

DIABETES MODY: CUANDO LA PREVALENCIA ES PROPORCIONAL A LA SOSPECHA

DIABETES MODY: WHEN THE PREVALENCE IS PROPORTIONAL TO SUSPICION

Comúnmente se divide a la diabetes mellitus en dos grandes grupos: tipo 1 y tipo 2, ambas con etiologías complejas en las que existe una interacción entre múltiples factores genéticos y ambientales.

En el caso particular de la Pediatría y nuestra región, la gran mayoría de los casos se diagnostica como diabetes tipo 1, aunque en los últimos 20 años la transición nutricional y los cambios epidemiológicos secundarios a la misma han dificultado el proceso diagnóstico de algunos pacientes pediátricos. Entre los principales factores confundidores se encuentran: el aumento del índice de masa corporal presente en los niños con ambos tipos de diabetes, el diagnóstico temprano sin cetosis y con función de célula beta preservada en adolescentes con tipo 1 y sobrepeso, la posibilidad de debut en cetosis o cetoacidosis de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 y la frecuencia aumentada de antecedentes familiares de diabetes 2 en ambos casos.

A lo anteriormente descripto, debemos agregar que un porcentaje variable de estos pacientes, en los que la clínica suele ser atípica, presenta en realidad diabetes MODY.

La diabetes MODY es una de las formas más conocidas de diabetes monogénicas y en la actualidad existen 14 variantes genéticas descriptas. Cerca del 80% de todos los casos de MODY conocidos se atribuye a mutaciones heterocigotas de alta penetrancia en uno de tres genes: los correspondientes a factores de transcripción del factor nuclear del hepatocito (HNF1A y HNF4A) y a la enzima que cataliza la fosforilación de la glucosa, la glucoquinasa (GCK)¹. Menos frecuentemente, las mutaciones en otros genes como el de otro factor de transcripción, el HNF1B se asocia con casos en los que además de diabetes los pacien-

tes presentan enfermedad renal que puede progresar a insuficiencia del órgano.

Clásicamente se sospecha diabetes MODY ante un paciente con hiperglucemia, menor de 25 años de edad, con evidencia de herencia autosómica dominante. En algunas descripciones, además, se agregan como datos importantes que no requiera insulina, ausencia de autoanticuerpos u obesidad que descartarían los diagnósticos de diabetes 1 y 2. Sin embargo, estos factores por sí solos no permiten hacer diagnóstico por lo cual se precisan estudios genéticos.

En este número de la Revista de la Sociedad de Diabetes, los Dres. Alejandro de Dios, Sofía Irene Trobo, María Silvia Pérez, Ignacio Chiesa, Gustavo Frechtel y Ariel Pablo López presentan la tipificación genética de siete pacientes, con características clínicas de MODY2 (GCK) y MODY5 (HNF1B), seis de los cuales no presentaban antecedentes familiares de diabetes. El principal aporte del trabajo es la confirmación diagnóstica en cinco de ellos, resaltando la importancia de la genotipificación en búsqueda de mutaciones *de novo* cuando la clínica del paciente es compatible con diabetes MODY aún en ausencia de la típica herencia autosómica dominante descripta clásicamente.

Diferentes estudios epidemiológicos demostraron la dificultad de conocer la prevalencia real de este tipo de diabetes. Las variaciones geográficas en este sentido pueden deberse en gran medida a los diferentes métodos utilizados, tanto de sospecha clínica como de reclutamiento de pacientes. Por ejemplo, en países como España, Italia o Francia, donde la medición de una glucemia de ayuno es una práctica de rutina en los niños, la hiperglucemia moderada por MODY2 es más frecuentemente detectada y resulta en reportes de

alta prevalencia de este tipo^{2,3,4}. En contraste, en países como Reino Unido, donde las glucemias no suelen medirse en pacientes asintomáticos sino en el contexto de un diagnóstico de diabetes, el más frecuente resulta ser el MODY3 (HNF1A)⁵. Según algunos autores, los estudios que utilizan los clásicos criterios de edad temprana de comienzo, historia familiar positiva, secreción endógena de insulina, ausencia de obesidad y de autoanticuerpos no resultan suficientemente sensibles y específicos porque sólo un 50% de los casos con diagnóstico de MODY satisface dichos criterios⁶, lo que significa que una gran proporción de casos permanece sin diagnóstico.

Por este motivo, en los últimos años se crearon diferentes guías, algoritmos y recomendaciones para el diagnóstico de este tipo de diabetes. Mientras la Asociación Americana de Diabetes sugiere la sospecha en niños con todas las características descritas⁷, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica sugiere la sospecha de MODY3 en niños con hiperglucemia sin cetoacidosis, con buen control metabólico y bajos requerimientos de insulina más allá del tiempo de duración de remisión y con historia familiar de diabetes, y la sospecha de MODY2 en niños con hiperglucemia moderada en ayunas, con HbA1c entre 5,5 y 5,7%, con incrementos glucémicos pequeños durante una prueba de tolerancia a la glucosa con o sin antecedentes familiares de diabetes⁸. Se proponen además algunos marcadores en sangre para definir mejor qué pacientes obtendrán un mayor beneficio de las pruebas de diagnóstico genético. Probablemente se requieran estudios epidemiológicos de mayor escala que aporten los datos necesarios para la construcción de algoritmos de estudio más sensibles y precisos.

Independientemente de las dificultades en el diagnóstico de diabetes MODY, y aún teniendo en cuenta que constituye una pequeña proporción de casos dentro de la población total de pacientes con diabetes, su tipificación genética resulta de vital importancia terapéutica y pronóstica. Los pacientes con diabetes MODY sin diagnóstico frecuentemente siguen tratamientos para diabetes tipo 1 ó tipo 2 que incluyen insulina exógena o metformina, muchas veces inapropiados o innecesarios.

Los pacientes con diagnóstico de MODY2 (GCK) frecuentemente presentan hiperglucemias moderadas asintomáticas desde el nacimiento y respuesta insulínica adecuada con mayores niveles glucémicos. Las complicaciones micro y macrovasculares son raras y en general no requieren tratamiento farmacológico. Estos niños pueden presentar alto peso de nacimiento por hiperinsulinismo materno o bajo peso de nacimiento si heredan el alelo paterno o manifiestan mutaciones *de novo*, con disminuciones medias de 500 g del peso al nacer⁹. En el otro extremo, los individuos con diagnóstico de MODY3 (HNF1A) y MODY1 (HNF4A) responden adecuadamente a dosis bajas de sulfonilureas pudiendo suspender totalmente el tratamiento con insulina. Estos pacientes presentan complicaciones micro y macrovasculares similares a las que desarrollan aquellos con diabetes tipo 1 y tipo 2. Al nacimiento suelen ser macrosómicos, con aproximadamente 800 g de incremento del peso al nacer. Los últimos pueden presentar, además, síndrome de Fanconi atípico¹⁰.

A pesar de su importancia, existen importantes barreras para la implementación de estudios genéticos que permitan el diagnóstico de diabetes MODY. La primera es la falta de sospecha del equipo médico dada la heterogeneidad clínica y la superposición de características presentadas por estos pacientes. La conformación de equipos de trabajo interdisciplinarios que incluyan a médicos clínicos y genetistas seguramente resulte en enormes beneficios en cuanto a resultados terapéuticos. En segundo lugar, y no menos importante como factor limitante, resulta ser el costo de estos estudios y la falta de cobertura de los mismos tanto pública como privada. En este sentido, somos los médicos quienes debemos hacer visible el valor que el diagnóstico genético puede tener para nuestros pacientes en términos de calidad de vida.

Dra. Gabriela Krochik

Médica Pediatra

*Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición
del Hospital de Pediatría*

"Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan"

REFERENCIAS

1. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, Greenbaum CJ, Imperatore G, Lawrence JM, Marcovina SM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in *HF1A*, *HNF4A* and *glucokinase*: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 4055-4062.
2. Costa A, Bescos M, Velho G, Chvre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(4): 380-386.
3. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1864-1866.
4. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellané-Chantelot C. Clinical utility gene card for maturity diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(9): E1-E6.
5. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044.
6. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53(12): 2504-2508.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl): S8-S16.
8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 33-42
9. Spegel P, Ekholm E, Tuomi T, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2). *Diabetes* 2013; 62(2): 653-61
10. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the *HNF4A* gene. *PLoS Med* 2007; 4(4): e118