



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Vinícius Vigliuzzi Peghinelli

**Caracterização dos pacientes MODY no ambulatório de
diabetes mellitus tipo 1 da UNESP de Botucatu**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador(a): Prof (a). Dr(a). Célia Regina Nogueira
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Adriana Lúcia Mendes

**Botucatu
2022**

Vinícius Vigliuzzi Peghinelli

Caracterização dos pacientes MODY no ambulatório de
diabetes mellitus tipo 1 da UNESP de Botucatu

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a)
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador(a): Prof(a).Dr(a). Célia Regina Nogueira
Coorientador(a):Prof(a).Dr(a). Adriana Lúcia Mendes

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Peghinelli, Vinícius Vigliuzzi.

Caracterização dos pacientes MODY no ambulatório de diabetes mellitus tipo 1 da UNESP de Botucatu / Vinícius Vigliuzzi Peghinelli. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Célia Regina Nogueira
Coorientador: Adriana Lúcia Mendes
Capes: 40101061

1. Diabetes mellitus. 2. Sequenciamento genético.
3. Fisiopatologia. 4. Hiperglicemia - Aspectos genéticos.

Palavras-chave: Diabetes monogênico ; MODY; Modelo de previsão clínica ; Sequenciamento genético.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por sempre estarem presentes e me apoiarem em todos os meus projetos profissionais e pessoais.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Célia Regina Nogueira, pela oportunidade concedida a mim ao me confiar uma dissertação de mestrado e, com isso, realizar um dos grandes sonhos da minha vida.

À minha coorientadora Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes, uma das grandes responsáveis por despertar o meu interesse quanto aos estudos na área de diabetologia, graças à sua didática impecável e à sua humildade cativante.

Aos meus colegas do laboratório de Biologia Molecular, da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX), da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), que me receberam de braços abertos e me auxiliaram em todos os momentos de dúvidas e dificuldades inerentes ao universo da pesquisa. Agradeço em especial à Maria Teresa de Sibio, Bianca Mariani Gonçalves Meneghim, Helena Paim Tilli, Paula Barreto da Rocha, Ester Mariane Vieira, Regiane Marques Castro Olímpio e Virgínia Coscrato Belik.

Ao Igor de Carvalho Deprá, por me ensinar os conceitos em biologia molecular, me auxiliar na escrita do projeto desde sua elaboração, e principalmente, por me ajudar no sequenciamento genético das amostras coletadas.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani, por me auxiliar nas análises estatísticas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

E, por fim, à toda a equipe de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), pela receptividade durante todos os momentos em que estive no ambulatório de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) cumprindo etapas necessárias à minha pesquisa.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCC8	Gene da Subfamília C do Transportador de Cassete de Ligação ao ATP 8.
APPL1	Proteína Adaptadora, Fosfotirosina Interagindo com o Domínio PH e Zíper de Leucina 1.
ATP	Adenosina Trifosfato.
BLK	Gene da Tirosina Quinase Específica de Linfócitos B.
DM	Diabetes Mellitus.
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1.
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2.
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional.
GADA	Descarboxilase do Ácido Glutâmico.
GCK	Gene da Glucoquinase.
CEL	Gene da Lipase do Éster Carboxílico.
HbA1c	Hemoglobina Glicada.
HC-UNESP	Hospital das Clínicas de Botucatu.
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade.
HNF1A	Fator Nuclear de Hepatócitos 1A.
HNF1B	Fator Nuclear de Hepatócitos 1B.
HNF4A	Fator Nuclear de Hepatócitos 4A.
IAA	Anti-Insulina.
IA-2A	Antígeno de Insulinoma-2.
IMC	Índice de Massa Corporal.
INS	Gene da Insulina.
KCNJ11	Gene do Membro 11 da Subfamília J de Retificação Interna do Canal de Potássio
KLF11	Gene do Fator Semelhante a Krueppel 11.
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult.
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young.
NEUROD1	Gene de Diferenciação Neural 1.
NGS	Next Generation Sequencing.
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program.

PAX4	Gene Box Emparelhado 4.
PDX1	Fator Homeobox Duodenal Pancreático 1.
PPT	Probabilidade Pós-Teste.
RCAD	Renal Cysts And Diabetes Syndrome.
ROC	Curva Característica de Operação do Receptor.
SGLT2	Cotransportador de Sódio-Glicose 2.
SUS	Sistema Único de Saúde.
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose.
VPP	Valor Preditivo Positivo.
ZnT8A	Transportador de Zinco 8.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 HIPÓTESE	15
3 JUSTIFICATIVA	16
4 OBJETIVOS	17
4.1 Objetivo geral	17
4.2 Objetivo específico.....	17
5 PACIENTES E MÉTODOS:.....	18
5.1 Amostra	18
5.2 Metodologia.....	18
5.3 Metodologia Estatística	21
6 RESULTADOS	22
7 DISCUSSÃO	27
8 CONCLUSÃO	32
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	37
APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE).....	43
APÊNDICE C – MODELO DE PREVISÃO CLÍNICA	45

RESUMO

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) é uma forma monogênica de diabetes que pode acometer até 4% da população diabética, segundo estudos. Mutações em 14 genes envolvidos no desenvolvimento e maturação das células beta pancreáticas, e em enzimas envolvidas na detecção de glicose pelas células beta já foram relatadas como causas de MODY. O fenótipo de MODY inclui diabetes de início precoce, comumente antes dos 35 anos, hiperglicemia leve e estável em jejum, parentes de primeiro grau afetados, entre outras características incompatíveis tanto com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), quanto com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Na maioria dos casos, o controle da hiperglicemia dispensa o tratamento insulínico e/ou exige apenas baixas doses de sulfoniureias. Pela dificuldade de diagnóstico, que envolve testes genéticos moleculares, a maioria dos pacientes com MODY acaba sendo diagnosticada incorretamente com outras formas de diabetes. O diagnóstico incorreto resulta em prescrição de insulina a pacientes com MODY, expondo-os a episódios de hipoglicemia, além de aumentar os gastos em saúde pública com o tratamento. Portanto, o presente estudo teve por objetivo identificar os pacientes do ambulatório de DM1 do Hospital das Clínicas de Botucatu (HC-UNESP) suspeitos ao diagnóstico de MODY, através da aplicação de uma calculadora de probabilidade de MODY validada no Reino Unido. Posteriormente, realizamos o sequenciamento do gene MODY que mais correspondeu ao fenótipo dos pacientes selecionados. O próximo passo será fazer sequenciamento de todos os genes associados ao MODY nestes pacientes. Assim, esta pesquisa permitirá identificar os pacientes com MODY do ambulatório de DM1 do HC-UNESP, favorecendo o manejo correto da hiperglicemia, nestes pacientes.

Palavras-chave: MODY. Diabetes monogênico. Modelo de previsão clínica. Sequenciamento genético.

ABSTRACT

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic form of diabetes that can affect up to 4% of the diabetic population, according to studies. Mutations in 14 genes involved in the development and maturation of pancreatic beta cells, and in enzymes involved in the detection of glucose by beta cells have already been reported as causes of MODY. The MODY phenotype includes early-onset diabetes, commonly before the age of 35, mild and stable fasting hyperglycemia, first-degree relatives affected, among other characteristics incompatible with both type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In most cases, the control of hyperglycemia dispenses insulin treatment and/or requires only low doses of sulphonyurea. Due to the difficulty of diagnosis, which involves molecular genetic tests, most patients with MODY end up being misdiagnosed with other forms of diabetes. Incorrect diagnosis results in insulin prescription to patients with MODY, exposing them to episodes of hypoglycemia, in addition to increasing public health spending on treatment. Therefore, the present study aimed to identify patients at the DM1 outpatient clinic at the Hospital das Clínicas de Botucatu (HC-UNESP) suspected of having a diagnosis of MODY, through the application of a MODY probability calculator validated in the United Kingdom. Subsequently, we performed the sequencing of the MODY gene that most corresponded to the phenotype of the selected patients. The next step will be sequencing all genes associated with MODY in these patients. Thus, this research will identify patients with MODY from the DM1 outpatient clinic at HC-UNESP, favoring the correct management of hyperglycemia in these patients.

Keywords: MODY. Monogenic diabetes. Clinical forecasting model. Genetic sequencing.

1 INTRODUÇÃO

O termo diabetes mellitus (DM) designa uma condição crônica caracterizada por hiperglicemia decorrente da produção insuficiente ou ausente de insulina, ou ainda pela resistência periférica dos tecidos à insulina secretada. O descontrole da glicemia por um longo período é responsável pelas complicações do diabetes, que podem acometer diversos órgãos e tecidos, como olhos, rins, nervos, além de causar doenças cardiovasculares. Todavia, o tratamento adequado pode impedir ou postergar tais complicações (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

Segundo a *American Diabetes Association* (2019), o DM pode ser classificado em categoriais, de acordo com a etiologia, sendo elas: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) – destruição autoimune das células beta pancreáticas, o que leva à deficiência total de insulina -, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) – redução progressiva da secreção de insulina associada à resistência à insulina -, diabetes mellitus gestacional (DMG) – hiperglicemia que surge no segundo ou terceiro trimestre gestacional, sem evidências de diabetes prévio à gestação – e tipos específicos de diabetes por outras causas, como doenças do pâncreas exócrino (pancreatite e fibrose cística), diabetes induzido por drogas (glicocorticoides, terapia antirretroviral para HIV/AIDS, imunossuppressores, etc.) e síndromes monogênicas de diabetes (diabetes neonatal e *maturity-onset diabetes of the young* - MODY) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

MODY corresponde a um grupo heterogêneo de formas monogênicas de diabetes, com padrão de herança autossômico dominante, caracterizado por mutações em genes envolvidos no funcionamento das células beta pancreáticas. Até o momento, mutações em 14 genes foram associados ao MODY, embora recentemente Laver et al. (2002) sugeriram que três genes – KLF11, PAX4 e BLK – sejam excluídos dos testes genéticos, pois as evidências atuais não suportam mutações nesses genes como causadoras de MODY. (MURPHY et al., 2008; VAXILLAIRE et al., 2016; SANYOURA et al., 2018; JANG, 2020; LAVER et al., 2022).

Atualmente, a nomenclatura dos subtipos de MODY leva em consideração o gene afetado. Todavia, devido à elevada heterogeneidade entre as formas de MODY do ponto de vista fisiopatológico, genético e clínico, Nkonge et al. (2020) propuseram uma nova classificação do MODY, agrupando os genes afetados em cinco categorias, de acordo com a patogênese molecular subjacente: 1) Distúrbios da regulação transcricional (HNF4A, HNF1A, PDX1/IPF1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, PAX4, BLK); 2) Distúrbios enzimáticos (GCK); 3)

Distúrbios do dobramento incorreto de proteínas (CEL e INS); 4) Distúrbios do canal iônico (ABCC8 e KCNJ11) e 5) Distúrbios de transdução de sinal (APPL1) (NKONGE et al., 2020).

O fenótipo de MODY inclui diabetes de início precoce (idade < 35 anos), ausência de obesidade e acantose nigricans, níveis normais de triglicérides e lipoproteína de alta densidade (HDL) normal ou elevada - sendo essas características incompatíveis com o DM2. MODY também reúne características incompatíveis com DM1, como ausência de autoanticorpos das ilhotas pancreáticas, peptídeo C mensurável na presença de hiperglicemia, ausência de cetoacidose mesmo sob omissão da insulina, baixa necessidade de insulina para o controle glicêmico e extrema sensibilidade ao tratamento com sulfoniureias. Pelo padrão de herança autossômica dominante, vários membros da família podem ser afetados, enquanto que, entre pacientes com DM1, apenas 2 a 6% têm um pai afetado. (HARJUTSALO et al., 2010; BESSER et al., 2011; McDONALD et al., 2011; LUDVIGSSON et al., 2012; NAYLOR et al., 2018).

Segundo Saraswathi et al. (2019), o MODY afeta cerca de 4% dos pacientes com diabetes (SARASWATHI et al. 2019). Em estudo, Naylor et al. (2018) descreveram a prevalência de MODY como correspondendo a 1-3% dos casos de diabetes (NAYLOR et al., 2018). Para Shields et al. (2010), esta prevalência em minorias raciais e étnicas pode estar sub representada, pois os estudos realizados envolveram majoritariamente populações brancas (SHIELDS et al. 2010). Na população pediátrica, até o momento, os estudos evidenciaram uma prevalência de diabetes monogênico ou MODY de 1,1 a 4,2% (EHTISHAM et al., 2004; PIHOKER et al., 2013; SHEPHERD et al., 2016).

Mutações no fator nuclear de hepatócitos 1A (HNF1A) e no gene da glucoquinase (GCK), representam as causas mais prevalentes de MODY, correspondendo a 30-65% e a 30-50% dos casos, respectivamente. As mutações no fator nuclear de hepatócitos 4A (HNF4A) e no fator nuclear de hepatócitos 1B (HNF1B), correspondem a 5-10% e a menos de 5% dos casos, respectivamente. Os outros 10 subtipos de MODY são extremamente raros, com penetrâncias relatadas em apenas algumas famílias, e com dados escassos na literatura, correspondendo juntos a menos de 1% de todas as causas de MODY (NAYLOR et al., 2018). Os genes associados ao MODY podem ser consultados no Quadro 1.

Quadro 1 - Genes associados ao MODY

HNF4A	Fator nuclear de hepatócitos 4A
GCK	Gene da glucoquinase
HNF1A	Fator nuclear de hepatócitos 1A
PDX1	Fator homeobox duodenal pancreático 1
HNF1B	Fator nuclear de hepatócitos 1B
NEUROD1	Gene de Diferenciação Neural 1
KLF11	Gene do fator semelhante a Krueppel 11
CEL	Gene da lipase do éster carboxílico
PAX4	Gene box emparelhado 4
INS	Gene da insulina
BLK	Gene da tirosina quinase específica de linfócitos B
ABCC8	Gene da subfamília C do transportador de cassete de ligação ao ATP 8
KCNJ11	Gene do membro 11 da subfamília J de retificação interna do canal de potássio
APPL1	Proteína adaptadora, fosfotirosina interagindo com o domínio PH e zíper de leucina 1

Fonte: Adaptado de Nkonge al., 2020

O gene GCK, expresso predominantemente em células beta pancreáticas e hepatócitos, codifica a glucoquinase, enzima responsável pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato - etapa inicial da produção de adenosina trifosfato (ATP). Mutações homo e heterozigóticas inativadoras do GCK aumentam o limiar glicêmico para a secreção de insulina. Assim, a glucoquinase é considerada uma espécie de “sensor” de glicose das células beta pancreáticas. Indivíduos com MODY-GCK apresentam hiperglicemia leve e estável em jejum, com apenas um pequeno incremento (< 54 mg/dL) no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Steele et al. (2013) mostraram que indivíduos com MODY-GCK e idade de até 40 anos raramente apresentam HbA1c superior a 7,3%, ou superior a 7,6% quando em idade acima de 40 anos. Como os pacientes com MODY-GCK são assintomáticos o diagnóstico costuma ser incidental, através de exames de rotina, em qualquer fase da vida, como no rastreio para DMG. Pelo padrão de hiperglicemia leve e estável, o risco de complicações micro e macrovasculares é baixo, e o tratamento farmacológico é dispensável. Todavia, no caso de gestações nas quais a gestante é portadora da mutação e o feto não, recomenda-se o tratamento com insulina, pois pode ocorrer hiperinsulinismo fetal compensatório à hiperglicemia materna, levando à macrosomia (STRIDE et al., 2002; NOLAN et al., 2008; SHAMMAS et al., 2013; STEELE et al., 2013; BISHAY et al., 2016; SANYOURA et al., 2018).

O HNF1A é um fator nuclear de transcrição, altamente expresso no fígado, células beta pancreáticas, rins e intestino. Como o HNF1A regula a expressão de genes que codificam a insulina (INS) e os transportadores de glicose 1 e 2 (GLUT1 e GLUT2), os portadores de

mutações no HNF1A apresentam hiperglicemia progressiva, como resultado de uma deficiência na secreção de insulina. Nas fases iniciais, os pacientes são geralmente assintomáticos, apresentando apenas um incremento ($< 90\text{mg/dL}$) no TOTG. Todavia, a hiperglicemia progride e, com o tempo, os riscos de complicações micro e macrovasculares são comparáveis aos de pacientes com DM1. Mutações no HNF1A são as principais causas de MODY na Europa, América do Norte e em alguns países asiáticos. A idade média de diagnóstico é de 14 anos, sendo que, em estudo foi encontrado que 63% dos portadores tem menos de 25 anos, 79% menos de 35 anos e 96% menos de 55 anos. Mutações no HNF1A são particularmente responsivas às sulfoniureias, o que pode ser explicado pela menor depuração hepática destas medicações nos pacientes com MODY-HNF1A. Portanto, baixas doses de sulfoniureias (por exemplo 20 a 40 mg/dia de gliclazida) configuram-se como o tratamento de primeira linha para esta condição. O HNF1A também regula a expressão de genes que codificam o cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), responsável pela reabsorção tubular de glicose. Portanto, pacientes que portam mutação no HNF1A apresentam menor limiar renal para glicose, quando comparados a indivíduos que não carregam a mutação, o que causa glicosúria. Este aspecto é particularmente relevante na diferenciação de mutações no HNF1A e no HNF4A, condições que compartilham semelhanças fenotípicas (STRIDE et al., 2002; HARRIES et al., 2006; McDONALD et al., 2013; ANIK et al., 2015; HALIYUR et al., 2019; URAKAMI, 2019; NKONGE et al., 2020; LI et al., 2022).

Assim como o HNF1A, o HNF4A também é expresso no tecido hepático, pancreático, além de rins e intestino. Este por sua vez ativa o HNF1A, e mutações no HNF4A que causam MODY, resultam em apresentação clínica semelhante ao MODY-HNF1A. O tratamento é realizado também com sulfoniureias em baixas doses. Aproximadamente 50% dos pacientes com MODY-HNF4A apresentam hipoglicemia hiperinsulinêmica neonatal responsiva ao diazóxido, o que raramente ocorre no MODY-HNF1A. Posteriormente, ocorre normalização da glicemia na infância, e deterioração da secreção de insulina na idade adulta (YAMAGATA et al., 1996; PEARSON et al., 2007; SANYOURA et al., 2018; HATTERSLEY et al., 2019).

O HNF1B está diretamente relacionado ao desenvolvimento embrionário inicial e à organogênese de tecidos, como rins, fígado, pulmão, intestino e pâncreas. Portanto, mutações no HNF1B, além de causarem hiperglicemia pela disfunção das células beta pancreáticas, apresentam como característica as anormalidades no desenvolvimento destes órgãos. A presença de cistos renais é uma característica marcante dos portadores de MODY-HNF1B, o

que levou alguns autores a adotarem a nomenclatura de síndrome de cistos renais e diabetes (*renal cysts and diabetes* – RCAD). Além disso, também é comum a presença de malformações do trato genital e de hiperuricemia. A maioria dos pacientes com MODY-HNF1B necessita de insulinoterapia para o controle satisfatório da hiperglicemia, embora alguns pacientes possam responder às sulfoniureias ou às glinidas (BELLANNÉ-CHANTELOT et al., 2004; CLISSOLD et al., 2014; SANYOURA et al., 2018).

O tratamento insulínico em pacientes com os subtipos mais prevalentes de MODY, quando diagnosticados incorretamente com outros tipos de diabetes, aumenta episódios de hipoglicemia (SANYOURA et al., 2018).

Em estudo com a população brasileira, Giuffrida et al. (2017) analisaram dados de 311 pacientes e relataram a predominância de mutações no gene GCK (72 indivíduos) e no HNF1A (31 indivíduos), comparados aos outros subtipos de MODY. Os autores também concluíram que estratégias para selecionar indivíduos para os testes genéticos moleculares e o diagnóstico de formas raras de MODY seguem sendo desafios no Brasil (GIUFFRIDA et al., 2017).

Shields et al. (2012) desenvolveram um modelo de previsão clínica que calcula a probabilidade de um indivíduo ter MODY através de regressão logística, o qual está disponível online no site www.diabetesgenes.org, na forma de uma calculadora de probabilidade. Tal modelo foi desenvolvido a partir de um estudo com uma coorte europeia caucasiana, para ser utilizado em indivíduos com diagnóstico de DM em idade < 35 anos (SHIELDS et al., 2012).

No Reino Unido, o *cutoff* sugerido para testes genéticos moleculares de MODY é uma probabilidade pós-teste (PPT) > 25% em pacientes não tratados com insulina nos seis meses posteriores ao diagnóstico, e > 10% em pacientes tratados com insulina dentro dos seis meses posteriores ao diagnóstico (SHIELDS et al., 2012). No segundo caso, é sugerida a realização de testes adicionais de peptídeo C e autoanticorpos pancreáticos antes da realização dos testes genéticos. Assim, peptídeo C positivo e autoanticorpos negativos aumentam a probabilidade de MODY em relação ao DM1 (BESSER et al., 2011; McDONALD et al., 2011). Todavia, os autores ressaltam que, em locais onde o diagnóstico de MODY faça diferença sob o gerenciamento clínico de um paciente, pode-se considerar uma probabilidade mais baixa (SHIELDS et al., 2012).

Diante de estudos que apontam o impacto negativo do tratamento intensivo do diabetes sobre a qualidade de vida de pacientes com os principais subtipos de MODY, como aumento dos episódios de hipoglicemia, fica evidente a necessidade de pesquisas que discriminem

corretamente os casos de MODY dos casos de DM1 e DM2 através de testes genéticos, e que esclareçam quais estratégias devam ser empregadas para selecionar potenciais pacientes com mutações aos testes (SANYOURA et al., 2018).

2 HIPÓTESE

A calculadora de probabilidade de MODY desenvolvida por Shields et al. (2012) pode representar uma ferramenta de fácil aplicação em ambulatório de DM1 pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS), visando a discriminação correta de pacientes com MODY.

3 JUSTIFICATIVA

MODY é a forma mais comum de diabetes monogênico, podendo corresponder a até 4% da população diabética. Na prática clínica, o diagnóstico de MODY representa um desafio, uma vez que a seleção de pacientes aos testes genéticos depende de uma alta suspeita médica baseada em características clínicas inespecíficas. Este cenário culmina em pacientes MODY sendo frequentemente diagnosticados com DM1 ou DM2, recebendo tratamento incorreto. Shields et al. (2012) desenvolveram uma calculadora de probabilidade de MODY a partir de uma coorte europeia caucasiana, a qual demonstrou boa sensibilidade e especificidade na discriminação de MODY de DM1 e DM2. Todavia, o *cutoff* sugerido para o encaminhamento à testagem genética pode ser diferente em populações multiétnicas. Portanto, este estudo se justifica pela necessidade de se aplicar um modelo prático em ambulatório brasileiro de DM1, que seja eficiente em identificar os pacientes com MODY. Assim, esperamos contribuir com o diagnóstico assertivo de MODY, visando o tratamento personalizado de acordo com as mutações encontradas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Aplicar a calculadora de probabilidade de MODY nos pacientes do ambulatório de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) do Hospital das Clínicas de Botucatu (HC-UNESP).

4.2 Objetivo específico

Realizar sequenciamento genético nos pacientes com probabilidade sugestiva de MODY, de acordo com seu fenótipo.

5 PACIENTES E MÉTODOS:

5.1 Amostra

- **População de Estudo:**

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes do ambulatório de DM1 do HC-UNESP.

- **Critério de inclusão:**

O único critério de inclusão do nosso estudo foi a aceitação do(a) paciente em participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE B), para menores de 18 anos.

- **Critério de exclusão:**

Diagnóstico de diabetes após os 35 anos.

5.2 Metodologia

Todos os pacientes acompanhados no ambulatório de DM1 do HC-UNESP foram convidados a participar do estudo. Uma vez que concordassem em participar, o estudo foi explicado e os TCLE's foram entregues para serem assinados pelos pacientes. A probabilidade de MODY foi calculada pela calculadora de MODY desenvolvida por Shields et al. (2012) (APÊNDICE C). A confirmação de MODY foi realizada através de sequenciamento Sanger, selecionando-se o gene que mais correspondeu ao fenótipo dos pacientes que atingiram PPT > 25%, como sugerido por Shields et al. (2012).

O ambulatório de DM1 do HC-UNESP atende, em média, 180 pacientes com diagnóstico de DM1, de todas as idades. Os atendimentos acontecem uma vez por semana, em período vespertino, e cada paciente retorna a cada quatro meses. O HC-UNESP é um hospital de referência, recebendo pacientes de toda a região de Botucatu-SP.

Seleção dos pacientes

A calculadora de probabilidade de MODY foi aplicada a todos os pacientes do ambulatório de DM1 do HC-UNESP que aceitaram participar do estudo, mediante TCLE ou TALE.

Para o preenchimento dos campos necessários, peso e estatura dos pacientes foram aferidos no próprio ambulatório, o que possibilitou o cálculo do índice de massa corporal (IMC). O valor de HbA1c considerado foi o resultado mais recente registrado no prontuário eletrônico dos pacientes, desde que o método de ensaio tenha sido certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Foram selecionados para o sequenciamento genético os pacientes que atingiram uma PPT > 25%, quando não tratados com insulina nos 6 meses posteriores ao diagnóstico.

▪ Coleta de sangue

Amostras de sangue periférico (5 mL) foram coletadas por punção venosa em tubos de coleta contendo EDTA como anticoagulante.

▪ Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído de sangue total usando protocolo padronizado em nossa instituição, que consiste em separar os leucócitos por centrifugação, digestão das amostras com proteinase K e precipitação do DNA com etanol e cloreto de sódio. A concentração e a qualidade do DNA isolado foram avaliadas por espectrofotometria, em equipamento NanoDrop 2000 (Thermo Scientific), por absorbância em 260nm e pela razão A_{260}/A_{280} , estando próxima de 1,8, como esperado.

▪ Amplificação dos Éxons por PCR

Os éxons do gene foram amplificados usando Platinum Taq DNA polimerase (Invitrogen), $1,5\mu\text{M}$ de MgCl_2 , $200\mu\text{M}$ de dNTP, 200nM de cada primer (Tabela 1) e cerca de 100ng de DNA total. A reação foi feita usando a ciclagem: 2min 94°C / $40\times(30\text{s } 94^\circ\text{C}/ 30\text{s } 60^\circ\text{C} / 72^\circ\text{C } 1\text{min})/ 72^\circ\text{C } 10\text{min}$. A amplificação foi verificada por eletroforese em gel de agarose. As amostras amplificadas foram purificadas de primers e nucleotídeos residuais por incubação com exonuclease I e fosfatase alcalina, passando em seguida pela reação de sequenciamento.

Tabela 1 - Primers usados para amplificação por PCR e sequenciamento dos éxons 2 e 4 do gene *HNF1A*.

Éxon	Sequências dos primers (5'-3')	Comprimento do produto
2	F: CATAGGCCTGTGTCCACGTT R: AGGACCAAGTCTACTCCCGT	656
4	F: TCTCAGAACCCTCCCCTTCA R: GCAAAGAGGTTTAGGTGACTGC	413

▪ **Sequenciamento Sanger**

Os produtos de PCR purificados foram submetidos à amplificação linear pelo método de Sanger, usando kit BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems), seguindo o protocolo do fabricante com algumas modificações: 0,5µL de ready reaction mix, 1,75µL de tampão, 300ng de DNA e 1µM do primer. A reação usou a ciclagem: 5min 95°C/ 40×(15s 95°C/ -1°C/s até 50°C/ 10s 50°C/4min 60°C).

O produto desta reação foi purificado por precipitação de acordo com o protocolo do fabricante do kit, desnaturado em formamida e sequenciado em equipamento 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). O software foi configurado para aceitar $QV \geq 20$, e nucleotídeos em heterozigose foram detectados pela presença de picos sobrepostos dos quais o mais baixo tenha altura $\geq 30\%$ do mais alto.

Realizamos o sequenciamento dos éxons 2 e 4 do gene *HNF1A*, por serem os éxons nos quais as mutações ocorrem em maior prevalência neste gene. Optamos pelo *HNF1A* devido às características fenotípicas dos pacientes selecionados ao sequenciamento genético (ELLARD et al., 2006).

5.3 Metodologia Estatística

O perfil da casuística foi apresentado por meio de estatística descritiva envolvendo distribuição de frequências e medidas descritivas de posição e variabilidade. A associação da PPT com as variáveis quantitativas Idades (Diagnóstico e Atual), IMC e HbA1c foi estabelecida pelo coeficiente de correlação linear de Pearson (NORMAN; STREINER, 2014).

A associação da PPT com sexo, tratamento atual com insulina, pais afetados com diabetes e etnia foi realizada pela técnica não-paramétrica de Mann-Whitney, enquanto que com o tempo de tratamento pelo teste de Kruskal-Wallis complementado com as comparações múltiplas de Dunn, considerando o nível de 5% de significância (NORMAN; STREINER, 2014).

6 RESULTADOS

A calculadora de probabilidade de MODY foi aplicada em 117 pacientes do ambulatório de DM1 do HC-UNESP. Do total de 117 pacientes, dois não tiveram a PPT calculada, pois o diagnóstico de DM ocorreu após os 35 anos de idade. Entre os 115 pacientes que tiveram a PPT calculada, 13 (11,3%) não tratados com insulina nos primeiros seis meses posteriores ao diagnóstico apresentaram PPT > 25%, sendo selecionados ao sequenciamento genético. Porém, durante a convocação para a coleta de sangue, cinco pacientes desistiram de participar do estudo e, assim, o sequenciamento foi realizado em oito probandos selecionados.

A tabela 2 mostra a distribuição de frequência de pacientes de acordo com o sexo. Observa-se predominância do sexo feminino em nossa amostra ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Distribuição de frequência do sexo

Sexo	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
M	45	38,5
F	72	61,5
Total	117	100,0

A tabela 3 apresenta a frequência de pacientes tratados com insulina ou com agentes hipoglicemiantes orais. É possível observar a predominância de pacientes tratados, em relação aos não tratados ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Distribuição de frequência do tratamento com insulina ou agente hipoglicemiante oral

Tratamento	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Sim	114	97,4
Não	3	2,6
Total	117	100,0

A tabela 4 apresenta o tempo para o tratamento com insulina – no caso de pacientes tratados com insulina. Em nossa amostra, houve predominância de pacientes tratados com insulina dentro de seis meses após o diagnóstico, em relação a pacientes que iniciaram o tratamento com insulina com mais de seis meses do diagnóstico e, estes foram predominantes em relação aos pacientes não tratados com insulina ($p < 0,001$).

Tabela 4 – Distribuição de frequência do tempo para tratamento com insulina

Tempo para o uso de insulina	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Atualmente não tratado	3	2,6
Dentro de 6 meses após o diagnóstico	98	83,7
Mais de 6 meses após o diagnóstico	16	13,7
Total	117	100,0

A tabela 5 apresenta a distribuição de frequência de pacientes com a presença de pais afetados com diabetes. Houve predominância de pacientes com pais não afetados com diabetes ($p < 0,05$).

Tabela 5 – Distribuição de frequência de pais afetados com diabetes

Pais afetados	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Não	72	61,5
Sim	45	38,5
Total	117	100,0

A tabela 6 apresenta a distribuição de frequência de pacientes de acordo com a etnia. Houve predominância de indivíduos brancos, em relação aos não brancos ($p < 0,05$).

Tabela 6 – Distribuição de frequência da etnia

Etnia	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Branco	99	84,6
Não branco	18	15,4
Total	117	100,0

A tabela 7 apresenta as medidas descritivas das variáveis quantitativas.

Tabela 7 - Medidas descritivas das variáveis quantitativas

Variável	Média	DP	CV (%)
Idade no diagnóstico	16,9	8,4	49,7
IMC (kg/m ²)	26,5	5,2	19,6
HbA1c (%)	9,0	2,1	23,3
Idade atual	33,8	10,9	32,2
PPT (%)	9,1	18,0	197,8

CV = coeficiente de variação. DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 8 apresenta medidas de associação linear entre PPT e demais variáveis. Observa-se correlação positiva entre a PPT e a variável idade no diagnóstico ($p < 0,05$).

Tabela 8 - Medida de associação linear entre PPT e Idade (diagnóstico e atual), IMC e HbA1c

Associação	Coefficiente de correlação	p-valor
PPT x Idade no diagnóstico	0,189	$p < 0,05$
PPT x IMC	- 0,015	$p > 0,05$
PPT x Idade atual	- 0,148	$p > 0,05$
PPT x HbA1c	0,028	$p > 0,05$

HbA1c = hemoglobina glicada. IMC = índice de massa corporal. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 9 apresenta as medidas descritivas da PPT segundo sexo dos pacientes. Observa-se que a PPT foi mais alta em mulheres, em comparação aos homens, o que foi estatisticamente significativo ($p = 0,026$).

Tabela 9 - Medidas descritivas da PPT segundo sexo

Sexo	Medida Descritiva		p-valor
	Média	DP	
M (45)	7,4	16,3	$p = 0,026$
F (70)	10,2	19,1	

DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 10 apresenta as medidas descritivas da PPT de acordo com a presença ou ausência de tratamento com insulina ou agente hipoglicemiante oral. A PPT foi significativamente mais alta em pacientes não tratados, em comparação aos pacientes tratados ($p = 0,006$).

Tabela 10 - Medidas descritivas da PPT de acordo com a presença ou ausência de tratamento com insulina ou agente hipoglicemiante oral

Tratamento	Medida Descritiva		p-valor
	Média	DP	
Não (3)	51,3	21,9	$p = 0,006$
Sim (112)	7,0	16,6	

DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 11 apresenta as medidas descritivas da PPT segundo o tempo de tratamento com insulina. É possível observar que não houve diferença estatística entre pacientes não tratados com insulina e aqueles que iniciaram o tratamento com insulina com mais de seis meses após o diagnóstico. Todavia, a PPT foi significativamente superior nestes dois grupos, em comparação ao grupo de pacientes que iniciou a insulino terapia dentro de seis meses após o diagnóstico ($p < 0,001$).

Tabela 11 - Medidas descritivas da PPT segundo tempo de tratamento com insulina

Tempo para o uso de insulina	Medida Descritiva		p-valor
	Média	DP	
Atualmente não tratado (3)	51,3	21,9	
Dentro de 6 meses após o diagnóstico (96)	3,1	5,7	$p < 0,001$
Mais de 6 meses após o diagnóstico (16)	36,9	28,1	

DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 12 apresenta as medidas descritivas da PPT segundo a presença ou ausência de pais afetados com diabetes. A PPT foi significativamente superior em indivíduos com pais afetados com diabetes ($p < 0,001$).

Tabela 12 - Medidas descritivas da PPT segundo pais afetados com diabetes

Pais afetados	Medida Descritiva		p-valor
	Média	DP	
Não (71)	4,0	10,5	
Sim (44)	17,3	23,8	$p < 0,001$

DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

A tabela 13 apresenta as medidas descritivas da PPT segundo a etnia dos pacientes. Não houve diferença no valor da PPT em indivíduos brancos, comparados aos não brancos ($p = 0,893$).

Tabela 13 - Medidas descritivas da PPT segundo etnia

Etnia	Medida Descritiva		
	Média	DP	p-valor
Branco (98)	8,8	17,3	p = 0,893
Não branco (17)	10,5	22,3	

DP = desvio padrão. PPT = probabilidade pós-teste.

O sequenciamento dos éxons 2 e 4 não revelou nenhum alelo associado a MODY de acordo com a literatura. No íntron 1, próximo ao início do éxon 2, foram encontrados três sítios polimórficos, já cadastrados em diversas bases de dados, enquanto no éxon 4 foi encontrado um polimorfismo silencioso. A Tabela 14 mostra os genótipos encontrados, e na Tabela 15 estão listadas as frequências alélicas observadas segundo diversas bases de dados.

Tabela 14 – Genótipos apresentados pelos pacientes nos sítios polimórficos encontrados

Paciente	Íntron 1			Éxon 4
	rs1169292	rs1169293	rs1169294	rs56348580
1	C/T	A	G/A	G
2	C	A/G	G	G
3	C	A	G	G/C
4	C/T	A	G/A	C
5	C/T	A/G	G/A	C
6	T	A	A	C
7	T	A	A	C
8	C	A	A	G/C

Tabela 15 - Frequências alélicas observadas para cada polimorfismo em diferentes estudos populacionais.

Base de dados	Íntron 1			Éxon 4
	rs1169292	rs1169293	rs1169294	rs56348580
ALFA (lat. am. 2)	C = 0,62	A = 0,95	G = 0,62	G = 0,99
	T = 0,38	G = 0,05	A = 0,38	C = 0,01
1000 Genomes (Geral)	C = 0,70	A = 0,89	G = 0,68	G = 0,82
	T = 0,30	G = 0,11	A = 0,32	C = 0,18
genomAD (american)	C = 0,65	A = 0,92	G = 0,62	G = 0,56
	T = 0,35	G = 0,08	A = 0,38	C = 0,44

7 DISCUSSÃO

Nossos dados preliminares permitiram traçar o perfil dos pacientes do ambulatório de DM1 do HC-UNESP, com uma predominância de indivíduos do sexo feminino, brancos, com ausência de pais afetados com diabetes, tratados com medidas farmacológicas e, entre aqueles que usam insulina, a maioria iniciou o tratamento dentro de seis meses do diagnóstico de diabetes. Houve correlação positiva entre a PPT e a idade no diagnóstico de diabetes. A PPT foi significativamente superior em mulheres, indivíduos não tratados com medidas farmacológicas, indivíduos que iniciaram a insulino terapia dentro de seis meses do diagnóstico e entre aqueles com pais afetados com diabetes. Não houve diferença no valor da PPT de acordo com a etnia dos participantes em nosso estudo.

Posteriormente, decidimos por realizar o sequenciamento Sanger dos éxons 2 e 4 do gene HNF1A, nos quais as mutações neste gene são mais prevalentes, particularmente a mutação p291fsinsC no éxon 4. Neste caso, ocorre um *frameshift* a partir da inserção de uma citosina em torno do códon 290, o que leva à síntese de uma proteína sem grande parte do domínio de transativação. Optamos por sequenciar o HNF1A pelo fenótipo dos pacientes selecionados, principalmente em relação à média de HbA1c (8,3%), que como já citado, costuma ser inferior em pacientes com GCK, raramente ultrapassando 7,6%, de acordo com os dados de Steele et al. (2013). Adicionalmente, ressalta-se que a calculadora de Shields et al. (2012) foi desenvolvida para captar mutações nos três principais genes associados ao MODY (HNF4A, GCK e HNF1A). Optamos por não sequenciar o gene HNF4A, em decorrência de as mutações patogênicas/provavelmente patogênicas neste gene serem bem menos prevalentes em relação ao GCK e ao HNF1A. Todavia, não encontramos mutações nos éxons sequenciados, apenas polimorfismos cuja frequência dos alelos na população em geral é elevada (YAMAGATA et al., 1998; ELLARD et al., 2006; SHIELDS et al., 2012; STEELE et al., 2013).

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, Tarantino et al. (2020) realizaram sequenciamento genético para GCK (n = 7) e HNF1A (n = 27) em pacientes previamente classificados como portadores de diabetes monogênico de acordo com características clínicas sugestivas. Foram encontradas 11 mutações (6 em GCK e 5 em HNF1A). O valor preditivo positivo (VPP) da calculadora de Shields et al. (2012) foi > 75% em todos os 11 pacientes positivos para MODY. Houve predominância de pacientes do sexo feminino (61,7%) e de pacientes em tratamento farmacológico (55,8% com insulina e 41,2% com antidiabéticos orais),

corroborando com nossos dados. A média de IMC foi de 22,8 kg/m², inferior à média dos nossos pacientes. Não foram divulgados valores de HbA1c, porém, um dos critérios para a inclusão no grupo testado para GCK foi HbA1c < 7,5%. Dos pacientes incluídos, 35,3% eram classificados previamente com DM1, 23,5% com DM2, 3% com DMG e 38,2% não tinham classificação (TARANTINO et al., 2020).

Também no Brasil, Magalhães et al. (2019) calcularam o VPP da calculadora de Shields et al. (2012) retrospectivamente, a partir de dados clínicos e laboratoriais extraídos de prontuários de 209 pacientes que tiveram o diagnóstico de diabetes antes dos 35 anos. Destes pacientes, 46 tinham MODY, 133 tinham DM1 e 30 tinham DM2. O VPP para os grupos MODY, DM1 e DM2 foi de 75,5%, 0,7% e 4,6%, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0.05$) (MAGALHÃES et al., 2019).

Hohendorff et al. (2019), testaram a utilidade da calculadora de MODY de Shields et al. (2012), em uma análise retrospectiva de 155 probandos poloneses, qualificados para testes genéticos para MODY, entre 2006 e 2018, de acordo com critérios previamente estabelecidos. Dos 155 pacientes analisados, 64 tinham mutação em GCK (VPP = 75,5%), 37 em HNF1A (VPP = 49,4), 3 em HNF4A (VPP = 45,5%) e 51 eram negativos para o sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing* - NGS) (VPP = 49,4%). A análise da curva característica de operação do receptor (ROC) mostrou ponto de corte ótimo de VPP de 58%. Houve predominância do sexo feminino (70,3%) e a maioria dos pacientes estava em tratamento farmacológico (64,5%), assim como em nosso estudo. Tanto os indivíduos com MODY, quanto os NGS negativos, eram mais velhos no diagnóstico de diabetes (20,0 e 24,0 anos, respectivamente) quando comparados aos participantes do nosso estudo. As médias de HbA1c entre indivíduos com MODY e NGS negativos não apresentaram diferença entre si (6,4%) e foram inferiores à média do nosso estudo. Quanto ao tempo para o tratamento com insulina, 60% não estava em tratamento e apenas 24,5% receberam insulina nos primeiros seis meses posteriores ao diagnóstico. Esta diferença em relação aos nossos dados, pode ser explicada pelo fato de o nosso estudo ter sido realizado em um ambulatório de DM1, condição na qual insulina é indicada precocemente (HOHENDORFF et al., 2019).

No estudo de Shields et al. (2012), por meio de regressão logística, a presença de um dos pais afetados com diabetes foi o preditor mais fortemente discriminativo de MODY em relação ao DM1, com aqueles participantes com um dos pais afetados tendo chances até 23 vezes maiores de terem MODY. O sexo feminino, idade avançada (ao diagnóstico e atual), e

valores mais baixos de HbA1c, também foram importantes preditores de MODY. Em nosso estudo, as medidas descritivas também mostraram aumento significativo da PPT em pacientes com pais afetados e em indivíduos do sexo feminino. Fizemos a associação da PPT com a HbA1c e com as idades (ao diagnóstico e atual), através de correlação linear. A PPT apresentou correlação positiva com a idade ao diagnóstico, o que foi estatisticamente significativo. A PTT também apresentou associação positiva com a HbA1c e negativa com a idade atual, porém estas associações não foram estatisticamente significativas, mostrando que não houve correlação entre a PTT e estas variáveis (SHIELDS et al., 2012).

Ang et al. (2016) testaram geneticamente para diabetes monogênico 84 asiáticos multiétnicos, de acordo com critérios previamente estabelecidos, visando excluir DM1 e DM2 de início precoce. Destes 84 indivíduos, 12% eram diagnosticados com DM1, 86% com DM2 e 2% com outros tipos de diabetes, como *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA). Os autores também avaliaram o desempenho da calculadora de Shields et al. (2012), entre os indivíduos testados. Neste estudo, a média de idade do diagnóstico de diabetes (25,0 anos) foi superior à do nosso estudo, o que pode ser explicado pela maioria de indivíduos diagnosticados previamente com DM2, enquanto que, no nosso estudo foram incluídos apenas pacientes diagnosticados com DM1, condição na qual o diagnóstico ocorre predominantemente em fases mais precoces da vida (KORDONOURI et al., 2021). As médias de IMC (24 kg/m²) e HbA1c (9,1%) se aproximaram das médias dos nossos pacientes. Houve predominância de indivíduos tratados (90,4%) em relação àqueles sem tratamento farmacológico, corroborando com nossos dados. Todos os 84 participantes tinham história familiar de diabetes (100%), sendo este um dos critérios para a inclusão no grupo testado. Não houve predominância de nenhum dos sexos. Após o sequenciamento genético, 13 indivíduos apresentaram variantes patogênicas/provavelmente patogênicas para diabetes monogênico (15,5%), e o VPP da calculadora de MODY foi > 62,4%, com sensibilidade de 0,769 e especificidade de 0,603 (ANG et al., 2016).

Carlsson et al. (2020) realizaram um estudo com uma grande população sueca (n = 3.933) de pacientes pediátricos, com idades entre 1 e 18 anos, que tiveram o diagnóstico de diabetes entre maio de 2005 e dezembro de 2010. Dosagens de quatro autoanticorpos de ilhotas pancreáticas – antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA), antígeno de insulinooma-2 (IA-2A), antitransportador de zinco 8 (ZnT8A) e anti-insulina (IAA) - e de peptídeo C foram realizadas no momento do diagnóstico. Todos os pacientes foram sequenciados geneticamente

para os principais subtipos de MODY (GCK, HNF1A e HNF4A), sendo identificadas 46 mutações – prevalência mínima de 1,2%. Entre os 303 participantes com negatividade para os quatro autoanticorpos, os 46 pacientes com MODY foram identificados, resultando em uma taxa de detecção de 15%. Porém, quando analisados pacientes com negatividade para os quatro autoanticorpos e HbA1c < 7,5% (n = 73), 36 pacientes com MODY foram identificados, resultando em uma taxa de detecção de 49%. Quanto às características clínicas dos pacientes incluídos, houve predominância do sexo feminino entre os pacientes com MODY (54,0%), mas não entre aqueles sem mutação (45,0%). A média da idade no diagnóstico de diabetes foi de 12,1 anos em pacientes com MODY e 10,1 anos em pacientes sem mutação, e ambas foram inferiores à média do nosso grupo. A HbA1c média entre pacientes com MODY foi de 7,0%, também inferior em relação à média dos nossos pacientes. Entre aqueles pacientes sem mutação, a média da HbA1c foi de 10,7%. Por fim, 63,0% dos pacientes com MODY tinham pais afetados com diabetes, corroborando com nossos dados que mostraram PPT mais alta em pacientes com pais afetados, o que é explicado pelo padrão autossômico dominante de transmissão de MODY, amplamente discutido na literatura. Entre os pacientes sem mutações identificadas, apenas 12% tinha pais afetados com diabetes. Ressalta-se que, entre os estudos discutidos, este foi o único estudo realizado exclusivamente com uma população de diabetes pediátrico. (CARLSSON et al. 2020).

Em estudo brasileiro recente foram avaliaram dados de 391 pacientes – 231 com DM1, 46 com DM2 e 114 com MODY, acompanhados entre 1953 e 2020 no ambulatório de diabetes de um hospital quaternário da cidade de São Paulo. Visando avaliar o desempenho da calculadora de Shields et al. (2012), os autores chegaram a três *cutoffs* que apresentaram sensibilidade e especificidade > 95%. O *cutoff* de 40% apresentou sensibilidade de 97,85% e especificidade de 96,43% (máxima sensibilidade), o *cutoff* de 50% apresentou sensibilidade de 96,14% e especificidade de 97,15%, e o *cutoff* de 60% apresentou sensibilidade de 96,15% e especificidade de 98,1% (máxima especificidade). Estes dados atuais sugerem fortemente que o VPP utilizado para a seleção de probandos brasileiros deve ser superior àquele indicado a populações caucasianas brancas (JUNIOR et al. 2023).

A importância de se realizar o diagnóstico assertivo de MODY foi mais uma vez reforçada por dados de um estudo brasileiro publicado em 2022, no qual foram analisados, de forma não concorrente, os dados de uma coorte de pacientes MODY encaminhados ao ambulatório de diabetes monogênico da Universidade de São Paulo (USP) – 190 com MODY-

GCK e 38 com MODY-HNF1A. No caso do MODY-GCK, a porcentagem de pacientes que estavam em tratamento com intervenção dietética isolada aumentou de 53,9% para 94,8% após o diagnóstico molecular, com manutenção da HbA1c após seis anos de acompanhamento (de 6,3 para 6,4%). Para os pacientes com MODY-HNF1A, após o diagnóstico molecular, a porcentagem de pacientes utilizando sulfoniureias aumentou de 33,3% para 81%, com melhora da HbA1c após cinco anos de acompanhamento (de 7,5% para 5,6%), o que foi estatisticamente significativo (FRANCO et al., 2022).

8 CONCLUSÃO

A calculadora de probabilidade de MODY se mostrou uma ferramenta prática de ser aplicada em ambulatório de DM1 que pertence ao SUS, para a seleção de pacientes com elevada probabilidade de diagnóstico de MODY. Não encontramos mutações nos éxons 2 e 4 do gene HNF1A, o qual está relacionado ao fenótipo dos pacientes selecionados pela calculadora de probabilidade de MODY em nosso estudo. O próximo passo deve ser a realização do NGS baseado em um painel com todos os genes associados ao MODY para o cálculo do VPP, visando validar a calculadora de probabilidade de MODY em nosso serviço, como uma ferramenta de fácil aplicação, que evite o diagnóstico incorreto de MODY e, conseqüentemente, permita o gerenciamento clínico personalizado das mutações encontradas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, jan., 2019.

ANG, S. F. et al. A preliminary study to evaluate the strategy of combining clinical criteria and next generation sequencing (NGS) for the identification of monogenic diabetes among multi-ethnic Asians. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 119, p. 13-22, sep. 2016.

ANIK, A. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. **J. Pediatr Endocrinol Metab.**, v. 28, n. 3-4, p. 251-263, mar. 2015.

BELLANNÉ-CHANTELOT, C. et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. **Ann Intern Med.**, v. 140, n. 7, p. 510-517, apr. 2004.

BESSER, R. E. et al. Urine C-peptide creatinine ratio is a noninvasive alternative to the mixed-meal tolerance test in children and adults with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 3, p. 607-609, feb. 2011.

BISHAY, R. H. et al. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. **Med J Aust.**, v. 205, n. 10, p. 480-485, nov. 2016.

CARLSSON, A. et al. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: Lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. **Diabetes Care**, v. 43, n. 1, p. 82-89, jan. 2020.

CHAKERA, A. J. et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. **Diabetes Care**, v. 37, n. 5, p. 1230-1236, feb. 2014.

CLISSOLD, R. L. et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease - an expanding clinical spectrum. **Nat Publ Group.**, v. 11, n. 2, p. 102-112, feb. 2014

EHTISHAM, S. et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. **Arch. Dis. Child.**, v. 89, n. 6, p. 526-529, jun. 2004.

ELLARD, S. et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. **Diabetologia**, v. 51, n. 4, p. 546-553, feb. 2008.

ELLARD, S. et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. **Hum Mutat.**, v. 27, n. 9, p. 854-869, sep. 2006.

FRANCO, P. C. et al. Clinical and genetic characterization and long-term evaluation of individuals with maturity-onset diabetes of the young (MODY): The journey towards appropriate treatment. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 187, may 2022.

- GIUFFRIDA, F. M. A. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 123, p. 134-142, jan. 2017.
- HALIYUR, R. et al. Human islets expressing HNF1A variant have defective β cell transcriptional regulatory networks. **J Clin Invest.**, v. 129, n. 1, p. 246-251, jan. 2019.
- HARJUTSALO, V. et al. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. **Diabetes**, v. 59, n. 1, p. 210-204, oct. 2010.
- HARRIES, L. W. et al. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. **Hum Mol Genet.**, v. 15, n. 14, p. 2216-2224, jul. 2006.
- HATTERSLEY, A. T. et al. ISPAD 2018 Consensus Guidelines: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. **Pediatr Diabetes**, oct. 2019.
- HOHENDORFF, J. et al. The utility of MODY Probability Calculator in probands of families with early-onset autosomal dominant diabetes from Poland. **Minerva Med.**, v. 110, n. 6, p. 499-506, dec. 2019.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- KORDONOURI, O. et al. Type 1 diabetes: an update. **Internist**, v. 62, n. 6, p. 627-637, jun. 2021.
- JANG, K. M. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. **Yeungnam Univ J Med.**, v. 37, n. 1, p. 13-21, 2020.
- JUNIOR, A. C. S. 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.**, v. 15, n. 15, nov. 2023.
- LAVIER, T. W. et al. Evaluation of evidence for pathogenicity demonstrates that BLK, KLF11, and PAX4 should not be included in diagnostic testing for MODY. **Diabetes**, v. 71, n. 5, p. 1128-1136, may 2022.
- LI, M. L. HNF1A: From monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestacional diabetes mellitus. **Front Endocrinol.**, v. 13, mar. 2022.
- LUDVIGSSON, J. et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr. Diabetes**, v. 13, n. 1, p. 45-50, feb. 2012.
- MAGALHÃES, A. L. F. et al. Probability of MODY in a cohort of 209 Brazilians with young onset diabetes. **Pediatr. Diabetes.**, v. 20, p. 162, 2019.

- McDONALD, T. J. et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. **Diabet. Med.**, v. 28, n. 9, p. 1028-1033, sep. 2011.
- McDONALD, T. J. et al. Maturity Onset Diabetes of the Young: Identification and Diagnosis. **Ann Clin Biochem**, v. 50, p. 403-415, sep. 2013.
- MURPHY, R. et al. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. **Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.**, v. 4, n.4, p. 200-2013, apr. 2008.
- NAYLOR, R. et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. **Gene Rev.**, p. 1-20, 2019.
- NKONGE, K. M. et al. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Clin Diabetes Endocrinol.**, v. 6, n. 1, p. 20, nov. 2020.
- NOLAN, C. J. et al. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. **Trends Endocrinol Metab.**, v. 19, n. 8, p. 285-291, oct. 2008.
- NORMAN, G.R.; STREINER, D.L. **Biostatistics: The bare essentials** with SPSS, 4ed. PMPH Ltd., USA. 2014, 438 p.
- PEARSON, E. R. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. **PLoS Med.**, v. 4, n. 4, apr. 2007.
- PIHOKER, C. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 98, n. 10, p. 4055-4062, out. 2013.
- SANYOURA, M. et al. Monogenic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options. **Curr. Diab. Rep.**, v. 18, n. 8, jun. 2018.
- SARASWATHI, S. et al. A systematic review of childhood diabetes research in the Middle East Region. **Front. Endocrinol.**, v. 10, n. 805, nov. 2019.
- SHAMMAS, C. et al. A report of 2 new cases of MODY2 and review of the literature: implications in the search for type 2 diabetes drugs. **Metabolism**, v. 62, n. 11, p. 1535-1542, nov. 2013.
- SHEPHERD, M. et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. **Diabetes Care**, v. 39, n. 11, p. 1879-1888, jun. 2016.
- SHIELDS, B. M. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? **Diabetologia**, v. 53, n. 12, p. 2504-2508, dec. 2010.

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, n. 5, p. 1265-1272, may 2012.

STEELE, A. M. et al. Use of A1C in the Identification of Patients with Hyperglycaemia Caused by a Glucokinase Mutation: Observational Case Control Studies. **PLoS One.**, v. 8, n. 6, p. 6-11, 2013.

STRIDE, A. et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. **Diabetologia**, v. 45, n. 3, p. 427-435, mar. 2002.

TARANTINO, R. M. et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 64, n. 1, p. 17-23, jan-feb, 2020.

URAKAMI, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, v. 12, p. 1047-1056, jul. 2019.

VAXILLAIRE, M. et al. Monogenic diabetes: implementation of translational genomic research towards precision medicine. **Journal of Diabetes.**, v. 8, n. 6, p. 782-795, nov. 2016.

YAMAGATA, K. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). **Nature**, v. 384, p. 458-460, dec.1996.

YAMAGATA, K. et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 α is dominant negative. **Diabetes**, v. 47, p. 1231-1235, aug. 1998.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVIDO o(a) Senhor(a) _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES MODY NO AMBULATÓRIO DE DIABETES MELLITUS JUVENIL DA UNESP DE BOTUCATU”, que será desenvolvido por mim, **VINÍCIUS VIGLIAZZI PEGHINELLI**, mestrando pelo Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica - FMB/UNESP, com orientação da médica e professora **Dra. CÉLIA REGINA NOGUEIRA** e coorientação da **Dra. ADRIANA LÚCIA MENDES** (Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP).

Estou estudando mutações em genes responsáveis por causar um tipo raro de diabetes, chamado de *Maturity-onset diabetes of the young* (MODY).

Para se cumprir o objetivo, será aplicado um questionário com duração máxima de 10 minutos, para obtenção de informações gerais, como seu endereço e número de telefone, além de informações referentes ao seu diabetes. Posteriormente o(a) Senhor(a) poderá ser convocado(a) para uma coleta de sangue.

Uma amostra de 5mL de seu sangue será coletada no Hospital das Clínicas de Botucatu por uma equipe de profissionais, seguindo todos os procedimentos de cuidados necessários, em data previamente combinada com o(a) Senhor(a), de acordo com sua disponibilidade de tempo. O(A) Senhor(a) poderá sentir dor durante a coleta de sangue, e uma mancha roxa poderá surgir em seu braço. Porém, essa mancha roxa desaparecerá rapidamente.

Solicito seu consentimento para medir sua estatura e seu peso em estadiômetro e balança eletrônica digital, respectivamente. Para medir sua altura e seu peso o(a) Senhor(a) deverá usar o mínimo de roupa possível e estar sem sapatos.

Solicito também seu consentimento para consultar o seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como: resultado de hemoglobina glicada e dados clínicos referentes a consultas feitas anteriormente.

Os pacientes que possuem este tipo de diabetes que estou estudando não precisam usar insulina para controlar o açúcar no sangue. Muitas vezes é necessário apenas tomar medicamentos orais, ou, em outros casos, não é necessária nenhuma forma de tratamento, o que torna sua participação na pesquisa benéfica ao(à) Senhor(a).

Fique ciente que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, o(a) Senhor(a) a poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade de seu tratamento.

Informamos também que, caso o(a) Senhor(a) se sinta desconfortável em responder algumas perguntas do questionário, o(a) Senhor(a) pode não responder sempre que desejar.

Destacamos ainda, que o(a) Senhor(a) não terá nenhum tipo de despesas por participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo. O(A) Senhor(a) também não receberá pagamento por participar desta pesquisa, assim como não forneceremos nenhuma ajuda de custo com transporte e alimentação no dia da coleta de sangue.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao(à) Senhor(a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo a que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que a minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Nome: VINÍCIUS VIGLAZZI PEGHINELLI

Endereço: RUA GARIBALDINA PINHEIRO MACHADO, 41- BOTUCATU

Telefone: 14. 997406692

Email: v_vigliazzi@hotmail.com

Nome: CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Endereço: AV. PROF. MÁRIO RUBENS GUIMARÃES MONTENEGRO – DISTRITO DE RUBIÃO
JUNIOR

Telefone:14. 38801611

Email: nogueira@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Para responsáveis por menores de 18 anos)

CONVIDO o(a) Senhor(a)_____responsável pelo(a) menor_____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES MODY NO AMBULATÓRIO DE DIABETES MELLITUS JUVENIL DA UNESP DE BOTUCATU”, que será desenvolvido por mim, **VINÍCIUS VIGLIAZZI PEGHINELLI**, mestrando pelo Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica - FMB/UNESP, com orientação da médica e professora **Dra. CÉLIA REGINA NOGUEIRA** e coorientação da **Dra. ADRIANA LÚCIA MENDES** (Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP).

Estou estudando mutações em genes responsáveis por causar um tipo raro de diabetes, chamado de *Maturity-onset diabetes of the young* (MODY).

Para se cumprir o objetivo, será aplicado um questionário com duração máxima de 10 minutos, para obtenção de informações gerais, como seu endereço e número de telefone, além de informações referentes ao diabetes de seu(ua) filho(a). Posteriormente seu(ua) filho(a) poderá ser convocado(a) para uma coleta de sangue, necessária para identificar mutações nos genes citados.

Uma amostra de 5mL do sangue de seu(ua) filho(a) será coletada no Hospital das Clínicas de Botucatu por uma equipe de profissionais seguindo todos os procedimentos de cuidados necessários, em data previamente combinada com o(a) Senhor(a), de acordo com a disponibilidade de tempo de seu(ua) filho(a). Durante a coleta de sangue seu(ua) filho(a) poderá sentir dor e também poderá ficar em seu braço uma mancha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Solicito seu consentimento para medir a estatura e o peso de seu(ua) filho(a) em estadiômetro e balança eletrônica digital, respectivamente. Para medir o peso e a altura de seu(a) filho(a), este(a) deverá estar usando o mínimo de roupa possível e estar sem sapatos.

Solicito também seu consentimento para consultar o prontuário médico de seu(ua) filho(a) para coletar informações lá contidas como: resultado de hemoglobina glicada e dados clínicos referentes a consultas feitas anteriormente.

Os pacientes que possuem este tipo de diabetes que estou estudando não precisam usar insulina para controlar o açúcar no sangue. Muitas vezes é necessário apenas tomar medicamentos orais, ou, em outros casos, não é necessária nenhuma forma de tratamento, o que torna a participação de seu(ua) filho(a) na pesquisa benéfica a ele(a).

Fique ciente, que a participação de seu(ua) filho(a) neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, o(a) Senhor(a) a poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento de seu(ua) filho(a).

Informamos também que, caso seu(ua) filho(a) se sinta desconfortável em responder algumas perguntas do questionário, este(a) pode não responder sempre que desejar.

Destacamos ainda, que o(a) Senhor(a) não terá nenhum tipo de despesas pelo fato do seu(ua) filho(a) participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo. O(A) Senhor(a) também não receberá pagamento pela participação de seu(ua) filho(a) nesta pesquisa, assim como não forneceremos nenhuma ajuda de custo com transporte e alimentação no dia da coleta de sangue.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao(à) Senhor(a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO que meu(inha) filho(a) participe de forma voluntária, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardos através do sigilo a que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que a identidade do(a) meu(inha) filho(a) seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Nome: VINÍCIUS VIGLAZZI PEGHINELLI

Endereço: RUA GARIBALDINA PINHEIRO MACHADO, 41- BOTUCATU

Telefone: 14. 997406692

Email: v_vigliazzi@hotmail.com

Nome: CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Endereço: AV. PROF. MÁRIO RUBENS GUIMARÃES MONTENEGRO – DISTRITO DE RUBIÃO JUNIOR

Telefone: 14. 38801611

Email: noqueira@fmb.unesp.br

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

(Para menores de 18 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES MODY NO AMBULATÓRIO DE DIABETES MELLITUS JUVENIL DA UNESP DE BOTUCATU, desenvolvida por mim, **Vinícius Vigliuzzi Peghinelli**, com orientação da médica e professora **Dra. CÉLIA REGINA NOGUEIRA** e coorientação da **Dra. ADRIANA LÚCIA MENDES** (Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP). Seu responsável permitiu que você participe.

Queremos saber se você tem um tipo diferente de diabetes, o qual não precisa de insulina para controlar o açúcar no sangue.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Para participar da pesquisa, vou te fazer perguntas sobre o seu diabetes, medir seu peso e altura. Depois, poderemos te chamar para que você faça uma coleta de sangue. Durante a coleta de sangue você pode sentir dor, e pode aparecer uma mancha roxa em seu braço, no local da picada. Essa mancha irá desaparecer rapidamente.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças e jovens que participaram.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar do Projeto de Pesquisa intitulado “CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES MODY NO AMBULATÓRIO DE DIABETES MELLITUS JUVENIL DA UNESP DE BOTUCATU”, que será desenvolvido por mim, **VINÍCIUS VIGLIAZZI PEGHINELLI**, mestrando pelo Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica - FMB/UNESP, com orientação da médica e professora **Dra. CÉLIA REGINA NOGUEIRA** e coorientação da **Dra. ADRIANA LÚCIA MENDES** (Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP).

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Assinatura do menor

Nome: VINÍCIUS VIGLAZZI PEGHINELLI

Endereço: RUA GARIBALDINA PINHEIRO MACHADO, 41- BOTUCATU

Telefone: 14. 997406692

Email: v_vigliazzi@hotmail.com

Nome: CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Endereço: AV. PROF. MÁRIO RUBENS GUIMARÃES MONTENEGRO – DISTRITO DE RUBIÃO JUNIOR

Telefone: 14. 38801611

Email: noqueira@fmb.unesp.br

APÊNDICE C – MODELO DE PREVISÃO CLÍNICA

QUESTIONÁRIO

Nome: _____

Telefone: _____

Idade do diagnóstico (anos): _____

Sexo: (M) (F)

Atualmente tratamento com insulina ou agente hipoglicemiante oral: (SIM) (NÃO)

Tempo de tratamento com insulina:

- Atualmente não tratado com insulina
- Dentro de 6 meses após o diagnóstico
- Mais de 6 meses após o diagnóstico

Peso (kg): _____ Estatura (m): _____ IMC (kg/m²): _____

HbA1c (%): _____ Idade atual (anos): _____

Pais afetados com diabetes: (SIM) (NÃO)

Etnia: (BRANCO) (NÃO BRANCO)

Probabilidade pós-teste (PPT): _____

Fonte: Adaptado de www.diabetes.org