

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

KARIN BARSZCZ

**Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de Diabetes Mellitus
tipo Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)**

Ribeirão Preto
2023

KARIN BARSZCZ

**Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de Diabetes Mellitus
tipo Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Junior (Professor Associado do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP).

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Barszcz, Karin.

Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de Diabetes Mellitus tipo Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY). Ribeirão Preto, 2023.

29 p.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Liberatore Junior, Raphael Del Roio.

1. Introdução. 2. Justificativa. 3. Objetivos.
4. Metodologia. 5. Resultados. 6. Discussão.

Nome: Barszcz, Karin

Título: Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com suspeita de diabetes mellitus tipo Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por me guiar e conduzir pelo caminho até aqui. Ao meu orientador, professor Raphael, pela paciência, dedicação e cuidado com nosso trabalho e com minha formação ao longo deste período. E, não menos importante, agradeço meus familiares e amigos por todo o apoio e incentivo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

RESUMO

BARSZCZ, Karin. **AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE DIABETES MELLITUS TIPO MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)**. 2023. Dissertação de Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introdução: Diabetes mellitus (DM) é uma doença clínica frequente e ainda constitui um desafio diagnóstico para diferenciação entre os tipos 1 e 2 e o tipo Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). **Objetivos:** Descrever o padrão clínico-laboratorial dos pacientes com suspeita de MODY acompanhados no Ambulatório de Diabetes Infantil (AENDI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HC-FMRP-USP). **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo com dados de prontuários de pacientes com suspeita diagnóstica de diabetes mellitus tipo MODY, acompanhados no AENDI HC-FMRP-USP, no período entre 2012 e 2022. Os dados foram obtidos de 12 prontuários. Foi aplicada a calculadora de predição para MODY e analisadas informações demográficas, dados antropométricos, sintomas, tratamento, exames laboratoriais, histórico e familiar. Foram utilizadas estatísticas descritivas. **Resultados:** Apenas 1,25% dos pacientes acompanhados no AENDI são suspeitos de MODY. Nenhum paciente da amostra foi classificado como obeso. Polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso foram descritos em 22,22%, 25%; 44,44% e 28,57%, respectivamente. Terapia medicamentosa não foi necessária em 66,67% dos pacientes, porém, quando introduzida, 50% necessitaram de antidiabético oral. A média da glicemia de jejum e hemoglobina glicada, no caso novo, foi 128mg/dL e 6,02%, respectivamente. O histórico familiar foi positivo em 91,66% dos pacientes. **Limitações do estudo:** Os exames da análise molecular dos genes descritos como associados ao MODY foram coletados, mas seus resultados ainda não estão disponíveis. **Conclusão:** A suspeita de MODY, no serviço, foi condizente com o encontrado na literatura. Os resultados sugerem que o uso da calculadora pode ser feito como forma de triagem para os pacientes com suspeita da doença, devendo ser realizada em pacientes com valor preditivo positivo alto. Além disso, é necessário desenvolver estratégias específicas para a elaboração de um protocolo de rastreamento e acompanhamento dos pacientes com essa forma de diabetes, visando proporcionar um diagnóstico preciso e um gerenciamento clínico adequado.

Palavras-chave: Hiperglicemia. Diabetes mellitus. MODY.

ABSTRACT

BARSZCZ, Karin. **CLINICAL-LABORATORIAL EVALUATION OF PATIENTS WITH SUSPECTED MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY) DIABETES MELLITUS**. 2023. Professional Master's Dissertation in Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a prevalent clinical condition that poses a diagnostic challenge in distinguishing between types 1 and 2 diabetes, from Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). **Objectives:** This study aims to describe the clinical-laboratorial patterns of patients suspected of having MODY, who were followed at the Pediatric Diabetes Outpatient Clinic (*Ambulatório de Diabetes Infantil – AENDI*) of the Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (HC-FMRP-USP). **Methodology:** A retrospective cross-sectional study was conducted using medical records of patients with suspected MODY, who were followed at AENDI HC-FMRP-USP between 2012 and 2022. Data were collected from 12 medical records. Demographic information, anthropometric data, symptoms, treatment, laboratory tests, and family history were analyzed. Descriptive statistics were employed for data analysis. **Results:** Among the patients followed at AENDI, only 1,25% were suspected of having MODY. None of the patients were classified as obese. Polydipsia, polyphagia, polyuria, and weight loss were reported in 22,22%, 25%, 44,44%, and 28,57% of the cases, respectively. Drug therapy was unnecessary for 66,67% of the patients; however, among those who required treatment, 50% necessitated oral therapy. The fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels for the new case were measured at 128,25mg/dL and 6.02%, respectively. Positive family history was observed in 91,06% of the patients. **Study limitations:** Molecular analysis exams for MODY-associated genes were collected, but their results are pending. **Conclusion:** The suspicion of MODY in the clinical setting was consistent with the findings in the literature. The results suggest that the use of the calculator can be employed as a screening tool for patients suspected of having the disease, particularly in those with a high positive predictive value. Furthermore, specific strategies need to be developed to establish a screening and follow-up protocol for patients with this form of diabetes, aiming to provide accurate diagnosis and appropriate clinical management.

Keywords: Hyperglycemia. Diabetes mellitus. MODY.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Análise dos sintomas dos pacientes com suspeita de MODY	15
Tabela 2 –	Tratamento medicamento nos pacientes com suspeita de MODY.....	16

LISTA DE SIGLAS

AENDI	Ambulatório de Diabetes Infantil
ADA	American Diabetes Association
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes tipo 1
DM2	Diabetes tipo 2
GCK	Glucokinase
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1-alpha
IMC	Índice de Massa Corporal
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MPC	MODY Probability Calculator
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
VVP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo Geral	14
3.2	Objetivos Específicos	14
4	METODOLOGIA	15
5	RESULTADOS	17
6	DISCUSSÃO	20
7	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24
	ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	26

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é o conjunto de distúrbios metabólicos resultante de defeitos na ação ou secreção de insulina, levando ao estado hiperglicêmico¹; doença que acomete todas as populações, associada a complicações microvasculares e macrovasculares e que vem apresentando aumento em prevalência e incidência².

Em crianças e adolescentes, a maioria dos pacientes apresentam diabetes tipo 1 (DM1), caracterizado pela deficiência da produção de insulina, devido à destruição autoimune das células beta; ou diabetes tipo 2 (DM2), caracterizado pela resistência à insulina e relativa deficiência de insulina, todavia, existem outros tipos de DM³.

Em contraste com as formas poligênicas de apresentação (DM1 e DM2), formas menos prevalentes têm origem monogênica (DM neonatal e Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY), que são formas raras e com alteração de um único gene^{1,3}.

O termo MODY foi usado pela primeira vez no Reino Unido, em 1974, quando Tattersall descreveu três famílias com características clínicas semelhantes de diabetes, todas com forma predominantemente hereditária e, após o diagnóstico inicial, foram tratadas com sulfonilureia, nos 40 anos seguintes. Observou-se que, a longo prazo, esses grupos familiares apresentavam ausência de complicações graves⁴.

Nos Estados Unidos, Fajans estudou 87 crianças e adolescentes jovens não obesos que foram diagnosticados com diabetes, tendo encontrado que a maioria pertencia a uma família descendente de imigrantes prussianos que, mais tarde, mostraram presença de DM MODY em gerações anteriores⁴.

Na França, em 1973, Lestraded descreveu uma forma de diabetes com aparecimento na infância, não insulino dependente, que posteriormente foi estabelecida como transmitida por herança dominante. Até 1989, coletaram-se informações de 45 crianças pertencentes a 31 famílias, que ele intitulou de hiperglicemia não correlacionada à deficiência de insulina⁵.

Em 1974, Tattersal e Fajans definiram o termo MODY como hiperglicemia em jejum diagnosticada abaixo de 25 anos, que poderia ser tratada sem uso de insulino terapia por mais de 2 anos. Mais tarde, essa definição foi modificada para 5 anos^{1,4}.

Além da hiperglicemia com início na infância ou adolescência, outros aspectos geralmente encontrados entre os pacientes são: histórico familiar de DM, ausência de anticorpos contra ilhotas pancreáticas, e presença de peptídeo C detectável após mais de 3 anos do diagnóstico de hiperglicemia⁶.

A DM monogênica apresenta uma forma autossômica dominante do diabetes, caracterizada por mutações em genes que resultam em disfunção de células beta pancreáticas e prejuízo na produção de insulina^{3,7,8}.

Até o momento, foram descritos defeitos em 14 genes causando MODY, embora a maioria dos casos sejam causadas por mutações no gene glucocinase (GCK) ou hepatocyte nuclear factor 1-alpha gene (HNF1A)^{6,9,10}.

Estudos recentes reportaram uma prevalência de 21-45/1.000.000 em crianças; e 100/1.000.000, em adultos^{11,12,13}. Estima-se que 5% dos indivíduos diagnosticados com diabetes antes dos 45 anos têm MODY, sendo que 80% destes são erroneamente diagnosticados, em um primeiro momento, como DM 1 ou 2¹⁴, subestimando o número de acometidos^{1,11}.

Sequenciamento genético direto tem sensibilidade de 100% para diagnóstico de MODY¹⁵. Apesar do alto custo, esse teste se faz necessário com frequência, devido à clínica sobreposta entre MODY, DM1 e DM2. Autores têm buscado novas estratégias para melhor seleção de pacientes que deveriam ter o sequenciamento genético realizado.

Apesar de mais acessível, uma triagem baseada em critérios clínicos poderia perder parte dos pacientes acometidos pela doença ou então converter em um número excessivo de testes genéticos. Estudos têm mostrado o desenvolvimento de critérios clínicos baseados em histórico familiar, idade e características clínicas entre os pacientes avaliados^{16,17}.

Shields e colaboradores foram responsáveis pelo desenvolvimento da calculadora de predição de MODY, mostrando discriminação entre os tipos de diabetes: DM1, DM2 e MODY e o risco de o paciente analisado apresentar mutação característica com DM MODY em análise molecular. A calculadora foi analisada em pacientes abaixo de 35 anos. Esse método foi validado em pacientes europeus, sendo seu desempenho limitado em não caucasianos. Apesar da limitação na população brasileira, um estudo com 209 pacientes abaixo de 35 anos mostrou que a calculadora foi capaz de diferenciar, de maneira significativamente estatística, o subtipo MODY dos demais tipos de DM¹⁷.

Ainda há poucos estudos na população brasileira que descrevem este tipo de diabetes, não sendo encontrado na literatura do país estudo exclusivo na população pediátrica.

Estimar o número de pacientes pediátricos que deveriam ter sequenciamento genético analisado através da calculadora de predição para MODY, além de diminuir os gastos, esclarece o diagnóstico e guia o tratamento adequado para cada subtipo de mutação.

2 JUSTIFICATIVA

Diagnosticar diabetes tipo MODY é um desafio comum na prática pediátrica. Muitos pacientes ainda são erroneamente conduzidos como DM1 ou DM2, até que se chegue ao diagnóstico correto da doença. A descrição das características clínico-laboratoriais de um grupo de diabéticos, que após avaliação pela calculadora de MODY foram definidos como de alto risco de MODY, pode fornecer informações úteis para que o pediatra faça a detecção precoce do quadro de diabetes MODY e a distinção adequada entre os diferentes tipos de diabetes mellitus, iniciando o tratamento adequado para cada uma delas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o padrão clínico e laboratorial de pacientes com suspeita de DM MODY, acompanhados em um serviço de referência nos últimos 10 anos.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a probabilidade de os pacientes apresentarem MODY após dados clínicos serem aplicados na calculadora preditora de MODY;
- Descrever os dados demográficos encontrados na população estudada;
- Descrever o padrão antropométrico dos pacientes analisados;
- Descrever o padrão de sintomas dos pacientes com suspeita de diagnóstico de MODY;
- Descrever tratamento utilizado entre os pacientes com suspeita de MODY;
- Descrever os exames laboratoriais dos pacientes com suspeita de MODY;
- Descrever histórico familiar de pacientes com suspeita de MODY.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados de prontuários de pacientes com suspeita de diagnóstico de MODY, que passaram em consulta médica no Ambulatório de Diabetes Infantil (AENDI) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP), em Ribeirão Preto, São Paulo.

No estudo, foram incluídos dados de prontuários de todos os pacientes que passaram em consulta no AENDI durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2022. O período de coleta de dados foi de julho de 2022 a dezembro de 2022.

Para o diagnóstico de diabetes mellitus foram utilizados critérios baseados na Academia Americana de Diabetes (ADA)¹⁸.

Inicialmente 956 pacientes foram selecionados. Foram excluídos do estudo 22 pacientes que não tiveram diagnóstico de diabetes confirmado; 856 pacientes com diagnóstico compatível com DM 1, ou com sinais clínicos de resistência à insulina (obesidade, acantose nigricans), DM provocado devido ao uso de medicamentos e DM por doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, fibrose cística); e 66 pacientes que passaram em consulta no AENDI devido a outras endocrinopatias. Assim, de um total de 956 pacientes que passaram em consulta no ambulatório no período avaliado, foram selecionados 12 pacientes que apresentavam características de possível MODY para análise de dados.

O valor preditivo positivo (VPP) para MODY foi calculado através da calculadora de predição para MODY (MPC), disponível em: <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.

Foram então resgatados dos prontuários médicos os seguintes dados no momento do diagnóstico de DM: idade e gênero, peso, estatura e índice de massa corporal (IMC).

Os valores de IMC foram convertidos em escore-Z pelo *software* WHO anthroplus 1.0.4 (disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde, em: <https://www.who.int/growthref/tools/en/>, com base nos gráficos de crescimento padronizados pela OMS para crianças e adolescentes de 0-5 anos e 5-19 anos (2007), e classificados de acordo com o Manual de Obesidade da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)¹⁹.

Os pacientes foram classificados da seguinte forma, de acordo com o IMC:

crianças de 0 a 5 anos foram consideradas em risco de sobrepeso quando os valores de IMC estiveram entre os escores Z +1 e +2; com sobrepeso, quando os valores de IMC estiveram entre os escores Z +2 e +3; e, com obesidade, quando os valores estiveram acima de escore Z +3. Para aqueles acima de 5 anos até 19 anos incompletos, o diagnóstico de sobrepeso foi feito quando o valor do IMC esteve entre os escores Z +1 e +2; obesidade, quando o valor do IMC esteve entre os escores Z +2 e +3; e, obesidade grave, quando o valor do IMC esteve acima de escore Z +3.

Foram resgatados os sintomas típicos de diabetes apresentados ao diagnóstico: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso.

Quanto à forma de tratamento, foi resgatado uso de insulina ou medicação por via oral.

Na análise laboratorial, foram descritas glicemia de jejum e hemoglobina glicada, dosagem sérica de peptídeo C e anticorpos GAD, ICA e IA2.

Foi levado em consideração, no estudo, o histórico familiar de diabetes no parentesco, considerando pais, irmãos, tios, avós e bisavós – apresentando qualquer tipo de diabetes.

Os dados clínicos de idade ao diagnóstico de DM, gênero, dados antropométricos, apresentação de sintomas clínicos, tratamento, perfil laboratorial, histórico familiar de diabetes e valor preditivo após aplicado calculadora de predição foram apresentados de maneira descritiva, utilizando número absoluto, porcentagem e média, sendo então comparados a outros dados da literatura.

O estudo foi autorizado pelo Departamento de Puericultura e Pediatria e aprovado do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/SP (CAAE: 58844221.5.0000.5440), pelo parecer 5.439.907 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 12 prontuários de pacientes com suspeita de DM MODY do Ambulatório de Diabetes Infantil (AENDI), atendidos no período entre 2012 e 2022.

Na amostra, 11 dos 12 pacientes apresentaram valor preditivo positivo maior que 75% na calculadora de predição de MODY.

A média de idade dos pacientes foi de 6,83 anos, com variação de idade entre 1 e 14 anos. Não se observou predomínio de frequência por sexo, sendo 50% da amostra masculina e 50% feminina. O índice de massa corporal foi usado para avaliar o perfil antropométrico dos pacientes. Nenhum paciente foi classificado como obeso no estudo, sendo 9 pacientes eutróficos e 3 com sobrepeso.

Os sintomas apresentados ao diagnóstico estão descritos na Tabela 2.

Tabela 1 – Análise dos sintomas dos pacientes com suspeita de MODY

	Número de Pacientes (%)
Poliúria	
Sim	4 (44,44)
Não	5 (55,56)
Ignorado	3
Polidipsia	
Sim	2 (22,22)
Não	7 (77,78)
Ignorado	3
Polifagia	
Sim	2 (25)
Não	6 (75)
Ignorado	4
Perda de peso	
Sim	2 (28,57)
Não	5 (71,43)

Ignorado

5

 Fonte: elaborado pela autora, 2022.

Quanto ao tratamento, 8 (66,67%) pacientes não necessitaram terapia medicamentosa. Nos casos em que se iniciou terapia medicamentosa, antidiabético oral foi o tratamento medicamentoso utilizado em 75% dos casos. Os dados de tratamento estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Tratamento medicamentoso nos pacientes com suspeita de MODY

	Número de pacientes (%)
Tratamento medicamentoso	
Sim	4 (33,33)
Não	8 (66,67)
Insulina – terapia única	
Sim	1 (25)
Não	3 (75)
Antidiabético oral – terapia única	
Sim	2 (50)
Não	2 (50)
Terapia combinada (insulina e antidiabético)	
Sim	1 (25)
Não	3 (75)

 Fonte: elaborado pela autora, 2022.

A glicemia externa ao diagnóstico variou de 104 a 526 mg/dL, com média de 184,88 mg/dL. Esse valor foi repetido no caso novo, variando de 82 a 224 mg/dL, sendo a média da glicemia de 128,25 mg/dL. A porcentagem de hemoglobina glicada variou de 4,48 a 7,3% com média de 6,02%.

Com relação à dosagem dos auto-anticorpos, anti GAD foi negativo em todos os pacientes, anti ICA foi realizado em 10 dos 12 pacientes com resultado negativo

em todos e anti IA2 foi realizado em 7 dos 12 pacientes com resultados negativos em todos.

Quanto ao valor de peptídeo C, todos tiveram testes realizados variando de 0,87 a 2,49 ng/mL com média correspondente a 1,40 ng/mL.

O histórico familiar não foi positivo em apenas 1 dos casos avaliados. Dentre os positivos, 33,33% apresentaram histórico de diabetes em 3 gerações familiares.

6 DISCUSSÃO

Foi avaliado o perfil clínico e laboratorial de 12 pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY, em seguimento no HC-FMRP. Este montante representa 1,25% da totalidade de diabéticos em seguimento no período estudado.

Na literatura, também se observou uma baixa porcentagem dentre todos os casos de diabetes. Em países desenvolvidos, a prevalência fica em torno de 1-2%^{20,21}.

Quando observado o valor preditivo da calculadora de MODY, podemos correlacionar valores preditivos positivos altos como indicativos para a coleta do exame molecular em pacientes não caucasianos. Em estudo no Brasil, dos pacientes com VPP acima de 50%, 46,7% apresentaram mutação compatível com MODY em exame molecular. Quando o VPP na calculadora estava acima de 75%, MODY foi encontrado em mais da metade dos casos analisados, 52,9%. Já em países europeus, onde o valor preditivo positivo para coleta de MODY é apenas 25%, com taxas de MODY significativas ao exame molecular¹⁶.

Quanto ao perfil antropométrico dos pacientes, a maioria deles se mostrou eutrófica. Dois estudos diferentes de Shields *et al.* corroboraram com este achado, tendo em vista que os indivíduos diagnosticados com MODY geralmente não são obesos, no diagnóstico^{11, 22}.

Em nosso estudo, sintomas clínicos foram descritos em menos de 50% dos pacientes encaminhados. Anik e colaboradores relataram que a maioria dos casos descritos foi investigada devido a um achado laboratorial em exames solicitados na rotina, ou glicemia alterada durante investigação de outra queixa clínica, sendo que a grande parte dos casos de MODY não apresentava sintoma característico de diabetes na suspeita diagnóstica.⁸

Quanto ao tratamento utilizado, mais da metade dos pacientes deste estudo não estava em uso de terapia medicamentosa, o que sugere glucoquinase (GCK) como o principal gene com mutação desta população. Vários relatos na literatura apontam o gene GCK como principal gene acometido, e os pacientes avaliados não necessitaram de tratamento.^{1,3,7,8}

Entretanto, quando utilizado medicamento, foi observado que metade dos casos estudados necessitou apenas de terapia oral, 25% necessitou de terapia única com insulina e 25% terapêutica medicamentosa combinada para garantir os

níveis terapêuticos desejados. O conhecimento das alterações genéticas específicas (moleculares) poderia explicar esse achado.

Os níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, dosados no caso novo, mostraram valores pouco acima do valor de referência para o diagnóstico de diabetes. Tal valor pode estar relacionado à possível mutação GCK⁶.

Os anticorpos foram negativos em todos os casos avaliados. O peptídeo C, apesar de positivo em todos os casos avaliados, não foi repetido após 3 anos. Conforme descrito na literatura, os pacientes com MODY não apresentam nenhum anticorpo positivo e devem permanecer com índices de peptídeo C acima de 0,6 ng/mL após 3 anos da suspeita e /ou confirmação diagnóstica, mantendo a reserva pancreática de insulina.^{15,22,23}

Histórico familiar positivo para diabetes foi encontrado na quase totalidade dos prontuários analisados. Um terço dos casos tiveram 3 gerações acometidas pela doença. MODY tem herança familiar, sendo encontrado histórico de diabetes em sucessivas gerações.¹

Também é possível identificar os parentes de primeiro grau mais propensos a desenvolver a patologia. Irmãos do mesmo parentesco têm chance de 50% de herdar a mesma mutação, na maioria dos casos.^{1,24}

Quando observado o valor preditivo da calculadora de MODY, podemos correlacionar valores preditivos positivos altos como indicativos para a coleta do exame molecular em pacientes não caucasianos. Em estudo no Brasil, todos os pacientes com valor preditivo acima de 75% na calculadora, foram diagnosticados com mutação no gene HNF1A. No entanto, quando este valor era acima de 62%, correspondia à mutação GCK. Diferentemente de países europeus, onde o valor preditivo positivo para coleta de MODY é apenas 25%.

O presente estudo apresenta importante limitação: a falta dos resultados da análise molecular dos genes descritos como associados ao MODY. Estes exames foram coletados, mas seus resultados ainda não estão disponíveis. Outra limitação adicional é a não recoleta de peptídeo C três anos após o diagnóstico de diabetes.

Com relação às forças do presente estudo, não se encontram estudos na literatura brasileira em população pediátrica exclusiva e até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo. Lembrando que o correto diagnóstico faz diferença para o tratamento e seguimento.

Porém, estudos com amostragem maior ainda são necessários para

determinação de um cutt-off de VPP na coleta de exame molecular dos pacientes com suspeita da doença apresentada.

7 CONCLUSÃO

A suspeita de MODY, no serviço, foi condizente com o encontrado na literatura. O VPP encontrado foi de 75% em quase totalidade dos casos analisados. A grande maioria dos pacientes foi classificada como eutrófica, de acordo com o IMC. Mais da metade dos pacientes não apresentou sintomas clínicos na suspeita diagnóstica. O tratamento farmacológico foi necessário em menos da metade dos casos, para controle terapêutico. Quando se fez necessária, o antidiabético oral foi a terapia mais utilizada. O perfil glicêmico se apresentou com hiperglicemia leve ao diagnóstico. Todos os casos apresentaram anticorpos negativos e peptídeo C positivo. O histórico familiar foi positivo quase na totalidade dos casos.

Os resultados sugerem que o uso da calculadora pode ser utilizado como forma de triagem para os pacientes com suspeita da doença, devendo ser realizada em pacientes com VPP altos. Porém ainda há necessidade de mais estudos para validação da calculadora de predição para MODY na população pediátrica brasileira. Além disso a criação de estratégias específicas voltadas à elaboração de protocolo de rastreio e acompanhamento para os pacientes com esta forma de diabete.

REFERÊNCIAS

- 1 SIDDIQUI, K. *et al.* Maturity onset diabetes of the young (MODY) - History, first case reports and recent advances. **Gene**, v. 555, n. 1, p.66-71, 2014.
- 2 DANAEI, G. *et al.* For the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **Lancet**, v. 378, p. 31-40, 2011.
- 3 HEUVEL-BORSBOOM, H. *et al.* Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. **Journal of Medicine**, The Netherlands, v. 74, n. 5, p. 193-200, 2016.
- 4 TATTERSALL, R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. **Diabet. Med.**, v. 15, p. 11–14, 1998.
- 5 LESTRADET, H.; TANRET, A.; TICHET, J. Les formes frustes du diabète de l'enfant. Journées Annuelles de Diabétologie de L'Hôtel Dieu. **Flammarion**, Paris, p. 133–148, 1995.
- 6 THANABALASINGHAM, G. *et al.* Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset Type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. **Diabetes Care**, v. 35, p.1206-1212, 2012.
- 7 OLIVEIRA, C.S.V.; FURUZAWA G.K.; REIS, A, F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 46, n. 2, 2002.
- 8 ANIK, A. *et al.* Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. **J Pediatr Endocr. Met.**, v. 28, n 3-4, p. 251–263, 2015.
- 9 SANYOURA, M. *et al.* GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. **Diabetes research and clinical practice**, v. 151, p. 231–236, 2019.
- 10 URBANOVA, J.; BRUNEROVA, L.; BROZ, J. How can maturity-onset diabetes of the young be identified among more common diabetes subtypes? **Wien Klin Wochenschr**, v.131, n. 17-18, p. 435-441, 2019.
- 11 SHIELDS, B.M. *et al.* Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? **Diabetologia**. v. 53, p. 2504–2508, 2010.
- 12 KROPFF, J.; SELWOOD, M.P.; MCCARTHY, M.I. Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. **Diabetologia**, v. 54, n. 5, p. 1261-1263, 2011.
- 13 PIHOKER, C. *et al.* Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase:

results from the SEARCH for Diabetes in Youth. **J Clin Endocrinol Metab**, p.4055-4062, 2013.

14 THANABALASINGHAM, G.; OWEN, K.R. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). **Brit Med J.**, p. 6044, 2011.

15 KAVVOURA, F.K.; OWEN, K. R. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. **Pediatr. Endocrinol. Rev.**, v. 10, p. 234-42, 2012.

16 TARANTINO, R. M. *et al.* MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 64, n. 01, p. 1-7, 2020.

17 MAGALHÃES, A. L. F. *et al.* Aplicação do MODY Probability calculator em coorte de 209 brasileiros com diagnóstico de Diabetes Mellitus abaixo de 35 anos. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 63, n. 04, p. S9, 2019.

18 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 01. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. **Diabetes Care**. V. 43, n. 1, p. S7–S13, 2020.

19 SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Obesidade na Infância e Adolescência** – Manual de Orientação. Departamento Científico de Nutrologia. 3 ed. São Paulo: SBP. 2019.

20 GUJA, C. *et al.* Landscape of monogenic diabetes in the third millennium. **Proc. Rom. Acad. Ser. B.**, v. 15, n. 3, p. 217–232, 2013.

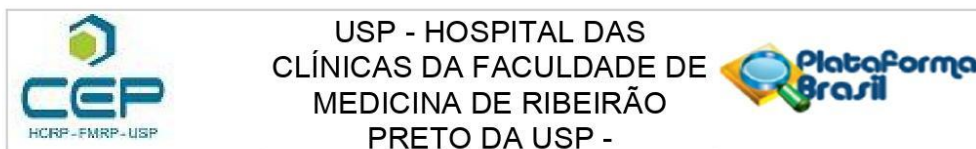
21 LEDERMANN, H.M. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? **Diabetologia**, v. 38, p.1482-1496, 1995.

22 SHIELDS, B.M. *et al.* 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.

23 FAJANS, S.S.; BELL, G.I.; POLONSKY, K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. **N Engl J Med.**, p. 971-980, 2001.

24 DIABETEGENES. **What Is Maturity-Onset Diabetes Of the Young?**, 2020. Disponível em: <https://www.diabetegenes.org/what-is-mody/>. Acesso em: 20 out. 2020.

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA-LABORATORIAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Pesquisador: Karin Barszcz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58844221.5.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.439.907

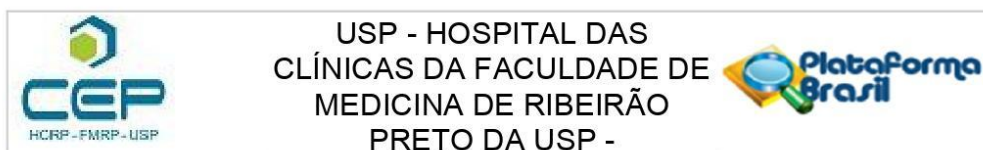
Apresentação do Projeto:

A Diabetes mellitus é uma doença clínica frequente associada a complicações micro e macrovasculares e ainda constitui um desafio diagnóstico para diferenciação entre os tipos 1 e 2 do tipo MODY. Ainda que a maioria dos pacientes apresente o diabetes tipo 1, caracterizado pela deficiência primária da produção de insulina ou tipo 2, caracterizado pela resistência a insulina e sua deficiência relativa, ainda existem outros tipos da doença. Em contraste com essas duas formas poligâmicas o tipo MODY é menos prevalente tendo origem monogâmica com mutação autossômica dominante. Ainda muitos destes pacientes são erroneamente diagnosticados como tipo 1 ou 2, introduzindo tratamento inadequado ou podendo aumentar o risco das complicações ao retardar o diagnóstico correto. Assim, tem-se como objetivo: primário, avaliar as características clínicas e moleculares de pacientes com diabetes mellitus tipo MODY; e secundários, avaliar os possíveis preditores clínicos e laboratoriais que diferenciam esses pacientes com daqueles com diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2; comparar o tratamento utilizado entre os pacientes com MODY; descrever os dados epidemiológicos encontrados na população estudada; avaliar o histórico familiar nos pacientes com MODY

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o padrão clínico e molecular de pacientes com MODY acompanhados em um serviço um serviço de referência.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.439.907

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício do estudo está em descrever a evolução clínica dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo MODY, auxiliando no diagnóstico e conduta na prática clínica e enriquecendo a literatura sobre o tema. A Pesquisa apresenta riscos mínimos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Caracteriza-se como estudo de transversal retrospectivo com os dados de prontuários dos pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo MODY acompanhados no ambulatório de endocrinologia infantil (ENI), no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto HC-FMRP-USP. As principais variáveis dependentes serão a glicemia de jejum e a mutação encontrada no exame molecular e as principais variáveis independentes serão a idade de início dos sintomas, idade de primeiro exame alterado, idade de diagnóstico molecular de MODY e histórico familiar de diabetes. As variáveis independentes serão convertidas em porcentagens, medias, variáveis binomiais conforme as características individuais de cada uma. O histórico familiar de diabetes será classificado como presente ou não presente. As alterações laboratoriais também serão consideradas variáveis categóricas. Os resultados de exames laboratoriais serão tabelados para que seja comparada a idade do diagnóstico do diabetes mellitus e a idade final do diagnóstico molecular, além do iniciado dos sintomas e tratamento quando utilizado

Serão estudados crianças e adolescentes nascidos em qualquer região do Brasil, cuja referência de cuidado especializado é o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP – USP. Serão incluídos na amostra pacientes de quaisquer etnias, cor da pele, nível sócio-econômico e grau de escolaridade que tiveram acompanhamento nos ambulatórios desse serviço e que preenchem os critérios de inclusão e não possuem critérios de não-inclusão descritos nos métodos. Será utilizada amostra de conveniência. Todos os dados serão coletados dos prontuários e não haverá contato direto com os pacientes.

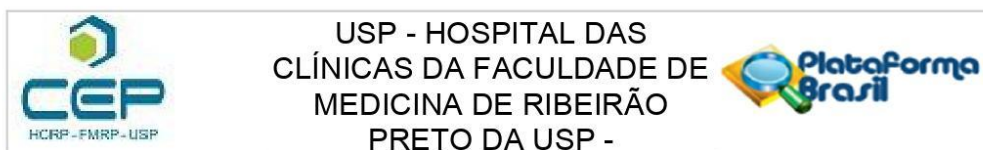
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados; Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os dados serão coletados dos prontuários e não haverá contato direto com os pacientes.

Recomendações:

não se aplica

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.439.907

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1742024.pdf	19/05/2022 11:24:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Karin.pdf	19/05/2022 11:21:48	Karin Barszcz	Aceito
Outros	Avaliacao_Karin.pdf	11/05/2022 19:26:49	Karin Barszcz	Aceito
Outros	Folha_UPC_Assinada.pdf	11/05/2022 19:25:21	Karin Barszcz	Aceito
Folha de Rosto	Karin_B.pdf	18/01/2022 20:10:18	Karin Barszcz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE_Karin_B.pdf	26/04/2021 16:53:14	Karin Barszcz	Aceito

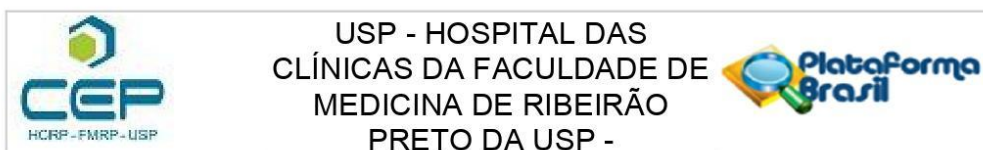
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.439.907

RIBEIRAO PRETO, 31 de Maio de 2022

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br