

SIMPOSIO: El caleidoscopio del diagnóstico en la diabetes gestacional

Coordinadora: Dra. Celina Bertona

¿Qué sabemos de MODY en el embarazo?

Dra. Cristina Faingold

Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La prevalencia de MODY se estima en al menos del 1,1% al 6,5% de la población diabética pediátrica. Los tipos GCK-MODY, HNF1A-MODY y HNF4A-MODY representan >90% de los casos MODY. Si bien algunas formas de MODY no requieren tratamiento (GCK-MODY), otros responden muy bien a los agentes orales (HNF1A-MODY).

El riesgo de complicaciones micro y macrovasculares también difiere significativamente entre las formas MODY. Se estima que entre el 50-90% de los casos se diagnostican erróneamente como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 (DM1 o DM2). Muchas pacientes con DM MODY, especialmente aquellas con alteración del gen de la glucoquinasa (GCK-MODY), pueden ser diagnosticadas por primera vez durante el embarazo. Se estima que las pacientes MODY representan hasta el 5% de los casos de diabetes mellitus gestacional (DMG) encontrados en la detección sistemática de la misma.

La sospecha de MODY debe considerarse en mujeres delgadas de aproximadamente 25 años de edad, con antecedentes familiares positivos de DM en uno de los padres. La diferenciación de MODY de DMG es de particular importancia no solo por el diferente manejo y los objetivos de la terapia antidiabética, la planificación de controles ecográficos del crecimiento fetal durante el embarazo, sino también por el riesgo de hipoglucemia hiperinsulinémica en los recién nacidos.

La situación es peculiar en mujeres GCK-MODY durante el embarazo por tres motivos: a) el grado de hiperglucemia materna es suficiente para inducir resultados adversos en el embarazo, como en los casos pregestacionales o de DMG; b) la probabilidad de que un feto herede la mutación materna es del 50%; c) la secreción de insulina fetal es un estímulo importante del crecimiento fetal. En consecuencia, cuando el feto no ha heredado la mutación, la hiperglucemia materna desencadenará aumento de la secreción de insulina fetal que impactará en el crecimiento, con alto riesgo de macrosomía. Por el contrario, cuando el feto ha heredado la mutación materna, su secreción de insulina se establece en el mismo umbral que el de la madre, y no se producirá ningún exceso de crecimiento fetal. Por lo tanto, el tratamiento de la hiperglucemia materna es necesario solo en la primera situación y conducirá a un riesgo de restricción del crecimiento fetal en la segunda.

Como conclusión, podemos decir que el diagnóstico de MODY en el embarazo es importante para definir conductas terapéuticas. La presencia de características clínicas, con 3 (o más) anticuerpos para DM1 negativos, seguida de pruebas genéticas, puede ser indicativa de la presencia de DM monogénica tipo MODY. Una herramienta adicional, útil para determinar el riesgo de este tipo de DM, es la calculadora de riesgo clínico de MODY, accesible a través de Exeter Diabetes App.

Palabras clave: embarazo; diabetes MODY.

Bibliografía

- Timsit J, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C. Pregnancy in women with monogenic diabetes due to pathogenic variants of the glucokinase gene: lessons and challenges. *Frontiers in Endocrinology* 2022;12.
- Kirzhner A, Barak O, Vaisbuch E, Zornitzki T, Schiller T. The challenges of treating glucokinase MODY during pregnancy: a review of maternal and fetal outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:5980. doi: 10.3390/ijerph19105980.

- Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Investig* 2022;13(9).
- Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 Jan;106(1):237-250.

SYMPOSIUM: The kaleidoscope of diagnosis in gestational diabetes

Coordinator: Dr. Celina Bertona

What do we know about MODY in pregnancy?

Dr. Cristina Faingold

Dr. César Milstein Healthcare Unit, Cardiovascular Institute of Buenos Aires, Faculty of Medicine of the University of Buenos Aires (UBA), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The prevalence of MODY is estimated to be at least 1.1 to 6.5% of the pediatric diabetic population. The GCK-MODY, HNF1A-MODY and HNF4A-MODY types represent >90% of MODY cases. While some forms of MODY do not require treatment (GCK-MODY), some others respond very well to oral agents (HNF1A-MODY).

The risk of micro- and macrovascular complications also differs significantly between MODY forms. It is estimated that between 50-90% of cases are misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes. Many patients with MODY, especially those with an alteration of the glucokinase gene (GCK-MODY), may be diagnosed for the first time during pregnancy. It is estimated that MODY patients represent up to 5% of the cases of gestational diabetes (GDM) found in its systematic screening.

Suspected MODY should be considered in thin women around 25 years of age, with a positive family history of diabetes in one parent. The differentiation of MODY from GDM is of particular importance not only because of the different management and objectives of antidiabetic therapy, the planning of ultrasound monitoring of fetal growth during pregnancy, but also because of the risk of hyperinsulinemic hypoglycemia in newborns.

The situation is peculiar in GCK-MODY women during pregnancy for three reasons: 1.- The degree of maternal hyperglycemia is sufficient to induce adverse outcomes in pregnancy, as in pregestational cases or gestational diabetes. 2.- The probability that a fetus will inherit the maternal mutation is 50%. 3.- Fetal insulin secretion is an important stimulus for fetal growth. Consequently, when the fetus has not inherited the mutation, maternal hyperglycemia will trigger increased fetal insulin secretion that will impact growth, with a high risk of macrosomia. In contrast, when the fetus has inherited the maternal mutation, its insulin secretion is set up at the same threshold as that of the mother, and no excess fetal growth will occur. Therefore treatment of maternal hyperglycemia is necessary only in the first situation and will lead to a risk of fetal growth restriction in the second. In conclusion, we can say that the diagnosis of MODY in pregnancy is important to define therapeutic behaviors. The presence of clinical features, with 3 (or more) negative type 1 diabetes antibodies, followed by genetic testing may be indicative of the presence of monogenic diabetes (MODY). An additional tool useful for determining the risk of this type of diabetes is the MODY clinical risk calculator, accessible through the Exeter Diabetes App.

Key words: pregnancy; diabetes MODY.