

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO MODY

CLINICAL TREATMENT FOR MODY DIABETES

Alejandro de Dios¹, Ariel López¹, Gustavo Frechtel¹

RESUMEN

El término MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) proviene de la antigua clasificación de la DM que la subdividía en aquellas que comenzaban en la juventud de las que lo hacían en la edad adulta. En la actualidad, se las encuadra dentro de aquellos cuadros caracterizados por "defectos genéticos en la función de la célula beta." Es una forma monogénica de la enfermedad cuyo denominador común es la hiposecreción de insulina como factor desencadenante primario. Actualmente se han identificado 13 subtipos de MODY. Si bien MODY representa aproximadamente el 1-2% de los pacientes con DM, se estima que un gran porcentaje de los casos se encuentra sin diagnosticar. En cuanto a la frecuencia relativa, MODY 2 y MODY 3 representan alrededor del 60-80% de los casos, y MODY 1 el 10% de los mismos. En general, los pacientes con MODY se caracterizan por tener: 1) DM de comienzo en la edad joven, en general menores de 25 años; 2) fuerte influencia familiar; 3) sin estigmas de insulinoresistencia; 4) insulino independencia; 5) ausencia de autoanticuerpos relacionados con DM autoinmune. El diagnóstico de MODY trae aparejada implicancias pronósticas, terapéuticas y sobre consejo genético. Aquellos pacientes con mutación en glucoquinasa (MODY 2) habitualmente no desarrollan complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares y en general no requieren tratamiento farmacológico, mientras que aquellos con mutaciones en HNF-1 α (MODY 3) tienen tendencia a complicaciones microvasculares y poseen la característica de presentar hiperrespuesta a dosis bajas de sulfonilureas, incluso en algunas ocasiones presentan hipoglucemias severas.

Palabras clave: monogénica, MODY, glucoquinasa, HNF-1 α .

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2014; Vol. 48 (130-138)

ABSTRACT

The term MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) comes from the old classification of DM subdivided into those that began in the youth and those who did so in adulthood. Currently, they are framed within those characterized by "genetic defects in beta cell function." It is a monogenic form of the disease whose common denominator is hyposecretion of insulin as a primary trigger. At present, we have identified 13 subtypes of MODY. Although MODY represents approximately 1-2% of patients with DM, it is estimated that a large percentage of cases are undiagnosed. Regarding the relative frequency, MODY 2 and 3 represent about 60-80% of cases and MODY 1 accounts for 10%. In general, patients with MODY are characterized by: 1) DM onset in young age, usually under 25 years old; 2) strong family influence; 3) no stigmata of insulin resistance; 4) insulin Independence; 5) absence of autoantibodies associated with autoimmune DM. The diagnosis of MODY brings with prognostic and therapeutical implications for genetic counseling. Patients with mutations in glucokinase (MODY 2) usually do not develop chronic complications either micro or macrovascular and they generally do not require drug treatment, while those with mutations in HNF-1 (MODY 3) tend to develop microvascular complications and have the feature of having hyper responsiveness to even low doses of sulfonylureas and sometimes severe hypoglycemia.

Key words: monogenic, MODY, glucokinase, HNF-1 α .

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2014; Vol. 48 (130-138)

INTRODUCCIÓN

El término MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) proviene de la antigua clasificación de la diabetes mellitus (DM) que la subdividía en aquellas que comenzaban en la juventud de las que lo hacían en la edad adulta. En la actualidad, la nueva clasificación de la ADA y la OMS las encuadra dentro de aquellos cuadros caracterizados por "defectos genéticos en la función de la célula beta." Es un síndrome heterogéneo, desde un punto de vista genético, metabólico y clínico, que constituye una forma monogénica de la enfermedad (a diferencia de la DM1 y la DM2 que tienen una base poligénica). El denominador común es que los pacientes

¹ División Genética, Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín
Contacto del autor: Alejandro de Dios
E-mail: alejandrodios@hotmail.com
Correspondencia: Av. Córdoba 2351 (C1120AAR), CABA, Argentina. Tel.: (5411) 5950-8570
Fecha de trabajo recibido: 22/10/2014
Fecha de trabajo aceptado: 11/11/14

con MODY tienen hiposecreción de insulina como factor desencadenante primario¹.

Si bien los reportes de casos clínicos comenzaron a realizarse en la década de 1960², la base genética molecular de MODY fue reconocida en la década de 1990, a partir de lo cual rápidamente se desarrollaron pruebas de diagnóstico genético. Actualmente se han identificado 13 subtipos de MODY. En la Tabla 1 se resume la clasificación genética de los mismos.

Gen	Prevalencia	Otras manifestaciones clínicas
HNF4A (MODY 1)	5-10%	Umbral renal de reabsorción de glucosa normal, marcada sensibilidad a las sulfonilureas. Hipoglucemia neonatal e hiperinsulinemia asociada con macrosomía
GCK (MODY 2)	Común (30-70)	Hiperglucemia leve en ayunas toda la vida, a menudo detectada durante el cribado; pequeño aumento de la glucemia después de la carga de hidratos de carbono
HNF1A (MODY 3)	Común (30-70)	Bajo umbral renal para glucosuria, marcada sensibilidad a las sulfonilureas
IPF1 (MODY 4)	Muy raro	Agenesia de páncreas
HNF1B (MODY 5)	5-10%	Malformaciones genitourinarias (quistes renales y otras anomalías, especialmente en el desarrollo), atrofia pancreática, insuficiencia exocrina
NEUROD1 (MODY 6)	Muy raro	Alteraciones en la morfogénesis del páncreas y sistema nervioso central
KLF11 (MODY 7)	Muy raro	
CEL (MODY 8)	Muy raro	Disfunción pancreática exocrina. Páncreas pequeño
PAX4 (MODY 9)	Muy raro	
INS (MODY 10)	<1% de MODY	Más usualmente asociado a la diabetes MODY neonatal
BLK (MODY 11)	Muy raro	
ABCC8 (MODY 12)	<1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas
KCNJ11 (MODY 13)	<1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas

Tabla 1: Características clínicas asociadas a mutaciones en los genes que generan MODY. Adaptado de^{3,4,5,6}.

Si bien MODY representa aproximadamente el 1-2% de los pacientes con DM⁷, se estima que un gran porcentaje de los casos se encuentra sin

diagnosticar. En el estudio SEARCH publicado en 2013 (enroló 586 pacientes con DM diagnosticada antes de los 20 años de edad, autoanticuerpos asociados a DM negativos y péptico C en ayunas $\geq 0,8$ ng/mL) se identificó MODY en el 8% de los pacientes. Este estudio evidenció que el 94% de los niños y adolescentes con las formas más frecuentes de MODY había sido erróneamente diagnosticado como DM1 o DM2, y el 76% estaba recibiendo un tratamiento erróneo⁸.

En cuanto a la frecuencia relativa, MODY 2 (la forma más frecuente en Francia, España e Italia) y MODY 3 (la más común en Reino Unido) representan alrededor del 60-80% de los casos (dependiendo de la serie entre 20 a 60% de los casos de MODY estudiados) y MODY 1 el 10% de los mismos, quedando un porcentaje menor para el resto de los subtipos⁹. En nuestro centro (División Genética, Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín) al igual que lo que se describe a nivel mundial, se llega al diagnóstico genético de MODY en la mitad de las personas en las que se lo sospecha clínicamente. De los casos positivos, el 83,33% presentaba mutaciones en el gen de glucoquinasa (MODY 2) y sólo el 16,67% en el HNF-1 α (MODY 3), frecuencia que difiere de algunas series de casos de otros lugares del mundo¹⁰.

Características clínicas de los pacientes con MODY

Si bien existen algunas excepciones, los pacientes con MODY se caracterizan por presentar:

- DM de comienzo en edad joven, en general menores de 25 años (sin embargo se han detectado casos en individuos mayores de esa edad).
- Fuerte influencia familiar: patrón de herencia autosómico dominante que afecta a más de dos generaciones uniparentales y que se manifiesta como DM, estadios glucémicos intermedios o diabetes mellitus gestacional. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que puede haber "mutaciones de novo".
- Sin estigmas de insulinoresistencia: obesidad central, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, etc.
- Insulinoindpendencia (si está tratado con insulina por sospecha previa de DM1, deberá tener péptico C detectable más allá del período de "luna de miel" de la enfermedad).
- Ausencia de autoanticuerpos relacionados con DM autoinmune: antes de comenzar con el estudio genético, se deberá dosar anticuerpo an-

tiglutamatodecarboxilasa (aGAD65), anti-tirosina fosfatasa (IA-2A), antiinsulina IAA (si no estaba tratado previamente con insulina) y anti ZincT8 (en aquellos lugares en los que esté disponible)³.

Estas características permitirán diferenciar MODY de:

- DM2 de comienzo en la adolescencia: estos pacientes tienen sobrepeso u obesidad, sus niveles de péptido C (expresión de reserva pancreática) son elevados (en MODY son normales o bajos) y presentan signos de resistencia a la insulina.

- DM1: en este caso, los pacientes con DM1 tienen niveles de péptido C muy disminuidos o nulos, los marcadores de autoinmunidad contra las células beta son positivos, requieren insulino-terapia desde el diagnóstico y tienen tendencia a la cetoacidosis¹¹. Clásicamente se considera que la presencia de cetoacidosis, expresión de importante insulino-penia, es una característica de exclusión para el estudio genético de MODY. Sin embargo, se han reportado casos de pacientes con MODY 3 que desarrollaron cetoacidosis, pero no como evolución natural de la enfermedad (sino en contexto de intercurrentia)¹².

MODY 2

MODY 2 se produce por mutaciones heterocigotas en el gen de la glucoquinasa (GCK). Se conocen más de 200 mutaciones en este gen; el 80% de las mismas se encuentra en 6 exones (el gen de glucoquinasa tiene 10 exones) y corresponde a mutaciones puntuales; las restantes se encuentran en las regiones de *splicing*.

Esta enzima se expresa mayoritariamente en el hígado y en la célula β del páncreas, y es clave en el metabolismo de la glucosa, denominada sensor de la glucosa para la secreción de insulina. Normalmente permite la entrada de glucosa en los estados postprandiales, catalizando su fosforilación y de esta manera su ingreso a la glucólisis. De esta forma se activará la secreción de insulina por parte de la célula β del páncreas y se producirá un freno a la gluconeogénesis hepática¹³. Estudios sobre la cinética de la GCK demostraron que cuando se producen mutaciones en su gen, hay una reducción en su actividad enzimática que produce un descenso en el flujo glucolítico. In vivo, esto se traduce en una falla en el glucosensado por parte de la célula β y un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis respuesta de glucosa-secreción de insulina (o sea, que la insulina se va a secretar

con glucemias más elevadas que las normales). En el hígado hay una disminución de la síntesis de glucógeno y aumento de la gluconeogénesis luego de una sobrecarga oral que se expresarán como hiperglucemia postprandial y en ayunas¹⁴.

Los pacientes con MODY 2 en general presentan las siguientes características:

- Glucemias en ayunas de 99 a 144 mg /dL (puede estar en rango no DM), persistente (al menos en tres ocasiones separadas) y estable por un período de meses o años. Habitualmente está presente desde el nacimiento. La mayoría de los pacientes tiene glucemia alterada en ayunas o tolerancia alterada a la glucosa y menos del 50% tiene DM manifiesta.

- HbA1c justo por encima del límite superior normal y rara vez excede el 7,5%.

- El incremento de la glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es bajo (habitualmente < 80 mg%).

- Los padres pueden tener "DM2" sin complicaciones o pueden ser no DM. En las pruebas, uno de los padres por lo general tiene un nivel de glucosa en sangre en ayunas ligeramente elevado (rango entre 99-144 mg%) a menos que la mutación haya surgido de novo. El testeo de los padres "aparentemente" no afectados es importante cuando se considera el diagnóstico de mutaciones en la GCK. Si ambos padres no tienen hiperglucemia por encima del valor normal, se debe solicitar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) a cada uno de ellos¹⁵.

La tolerancia a la glucosa se mantiene relativamente estable en el curso de varios años en sujetos con esta forma de DM. Estos datos se desprenden de un estudio realizado por Martin et al.¹⁶ que siguieron 33 pacientes con MODY 2 durante 11 años evaluando la tolerancia a la glucosa e índices de insulinosensibilidad e insulino-secreción derivados de la POTG. Esta estabilidad en la tolerancia a la glucosa podría relacionarse con la relativa estabilidad de los defectos de la célula beta relacionados con la GCK, por lo cual la secreción de insulina no pareciera agravarse sustancialmente con el paso del tiempo. Los pacientes con MODY 2, a pesar de tener una glucemia levemente elevada, no presentan las complicaciones relacionadas con DM¹⁷. Sin embargo, si se desarrolla insulino-resistencia, la célula beta no es capaz de aumentar de forma compensatoria la secreción de insulina, resultando en un deterioro de

la tolerancia a la glucosa. Los resultados de este estudio sugieren que la insulinoresistencia tiene un rol importante en el deterioro de la tolerancia a la glucosa y en la evolución de este desorden. La insulinosensibilidad está determinada por la interacción de factores poligénicos con múltiples factores ambientales. Estos alelos desfavorables podrían afectar el fenotipo clínico de los sujetos con MODY 2. Su identificación podría proveer un mejor entendimiento de los genes que modifican la progresión clínica de este tipo de pacientes.

Un campo interesante de estudio es lo que ocurre con las mujeres embarazadas que tienen MODY 2 y el crecimiento fetal de acuerdo al genotipo del feto. Se desconoce la prevalencia exacta de mutaciones en GCK en mujeres con diabetes gestacional, pero se estima que sería del 5%¹⁸. En el campo de DM y embarazo, la hipótesis de Pedersen ha sido crucial para entender el crecimiento fetal: los fetos de madres con DM pobremente controlada durante el embarazo, se exponen a cantidades de glucosa mayores a las normales y responden con un incremento en la secreción de insulina que conlleva en un crecimiento fetal excesivo. Luego de la contribución de Hattersley en 1998¹⁹, actualmente se sabe que para que esta respuesta tenga lugar, se requiere de la presencia de un genotipo normal de GCK. Como se mencionó anteriormente, la GCK actúa como el sensor de glucosa de la célula beta; aquellos fetos portadores de mutaciones en GCK no son capaces de montar una respuesta insulínica apropiada en relación a la glucemia y no desarrollan un crecimiento fetal que sería esperable en relación con la glucemia materna. Aquellos fetos no afectados de una madre deficiente en GCK se presentan con un mayor peso, aquellos fetos deficientes en GCK de una madre no afectada se presentan con menor peso, mientras que fetos deficientes en GCK de madres también deficientes se presentan con peso normal. En resumen, portar una mutación en GCK implica una reducción en el peso al nacer de más de 500 g²⁰. Por este motivo, el peso al nacimiento es clave para sospechar MODY 2. Dado que identificar una mutación en el feto requeriría un test invasivo como una amniocentesis, se sugiere realizar ecografías fetales seriadas para monitorear el crecimiento abdominal en estas mujeres con diabetes gestacional y mutaciones en GCK²¹.

¿Pero qué es lo que ocurre con estos niños a largo plazo? Existen múltiples estudios que aso-

cian a la exposición fetal a hiperglucemia con tasas más altas y más tempranas de tolerancia alterada a la glucosa, DM2 y DMG²². Sin embargo, en sujetos con deficiencia de GCK no se han detectado diferencias en peso, talla, secreción o sensibilidad a la insulina en la adultez²³.

En relación al tratamiento, la mayoría de los casos de MODY 2 mantiene un control de glucemia satisfactorio con tratamiento alimentario sin requerir medicación. Sin embargo, todos los pacientes con DM deben ser instruidos de no ganar excesivo peso y realizar actividad física regular para evitar el desarrollo o el agravamiento de la insulinoresistencia¹⁴. Ante interurrencias o durante el embarazo, pueden requerir tratamiento farmacológico; generalmente en esas situaciones clínicas se utiliza insulino terapia.

MODY 3

MODY 3 se produce por mutaciones en el factor nuclear hepático 1 α (HNF-1 α) localizado en el cromosoma 12q. Se han descrito más de 150 mutaciones en este gen.

Los factores de transcripción hepático nuclear (HNF) fueron descubiertos en estudios diseñados para identificar proteínas responsables en la regulación de la expresión de genes en el hígado²⁴. Pero éstos además se encuentran en otros órganos y tejidos incluyendo el islote pancreático, los riñones y genitales. HNF-1 α junto con HNF-1 β (MODY 4) y HNF-4 α (MODY 1) constituyen una cadena de factores de transcripción que funcionan conjuntamente para controlar la expresión de genes durante el desarrollo embrionario y la edad adulta en aquellos tejidos en los cuales se co-expresan. En la célula beta pancreática, estos factores de transcripción regulan la expresión del gen de la insulina así como también genes que codifican proteínas involucradas en el transporte y metabolismo de la glucosa²⁵ y en el metabolismo mitocondrial, todos éstos relacionados con la secreción de insulina. En el hígado, estas proteínas regulan la biosíntesis de lipoproteínas. La expresión del HNF-1 α es regulada al menos parcialmente por el HNF-4 α ²⁶.

Las características clínicas de los pacientes con MODY 3 son diferentes a los MODY 2:

- DM de comienzo en la juventud (a diferencia de MODY 2, que en general la hiperglucemia está presente desde el nacimiento).
- Presentan hiperglucemias progresivas (a dife-

rencia de MODY 2, que en general son estables).

- Historia familiar de DM (al menos dos generaciones). Pueden ser insulino-tratados y considerados como "DM1" o "DM2". Al menos dos individuos dentro de la familia son diagnosticados típicamente en la segunda o tercera década de vida.

- En la PTOG en sus primeros estadios muestran un gran incremento de la glucemia, usualmente >90 mg%. Algunos individuos pueden tener glucemias en ayunas normales pero a las 2 horas en rango diabético.

- A menudo se observa glucosuria con glucemias <180 mg%, ya que los pacientes tienen una disminución en el umbral renal para la reabsorción de glucosa²⁷.

Dadas las dificultades en el diagnóstico de MODY y el costo de los estudios genéticos, el desarrollo de biomarcadores no genéticos específicos de algunos subtipos de MODY ha sido un área de gran interés en las últimas décadas. Entre los años 2008 y 2009 tres estudios independientes de GWAS (Genome Wide Association Studies) mostraron que variantes comunes cercanas al HNF-1 α se asociaban con modestas diferencias en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en adultos sanos. Hay un soporte biológico a los hallazgos del GWAS, ya que el promotor de la PCR contiene sitios de unión para el HNF-1 α y la expresión de la PCR está disminuida en ratones *knockout* para HNF-1 α . Por este motivo se ha planteado la hipótesis de que mutaciones inactivadoras de HNF-1 α podrían disminuir los niveles de PCRus en los MODY 3²⁸. El conjunto de estudios ha demostrado que la PCRus es significativamente menor en HNF-1 α -MODY que en otros grupos, incluyendo no diabéticos. La mayor diferencia se observa entre HNF-1 α -MODY y la DM2, donde la inflamación crónica de bajo grado observado en la DM2 tiende a producir mayores niveles de PCRus. Dada la buena capacidad discriminativa y el uso común en la práctica clínica como marcador de inflamación crónica, la PCRus tiene un excelente potencial como biomarcador para priorizar pacientes con DM2 de comienzo en la juventud para un estudio genético. Los puntos de corte son variables, pero algunos estudios proponen un punto de corte de 0,75 mg/L para discriminar entre HNF-1 α -MODY y DM2 (sensibilidad 79%, especificidad 70%, ROC: 0,84)²⁹.

Siguiendo otro reciente GWAS, HNF1 α ha mostrado ser un regulador clave en la glicosila-

ción³⁰, en particular la fucosilación, el proceso de adicionar grupos fucosa a restos glicanos. Al igual que con la PCR, se planteó la hipótesis de que aquellos con mutaciones que disminuyen la función del HNF-1 α deberían tener una disminución de los productos glicanos en plasma y debería haber una diferencia sustancial en el perfil de glicanos entre HNF-1 α -MODY, otros MODY, DM1 y DM2³¹. En este caso, los derivados plasmáticos glicanos muestran una excelente discriminación entre HNF-1 α -MODY y ambas formas comunes de DM. Además, el perfil glicano es poco afectado por la inflamación y en teoría sería un biomarcador superior, aunque su principal desventaja en relación a la PCRus es la actual falta de disponibilidad de un ensayo de alto rendimiento que permita una traducción inmediata²². Incluso se ha observado que los pacientes con MODY 3 tienen HDLc elevado (que podría ser útil para diferenciarlo de un paciente con DM2)³².

También se ha estudiado qué ocurre con los fetos portadores de HNF-1 α y el impacto que esto tiene en relación a su crecimiento intrauterino y a largo plazo. Contrariamente con otras formas de DM monogénica, un feto portador de una mutación en el HNF1 α no desarrolla diferencias en el peso al nacer. Pearson et al.³³ estudiaron 134 sujetos de 38 familias afectadas y no encontraron influencia significativa en el peso fetal de nacimiento. En relación al impacto a largo plazo, dos publicaciones del año 2002 establecieron que el origen parental de la mutación influencia la edad de presentación de la DM en los portadores del HNF1 α . Stride et al. reportaron que la edad al diagnóstico era 12 años más temprana cuando la mutación era de origen materno³⁴, mientras que Klupa et al. describieron que en relación con portadores de mutaciones de origen paterno, aquellos que tenían mutaciones de origen materno desarrollaron un cambio hacia la izquierda en la curva acumulativa de riesgo de DM y de requerimiento de insulina³⁵. La exposición a la hiperglucemia intrauterina podría ser el mecanismo determinante.

Dado el deterioro progresivo de la secreción de insulina, aquellas personas con mutaciones en HNF-1 α tienen un riesgo considerable de desarrollar complicaciones microvasculares, de forma similar que aquellos pacientes con DM1 y DM2³⁶.

El mecanismo por el cual las mutaciones en el gen de HNF-1 α causan falta de respuesta al estímulo de la glucosa es desconocido hasta el

momento, pero pareciera involucrar defectos en los primeros pasos del metabolismo de la glucosa en la célula beta pancreática³⁷. El uso de fármacos que saltea este defecto o que directamente cierra el canal de K+ATP dependiente sin el estímulo de la glucosa, corrige el defecto de secreción de insulina. Por ello, la respuesta insulínica a la tolbutamida intravenosa es similar en los pacientes con MODY 3 y los normoglucémicos pero mayor que la respuesta en los pacientes con DM2³⁸.

Los sujetos con mutaciones en HNF-1 α son más sensibles a las sulfonilureas (SU) que aquellos con DM2. Esto se ha visto en familias con diferentes mutaciones y perdura por varios años. Éste es un claro ejemplo de farmacogenética, donde el defecto genético puede alterar la respuesta farmacológica del tratamiento. En los pacientes con MODY 3: 1) las SU pueden mejorar el control glucémico de forma dramática en pacientes con mal control glucémico que están tratados con adecuado plan alimentario; 2) la hipoglucemia puede complicar la introducción de las SU y por ello deben utilizarse dosis muy bajas de SU de acción corta³⁹. En el UKPDS, la HbA1c descendió 1,3% en los pacientes con DM2 randomizados al tratamiento con SU. En un metaanálisis de Johansen de 10 estudios randomizados, controlados que compararon metformina con SU, no se encontraron diferencias significativas en su efectividad para disminuir la HbA1c. En los casos reportados de MODY 3, la metformina no fue efectiva y las SU fueron más eficaces que en los DM2 (descenso de A1c de hasta 4,4%). Existen dos posibles explicaciones de esta hiperrespuesta de los pacientes MODY 3 a las SU. Una de ellas sería una hipersensibilidad de la célula beta a las SU y con ello un aumento de la secreción de insulina⁴⁰. Otra posible explicación a esta hiperrespuesta es que las personas con MODY 3 tienen mayor insulinosensibilidad periférica que las personas con DM2⁴¹.

Para aquellos pacientes con tendencia a la hipoglucemia, teóricamente la droga de elección debería ser un agente insulínico que tenga un comienzo de acción rápida y una corta duración de acción. En este caso, las meglitinidas cumplen con estas características. En un estudio desarrollado por Tuomi et al. se comparó el efecto agudo de la nateglinida (30 mg), la glibenclamida (1,25 mg) y el placebo en la glucemia prandial y la insulinemia de 15 pacientes con MODY 3. Luego de recibir la medicación, realizaron una comida

de 450 calorías y posteriormente un ejercicio de 30 minutos. Como resultado, observaron que la nateglinida fue más efectiva para prevenir la hiperglucemia postprandial, con un menor pico de insulinemia y menos hipoglucemias⁴². Por ello, las meglitinidas pueden ser una opción útil en estos pacientes; con el paso de los años, podrán requerir tratamiento insulínico.

MODY 1

MODY 1 se produce por mutaciones en el factor nuclear hepático 4 α (HNF-4 α) localizado en el cromosoma 20q y representa aproximadamente el 10% de las formas de MODY. Constituye una cadena de factores de transcripción que funcionan conjuntamente, entre otros, con el HNF-1 α y por ello no es de extrañar que comparta muchas características clínicas con este grupo. Por ello, se deberán estudiar mutaciones en HNF-4 α en aquellos pacientes que tengan:

- Similares características clínicas que MODY 3 pero con un comienzo a mayor edad y sin glucosuria.
- Similares características clínicas que MODY 3 y prueba negativa para mutaciones en HNF1 α .
- Macrosomía e hipoglucemia neonatal.

Aquellos portadores de mutaciones en HNF-4 α presentan un HDLc bajo, posiblemente secundario a reducción en la transcripción de la ApoA2⁴³, resultando en un perfil no disímil al del paciente con DM2 (pero como se expresó anteriormente, distinto a MODY 3). El peso al nacer también es una clave diagnóstica. Los portadores de mutaciones en HNF4 α tienen un peso al nacer mayor (media 800 g mayor) y el 56% tiene macrosomía. Además, en el 15% de los pacientes se puede producir hipoglucemia neonatal transitoria. Esto reflejaría que mutaciones en HNF-4 α inducen hiperinsulinismo durante la etapa fetal y la vida neonatal, con un cambio hacia un defecto en la secreción de insulina posteriormente en la vida. El mecanismo de este acontecimiento es desconocido³³.

Usando estos criterios, y excluyendo a aquellos con rasgos sugestivos de MODY 2, las mutaciones en HNF-4 α se han encontrado en el 10-29% de aquellos negativos para HNF-1 α ⁴⁰. Es por ello que en aquellos pacientes con sospecha de MODY 3 y cuyo resultado genético no confirma mutaciones en HNF-1 α se deberá estudiar el HNF-4 α . El comportamiento clínico (posibilidad de desarrollar complicaciones) y la respuesta al tratamiento son similares a MODY 3.

Otras formas de MODY. Afectación extrapancreática

MODY 5 se produce por mutaciones en el factor hepático nuclear 1 β (HNF-1 β) y representa aproximadamente el 5% de las formas de MODY. El HNF-1 β está codificado por el TCF2 y juega un rol importante en la regulación de la expresión de genes en varios órganos como el hígado, riñones, intestinos e islotes pancreáticos, influenciando el desarrollo embrionario. Aquellos pacientes con MODY 5 se caracterizan por presentar distintas formas de enfermedad renal (quistes renales, displasia renal, malformaciones de las vías urinarias) que conducen a un deterioro progresivo de la función renal⁴⁴. Adicionalmente se presentan malformaciones genitales, elevación de enzimas hepáticas y atrofia pancreática. Esto conlleva que aproximadamente la mitad de aquellos portadores de mutaciones en HNF-1 β presente diabetes en la juventud⁴⁵. Si bien poseen un deterioro progresivo del metabolismo glucémico, similar a los pacientes con mutaciones en HNF-1 α , la insulinoterapia es el tratamiento de elección ya que no son sensibles a las SU. Se ha descrito que las mutaciones de novo del HNF-1 β son frecuentes, por ello la inexistencia de una historia familiar de enfermedad renal y diabetes no deben alejar el diagnóstico de MODY 5 si el caso índice es sugestivo. MODY 4 está causado por mutaciones en el gen PDX1 (cromosoma 13q) que codifica para el IPF1 (insulin promoter factor-1). Mutaciones heterocigotas producen MODY (<1% del total de las formas), mientras que aquellos casos con mutaciones homocigotas desarrollan agenesia de páncreas⁴⁶.

El resto de las formas de MODY es infrecuente por lo cual hay datos limitados.

¿Cómo se realiza el estudio de los pacientes con sospecha de MODY?

Como se señaló anteriormente, se han identificado 13 genes causantes de MODY. Es por ello que las características clínicas del caso índice y sus familiares serán de vital importancia para determinar la estrategia del estudio genético. En nuestro servicio, realizamos un detallado análisis clínico/bioquímico del paciente para determinar, en primera instancia, si reúne las características de MODY. Tenemos en cuenta:

1. DM de comienzo en la edad joven, en general menores de 25 años de edad (sin embargo, hemos detectado casos en individuos mayores de esa edad).

2. Fuerte influencia familiar: no obstante, el 16% de los pacientes diagnosticado de MODY en nuestro servicio tenía "mutaciones de novo".

3. Sin estigmas de insulinorresistencia: sin embargo, la epidemia actual de obesidad hace que no podamos descartar completamente para el estudio de MODY a un paciente con obesidad. En este sentido, la determinación de la PCR ultrasensible es de gran utilidad para diferenciar DM2 de MODY 3.

4. Insulinoindpendencia: pacientes que no requieran tratamiento con insulina hasta un año después del debut para evitar progresión a cetoacidosis.

5. Péptido C normal o disminuido: a diferencia de DM2 (que en general está aumentado) y de DM1 (que puede no ser detectable).

6. Ausencia de autoanticuerpos relacionados con DM autoinmune: si alguno de estos anticuerpos resulta positivo, se confirmará diagnóstico de DM autoinmune y si son negativos, se proseguirá el estudio de MODY. Se deberá tener en cuenta la confiabilidad del laboratorio que realiza los mismos. En este sentido, cuando hemos repetido los anticuerpos en la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) encontramos que algunos pacientes que tenían algún anticuerpo positivo, al repetirlo, éste era negativo y posteriormente se diagnosticó MODY, mientras que en otros pacientes que tenían anticuerpos negativos, al repetirlos fueron positivos y se diagnosticó DM1.

Si bien las características enunciadas anteriormente son altamente sugestivas de MODY, en muchas ocasiones podemos pasarlas por alto. En circunstancias no tan claras, se puede utilizar un calculador que se encuentra on line (www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator) que puede orientar el pedido de evaluación genética⁴⁷.

Si las características clínicas sugieren que el paciente puede tener MODY, el siguiente paso es analizar qué gen estudiar en primera instancia. En este sentido, podemos dividir a los pacientes en dos grandes grupos.

Un grupo son aquellos pacientes en los que se sospecha MODY 3:

- DM de comienzo en la juventud.
- Hiperglucemias progresivas.
- Historia familiar de DM diagnosticada a edades jóvenes y habitualmente con complicaciones microvasculares.
- En la PTOG en sus primeros estadios, muestran un gran incremento de la glucemia, usualmente >90 mg%.

- Glucosuria con glucemias <180 mg%.
- PCR ultrasensible baja (<0,75 mg/L).
- Haber presentado hipoglucemias si recibieron bajas dosis de SU en su tratamiento.

En aquellos pacientes en los que se sospecha MODY 3 por características clínicas pero el estudio genético no detecta mutaciones en el gen del HNF-1 α , se deberá sospechar MODY 1 (ya que fenotípicamente es indistinguible de MODY 3). En la actualidad no disponemos de la tecnología para detectar mutaciones en este gen, pero la tendremos a la brevedad.

En el otro grupo encontramos pacientes con posibilidad de MODY 2. En este caso, se sospecha en aquellos con:

- Glucemias en ayunas de 99 a 144 mg/dL y HbA1c <7,5%, fenómeno que es persistente (al menos en tres ocasiones separadas) y estable. Dado que está presente desde el nacimiento, es la forma de MODY más frecuente en los niños.
- El incremento de la glucemia a las 2 horas de la PTOG es bajo (habitualmente <80 mg%).
- Los padres pueden tener DM2 sin complicaciones o pueden ser no DM (recordar solicitar una PTOG a cada uno de ellos).
- Los pacientes en general no presentan complicaciones microvasculares.
- Damos gran importancia al peso al nacer (ver antes GCK y peso al nacer).

En aquellos pacientes en los que se sospecha MODY 2 y el resultado genético es negativo, la profundización de la estrategia diagnóstica no está clara. En algunas circunstancias en las que la diferenciación clínica con MODY 3 no sea muy evidente, se podrá estudiar este gen, pero en otras ocasiones se debería estudiar otro gen. Se deberán elaborar algoritmos de estudio que guíen la búsqueda del gen/genes implicados en estas situaciones.

Si los estudios genéticos de análisis de los genes de GCK, HNF-1 α y HNF-4 α son negativos y se sospecha fuertemente que el paciente tenga MODY (que podremos llamar MODY X), se podrán estudiar otros genes causantes de MODY según la disponibilidad del centro⁴⁸.

CONCLUSIONES

Lo primero que se debería preguntar es si resulta costo-efectivo el estudio genético de MODY. Para contestar esta pregunta, se publicó un estudio que sugiere que realizarlo en poblaciones seleccionadas y a un menor costo monetario sería una

práctica costo-efectiva y un importante argumento para su cobertura por los sistemas de salud⁴⁹.

¿Cuál es la importancia del diagnóstico de MODY? En primer término se brindará consejo genético. Al ser una enfermedad de herencia autonómica dominante, la posibilidad de adquirir la mutación la descendencia es del 50%. En segunda instancia, tiene implicancias pronósticas ya que los pacientes con MODY 2 en general no desarrollan complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares, mientras que aquellos con MODY1/3 tienen tendencia a complicaciones microvasculares (tan frecuentes como en la DM1).

Por último, el diagnóstico de MODY permitirá determinar distintas estrategias terapéuticas. En general los pacientes con MODY 2 requieren tratamiento con medidas no farmacológicas (actividad física y plan de alimentación) y solamente utilización de fármacos ante situaciones de estrés o embarazo⁵⁰. En contraste con los anteriores, los MODY 1/3 requerirán tratamiento farmacológico en la mayoría de los casos. Éstos tienen la característica de tener respuesta a dosis bajas de sulfonilureas, incluso en algunas ocasiones presentan una respuesta exagerada a estas drogas con la producción de hipoglucemias severas. Por ello, deberán utilizarse inicialmente bajas dosis de sulfonilureas. Con el paso del tiempo, algunos de estos pacientes requerirán insulina para obtener un adecuado control metabólico. Quedará definir el rol que podrán ocupar en estos pacientes las terapias basadas en incretinas.

REFERENCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: 67-74.
2. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *J. Med.* 1974; 43:339-357.
3. Gardner D, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*; 2012; 5 101-108.
4. Borowiec M. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *PNAS* 2009; 34: 14460-14465.
5. Bowman B, Hattersley AT, Ellard S, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia* 2012; 55:123-127.
6. Bonnefond A, Philippe J, Froguel P, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS ONE* 2012; 7: e37423.
7. Frayling TM, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50:S94-S100.
8. Pihoker C, Guillian LK, Hattersley AT, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF-1A, HNF-4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:4055-4062.

9. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, et al. Mutations in GCK and HNF-1 α explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2007; 67:538-546.
10. De Dios A, Frechtel GD, López A, et al. Caracterización clínica de los diferentes subtipos de MODY diagnosticados mediante técnicas de genética molecular. Comunicación oral, XIX Congreso Argentino de Diabetes, 2014.
11. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2008; 29:254-264.
12. Pruhova S, Dusaktova P, Sumnik Z et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration. *Diabetes Care* 2013; 36:2573-2574.
13. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis and diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2005; 5:171-176.
14. Byrne MM, Sturis J, Clement K, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J. Clin. Invest.* 1994; 93:1120-1130.
15. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45:427-435.
16. Martin D, Froguel P, Velho G, et al. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008; 31:1321-1323.
17. Spégel P, Ekholm E, Filipsson K, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2). *Diabetes* 2013; 62:653-661.
18. Kousta E. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabetes Med.* 2001; 18:683-4.
19. Hattersley AT. Mutations in the glucokinase gene of the fetus results in reduced birth weight. *Nature Genetics* 1998; 19:268-270.
20. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24: 605-615.
21. Spyer G, et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 2001;185:240-1.
22. Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 37: 622-628.
23. Singh R, Pearson ER, Hattersley AT, et al. The long term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia* 2007; 50: 620-624.
24. Cereghini S. Liver-enriched transcription factors and hepatocyte differentiation. *FASEB J* 1996; 10:267-82.
25. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY 1) transcription factor HNF4a regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94:13209-14.
26. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, et al. Hepatocyte nuclear factor 4a regulates the expression of pancreatic b-cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:35953-9.
27. Pontoglio M. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and men. *EMBO reports* 2000; 1:359-365.
28. Thanabalasingham G, Huffman JE, Wright AF, et al. Mutations in HNF-1A result in marked alterations of plasma glycan profile. *Diabetes* 2013; 62:1329-1337.
29. Mc Donald TJ, Shields BM, Hattersley AT, et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF-1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1860-1862.
30. Knezevic A. Effects of aging, body mass index, plasma lipid profiles, and smoking on human plasma N-glycans. *Glycobiology*; 201; 20:959-969.
31. Mc Donald TJ, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28:1028-1033.
32. Pearson ER. HDL-cholesterol: differentiating between HNF-1A MODY and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 20:S21-S33.
33. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4a gene. *Plos Medicine* 2007; 4:118.
34. Stride A, Shepherd M, Frayling M, et al. Intrauterine hyperglycaemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1 α gene mutations carriers. *Diabetes Care* 2002; 25: 2287-2291.
35. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, et al. Determinants of the development of diabetes (maturity onset diabetes of the young 3) in carriers of HNF-1 α mutations: evidence for parent of origin effect. *Diabetes Care* 2002; 25:2292-2301.
36. Isomaa B, Henricsson M, Groop L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 4: 467-473.
37. Dukes ID, et al. Defective pancreatic β -cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor 1 α deficient mice. *J. Biol. Chem.* 1998; 273:24457-24464.
38. Sagen JV. Preserved insulin response to tolbutamide in hepatocyte nuclear factor-1 α carriers. *Diabet. Med.* 2005; 22:406-409.
39. Pearson ER, et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 543-545.
40. Hansen T, Eiberg H, Rouard M, et al. Novel MODY 3 mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 α gene. Evidence for a hyperexcitability of pancreatic β cells to intravenous secretagogues in a glucose tolerant carrier of a P447L mutation. *Diabetes* 1997; 46: 726-730.
41. Lehto M, et al. Characterization of the MODY 3 phenotype, early onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J. Clin. Invest.* 1997; 99:582-591.
42. Tuomi T, Isooma B, Groop LC, et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29:189-194.
43. Pearson ER, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 α mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48:878-885.
44. Ulinski T, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 β (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:497-503.
45. Faguer S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011;80:768-776.
46. Stoffers DA, et al. Insulin promoter factor-1 gene mutation linked to early-onset type 2 diabetes mellitus directs expression of a dominant negative isoprotein. *J. Clin. Invest* 1998; 102: 232-241.
47. Njølstad PR, Molven A. To test, or not to test: time for a MODY calculator? *Diabetologia* 2012; 55:1231-1234.
48. Ellard S, Bellanné Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51:546-553.
49. Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. The cost-effectiveness of maturity-onset diabetes of the young genetic testing. Translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care* 2013, doi: 10.2337/dc13-0410.
50. Gill-Carey O, Ellard S, Hattersley AT, et al. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet. Med.* 2007; 24:6.