

SIMPOSIO: Diabetes atípicas. Claves para un diagnóstico certero.

Coordinadora: Liliana Trifone

MODY

Alejandro de Dios

Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La diabetes monogénica tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) constituye la forma más frecuente de DM monogénica y representa entre el 1% y el 5% de todos los casos de DM. A pesar de los importantes avances en genética molecular, continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada; se estima que más de la mitad de los pacientes permanecen sin diagnóstico o reciben una clasificación errónea como DM1 o DM2. En los últimos años, la incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS), el reconocimiento de nuevos genes asociados y una mejor comprensión de la heterogeneidad fenotípica han modificado sustancialmente el paradigma diagnóstico.

Actualmente, la sospecha clínica continúa siendo el principal punto de partida, aunque los criterios tradicionales han evolucionado. Si bien la edad de inicio, la historia familiar con patrón autosómico dominante, la ausencia de autoinmunidad y la preservación de la secreción endógena de insulina siguen siendo pilares fundamentales, hoy se reconoce que la penetrancia incompleta, la expresividad variable y la coexistencia con obesidad o insulinoresistencia pueden enmascarar el diagnóstico. En este contexto, la integración de datos clínicos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos resulta esencial para optimizar la indicación de estudios moleculares y mejorar el rendimiento diagnóstico.

El diagnóstico genético ha dejado de ser exclusivamente confirmatorio para transformarse en una herramienta con impacto directo sobre la conducta clínica. La identificación del gen responsable permite seleccionar el tratamiento más apropiado, evitar terapias innecesarias, estimar el pronóstico, detectar manifestaciones extrapancreáticas y realizar asesoramiento genético familiar. Mientras que los pacientes con variantes en GCK generalmente no requieren tratamiento farmacológico, aquellos con variantes en HNF1A o HNF4A presentan una elevada sensibilidad a sulfonilureas, y los portadores de HNF1B requieren una evaluación integral debido a su compromiso renal y extrapancreático. Paralelamente, el descubrimiento de nuevos genes asociados con diabetes monogénica y la reinterpretación continua de variantes genéticas plantean nuevos desafíos para la práctica clínica.

Esta disertación revisará la evidencia más reciente sobre cuándo sospechar MODY, qué pacientes deben acceder a estudios genéticos, cómo interpretar los resultados moleculares y de qué manera la medicina de precisión está modificando el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de estas personas. Asimismo, se analizarán las barreras actuales para el acceso al diagnóstico genético en Latinoamérica y las oportunidades para implementar estrategias de detección más eficientes en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

- . de Dios A, Lopez A, Frechtel GD, et al. Clínica y tratamiento de la diabetes tipo MODY. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2014;48(3):130-138.
- . Hattersley AT, Ellard S, Colclough K, et al. Monogenic diabetes: advances in diagnosis and precision management. *Diabetologia*. 2025;68(11):2362-2373.
- . Cobry EC, Steck AK. Review of monogenic diabetes: clinical features and precision medicine in genetic forms of diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2025;27(2):83-94.
- . American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1).

Palabras clave: diabetes MODY.

SYMPOSIUM: Atypical diabetes. Keys to an accurate diagnosis

Coordinator: Liliana Trifone

MODY

Alejandro de Dios

General José de San Martín Clinical Hospital, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is the most common form of monogenic diabetes, accounting for approximately 1–5% of all diabetes cases. Despite remarkable advances in molecular genetics, MODY remains substantially underdiagnosed, with more than half of affected individuals estimated to be either undiagnosed or misclassified as having type 1 or type 2 diabetes. In recent years, the implementation of next-generation sequencing (NGS), the identification of novel diabetes-associated genes, and a deeper understanding of phenotypic heterogeneity have profoundly changed the diagnostic paradigm.

Clinical suspicion remains the cornerstone of MODY diagnosis, although traditional diagnostic criteria have evolved considerably. While early-onset diabetes, an autosomal dominant family history, absence of pancreatic autoimmunity, and preserved endogenous insulin secretion continue to be key diagnostic features, it is now recognized that incomplete penetrance, variable expressivity, obesity, and insulin resistance may obscure the diagnosis. Consequently, integrating clinical, biochemical, immunological, and genetic data has become essential to optimize patient selection for molecular testing and improve diagnostic accuracy.

Genetic testing has evolved from a confirmatory tool into a key component of clinical decision-making. Identifying the underlying genetic defect enables gene-specific treatment selection, prevents unnecessary therapies, improves prognostic assessment, identifies extrapancreatic manifestations, and facilitates genetic counseling and cascade screening of family members. Individuals with GCK variants generally do not require pharmacological treatment, whereas patients with HNF1A or HNF4A variants typically exhibit marked sensitivity to sulfonylureas. In contrast, HNF1B-related diabetes frequently requires comprehensive evaluation because of its associated renal and multisystem involvement. Furthermore, the continuous discovery of novel monogenic diabetes genes and the ongoing reinterpretation of genetic variants present new challenges for clinical practice.

This lecture will review current evidence regarding when to suspect MODY, which patients should undergo genetic testing, how molecular findings should be interpreted, and how precision medicine is transforming the diagnosis, treatment, and long-term management of individuals with monogenic diabetes. Finally, current barriers to genetic testing in Latin America and future opportunities to implement more effective screening and diagnostic strategies in routine clinical practice will be discussed.

Key words: MODY diabetes.