observado em adultos. Em 1974, os Drs. Tattersall e Fajans confirmaram o padrão de herança autossômica dominante dessa condição e propuseram oficialmente a sigla MODY, posteriormente adotada pela comunidade científica (TOSUR; PHILIPSON, 2022).

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

O diabetes monogênico engloba um conjunto heterogêneo de condições causadas por variantes patogênicas em um único gene, geralmente envolvido no desenvolvimento, na função ou na sobrevivência das células β pancreáticas. Essas alterações comprometem a secreção de insulina e resultam em diferentes manifestações clínicas da doença.

Nas últimas décadas, os avanços da genética molecular revolucionaram o diagnóstico dessas formas de diabetes. O desenvolvimento das técnicas de *Next-Generation Sequencing* (NGS) permitiu a identificação simultânea de múltiplos genes associados à doença, ampliando significativamente a capacidade diagnóstica e a compreensão das correlações entre genótipo e fenótipo. Atualmente, mais de 40 genes já foram associados a diferentes formas de diabetes monogênico, incluindo os subtipos mais comuns de MODY e o diabetes neonatal.

O diagnóstico molecular possui grande relevância clínica, pois possibilita a diferenciação entre os diversos tipos de diabetes, permitindo a escolha do tratamento mais adequado para cada paciente. Em alguns casos, indivíduos previamente tratados com insulina podem ser manejados com antidiabéticos orais, melhorando a qualidade de vida e reduzindo custos terapêuticos. Além disso, a identificação da variante genética permite o aconselhamento genético familiar, o rastreamento de parentes em risco e uma melhor previsão da evolução clínica da doença.

O gene HNF1A (*Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha*) é um dos principais genes associados ao diabetes monogênico, sendo responsável pelo subtipo MODY3, uma das formas mais frequentes de diabetes monogênico em diversas populações. Localizado no cromossomo 12q24.31, esse gene codifica um fator de transcrição essencial para a regulação da expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e na função das células β pancreáticas (URAKAMI, 2020; LI et al., 2022).

Diversas variantes patogênicas já foram descritas em HNF1A, incluindo mutações missense, nonsense, frameshift e alterações em sítios de splicing. Essas alterações podem comprometer a estrutura e a função da proteína, levando à

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

redução progressiva da secreção de insulina e ao desenvolvimento da hiperglicemia característica do MODY3 (YAHAYA; UFUOMA, 2020).

A proteína HNF1A apresenta três domínios funcionais principais: o domínio de dimerização, responsável pela interação entre moléculas da proteína; o domínio de ligação ao DNA, que permite o reconhecimento de sequências específicas nos genes-alvo; e o domínio de transativação, envolvido na ativação da expressão gênica. Variantes localizadas nesses domínios podem afetar significativamente a atividade transcricional da proteína, comprometendo a função das células β pancreáticas (LI et al., 2022).

Estudos sugerem a existência de correlações genótipo-fenótipo em indivíduos com MODY3. De modo geral, variantes que resultam em perda mais acentuada da função proteica tendem a estar associadas ao aparecimento mais precoce do diabetes e à maior gravidade clínica. Entretanto, observa-se grande variabilidade na manifestação da doença entre indivíduos portadores da mesma variante, indicando a influência de fatores genéticos adicionais e ambientais (URAKAMI, 2020; YAHAYA; UFUOMA, 2020).

O amplo espectro mutacional de HNF1A reforça a importância do diagnóstico molecular para a identificação correta do MODY3, permitindo sua diferenciação em relação ao diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Além disso, a confirmação genética possibilita a adoção de estratégias terapêuticas mais adequadas, o aconselhamento genético e o rastreamento de familiares potencialmente afetados (TOSUR; PHILIPSON, 2022).

O MODY3 caracteriza-se por hiperglicemia progressiva de início geralmente na adolescência ou no início da vida adulta, frequentemente antes dos 25 anos de idade, sendo causado por variantes patogênicas no gene HNF1A. Os indivíduos afetados geralmente apresentam histórico familiar de diabetes em múltiplas gerações, compatível com padrão de herança autossômica dominante, além de ausência de obesidade significativa e preservação parcial da função das células β pancreáticas no momento do diagnóstico (FAJANS; BELL; POLONSKY, 2001).

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

As manifestações clínicas são variáveis, podendo incluir desde hiperglicemia leve assintomática até diabetes clinicamente manifesto. Os sintomas mais frequentemente observados são poliúria, polidipsia, fadiga e perda de peso, decorrentes da progressiva redução da secreção de insulina. Uma característica marcante do MODY3 é a presença de glicosúria precoce, resultante da diminuição do limiar renal para reabsorção de glicose, mesmo em níveis moderadamente elevados de glicemia (URAKAMI, 2020).

Do ponto de vista laboratorial, os pacientes costumam apresentar aumento da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c), ausência de autoanticorpos pancreáticos e manutenção da produção endógena de insulina por vários anos após o diagnóstico. Essas características auxiliam na diferenciação do MODY3 em relação ao diabetes mellitus tipo 1 (MCCARTHY et al., 2008).

A resposta ao tratamento com sulfonilureias é considerada uma das principais características clínicas do MODY3. Muitos pacientes apresentam excelente controle glicêmico com doses baixas desses medicamentos, frequentemente superiores às observadas em indivíduos com diabetes tipo 2. Em alguns casos, pacientes previamente tratados com insulina podem ser transferidos para terapia oral após a confirmação genética do diagnóstico (PEARSON et al., 2003).

Quando não diagnosticado e tratado adequadamente, o MODY3 pode evoluir com complicações crônicas semelhantes às observadas em outras formas de diabetes, incluindo retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia periférica e doença cardiovascular. O risco dessas complicações está diretamente relacionado à duração da hiperglicemia e ao grau de controle metabólico alcançado ao longo da vida (URAKAMI, 2020).

O diagnóstico genético do MODY3 é fundamental para confirmar a presença de variantes patogênicas em HNF1A e diferenciar essa condição de outras formas de diabetes mellitus. Historicamente, o sequenciamento de Sanger foi amplamente utilizado para a análise de genes específicos, apresentando elevada precisão na identificação de variantes pontuais. Entretanto, com o avanço das tecnologias de

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

sequenciamento, os métodos baseados em Next-Generation Sequencing (NGS) passaram a ser amplamente empregados devido à sua capacidade de analisar simultaneamente múltiplos genes associados ao diabetes monogênico, aumentando a eficiência diagnóstica (COLCLOUGH et al., 2013).

Os painéis genéticos direcionados para MODY representam atualmente uma das principais ferramentas diagnósticas, permitindo a investigação simultânea de genes como HNF1A, HNF4A, GCK, PDX1 e outros relacionados à doença. Essa abordagem possibilita a identificação de variantes raras e reduz o tempo necessário para o diagnóstico, favorecendo a detecção de casos previamente classificados como diabetes tipo 1 ou tipo 2 (ELLARD; BELLANNÉ-CHANTELOT; HATTERSLEY, 2008).

A confirmação molecular possui importantes implicações clínicas. Muitos pacientes inicialmente diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 são posteriormente reclassificados como portadores de MODY3 após a identificação de variantes patogênicas em HNF1A. Essa reclassificação pode resultar em mudanças significativas na conduta terapêutica, incluindo a substituição da insulinoterapia ou de outros antidiabéticos por sulfonilureias, frequentemente associadas a um melhor controle glicêmico e maior qualidade de vida (PEARSON et al., 2003).

Além do impacto terapêutico, o diagnóstico genético permite o aconselhamento genético familiar, o rastreamento de parentes assintomáticos e a identificação precoce de indivíduos em risco, contribuindo para estratégias de prevenção e acompanhamento mais adequadas. Dessa forma, o diagnóstico molecular tornou-se uma ferramenta essencial para a medicina de precisão aplicada ao diabetes monogênico (TOSUR; PHILIPSON, 2022).

Em relação ao manejo clínico, estudos demonstram que a maioria dos pacientes não necessita de tratamento farmacológico específico, uma vez que medicamentos hipoglicemiantes produzem impacto limitado sobre os níveis glicêmicos. Dessa forma, recomenda-se principalmente acompanhamento clínico

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

periódico, orientação nutricional e manutenção de hábitos de vida saudáveis (CHAKERA et al., 2015).

Por outro lado, quando analisamos o GCK-MODY (MODY2), o cenário diagnóstico impõe outras complexidades. Nesse subtipo, as variantes de significado incerto (*Variants of Uncertain Significance* – VUS) representam um importante desafio no diagnóstico molecular. Essas variantes correspondem a alterações genéticas cuja associação com a doença ainda não possui evidências suficientes para serem classificadas como patogênicas ou benignas, dificultando a interpretação clínica e a tomada de decisões terapêuticas (RICHARDS et al., 2015).

A reclassificação das VUS depende da integração de diferentes tipos de evidência, incluindo estudos funcionais, análises de segregação familiar, frequência populacional e predições computacionais. A aplicação dos critérios estabelecidos pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) e pela Association for Molecular Pathology (AMP) permite uma avaliação mais padronizada dessas variantes, reduzindo a incerteza diagnóstica (RICHARDS et al., 2015).

Diversos bancos de dados genéticos são utilizados para auxiliar na interpretação das variantes encontradas em GCK. O ClinVar reúne informações sobre variantes previamente classificadas e submetidas por diferentes laboratórios. O LOVD (Leiden Open Variation Database) disponibiliza registros específicos de variantes associadas a doenças hereditárias, enquanto o gnomAD (Genome Aggregation Database) fornece dados sobre frequência populacional em diferentes grupos étnicos. A combinação dessas fontes de informação contribui para o refinamento da classificação das variantes e para a identificação de novas evidências de patogenicidade (LANDRUM et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, a presença de uma VUS exige cautela na interpretação dos resultados genéticos. Em geral, recomenda-se que decisões terapêuticas não sejam baseadas exclusivamente na identificação dessas variantes até que evidências adicionais permitam sua reclassificação. Dessa forma, a

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

avaliação clínica, laboratorial e familiar continua sendo essencial para o manejo adequado dos pacientes com suspeita de MODY2 (ELLARD et al., 2020).

Além da variante m.3243A>G, outras alterações mitocondriais também foram associadas ao desenvolvimento do diabetes mitocondrial, incluindo as variantes m.14709T>C, m.8296A>G, m.12258C>A e m.3271T>C, embora com menor frequência. Essas mutações afetam diferentes componentes envolvidos na síntese proteica mitocondrial e no metabolismo energético celular, contribuindo para a heterogeneidade clínica observada entre os pacientes (BALLINGER et al., 1992; MURPHY et al., 2008).

A mutação m.3243A>G no gene MT-TL1 está associada ao comprometimento da função mitocondrial, afetando diretamente tecidos com alta demanda energética, como o sistema endócrino. Nesse contexto, as mitocôndrias desempenham papel fundamental na esteroidogênese e no fornecimento de energia necessária para impulsionar a produção intracelular e a secreção extracelular de hormônios. Como consequência dessas alterações, o diabetes mellitus configura-se como a manifestação endócrina mais frequente das doenças mitocondriais; entretanto, também podem ocorrer deficiência de hormônio do crescimento, insuficiência adrenal, hipogonadismo e disfunção da paratireoide (VARUGHESE; RAHMAN, 2025).

Um dos principais desafios diagnósticos relacionados à diabetes mitocondrial é a heteroplasmia, fenômeno caracterizado pela coexistência de mitocôndrias normais e mutadas em uma mesma célula. A proporção de DNA mitocondrial mutado pode variar entre tecidos e indivíduos, influenciando diretamente a gravidade das manifestações clínicas e dificultando a correlação entre genótipo e fenótipo (MURPHY et al., 2008).

O diabetes mitocondrial está frequentemente associado à síndrome MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), caracterizada pela combinação de diabetes mellitus e perda auditiva neurossensorial bilateral progressiva. Essa

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

condição apresenta padrão de herança exclusivamente materno, uma vez que o DNA mitocondrial é transmitido apenas pela mãe (MAASSEN et al., 2004).

Além das alterações glicêmicas e da perda auditiva, os pacientes podem apresentar manifestações extra pancreáticas importantes, incluindo miopatia, intolerância ao exercício, cardiomiopatia, alterações de condução cardíaca, retinopatia pigmentar, nefropatia, comprometimento neurológico e baixa estatura. A expressividade clínica variável está diretamente relacionada ao grau de heteroplasmia e à distribuição tecidual das mitocôndrias mutadas (MURPHY et al., 2008).

A heterogeneidade fenotípica constitui uma das principais características do diabetes mitocondrial. Mesmo indivíduos pertencentes à mesma família e portadores da mesma mutação podem apresentar manifestações clínicas significativamente distintas, variando desde formas leves até quadros multissistêmicos graves (WHITTAKER et al., 2007).

O diagnóstico do diabetes mitocondrial baseia-se na identificação de variantes patogênicas no DNA mitocondrial. Entre os métodos laboratoriais utilizados destacam-se o sequenciamento convencional do mtDNA, o pirosequenciamento, a PCR quantitativa e as técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS), que permitem maior sensibilidade na detecção de variantes e na quantificação dos níveis de heteroplasmia (YANG et al., 2019).

A escolha do tecido para análise é um fator importante na investigação diagnóstica. Embora o sangue periférico seja amplamente utilizado, a carga mutacional pode diminuir com a idade. Dessa forma, amostras de epitélio urinário, mucosa oral ou tecido muscular frequentemente apresentam maior sensibilidade para a detecção da mutação m.3243A>G e outras variantes mitocondriais (YANG et al., 2019).

Os níveis de heteroplasmia possuem importante valor prognóstico, uma vez que maiores proporções de DNA mitocondrial mutado geralmente estão associadas a manifestações clínicas mais graves. Entretanto, não existe um limiar universal

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

aplicável a todos os pacientes, devido à ampla variabilidade individual observada nas doenças mitocondriais (MURPHY et al., 2008).

Em relação ao tratamento, muitos pacientes necessitam de insulinoterapia devido à progressiva perda da função das células β pancreáticas. O uso de metformina deve ser avaliado com cautela, especialmente em indivíduos com comprometimento significativo da função mitocondrial, devido ao risco teórico de acidose láctica. Além disso, o acompanhamento multidisciplinar é fundamental para o monitoramento das manifestações sistêmicas associadas à doença (WHITTAKER et al., 2007).

A confirmação diagnóstica também possui grande relevância para o aconselhamento genético. Como a transmissão ocorre exclusivamente pela linhagem materna, todos os filhos de mulheres portadoras da mutação podem herdar o DNA mitocondrial alterado, embora a gravidade das manifestações dependa dos níveis de heteroplasmia transmitidos (MAASSEN et al., 2004).

3. Considerações Finais

Embora o diabetes monogênico seja considerado uma condição rara, o mesmo pode incluir até 5% dos casos de diabetes, segundo a literatura. Ainda, a prevalência real provavelmente é superior à atualmente relatada, uma vez que muitos pacientes permanecem sem diagnóstico ou são classificados incorretamente como portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Essa dificuldade diagnóstica decorre da sobreposição de características clínicas entre as diferentes formas de diabetes e da limitada disponibilidade de testes genéticos em diversos sistemas de saúde (DZHEMILEVA et al., 2025; TOSUR; PHILIPSON, 2022).

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

Tabela 1 – Comparação entre MODY3 (HNF1A), MODY2 (GCK) e Diabetes Mitocondrial.

Característica	MODY3 (HNF1A)	MODY2 (GCK)	Diabetes Mitocondrial
Gene principal	HNF1A	GCK	MT-TL1 (m.3243A>G) e outras variantes mitocondriais
Tipo de herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Materna (mitocondrial)
Mecanismo fisiopatológico	Redução progressiva da secreção de insulina pelas células β pancreáticas	Aumento do limiar glicêmico para secreção de insulina devido à alteração da glicoquinase	Disfunção mitocondrial com comprometimento da produção de ATP e da secreção de insulina
Idade típica de início	Adolescência ou início da vida adulta (< 25 anos)	Desde o nascimento, geralmente diagnosticado incidentalmente	Adolescência tardia ou vida adulta (< 40 anos)
Fenótipo clínico	Hiperglicemia progressiva, poliúria, polidipsia, perda de peso e glicosúria precoce	Hiperglicemia leve e estável, geralmente assintomática	Diabetes associado à perda auditiva neurossensorial progressiva (MIDD) e manifestações multissistêmicas
História familiar	Diabetes em múltiplas gerações	Hiperglicemia leve em múltiplas gerações	Transmissão exclusivamente materna
Autoanticorpos pancreáticos	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Função das células β	Parcialmente preservada no diagnóstico, com deterioração progressiva	Preservada ao longo da vida	Progressivamente reduzida

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

Diagnóstico molecular	Sequenciamento de HNF1A por Sanger ou NGS	Sequenciamento de GCK por Sanger ou NGS	Análise do DNA mitocondrial por PCR, NGS ou outras técnicas moleculares
Tratamento principal	Sulfonilureias; alguns casos necessitam insulina	Geralmente não requer tratamento farmacológico	Frequentemente necessita insulinoterapia
Resposta às sulfonilureias	Excelente	Limitada ou ausente	Variável
Risco de complicações crônicas	Semelhante ao diabetes tipo 1 e tipo 2 quando mal controlado	Baixo risco de complicações micro e macrovasculares	Elevado risco de complicações sistêmicas associadas à doença mitocondrial
Importância do diagnóstico genético	Define terapia adequada e permite rastreamento familiar	Evita tratamentos desnecessários e orienta manejo gestacional	Confirma a etiologia, auxilia no prognóstico e no aconselhamento genético
Prognóstico	Favorável quando diagnosticado precocemente e tratado adequadamente	Excelente, com evolução estável ao longo da vida	Variável, dependente do grau de heteroplasmia e do comprometimento sistêmico

A Tabela 1 apresenta uma breve comparação entre MODY3 (HNF1A), MODY2 (GCK) e Diabetes Mitocondrial. A análise da literatura demonstra que variantes nos genes HNF1A, GCK e no DNA mitocondrial estão associadas a manifestações clínicas distintas. Essa heterogeneidade também dificulta a comparação entre estudos, uma vez que diferentes critérios diagnósticos, metodologias de sequenciamento e populações analisadas podem influenciar os resultados encontrados. Enquanto o MODY3 apresenta evolução progressiva e boa resposta às sulfonilureias, o MODY2 caracteriza-se por hiperglicemia leve e estável, geralmente sem necessidade de tratamento farmacológico. Já o diabetes

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

mitocondrial apresenta maior complexidade clínica devido ao comprometimento multissistêmico decorrente da disfunção mitocondrial.

Essa heterogeneidade ajuda a explicar por que muitos pacientes permanecem sem diagnóstico correto durante anos. Na prática clínica, características como idade de início, padrão familiar de herança e resposta ao tratamento podem ser insuficientes para diferenciar o diabetes monogênico de outras formas da doença, reforçando a importância da investigação molecular.

Apesar desse consenso, a incorporação do diagnóstico molecular à rotina clínica ainda é limitada em muitos países. No Brasil, a disponibilidade de testes permanece concentrada em centros de referência, o que provavelmente contribui para o subdiagnóstico da doença. Entretanto, permanecem desafios relacionados à interpretação de variantes raras e variantes de significado incerto (VUS), bem como à compreensão completa das correlações genótipo-fenótipo. Esses fatores evidenciam a necessidade de estudos adicionais que permitam aprimorar a precisão diagnóstica e o entendimento dos mecanismos envolvidos na expressão clínica da doença.

Essas diferenças demonstram que o valor do diagnóstico molecular não se limita à confirmação etiológica da doença. Dependendo do subtipo identificado, o resultado pode modificar a escolha terapêutica, evitar intervenções desnecessárias ou direcionar o acompanhamento de manifestações sistêmicas.

Os resultados desta revisão também corroboram as recomendações atuais das principais diretrizes internacionais, que destacam o papel crescente das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) na identificação de variantes genéticas associadas ao diabetes monogênico. A ampliação do acesso a essas ferramentas tem contribuído para o aumento do número de diagnósticos, para a descoberta de novas variantes patogênicas e para o avanço da medicina de precisão aplicada ao manejo do diabetes.

Outro aspecto relevante refere-se ao aconselhamento genético familiar. A identificação da variante causal permite o rastreamento de parentes assintomáticos,

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias individualizadas de acompanhamento. Esse processo contribui não apenas para a melhoria do cuidado clínico, mas também para a redução do impacto psicológico associado à incerteza diagnóstica.

Embora o custo do sequenciamento genético tenha diminuído nos últimos anos, o acesso ao diagnóstico molecular ainda representa um desafio no contexto brasileiro. A disponibilidade dos testes permanece concentrada em centros especializados, dificultando a identificação precoce dos casos.

Apesar dos avanços observados nas últimas décadas, diversas lacunas ainda persistem no conhecimento sobre o diabetes monogênico. A verdadeira prevalência da doença permanece desconhecida em muitas regiões do mundo, especialmente em países de baixa e média renda, onde o acesso ao diagnóstico molecular é restrito.

A produção científica envolvendo populações brasileiras e latino-americanas ainda permanece limitada, resultando na sub-representação dessas populações nos bancos de dados genéticos internacionais. A escassez de estudos nacionais evidencia a necessidade de ampliar a investigação genética do diabetes monogênico no Brasil. Embora existam relatos de variantes identificadas em pacientes brasileiros, como descrito por Dellamanna et al. (2012), o número de estudos disponíveis ainda é insuficiente para representar adequadamente a diversidade genética da população brasileira.

Futuras pesquisas deverão concentrar-se no aprofundamento das correlações genótipo-fenótipo, na investigação de modificadores genéticos e epigenéticos que influenciam a expressão clínica da doença e no desenvolvimento de terapias de precisão direcionadas a mecanismos moleculares específicos. Além disso, a expansão dos bancos de dados genéticos e a integração de informações genômicas, clínicas e funcionais poderão contribuir para diagnósticos mais precisos e estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas.

Como limitações inerentes ao método de revisão narrativa, destaca-se a possibilidade de viés de seleção na escolha dos artigos, uma vez que a busca

CC BY

RSV
ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

bibliográfica não seguiu um protocolo sistemático rigoroso. A ausência de avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos e a não utilização de fluxograma de seleção também constituem limitações reconhecidas desse tipo de revisão.

Adicionalmente, a heterogeneidade dos estudos analisados, incluindo diferenças metodológicas, populacionais e diagnósticas, dificulta comparações diretas entre os resultados publicados. A utilização de estudos conduzidos predominantemente em populações europeias e norte-americanas pode limitar a generalização dos achados para outras populações, incluindo a brasileira.

Por fim, a constante evolução do conhecimento genético e a frequente atualização das classificações de variantes podem fazer com que algumas informações disponíveis atualmente sejam modificadas à medida que novas evidências científicas se tornam disponíveis, representando uma limitação inerente à área da genética médica.

Esta revisão narrativa reforça que o reconhecimento precoce do diabetes monogênico constitui etapa fundamental para a implementação da medicina de precisão no manejo do diabetes. Os achados analisados demonstram que a compreensão dessas alterações genéticas é fundamental para o diagnóstico correto da doença, contribuindo para a diferenciação em relação à diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

Entretanto, persistem desafios relacionados à interpretação de variantes de significado incerto, à limitada disponibilidade de dados em populações brasileiras e latino-americanas e ao acesso aos testes genéticos em diferentes contextos de saúde. Nesse sentido, estudos futuros devem priorizar a realização de coortes nacionais, avaliações de custo-efetividade do diagnóstico molecular e investigações funcionais que permitam melhor caracterização das variantes genéticas identificadas.

Por fim, este trabalho contribui para a atualização do conhecimento sobre o diabetes monogênico e reforça a importância da integração entre avaliação clínica e

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

diagnóstico molecular, fornecendo subsídios para o aprimoramento da prática assistencial e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico, acompanhamento e tratamento desses pacientes.

Referências

BALLINGER, S. W. et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. **Nature Genetics**, v. 1, n. 1, p. 11–15, 1992.

BONNEFOND, A. et al. Monogenic diabetes. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 12, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00421-w.

CHAKERA, A. J. et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. **Diabetes Care**, v. 38, n. 7, p. 1383–1392, 2015.

COLCLOUGH, K. et al. Next-generation sequencing in maturity-onset diabetes of the young. **Diabetes Care**, v. 36, n. 5, p. 1422–1430, 2013.

DELLAMANNA, T. et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 56, n. 8, p. 490–495, 2012.

DZHEMILEVA, L. U. et al. Current views on etiology, diagnosis, epidemiology and gene therapy of maturity-onset diabetes in the young. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1497298, 2025. DOI: 10.3389/fendo.2024.1497298.

EL-HATTAB, A. W. et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2015.

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

FAJANS, S. S.; BELL, G. I.; POLONSKY, K. S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 13, p. 971–980, 2001.

HULÍN, J. et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function – GCK-MODY today. **Physiological Research**, v. 69, n. 6, p. 995–1011, 2020. DOI: 10.33549/physiolres.934487.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025.

KARAKUS, K. E. et al. Skeletal health in patients with mitochondrial diabetes: case series and review of literature. **JBMR Plus**, v. 7, n. 11, p. e10824, 2023.

LANDRUM, M. J. et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. D1, p. D1205–D1213, 2022.

LI, Y.; JIANG, X.; SUN, K. HNF1A: from monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

MAASSEN, J. A. et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. **Diabetes**, v. 53, Suppl. 1, p. S103–S109, 2004.

MANTOVANI, V. et al. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. **Diabetes Therapy**, v. 9, n. 4, p. 1667–1685, 2018.

MCCARTHY, M. I. et al. Genetic diagnosis and management of monogenic diabetes. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 687–699, 2008.

MURPHY, Rinki; ELLARD, Sian; HATTERSLEY, Andrew T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β-cell diabetes. **Nature clinical**

CC BY

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

practice Endocrinology & metabolism, v. 4, n. 4, p. 200-213, 2008.

PEARSON, E. R. et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. **The Lancet**, v. 362, n. 9392, p. 1275–1281, 2003.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the ACMG and AMP. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, 2015.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretriz SBD 2025: manejo clínico do diabetes.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025. Disponível em: https://diretriz.diabetes.org.br/. Acesso em: 29 jun. 2026.

TOSUR, M.; PHILIPSON, L. 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.13860.

URAKAMI, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 1047–1056, 2020.

VARUGHESE, R.; RAHMAN, S. Endocrine dysfunction in primary mitochondrial diseases. **Endocrine Reviews**, v. 46, n. 3, p. 376–396, 2025. DOI: 10.1210/endrev/bnaf002.

WHITTAKER, R. G. et al. Mitochondrial DNA disease and diabetes mellitus. **Practical Diabetes International**, v. 24, n. 7, p. 331–336, 2007.

YAHAYA, T. O.; UFUOMA, S. B. Genetics and pathophysiology of maturity-onset

ISSN 2674-8584

Received: 18/07/2026 - **Accepted:** 17/08/2026
Vol: 08.08 - August
DOI: 10.66104/dtxqk283
Pages: 1-24

diabetes of the young (MODY): a review of current trends. **Cureus**, v. 12, n. 4, e7584, 2020.

YAMAGATA, K. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). **Nature**, London, v. 384, n. 6608, p. 455–458, 1996. DOI: 10.1038/384455a0.

CC BY