

# Avaliação de diferenças bioquímicas entre indivíduos diabéticos com e sem variantes patogénicas causadores de MODY. (PO 47)

Margarida Vaz<sup>1</sup>, Gisela Gaspar<sup>1</sup>, Ana Agapito<sup>2</sup>, Ana Carolina Neves<sup>3</sup>, Ana Paula Bogalho<sup>2</sup>, Bruno Almeida<sup>3</sup>, Carla Pereira<sup>4</sup>, Fernando Fonseca<sup>2</sup>, Goreti Lobarinhas<sup>5</sup>, Henrique Vara Luiz<sup>6</sup>, João Sequeira Duarte<sup>7</sup>, Maria de Lurdes Sampaio<sup>4</sup>, Paulo Dario<sup>1</sup>, Mafalda Bourbon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal; <sup>2</sup>Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal; <sup>3</sup>Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal; <sup>4</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal; <sup>5</sup>Serviço de Pediatria, Hospital Santa Maria Maior, Barcelos, Portugal; <sup>6</sup>Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal; <sup>7</sup>Serviço de Endocrinologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

## Introdução:

A diabetes tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young) é um tipo de diabetes causada por mutações em um único gene. Foi descrita pela primeira vez nos anos 70 em indivíduos diabéticos com características distintas da diabetes tipo 1 e 2. Com os avanços da biologia molecular já foram associados 14 genes a essa doença. No entanto, a maioria dos casos de MODY é causada por alterações nos genes GCK, HNF1A, HNF1B e HNF4A.

Cada subtipo de diabetes tipo MODY apresenta características fenotípicas, metabólicas e complicações para a saúde distintas o que exige uma adequação terapêutica diferente, contudo os critérios clínicos definidos para a identificação de todos os subtipos de diabetes tipo MODY são os mesmos e incluem o diagnóstico da diabetes até aos 25 anos de idade, não ser necessária a terapêutica com insulina e a existência de um progenitor com diagnóstico de diabetes. Estes critérios incluem menos de 50% dos pacientes com MODY e por este motivo grande parte desses pacientes são erroneamente diagnosticados como tendo diabetes tipo 1 ou tipo 2. A não identificação destes diabéticos pode resultar num tratamento inadequado o que prejudica o prognóstico do doente e gera gastos desnecessário para o sistema nacional de saúde. Em 2011, o Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Não Transmissíveis iniciou o Estudo de Diabetes tipo MODY, e desde então tem vindo a estabelecer uma rede de clínicos que referenciam os seus pacientes para o estudo de forma a identificar os portadores de variantes patogénicas.



O objetivo deste trabalho consiste na caracterização bioquímica dos participantes do Estudo Molecular de diabetes tipo MODY com base nos valores de glicémia e hemoglobina A1c inicial, indicados nos inquéritos do estudo, pelos médicos que os referenciaram. Por forma a perceber se estes valores seriam ou não um bom indicador de diabetes tipo MODY

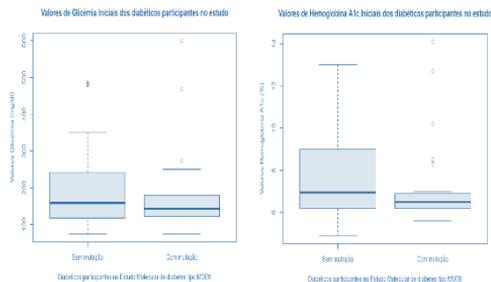
## Metodologia:

Foram analisados os valores em jejum de glicémia e hemoglobina A1c de 76 participantes do estudo, com e sem mutação, obtidos através dos inquéritos do estudo preenchidos pelos médicos que referenciaram os doentes. Para análise estatística dos valores utilizou-se o Rstudio. Com os testes de Shapiro e Wilcoxon para avaliar-se e distribuição das amostras, bem como as diferenças entre os dois grupos.

## Resultados:

|   | Diabéticos com mutação | Diabéticos sem mutação |
|---|------------------------|------------------------|
| Valor médio da Glicémia Inicial (mg/dl)   | 180.8                  | 203.3                  |
| Desvio Padrão da Glicémia Inicial (mg/dl) | 117.5                  | 122.9                  |
| Valor Médio da Hemoglobina A1c (%)        | 7.2                    | 7.9                    |
| Desvio Padrão da Hemoglobina A1c(%)       | 2.1                    | 2.4                    |

Tabela 1 Valores médios e desvio padrão das glicémias de hemoglobina A1c dos participantes do estudo molecular de diabetes tipo MODY



Com o teste de Shapiro verificamos que tanto os valores das glicémias como das hemoglobinas A1c Iniciais não apresentam uma distribuição normal, pelo para comparar os valores médios dos dois grupos foi utilizado o teste de Wilcoxon. Os valores de glicémia inicial dos participantes do estudo com mutação e sem mutação, não apresentaram diferença estatística significativa (valor  $p=0.5$ ) tal como os valores de hemoglobina A1c (valor  $p=0.19$ )

## Discussão e Conclusão:

Os doentes com diabetes tipo MODY apresentam características clínicas, metabólicas e genéticas distintas, não só da diabetes tipo 1 e 2, mas também entre cada subtipo de MODY, dependendo do gene afetado e do tipo de variante genética presente. Isoladamente os critérios clínicos da doença não são suficientes para identificar mais de metade destes doentes e também não existe nenhum biomarcador que o consiga fazer. Neste trabalho procurámos avaliar os valores de glicémia em jejum e da hemoglobina A1c iniciais dos participantes do estudo de diabetes tipo MODY e concluímos que não existiam diferenças entre os doentes com e sem mutação causadora de diabetes tipo MODY. Existem outros biomarcadores que já foram identificados como potenciais candidatos para a correta identificação destes doentes tais como o peptído-C, anticorpos anti-pancreáticos, proteína C reativa de alta sensibilidade e também o perfil lipídico. Pelo que em futuros trabalhos procuraremos perceber se existe evidência estatística dessa associação nos participantes do nosso estudo. Atualmente o método mais sensível para a identificação de potenciais diabéticos tipo MODY é a combinação entre os diversos biomarcadores e os critérios clínicos, sendo a prescrição do diagnóstico molecular a única forma definitiva de diagnósticos destes doentes.

Os resultados apresentados sustentam o argumento de que não é possível identificar corretamente pacientes com diabetes tipo MODY apenas com base nos resultados bioquímicos da glicémia e da hemoglobina A1c e que o diagnóstico genético é essencial para que o conceito de medicina personalizada seja uma realidade acessível aos pacientes diabéticos em Portugal.

