

# Uso de um modelo preditivo para o rastreamento e seleção de pacientes com suspeita de diabetes da maturidade no jovem (MODY).

Aluno: João Matheus Bombardelli<sup>1,2</sup> Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Pranke<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Hematologia e Células-tronco, Faculdade de Farmácia, <sup>2</sup> Instituto de Ciências Básicas da Saúde, <sup>3</sup> Programa de pós-graduação em Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande Sul; <sup>4</sup> Instituto de Pesquisa com Células-tronco. Porto Alegre, RS. Brasil.

## INTRODUÇÃO

O subtipo de diabetes chamado MODY (*maturity onset diabetes of the young*) é um grupo heterogêneo de diabetes constituído, até o momento, de onze tipos moleculares, cada um com um único gene autossômico dominante mutado. Essa mutação acaba por afetar o desenvolvimento pancreático e o funcionamento das células-beta. O diagnóstico do MODY é difícil, uma vez que a identificação do gene mutado só é possível por meio do sequenciamento do gene dos pacientes com suspeita dessa doença. Desse modo, testes invasivos para rastreamento em toda população diabética tornam-se inviáveis. Por isso, faz-se necessário o uso de um modelo de predição usando a plataforma *MODY Probability Calculator* disponível no site da *Diabetes Genes* (<http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>) para melhor selecionar os indivíduos com suspeita de MODY.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 34 pacientes do Instituto da Criança com Diabetes (ICD) de Porto Alegre/RS, sendo 17 já diagnosticados com diabetes mellitus tipo I (DM I) e outros 17 com suspeita de MODY. Dados de 22 pacientes já diagnosticados como MODY foram coletados da literatura e usados como controles positivos. Esses dados foram analisados no modelo *MODY Probability Calculator*, que calculou o valor preditivo positivo (VPP) de determinado indivíduo ter MODY.

## RESULTADOS

Como resultados, entre os controles positivos avaliados por artigos científicos, 18 pacientes apresentavam VPP maior que 75,5% em ter MODY. Os outros 4 pacientes apresentavam VPP maiores que 62,4%; 35,8%; 32,9% e 21% de apresentarem a doença. Dentre os pacientes do Instituto da Criança com Diabetes, os pacientes com DM tipo I apresentavam VPP muito baixo, sendo: um paciente com o maior valor encontrado de 12,6%; dois maiores que 4,9%; quatro maiores que 2,6%; um maior que 1,9% e nove pacientes com VPP maior que 0,7%. Para os outros 17 pacientes com suspeita de MODY, não diagnosticados molecularmente, os valores obtidos foram os seguintes: 14 pacientes com VPP para MODY maior que 75,5% e os outros 3 com 58%, 4,9% e 4%.

### 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 or 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 1 : plataforma *MODY Probability Calculator*

## RESULTADOS

Idade DX	idade atual	sexo	insulina/ADO	IMC	A1c %	pais +	início insulina	
2a6m	9a7m	feminino	insulina	15,88	7,5	não	no DX	VPP > 2.6; 1 chance em 38.5; não calculado
6a	10a11m	masculino	insulina	18,324	12,6	pai	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
9a	12a6m	masculino	insulina	28,824	6,4	não	no DX	VPP > 2.6; 1 chance em 38.5; não calculado
14a	18a7m	feminino	insulina	22,432	11,8	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
10a	15a7m	masculino	insulina	25,487	10,5	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
5a1m	9a11m	feminino	insulina	15,247	11,1	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
5a	16a8m	masculino	insulina	38,616	9,7	mãe	no DX	VPP > 2.6; 1 chance em 38.5; não calculado
12a	16a	feminino	insulina	23,147	9,7	não	no DX	VPP > 1.9; 1 chance em 52.6; não calculado
9a	22a8m	feminino	insulina	22,867	9,2	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
11a	15a1m	feminino	insulina	30,237	8,5	mãe	no DX	VPP > 12.6; 1 chance em 7.9; FN=0.24 e FP=3.2
13a	15a10m	masculino	insulina	18,434	11	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
6a	15a10m	feminino	insulina	20,976	11,9	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
12a	19a9m	masculino	insulina	23,961	8,3	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
10a	19a	feminino	insulina	21,156	6,4	não	no DX	VPP > 4.9; 1 chance em 20.4; não calculado
10a	12a7m	feminino	insulina	18,133	8,7	não	no DX	VPP > 2.6; 1 chance em 38.5; não calculado
19a	26a1m	feminino	insulina	21,241	12,5	não	no DX	VPP > 0.7; 1 chance em 142.9; não calculado
15a	21a11m	feminino	insulina	22,436	11,6	pai/mãe	no DX	VPP > 4.9; 1 chance em 20.4; não calculado

Tabela 1: pacientes com diagnóstico de diabetes tipo I. DX (diagnóstico); a (anos); m (meses); ADO (antidiabético oral); IMC (índice de massa corporal); A1c% (porcentagem de hemoglobina glicada); VPP (valor preditivo positivo); FN = falso negativo, FP = falso positivo.

idade DX	idade atual	sexo	insulina/ADO	IMC	A1c %	pais +	início insulina	
7a11m	11a9m	masculino	insulina	17,404	5,3	não	agosto/11	VPP > 4 ; 1 chance em 25; não calculado
13a	31a7m	masculino	ADO	23,055	9,4	pai/mãe	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.2
9a8m	13a1m	masculino	ADO	21,745	6,8	pai	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.2
10a11m	18a	masculino	nenhum	19,442	6,6	pai	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.3
14a	18a	masculino	ADO	18,776	6	mãe	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.4
11a	12a	masculino	ADO	15,3	6	pai	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.5
1a3m	7a3m	feminino	nenhum	15,285	5,8	não	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.6
20a8m	24a10m	masculino	ADO	27,164	6,3	não	0	VPP > 58; 1 chance em 1.7; FN= 0.47 e FP= 3
11a2m	15a4m	feminino	ADO	30,902	6,2	não	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.2
11a9m	21a	masculino	nenhum	24,463	5,9	mãe	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.3
11a	23a2m	feminino	ADO	23,774	6,4	pai	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.4
11a7m	13a9m	masculino	ADO	21,173	6,9	mãe	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.5
15a	20a10m	masculino	ADO	25,014	5,7	pai	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.6
12a9m	16a6m	feminino	ADO	17,787	8,1	não	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.7
7a7m	10a7m	feminino	insulina	23,835	6,7	não	junho/12	VPP > 4.9; 1 chance em 20.4; não calculado
7a	14a9m	masculino	nenhum	18,106	5,4	não	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.2
2a	14a3m	feminino	nenhum	18,946	5,3	não	0	VPP > 75; 1 chance em 1.3; FN= 0.9 e FP=1.2

Tabela 2: pacientes com suspeita de MODY. DX (diagnóstico); a (anos); m (meses); ADO (antidiabético oral); IMC (índice de massa corporal); A1c% (porcentagem de hemoglobina glicada); VPP (valor preditivo positivo); FN = falso negativo, FP = falso positivo.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Têm-se observado que mesmo em centros mais capacitados, a variabilidade do subtipo de diabetes tipo MODY e sua semelhança clínica com o DM é um grande complicador para o diagnóstico. A única maneira de diagnosticar corretamente esses pacientes é por meio do sequenciamento gênico. Os resultados obtidos por esse estudo preditivo refletem o bom desempenho do modelo de predição, *MODY Probability Calculator*. Notamos que no grupo de controle positivo, 82% dos pacientes obtiveram VPP para MODY maior que 75,5%, 1 paciente (6%) com VPP de 58%, sendo apenas 2 pacientes (12%) com VPP abaixo de 5%. No grupo dos pacientes com DM tipo I apenas um paciente dos 17 obteve VPP maior que 12,6% e a grande maioria apresentou VPP baixos da ordem de 0,7%, o que demonstra o alto poder de exclusão para pacientes não-MODY do modelo de predição. Quando utilizado para pacientes com suspeita de diabetes mellitus, a alta sensibilidade e especificidade para MODY fazem da plataforma *MODY Probability Calculator* uma ferramenta interessante no rastreio desses pacientes, como primeiro indicativo da necessidade do estudo molecular para que possa proceder com o tratamento mais correto desses pacientes.