

## REVISÃO DE LITERATURA

## DIABETES TIPO MODY: ABORDAGEM PERANTE OS DESAFIOS DIAGNÓSTICOS

## MODY TYPE DIABETES: APPROACH TO DIAGNOSTIC CHALLENGES

Mateus Henrique Leite Rocha<sup>1</sup>, Matheus Ferreira de Oliveira<sup>1</sup>, Kássia Daniella Brandini Weber<sup>1</sup>, Matheus Fonseca Lima<sup>1</sup>, Fernando Silvério de Paula<sup>1</sup>, Letícia Rodrigues Benvindo<sup>1</sup>, Eduardo Saavedra Sanchez<sup>2</sup>.

## RESUMO

**Introdução:** A diabetes do tipo MODY ou de início de maturidade do jovem, é um grupo heterogêneo de distúrbios de transmissão autossômica dominante, no qual o diagnóstico deve ser precoce e contribuir na melhora do plano de intervenção. **Objetivos:** Esclarecer, por meio de referencial teórico, os métodos diagnósticos utilizados para detecção dessa patologia. **Metodologia:** Revisão de literatura composta de publicações datadas de 2011 a 2017 advindas de bases de dados virtuais, analisadas pela técnica de Bardin. **Resultados e Discussão:** Os critérios diagnósticos sugestivos clínicos são idade menor que 25 anos, não autoimune ou resistente à insulina, sem insulino terapia em 2 anos e sem antecedente familiar. O diagnóstico definitivo é realizado por estudo genético molecular. **Conclusão:** É admissível o aconselhamento médico para busca do diagnóstico peremptório após exclusão de diabetes tipo 1 e 2. Por ser diagnosticada definitivamente por estudo genético molecular, exige-se dos profissionais envolvidos melhor e mais amplo conhecimento para proporcionar tratamento adequado ao paciente, viabilizando a prevenção de complicações.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus; Diagnóstico; Hiperglicemia.

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Rocha MHL, Oliveira MF, Weber KDB, Lima MF, Paula FS, Benvindo LR, Sanchez ES (2018) diabetes tipo mody: abordagem perante os desafios diagnósticos. Revista de Patologia do Tocantins, 5(1): 53-57.

**Instituição:** <sup>1</sup>Acadêmico(a) de Medicina, Centro Universitário UnirG, Tocantins, Brasil; <sup>2</sup>Docente, Médico de Anestesiologista, Pós-graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Mateus Henrique Leite Rocha; mateus\_henriques@outlook.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 16 de abril de 2018.

**Direitos Autorais:** © 2018 Rocha et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## ABSTRACT

**Introduction:** Early onset diabetes of the young type is a heterogeneous group of autosomal dominant transmission disorders, in which early diagnosis contributes to the intervention plan and favors the prognosis. **Objectives:** To clarify, through a theoretical reference, the diagnostic methods used to detect this pathology. **Methodology:** Literature review from virtual databases composed of publications dated from 2011 to 2017, analyzed by the Bardin technique. **Results and Discussion:** The criteria of Clinical suggestive diagnostic are age less than 25 years, non-autoimmune or insulin resistant, without insulin therapy in 2 years and without family history. The definitive diagnosis is made by molecular genetic study. **Conclusion:** Medical advice is admissible for the search for peremptory diagnosis after exclusion of type 1 and type 2 diabetes. Because it is definitively diagnosed by molecular genetic study, the professionals involved are required to have better and broader knowledge to provide adequate treatment to the patient, enabling the prevention of complications.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Diagnosis; Hyperglycemia.

## INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultado de defeitos na ação da insulina, da secreção ou em ambas<sup>1</sup>. Configura-se como uma doença crônica que representa um grave problema de saúde pública devido às comorbidades associadas e aos danos sistêmicos progressivos<sup>2</sup>.

A Organização Mundial da Saúde<sup>3</sup> e a Associação Americana de Diabetes<sup>4</sup> incluem quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional<sup>3,4</sup>. Dentro da categoria de diabetes de outros tipos específicos encontram-se aquelas secundárias a deficiências gênicas na função das células  $\beta$  pancreáticas e incluem a diabetes de início de maturidade do tipo jovem (MODY), diabetes neonatal, diabetes mitocondrial e outros<sup>5</sup>.

A Diabetes MODY corresponde a aproximadamente de 1 a 2% das diabetes monogênicas<sup>6</sup>. Compreende um grupo heterogêneo de distúrbios de transmissão autossômica dominante, sendo mais prevalentes os tipos 2 e 3. Corresponde a uma alteração da função das células  $\beta$  pancreáticas, sendo não insulino dependente por pelo menos os dois primeiros anos<sup>7</sup>.

O diagnóstico precoce é altamente relevante, pois contribui significativamente para o direcionamento do plano intervencionista e favorece beneficemente o prognóstico dos indivíduos afetados. Contudo, ainda existem dificuldades no que se refere ao valor financeiro do teste genético diagnóstico, tornando-o inacessível a muitas pessoas, exigindo adequada habilidade dos profissionais para identificar os fatores predisponentes e solicitar corretamente sua realização.

Ainda há desconhecimento sobre os métodos diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo MODY pela classe médica, podendo comprometer a conduta terapêutica. Constituindo-se uma doença cada vez mais prevalente, porém subdiagnosticada ou confundida com outras tipologias de diabetes, dessa forma, necessitando de uma abordagem mais complexa e específica.

O presente artigo objetiva esclarecer, por meio referencial teórico, os métodos diagnósticos utilizados atualmente na medicina sobre o Diabetes Mellitus tipo MODY.

## METODOLOGIA

Este estudo constituiu-se de uma revisão de literatura especializada, realizado por meio de consulta em material científico cuja seleção foi executada por meio do banco de dados da Scielo, Google Acadêmico e Pubmed, priorizando-se publicações de 2011 a 2017. A pesquisa foi efetuada entre agosto e novembro de 2017.

Para a pesquisa dos artigos foram utilizados os descritores “diabetes mellitus”, “diagnóstico” e “hiperglicemia” e seus correspondentes nos idiomas pesquisados. Os critérios de inclusão foram artigos que discorressem sobre os procedimentos diagnósticos da Diabetes tipo MODY, que estivessem disponibilizados na íntegra, publicados em português, inglês, espanhol, italiano e francês.

Optou-se por utilizar o método de análise de conteúdo de Bardin que consiste em pré-análise, descrição analítica e interpretação inferencial<sup>8</sup>. Após a pesquisa, foi desenvolvida uma discussão, enfocando em pontos importantes sobre a clínica e os métodos diagnósticos da diabetes tipo MODY.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão, analisou-se vinte artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foi realizado uma análise descritiva acerca do conteúdo das pesquisas incluídas nesta revisão. Observou-se os pontos concordantes e discordantes entre elas, identificando se existem evidências, científicas suficientes para o delineamento do perfil clínico, possíveis testes de diagnósticos em pacientes portadores de diabetes tipo MODY.

Como toda doença, para se alcançar o adequado diagnóstico é necessário investigação, sendo assim, a suspeição clínica da Diabetes Tipo MODY, inicia a partir da coleta de dados na anamnese. Os critérios a serem abordados e que sugerem essa patologia são: paciente jovem com idade < 25 anos, não autoimune ou não resistente a insulina, que possua controle glicêmico sem correção por insulino terapia e sem cetose por pelo menos dois anos, associado a história familiar de diabetes, favorecendo transmissão dominante<sup>9,10</sup>.

O histórico familiar é de suma importância por ser uma doença de transmissão autossômica dominante, em que pelo menos três gerações são atingidas e um membro da família é acometido<sup>11</sup>. Sabe-se, entretanto, que o diagnóstico definitivo é feito por meio do estudo genético de cada caso e prediz o prognóstico da doença<sup>12</sup>.

Das diversas classificações de diabetes tipo MODY, há duas que se destacam, por serem mais prevalentes, a tipo 2 e a tipo 3, as quais representam cerca de 80% desse grupo. Cada categoria possui suas peculiaridades, diferindo em alguns aspectos como a própria clínica da doença e os genes acometidos.

**Tabela 1** - Dados clínicos e genéticos dos 6 subtipos de MODY conhecidos e do MODY-X (onde ainda não se esclareceu qual (quais) gene(s) é (são) causador(es)).

	GENE	% dos MODY	Hiperglicemia	Idade diagnóstico	Defeito primário
MODY1	HNF-4 $\alpha$	raro	progressiva	pós-puberal	pâncreas/outros?
MODY2	GCK	10-65%	leve	infância	pâncreas/figado
MODY3	HNF-1 $\alpha$	20-75%	progressiva	pós-puberal	pâncreas/rim/outros?
MODY4	IPF-1	raro	progressiva	adultos jovens	pâncreas/outros?
MODY5	HNF-1 $\beta$	raro	progressiva	pós-puberal	pâncreas/rim/outros?
MODY6	NEUROD	raro	?	adultos jovens	pâncreas/outros?
MODYX	?	10-20%	progressiva	variável	desconhecido

**Tabela 1.** Dados clínicos e genéticos dos 6 subtipos de MODY e do MODY-X.

Os pacientes acometidos com MODY2 – os quais apresentam mutação do gene da glucokinase (GCK) – apresentam diabetes leve, passível de controle alimentar<sup>1</sup>. Esses enfermos são assintomáticos, sendo que na maioria das vezes a hiperglicemia é detectada em exames rotineiros. É mais frequente em crianças com hiperglicemia moderada e mulheres com diabetes gestacional, além de estar associada a Diabetes Neonatal Permanente<sup>13</sup>.

A MODY3 possui uma mutação do HNF1 a um fator

nuclear hepático. Surge mais tardiamente que a MODY2, por ser uma disfunção progressiva das células  $\beta$  pancreáticas, surgindo por volta dos 25 a 30 anos de idade<sup>14</sup>. Clinicamente, é uma modalidade mais grave se comparada com a MODY2, por progredir rapidamente. O diagnóstico muitas vezes é feito em pacientes sintomáticos, que apresentam principalmente poliúria e polidipsia, geralmente sem cetose<sup>11</sup>.

O diagnóstico definitivo requer rastreio genético molecular com sequenciação direta dos três primeiros genes MODY comuns, que incluem o fator nuclear 1 do hepatócito (HNF1A), o fator nuclear 4 do fator hepatócito (HNF4A) e o Glucokinase (GCK)<sup>15</sup>. Para evitar testes genéticos desnecessários deve-se excluir DM tipo 1 e tipo 2, para isso foi desenvolvido um modelo de predição que discrimina doentes MODY do restante usando regressão logística (ANEXO B).

A atual forma de se excluir DM tipo 1 e tipo 2 da Diabetes tipo MODY clinicamente é através da calculadora – MODY Probability Calculator, a qual foi desenvolvida na Europa Caucasiana Cohort<sup>16</sup>.

Nesta calculadora inclui fatores como: idade em que foi diagnosticado, sexo, se faz ou não uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais (OHA), tempo de uso do tratamento com insulina, índice de massa corpórea (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c), idade atual e se há pais afetados com diabetes ou não. Após a análise desses fatores, com base na história clínica do paciente, será emitido a

probabilidade do paciente de estar ou não com a presente comorbidade. Vale salientar que o uso da calculadora se faz presente em pacientes diagnosticados com diabetes < 35 anos.

A MODY é discriminada de DM tipo 1 por meio de valores baixos de hemoglobina glicosilada (HbA1c), pais portadores de diabetes, paciente do sexo feminino e idade mais avançada no diagnóstico; discriminada de DM tipo 2 por Índice de Massa Corporal (IMC) normal, idade mais jovem no diagnóstico, sexo feminino, valores baixos de HbA1c, pais diabéticos e não ser tratado com medicação oral ou insulina<sup>9</sup>.

Essa doença possui aspectos clínicos variados, onde muitas vezes sobrepõe-se aos outros tipos de diabetes. Dessa maneira, muitos doentes mantêm-se não diagnosticados. A MODY corresponde a uma pequena parcela dos diagnósticos de diabetes, porém o correto diagnóstico tem importantes implicações no prognóstico e tratamento dos doentes<sup>17</sup>.

Notou-se que por se tratar de uma doença rara e com perfil clínico semelhante a outros tipos de diabetes, o uso do MODY Probability Calculator é de grande relevância na abordagem de um paciente onde a suspeita de diabetes tipo MODY se torna evidente. Porém, o uso de tal calculadora só tem seu uso viabilizado quando o médico é bem instruído sobre seu uso e sua existência. Desta forma, evidenciando a necessidade de atualização constante e progressiva para o médico generalista e especialista.

Mesmo não sendo possível definir o diagnóstico com

## MODY Probability Calculator

**\*\*Please note work on this model is still in progress and further validation needs to be undertaken\*\***

**This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a European Caucasian cohort.**

Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.

Age at diagnosis (years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Currently treated with insulin <u>or</u> OHA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to Insulin Treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input type="radio"/> Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<input type="text"/>
HbA1c (%)	<input type="text"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current Age (yrs)	<input type="text"/>
Parent affected with diabetes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Based on the clinical features entered into the calculator, the post-test probability (*Positive Predictive Value (PPV)*) of your patient having MODY is > % i.e. a 1 in  chance or lower of testing positive for MODY

As , this is based on a background prevalence level for MODY<sup>a</sup> of  i.e. a 1 in  chance of having MODY.

**Figura 2.** Plataforma MODY probability calculator

testes não genéticos, há biomarcadores disponíveis e com menor custo que auxiliam na seleção de pacientes para a realização dos testes genéticos, sendo indicada avaliação dos anticorpos para a descarboxilase de ácido glutâmico (GAD) e para as ilhas pancreáticas (IA2), mensuração dos níveis de péptido C urinário e sérico e análise dos níveis séricos de proteína C-reativa de alta sensibilidade<sup>18</sup>.

Apesar da baixa incidência de MODY é importante realizar o diagnóstico genético, uma vez que, apenas assim, é possível obter a confirmação da diabetes monogenética, definir o subtipo, prever a evolução clínica e, desse modo, proporcionar a intervenção terapêutica adequada e, ainda, promover o rastreamento em outros familiares permitindo identificar se a mutação está presente<sup>7,19</sup>.

Com o diagnóstico genético adequado o tratamento é facilitado em alguns casos, como por exemplo, nos casos de mutações HNF1a e HNF4a em que a administração de sulfonilureias se mostrou eficaz ou no caso das mutações GCK onde não é necessário e o tratamento consiste em uma dieta apropriada<sup>9</sup>.

Observa-se que mesmo em centros capacitados, as variações do subtipo de diabetes tipo MODY e a semelhança clínica dessa com o diabetes mellitus é um grande complicador para o diagnóstico, sendo o sequenciamento gênico a única maneira de diagnosticar com exatidão.

Verificou-se que após a análise dos artigos inclusos nesta revisão que não há de maneira geral aspectos discordantes no que tange ao perfil clínico e métodos diagnósticos da diabetes tipo MODY.

Os profissionais da saúde básica do país devem-se atentar para alguns dos indicadores clínicos mais importantes como o próprio diagnóstico realizado antes dos 25 anos de idade em, pelo menos, um membro da família; um bom controle da diabetes sem recurso a insulino terapia e sem cetose durante um período de 2 anos ou apresentar níveis normais de peptídeo C e a transmissão autossômica dominante com, pelo menos, três gerações atingidas e utilizar métodos clínicos para nortear os próximos passos de sua conduta, haja visto a dificuldade tanto territorial quanto monetária para a realização dos testes genéticos.

Essas barreiras para o diagnóstico definitivo, sejam elas territoriais devido ao curto espaço de tempo necessário entre a coleta de sangue e sua análise, sendo esse recomendado por laboratórios internacionais de Portugal e Reino Unido de 72 horas, sejam elas financeiras, devido ao alto custo de análises genéticas, não podem ser justificativas para a impossibilidade de uma melhor intervenção terapêutica, haja vista os indicativos clínicos da doença.

## CONCLUSÃO

Depreende-se que a Diabetes tipo MODY é uma doença que resulta de um defeito primário na secreção de insulina derivado de disfunção das células  $\beta$  pancreáticas. Essa doença é diagnosticada de forma definitiva por meio de estudo genético molecular. Desse modo, há dificuldades quanto ao acesso diagnóstico, uma vez que o médico somente aconselhará o paciente a fazer esse exame após a exclusão do Diabetes tipo 1 e tipo 2.

Assim, é imprescindível que a classe médica obtenha melhor e mais amplo conhecimento sobre a Diabetes tipo MODY, sobretudo os profissionais atuantes nas áreas públicas, proporcionando um tratamento mais adequado ao paciente, viabilizando a prevenção de complicações.

## REFERÊNCIAS

- 1- PERTUSA, Salvador. MONTERRAT, Paula. DAVID, Mario. VANES, Alejandra. MODY 2 Diabetes: an unusual presentation of diabetes. *Endocrinology & Metabolism International Journal*. 2015; 2(4): 00032. Disponível em: <http://medcraveonline.com/EMIJ/EMIJ-02-00032.php>.
- 2- SANTOS, Joana. KISLAYA, Irina. ANTUNES, Liliana. SANTOS, Ana João. RODRIGUES, Ana Paula. NETO, Mariana et al. Diabetes: desigualdades socioeconômicas na população portuguesa em 2014. *Acta Médica Portuguesa*. 2017; 30(7-8): 561-567. Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4835/1/Santos%202017%20diabetes%20desigualdades.pdf>.
- 3- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Genebra, 1999. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
- 4- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO DIABETES. Standards of Medical Care in Diabetes – 2006. *Diabetes care*. 2006; 29(suppl 1). Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/29/suppl\\_1/s4v](http://care.diabetesjournals.org/content/29/suppl_1/s4v).
- 5- MILECH, Adolpho. ANGELUCCI, Adriana Perez. GOLBERT, Airton. MATHEUS, Alessandra. CARRILHO, Alexandre José Faria. RAMALHO, Ana Claudia Ramalho et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>.
- 6- AĞLADIOĞLU, Sebahat Yilmaz. AYCAN, Zehra. ÇETINKAYA, Semra. BAŞ, Veysel Nijat. ÖNDER, Aşan. KENDIRCI, Havva Nur Peltek et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016; 29(4): 487-496. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.ahead-of-print/jpem-2015-0039/jpem-2015-0039.xml>.
- 7- GASPAR, Gisela. SEUANES, Filomena. DUARTE, João Sequeira. RODRIGUES, Dircea. MORENO, Carolina. GOUVEIA, Sofia. Diagnóstico genético da diabetes tipo MODY na população portuguesa. *Observações – boletim epidemiológico*. 2013; 2(2): 30-32. Disponível em: [http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Documents/observacoesNEspecial2-2013\\_artigo12.pdf](http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Documents/observacoesNEspecial2-2013_artigo12.pdf).
- 8- BARDIN, Laurence. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70, 2011. Disponível em: <http://www.reveduc.ufscar.br/index.php/reveduc/article/view/291>.
- 9- BELLANNÉ-CHANTELLOT, Christine. LÉVY, David Joseph. CARETTE, Claire. SAINT-MARTIN, Cécile. RIVELINE,

- Jean-Pierre. MAIOR, Etienne et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MOB) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(8): 1346-1351. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/8/E1346/2833945>.
- 10- MOTA, Andreia Filipa. PARENTE, Susana. FREIXO, José Oliveira. MODY, a história de dois irmãos...porque o raro também acontece!. *Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal*. 2017; 26(3): 188-190. Disponível em: <http://revistas.rcaap.pt/nascercrescer/article/viewFile/9582/10023>.
- 11- TIMSIT, José. SAINT-MARTIN, Cécile. DUBOIS-LAFORGUE, Danièle. BELLANNÉ-CHANTELOT, Christine. Diabète de type MODY. *EMC Endocrinologie-nutrition*. 2016; 13(2): 01-13. Disponível em: <http://www.emc-consulte.com/article/1039090/diabetes-de-type-mody>.
- 12- DELLAMANNA, Thais. SILVA, Magnus Régios. CHACRA, Antonio Roberto. KUNII, Ilda Sizue. ROLIM, Ana Luiza. FURUZAWALL, Gilberto. et al. Clinical follow-up of two brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012; 56(8): 490-495. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302012000800005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000800005).
- 13- OWEN, Katherine. Monogenic diabetes old and new approaches to diagnostics. *Clinical Medicine*. 2013; 13(3): 278-281. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760703>.
- 14- ZANONE, Maria Gabriella. Il diabete MODY. *Portale Diabete*. 2012. Disponível em: <http://www.portalediabete.org/il-diabete-tipo-2/che-cosa-e-il-diabete-tipo-2/2603-il-diabete-mody>.
- 15- PASQUALOTTO, Karoline Rodrigues. ALBERTON, Dayane. FRIGERI, Henrique Ravanhol. Diabetes mellitus e complicações. *Journal of Biotechnology and Biodiversity*. 2013; 3(4): 134-145. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/JBB/article/view/385>.
- 16- 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* 55.5 (2012): 1265–1272. PMC. Web. 29 Nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218698>.
- 17- BISHT, Rekha. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) - an essence. *The Journal of Medical Research*. 2016; 2: 24-25. Disponível em: [http://www.medicinearticle.com/JMR\\_201622\\_01.pdf](http://www.medicinearticle.com/JMR_201622_01.pdf)
- 18- COLCLOUGH, Kevin. SAINT-MARTIN, Cécile. TIMSIT, José. ELLARD, Sian. BELLANNÉ-CHANTELOT, Christine. Clinical utility gene card for maturity-onset diabetes of the young. *European Journal of Human Genetics*. 2014; 22(9). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejhg201414>.
- 19- CORREIA, Filipa. SANTALHA, Marta. MEIRELES, Carla. FONSECA, Fátima. COSTA, Alberto. Diabetes monogénica: a importância do diagnóstico molecular. *Revista Portuguesa de Diabetes, Endocrinologia e Metabolismo*. 2011; 2: 64-68. Disponível em: [http://www.spedm.org/media/Casos\\_clinicos-Artigo-4-SPEDM\\_Vol-6\\_numero2-20121110-210323.pdf](http://www.spedm.org/media/Casos_clinicos-Artigo-4-SPEDM_Vol-6_numero2-20121110-210323.pdf).
- 20- Oliveira Carolina S.V., Furuzawa Gilberto K., Reis André F.. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Apr [cited 2017 Dec 01]; 46( 2 ): 186-192. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302002000200012&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000200012&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000200012>.