

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 16/12/2024.



**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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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.

## 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  $\beta$  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 $\alpha$  is dominant negative. **Diabetes**, v. 47, p. 1231-1235, aug. 1998.