

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 1: Cuando la diabetes no es autoinmune

Coordinador: Dr. Julio Bragagnolo

Diabetes monogénicas

Dr. Alejandro de Dios

Médico, Especialista Universitario en Medicina Interna, Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Hospital Carlos G. Durand, Médico de la División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contar con un diagnóstico de precisión del subtipo de diabetes mellitus (DM) es de vital importancia. Esto se refleja en el pequeño subgrupo de DM que se diagnostica antes de los 6 meses de edad, llamadas DM neonatales. Aquellas causadas por mutaciones en el canal de potasio Kir6.2 son un ejemplo extraordinario de farmacogenética, ya que la transferencia en el tratamiento de insulina a altas dosis de sulfonilureas mejora no sólo el control glucémico, sino también el pronóstico neurológico (1).

El diagnóstico del subtipo de DM se complejiza en el adolescente y el adulto joven (20-40 años). En este grupo etario, el algoritmo propuesto por Florez (2) -que tiene en cuenta el fenotipo, péptido C, presencia de autoanticuerpos y el escore genético de DM1 (T1D GRS)- es de gran utilidad y, de esta forma, podemos llegar al diagnóstico del subtipo de DM monogénica más frecuente: la DM MODY (*Maturity Onset Diabetes in Youngs*). Se trata de un síndrome heterogéneo, desde un punto de vista genético, metabólico y clínico, cuyo denominador común es la hiposecreción de insulina como factor desencadenante primario.

Actualmente se han identificado 14 subtipos de MODY. Si bien MODY representa aproximadamente el 1-3% de los pacientes con DM, se estima que aproximadamente el 80% de los casos se encuentra sin diagnosticar. Si bien existen algunas excepciones, los pacientes con MODY se caracterizan por tener: 1) DM de comienzo en la edad joven; 2) fuerte influencia familiar; 3) no presentar estigmas de insulinoresistencia; 4) insulinodependencia (si está tratado con insulina por sospecha previa de DM1 deberá tener péptido C detectable más allá del período de “luna de miel” de la enfermedad); 5) ausencia de autoanticuerpos relacionados con DM autoinmune.

Para mejorar la sensibilidad de estos criterios clásicos, se diseñaron diferentes calculadores de riesgo matemáticos (3). Contamos en la actualidad con herramientas que nos permiten tratar de seleccionar con mayor precisión a los pacientes candidatos a realizar estudios genéticos para que de, esta forma, sean costo-efectivos (4). El diagnóstico de MODY trae aparejadas implicancias pronósticas, terapéuticas y consejo genético, es decir, lo que se conoce como medicina de precisión.

Palabras clave: diabetes; diagnóstico.

Bibliografía

1. Pearson ER, et al. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-477.
2. Florez JC. Found in Translation: A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Applied to Clinical Diagnosis. *Diabetes Care* 2016; 39:330-332.
3. Peixoto-Barbosa R, et al. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr* 12, 50 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>.

4. GoodSmith MS, et al. The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing. *Diabetes Care* 2019; 42(12):2247-2255. <https://doi.org/10.2337/dc19-0486>.

SYMPOSIUM 1: When diabetes is not autoimmune

Coordinator: Dr. Julio Bragagnolo

Monogenic diabetes

Dr. Alejandro de Dios

Physician, University Specialist in Internal Medicine, Staff Physician of the Medical Clinic Service, Carlos G. Durand Hospital, Physician of the Genetic Division of the José de San Martín Clinic Hospital, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

A precise diagnosis of a diabetes subtype (DM) is extremely important. This is evident on the case of neonatal DM, a small DM subgroup which is diagnosed before 6 months of age. Diabetes caused by mutations on the inward rectifier potassium channels Kir6.2 is an extraordinary example of pharmacogenetics because switching to an insulin treatment by high-dose sulfonylureas improves not only glycemic control but also neurological diagnose (1).

The diagnosis of DM subtypes becomes more difficult for adolescents and young adults (20-40 years old). For this age group, the algorithm proposed by Florez (2), which takes into account the phenotype, C-peptide, the presence of autoantibodies and T1D's genetic risk score, is very useful and can diagnose the most frequent subtype of monogenetic DM: Maturity onset diabetes of the young (MODY). MODY is an heterogenous condition, from a genetic, metabolic and clinical perspective and its common and triggering factor is insulin hyposecretion.

Currently, 14 MODY subtypes have been identified. Although 1 to 3% of DM patients suffer from MODY, it is estimated that there are approximately 80% of cases without diagnose. Even though there are some exceptions, patients with MODY share the following characteristics: 1) DM diagnose during young age, 2) Strong family influence, 3) Not-having insulin resistance, 4) Insulin dependence (if patients follow an insulin treatment due to previous suspect of T1D, they should have a detectable C - peptide even after diabetes' "Honeymoon Phase"), 5) Absence of Antibodies associated with Autoimmune DM.

Various mathematical risk calculators have been designed to enhance sensibility of classic criteria (3). Nowadays, there are tools that allow a more precise selection of candidate patients to perform cost-effective genetic analysis (4). Due to prognostic and therapeutic implications, and genetic counseling, MODY's diagnose is linked with what is commonly known as precision medicine.

Key words: diabetes; diagnosis.

Bibliography

1. Pearson ER, et al. Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-477.
2. Florez JC. Found in Translation: A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Applied to Clinical Diagnosis. *Diabetes Care* 2016; 39:330-332.
3. Peixoto-Barbosa R, et al. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr* 12, 50 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>.
4. GoodSmith MS, et al. The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing. *Diabetes Care* 2019; 42(12):2247-2255. <https://doi.org/10.2337/dc19-0486>.