

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE (CCBS)  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA (UAMED)

ARTHUR PIRES BEZERRA

**MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY): RASTREAMENTO E  
SEGUIMENTO**

CAMPINA GRANDE  
2019

ARTHUR PIRES BEZERRA

**MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY): RASTREAMENTO E  
SEGUIMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Coordenação do Curso de Medicina do  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da  
Universidade Federal de Campina Grande  
como parte dos requisitos necessários à  
obtenção do grau de graduado em Medicina.  
Orientadora: Profa. Dra. Adriana  
Farrant Braz

**CAMPINA GRANDE  
2019**

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

B574m

Bezerra, Arthur Pires.

Maturity-Onset Diabetes of the Young (Mody): Rastreamento e seguimento / Arthur Pires Bezerra – Campina Grande, 2019.

46f.; il.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Adriana Farrant Braz, Dra.

1.Diabetes monogênico. 2.Diagnóstico. 3.Mody. ITítulo.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.379-008.64(043.3)

**Responsabilidade técnica de catalogação:**

Heloise Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária Documentalista, CRB 15/506



ANEXO VI

**Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG**

Às 11:45 horas do dia 11/11/2019, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: maturity - Onset & Diagnostics of the Young (MODY) - rastreamento e seguimento

de autoria dos discentes:

Arthur Pires Figueira

sendo orientado(s) por:

Profª Dra. Adriana Farrant Braz

e coorientado por:

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Profª Drª. Joice Cristina Lopes de Farias  
Profª Taciana Paulina C. M. Marques  
Profª Mônica Cavalcanti Trindade

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Arthur Pires Figueira

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 18 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11/11/2019

**Orientador**

Adriana Farrant Braz

**Titular 1**

Joice Cristina Lopes de Farias

**Titular 2**

Taciana Paulina C. M. Marques

**Suplente**

Mônica Cavalcanti Trindade

## RESUMO

O diabetes do tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) é um diabetes do tipo monogênico, de herança autossômica dominante, em que os pacientes apresentam disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas, associado a defeitos na secreção de insulina. Estima-se que, de 1-2% dos indivíduos classificados como portadores de diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 sejam, na verdade, portadores de mutações do tipo MODY. Até o momento, já são conhecidos 14 genes anormais responsáveis por causar o MODY. O diagnóstico de MODY torna-se importante, tendo influência na escolha do tratamento adequado ao tipo de MODY que possui o paciente, além de permitir a identificação e diagnóstico de outros familiares. O objetivo principal do estudo é identificar os pacientes com MODY, além de estabelecer quais são os subtipos mais frequentes em nossa região por meio da investigação genética-molecular. Foram entrevistados 91 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 que faziam acompanhamento médico nos ambulatórios de endocrinologia e endocrinologia pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Desses pacientes, 8 atendiam os critérios de inclusão do estudo e foram convidados a participar da pesquisa através da coleta de uma amostra sanguínea e posterior análise genético-molecular para avaliação dos 5 tipos mais prevalentes de MODY. Foram encontrados 6 pacientes com MODY2 e 2 pacientes com MODY3. Dessa forma, a correta identificação dos casos de *MODY* propiciou um tratamento mais individualizado e a melhora dos controles glicêmicos, o que permite prevenir as complicações do diabetes em médio e longo prazo nesses pacientes.

**Palavras-chave:** diabetes monogênico, diagnóstico, *mody*.

## ABSTRACT

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) is a form of monogenic diabetes, with an autosomal dominant mode of inheritance, in which patients present  $\beta$ -pancreatic cells dysfunction, along with defects in insulin secretion. It is estimated that 1-2% of diagnosed diabetes mellitus type 1 or 2 patients have MODY mutations instead. So far, it is known 14 different abnormal genes that can cause MODY. The diagnosis of MODY is important because it can affect the choice of treatment according to the type of MODY that the patient has and allow us to identify and diagnose relatives of the affected patients with the same type of diabetes. The main goal of our study is to identify MODY patients and also analyze which are the most frequent MODY subtypes in our region. During our research, 91 diabetes mellitus type 1 patients, that are being treated in the endocrinology and pediatric endocrinology clinics of Alcides Carneiro University Hospital (HUAC), were interviewed. Among those individuals, 8 filled our study inclusion criteria and were invited to participate in our research by having a sample of blood collected and tested for genetic-molecular analysis of the 5 most common MODY mutations. After that, 6 patients were diagnosed with MODY2 and 2 patients were diagnosed with MODY3. Therefore, identifying the MODY cases allowed them to receive an individualized treatment, with improved glycemic control that help prevent medium and long term complications of diabetes.

**Keywords:** monogenic diabetes, diagnosis, mody.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1 – Desenho do estudo.....                                     | 16 |
| TABELA 1 - Tipo de mutação dos pacientes diagnosticados com MODY..... | 17 |
| TABELA 2 - Informações clínicas dos pacientes com MODY.....           | 18 |
| FIGURA 2 - Heredograma dos pacientes com MODY.....                    | 19 |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....  | 7  |
| 2. OBJETIVOS.....   | 9  |
| 2.1. Geral.....   | 9  |
| 2.2. Específicos.....   | 9  |
| 3. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA E RELEVÂNCIA DO PROJETO .....                            | 10 |
| 4. REFERENCIAL TEÓRICO.....   | 11 |
| 5. METODOLOGIA .....  | 13 |
| 6. RESULTADOS.....  | 16 |
| 7. DISCUSSÃO.....   | 20 |
| 8. CONCLUSÕES.....  | 23 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 24 |
| 10. APÊNDICE .....  | 26 |
| APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO<br>(MAIORES DE 18 ANOS).....  | 26 |
| APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO<br>(MENORES DE 18 ANOS) ..... | 28 |
| APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DIRECIONADO AOS PACIENTES.....                              | 30 |
| APÊNDICE D – ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO.....  | 31 |

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), há cerca de 425 milhões de diabéticos entre os adultos de todo o mundo. No Brasil têm-se aproximadamente 13 milhões de diabéticos. O país ocupa o quarto lugar no mundo em número de casos, ficando atrás apenas da China, Índia e Estados Unidos, respectivamente. (IDF, 2017).

O diabetes mellitus é caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou sua ação, sendo classificado em quatro grandes categorias: tipo 1 (DM1); tipo 2 (DM2); gestacional e os outros tipos mais raros, que incluem os casos de diabetes de origem monogênica (ADA, 2019).

O diabetes do tipo monogênico resulta de mutações que ocorrem em um único gene. As formas mais comuns desse tipo de diabetes são as que possuem herança autossômica dominante, conhecidas como *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) (PIHOKER *et al.*, 2013). O MODY é definido como um diabetes familiar, com diagnóstico precoce (infância, adolescência ou adultos jovens abaixo de 25 anos), em que os pacientes apresentam disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas associada a defeitos na secreção de insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Como as mutações nos genes MODY possuem um forte impacto no fenótipo (alta penetrância), 95% dos indivíduos nascidos com uma mutação MODY serão diabéticos ou apresentarão alterações glicêmicas até os 55 anos de idade (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Estudos afirmam que de 1%-6,5% dos casos pediátricos de diabetes são do tipo MODY (OWEN, 2018). Estima-se também que, perto de 2% dos indivíduos classificados como portadores de diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 sejam, na verdade, portadores de mutações do tipo MODY (KIM, 2015).

O modo de transmissão bem definido, com mutações que apresentam forte penetrância, permitiram análises clínicas de famílias com várias gerações contendo indivíduos diabéticos (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Estudos de genética molecular de famílias que possuem diabetes tipo MODY mostraram que essa doença é clinicamente e geneticamente heterogênea (OLIVEIRA *et al.*, 2002; VAXILLAIRE *et al.*, 2008). Mutações, deleções ou outras anormalidades são a causa da maioria desses casos. Até o momento, já são conhecidos 14 genes anormais responsáveis por causar o MODY (URAMAKI, 2019). Estes genes codificam a enzima

glicoquinase (GCK/MODY2) e diversos fatores de transcrição com expressão demonstrada nas células  $\beta$ -pancreáticas: o fator hepatocítico nuclear-4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$  /MODY1), fator hepatocítico nuclear-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$  /MODY3), fator promotor de insulina (IPF1/MODY4), fator hepatocítico nuclear 1 $\beta$  (HNF-1  $\beta$ /MODY5) e NeuroD/Beta2(MODY6) (KIM, 2015). Através de diversos estudos realizados em variadas populações, observa-se que os MODY2 e MODY3 representam a maioria das formas diagnosticadas dessa doença, enquanto que as outras formas são mais raras de acontecer (DELLAMANNA *et al.*, 2012). Mutações relacionadas aos genes GCK, HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$  e HNF-1  $\beta$  representam mais de 90% de todos os casos de MODY diagnosticados (OWEN, 2018).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

Identificar os pacientes com MODY, além de estabelecer quais são os subtipos mais frequentes em nossa região por meio da investigação genética-molecular.

### 2.2. Específicos

- 1) Rastrear entre os pacientes diabéticos, àqueles que têm MODY;
- 2) Identificar os subtipos de MODY;
- 3) Diagnosticar os familiares dos pacientes com MODY que têm a mutação e podem desenvolver a doença;
- 4) Analisar a prevalência de diabetes tipo MODY em nossa região;
- 5) Orientar os pacientes para procura de tratamento em ambulatório especializado;
- 6) Fazer aconselhamento genético das famílias acometidas;

### 3. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA E RELEVÂNCIA DO PROJETO

O diabetes tipo MODY, por representar cerca de 2% do total de doentes diabéticos, perfaz cerca de 260.000 pacientes com algum dos tipos de MODY no Brasil. Entretanto, grande parte desses doentes acaba por serem classificados como diabéticos tipo 1 ou 2 (JOHNSON *et al.*, 2018). Dever-se-á suspeitar de diabetes tipo MODY em doentes tidos como diabéticos tipo 2 com início da doença em idades precoces e pesada carga familiar ou em doentes classificados como diabéticos tipo 1, mas controlados com baixas doses diárias de insulina ou com níveis de peptídeo C dosáveis (URAKAMI, 2019).

Sabendo-se que o diabetes tipo MODY tem evoluções diferentes, consoante o subtipo em causa, a caracterização genética aumentará a informação relativa ao prognóstico. Além de permitir a estratificação quanto à probabilidade do desenvolvimento das complicações tardias do diabetes, a caracterização genética do subtipo de MODY em causa poderá ter implicações sobre o esquema terapêutico a adotar e sobre o grau de exigência relativo ao controle metabólico.

O estudo genético dos restantes familiares (diabéticos ou não) permite a identificação dos membros da família em que a mutação está presente. Em membros da família em que a mutação esteja presente, mas a diabetes não se tenha desenvolvido, sobretudo nos familiares em idades mais jovens, um maior incentivo à adoção de estilo de vida saudável poderia ter implicações em termos de retardamento no desenvolvimento da doença.

O diagnóstico acurado do MODY, que necessariamente envolve investigação genético-molecular, possui grande importância, pois pode modificar o tratamento do paciente, predizer o curso clínico, além de permitir um adequado aconselhamento genético.

#### 4. REFERENCIAL TEÓRICO

Pacientes com diagnóstico de MODY apresentam característica história de diabetes familiar, envolvendo pelo menos 3 gerações consecutivas. Geralmente, esses indivíduos não apresentam obesidade e não apresentam níveis aumentados de anticorpos anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhota pancreática. O estado de cetose é raro e geralmente não apresentam resistência insulínica (HOFFMAN *et al.*, 2019).

Mutações nos genes GCK, HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$  e HNF-1 $\beta$  são as etiologias mais frequentes do MODY, representando respectivamente cerca de 32%, 52%, 10% e 6% de todos os pacientes do Reino Unido (URAKAMI, 2019).

Segundo o *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM), o MODY tipo 2 é causado por uma mutação no gene da enzima glicoquinase (GCK; 138079), localizado no cromossomo 7. As mutações que ocorrem neste gene promovem uma redução na atividade enzimática da glicoquinase, reduzindo o fluxo glicolítico para as células  $\beta$ -pancreáticas e, conseqüentemente, levando a um aumento do limiar de glicose que estimula a secreção de insulina (HOFFMAN *et al.*, 2019). Ainda, ocorre uma diminuição na síntese de glicogênio e um aumento da gliconeogênese no fígado, contribuindo para uma hiperglicemia pós-prandial nesses pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2002). No entanto, apesar dessas alterações no metabolismo da glicose, a hiperglicemia associada a mutações na GCK é frequentemente moderada, responsiva a mudanças na dieta, com menos de 50% dos pacientes apresentando sintomas do diabetes clássico (VAXILAIRE *et al.*, 2006). Um dado importante se refere à relativa estabilidade do diabetes com o passar dos anos, não havendo uma piora do padrão metabólico na evolução, fato contrário ao que se observa habitualmente no diabetes mellitus do tipo 2 (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Pacientes com MODY do tipo 3, segundo o OMIM, apresentam mutações no gene que codifica o fator hepatocítico nuclear-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ /142410), localizado no cromossomo 12q24.2. As mutações que ocorrem nesse gene causam um defeito funcional nas células  $\beta$ -pancreáticas, com comprometimento das vias de secreção da insulina (HOFFMAN *et al.*, 2019). Nesta forma de MODY, a hiperglicemia é um evento mais tardio em relação ao MODY2. Do ponto de vista clínico, estes pacientes apresentam um diabetes mais grave quando comparados com o MODY2, apresentando sinais e sintomas de hiperglicemia, incluindo poliúria, polidipsia e noctúria, geralmente sem cetose (OLIVEIRA *et al.*, 2002; VAXILLAIRE *et al.*, 2008).

Também apresentam risco aumentado de desenvolver complicações microvasculares e macrovasculares, similar ao diabetes tipo 1 e tipo 2 (HOFFMAN *et al.*, 2019). Os pacientes evoluem rapidamente de um estado de intolerância à glicose para diabetes manifesto, cursando com piora progressiva da secreção de insulina (URAKAMI, 2019). Apresentam boa resposta ao tratamento com sulfoniluréias, considerado como primeira linha. Um bom controle pode ser mantido por vários anos, porém a maioria evolui para a necessidade de insulino-terapia. Portadores de mutação do gene HNF-4 $\alpha$  apresentam resposta similar ao tratamento com sulfoniluréias (KIM, 2015).

O quadro clínico das outras formas mais raras de MODY (1,4,5 e 6) também secundárias às mutações em fatores de transcrição é semelhante ao MODY3, seja na gravidade da hiperglicemia, seja na redução da secreção da insulina após o estímulo com glicose ou arginina (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Destaca-se nos portadores de MODY5 (HNF-1 $\beta$ ) a presença de doença renal, principalmente representada por cistos bilaterais, displasia e malformações do trato genito-urinário. Perda progressiva da função renal pode acometer esses pacientes, independente da nefropatia diabética (HOFFMAN *et al.*, 2019).

A determinação exata de qual subtipo de MODY o paciente é portador torna-se importante no seguimento clínico, pois esta definição tem repercussões óbvias na escolha correta do tratamento e também no prognóstico destes indivíduos (OWEN, 2018). Além disto, a suspeita ou confirmação de que um paciente é portador de MODY permite o diagnóstico de outros familiares que desconheciam sua condição, propiciando o emprego do tratamento mais adequado e precoce, o que certamente os protegerá do advento das complicações crônicas secundárias ao mau controle metabólico (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

## 5. METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida sob forma de estudo transversal, com abordagem quantitativa e incluiu a análise genética das principais mutações que determinam o diabetes tipo MODY.

Foi executada junto à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e de Endocrinologia, especializados no tratamento de pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. A população do estudo foi definida como o número de indivíduos que foram acompanhados nos respectivos ambulatórios, perfazendo um total de 565 pessoas. A amostra da pesquisa foi selecionada por conveniência, sendo representada por 91 pessoas.

Os exames de avaliação genética-molecular foram realizados pelo Grupo de Diabetes Monogênico, do Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde da UFCG, seguindo as recomendações da Resolução CNS Nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, para pesquisas envolvendo seres humanos.

Mediante prévia assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES A e B), foram incluídos na pesquisa pacientes diabéticos que atenderam pelo menos 3 dos seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico efetuado antes dos 25 anos de idade em, pelo menos, um membro da família;
- Presença de diabetes em pelo menos 3 gerações consecutivas da mesma família;
- Capacidade de controle do diabetes sem recurso à insulino-terapia (e sem desenvolver cetose) durante um período de, pelo menos, 2 anos ou níveis significativos de peptídeo C;
- Exames de anticorpos anti-ilhota, anti-insulina ou anti-GAD negativos;

Como instrumento de coleta de informação, foi primeiro aplicado um questionário (APÊNDICE C) com perguntas objetivas, no qual o entrevistado ou o acompanhante informou sobre tempo de diagnóstico de diabetes, presença de diabéticos na família, além de dados laboratoriais pertinentes ao diagnóstico da doença. A distribuição dos questionários e a respectiva explicação da pesquisa aos participantes ocorreram

antes do atendimento ambulatorial, durante os meses de setembro a dezembro de 2015 e de fevereiro a junho de 2016. Essas entrevistas duraram 20 minutos, com a pesquisa sendo realizada semanalmente. A análise quantitativa dos questionários será realizada mediante interpretação empírico-descritiva (frequência, porcentagem e média aritmética).

A análise genético-molecular envolve a investigação dos 5 tipos mais prevalentes de MODY conforme a mutação genética que lhe deu origem:

- MODY 1

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 4- $\alpha$  (HNF4A).*

- MODY 2

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene da enzima Glicoquinase (GCK).*

- MODY 3

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 1- $\alpha$  (HNF1A).*

- MODY 4

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator promotor de insulina (IPF1).*

- MODY 5

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 1- $\beta$  (HNF1B).*

Todos os 5 genes são também analisados, quanto a variações no número de cópias, utilizando a técnica de MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification).

Os riscos aos quais os participantes da pesquisa foram submetidos são mínimos, relacionados ao risco na aplicação de questionários e às principais complicações da punção para a coleta de sangue venoso, quando necessária, para a análise genético-molecular.

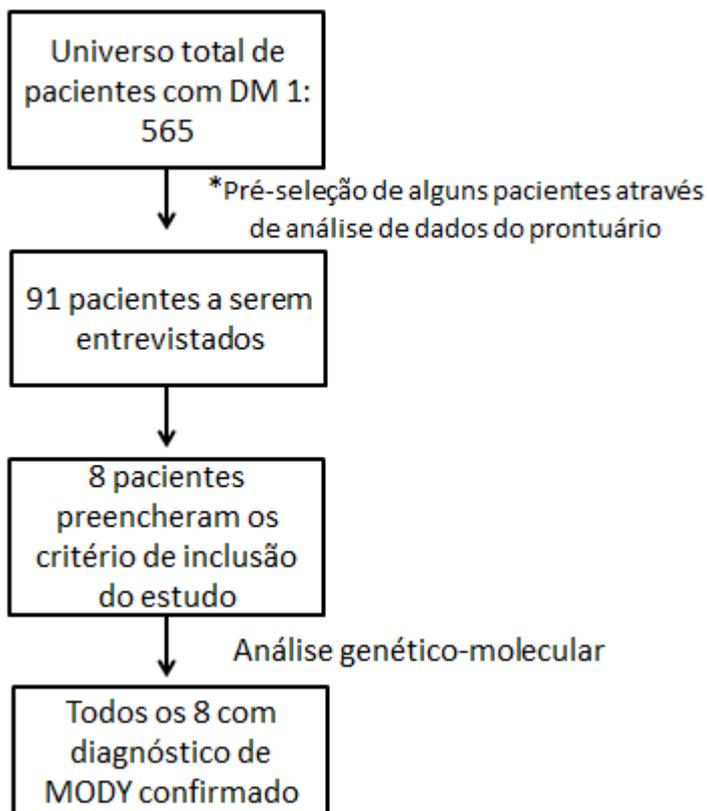
Uma vez confirmado o diagnóstico molecular dos pacientes com MODY, seus familiares foram convidados a fazerem a investigação clínico-laboratorial e, posteriormente, genética para diagnóstico e tratamento precoce, além de aconselhamento genético.

O presente trabalho foi desenvolvido durante a vigência do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC 2015-2016, num período total de um ano, com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

## 6. RESULTADOS

Durante a pesquisa, foram entrevistados 91 pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que estavam com consultas agendadas no mesmo dia em que o questionário foi aplicado, ou que tinham uma maior probabilidade de atenderem os critérios de inclusão previstos no estudo, de acordo com análise de dados obtidos em prontuário. Após o período de entrevistas, 8 pacientes se adequaram em pelo menos 3 dos 4 critérios de inclusão do estudo, sendo selecionados para participarem da pesquisa através da coleta de 10 ml de seu sangue e posterior análise genética de mutações MODY. Após os resultados dos testes genéticos, todos os 8 pacientes foram diagnosticados com MODY, sendo 6 pacientes com MODY2 e 2 pacientes com MODY3. Desses 8 indivíduos, observa-se 5 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os 2 indivíduos diagnosticados com MODY3 (A.C.S, 15 anos, e A.C.S, 17 anos) são irmãos. A Figura 1 mostra um fluxograma com o desenho do estudo.

Figura 1: Desenho do estudo.



Dessa forma, em um universo total de 565 pacientes que já foram ou são atendidos nos ambulatórios de diabetes mellitus tipo I do HUAC, temos 1,41% (8/565) com diagnóstico de MODY, sendo 1,06% (6/565) com MODY2 e 0,35% (2/565) com MODY3.

Os dados de todos os pacientes diagnosticados com MODY, incluindo os tipos de mutações e suas características, encontram-se na *Tabela 1*.

Tabela 1: Tipo de mutação dos pacientes diagnosticados com MODY

|              | <b>Idade (anos)</b> | <b>Sexo</b> | <b>Idade no Diagnóstico de DM</b> | <b>Tipo de MODY</b> | <b>Gene Mutado</b> | <b>Locus do Gene</b> | <b>Tipo de mutação</b>               |
|--------------|---------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------------|
| <b>M.E.S</b> | 9                   | F           | 6 anos                            | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 2<br>R36W<br>c.106C>T           |
| <b>M.F.D</b> | 32                  | F           | 18 anos                           | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 3<br>G72R<br>c.214G>A           |
| <b>J.P.A</b> | 23                  | F           | 20 anos                           | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 6<br>G223S<br>c.667G>A          |
| <b>M.C.S</b> | 29                  | F           | 21 anos                           | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 4<br>F150del<br>c.449-451delTCT |
| <b>G.F.O</b> | 34                  | F           | 28 anos                           | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 5<br>A188T<br>c.562 G>A         |
| <b>W.B.S</b> | 25                  | M           | 24 anos                           | MODY2               | GCK                | 7p13                 | Exon 7<br>T22M<br>c.683 C>T          |
| <b>A.C.S</b> | 17                  | M           | 2 anos                            | MODY3               | HNF- 1 $\alpha$    | 12q24.31             | Exon 3<br>c.638 T>C                  |
| <b>A.C.S</b> | 15                  | M           | 11 anos                           | MODY3               | HNF- 1 $\alpha$    | 12q24.31             | Exon 3<br>c.638 T>C                  |

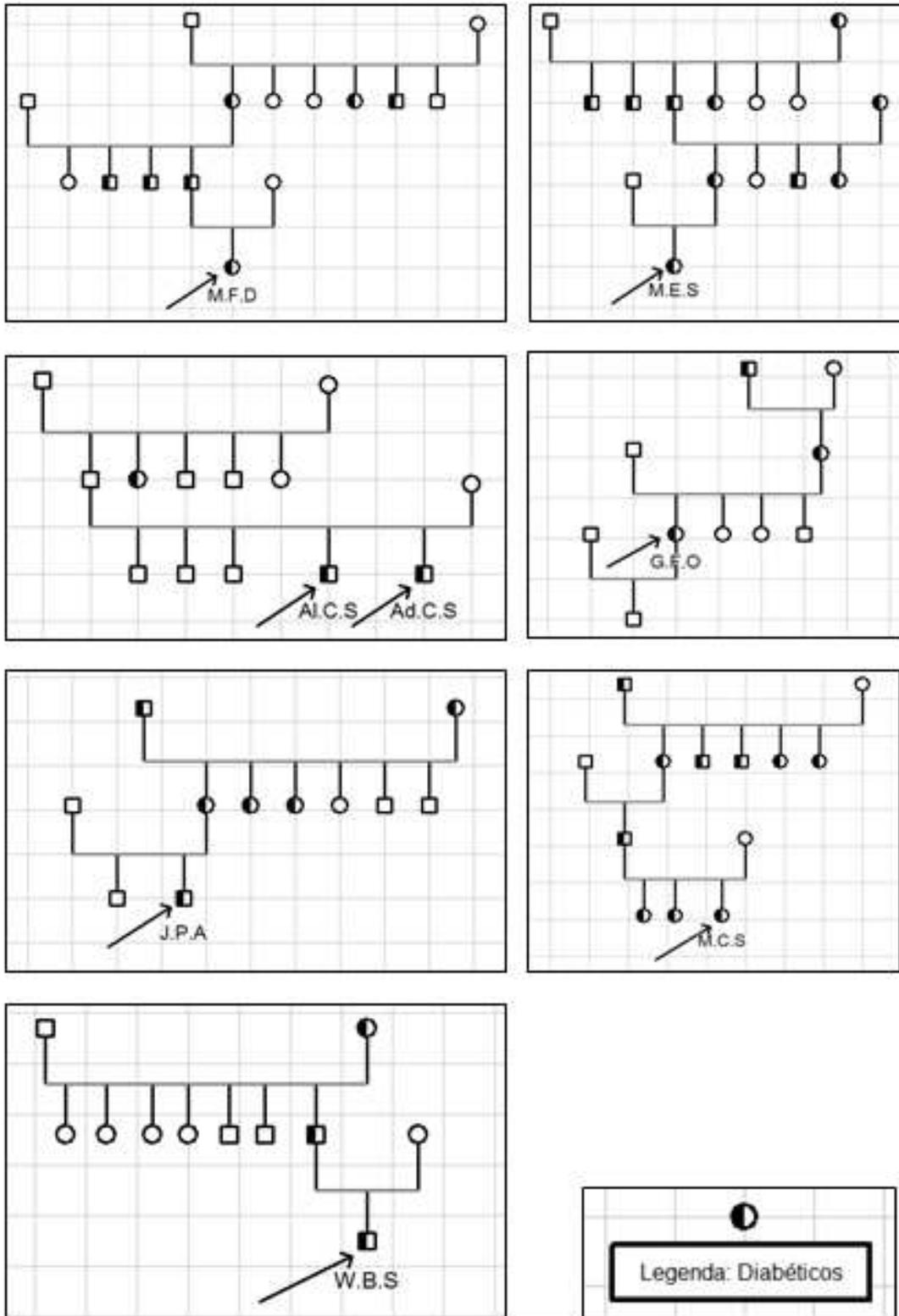
As informações clínicas dos pacientes, com dados de seus exames físico e laboratoriais, podem ser encontradas na *Tabela 2*.

Tabela 2: Informações clínicas dos pacientes com MODY

|              | Idade (anos) | Tempo de Diagnóstico de diabetes (anos) | Peso (Kg) | Altura (m) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | GJ (mg/dl) | HbA1C (%) | Medicamentos em uso                           | Complicações |
|--------------|--------------|---|-----------|------------|--------------------------|------------|-----------|---|--------------|
| <b>M.E.S</b> | 9            | 3                                       | 47        | 1,41       | 23,6                     | 123        | 8,6       | Insulina Glargina + Insulina Lispro           | N/A          |
| <b>M.F.D</b> | 32           | 14                                      | 58        | 1,57       | 23,5                     | 107        | 7,1       | Glimeperida 4m/dia                            | N/A          |
| <b>J.P.A</b> | 23           | 3                                       | 65        | 1,62       | 24,8                     | 104        | 7,5       | Metformina 850mg 2x/dia                       | N/A          |
| <b>M.C.S</b> | 29           | 8                                       | 63        | 1,58       | 25,2                     | 138        | 7,9       | Glimeperida 4mg/dia e Metformina 850mg 2x/dia | N/A          |
| <b>G.F.O</b> | 34           | 6                                       | 82        | 1,69       | 28,7                     | 119        | 5,9       | Insulina NPH + Insulina Novorapid:            | N/A          |
| <b>W.B.S</b> | 25           | 1                                       | 74,8      | 1,72       | 25,3                     | 126        | 8,1       | Insulina NPH + Metformina 850mg 2x/dia        | N/A          |
| <b>A.C.S</b> | 17           | 15                                      | 41,3      | 1,51       | 18,1                     | 382        | 10,5      | Insulina NPH + Insulina regular               | N/A          |
| <b>A.C.S</b> | 15           | 4                                       | 43,2      | 1,55       | 18                       | 343        | 10,6      | Insulina NPH + Insulina regular               | Nefropatia   |

Na *Figura 2*, pode-se observar o heredograma da família dos pacientes com MODY e a alta prevalência de diabéticos na família dos afetados, característica importante da doença.

Figura 2: Heredograma dos pacientes com MODY



## 7. DISCUSSÃO

No presente estudo, apenas indivíduos com MODY2 e MODY3 foram diagnosticados, corroborando dados encontrados na literatura que revelam esses tipos de MODY como os mais prevalentes. De acordo com Dellamanna (2013), mutações no gene GCK (MODY2), HNF-1 $\alpha$  (MODY3) representam cerca de 70% de todos os diagnósticos de MODY no Brasil. Em Pihoker *et al.* (2013), afirma-se que 99% dos casos de MODY com diagnóstico confirmado através de testes genéticos resultam de mutações nos genes GCK, HNF-1 $\alpha$  e HNF-4 $\alpha$  (MODY1).

Estudos como Kim (2015) e Szopa (2015) afirmam que de 1-2% de todos os diabéticos classificados como diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 são na verdade MODY. No presente estudo, em um universo de 565 diabéticos tipo 1, foram encontrados 1,41% de diabéticos MODY, estando de acordo com esses achados. Entretanto, pode-se afirmar que o número de MODY encontrados poderia ser ainda maior. Uma das dificuldades encontradas para identificar os pacientes suspeitos de MODY foi a elevada taxa de abandono do acompanhamento realizado nos ambulatórios de endocrinologia do HUAC. Muitos dos 565 pacientes que já foram atendidos pelo menos uma vez nos ambulatórios, abandonam o tratamento ou passam anos sem retornar ao médico. Além disso, uma grande parte desses pacientes mora na zona rural do estado, em regiões distantes de difícil contato, muitos possuindo baixo nível de escolaridade, fato que pode influenciar de forma negativa seu tratamento por não entenderem a gravidade de sua doença e a necessidade de acompanhamento contínuo.

Em relação as mutação dos pacientes com MODY, detalhados na *Tabela 1*, 87,5% (7/8) das mutações foram do tipo missense e apenas uma ocorreu por deleção de um códon.

Ao analisar os dados clínicos dos pacientes, contidos na *Tabela 2*, observa-se que 87,5% (7/8) dos pacientes possuem níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) elevados (maiores que 7%), e 75% (6/8) possuem níveis elevados de glicemia de jejum (maiores que 110 mg/dl). Esses dados revelam que a maioria dos pacientes possui um mau controle glicêmico, mesmo em acompanhamento médico regular. Dessa forma, espera-se que com a confirmação do diagnóstico de MODY, sejam realizadas adequações no tratamento dos pacientes, tornando-o mais específico de acordo com o tipo de MODY revelado nos testes genéticos.

No diabetes MODY, uma de suas principais características e um dos melhores parâmetros que ajudam na identificação de indivíduos com esse tipo de diabetes é a alta prevalência de diabéticos na família. Essa característica do MODY é justificada pelo fato de ser uma doença monogênica, de transmissão autossômica dominante e com alta penetrância. A figura 1 mostra a elevada prevalência de diabéticos nas famílias com MODY, afetando 3 gerações ou mais de indivíduos com essa doença.

A confirmação do diagnóstico de MODY por meio dos testes genéticos torna-se muito importante para o paciente e para os membros de sua família. Poderão ser realizadas melhorias em seu tratamento de acordo com o tipo de MODY que o paciente apresenta. Por exemplo, indivíduos com MODY3 respondem muito bem ao uso de sulfoniluréia e, se estiverem em uso de insulino-terapia com níveis glicêmicos mal controlados, pode-se tentar substituí-la. Ainda, indivíduos com MODY2 podem controlar sua glicemia apenas com uma adequação de sua dieta ou uso de hipoglicemiantes orais. Essas mudanças podem melhorar a qualidade de vida do paciente e seu controle glicêmico. Em Kim (2015), ressalta-se a importância de um tratamento individualizado para o paciente com diagnóstico de MODY, de acordo com seu tipo de mutação.

O estudo genético dos familiares dos indivíduos diagnosticados com MODY (diabéticos ou não) permite a identificação dos membros da família em que a mutação está presente. Em membros da família em que a mutação esteja presente, mas o diabetes não se tenha desenvolvido, sobretudo nos familiares em idades mais jovens, um maior incentivo à adoção de estilos de vida saudável poderia ter implicações em termos de retardamento no desenvolvimento da doença, como evidenciado por Oliveira (2002).

Um objetivo específico do estudo seria realizar o diagnóstico de MODY nos familiares que apresentavam diabetes ou risco aumentado para desenvolver a doença. Entretanto, muitos familiares não compareceram as consultas quando convocados para realizar o rastreamento, por não compreender a importância do diagnóstico e acompanhamento clínico da doença. Ainda, a análise genético-molecular de alguns pacientes não conseguiu ser realizada em tempo hábil, antes do prazo para a entrega dos resultados finais da pesquisa.

O aconselhamento genético dos pacientes com MODY é uma importante etapa do seu acompanhamento após o diagnóstico da enfermidade. Segundo Pihoker *et al.* (2013), por ser uma doença de caráter genético, com transmissão autossômica

dominante, os indivíduos que possuem MODY terão 50% de chances de transmiti-la a seus filhos. Essa informação é importante para os portadores da doença, pois permite que eles incentivem seus filhos a possuir hábitos de vida mais saudáveis e permite que eles façam um melhor acompanhamento ambulatorial para o rastreamento do diabetes em seus filhos.

## 8. CONCLUSÕES

No presente estudo, a prevalência de diabetes monogênico do tipo MODY na população de diabéticos atendidos pelo Hospital Universitário Alcides Carneiro foi de 1,41%, dado que está de acordo com os achados da literatura. Os tipos mais frequentes encontrados foram o MODY2 e o MODY3, já descritos na literatura como os mais prevalentes no Brasil, com mutações em sua maioria missense.

Após as entrevistas iniciais conduzidas com os pacientes, todos os 8 casos de pacientes suspeitos de possuírem o diabetes monogênico MODY foram confirmados após a análise genético molecular de suas amostras de sangue. Isso comprova que os critérios de inclusão estabelecidos no estudo foram eficazes para estabelecer a suspeita clínica de MODY, sendo essas características típicas da doença. A adoção desses critérios clínicos na abordagem médica pode aumentar o número de casos de MODY diagnosticados no nosso país.

A correta identificação dos casos de MODY propicia um tratamento mais individualizado para os pacientes, de acordo com seu tipo de MODY, o que permite a melhora de seus controles glicêmicos e a prevenção das complicações do diabetes em médio e longo prazo. Além disso, o diagnóstico de MODY pode permitir a identificação de familiares com risco de desenvolver a doença ou que já possuíam o MODY, contribuindo para a adequação do seu tratamento e o estímulo para a adoção de medidas que contribuam para o retardo no desenvolvimento da doença, como mudanças na dieta e a prática de atividade física regular.

Dessa forma, fica comprovada a importância da suspeita clínica e do diagnóstico correto do MODY, contribuindo de forma positiva no tratamento e no prognóstico da doença, podendo-se evitar as futuras complicações que o mau controle glicêmico pode trazer para a vida dos pacientes.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. URAKAMI, T. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**. v. 12, p. 1047 – 1056, 2019.
2. HOFFMAN, L.S.; JIALAL, I. Diabetes, Maturity Onset in the Young (MODY). **StatPearls Publishing**. 2019.
3. OWEN, K.R. Monogenic diabetes in adults: what are the new developments. **Current Opinion in Genetics & Development**. v. 50, p. 103-110, 2018.
4. JOHNSON, S.R.; ELLIS, J.J.; LEO,P. Comprehensive genetic screening: the prevalence of MODY gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. **Pediatr Diabetes**. v. 20, p. 57-64, 2019.
5. OLIVEIRA, C.S.V.; FURUZAWA, G.K.; REIS, A.F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 46, n. 2, p. 186-192, 2002.
6. KIM, SUNG-HOON. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians know?. **Diabetes Metab J**. v. 39, p. 468-477, 2015.
7. PIHOKER, C.;GILLIAM, L.K.;ELLARD, S. 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. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 98, n. 10, p. 4055-4062, 2013.
8. DELLAMANNA, T.; da SILVA, R.M.; CHACRA, A.R. et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation.**Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 56, n. 8, p. 490-495, 2012.
9. ELLARD, S.;BELLANNÉ-CHANTELOT, C.;HATTERSLEY A.T. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.**Diabetologia**. v. 51, n. 4, p. 546-553, 2008.
10. SZOPA, M.; LUDWIG-GALEZOWSKA, A.; et al. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. **Polskie Archiwum Medycyny W**. v. 125, n. 11, 2015.
11. VAXILLAIRE, M.; FROGUEL, P. Monogenic diabetes of the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. **Endocrine Reviews**. v. 29, n. 3, p. 254-264, 2008.

12. VAXILLAIRE, M.; FROGUEL, P. et al. Genetic Basis of Maturity-Onset Diabetes of the Young. **Endocrinology and Metabolism Clinics**. v. 35, n. 2, p. 371 – 384, 2006.
13. HATTERSLEY, AT. Diagnosis of Maturity-Onset diabetes of the Young in pediatric diabetes clinic. **J Ped Endocrinol Metab**. v. 13, p. 1411-7, 2000.
14. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. **Diabetes Care**. v. 42, p. 13-28, 2019.
15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Atlas 8<sup>th</sup> edition**, 2017.

## 10. APÊNDICE

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MAIORES DE 18 ANOS)

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG  
Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC

---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### ESTUDO: MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY):

#### RASTREAMENTO E SEGUIMENTO

*Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.*

---

Eu, (inserir o nome, profissão, residente e domiciliado na ....., portador da Cédula de identidade, RG ....., e inscrito no CPF/MF..... nascido(a) em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “ Maturity-onset diabetes of the young (mody): rastreamento e seguimento”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possam descobrir as possíveis causas da doença denominada **diabetes do tipo MODY**;
- II) O diagnóstico acurado do **diabetes do tipo MODY**, possui grande importância, pois pode modificar e aperfeiçoar o tratamento do paciente, predizer o curso clínico, além de permitir um adequado aconselhamento genético;
- III) Será feita 1 coleta de 10 ml. de sangue;
- IV) Essa coleta será feita apenas para este estudo e em nada influenciará o meu tratamento; não vai me curar; não vai me causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento da coleta (introdução da agulha para retirada do sangue)
- V) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;

- VI) Os riscos aos quais estou submetido são mínimos, relacionados às principais complicações da punção para a coleta de sangue venoso e a algum desconforto emocional relacionado à entrevista. A coleta será realizada em um ambiente confortável e privativo, em uma veia do braço, por profissional habilitado, usando luvas, máscara, agulha e seringas descartáveis, após serem tomados todos os cuidados de antisepsia preconizados para esse tipo de procedimento. Hematomas podem ocorrer durante ou após a realização da punção venosa, devendo desaparecer em no máximo quatro dias. Poderá haver sensação de tontura durante ou após o procedimento. Para evitar esse desconforto, o indivíduo é orientado a permanecer sentado durante alguns minutos até que se sinta confortável para se levantar.
- VII) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VIII) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- IX) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- X) Receberei uma via deste *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*;
- XI) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.
- Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- XI) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos – CEP, do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, situado a Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 – 490, Campina Grande-PB, Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br; Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.
- Campina Grande - PB, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

( ) Paciente / ( ) Responsável .....

**Testemunha 1 :** \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

**Testemunha 2 :** \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

**Responsável pelo Projeto:**

\_\_\_\_\_  
Dra. Adriana Farrant Braz CRM 5083PB/ 97818 SP  
PEDIATRIA E ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

**Telefone para contato e endereço profissional: 2101-5511. Hospital Universitário Alcides Carneiro, Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP.: 58401 – 490**

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MENORES DE 18 ANOS)

Universidade Federal de Campina Grande - UFCG  
Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (menores de 18 anos)

**ESTUDO: MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY):**

#### **RASTREAMENTO E SEGUIMENTO**

*Seu filho está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo(a) que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem ao seu (sua) filho(a).*

Eu ..... , RG ..... , abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meu(minha) filho(a) ..... nascido(a) em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ , seja voluntário do estudo “Maturity-onset diabetes of the young (mody): rastreamento e seguimento. ”, esclareço que obtive todas informações necessárias e fui esclarecido(a) de todas as dúvidas apresentadas.

Estou ciente que:

- XII) O estudo se faz necessário para que possam descobrir as possíveis causas da doença denominada **diabetes do tipo MODY** (explicar a seu filho que precisamos saber a causa de sua doença e, se houver necessidade, faremos o tratamento adequado para melhorar sua qualidade de vida);
- XIII) O diagnóstico acurado do **diabetes do tipo MODY**, possui grande importância, pois pode modificar e aperfeiçoar o tratamento do paciente, predizer o curso clínico, além de permitir um adequado aconselhamento genético;
- XIV) Será feita 1 coleta de 10 ml. de sangue;
- XV) Essa coleta será feita apenas para este estudo e em nada influenciará o meu tratamento; não vai me curar; não vai me causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento da coleta (introdução da agulha para retirada do sangue);
- XVI) Os riscos aos quais estou submetido são mínimos, relacionados às principais complicações da punção para a coleta de sangue venoso e a algum desconforto emocional relacionado à entrevista. A coleta será realizada em um ambiente confortável e privativo, em uma veia do braço, por profissional habilitado,

usando luvas, máscara, agulha e seringas descartáveis, após serem tomados todos os cuidados de antissepsia preconizados para esse tipo de procedimento. Hematomas podem ocorrer durante ou após a realização da punção venosa, devendo desaparecer em no máximo quatro dias. Poderá haver sensação de tontura durante ou após o procedimento. Para evitar esse desconforto, o indivíduo é orientado a permanecer sentado durante alguns minutos até que se sinta confortável para se levantar.

- XVII) A participação neste projeto não tem objetivo de se submeter a um tratamento terapêutico e será sem custo algum para mim;
- XVIII) Tenho a liberdade de desistir ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- XIX) A desistência não causará nenhum prejuízo a mim, nem ao(a) meu (minha) filho(a), e sem que venha interferir no atendimento ou tratamento médico;
- XX) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que nem o meu nome nem o de meu filho sejam mencionados;
- XXI) Receberei uma via deste *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*;
- XXII) Caso eu desejar, poderei tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa:  
 Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.  
 Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- XXIII) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos – CEP, do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, situado a Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 – 490, Campina Grande - PB, Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br; Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande - PB, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

Paciente /  Responsável .....

Testemunha 1 : \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 : \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

**Responsável pelo Projeto:**

\_\_\_\_\_  
 Dra. Adriana Farrant Braz CRM 5083PB/ 97818 SP  
 PEDIATRIA E ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

**Telefone para contato e endereço profissional: 2101-5511. Hospital Universitário Alcides Carneiro, Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP.: 58401 – 490**

## APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DIRECIONADO AOS PACIENTES

### Dados Gerais

Nome:

Idade:

Data de Nascimento:     /     /

Sexo: M (   ) F (   )

Endereço:

Telefone:

E-mail:

Peso:

Altura:

IMC:

P.A:

### Tempo de diagnóstico de diabetes:

*Alguém da sua família possui diabetes? Se sim, Qual o grau de parentesco?*

### Medicações em uso

| Medicações em uso | Esquema de Posologia |
|-------------------|----------------------|
|                   |                      |
|                   |                      |
|                   |                      |
|                   |                      |

### Exames complementares

| Tipo de Exame           | Resultados |
|-------------------------|------------|
| Glicemia de jejum       |            |
| Hemoglobina glicada A1C |            |
| Peptídio C              |            |
| Anticorpo anti-GAD      |            |
| Anticorpo anti-insulina |            |
| Anticorpo anti-ilhota   |            |

### Complicações (S/N)

Nefropatia: S (   ) N (   )

Retinopatia: S (   ) N (   )

Neuropatia: S (   ) N (   )

Pé diabético: S (   ) N (   )

Coronariopatia: S (   ) N (   )

AVC: S (   ) N (   )

## APÊNDICE D – ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

### MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY): RASTREAMENTO E SEGUIMENTO

Arthur Pires Bezerra<sup>1</sup>, Adriana Farrant Braz<sup>2</sup>.

#### RESUMO

O diabetes do tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) é um diabetes do tipo monogênico, de herança autossômica dominante, em que os pacientes apresentam disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas, associado a defeitos na secreção de insulina. Estima-se que, de 1-2% dos indivíduos classificados como portadores de diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 sejam, na verdade, portadores de mutações do tipo MODY. Até o momento, já são conhecidos 14 genes anormais responsáveis por causar o MODY. O diagnóstico de MODY torna-se importante, tendo influência na escolha do tratamento adequado ao tipo de MODY que possui o paciente, além de permitir a identificação e diagnóstico de outros familiares. O objetivo principal do estudo é identificar os pacientes com MODY, além de estabelecer quais são os subtipos mais frequentes em nossa região por meio da investigação genética-molecular. Foram entrevistados 91 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 que faziam acompanhamento médico nos ambulatórios de endocrinologia e endocrinologia pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Desses pacientes, 8 atendiam os critérios de inclusão do estudo e foram convidados a participar da pesquisa através da coleta de uma amostra sanguínea e posterior análise genético-molecular para avaliação dos 5 tipos mais prevalentes de MODY. Foram encontrados 6 pacientes com MODY2 e 2 pacientes com MODY3. Dessa forma, a correta identificação dos casos de *MODY* propiciou um tratamento mais individualizado e a melhora dos controles glicêmicos, o que permite prevenir as complicações do diabetes em médio e longo prazo nesses pacientes.

**Palavras-chave:** diabetes monogênico, diagnóstico, mody.

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: [arthurpiresbez@gmail.com](mailto:arthurpiresbez@gmail.com).

<sup>2</sup> Medicina – UFCG. Doutora, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: [adrianafbraz@gmail.com](mailto:adrianafbraz@gmail.com).

**ABSTRACT**

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) is a form of monogenic diabetes, with an autosomal dominant mode of inheritance, in which patients present  $\beta$ -pancreatic cells dysfunction, along with defects in insulin secretion. It is estimated that 1-2% of diagnosed diabetes mellitus type 1 or 2 patients have MODY mutations instead. So far, it is known 14 different abnormal genes that can cause MODY. The diagnosis of MODY is important because it can affect the choice of treatment according to the type of MODY that the patient has and allow us to identify and diagnose relatives of the affected patients with the same type of diabetes. The main goal of our study is to identify MODY patients and also analyze which are the most frequent MODY subtypes in our region. During our research, 91 diabetes mellitus type 1 patients, that are being treated in the endocrinology and pediatric endocrinology clinics of Alcides Carneiro University Hospital (HUAC), were interviewed. Among those individuals, 8 filled our study inclusion criteria and were invited to participate in our research by having a sample of blood collected and tested for genetic-molecular analysis of the 5 most common MODY mutations. After that, 6 patients were diagnosed with MODY2 and 2 patients were diagnosed with MODY3. Therefore, identifying the MODY cases allowed them to receive an individualized treatment, with improved glycemic control that help prevent medium and long term complications of diabetes.

**Keywords:** monogenic diabetes, diagnosis, mody.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), há cerca de 425 milhões de diabéticos entre os adultos de todo o mundo. No Brasil têm-se aproximadamente 13 milhões de diabéticos. O país ocupa o quarto lugar no mundo em número de casos, ficando atrás apenas da China, Índia e Estados Unidos, respectivamente. (IDF, 2017).

O diabetes mellitus é caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou sua ação, sendo classificado em quatro grandes categorias: tipo 1 (DM1); tipo 2 (DM2); gestacional e os outros tipos mais raros, que incluem os casos de diabetes de origem monogênica (ADA, 2019).

O diabetes do tipo monogênico resulta de mutações que ocorrem em um único gene. As formas mais comuns desse tipo de diabetes são as que possuem herança autossômica dominante, conhecidas como *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) (PIHOKER *et al.*, 2013). O MODY é definido como um diabetes familiar, com diagnóstico precoce (infância, adolescência ou adultos jovens abaixo de 25 anos), em que os pacientes apresentam disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas associada a defeitos na secreção de insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Como as mutações nos genes MODY possuem um forte impacto no fenótipo (alta penetrância), 95% dos indivíduos nascidos com uma mutação MODY serão diabéticos ou apresentarão alterações glicêmicas até os 55 anos de idade (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Estudos afirmam que de 1%-6,5% dos casos pediátricos de diabetes são do tipo MODY (OWEN, 2018). Estima-se também que, perto de 2% dos indivíduos classificados como portadores de diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 sejam, na verdade, portadores de mutações do tipo MODY (KIM, 2015).

O modo de transmissão bem definido, com mutações que apresentam forte penetrância, permitiram análises clínicas de famílias com várias gerações contendo indivíduos diabéticos (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Estudos de genética molecular de famílias que possuem diabetes tipo MODY mostraram que essa doença é clinicamente e geneticamente heterogênea (OLIVEIRA *et al.*, 2002; VAXILLAIRE *et al.*, 2008). Mutações, deleções ou outras anormalidades são a causa da maioria desses casos. Até o momento, já são conhecidos 14 genes anormais responsáveis por causar o MODY (URAMAKI, 2019). Estes genes codificam a enzima glicoquinase (GCK/MODY2) e diversos fatores de transcrição com expressão

demonstrada nas células  $\beta$ -pancreáticas: o fator hepatocítico nuclear-4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$  /MODY1), fator hepatocítico nuclear-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$  /MODY3), fator promotor de insulina (IPF1/MODY4), fator hepatocítico nuclear 1 $\beta$  (HNF-1  $\beta$ /MODY5) e NeuroD/Beta2(MODY6) (KIM, 2015). Através de diversos estudos realizados em variadas populações, observa-se que os MODY2 e MODY3 representam a maioria das formas diagnosticadas dessa doença, enquanto que as outras formas são mais raras de acontecer (DELLAMANNA *et al.*, 2012). Mutações relacionadas aos genes GCK, HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$  e HNF-1  $\beta$  representam mais de 90% de todos os casos de MODY diagnosticados (OWEN, 2018).

Pacientes com diagnóstico de MODY apresentam característica história de diabetes familiar, envolvendo pelo menos 3 gerações consecutivas. Geralmente, esses indivíduos não apresentam obesidade e não apresentam níveis aumentados de anticorpos anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhota pancreática. O estado de cetose é raro e geralmente não apresentam resistência insulínica (HOFFMAN *et al.*, 2019).

Segundo o *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM), o MODY tipo 2 é causado por uma mutação no gene da enzima glicoquinase (GCK; 138079), localizado no cromossomo 7. As mutações que ocorrem neste gene promovem uma redução na atividade enzimática da glicoquinase, reduzindo o fluxo glicolítico para as células  $\beta$ -pancreáticas e, conseqüentemente, levando a um aumento do limiar de glicose que estimula a secreção de insulina (HOFFMAN *et al.*, 2019). Ainda, ocorre uma diminuição na síntese de glicogênio e um aumento da gliconeogênese no fígado, contribuindo para uma hiperglicemia pós-prandial nesses pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2002). No entanto, apesar dessas alterações no metabolismo da glicose, a hiperglicemia associada a mutações na GCK é frequentemente moderada, responsiva a mudanças na dieta, com menos de 50% dos pacientes apresentando sintomas do diabetes clássico (VAXILAIRE *et al.*, 2006). Um dado importante se refere à relativa estabilidade do diabetes com o passar dos anos, não havendo uma piora do padrão metabólico na evolução, fato contrário ao que se observa habitualmente no diabetes mellitus do tipo 2 (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Pacientes com MODY do tipo 3, segundo o OMIM, apresentam mutações no gene que codifica o fator hepatocítico nuclear-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ /142410), localizado no cromossomo 12q24.2. As mutações que ocorrem nesse gene causam um defeito funcional nas células  $\beta$ -pancreáticas, com comprometimento das vias de secreção da insulina (HOFFMAN *et al.*, 2019). Nesta forma de MODY, a hiperglicemia é um

evento mais tardio em relação ao MODY2. Do ponto de vista clínico, estes pacientes apresentam um diabetes mais grave quando comparados com o MODY2, apresentando sinais e sintomas de hiperglicemia, incluindo poliúria, polidipsia e noctúria, geralmente sem cetose (OLIVEIRA *et al.*, 2002; VAXILLAIRE *et al.*, 2008). Também apresentam risco aumentado de desenvolver complicações microvasculares e macrovasculares, similar ao diabetes tipo 1 e tipo 2 (HOFFMAN *et al.*, 2019). Os pacientes evoluem rapidamente de um estado de intolerância à glicose para diabetes manifesto, cursando com piora progressiva da secreção de insulina (URAKAMI, 2019). Apresentam boa resposta ao tratamento com sulfoniluréias, considerado como primeira linha. Um bom controle pode ser mantido por vários anos, porém a maioria evolui para a necessidade de insulino terapia. Portadores de mutação do gene HNF-4 $\alpha$  apresentam resposta similar ao tratamento com sulfoniluréias (KIM, 2015).

O quadro clínico das outras formas mais raras de MODY (1,4,5 e 6) também secundárias às mutações em fatores de transcrição é semelhante ao MODY3, seja na gravidade da hiperglicemia, seja na redução da secreção da insulina após o estímulo com glicose ou arginina (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Destaca-se nos portadores de MODY5 (HNF-1 $\beta$ ) a presença de doença renal, principalmente representada por cistos bilaterais, displasia e malformações do trato genito-urinário. Perda progressiva da função renal pode acometer esses pacientes, independente da nefropatia diabética (HOFFMAN *et al.*, 2019).

A determinação exata de qual subtipo de MODY o paciente é portador torna-se importante no seguimento clínico, pois esta definição tem repercussões óbvias na escolha correta do tratamento e também no prognóstico destes indivíduos (OWEN, 2018). Além disto, a suspeita ou confirmação de que um paciente é portador de MODY permite o diagnóstico de outros familiares que desconheciam sua condição, propiciando o emprego do tratamento mais adequado e precoce, o que certamente os protegerá do advento das complicações crônicas secundárias ao mau controle metabólico (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

O objetivo principal do nosso estudo é identificar os pacientes com MODY, além de estabelecer quais são os subtipos mais frequentes em nossa região por meio da investigação genética-molecular. Além disso, é importante diagnosticar os familiares dos pacientes com MODY que tem a mutação e podem desenvolver a doença e fazer o aconselhamento genético aos pacientes.

## **METODOLOGIA**

A pesquisa foi desenvolvida sob forma de estudo transversal, com abordagem quantitativa e incluiu a análise genética das principais mutações que determinam o diabetes tipo MODY.

Foi executada junto à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e de Endocrinologia, especializados no tratamento de pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. A população do estudo foi definida como o número de indivíduos que foram acompanhados nos respectivos ambulatórios, perfazendo um total de 565 pessoas. A amostra da pesquisa foi selecionada por conveniência, sendo representada por 91 pessoas.

Os exames de avaliação genética-molecular foram realizados pelo Grupo de Diabetes Monogênico, do Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde da UFCG, seguindo as recomendações da Resolução CNS Nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, para pesquisas envolvendo seres humanos.

Mediante prévia assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES A e B), foram incluídos na pesquisa pacientes diabéticos que atenderam pelo menos 3 dos seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico efetuado antes dos 25 anos de idade em, pelo menos, um membro da família;
- Presença de diabetes em pelo menos 3 gerações consecutivas da mesma família;
- Capacidade de controle do diabetes sem recurso à insulino-terapia (e sem desenvolver cetose) durante um período de, pelo menos, 2 anos ou níveis significativos de peptídeo C;
- Exames de anticorpos anti-ilhota, anti-insulina ou anti-GAD negativos;

Como instrumento de coleta de informação, foi primeiro aplicado um questionário (APÊNDICE C) com perguntas objetivas, no qual o entrevistado ou o acompanhante informou sobre tempo de diagnóstico de diabetes, presença de diabéticos na família, além de dados laboratoriais pertinentes ao diagnóstico da doença. A distribuição dos questionários e a respectiva explicação da pesquisa aos participantes ocorreram antes do atendimento ambulatorial, durante os meses de setembro a dezembro de

2015 e de fevereiro a junho de 2016. Essas entrevistas duraram 20 minutos, com a pesquisa sendo realizada semanalmente. A análise quantitativa dos questionários será realizada mediante interpretação empírico-descritiva (frequência, porcentagem e média aritmética).

A análise genético-molecular envolve a investigação dos 5 tipos mais prevalentes de MODY conforme a mutação genética que lhe deu origem:

- MODY 1

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 4- $\alpha$  (HNF4A).*

- MODY 2

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene da enzima Glicoquinase (GCK).*

- MODY 3

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 1- $\alpha$  (HNF1A).*

- MODY 4

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator promotor de insulina (IPF1).*

- MODY 5

*O estudo envolve o sequenciamento bidirecional, pelo método de Sanger, da região codificadora do gene do fator de transcrição nuclear hepatocítico 1- $\beta$  (HNF1B).*

Todos os 5 genes são também analisados, quanto a variações no número de cópias, utilizando a técnica de MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification).

Os riscos aos quais os participantes da pesquisa foram submetidos são mínimos, relacionados ao risco na aplicação de questionários e às principais complicações da punção para a coleta de sangue venoso, quando necessária, para a análise genético-molecular.

Uma vez confirmado o diagnóstico molecular dos pacientes com MODY, seus familiares foram convidados a fazerem a investigação clínico-laboratorial e,

posteriormente, genética para diagnóstico e tratamento precoce, além de aconselhamento genético.

O presente trabalho foi desenvolvido durante a vigência do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC 2015-2016, num período total de um ano, com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

## RESULTADOS

Durante a pesquisa, foram entrevistados 91 pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que estavam com consultas agendadas no mesmo dia em que o questionário foi aplicado, ou que tinham uma maior probabilidade de atenderem os critérios de inclusão previstos no estudo, de acordo com análise de dados obtidos em prontuário. Após o período de entrevistas, 8 pacientes se adequaram em pelo menos 3 dos 4 critérios de inclusão do estudo, sendo selecionados para participarem da pesquisa através da coleta de 10 ml de seu sangue e posterior análise genética de mutações MODY. Após os resultados dos testes genéticos, todos os 8 pacientes foram diagnosticados com MODY, sendo 6 pacientes com MODY2 e 2 pacientes com MODY3. Desses 8 indivíduos, observa-se 5 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os 2 indivíduos diagnosticados com MODY3 (A.C.S, 15 anos, e A.C.S, 17 anos) são irmãos. A Figura 1 mostra um fluxograma com o desenho do estudo.

Dessa forma, em um universo total de 565 pacientes que já foram ou são atendidos nos ambulatórios de diabetes mellitus tipo I do HUAC, temos 1,41% (8/565) com diagnóstico de MODY, sendo 1,06% (6/565) com MODY2 e 0,35% (2/565) com MODY3.

Os dados de todos os pacientes diagnosticados com MODY, incluindo os tipos de mutações e suas características, encontram-se na *Tabela 1*.

As informações clínicas dos pacientes, com dados de seus exames físico e laboratoriais, podem ser encontradas na *Tabela 2*.

Figura 1: Desenho do estudo.

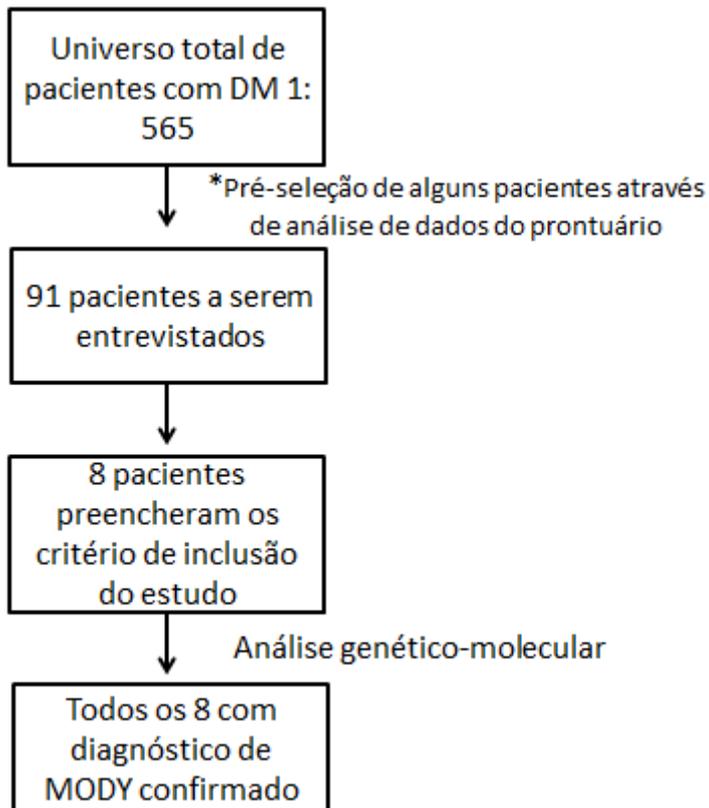


Tabela 1: Tipo de mutação dos pacientes diagnosticados com MODY

|              | Idade (anos) | Sexo | Idade no Diagnóstico de DM | Tipo de MODY | Gene Mutado | Locus do Gene | Tipo de mutação                      |
|--------------|--------------|------|----------------------------|--------------|-------------|---------------|--------------------------------------|
| <b>M.E.S</b> | 9            | F    | 6 anos                     | MODY2        | GCK         | 7p13          | Exon 2<br>R36W<br>c.106C>T           |
| <b>M.F.D</b> | 32           | F    | 18 anos                    | MODY2        | GCK         | 7p13          | Exon 3<br>G72R<br>c.214G>A           |
| <b>J.P.A</b> | 23           | F    | 20 anos                    | MODY2        | GCK         | 7p13          | Exon 6<br>G223S<br>c.667G>A          |
| <b>M.C.S</b> | 29           | F    | 21 anos                    | MODY2        | GCK         | 7p13          | Exon 4<br>F150del<br>c.449-451delTCT |
| <b>G.F.O</b> | 34           | F    | 28 anos                    | MODY2        | GCK         | 7p13          | Exon 5<br>A188T<br>c.562 G>A         |

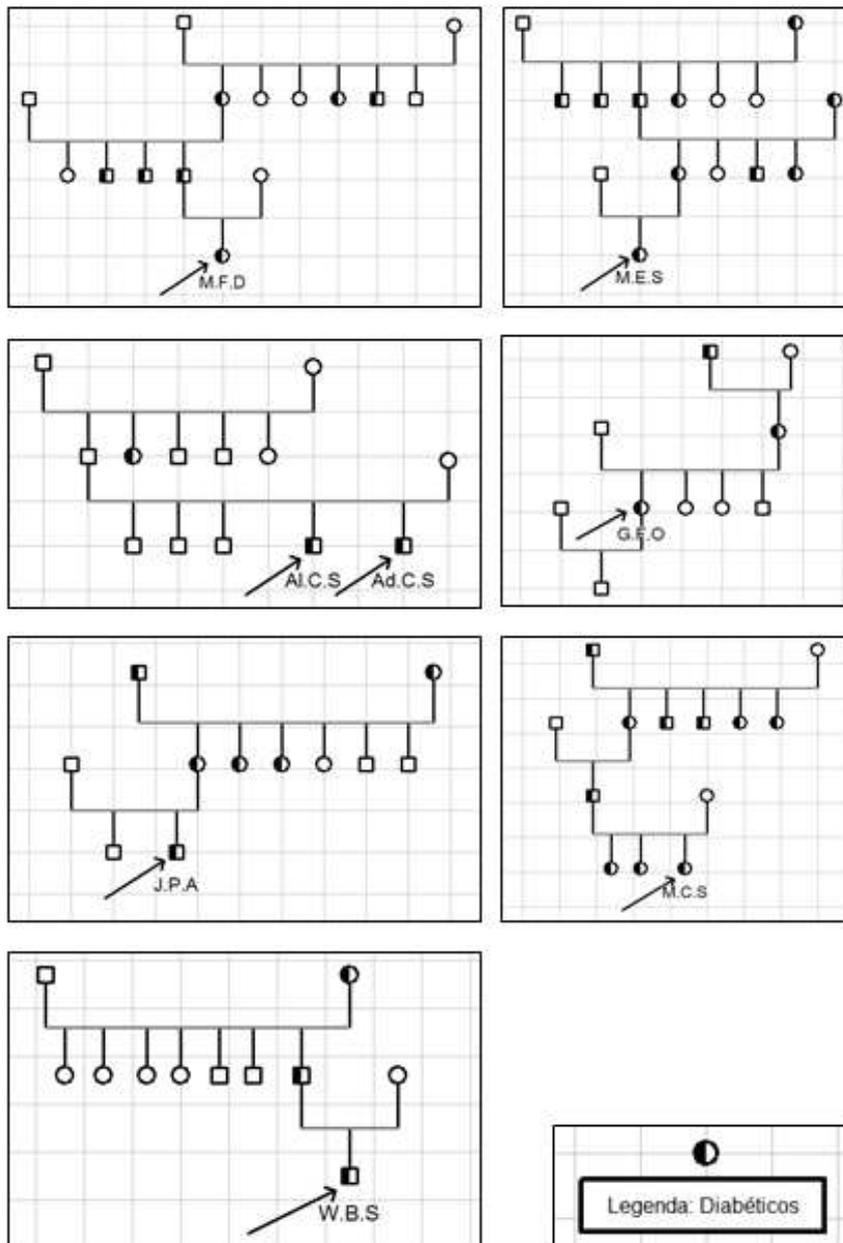
|              |    |   |         |       |                 |          |                             |
|--------------|----|---|---------|-------|-----------------|----------|-----------------------------|
| <b>W.B.S</b> | 25 | M | 24 anos | MODY2 | GCK             | 7p13     | Exon 7<br>T22M<br>c.683 C>T |
| <b>A.C.S</b> | 17 | M | 2 anos  | MODY3 | HNF- 1 $\alpha$ | 12q24.31 | Exon 3<br>c.638 T>C         |
| <b>A.C.S</b> | 15 | M | 11 anos | MODY3 | HNF- 1 $\alpha$ | 12q24.31 | Exon 3<br>c.638 T>C         |

Tabela 2: Informações clínicas dos pacientes com MODY

|              | Idade (anos) | Tempo de Diagnóstico de diabetes (anos) | Peso (Kg) | Altura (m) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | GJ (mg/dl) | HbA1C (%) | Medicamentos em uso                           | Complicações |
|--------------|--------------|---|-----------|------------|--------------------------|------------|-----------|---|--------------|
| <b>M.E.S</b> | 9            | 3                                       | 47        | 1,41       | 23,6                     | 123        | 8,6       | Insulina Glargina + Insulina Lispro           | N/A          |
| <b>M.F.D</b> | 32           | 14                                      | 58        | 1,57       | 23,5                     | 107        | 7,1       | Glimeperida 4mg/dia                           | N/A          |
| <b>J.P.A</b> | 23           | 3                                       | 65        | 1,62       | 24,8                     | 104        | 7,5       | Metformina 850mg 2x/dia                       | N/A          |
| <b>M.C.S</b> | 29           | 8                                       | 63        | 1,58       | 25,2                     | 138        | 7,9       | Glimeperida 4mg/dia e Metformina 850mg 2x/dia | N/A          |
| <b>G.F.O</b> | 34           | 6                                       | 82        | 1,69       | 28,7                     | 119        | 5,9       | Insulina NPH + Insulina Novorapid:            | N/A          |
| <b>W.B.S</b> | 25           | 1                                       | 74,8      | 1,72       | 25,3                     | 126        | 8,1       | Insulina NPH + Metformina 850mg 2x/dia        | N/A          |
| <b>A.C.S</b> | 17           | 15                                      | 41,3      | 1,51       | 18,1                     | 382        | 10,5      | Insulina NPH + Insulina regular               | N/A          |
| <b>A.C.S</b> | 15           | 4                                       | 43,2      | 1,55       | 18                       | 343        | 10,6      | Insulina NPH + Insulina regular               | Nefropatia   |

Na *Figura 2*, pode-se observar o heredograma da família dos pacientes com MODY e a alta prevalência de diabéticos na família dos afetados, característica importante da doença.

Figura 2: Heredograma dos pacientes com MODY



## DISCUSSÃO

No presente estudo, apenas indivíduos com MODY2 e MODY3 foram diagnosticados, corroborando dados encontrados na literatura que revelam esses tipos de MODY como os mais prevalentes. De acordo com Dellamanna (2013), mutações no gene GCK (MODY2), HNF-1 $\alpha$  (MODY3) representam cerca de 70% de todos os diagnósticos de MODY no Brasil. Em Pihoker *et al.* (2013), afirma-se que 99% dos casos de MODY com diagnóstico confirmado através de testes genéticos resultam de mutações nos genes GCK, HNF-1 $\alpha$  e HNF-4 $\alpha$  (MODY1).

Estudos como Kim (2015) e Szopa (2015) afirmam que de 1-2% de todos os diabéticos classificados como diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 são na verdade MODY. No presente estudo, em um universo de 565 diabéticos tipo 1, foram encontrados 1,41% de diabéticos MODY, estando de acordo com esses achados. Entretanto, pode-se afirmar que o número de MODY encontrados poderia ser ainda maior. Uma das dificuldades encontradas para identificar os pacientes suspeitos de MODY foi a elevada taxa de abandono do acompanhamento realizado nos ambulatórios de endocrinologia do HUAC. Muitos dos 565 pacientes que já foram atendidos pelo menos uma vez nos ambulatórios, abandonam o tratamento ou passam anos sem retornar ao médico. Além disso, uma grande parte desses pacientes mora na zona rural do estado, em regiões distantes de difícil contato, muitos possuindo baixo nível de escolaridade, fato que pode influenciar de forma negativa seu tratamento por não entenderem a gravidade de sua doença e a necessidade de acompanhamento contínuo.

Em relação as mutação dos pacientes com MODY, detalhados na *Tabela 1*, 87,5% (7/8) das mutações foram do tipo missense e apenas uma ocorreu por deleção de um códon.

Ao analisar os dados clínicos dos pacientes, contidos na *Tabela 2*, observa-se que 87,5% (7/8) dos pacientes possuem níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) elevados (maiores que 7%), e 75% (6/8) possuem níveis elevados de glicemia de jejum (maiores que 110 mg/dl). Esses dados revelam que a maioria dos pacientes possui um mau controle glicêmico, mesmo em acompanhamento médico regular. Dessa forma, espera-se que com a confirmação do diagnóstico de MODY, sejam realizadas adequações no tratamento dos pacientes, tornando-o mais específico de acordo com o tipo de MODY revelado nos testes genéticos.

No diabetes MODY, uma de suas principais características e um dos melhores parâmetros que ajudam na identificação de indivíduos com esse tipo de diabetes é a alta prevalência de diabéticos na família. Essa característica do MODY é justificada pelo fato de ser uma doença monogênica, de transmissão autossômica dominante e com alta penetrância. A figura 1 mostra a elevada prevalência de diabéticos nas famílias com MODY, afetando 3 gerações ou mais de indivíduos com essa doença.

A confirmação do diagnóstico de MODY por meio dos testes genéticos torna-se muito importante para o paciente e para os membros de sua família. Poderão ser realizadas melhorias em seu tratamento de acordo com o tipo de MODY que o

paciente apresenta. Por exemplo, indivíduos com MODY3 respondem muito bem ao uso de sulfoniluréia e, se estiverem em uso de insulino terapia com níveis glicêmicos mal controlados, pode-se tentar substituí-la. Ainda, indivíduos com MODY2 podem controlar sua glicemia apenas com uma adequação de sua dieta ou uso de hipoglicemiantes orais. Essas mudanças podem melhorar a qualidade de vida do paciente e seu controle glicêmico. Em Kim (2015), ressalta-se a importância de um tratamento individualizado para o paciente com diagnóstico de MODY, de acordo com seu tipo de mutação.

O estudo genético dos familiares dos indivíduos diagnosticados com MODY (diabéticos ou não) permite a identificação dos membros da família em que a mutação está presente. Em membros da família em que a mutação esteja presente, mas o diabetes não se tenha desenvolvido, sobretudo nos familiares em idades mais jovens, um maior incentivo à adoção de estilos de vida saudável poderia ter implicações em termos de retardamento no desenvolvimento da doença, como evidenciado por Oliveira (2002).

Um objetivo específico do estudo seria realizar o diagnóstico de MODY nos familiares que apresentavam diabetes ou risco aumentado para desenvolver a doença. Entretanto, muitos familiares não compareceram as consultas quando convocados para realizar o rastreamento, por não compreender a importância do diagnóstico e acompanhamento clínico da doença. Ainda, a análise genético-molecular de alguns pacientes não conseguiu ser realizada em tempo hábil, antes do prazo para a entrega dos resultados finais da pesquisa.

O aconselhamento genético dos pacientes com MODY é uma importante etapa do seu acompanhamento após o diagnóstico da enfermidade. Segundo Pihoker *et al.* (2013), por ser uma doença de caráter genético, com transmissão autossômica dominante, os indivíduos que possuem MODY terão 50% de chances de transmiti-la a seus filhos. Essa informação é importante para os portadores da doença, pois permite que eles incentivem seus filhos a possuir hábitos de vida mais saudáveis e permite que eles façam um melhor acompanhamento ambulatorial para o rastreamento do diabetes em seus filhos.

## **CONCLUSÕES**

No presente estudo, a prevalência de diabetes monogênico do tipo MODY na população de diabéticos atendidos pelo Hospital Universitário Alcides Carneiro foi de

1,41%, dado que está de acordo com os achados da literatura. Os tipos mais frequentes encontrados foram o MODY2 e o MODY3, já descritos na literatura como os mais prevalentes no Brasil, com mutações em sua maioria missense.

Após as entrevistas iniciais conduzidas com os pacientes, todos os 8 casos de pacientes suspeitos de possuírem o diabetes monogênico MODY foram confirmados após a análise genético molecular de suas amostras de sangue. Isso comprova que os critérios de inclusão estabelecidos no estudo foram eficazes para estabelecer a suspeita clínica de MODY, sendo essas características típicas da doença. A adoção desses critérios clínicos na abordagem médica pode aumentar o número de casos de MODY diagnosticados no nosso país.

A correta identificação dos casos de MODY propicia um tratamento mais individualizado para os pacientes, de acordo com seu tipo de MODY, o que permite a melhora de seus controles glicêmicos e a prevenção das complicações do diabetes em médio e longo prazo. Além disso, o diagnóstico de MODY pode permitir a identificação de familiares com risco de desenvolver a doença ou que já possuíam o MODY, contribuindo para a adequação do seu tratamento e o estímulo para a adoção de medidas que contribuam para o retardo no desenvolvimento da doença, como mudanças na dieta e a prática de atividade física regular.

Dessa forma, fica comprovada a importância da suspeita clínica e do diagnóstico correto do MODY, contribuindo de forma positiva no tratamento e no prognóstico da doença, podendo-se evitar as futuras complicações que o mau controle glicêmico pode trazer para a vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. URAKAMI, T. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**. v. 12, p. 1047 – 1056, 2019.
2. HOFFMAN, L.S.; JIALAL, I. Diabetes, Maturity Onset in the Young (MODY). **StatPearls Publishing**. 2019.
3. OWEN, K.R. Monogenic diabetes in adults: what are the new developments. **Current Opinion in Genetics & Development**. v. 50, p. 103-110, 2018.
4. JOHNSON, S.R.; ELLIS, J.J.; LEO, P. Comprehensive genetic screening: the prevalence of MODY gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. **Pediatr Diabetes**. v. 20, p. 57-64, 2019.

5. OLIVEIRA, C.S.V.; FURUZAWA, G.K.; REIS, A.F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 46, n. 2, p. 186-192, 2002.
6. KIM, SUNG-HOON. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians know?. **Diabetes Metab J.** v. 39, p. 468-477, 2015.
7. PIHOKER, C.;GILLIAM, L.K.;ELLARD, S. 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. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** v. 98, n. 10, p. 4055-4062, 2013.
8. DELLAMANNA, T.; da SILVA, R.M.; CHACRA, A.R. et al. Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation.**Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 56, n. 8, p. 490-495, 2012.
9. ELLARD, S.;BELLANNÉ-CHANTELOT, C.;HATTERSLEY A.T. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.**Diabetologia.** v. 51, n. 4, p. 546-553, 2008.
10. SZOPA, M.; LUDWIG-GALEZOWSKA, A.; et al. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. **Polskie Archiwum Medycyny W.** v. 125, n. 11, 2015.
11. VAXILLAIRE, M.; FROGUEL, P. Monogenic diabetes of the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. **Endocrine Reviews.** v. 29, n. 3, p. 254-264, 2008.
12. VAXILLAIRE, M.; FROGUEL, P. et al. Genetic Basis of Maturity-Onset Diabetes of the Young. **Endocrinology and Metabolism Clinics.** v. 35, n. 2, p. 371 – 384, 2006.
13. HATTERSLEY, AT. Diagnosis of Maturity-Onset diabetes of the Young in pediatric diabetes clinic. **J Ped Endocrinol Metab.** v. 13, p. 1411-7, 2000.
14. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. **Diabetes Care.** v. 42, p. 13-28, 2019.
15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Atlas 8<sup>th</sup> edition,** 2017.