

**Posicionamento Oficial SBD**

**nº 06/2019**

**ABORDAGEM DA PESSOA  
JOVEM COM DIABETES  
2019/2020**

**SBD**  
SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE  
DIABETES

**ABORDAGEM DA PESSOA JOVEM COM DIABETES**  
**Algoritmo para investigação etiológica de pessoas jovens com diabetes**

**EDITORES MÉDICOS**

**Dr. Levimar Rocha Araujo – CRM-MG 26.787**

Membro do Departamento de Diabetes Tipo 1 da SBD (2018-2019). Professor de Fisiologia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Coordenador da Clínica de Endocrinologia do Hospital Universitário Ciências Médicas de Minas Gerais

**Dr. Luis Eduardo Procópio Calliari – CRM-SP 57.147**

Membro do Departamento de Diabetes Tipo 1 da SBD (2018-2019). Coordenador do Ambulatório de Diabetes Pediátrico da Santa Casa de São Paulo. Professor-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo. Membro do *Executive Board* da ISPAD (Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e da Adolescência)

**Dra. Melanie Rodacki – CRM-RJ 52 66144-9**

Membro do Departamento de Diabetes Tipo 1 da SBD (2018-2019). Professora adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Preceptora do Ambulatório de Diabetes em Jovens no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ. Doutora e mestre em Clínica Médica (Nutrologia – Diabetes) pela UFRJ

**Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra – CRM-SP 101.806**

Membro do Departamento de Tecnologia e Inovação da SBD (2018-2019). Médica Assistente e Pesquisadora da Unidade de Diabetes da Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médica responsável pelo Ambulatório de Diabetes Monogênico da Unidade de Diabetes da Endocrinologia do HCFMUSP. Médica Consultora em Endocrinologia e Diabetes do Grupo Fleury

**Dra. Monica Andrade Lima Gabbay – CRM-SP 51.628**

Coordenadora do Departamento de Diabetes Tipo 1 da SBD (2018-2019). Pós-doutorado em Endocrinologia. Professora afiliada da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Ambulatório de Tecnologia em Diabetes do Centro de Diabetes da Unifesp

**Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior – CRM-CE 5402**

Membro do Departamento de Tecnologia e Inovação da SBD (2018-2019). Endocrinologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professor-associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Gerente de Ensino e Pesquisa dos Hospitais Universitários da UFC, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Pesquisador Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT) de Obesidade e Diabetes

## REVISÃO EDITORIAL

### **Dra. Hermelinda C. Pedrosa – CRM-DF 4.405**

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes 2018-2019. Vice-Presidente da *Worldwide Initiative for Diabetes Education*. Médica Pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Biomanguinhos. Coordenadora do Polo de Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – Unidade de Endocrinologia do Hospital Regional de Taguatinga – Secretaria de Estado de Saúde, DF. *Fellowship* em Diabetes pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e SES-DF, Oxford, Inglaterra

## COORDENAÇÃO EDITORIAL

### **Dr. Augusto Pimazoni Netto – CRM-SP 11.970**

Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim da Unifesp

---

---

## Índice

- 5 -

**PREFÁCIO**

- 6 -

**INTRODUÇÃO**

- 15 -

**ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DE  
PESSOAS JOVENS COM DIABETES**

- 18 -

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **PREFÁCIO**

O diagnóstico do diabetes *mellitus* (DM) se baseia na avaliação de glicemia sem diferença de valores entre as faixas etárias, excetuando-se a hiperglicemia durante a gestação, que requer interpretação de distintos pontos de corte para a confirmação diagnóstica. A classificação usual do DM, segundo a etiopatogenia, inclui quatro grupos: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) e outros tipos. O DM2 é o mais prevalente, seguindo-se o DM1, cujas características clínicas e laboratoriais são bem definidas para a confirmação diagnóstica. O DMG tem detalhamento para rastreamento, diagnóstico e manuseio para a população brasileira em diretriz conjunta da SBD com a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), Ministério da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).

Outros tipos incluem diabetes resultantes de doenças endócrinas ou pancreáticas, uso de medicamentos, infecções virais e não constituem dificuldades diagnósticas na prática clínico-laboratorial. A abordagem diagnóstica das formas monogênicas é mais complexa e é preciso difundir o conhecimento havido nos últimos anos, pois a mais frequente, diabetes tipo MODY [(*Maturity Onset Diabetes of the Young*) = Diabetes do Adulto Jovem], ainda é usualmente confundida com DM1.

A SBD considerou, portanto, importante disponibilizar recomendações técnico-científicas sobre as formas monogênicas diante do interesse crescente e da disponibilidade de calculadoras preditivas que facilitam a investigação laboratorial genética requerida entre pessoas abaixo de 30 anos, que inclusive permitiu conhecer os subtipos mais comuns no Brasil: MODY-GCK e MODY-HNF1A. Assim, com a colaboração de editores especialmente convidados, a SBD tem o prazer de disponibilizar o 6º Posicionamento da Gestão 2018-2019, com o tema Abordagem da Pessoa Jovem com Diabetes, incluindo o Algoritmo para Investigação Etiológica de Indivíduos Jovens com Diabetes (menos de 30 anos de idade), para difundir as etapas de investigação com base nas características clínicas e laboratoriais e direcionar para a necessidade de avaliação de testes genéticos.

O seu apoio é importante para difundir atualização e inovação, sob a perspectiva de EDUCAR. APOIAR. TRANSFORMAR, para melhorar a vida das pessoas com diabetes em nosso país.

### **DRA. HERMELINDA C. PEDROSA**

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes – Biênio 2018/2019  
São Paulo, Dezembro de 2019

## INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma condição metabólica complexa caracterizada por hiperglicemia crônica que resulta de defeitos na ação e/ou secreção de insulina. O diagnóstico de hiperglicemia é feito por meio de critérios clínicos e/ou laboratoriais que não variam com a faixa etária (**Tabela 1**).

**Tabela 1. Valores de glicemia para as condições de normalidade, pré-diabetes e diabetes**

<b>Crítérios</b>	<b>Comentários</b>
<b>A1C <math>\geq 6,5\%</math> = ou =</b>	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> – NGSP ( <a href="http://www.ngsp.org/certified.asp">http://www.ngsp.org/certified.asp</a> ).
<b>glicemia de jejum <math>\geq 126</math> mg/dL = ou =</b>	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
<b>glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: <math>\geq 200</math> mg/dL = ou =</b>	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra dissolvida em água em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
<b>glicemia ao acaso <math>\geq 200</math> mg/dL</b>	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<p>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes, exceto no TTG e na hiperglicemia comprovada.</p>	

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD, 2019

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; TTG: teste de tolerância à glicose.

Após a confirmação de hiperglicemia, o segundo passo na investigação diagnóstica de indivíduos com DM é determinar qual o tipo de diabetes. A classificação de DM baseia-se na sua etiopatogenia e é subdividida em quatro grandes grupos: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos. DM1 e o DM2 são os mais prevalentes. O primeiro é muito mais comum em jovens, apresenta-se com insulinopenia precoce e geralmente possui etiologia autoimune (DM1A).

Já o segundo é mais frequente em pessoas acima de 40 anos, tem forte relação com obesidade/sobrepeso, resistência à ação de insulina e algum grau de disfunção de célula betapancreática (**Tabela 2**). DMG é definido como hiperglicemia que se desenvolve durante a gestação.

**Tabela 2. Características clínico-laboratoriais de DM1 e DM2**

<b>Características</b>	<b>DM1</b>	<b>DM2</b>
Início/sintomas	Abrupto e sintomático	Instalação lenta, com poucos sintomas
Pai ou mãe com DM	<10%	75-100%
Frequência no jovem (%)	90%	<10%
Obesidade	<b>Obeso, normal ou magro</b>	<b>Tipicamente presente</b>
Acantose nigricante	–	+
Cetoacidose	30-40% no diagnóstico	5-25% no diagnóstico
Hipertensão, hiperlipemia	–	+
Anticorpos antipancreáticos	Positivos (70-95%)*	Ausentes
Peptídeo C	Baixo a indetectável <sup>#</sup>	Normal ou alto

\*Antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), antitirosina fosfatase (anti-IA2), anti-insulina (IAA) e antitransportador de Zinco ZnT8 (anti-ZnT8).

<sup>#</sup>Indivíduos com DM1 apresentam valores decrescentes de peptídeo C geralmente indetectáveis cinco anos após o diagnóstico de diabetes.

O grupo **outros tipos** de DM reúne uma grande variedade de condições que cursam com hiperglicemia, entre elas:

- Doenças endócrinas (acromegalia, doença/síndrome de Cushing, feocromocitoma);
- Pancreatopatias (alcoólica, cirurgias, neoplasias);
- Medicamentos (glicocorticoide, antipsicóticos atípicos, ciclosporina);
- Infecções (HIV, hepatites – sobretudo hepatite C);
- Formas monogênicas de diabetes (MODY, DM neonatal, lipodistrofias hereditárias, síndrome de Wolfram, DM mitocondrial).

O diabetes monogênico pode representar de 1% a 6% dos casos de diabetes em pessoas abaixo de 18 anos.

## Diabetes mellitus do adulto jovem (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)

A **forma monogênica mais comum** é o diabetes tipo **MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). É causado por defeitos em genes que direta ou indiretamente participam da secreção de insulina. As principais características estão listadas abaixo:

- Hiperglicemia de início precoce (<25 anos);
- História familiar de 2 a 3 gerações com DM antes dos 25 anos;
- Anticorpos antipancreáticos negativos;
- Peptídeo C detectável (>0,6 ng/dL) após cinco anos do diagnóstico de DM.

MODY pode ser dividido, didaticamente, em três grandes grupos:

1. Hiperglicemia leve não progressiva – MODY GCK;
2. MODY com sensibilidade a sulfonilureias – MODY HNF1A, HNF4A, ABCC8, KCNJ11;
3. MODY com manifestações extrapancreáticas – MODY HNF1B.

No entanto, muitos pacientes são confundidos com DM1 e necessitam de baixas doses de insulina. Além disso, nem sempre as manifestações extrapancreáticas são avaliadas. Logo, não é infrequente os pacientes serem referidos sem os aspectos típicos descritos anteriormente.

No Brasil, os subtipos mais comuns de DM monogênico são o MODY-GCK e MODY-HNF1A, respectivamente. A **tabela 3** resume as principais características dos subtipos de MODY.

### Tabela 3. Genes associados a MODY, frequência e características fenotípicas associadas

Tipo	Gene envolvido	Frequência entre os casos de MODY	Características fenotípicas associadas
MODY 1	<i>HNF4A</i>	2-10%	Macrossomia ao nascimento Hipoglicemia neonatal transitória Hiperglicemia progressiva Idade de início: adolescência/adulto jovem HDL baixo Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 2	<i>GCK</i>	20-63%	Hiperglicemia leve, assintomática e estável Idade de início: ao nascimento/infância Pequeno incremento no teste de tolerância oral à glicose de duas horas Complicações microvasculares raras Tipicamente não necessita de tratamento



MODY 3	<i>HNF1A</i>	21-72%	Hiperglicemia progressiva Idade de início: adolescência/adulto jovem Baixo limiar renal de reabsorção de glicose Grande incremento no teste de tolerância oral à glicose de duas horas HDL alto Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 4	<i>PDX1</i>	<1%	Diabetes e agenesia parcial do pâncreas
MODY 5	<i>HNF1B</i>	1-6%	Hiperglicemia progressiva Disfunção renal/cistos renais Hiperuricemia/hipomagnesemia Malformações urogenitais Disfunção pancreática exócrina subclínica Transaminases elevadas
MODY 6	<i>NEUROD1</i>	<1%	Poucos casos descritos
MODY 7	<i>KLF11</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 8	<i>CEL</i>	Raro	Poucos casos descritos Associado a atrofia pancreática e dislipidemia Disfunção pancreática exócrina
MODY 9	<i>PAX4</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 10	<i>INS</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 11	<i>BLK</i>	Raro	Poucos casos descritos
MODY 12	<i>ABCC8</i>	Raro	Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 13	<i>KCNJ11</i>	Raro	Sensibilidade a sulfonilureias
MODY 14	<i>APPL1</i>	Raro	Poucos casos descritos

Adaptado de: Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders, 2016;21-30.

Em 2012, Shields e colaboradores desenvolveram um modelo de predição de probabilidade de MODY (*MODY Probability Calculator*) utilizando uma combinação de dados clínico-laboratoriais de pacientes com diagnóstico de DM antes dos 30 anos de idade. O ponto de corte observado de probabilidade discriminatória (DM1xDM2xMODY) com sensibilidade  $\geq 80\%$  e especificidade  $\geq 90\%$  foi 50%.

Esse modelo de predição, entretanto, foi validado apenas em indivíduos caucasianos de origem europeia. Em 2019, dois estudos preliminares (Tarantino RM, *et al.* Arch Endocrinol Metab. 2019; Magalhaes ALF, *et al.* Pediatr Diabetes. 2019. ), utilizando essa ferramenta na população brasileira, sugerem que pontos de cortes iguais ou superiores a 60% seriam mais adequados para indicar o teste genético no Brasil.

Mais estudos são necessários para determinar o ponto de corte ideal em não caucasianos. A calculadora de probabilidade de MODY está disponível no site <https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/> e, ainda, em plataformas mobile iOS e Android como o aplicativo *Diabetes Diagnostics*.

## Diabetes mellitus neonatal

É definido como hiperglicemia mantida com início antes dos 6 meses de idade e a prevalência é estimada em 1:90.000 a 1:160.000 nascidos vivos. Pode ser permanente ou transitório, quando entra em remissão nos primeiros anos da infância, embora com possibilidade de recorrer mais tardiamente. Hoje, existem mais de 30 genes relacionados ao DM neonatal (DMN). A **tabela 4** resume os principais subtipos de DMN.

**Tabela 4.** Principais genes envolvidos em diabetes *mellitus* neonatal

Diabetes neonatal	Genes	Prevalência aproximada	Características
Permanente (45%)	<i>KCNJ11</i>	31%	<i>DEND</i> (atraso no desenvolvimento, hipotonia, epilepsia)
	<i>ABCC8</i>	10%	Atraso no desenvolvimento
	Insulina ( <i>INS</i> )	12%	
	<i>GCK</i>	2-3%	
Transitório (45%)	6q24	70%	
	Kir6.2 ( <i>KCNJ11</i> ) e SUR1 ( <i>ABCC8</i> )	25%	
Síndromes de malformação pancreática (10%)	<i>EIR2AK3</i> (Wolcott-Rallison), <i>FOXP3</i> (síndrome IPEX), <i>WFS1</i> , <i>GATA6</i> , <i>GATA4</i> , <i>NEUROD1</i> , <i>IPF1</i> etc.		<i>GATA6</i> (malformação cardíaca)

Principais genes envolvidos em DMN, prevalência aproximada e características. Os subtipos *KCNJ11* e *ABCC8* respondem a sulfonilureias; o quadro de atraso no desenvolvimento pode ser revertido com essa medicação, o que não ocorre com uso de insulina.

## Diabetes mellitus lipoatrófico

Síndromes de lipodistrofia são condições heterogêneas herdadas ou adquiridas, extremamente raras, caracterizadas por perda seletiva de tecido adiposo subcutâneo e armazenamento lipídico ectópico. O acúmulo de gordura ocorre especialmente no fígado e no músculo, causando resistência insulínica e suas complicações – DM, hipertrigliceridemia, acantose nigricante, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos e doença hepática gordurosa não alcoólica.

Quatro categorias principais são englobadas: generalizada congênita, parcial familiar, generalizada adquirida e parcial adquirida. Subtipos adicionais incluem distúrbios progeroides e autoimunes, entre outros, como em pacientes infectados pelo HIV ou a forma localizada, ocasionada por drogas injetáveis. Os dois subtipos

mais prevalentes de lipodistrofia genética são a congênita generalizada (LCG), e a parcial familiar (LPF), cada qual com relatos de 300 a 500 pacientes no mundo todo. O **quadro 1** resume as características clínicas que aumentam a suspeição de lipodistrofia.

## Quadro 1. Características clínicas de suspeição de lipodistrofia

Característica essencial	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência generalizada ou regional de gordura corporal</li> </ul>	
Características físicas	Comorbidades associadas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atraso no desenvolvimento</li> <li>Músculos proeminentes</li> <li>Flebomegalia</li> <li>Acantose nigricante</li> <li>Xantomas</li> <li>Aparência acromegaloide ou progeroide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes <i>mellitus</i> com necessidade de altas doses de insulina (<math>\geq 2</math> U/kg/dia)</li> <li>Hipertrigliceridemia grave</li> <li>História de pancreatite aguda secundária à hipertrigliceridemia</li> <li>Esteato-hepatite não alcoólica em indivíduo não obeso</li> <li>Miocardiopatia de início precoce</li> <li>Síndrome dos ovários policísticos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Padrão de herança autossômica dominante (AD) ou herança autossômica recessiva (AR) das características físicas ou complicações metabólicas</li> <li>Hiperfagia significativa</li> </ul>	

### Formas generalizadas:

Perda de gordura corporal generalizada desde 1 ano de idade, dislipidemia, hiperglicemia, esteatose hepática.

Os principais genes relacionados a LCG são:

LCG1 – gene *AGPAT2* – É a forma predominante em pacientes com descendência africana, que, normalmente, possuem inteligência normal e têm preservada a gordura mecânica;

LCG 2 – gene *BSCL2* – Há perda de gordura mecânica (órbitas, palma das mãos, planta dos pés, periarticular) e metabolicamente ativa (subcutânea, intermuscular, medula óssea, intra-abdominal e intratorácica). É o tipo mais grave, associado com retardo mental, cardiomiopatia e morte prematura.

## Genes associados a LCG:

Tipo	MODO DE HERANÇA ALTERAÇÃO MOLECULAR
<b>LCG 1</b>	AR <i>AGPAT2</i> (A)
<b>LCG 2</b>	AR <i>BSC12</i> (B)
<b>LCG 3</b>	AR/AD <i>CAV1</i>
<b>LCG 4</b>	AR <i>PTRF</i>

AD: herança autossômica dominante; AR: herança autossômica recessiva



Fenótipo dos principais tipos de LCG – (A) defeito do gene *AGPAT2* (B), defeito no gene *BSC12*  
 Adaptado de: Garg A. *N Engl J Med*. 2004.

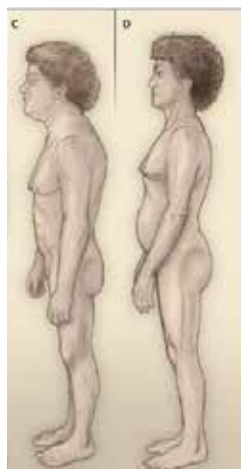
## Formas parciais:

- Perda de gordura corporal parcial, quando jovem, adulto, dislipidemia, hiperglicemia, esteatose hepática. Lipoatrofia ocorre, principalmente, em extremidades, quadril e nádegas, e apenas o tipo 2 afeta o tórax e o abdome. O padrão de acúmulo varia com o subtipo, sendo que o tipo 1 cursa com obesidade no tronco e a gordura visceral se encontra normal. Por sua vez, no tipo 2, conhecida como síndrome de Dunnigan, é a forma mais frequente, resulta de alterações no gene da laminina (*LMNA*) e há acúmulo de gordura na fossa supraclavicular e ao redor da face, conferindo uma aparência cushingoide.

## Genes associados a LPF:

Tipo	MODO DE HERANÇA ALTERAÇÃO MOLECULAR
<b>LPF 1 (Kobberling)</b>	Desconhecido
<b>LPF 2 (Dunnigan)</b>	AD <i>LMNA</i> (C)
<b>LPF 3</b>	AR/AD <i>PPARG</i> (D)
<b>LPF 4</b>	AR <i>AKT2</i>
<b>LPF 5</b>	<i>PLIN1</i>

AD: herança autossômica dominante; AR: herança autossômica recessiva



Fenótipo dos principais tipos de LCG – (C) defeito do gene *LMNA* (D), defeito no gene *PPARG*  
 Adaptado de: Garg A. *N Engl J Med*. 2004.

A avaliação por densitometria por dupla emissão de raios X (em inglês, *dual energy x-ray absorptiometry* [DEXA]) pode ser útil para triagem de casos com suspeita de lipodistrofia parcial, em que a relação %gordura tronco/%gordura membros inferiores for maior ou igual a 1,5 em grande parte dos casos.

### **Diabetes mellitus mitocondrial**

DM mitocondrial ocorre por herança materna, logo, há transmissão para toda prole, mas nem todos são afetados (penetrância de 85% aos 70 anos). Há uma prevalência estimada de 0,4% na população geral; porém, nos japoneses, essa prevalência parece ser superior, de 1,5%. É caracterizada por DM e surdez neurossensorial bilateral (*maternally inherited diabetes and deafness* [MIDD]) – que, em geral, precede o surgimento do DM – e baixa estatura.

A alteração genética ocorre por mutação pontual na região **m.3243A>G** do DNA mitocondrial em 80% dos casos. A proporção de DNA mitocondrial mutado e não mutado em uma mesma célula (heteroplasmia) influencia fortemente a gravidade da doença e o espectro fenotípico. Algumas manifestações, além de DM, são:

- Surdez;
- Epilepsia, atraso do desenvolvimento cognitivo;
- Cardiomiopatia;
- Enxaqueca.

### **Diabetes associado a síndromes**

#### **• SÍNDROME DE WOLFRAM**

Síndrome de Wolfram é uma doença neurodegenerativa autossômica recessiva decorrente, na maioria das vezes, da mutação do gene *WFS1*, localizado no cromossomo 4p16.1, que codifica uma proteína denominada wolframina, expressa na célula  $\beta$  e nos neurônios. É caracterizada por diabetes *insipidus* (DI), DM, atrofia óptica, disfunções urinárias e perda auditiva. O DM ocorre em função da disfunção não autoimune das células betapancreáticas e é a primeira manifestação clínica da síndrome, em geral surgindo antes dos 6 anos de idade. Outra forma genética causada pela mutação do gene *WFS2* (*CISD2*) se apresenta com clínica semelhante, mas sem DI e com coagulopatias.

#### **• SÍNDROME DE ROGERS**

Síndrome de Rogers é uma doença autossômica recessiva do metabolismo de tiamina, em função da mutação do gene responsável pelo transportador, o *SLC19A2*. Essa síndrome se apresenta com anemia megaloblástica, diabetes e surdez neurossensorial. O DM, que se inicia na infância, é responsivo à administração de tiamina e esse tratamento pode prolongar o período livre da necessidade de insulino terapia. Normalmente, na puberdade, essa suplementação se torna insuficiente.

## Proposta do algoritmo da Sociedade Brasileira de Diabetes

Na pessoa jovem, abaixo de 30 anos, a confirmação do tipo de diabetes pode ser mais desafiadora, pois existe uma sobreposição dos tipos mais comuns, DM1 e DM2, com alguns subtipos mais raros, como o DM monogênico. O diagnóstico de DM monogênico necessita de teste genético para sua confirmação e a identificação desses casos possui grande relevância clínica, visto que implica mudanças na terapêutica e no prognóstico e direciona o aconselhamento familiar. O presente algoritmo direciona a investigação clínico-laboratorial do indivíduo com diagnóstico de DM antes dos 30 anos de idade com o objetivo de esclarecer sua etiologia, com foco especial no diagnóstico de DM de origem monogênica.

### Como diferenciar os tipos de diabetes *mellitus*?

#### Aspectos relevantes na anamnese e no exame físico:

- Idade de diagnóstico/sintomatologia;
- História familiar (realização de heredograma – **Figura 1a**);
- Antecedentes patológicos (síndrome do ovário policístico [SOP], hipertensão arterial sistêmica [HAS]);
- Medicações;
- Peso ao diagnóstico;
- Sinais de resistência à insulina (acantose nigricante e *skin tags* – **Figura 1b** e **Figura 1c**);
- Presença de outras doenças autoimunes;
- História familiar de doenças autoimunes.

**Figura 1. (a)** Heredograma sugestivo de condição de herança autossômica dominante; **(b)** acantose nigricante; **(c)** *skin tags* – sinais indicativos de resistência à ação de insulina

Figura 1a

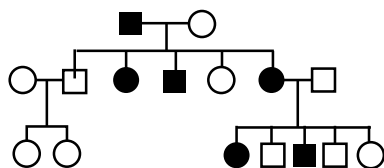


Figura 1b



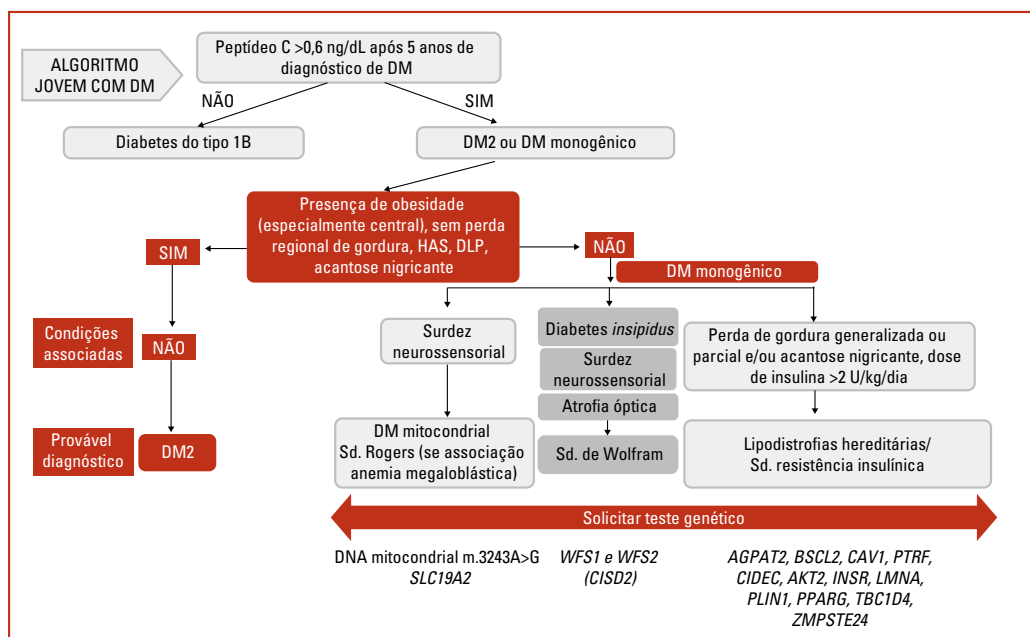
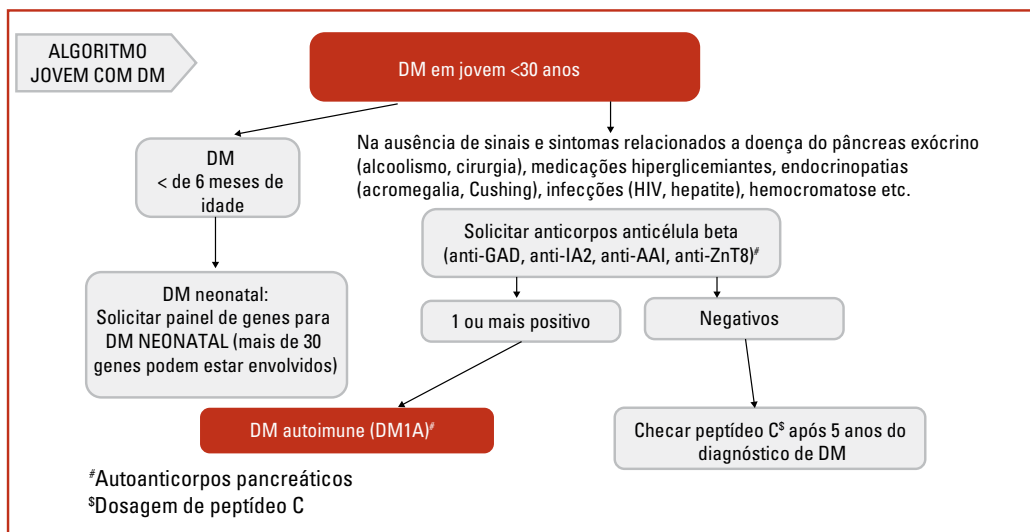
Figura 1c

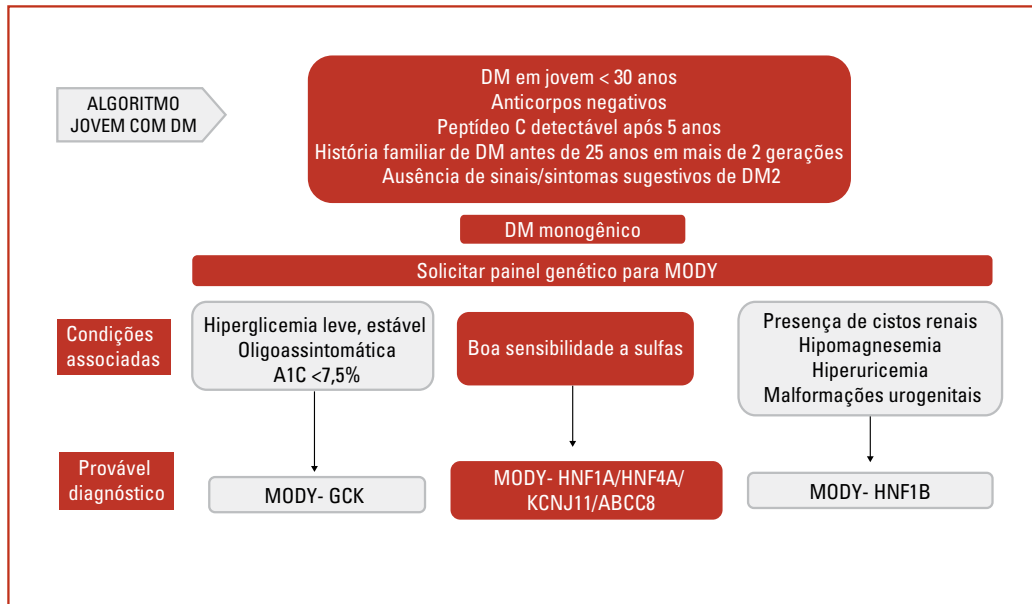


### Exames complementares que podem ser úteis:

- Colesterol total e frações, triglicerídeos;
- Ácido úrico, magnésio;
- Dosagem de anticorpos (Anti-GAD, anti-IA2, anti-IAA, anti-Znt8)\*;
- Dosagem de peptídeo C;
- Imagem de abdome (presença de cistos renais e malformações urogenitais em pacientes com alterações no gene *HNF1B*).

## ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DE PESSOAS JOVENS COM DIABETES





### **Notas importantes:**

#### **Autoanticorpos pancreáticos:**

Quando há dúvida sobre a classificação correta do DM, a presença de autoanticorpos associados a DM1 indica que a etiologia do DM é autoimune. Caso os anticorpos sejam negativos, algumas alternativas são possíveis, dependendo do tempo de duração da doença. Em pacientes com DM1 recém-diagnosticados, a etiologia autoimune pode ser identificada em 90% a 95% dos casos. Nesses casos, se os anticorpos forem negativos, é provável que não haja autoimunidade e se trate de outros tipos de DM. Outra possibilidade seria DM1 idiopático. Por outro lado, em pacientes com DM de longa duração, há declínio de títulos de autoanticorpos ao longo do curso da doença. Dessa forma, autoanticorpos negativos em pacientes com DM de longa duração e suspeita de DM autoimune podem significar: 1) outra forma de diabetes não associada a autoimunidade; ou 2) que a etiologia da doença seja autoimune, mas que autoanticorpos tenham desaparecido da circulação sistêmica ao longo do tempo, após o diagnóstico.

Os anticorpos que podem ser mensurados na prática clínica são o antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), antitirosina fosfatase (anti-IA2), anti-insulina (IAA) e antitransportador de Zinco ZnT8 (anti-ZnT8). O anti-GAD é o anticorpo mais comum em adultos e o mais duradouro e pode ser detectado vários anos após o diagnóstico. É importante lembrar que, logo após o início da insulino-terapia (em cinco a sete dias), muitos pacientes desenvolvem anticorpos contra a insulina exógena, o que pode invalidar a utilização anticorpo anti-insulina na avaliação etiológica. Vale ressaltar que a detecção de apenas um anticorpo em baixos títulos pode estar presente em até 1% da população sem diabetes.



### **Dosagem de peptídeo C:**

Peptídeo C reflete a capacidade secretória das células betapancreáticas. Sua dosagem pode auxiliar na classificação do DM, pois, geralmente, pacientes com DM1 apresentam perda da capacidade de secreção de insulina e pacientes com DM2 apresentam maior capacidade secretória ao diagnóstico de diabetes. Outros aspectos devem ser levados em consideração para a adequada interpretação desse teste. Pacientes com DM1 de curta duração (<5 anos de doença) podem apresentar função residual significativa das células betapancreáticas, no entanto, peptídeo C estável durante acompanhamento anual é sugestivo de etiologia não autoimune.

Por outro lado, pacientes com DM2 de longa duração podem apresentar comprometimento significativo da secreção de insulina, pela própria história natural da doença. Além disso, pacientes com insuficiência renal podem apresentar títulos de peptídeo C falsamente elevados, por diminuição do *clearance* desta molécula, e não por aumento de sua secreção.

A dosagem do peptídeo C pode ser basal ou sob estímulo de glicose, de refeição mista ou de glucagon. A forma mais prática de mensurar o peptídeo C é a dosagem ocasional, fora do período de jejum. O valor da glicemia no dia do teste é importante para não subestimar a função das ilhotas. A hipoglicemia (<70 mg/dL) inibe a secreção insulínica e a hiperglicemia aguda pode estimulá-la. Por outro lado, a hiperglicemia crônica pode levar a glicotoxicidade e reduzir a capacidade de secreção de insulina. A *Immunology of Diabetes Society* recomenda realizar o teste com glicemia entre 70 mg/dL e 200 mg/dL. Em indivíduos com anticorpos associados a DM1 negativos, valores de peptídeo C superiores a 0,6 ng/dL após cinco anos do diagnóstico de DM tornam a hipótese de DM1 pouco provável.

### **Testes genéticos:**

O teste genético mais comumente indicado para condições em que existem inúmeros genes como possível etiologia é o sequenciamento paralelo em larga escala (**painel genético** para avaliação de múltiplos genes ao mesmo tempo). No entanto, em quadros sindrômicos típicos como o DM mitocondrial, em que a grande maioria dos casos é causada por uma mesma mutação, a avaliação pela técnica de Sanger é mais apropriada.

O uso da calculadora de probabilidade pode ser uma ferramenta útil para rastreio inicial de casos suspeitos de MODY. Apesar de não haver um ponto de corte ótimo definido para brasileiros, resultados iguais ou superiores a 60% podem apontar candidatos para realização de painel genético.

Mais informações sobre os testes genéticos em DM monogênico podem ser obtidas no *site*

**<http://diabetesgeneticousp.com>**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13-S28.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018 Oct; 19 (Suppl 27):7-19.
3. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Sep;28(9):1028-33.
4. Unnikrishnan R, Shah VN, Mohan V. Challenges in diagnosis and management of diabetes in the young. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 10;2:18.
5. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, McDonald TJ, Jones AG. Random non-fasting C-peptide: bringing robust assessment of endogenous insulin secretion to the clinic. *Diabet Med*. 2016 Nov;33(11):1554-8.
6. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of Prolonged C-peptide Production in Type 1 Diabetes as Measured With an Ultrasensitive C-peptide Assay. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):465-70.
7. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Paediatr*. 2000 Jan;89(1):46-51.
8. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):1958-63.
9. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Apr;4(4):200-13.
10. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Aug;10(8):607-16.
11. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):803-17.
12. 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):1265-72.
13. Tarantino RM, Abreu GM, Fonseca ACP, Kupfer R, Pereira MFC, Campos Júnior M. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Sep 30. pii: S2359-39972019005008101.
14. Magalhaes ALF, Motta FT, Alcântara AEE, Franco PC, Cabral HR, Costa-Riquetto AD, et al. Probability of MODY in a cohort of 209 Brazilians with young onset diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019 Oct 29;20(S28):162.
15. Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Quedas EPS, Nery M, Collett-Solberg P. Clinical application of ACMG-AMP guidelines in HNF1A and GCK variants in a cohort of MODY families. *Clin Genet*. 2017 Oct;92(4):388-96.
16. Giuffrida FMA, Moises RS, Weinert LS, Calliari LE, Manna TD, Dotto RP, et al.; Brazilian Monogenic Diabetes Study Group (BRASMOD). 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*. 2017 Jan;123:134-42.
17. de Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Franco PC, Dotto RP, Reis AF, et al. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Oct 8:e962.
18. Dotto RP, Santana LS, Lindsey SC, Caetano LA, Franco LF, Moisés RCMS, et al. Searching for mutations in the HNF1B gene in a Brazilian cohort with renal cysts and hyperglycemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;63(3):250-7.
19. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1220-34.
20. Ajluni N, Meral R, Neidert AH, Brady GF, Buras E, McKenna B, et al. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 May;86(5):698-707.
21. Valerio CM, Zajdenverg L, de Oliveira JE, Mory PB, Moyses RS, Godoy-Matos AF. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: finding new tools for an objective evaluation. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Aug 31;4(1):40.

Editorado por:



