




# Perfil clínico e laboratorial de crianças com suspeita de diabetes monogênico

Karin Barszcz<sup>1</sup> , Thais Milioni<sup>1</sup> , Ricardo Fernando Arrais<sup>2</sup> , Raphael Del Roio Liberatore Júnior<sup>1</sup> 

## RESUMO

**Introdução:** O Diabetes mellitus (DM) é uma condição clínica comum com múltiplas apresentações, sendo o diagnóstico diferencial entre diabetes tipo 1, tipo 2 e Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) um desafio frequente. MODY é uma forma rara de diabetes monogênico, caracterizada por um padrão hereditário distinto e critérios diagnósticos específicos. **Objetivo:** Este estudo visa descrever o perfil clínico e laboratorial de pacientes com suspeita de MODY atendidos no Ambulatório de Diabetes Infantil (AENDI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HC-FMRP-USP). **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo realizado entre 2012 e 2022, com análise de 12 prontuários de pacientes com suspeita de MODY acompanhados no AENDI. Foram coletados dados demográficos, antropométricos, sintomas, tratamento, exames laboratoriais e histórico familiar, além da aplicação da calculadora de predição para MODY. As análises foram realizadas utilizando estatísticas descritivas. **Resultados:** Dos pacientes acompanhados no AENDI, apenas 1,25% foram classificados com suspeita de MODY. Nenhum paciente da amostra foi diagnosticado com obesidade. Polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso foram observados em 22,22%, 25%, 44,44% e 28,57% dos casos, respectivamente. A terapia medicamentosa não foi necessária em 66,67% dos pacientes; quando indicada, 50% necessitam de antidiabético oral. A média de glicemia de jejum e hemoglobina glicada foi de 128 mg/dL e 6,02%, respectivamente. Histórico familiar de diabetes em familiares de primeiro e segundo grau foi positivo em 91,66% dos casos. A análise molecular dos genes associados ao MODY foi realizada, mas os resultados ainda não estão disponíveis. **Conclusão:** Os achados sugerem que a calculadora de predição para MODY é uma ferramenta útil na triagem de pacientes com alta probabilidade de MODY. A criação de protocolos específicos para o rastreamento e acompanhamento desses pacientes é essencial para assegurar um diagnóstico preciso e um manejo clínico adequado.

**Palavras-chave:** Hiperglicemia, Diabetes mellitus, MODY.

## INTRODUÇÃO

O Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) é uma forma rara de diabetes hereditário, causada por mutações monogênicas que resultam em alterações na regulação da glicose, sem envolvimento autoimune e sem associação com resistência à insulina. MODY é

caracterizado pela herança autossômica dominante e apresenta-se tipicamente em indivíduos jovens com histórico familiar de diabetes em múltiplas gerações. Em contraste com os tipos mais prevalentes de diabetes (Diabetes tipo 1 e tipo 2), os pacientes com MODY frequentemente mantêm peso normal, apresentam hiperglicemia leve e, em muitos casos, não

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Puericultura e Pediatria, Ribeirão Preto, (SP), Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Hospital Universitário Professor Onofre Lopes, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Natal, (RN), Brasil



necessitam de terapia medicamentosa<sup>1,2,3</sup>. A identificação do MODY é essencial para o manejo clínico adequado, pois as diferentes mutações associadas ao MODY podem resultar em respostas distintas ao tratamento<sup>3,4</sup>. No Brasil, a diversidade genética e étnica da população torna o diagnóstico de MODY particularmente desafiador. Ferramentas diagnósticas, como a calculadora de predição para MODY, têm sido valiosas na triagem de casos suspeitos e na otimização de recursos para o sequenciamento genético<sup>3</sup>. Estudos brasileiros recentes indicam que esse recurso tem potencial na triagem de populações diabéticas não caucasianas, onde o perfil clínico dos pacientes pode diferir dos padrões observados em populações europeias, entretanto mantém em destaque a necessidade de desenvolver mais estratégias diagnósticas específicas para identificar MODY em populações diversas, como a brasileira, de modo a aprimorar a precisão diagnóstica e garantir o manejo clínico apropriado<sup>3,4</sup>. Este estudo descreve o perfil clínico e laboratorial de pacientes pediátricos com suspeita de MODY atendidos em um serviço de referência, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e de manejo clínico adequadas para MODY no contexto brasileiro.

## MÉTODOS

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)<sup>4</sup>.

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)<sup>5</sup>.

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.

Os exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada foram feitos no Laboratório de Bioquímica do HCRP. O peptídeo C foi realizado em laboratório próprio para o exame, também no HCRP. Os anticorpos foram realizados no Laboratório Fleury, externo ao Hospital.

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.

## 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 1.

**Tabela 1: Distribuição dos sintomas clínicos em pacientes com suspeita de MODY atendidos no Ambulatório de Diabetes Infantil entre 2012 e 2022**

Sintoma	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

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

**Tabela 2: Tratamento medicamentoso utilizado em pacientes com suspeita de MODY no Ambulatório de Diabetes Infantil entre 2012 e 2022**

Terapia	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)

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.

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o perfil clínico e laboratorial de 12 pacientes com suspeita de diabetes tipo MODY em acompanhamento no HC-FMRP, representando 1,25% do total de pacientes diabéticos atendidos no período do estudo. Esse percentual está em conformidade com a literatura, que estima que o MODY seja responsável por 1 a 4% dos casos de diabetes diagnosticados antes dos 35 anos<sup>5</sup>.

A calculadora de probabilidade de MODY se mostrou uma ferramenta útil na triagem para exame molecular em pacientes não caucasianos. Em um estudo brasileiro com 209 pacientes, aqueles com valor preditivo positivo (VPP) acima de 50% apresentaram mutação compatível com MODY em 46,7% dos casos, enquanto valores acima de 75% resultaram em diagnóstico positivo em 52,9% dos casos analisados. Em contraste, estudos em populações europeias indicam uma taxa de diagnóstico de MODY de 25% para VPPs semelhantes<sup>9</sup>.

A maioria dos pacientes avaliados apresentou perfil antropométrico de eutrofia, em concordância com estudos prévios, como os de Shields et al., que também

relataram que pacientes com MODY raramente apresentam obesidade no diagnóstico<sup>8-12</sup>. Em nosso estudo, menos de 50% dos pacientes apresentaram sintomas clínicos de diabetes. Outros estudos, como o de Anik et al., relataram que muitos casos de MODY foram detectados incidentalmente devido a exames de rotina ou durante investigações de outras queixas clínicas, sem sintomas característicos de diabetes<sup>8</sup>. Um estudo realizado com famílias chinesas com mutação no gene GCK também observou ausência de sintomas clínicos nos pacientes diagnosticado<sup>15</sup>.

Quanto ao tratamento, mais da metade dos pacientes não necessitou de terapia medicamentosa, sugerindo o envolvimento predominante do gene GCK, que frequentemente dispensa tratamento farmacológico. O GCK atua como um sensor de glicose, regulando a taxa de fosforilação da glicose e, conseqüentemente, o metabolismo glicêmico<sup>7</sup>. Quando o tratamento foi necessário, 50% dos pacientes utilizaram antidiabéticos orais, 25% insulina e 25% uma combinação de ambos. As diferenças nas respostas terapêuticas podem ser explicadas pela variabilidade nas mutações genéticas associadas ao MODY.

Os valores de glicemia de jejum e hemoglobina glicada observados foram ligeiramente elevados, possivelmente relacionados a mutações no gene GCK. Essas mutações aumentam o limiar de glicose para a secreção de insulina, levando a níveis moderadamente altos de glicemia em jejum. Como resultado, a hiperglicemia é leve, com retorno rápido dos níveis de glicose após estímulo oral<sup>14-16</sup>.

Nenhum paciente apresentou autoanticorpos, e todos mantiveram níveis de peptídeo C positivos, confirmando a preservação da função beta-pancreática. Segundo a literatura, pacientes com MODY geralmente apresentam peptídeo C superior a 0,6 ng/mL após 3 anos de diagnóstico, indicando reserva pancreática de insulina<sup>12</sup>.

A presença de histórico familiar de

diabetes foi observada em quase todos os prontuários, sendo que um terço dos pacientes tinham três gerações acometidas. Estudos prévios indicam que o MODY possui herança autossômica dominante, com alta probabilidade de transmissão entre gerações<sup>1-13</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a indisponibilidade dos resultados da análise molecular dos genes associados ao MODY. Embora os exames tenham sido coletados, seus resultados ainda não estão disponíveis. A ausência de uma nova medição de peptídeo C após três anos também constitui uma limitação.

Entre as forças do estudo, destaca-se o fato de ser um dos primeiros na literatura brasileira a focar exclusivamente em uma população pediátrica com suspeita de MODY. Estudos com uma amostragem maior são necessários para definir um ponto de corte preciso para o VPP na triagem de MODY, visando otimizar os recursos e melhorar o manejo clínico dos pacientes.

## CONCLUSÕES

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 DM.

## REFERENCES

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174. doi:10.1111/medi.13454
2. 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.
3. Santomauro AC Jr, Magalhães ÁLF, Motta FT, et al. The performance of the MODY calculator in a non-Caucasian, mixed-race population diagnosed with diabetes mellitus before 35 years of age. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):15. Published 2023 Feb 6. doi:10.1186/s13098-023-00985-3
4. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents." *Pediatr Diabetes*, 2022;23(8):1188-1211. doi:10.1111/medi.13426
5. Araujo LR, Calliari LEP, Rodacki M, Bezerra MGT, Gabbay MAL, Montenegro Júnior RM. *Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes: Approach to the young person with diabetes*. São Paulo: Europa Press; 2019.
6. Oliveira, C.S.V.; Furuzawa G.K.; Reis, A, F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 46, n. 2, 2002.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. Diabetogenes. What Is Maturity-Onset Diabetes Of the Young?, 2020. Retrieved from: <https://www.diabetesgenes.org/what-is-mody/>. Accessed on: Oct 20, 2020.
  14. Oliveira, C.S.V.; Furuzawa, G.K.; Reis, A.F. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, v. 46, n. 2, p. 46-52, 2022.
  15. Chen, Y. et al. Clinical characterization and genetic analysis of 5 Chinese families with glucokinase gene mutations. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, v. 12, p. 645-650, 2022.
  16. Pinto, D. L. et al. Diabetes monogênico: Diabetes tipo MODY, diabetes neonatal. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 2, p. 114118-114205, 2021.

**O presente trabalho foi realizado com apoio da CAPES.**

---

**Autor Correspondente:**

Karin Barszcz  
karinbcz@alumni.usp.br

Recebido: 11/10/2023  
Aprovado: 18/11/2024

Editor: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi

---