



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Faculdade de Medicina da Bahia  
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos  
Serviço de Endocrinologia Pediátrica  
Salvador, Bahia, Brasil



---

## **Monografia de Conclusão do Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica**

Amanda Neri Rodrigues Góes

### **VARIANTES PATOGÊNICAS RELACIONADAS AO DIABETES TIPO MODY: PERFIL DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA NO ESTADO DA BAHIA.**

Salvador – Bahia (2024)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Faculdade de Medicina da Bahia  
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos  
Comissão de Residência Médica  
Salvador, Bahia, Brasil



---

## VARIANTES PATOGÊNICAS RELACIONADAS AO DIABETES TIPO MODY: PERFIL DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA NO ESTADO DA BAHIA.

Amanda Neri Rodrigues Góes

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), como requisito parcial para obtenção do certificado de área de atuação em Endocrinologia Pediátrica.

**Professor orientador:** Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves.

**Coorientadora:** Dra. Renata Andion Arruti

Salvador - Bahia (2024)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e Nossa Senhora por terem me permitido viver grandes sonhos, todas as vezes que eu tive dúvidas e receios, a confiança que brotou em meu coração veio da minha fé. Aos meus pais, Jeremias e Rosana, por terem me ensinado o valor do trabalho, da dedicação e a nunca desistir de um objetivo. A minha irmã, Anna Beatriz, por ser companheira, acreditar em mim e me incentivar. Ao meu marido, Diego, por ter vibrado pelos dias bons, ter sido apoio nos dias difíceis e ter permanecido. A minha família é minha motivação, meu norte e também meu refúgio, sem vocês eu nada seria.

Meus colegas de residência foram fundamentais nesse processo: Camila, Gabriel e Nicole, dividiram angústias, aprendizados, tornaram mais leve o caminho. Em especial, agradeço a Juliane por ter sido minha dupla, uma amiga fiel, minha confidente, por ter ouvido meus medos, por ter me incentivado - eu tenho convicção da profissional excelente que você é e o quanto caminhar ao seu lado me inspira.

Agradeço a minha co-orientadora, dra. Renata Arruti, e a cada preceptora: dra. Renata Lima, dra. Julia Constança, dra. Mônica Rodrigues e dra. Zilda Braid, que foram generosas ao dividir o conhecimento, que ensinaram teoria, mas também como tratar o paciente e suas famílias com afeto. Que a vida retribua em abundância por todas as vezes que foram tão acessíveis e preocupadas com o nosso crescimento profissional e pessoal.

A dr. Crésio, meus singelos agradecimentos pela orientação deste trabalho, mas também pelos ensinamentos nas aulas, nas discussões de casos, no esclarecimento de dúvidas. Obrigada pelo cuidado em desenvolver nosso lado humano em paralelo à formação profissional, por ser fazer presente a todo momento. É uma honra aprender com o melhor e beber da fonte de tamanho conhecimento.

A cada paciente que cruzou meu caminho, obrigada por me permitirem fazer parte de um recorte da vida de vocês e com isso aprender sobre medicina e sobre a vida.

## EPÍGRAFE

“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que  
você sabe.”

Aldous Huxley

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever o perfil clínico e as variantes patogênicas de pacientes com diagnóstico de DM-MODY, assistidos em serviço de referência em Endocrinologia Pediátrica no estado da Bahia.

**Método:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, avaliando 7 crianças com diagnóstico de DM-MODY confirmado após realização de testes moleculares, como o NGS e sequenciamento de Exoma completo.

**Resultado:** Dentre os 7 pacientes com diagnóstico confirmado de DM-MODY, 71,4% foram do sexo masculino, com idade média de início dos sintomas aos 5 anos e 6 meses. O período transcorrido até o diagnóstico foi longo, com média de 3 anos e 2 meses. As variantes patogênicas mais comuns nessa amostra foram encontradas no gene *GCK* (85,7%).

**Discussão:** O DM-MODY é uma condição rara, que requer alto índice de suspeição para um diagnóstico precoce. A dificuldade de acesso aos testes moleculares devido, ao alto custo desse exame contribui para o tempo prolongado entre o início dos sintomas e o diagnóstico confirmado. As principais variantes patogênicas do DM-MODY são nos genes *GCK*, *HNF1A* e *HNF4A*, com importância não somente na definição etiológica como na determinação do seguimento clínico e tratamento, uma vez que o tratamento medicamentoso é necessário apenas nas variantes patogênicas do *HNF1A* e *HNF4A*, sendo a insulinoaterapia pouco requisitada.

**Conclusão:** Este estudo identificou uma maior prevalência de MODY-GCK, com um padrão heterogêneo de variantes patogênicas, e observou que o paciente com MODY-HNF1A apresentou sintomas típicos, conforme descrito na literatura. O diagnóstico correto de DM-MODY pode reduzir significativamente os custos com tratamento e monitoramento, além de possibilitar a reclassificação das variantes genéticas e a confirmação de diagnósticos em casos incertos. Por isso é imprescindível aumentar a acessibilidade a painéis genéticos.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; DM-MODY; MODY-GCK.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the clinical profile and pathogenic variants of patients diagnosed with DM-MODY, followed in a reference service in pediatric endocrinology in the state of Bahia.

**Method:** This is a retrospective observational study, evaluating 7 children diagnosed with DM-MODY confirmed by molecular testing: next-generation sequencing and whole exome sequencing.

**Result:** Among the 7 patients with DM-MODY, 71.4% were male, with an average age of onset of symptoms at 5 years and 6 months. There was an extended time to diagnosis, with an average of 3 years and 2 months. The most common pathogenic variants in this sample were found in the *GCK* gene (85.7%).

**Discussion:** DM-MODY is a rare condition that requires a high index of suspicion for early diagnosis. The difficulty in accessing molecular tests due to the high cost of the exam contributes to the prolonged time between the onset of symptoms and the confirmed diagnosis. The main pathogenic variants of DM-MODY are found in the *GCK*, *HNF1A*, and *HNF4A* genes, which are important not only for the etiological definition but also for determining clinical follow-up and treatment. Medication is required only for pathogenic variants of *HNF1A* and *HNF4A*, with insulin therapy being rarely needed.

**Conclusion:** This study identified a higher prevalence of MODY-GCK, with a heterogeneous pattern of pathogenic variants. The patient with MODY-HNF1A presented typical symptoms, as described in the literature. The correct diagnosis of DM-MODY can significantly reduce treatment and monitoring costs, in addition to enabling the reclassification of genetic variants and the confirmation of diagnoses in uncertain cases. Therefore, it is essential to increase accessibility to genetic panels.

**Keywords:** diabetes mellitus; DM-MODY; MODY-GCK.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	Pág 8
2. Objetivo.....	Pág 10
3. Método .....	Pág 11
4. Resultado.....	Pág 12
5. Discussão.....	Pág 14
6. Conclusão .....	Pág 18
7. Referência .....	Pág 19

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes monogênico é resultante de uma ou mais alterações em apenas um gene, passível de transmissão por herança dominante, recessiva, padrão não mendeliano ou ainda se tratar de um caso *de novo*. Entre 1-6% dos casos de diabetes diagnosticados na infância ocorrem por defeitos monogênicos e essa frequência pode ser ainda maior se levarmos em conta os pacientes menores de 15 anos e aqueles com dosagens de anticorpos negativas. No entanto, há uma grande dificuldade no diagnóstico correto e muitos desses pacientes são erroneamente tratados como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>.

Alguns dados da história clínica e da evolução da doença podem servir como sinais de alerta para a suspeita de diabetes monogênico. Seriam elas: os sintomas iniciados antes dos 6 meses de vida; hiperglicemia ou diabetes familiar de transmissão autossômica dominante; associação com manifestações clínicas extra pancreáticas; níveis de peptídeo C detectáveis após a fase de lua-de-mel nos casos de suspeita de DM1; pacientes diagnosticados com DM2 mas que não apresentam sinais de resistência insulínica; síndromes de resistência insulínica monogênicas<sup>2</sup>. Na faixa etária pediátrica, a maioria dos casos ocorre por variantes patogênicas causadoras de perda ou disfunção das células beta do pâncreas.

O diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young* = diabetes da maturidade de início juvenil), é o tipo mais comum entre os diabetes monogênicos. O acrônimo MODY foi cunhado, em 1975, por Robert Tattersall e Stefan Fajans<sup>3</sup>. O DM-MODY é transmitido por herança autossômica dominante, sendo responsável por 1 a 2% de todos os casos de diabetes<sup>1</sup>. Trata-se de um grupo heterogêneo dentre os distúrbios glicêmicos que se apresentam clinicamente como diabetes mellitus não cetótico, com início antes dos 25 anos de idade. As variantes patogênicas alteram a função e regulação da célula beta pancreática, funcionamento correto do mecanismo sensor de glicose e a expressão do gene da insulina, causando deficiência insulínica<sup>4</sup>.

Os testes moleculares confirmam o diagnóstico de DM-MODY e definem a etiologia<sup>5</sup>. Algumas variantes patogênicas se expressam em tecidos extrapancreáticos conferindo características peculiares a alguns subtipos. Até 2021, aproximadamente 11 genes foram catalogados como causadores de DM-MODY, os mais comuns são as variantes do *GCK*, *HNF1A* e *HNF4A*<sup>6</sup>. Algumas variantes que foram descritas inicialmente como patogênicas/provavelmente patogênicas foram reanalisadas ao longo dos anos e até excluídas como causa de diabetes MODY, como as descritas nos genes *BLK*, *KLF11*, *PAX4* e *APPL1*<sup>7</sup>.

Neste trabalho são descritos o perfil clínico e as variantes patogênicas de 7 pacientes com DM-MODY, acompanhados em serviço de referência em Endocrinologia Pediátrica no estado da Bahia.

## **2. OBJETIVO**

Descrever o perfil clínico e as variantes patogênicas detectadas em pacientes com diagnóstico de DM-MODY, acompanhados em serviço de referência em Endocrinologia Pediátrica no estado da Bahia.

### 3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, avaliando crianças com diagnóstico de DM-MODY em um serviço de referência em Endocrinologia Pediátrica, localizado em Salvador-BA, entre janeiro de 2007 e agosto de 2024.

Foram avaliadas 7 crianças que tiveram hiperglicemia persistente após 1 ano de vida, com ausência de cetoacidose diabética e marcadores de autoimunidade negativos. Foram excluídos pacientes com diagnóstico confirmado de DM1, DM2, DM neonatal e pacientes que após realização de painel genético específico apresentaram achado de variantes de significado incerto ou que não são mais relacionados com o diabetes tipo MODY. Também foram desconsiderados aqueles que apresentam quadro clínico sugestivo de DM-MODY, mas ainda não realizaram confirmação diagnóstica com teste genético.

Para confirmação do diagnóstico foram realizados painéis de sequenciamento genético específicos para diabetes tipo MODY com análise de 14 genes (*ABCC8*, *APPL1*, *CEL*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *INS*, *KCNJ11*, *NEUROD1*, *PCDX1*, *RFX6* e *ZFP57*), pela extração e fragmentação do DNA genômico seguido de indexação, captura com kit específico e enriquecimento das regiões de interesse. Após o sequenciamento de nova geração (NGS) das sequências-alvo foram realizados o alinhamento e detecção de variantes com base na versão GRCh37 do genoma humano. Um dos pacientes desse estudo realizou exoma clínico completo com análise de 4490 genes, com ênfase nos genes relacionados ao quadro clínico do menor.

#### 4. RESULTADOS

Durante o período de pesquisa, 7 pacientes tiveram diagnóstico de DM-MODY confirmado por teste molecular. Todos os pacientes analisados tiveram anticorpos pancreáticos (Anti-GAD e Anti-IA2) negativos e dosagem de insulina e peptídeo C normais.

##### Características dos pacientes estudados

Dos 7 pacientes submetidos a teste molecular para confirmação de DM-MODY, 5 foram do sexo masculino. A idade do início dos sintomas variou entre 1 ano e 7 meses e 13 anos e 10 meses, sendo a média de 5 anos e 6 meses. O tempo médio entre a suspeita clínica e o diagnóstico foi de 3 anos e 2 meses, mas variou entre 29 dias e 11 anos e 8 meses. Apenas 1 paciente evoluiu com necessidade de tratamento medicamentoso, iniciando com sulfonilureia (gliclazida) em monoterapia, porém a progressão dos níveis glicêmicos justificou associação de insulino terapia.

A Tabela 1 mostra o perfil clínico-laboratorial dos 7 pacientes com DM-MODY.

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com DM-MODY.

CASOS	Idade ao início dos sintomas	Idade ao diagnóstico	Sexo	História familiar positiva	HbA1c ao diagnóstico	Glicemia de jejum ao diagnóstico	Mutação genética	Medicamentos em uso
#1	2 anos	13 anos e 10 meses	M	Sim	6,2%	103 mg/dL	Mutação heterozigótica, gene GCK, no Exon4, DNA description: c.469G>A Protein description: p. Glu157Lys.	NF
#2	9 anos e 2 meses	9 anos e 4 meses	F	Sim	6,3%	68 mg/dL	Mutação heterozigótica, gene HNF1A, no Exon2, DNA description: c.391C>T, Protein description: p.Arg131Trp	Sulfonilureia e Insulina

#3	5 anos e 3 meses	6 anos e 11 meses	M	Sim	5,7%	119 mg/dL	Mutação heterozigótica, gene GCK, no Exon8, DNA description: c.884G>A, Protein description: pGly295Asp.	NF
#4	4 anos e 7 meses	4 anos e 7 meses	M	Sim	6,3%	121 mg/dL	Mutação heterozigótica, gene GCK, no Exon4, DNA description: c.423_424del; Protein description: His141Glnfs*20.	NF
#5	1 ano e 7 meses	6 anos e 11 meses	F	Sim	6,4%	115 mg/dL	Mutação heterozigótica, gene GCK, no Exon9, DNA description: c.1157T>G; Protein description: Leu386Arg.	NF
#6	9 anos e 6 meses	9 anos e 10 meses	M	Sim	6,2%	119 mg/dL	Mutação de herança autossômica recessiva dominante no gene GCK.	NF
#7	6 anos e 5 meses	8 anos e 3 meses	M	Sim	6,5%	108 mg/dL	Mutação missense p. Phe423Try (1268 T>A) no gene GCK.	NF

M= Masculino. F= Feminino. NF= Não faz

Os testes moleculares, identificaram 6 pacientes com variantes patogênicas no *GCK* (*glucokinase*) e 1 paciente com variante patogênica do *HNF1A* (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A*).

## 5. DISCUSSÃO

O DM-MODY é uma condição rara, sendo assim é importante que os profissionais de saúde tenham um alto nível de suspeição, especialmente quando o paciente se apresentar com hiperglicemia não cetótica, ausência de características clínicas de DM2, marcadores de autoimunidade negativos para DM1 e presença de história familiar positiva de diabetes<sup>8</sup>. Neste estudo, todos os pacientes tinham pelo menos um dos familiares de primeiro grau acometido por alterações glicêmicas, além de glicemia de jejum e/ou níveis de HbA1c alterados, associados a ausência de autoimunidade contra células pancreáticas.

A média da HbA1c encontrada no nosso estudo foi de 6,2% ao diagnóstico, semelhante ao descrito numa coorte de pacientes do estado de São Paulo<sup>9</sup>.

Shields e colaboradores desenvolveram uma calculadora que avalia a probabilidade de DM-MODY diante de um quadro clínico suspeito. A análise da idade do início dos sintomas, gênero, índice de massa corpórea (IMC), nível de HbA1c, uso de tratamento medicamentoso, história familiar de DM e etnia é possível prever chance de DM-MODY como diagnóstico etiológico e indicar a realização de testes moleculares<sup>10</sup>. No Brasil, o ponto de corte definido para esse escore foi de 40 e 60%, de acordo com a máxima sensibilidade e especificidade, respectivamente. No nosso estudo, não foi possível determinar o índice dos pacientes pela indisponibilidade de acesso à todas as variáveis necessárias para análise<sup>11</sup>.

Quanto ao diagnóstico, vale ressaltar que entre os nossos pacientes, a maioria foi confirmada após a realização do sequenciamento genético de próxima geração (NGS), método de escolha para confirmar o diagnóstico, definir o prognóstico, tratamento e aconselhamento genético<sup>1</sup>.

O intervalo entre o início dos sintomas e a realização de teste molecular, corrobora o fato de que muitas famílias podem levar muito tempo até que haja o diagnóstico correto. Na avaliação dos nossos pacientes, o tempo médio até o

diagnóstico foi de 3 anos e 2 meses, podendo chegar até mais de 10 anos. Em partes isso se deve ao custo elevado dos testes genéticos e ao direcionamento dos esforços médicos a estabelecer um tratamento precoce em detrimento da investigação etiológica mais minuciosa<sup>12,13</sup>.

Apesar de já terem sido descritos, pelo menos 11 genes relacionados ao DM-MODY, as formas mais comuns são devido a variantes patogênicas nos genes *GCK* (*glucokinase*), *HNF1A* (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A*) e *HNF4A* (*hepatocyte nuclear factor 4 homeobox A*)<sup>12,13</sup>. Na presente análise, 72% dos pacientes apresentaram variantes patogênicas no *GCK* (*glucokinase*), frequência mais elevada do que a descrita na maioria das populações, ao redor do mundo, inclusive no Brasil<sup>14</sup>. Talvez isso se deva ao pequeno tamanho da amostra.

As mutações nos exons 2 e 4 do *HNF1A* são as mais comumente relacionadas ao DM-MODY, padrão que também foi descrito no nosso estudo<sup>11</sup>. As variantes patogênicas no *GCK* podem estar distribuídas em todos os exons, no Brasil a maior prevalência são os exons 7, 4 e 5, respectivamente<sup>15</sup>, neste estudo também houve distribuição heterogênea dos sítios de mutação.

Os pacientes com DM-MODY relacionados a variantes patogênicas no *HNF1A* e *HNF4A* apresentam alterações no desenvolvimento das células  $\beta$  e na secreção de insulina. A maioria dos pacientes apresenta sintomas na adolescência, como é o caso do paciente descrito neste estudo, são eutróficos, tem baixos níveis de HbA1c e triglicerídeos. Uma particularidade dos pacientes com variantes patogênicas no gene *HNF4A* é a macrossomia ao nascimento e hipoglicemia neonatal transitória<sup>6,13</sup>. O MODY-HNF1A está associado a complicações microvasculares, incluindo maior risco de doença cardiovascular e mortalidade<sup>1</sup>.

Nas variantes patogênicas do *GCK*, o defeito irá impactar na função da glicoquinase, enzima que age como um sensor de glicose, modificando o limiar de liberação da insulina estimulada pelos níveis de glicose<sup>6</sup>. Sendo assim, esses

pacientes comumente se apresentam com glicemia de jejum pouco elevada, de forma persistente e assintomática ao longo da vida, entre 100-140 mg/dL e níveis de HbA1c entre 5,6-7,3%<sup>13,16</sup>. Os pacientes com MODY-GCK também apresentam prevalência mínima de complicações microvasculares ou macrovasculares, mesmo convivendo com a hiperglicemia desde o nascimento<sup>17</sup>.

Uma vez que seja confirmado o diagnóstico de DM-MODY, é possível modificar a terapêutica instituída com possibilidade até de suspensão da insulino terapia, como no MODY-HFN1A e MODY-HFN4A que respondem muito bem ao uso de sulfonilureia, que exerce seus efeitos nos canais de  $K_{ATP}$  despolarizando as células  $\beta$  e promovendo a exocitose da insulina<sup>18</sup>. No MODY-CGK, o tratamento medicamentoso não é recomendado uma vez que o mecanismo da hiperglicemia é a alteração na sensibilidade aos níveis glicose com ausência de complicações microvasculares ou macrovasculares<sup>19</sup>. A exceção nesses casos é o período gestacional, em que as mulheres com MODY-GCK deveriam ser tratadas para prevenir complicações da hiperglicemia em fetos que não são portadores da mutação<sup>13</sup>.

No presente estudo, apenas 1 paciente teve diagnóstico de MODY-HNF1A e estava sendo tratada com sulfonilureia (gliclazida) com dose máxima de 60 mg/dia, sendo necessário associar Insulina Regular (0,1 UI/kg, se glicemia pré-prandial fosse maior que 100 mg/dL). Apesar de ser pouco comum, o uso de insulina em doses baixas é descrito como opção terapêutica em pacientes com MODY-HNF1A que evoluem com queda na produção de insulina pelas células beta-pancreáticas<sup>14</sup>.

Estudo brasileiro, em 2017 descreveu as características de 31 pacientes com MODY-HNF1A: 15% estavam em tratamento medicamentoso associado a insulino terapia<sup>15</sup>. A associação foi mais frequente, em estudo do Reino Unido que acompanhou uma corte de 60 pacientes com MODY-HNF1A, 80% desses pacientes necessitaram associação de insulino terapia em até 7 anos de acompanhamento<sup>20</sup>.

No nosso estudo, os 6 pacientes com MODY-GCK permaneceram sem necessidade de tratamento medicamentoso, sendo orientados quanto a importância de bons hábitos alimentares e prática de atividade física.

## 6. CONCLUSÃO

O diabetes mellitus é uma doença muito prevalente no Brasil. Segundo o último Censo divulgado Ministério da Saúde, em 2023, 10,2% da população brasileira tem diagnóstico de diabetes<sup>21</sup>. Tendo em vista que devido a desinformação da população e dos profissionais médicos, muitos casos de DM-MODY podem ser erroneamente conduzidos como DM1 ou DM2, é de extrema importância aprofundar os estudos e difundir o conhecimento para melhorar os cuidados com os pacientes, adequar o tratamento e promover aconselhamento genético da família.

Considerando que o diagnóstico correto reduziria os custos do tratamento e da monitorização dos pacientes com diagnóstico de DM-MODY<sup>22</sup>, é de extrema importância que políticas públicas que contemplam pacientes com doenças raras, como é o caso do diabetes tipo MODY, elaborem projetos e programas que beneficiem as populações em risco socioeconômico visando a realização dos testes genéticos para confirmação da doença.

Esse estudo mostrou maior prevalência de MODY-GCK assim como seu caráter mais abrangente e heterogêneo de mutações, corroborando os dados da literatura. O paciente com MODY-HNF1A teve apresentação clínica semelhante ao descrito na literatura.

É necessário maior acessibilidade à realização de painéis genéticos para o diagnóstico do DM-MODY possibilitando uma medicina de precisão no tratamento e monitoração de complicações, permitindo aconselhamento genético, reclassificação das variantes ao longo dos anos e confirmação de diagnósticos incertos.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, Raile K, Chi DV, Habeb A, Hattersley AT, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1188-1211. doi: 10.1111/pedi.13426.
2. Alves, CAD, *Endocrinologia Pediátrica*, 1.ed. – Barueri, SP: Manole, 2019.
3. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975 Jan;24(1):44-53.
4. Damiani, D. *Endocrinologia Pediátrica Nuvarte Setian: da fisiologia à clínica*. 1.ed. – São Paulo, SP: Sarvier Editora, 2023.
5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-80.
6. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*. 2021 Feb 1;131(3):e142244. doi: 10.1172/JCI142244.
7. Laver TW, Wakeling MN, Knox O, Colclough K, Wright CF, Ellard S, Hattersley AT, Weedon MN, Patel KA. Evaluation of Evidence for Pathogenicity Demonstrates That BLK, KLF11, and PAX4 Should Not Be Included in Diagnostic Testing for MODY. *Diabetes*. 2022 May 1;71(5):1128-1136. doi: 10.2337/db21-0844.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S5–S10.
9. Santomauro AC Jr, Magalhães ÁLF, Motta FT, de Santana LS, Franco PC, de Freitas SM, Sanchez JJD, Costa-Riquetto AD, Teles MG. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Feb 6;15(1):15. doi: 10.1186/s13098-023-00985-3.
10. Shields B.M., McDonald T.J., Ellard S., Campbell M.J., Hyde C., Hattersley A.T. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1265–1272. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8.
11. Peghinelli VV, De Sibio MT, Depra IC, Teles Bezerra MG, Sakalem ME, Júnior AFM, da Rocha PB, Tilli HP, Gonçalves BM, Vieira EM, Lourenço MM, Nogueira CR. *Heliyon*. 2024 Aug 8;10(16):e36006. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36006.
12. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 30;18(12):141. doi: 10.1007/s11892-018-1111-4.
13. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jun 8;12:50. doi: 10.1186/s13098-020-00557-9.
14. Tarantino RM, Abreu GM, Fonseca ACP, Kupfer R, Pereira MFC, Campos Júnior M, Zajdenverg L, Rodacki M. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Feb;64(1):17-23. doi: 10.20945/2359-3997000000173.
15. Giuffrida FMA, Moises RS, Weinert LS, Calliari LE, Manna TD, Dotto RP, Franco LF, Caetano LA, Teles MG, Lima RA, Alves C, Dib SA, Silveiro SP,

- Dias-da-Silva MR, Reis AF; Brazilian Monogenic Diabetes Study Group (BRASMOD). *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan;123:134-142. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.017.
16. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, Hwang JL, Greeley SA, Philipson LH. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol.* 2016 Oct;53(5):703-8. doi: 10.1007/s00592-016-0859-8.
  17. Peixoto-Barbosa R, Calliari LE, Crispim F, Moisés RS, Dib SA, Reis AF, Giuffrida FMA. *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Jul 30;68:e230314. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0314.
  18. Harris AG, Letourneau LR, Greeley SAW. Monogenic diabetes: the impact of making the right diagnosis. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Aug;30(4):558-567. doi: 10.1097/MOP.0000000000000643.
  19. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep.* 2018 Jun 22;18(8):58. doi: 10.1007/s11892-018-1024-2.
  20. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort. *Diabetic Med.* 2016;33:976–84.
  21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 (recurso eletrônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. - Brasília : Ministério da Saúde, 2023. Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2023.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf)*
  22. van Nguyen H , Finkelstein EA , Mital S , Gardner DSL . Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. *J Med Genet* 2017;54(11):747–53.28835481.