CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA
Edição 14

Capítulo 16

RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG: TÉCNICAS DE RASTREIO E MANEJO CLÍNICO

BEATRIZ RODRIGUES ALVES DE SÁ[1]
GIOVANNA YUMI ASANOME GALLI[1]
ISABELLA RIBEIRO LEITE[1]
LAURA VAZARIN ENDO[1]
LUANA CÁSSIA SOARES DE HOLANDA[1]
MONYSE FORTALEZA FALCÃO[1]

1. Discente - Medicina na Universidade Anhembi Morumbi.

Palavras-chave:
Maturity Onset Diabetes of the Young; Terapia; Coração.

doi 10.59290/978-65-6029-116-4.16

INTRODUÇÃO

A diabetes é uma doença de múltiplas fisiopatologias que tem como característica principal a hiperglicemia (ELSAYED *et al*., 2022). Ela pode ser classificada em alguns tipos, de acordo com suas respectivas particularidades: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), causada pela destruição autoimune das células B-pancreáticas e consequente insuficiência de insulina sendo mais comum em jovens, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada pela resistência progressiva à insulina e que normalmente ocorre na fase adulta da vida, e a Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), que é a principal diabetes monogênica, sendo dividida em diversos subtipos (BROOME *et al.*, 2021; ELSAYED *et al*., 2022). Todos os tipos de diabetes podem causar complicações cardiovasculares crônicas e a progressão da doença pode variar de acordo com os fatores genéticos e ambientais nos quais ela é apresentada (ELSAYED *et al*., 2022).

Há aproximadamente 14 subtipos de diabetes monogênica: MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6, MODY 7, MODY 8, MODY 9, MODY 10, MODY 11, MODY 12, MODY 13, MODY 14 e suas mutações ocorrem respectivamente nos genes: PDX1, HNF1B, NUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1. Entretanto, os casos mais relatados são de MODY 1, MODY 2 e MODY 3 cujas mutações ocorrem respectivamente nos genes: HNF4A (codificador do fator nuclear do hepatócito 4 alfa), GCK (codificador da glicoquinase) e HNF1A (codificador do fator nuclear do hepatócito 1 alfa) (BROOME *et al.*, 2021).

O subtipo que mais causa complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca, é o MODY 3, e o que tem menor incidência dessas complicações é o MODY 2 (WU *et al*., 2023).

Os principais achados que ajudam o diagnóstico do diabetes monogênico a ser realizado são: hiperglicemia de início em idade precoce (< 25 anos), história familiar de DM antes de 25 anos, autoanticorpos negativos e presença de hiperglicemia neonatal (BROOME *et al.*, 2021).

O diagnóstico pode ser confirmado com um teste de painel genético, que evidencia qual exata mutação o paciente é portador. O tratamento pode variar de acordo com a variante genética da doença, podendo ir desde mudanças de estilo de vida até o uso de sulfonilureias e insulina em casos mais severos (BROOME *et al.*, 2021).

Fisiopatologia das complicações cárdiovasculares e microvasculares decorrentes do diabetes

Dentre as complicações microvasculares, as mais prevalentes são retinopatia, neuropatia e nefropatia, enquanto acidente vascular cerebral, doença coronária e doença vascular periférica são as com maior ocorrência entre as macrovasculares (NEVES *et al.*, 2023).

O diabetes pode causar isquemia miocárdica via vasculopatia (micro e macrovasculopatia) e pode exercer efeitos deletérios diretamente sobre o miocárdio (miócito cardíaco e interstício). Ao nível dos capilares, a sinalização intercelular anormal nas células endoteliais diminui o diâmetro capilar e induz a rarefação microvascular em condições diabéticas (PARK, 2021).

A hiperglicemia prolongada, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina podem causar alterações na homeostase vascular com redução do óxido nítrico e aumento dos níveis de es-

pécies reativas de oxigênio, que ativam vias pró-inflamatórias que levam à progressão aterotrombótica e disfunção miocárdica (PARK, 2021).

Pacientes com HNF4A-MODY são vulneráveis a complicações microvasculares e macrovasculares associadas ao diabetes mellitus, sendo necessário rastreamento de rotina para essas complicações (BROOME *et al.*, 2021).

No músculo cardíaco, a hiperglicemia causa a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), que são proteínas ou lipídios glicados após exposição prolongada à glicose. Os AGEs podem fazer ligações cruzadas com proteínas da matriz extracelular, aumentar a fibrose e prejudicar o relaxamento miocárdico (PARK, 2021).

Atualmente, a retinopatia não proliferativa (também conhecida como *background*) é a única complicação microvascular no GCK-MODY (idade média de 48,6 anos) e está apenas ligeiramente aumentada quando comparada a controles saudáveis (BROOME *et al.*, 2021).

Pacientes com HNF1A-MODY têm risco semelhante de mortalidade por todas as causas e doença cardiovascular quando comparados a pacientes com diabetes tipo 2, sendo assim, MODY 3 está associado a um alto risco de complicações micro e macrovasculares do DM (BROOME *et al.*, 2021; ZEČEVIĆ *et al.*, 2024).

Estudos relataram retinopatia diabética no paciente portador da mutação PDX1, sendo este o único caso relatado de complicação diabética em um paciente com MODY 4 (ZEČEVIĆ *et al.*, 2024).

Complicações microvasculares, incluindo retinopatia, neuropatia e nefropatia, são frequentemente relatadas em pacientes com MODY 6 e MODY 8, representando muito provavelmente uma consequência da glicotoxicidade (ZEČEVIĆ *et al.*, 2024).

Foi relatado relativa penetrância no MODY 10. Uma filha afetada foi diagnosticada com retinopatia diabética proliferativa leve, enquanto sua mãe também afetada foi submetida à fotocoagulação por retinopatia com neovascularização (ZEČEVIĆ *et al.*, 2024).

Por fim, o MODY 12 está associado a todas as formas de complicações microvasculares. Em um paciente foi relatado o desenvolvimento de doença renal diabética terminal (ZEČEVIĆ *et al.*, 2024).

Tratamentos existentes para o manejo de complicações cardíacas decorrentes do diabetes

As classificações das complicações cardíacas são dadas conforme o risco cardiovascular, e são denominadas como: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto, sendo baseadas em critérios do escore de risco global de Framingham.

Os tratamentos no manejo de complicações cardiovasculares decorrentes da diabetes mellitus são preventivos, tanto não medicamentosos quanto medicamentosos. O aumento da frequência de atividades físicas, com exercícios moderados como caminhada e corrida, melhores hábitos alimentares com a redução de açúcares e carboidratos na dieta, cessação do tabagismo e controle de peso, adequa os níveis de glicemia sanguínea e os níveis da hipercolesterolemia, evitando muitas vezes a introdução medicamentosa para tratamento e manejo destas comorbidades (NAYLOR *et al.*, 2018).

Porém, se a mudança nesses hábitos não funcionar, podemos optar pela ação medicamentosa. Os medicamentos utilizados para o manejo de diabetes auxiliam na prevenção contra eventos cardiovasculares, como, por exem-

plo, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e aterosclerose. Um exemplo é a classe das biguanidas, como a metformina, que além de reduzir os níveis glicêmicos, tem uma boa resposta na diminuição de eventos cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio nos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e nos portadores de síndrome metabólica por conta do controle intensivo da glicemia (NAYLOR *et al.*, 2018).

O tipo de tratamento pode variar também de acordo com o tipo de MODY. Os pacientes portadores do *HNF1A*-MODY (*Hepatic Nuclear Factor 1 Alpha*), conhecido como MODY do tipo 3, precisam iniciar o tratamento com estatinas a partir dos 40 anos de idade, a fim de evitar problemas cardíacos causados por níveis elevados de LDL (NAYLOR *et al.,* 2018). Em pacientes com hipercolesterolemia familiar e com risco elevado ou muito elevado de complicações cardiovasculares, indica-se o tratamento com estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9 visando níveis de LDL-c < 50 mg/dl. Nos demais tipos de MODY, o tratamento pode variar com a idade do paciente e os níveis de HBA1C, passando de controles apenas dietéticos para controles rigorosos medicamentosos (ZEČEVIĆ *et al*., 2024). Para pacientes com risco de ASCVD *(atherosclerotic cardiovascular disease*), é recomendada a inserção de análogo de GLP-1, principalmente quando se tem um nível de risco elevado e muito elevado (NAYLOR *et al.,* 2018).

Estratégias para prevenção contra complicações cardiovasculares em diabéticos

Mediante todos os fatores de risco clássicos, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo, tais como, hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e história familiar, aumentando a probabilidade de doença arterial coronariana (DAC), embora a presença desses fatores riscos faz o norteamento da prevenção primária e secundária (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Vários outros fatores, incluindo aspectos sociodemográficos, étnicos, culturais, dietéticos e comportamentais, também podem explicar as diferenças na carga de DCV entre as populações e as suas tendências ao longo das décadas. A implementação de políticas de saúde, entre elas, de incentivo a hábitos de vida saudáveis e de acesso a medidas de prevenção primária e secundária de DCV, associadas ao tratamento de eventos cardiovasculares (CV), são essenciais para o controle das DCV em todos os países (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

A prevenção não farmacológica é o primeiro passo para diminuir os níveis de doenças crônicas, assim como a diabetes, a dislipidemia caracterizada pelo alto nível de triglicerídeos. Desta forma, requer, como prevenção, a umdança do estilo de vida. Sobre terapia nutrícional, a perda de peso e a prática de atividade física devem ser recomendadas a todos os pacientes. As recomendações dietéticas, incluindo redução de gordura e açúcares, são fundamentais para o tratamento e devem ser feitas de forma única, adequando-se às necessidades particulares de cada paciente. O ideal é que a dieta seja feita sob acompanhamento do médico nutrólogo ou um nutricionista (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Um tratamento medicamentoso de primeira escolha, com o foco na hipercolesterolemia, são as estatinas, por apresentarem evidências na redução de mortalidade por todas as causas, de eventos isquêmicos coronários, da necessidade de revascularização e de AVC. A redução do LDL-c varia entre as estatinas e essa diferença está fundamentalmente relacionada à dose ini-

cial. Os efeitos colaterais são raros, mas, durante o tratamento, é importante avaliar a função hepática quando o paciente apresentar sinais sugerindo hepatotoxicidade (fadiga ou fraqueza, perda de apetite, dor abdominal, urina escura, ou aparecimento de icterícia) (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

O diagnóstico de DM2 impõe um risco de IC 2 a 5 vezes maior em comparação com indivíduos sem diabetes. Na medida em que são excluídos pacientes com DAC, a incidência de IC na população diabética é reduzida, mantendo-se significativamente maior do que aquela composta por indivíduos não diabéticos. No diabetes tipo 1, cada incremento de 1% acima de 7% na hemoglobina glicosilada (HbA1c) foi associado a um aumento de 30% no risco de IC,35 enquanto o diabetes tipo 2 foi associado a um aumento de 16% no risco, independente de outros fatores de risco, incluindo obesidade, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e doença coronariana (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Eventualmente, a miocardiopatia diabética pode se manifestar por meio de arritmias e morte súbita.

Embora não haja método universalmente aceito para estimar o risco de IC, especificamente em indivíduos diabéticos, métodos como a medida do peptídeo natriurético cerebral (BNP) plasmático, a avaliação ecocardiográfica de disfunção diastólica e o uso de calculadoras de risco como o *Health ABC Heart Failure Score* e o *Framingham Heart Failure Risk Score* são os mais utilizados para estimar o risco futuro de IC sintomática (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

As variáveis incluídas no escore de risco de *Framingham Heart Failure Risk Score* são idade, sexo, DAC, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda baseada em eletrocardiograma (ECG), doença valvar, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica (PAS). O *Health ABC Heart Failure Score* inclui as variáveis do Framingham com as seguintes diferenças: adição de albumina sérica, creatinina sérica e tabagismo; substituição de glicose por diabetes; e remoção de doença valvular. O *ARIC Heart Failure Risk Score* inclui idade, raça, sexo, DAC, diabetes, PAS, uso de medicamentos para pressão arterial (PA), frequência cardíaca, tabagismo e índice de massa corporal (IMC).

Desenhado para uma população comunitária de idosos, o *Health ABC Heart Failure Score* atingiu poder preditivo positivo e negativo superiores em 10 e 15% em comparação com o *Framingham Heart Failure Risk Score* e 2 a 4% superiores ao *ARIC Heart Failure Risk*. Por ser validado em estudos observacionais e de intervenção, o *Health ABC Heart Failure Score* é tido como referência para estimar o risco futuro de IC em pacientes com DM e SM (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Embora todos os escores sejam desenhados apenas com as variáveis listadas acima, a adição do BNP ou do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) como variáveis lineares aumenta significativamente o poder preditivo de todos os escores.

Os escores de risco estão entre as estratégias mais utilizadas e consistem na estimativa do risco com base em dados prospectivos coletados em coortes de pacientes diabéticos. A grande vantagem de tais métodos reside na sua fácil aplicação em prática clínica, pois levam em conta dados clínicos usuais como idade, valores de exames laboratoriais e dados antropométricos (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

A calculadora UKPDS é mais recomendada entre diabéticos (diretrizes da IDF21, NICE, *Canadian Diabetes Association, Australian National Vascular Disease Prevention Alliance* e outras) e a ERG calculadora de risco que é a

mais utilizada para a população brasileira diabética e não diabética. Entretanto, essas e outras estratégias para estimar a progressão da doença vascular ainda são limitadas, além disso, os escores não consideraram os avanços nos últimos 5 a 10 anos, como novas drogas e novos métodos diagnósticos e apresentam performance preditiva relativamente baixa (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

É necessária a implementação de abordagens populacionais para enfrentamento dos fatores de riscos para DCV, visando impactar os diversos indicadores de morbidade e mortalidade relacionados, melhorando a qualidade de vida (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

MÉTODO

O presente estudo foi realizado em abril de 2024. A metodologia adotada refere-se ao tipo revisão narrativa de literatura, construída com materiais levantados por meio de busca nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, UptoDate e Embase. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: textos completos publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa, inglês e espanhol. Na busca, utilizou-se as seguintes palavras-chave: Maturity Onset Diabetes of the Young; Terapia; Coração. Também foram aplicados os operadores booleanos “AND” ou “E” entre as palavras-chave. Após análise e seleção criteriosa, foram escolhidos 13 artigos e livros como base para o estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Complicações cardíacas decorrentes do Maturity Onset Diabetes of the Young

Os prognósticos cardiovasculares e de hospitalizações em pacientes diabéticos são muito maiores em comparação a pacientes que não possuem essa comorbidade. Mesmo com a alta resposta favorável de medicamentos utilizados para a diminuição das taxas hiperglicêmicas, a proporção de IC nesses pacientes não demonstra melhoras, o que demonstra a possibilidade de fatores (além da hiperglicemia) que estejam afetando o risco de IC nos portadores de diabetes (KENNY & ABEL, 2019).

Alguns relatos de caso mostram complicações em tipos de MODY específicos, como os MODYs tipo 1, 3, 5, 6 e 12. Uma paciente na Coreia apresentou um quadro de diplopia ocular e tontura vertiginosa uma semana antes da consulta. Após exames minuciosos, foram encontrados resultados de esclerose múltipla e MODY tipo 1. Foi iniciado o tratamento com corticosteroides, porém, após a introdução do medicamento, a paciente apresentou sinais de bradicardia com anormalidade de onda T, mostrando uma relação direta com a mutação no gene HNF4A (SOHN *et al.*, 2022). Outro relato de caso é sobre um atleta de elite da Califórnia, que após uma sequência de exames e tratamentos para diabetes, se apresentou em consulta para manejo da dislipidemia familiar, em que o tratamento de escolha foi iniciar a terapia com atorvastatina 20 mg. No entanto, o atleta acabou tendo um infarto agudo do miocárdio após 6 meses do início da terapia medicamentosa. Após a ressuscitação e de alguns exames, foi descoberto que o paciente teria MODY tipo 3. Esse tipo de MODY deve ter o tratamento da hiperlipidemia de forma muito rigorosa, por conta de seu alto risco sobre a doença da artéria coronariana (SHAIK *et al.*, 2024).

O risco de MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) no HNF1B-MODY (MODY 5) foi maior entre os subgrupos MODY chegando a uma proporção de risco de IC em 95% (WU *et al*., 2023).

Em outros casos de MODY, como tipo 6 e 12, devem ser tratados rigorosamente com dietas com menos carboidratos e glicose, fazer exercícios moderados ou, sem resultados desejaveis, através de terapia medicamentosa para controle de HBA1C e hipercolesterolemia (NAYLOR *et al.*, 2018).

Manejo clínico para portadores de diabetes MODY com ou sem complicações cardiovasculares

Na ausência de complicações cardiovasculares, o tratamento dos subtipos MODY 1 e 3 varia conforme a idade do paciente e os níveis de HbA1c. No início da doença, a glicemia pode ser controlada apenas com dieta, porém, à medida que a função pancreática se deteriora, pode ser necessário o uso de medicamentos, como por exemplo, os agonistas dos receptores GLP-1 e os inibidores da DPP-4 (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Para o MODY 2, a maioria dos pacientes é tratado apenas com intervenções dietéticas, enquanto outros combinam dieta com antidiabéticos orais, como metformina e inibidores de DPP-4. No caso de MODY 4, observou-se um tratamento favorável com empagliflozina junto à gliclazida. Em pacientes com MODY 5, o tratamento se inicia com insulina (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Para MODY 6, o tratamento padrão continua sendo o uso de insulina, porém, alguns pacientes que produzem insulina suficiente podem ser tratados com sulfonilureias ou metformina, dependendo dos níveis de peptídeo C e HbA1c, além de intervenções dietéticas. Para MODY 7, pode-se utilizar sulfonilureias, metformina ou uma combinação desses medicamentos com insulina. Para MODY 8, o tratamento é com insulina, embora alguns pacientes também usem antidiabéticos orais (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Para MODY 9, o tratamento é personalizado conforme o diagnóstico e a evolução da doença, podendo incluir antidiabéticos orais, dieta ou insulina desde o início. Para MODY 10 e 11, os pacientes são tratados com dieta, exercícios e terapia com insulina, podendo, também, incluir antidiabéticos orais, como sulfonilureias, metformina e inibidores de DPP-4 (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Para MODY 12 e 13, o tratamento padrão é o uso de sulfonilureias associadas a atividade física e dieta. Para pacientes com MODY 14, o tratamento é feito com insulina, embora alguns possam utilizar sulfonilureias e dieta (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Diante de eventos cardiovasculares, vale ressaltar que há terapias medicamentosas diversas para diabetes com impacto direto em insuficiências cardíacas, que tem o poder de aumentar ou reduzir a probabilidade da ocorrência do evento. O tratamento preventivo com o uso de metformina é inconclusivo, já que nem sempre impede o desenvolvimento de complicação. Já rosiglitazona, pioglitazona e saxagliptina são contraindicadas, pois potencializam o risco de insuficiência cardíaca (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

De forma distinta, incluir agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 pode trazer benefícios cardiovasculares duradouros. Além disso, vê-se um benefício cardiometabólico nos agonistas do receptor do GLP-1 e nos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2), os quais contribuíram para uma evolução nas diretrizes para diabéticos, a partir de uma abordagem terapêutica mais geral do DM2, sem preferências específicas de tratamento para um personalizado (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Ademais, os fármacos de SGLT2 reduzem o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes assintomáticos no início do tratamento (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Para pacientes com diabetes, recomenda-se a terapia com estatinas de intensidade moderada, como a atorvastatina de 10-20 mg, à alta, como a atorvastatina de 40-80 mg, dependendo dos fatores de riscos para a doença cardiovascular aterosclerótica (NUHA *et al.*, 2023). Logo, uma abordagem multifatorial sobre estilo de vida, orientação dietética e atividade física, diminuiu significativamente a morbimortalidade cardiovascular em comparação ao tratamento somente com fármacos (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Visão geral quanto ao prognóstico dos pacientes

O uso de terapia apropriada nos estágios iniciais do transtorno pode diminuir a incidência de complicações. Embora os subtipos de MODY difiram significativamente, a maioria dos casos suspeitos ou confirmados de MODY é historicamente tratada com uma dose baixa ou alta de derivados de sulfonilureia e, eventualmente, insulina (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

O tratamento dos subtipos MODY 1 e 3 depende da idade do paciente e dos níveis de HbA1c. Nesse contexto, no início da progressão da doença, a glicemia pode ser controlada apenas com dieta. No entanto, um tratamento farmacológico torna-se necessário à medida que a função pancreática se deteriora (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Em um relato de caso, uma paciente feminina de 18 anos com esclerose múltipla evoluiu com bradicardia induzida pelo tratamento por corticosteroides. Ela possuía uma mutação no gene HNF4A (MODY 1). Foi realizada investigação sobre provável causa genética e ficou evidenciado que pacientes com mutações no gene HNF4A apresentam função tubular proximal defeituosa e são propensos à perda urinária de potássio sérico (SOHN *et al.*, 2022).

Estima-se que cerca de 80% dos pacientes com MODY são falsamente diagnosticados como DM1 ou DM2. A história parental de DM representa uma chance > 20 vezes maior de que um paciente com DM1 seja diagnosticado erroneamente e possa ser diagnosticado com MODY. Curiosamente, algumas mutações MODY podem ocorrer em indivíduos sem história familiar de DM (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Em um estudo, no qual, inicialmente, a HbA1c do paciente era 8,7%, foi utilizada a semaglutida subcutânea uma vez por semana, na dose de 0,25 mg, titulada para uma dose máxima de 1 mg semanalmente durante 8 semanas. A HbA1c do paciente melhorou para 6,2% após 6 meses de tratamento e ele relatou menos eventos hipoglicêmicos (BROOME *et al.*, 2021).

Em um ensaio clínico randomizado e controlado, a linagliptina como tratamento complementar à glimepirida demonstrou melhora da variabilidade glicêmica (por monitoramento contínuo da glicose) e controle sem aumento do risco de hipoglicemia em pacientes com HNF1A-MODY (BROOME *et al.*, 2021).

No MODY 1, apesar da eficácia da sulfonilureia e meglitinidas, a maioria necessita de insulina à medida que a disfunção das células β progride (BROOME *et al.*, 2021).

Pacientes MODY 2 possuem um bom prognóstico e geralmente não necessitam de terapia medicamentosa, sendo adequadamente tratados apenas com intervenções dietéticas (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Em mutações do MODY 9, na maioria dos casos relatados, os pacientes apresentaram baixos níveis de insulina ou dependência absoluta de insulina no momento do diagnóstico. Eventualmente, > 75% deles necessitam de insulino-

terapia dentro de 10 anos após o diagnóstico (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

Gestantes afetadas representam um grupo especial, geralmente necessitando de insulinoterapia, evoluindo com bom desfecho após o parto.

É preconizada a realização do aconselhamento genético para pacientes e descendentes. Com isso, ressalta-se que o prognóstico está diretamente relacionado a um correto e precoce diagnóstico, além do tratamento direcionado e personalizado (ZEČEVIĆ *et al*., 2024).

CONCLUSÃO

Os principais tipos de diabetes que causam complicações cardiovasculares são DM1, DM2 e MODY. A última, com maior prevalência de eventos cardiovasculares, pode levar a IAM, IC, AVC e mortalidade significativa, quando comparada a DM1. Dentre os subtipos de MODY, o que mais causa complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca, é o MODY 3.

No entanto, como ainda há uma carência de estudos na literatura, não existem muitos parâmetros específicos quanto ao manejo desses pacientes. Quanto ao uso de medicações específicas, poucas tiveram bons prognósticos. Os principais achados que ajudam no diagnóstico da diabetes monogênica são: hiperglicemia de início em idade precoce (< 25 anos), história familiar de DM antes de 25 anos, autoanticorpos negativos e presença de hiperglicemia neonatal. O diagnóstico pode ser confirmado com um teste de painel genético, que evidencia qual a exata mutação que o paciente é portador. O tratamento pode variar de acordo com a variante genética da doença, podendo ir desde mudanças de estilo de vida até o uso de sulfonilureias e insulina, em casos mais severos. Quanto às complicações cardiovasculares, elas podem ser divididas em macrovasculares e microvasculares, sendo doença aterosclerotica, retinopatia, nefropatia e neuropatia as mais comumente evidenciadas em contextos de falha ou falta de correto controle glicêmico. O tratamento condiz com o tipo de DM e a classificação de risco (baixo, intermediário, alto e muito alto), dependendo desta para a eficácia. Na cardiomiopatia diabética, são usados os medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes, dando preferência a classe das biguanidas (metformina) e cotransportadores de inibidores sódio-glicose 1 e 2, que mostram melhora significativa no risco cardiovascular.

Logo, a prevenção medicamentosa e não medicamentosa, adicionada aos testes de triagem, estratégias como a calculadora de risco, conscientização sobre saúde primária e secundária e sua importância, junto a mudança no estilo de vida (terapia nutricional, exercício físico e redução do peso), é necessária para implementação de abordagens populacionais para o enfrentamento dos fatores de risco para DCV, como uma política de Estado, visando impactar os diversos indicadores de morbidade e mortalidade a eles relacionados, bem como melhorar a qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROOME, D.T. *et al*. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 106, p. 237, 2021. doi: 10.1210/clinem/dgaa710.

ELSAYED, N.A. *et al*. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes. Diabetes Care, v. 46, p. S19, 2022. doi: 10.2337/dc23-S002.

JANEZ, A. *et al*. Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice: Recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group. International Journal of Cardiology, v. 365, p. 8, 2022. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.017.

KENNY, H.C. & ABEL, E. D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. Circulation Research, v. 124, p. 121, 2019. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.

NAYLOR, R. *et al*. Maturity-Onset Diabetes of the Young overview. GeneReviews, 28 may 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/. Acesso em: 5 abr. 2024.

NEVES, R.G. *et al.* Complications due to diabetes mellitus in Brazil: 2019 nationwide study. Ciência & Saúde Coletiva, v. 28, p. 3183, 2023. doi: 10.1590/1413-812320232811.11882022.

NUHA, A.E.S. *et al.* Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes 2023. Cuidados com o Diabetes, v. 46, S158, 2023. doi: 10.2337/dc23-S010.

PARK, J.J. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. Diabetes & Metabolism Journal, v. 45, p. 146, 2021. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.

PRÉCOMA, D.B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 113, p. 787, 2019. doi: 10.5935/abc.20190204.

SHAIK, A. *et al.* Severe coronary artery disease leading to cardiac arrest in an elite athlete. Journal of the American College of Cardiology, v. 83, p. 4387, 2024. doi: 10.1016/S0735-1097(24)06377-0.

SOHN, S.-Y. *et al*. Corticosteroid-induced bradycardia in multiple sclerosis and maturity-onset diabetes of the young due to hepatocyte nuclear factor 4-alpha mutation: a case report. World Journal of Clinical Cases, v. 10, p. 7415, 2022. doi: 10.12998/wjcc.v10.i21.7415.

WU, H.-X. *et al.* Cardio-cerebrovascular outcomes in MODY, type 1 diabetes, and type 2 diabetes: a prospective cohort study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 108, 2023. doi: 10.1210/clinem/dgad233.

ZEČEVIĆ, K. *et al.* Maturity-onset diabetes of the young (MODY): in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment. Progress in Cardiovascular Diseases, v. 24, 2024. doi: 10.1016/j.pcad.2024.03.004.