

Sección patrocinada por Menarini Diagnostics

## Seminarios de diabetes

### DIABETES MONOGENICAS

# Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes

## *Monogenic diabetes: diagnosis and clinical characteristics*

R. Barrio

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario «Ramón y Cajal». Madrid

### Resumen

Aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus (DM), las DM tipo 1 y 2, son poligénicas, se han descrito formas monogénicas. Éstas son debidas a mutaciones en un solo gen y se asocian a una disfunción importante de la célula beta o a una resistencia grave a la insulina. El diagnóstico debe plantearse en caso de diabetes neonatal transitoria o permanente, diabetes familiar, síndromes de resistencia intensa a la insulina, cuadros de hiperglucemia estable o casos peculiares que no se engloben bien en las DM tipo 1 y 2. Asimismo, el estudio genético debe estar clínicamente bien dirigido. La diabetes monogénica comprende la diabetes tipo MODY, la diabetes neonatal, la diabetes mitocondrial, las formas de diabetes asociadas a defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares. El diagnóstico genético molecular ya es posible actualmente, y permite determinar la respuesta al tratamiento y adelantar el pronóstico. La forma más frecuente de diabetes monogénica es la diabetes tipo MODY, que comprende siete subtipos que se caracterizan por un defecto en la secreción de insulina. El MODY 2, con hiperglucemia leve en ayunas, rara vez requiere tratamiento farmacológico. El MODY 3 (con mutaciones en el HNF-1 $\alpha$ ) y el MODY 1 (con mutaciones en el HNF-4 $\alpha$ ) responden bien a dosis bajas de sulfonilureas. Las formas de diabetes neonatal causadas por mutaciones en los genes Kir6.2 y SUR pueden controlarse también con sulfonilureas en dosis elevadas. El MODY 5 (con mutaciones en el HNF-1 $\beta$ ) suele precisar metformina o insulina y no responde a sulfonilureas. En resumen, es muy importante el diagnóstico genético, pues permite individualizar el tipo de tratamiento.

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2007

Fecha de aceptación: 14 de septiembre de 2007

#### Correspondencia:

Raquel Barrio. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Ramón y Cajal». Carretera de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GCK: glucocinasa; HNF: factores heptonucleares; MODY: *maturity-onset diabetes of the youth*; SU: sulfonilureas.

**Palabras clave:** diabetes monogénica, diabetes tipo MODY, diabetes neonatal, insulina, glucocinasa, HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , factores de transcripción, Kir6.2, síndromes de insulinoresistencia, sulfonilureas.

### Abstract

Although type 1 and type 2 diabetes are polygenic disorders, several monogenic forms have been identified. Monogenic diabetes results from one or more mutations in a single gene. It is associated with severe  $\beta$ -cell dysfunction or with severe resistance to insulin action. This diagnosis should be considered in any diabetic patient with neonatal diabetes, familial diabetes or mild hyperglycemic syndromes and in any patient who has features inconsistent with the current diagnosis of type 1 or 2 diabetes. For specific genetic testing, clinical guidance is required. These forms of diabetes include maturity-onset diabetes of the young (MODY), mitochondrial diabetes, transient and permanent neonatal diabetes, diabetes due to mutations in the insulin receptor gene and familial lipodystrophies. The molecular genetic diagnosis is now possible, and is critical in determining the response to treatment and providing insight regarding inheritance and prognosis. MODY is comprised of a group of seven different forms of monogenic diabetes, characterized by insulin secretion defects in pancreatic  $\beta$  cells. Mild fasting hyperglycemia caused by heterozygous GCK mutations (MODY2) rarely requires pharmacological treatment, whereas patients with mutations in genes encoding the transcription factors HNF-1 $\alpha$  (MODY3) and HNF-4 $\alpha$  (MODY1) seem to have a marked sensitivity to low doses of sulfonylureas. Patients with neonatal diabetes due to Kir 6.2 and SUR mutations can also be effectively controlled with high-dose sulfonylureas. Patients with HNF-1 $\beta$  mutations (MODY5) usually rapidly require metformin or insulin and are not sensitive to sulfonylureas. In summary, the identification of the genetic subtype is important because it allows the possibility of individualizing therapy.

**Keywords:** monogenic diabetes, maturity-onset diabetes of the young, MODY, neonatal diabetes, insulin, glucokinase, HNF1 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ , HNF1 $\beta$ , transcription factors, Kir6.2, insulin resistance syndrome, sulfonylureas.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia debida a una secreción o acción defectuosa de la insulina. Existe una gran heterogeneidad genética y clínica<sup>1</sup>, con formas poligénicas, como la diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), y otras formas monogénicas. La diabetes monogénica, que resulta de la herencia de una o más mutaciones en un gen, se asocia en la mayoría de los casos a una disfunción grave de la célula beta, aunque también puede deberse a una resistencia severa a la acción de la insulina. Las mutaciones se heredan de manera dominante o recesiva, aunque se han constatado casos esporádicos<sup>2</sup>. Diversos factores no genéticos pueden afectar a la edad de comienzo de la hiperglucemia y a su severidad. Aunque estas mutaciones no son muy frecuentes<sup>3</sup>, dado que suponen del 1 al 2% de todas las formas de diabetes, pueden tener un gran impacto, causando diabetes en edades muy tempranas. Su identificación permite un conocimiento más profundo de la etiología, facilita la explicación de fenotipos extrapancreáticos, ayuda a predecir el curso clínico de la enfermedad y posibilita ofrecer un adecuado consejo genético. El diagnóstico molecular también puede facilitar la optimización de la terapia y el tratamiento individualizado de acuerdo con el genotipo, lo que puede llevar a una mejora en la calidad de vida<sup>4</sup>. Asimismo, en ciertos casos permite retirar el aporte insulínico, como en el tipo MODY 2, o sustituirlo por sulfonilureas (SU), como en ciertas formas de diabetes neonatal<sup>5</sup> y en los tipos MODY 3 y MODY 1.

El diagnóstico de diabetes monogénica debe considerarse en cualquier paciente con diabetes antes de los seis meses de edad, diabetes familiar, DM1 o DM2 con datos no concordantes, y ante diversos síndromes asociados con diabetes. El estudio genético debe estar bien dirigido, con una selección clínica adecuada, y debe efectuarse tras la valoración del nivel de insulina y el péptido C y la determinación de anticuerpos antinsulina, IA2 y GAD, aunque esto no es imprescindible en los casos de diabetes en niños menores de seis meses. En los últimos años, el descubrimiento de genes relacionados con diversos tipos de diabetes monogénica ha permitido, además de una mejor comprensión de la relación fenotipo/genotipo, un avance en el conocimiento de la homeostasis normal de la glucosa y del papel que diversos factores de transcripción desempeñan en el desarrollo y la función de la célula beta.

**Tabla 1. Distintos tipos de diabetes monogénicas**

- Diabetes tipo MODY
  - MODY 1: mutaciones en HNF-4 $\alpha$
  - MODY 2: mutaciones en la glucocinasa (GCK)
  - MODY 3: mutaciones en HNF-1 $\alpha$
  - MODY 4: mutaciones en IPF-1
  - MODY 5: mutaciones en HNF-1 $\beta$
  - MODY 6: mutaciones en NeuroD1/BETA2
  - MODY 7: mutaciones en CEL VNTR
- Diabetes neonatal transitoria
  - Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)
  - Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)
  - Defectos de *imprinting* en 6q24 (ZAC/HYAM1)
  - Mutaciones en GLUT2 (síndrome de Fanconi-Bickel)
- Diabetes neonatal permanente
  - Mutaciones homocigotas en GCK
  - Mutaciones homocigotas en HNF-1 $\beta$
  - Mutaciones homocigotas en IPF-1
  - Mutaciones PTF1A
  - Mutaciones activadoras en el gen KCNJ11 (Kir6.2)
  - Mutaciones activadoras en el gen ABCC8 (SUR1)
  - Mutaciones en FOXP3: síndrome IPEX
  - Mutaciones en EIF2AK3: síndrome de Wolcott-Rallison
- Diabetes mitocondrial (mutaciones funcionales en el ADN mitocondrial)
  - Síndrome de Kearns-Sayre
  - Síndrome de Pearson
- Diabetes por mutaciones del gen del receptor de la insulina
  - Leprechaunismo: síndrome de Donahue
  - Síndrome de Rabson-Mendenhall
  - Síndrome de insulinoresistencia tipo A
- Diabetes lipoatrófica congénita
  - Lipoatrofia congénita generalizada
    - Mutaciones en el gen AGPAT2
    - Mutaciones en el gen BSCL2
  - Lipodistrofia parcial familiar
    - Mutaciones en el gen LMNA: síndrome de Dunnigan
- Diabetes asociada a síndromes
  - Síndrome de Wolfram o DIDMOAD: gen WSF1
  - Síndrome de Rogers o TRMA: gen SLC19A2

## Formas clínicas de diabetes monogénica

La diabetes monogénica incluye formas en las que predomina la deficiencia de insulina y formas en las que predomina la resistencia grave a la insulina (tabla 1).

## Formas en las que predomina la deficiencia de insulina

- Diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*). Es una forma de diabetes familiar de herencia

autosómica dominante, caracterizada por una disfunción de la célula beta que, en general, se manifiesta durante la infancia o la juventud. Se debe a defectos genéticos en factores que intervienen en la formación y función de dicha célula<sup>6</sup>, y no constituye una entidad uniforme, pues se han descrito hasta la actualidad siete subtipos, siendo las mutaciones del gen de la glucocinasa (GCK) y del factor heptonuclear 1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) las más frecuentes. El tipo MODY supone entre el 1 y el 5% de todos los tipos de diabetes.

- Diabetes neonatal transitoria y permanente de distintos orígenes genéticos. Se diagnostica en los seis primeros meses de vida. Sus características y mecanismos moleculares serán explicados en el siguiente artículo de este número.
- Diabetes mitocondrial. De transmisión materna, se debe a mutaciones funcionales del ADN mitocondrial que interfieren en la generación de la energía intracelular necesaria para la secreción de insulina<sup>7</sup>. Generalmente, se asocia con sordera neurosensorial<sup>8</sup>, talla baja y anomalías del epitelio pigmentario retiniano. Puede formar parte de un síndrome más complejo, con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidentes vasculares transitorios (síndrome de MELAS). Posee una gran variabilidad en su presentación clínica y evoluciona con el tiempo, ya que la deficiencia de insulina es progresiva. Puede parecerse tanto a la DM1 como a la DM2<sup>9</sup> y, en general, se diagnostica en la edad adulta. El cuadro clínico depende de la cantidad de heteroplasmia en las células beta. La mutación A3243G es la más frecuente y se localiza en la parte codificante del ARN de transferencia<sup>8</sup>. El tejido de referencia para el diagnóstico molecular es el músculo y, si no es posible obtenerlo, puede ser de utilidad un frotis bucal. El pronóstico dependerá de las manifestaciones asociadas.

### Formas en las que predomina la resistencia grave a la insulina<sup>10</sup>

Estas formas de diabetes son menos frecuentes que las ligadas a la disfunción de la célula beta. Teniendo en cuenta que los criterios diagnósticos son ambiguos, es posible que estas entidades estén actualmente infradiagnosticadas:

- Diabetes debidas a mutaciones del gen del receptor de la insulina. Suelen presentar herencia recesiva y pueden actuar interfiriendo la síntesis y el procesamiento postraslacional, incrementando la degradación del receptor o reduciendo la unión de la insulina a éste. Son

muy raras y su espectro clínico, muy amplio. En la forma más grave, el leprechaunismo<sup>11</sup>, los pacientes suelen morir antes de los dos años de vida, aunque el actual empleo de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) parece ser eficaz a corto plazo<sup>12</sup>. Existen otras formas menos graves, secundarias a mutaciones que afectan al dominio intracelular o al dominio de unión del receptor, como el síndrome de Rabson-Mendenhall<sup>13</sup>. Las formas más leves se conocen como síndrome de resistencia tipo A<sup>11</sup>, que asocia hirsutismo e hiperandrogenismo sin obesidad y con larga supervivencia.

- Diabetes congénita lipoatrófica. Se trata de un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por la pérdida completa o parcial de tejido adiposo asociada con diabetes mellitus e insulinoresistencia. Suelen presentar también hipertrigliceridemia, acantosis *nigricans*, esteatosis hepática, síndrome de ovario poliquístico e hipertensión. Existen dos formas hereditarias: 1) la lipoatrofia congénita generalizada, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por la ausencia generalizada de tejido adiposo subcutáneo en el primer año de vida y diabetes en la pubertad, y se debe a mutaciones bien en el gen AGPAT2<sup>14</sup> –que codifica una aciltransferasa–, bien en el gen BSCL2<sup>15</sup> –que codifica la seipina–, y 2) la lipodistrofia parcial familiar<sup>16</sup>, que se hereda de manera autosómica dominante y está causada por mutaciones en el gen *LMNA*, que codifica las proteínas laminina A y laminina C<sup>17</sup>.

### Diagnóstico definitivo de la diabetes monogénica

Muchos casos de diabetes monogénica son incorrectamente diagnosticados inicialmente como DM1 o DM2<sup>18</sup>. Debe llevarse a cabo una correcta selección de los pacientes y sospechar la entidad siempre que: a) la DM aparezca ya en los seis primeros meses de vida; b) la DM tenga una clara herencia familiar; c) en una DM1 no se detecten autoanticuerpos positivos; d) la DM muestre persistencia del péptido C a los tres años del diagnóstico; e) la DM esté asociada con hechos típicos de ciertos subtipos de diabetes monogénica o síndromes específicos, como el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera) o el síndrome de Rogers o TRMA (DM con anemia megaloblástica y sordera neurosensorial que responde a la tiamina<sup>19</sup>); f) exista DM2 sin obesidad y sin evidencia de resistencia a la insulina, y g) exista hiperglucemia media

Tabla 2. Características de los distintos subtipos de MODY (secundarios a la disfunción de la célula beta)

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7
<b>Gen</b>	HNF-4 $\alpha$	GCK	HNF-1 $\alpha$	IPF-1	HNF-1 $\beta$	NeuroD1	CEL
<b>Frecuencia (%)</b>	Raro	8-81	21-73	Raro	Frecuente	Raro	Raro
<b>Edad al diagnóstico</b>	Adolescente/ adulto joven	Recién nacido	Adolescente/ adulto joven	Adulto joven	Adolescente/ adulto joven	Adulto joven	Adulto joven
<b>Penetrancia de las mutaciones a los 40 años de edad (%)</b>	>80	DM: 45 AGA: 95	>90	>80	>80	70	?
<b>Afectación</b>	Páncreas/ hígado	Páncreas/ hígado	Páncreas/ riñón/otros	Páncreas/ otros	Páncreas/ hígado/riñón/ genitales	Páncreas/ otros	Páncreas
<b>Fenotipo asociado</b>	↓ TG ↓ apoAII ↓ apoCIII ↓ lp(a)	Bajo peso al nacer	↓ Umbral renal para la glucosa y ↑ Sensibilidad a SU	Agenesia pancreática en homocigotos	Anomalías renales/ insuficiencia renal/atrofia pancreática/ anomalías genitales	No conocido	Insuficiencia pancreática exocrina
<b>Severidad de la hiperglucemia</b>	Hiperglucemia progresiva	Hiperglucemia estable	Hiperglucemia progresiva	Pocos datos	Hiperglucemia progresiva	Hiperglucemia progresiva	Media
<b>Complicaciones microvasculares</b>	Frecuentes	Raras	Frecuentes	Raras	Frecuentes	?	?
<b>Tratamiento</b>	Dieta/dosis bajas de SU/ insulina	Ninguno, excepto insulina en el embarazo	Dieta/dosis bajas de SU/ insulina	Insulina/ antidiabéticos orales	Metformina/ insulina	Insulina	?

AGA: alteración de la glucemia en ayunas; apoAII: apolipoproteína AII; apoCIII: apolipoproteína CIII; CEL: carboxil éster lipasa; DM: diabetes mellitus; GCK: glucocinasa; HNF: factor hepatonuclear; IPF: factor promotor de insulina; lp(a): lipoproteína(a); NeuroD1: factor de diferenciación neurogénica 1; SU: sulfonilureas; TG: triglicéridos.

en ayunas, estable y persistente, en un sujeto joven o con historia familiar positiva. El diagnóstico se confirma mediante el estudio del ADN para la búsqueda de las mutaciones, aunque debido al elevado coste económico de este método, debe restringirse a pacientes previamente estudiados en profundidad y con un alto grado de sospecha clínica<sup>20</sup>.

A continuación nos centraremos en la forma más frecuente de diabetes monogénica, la diabetes tipo MODY.

### Diabetes tipo MODY

Comprende un subgrupo de distintas enfermedades caracterizadas por una herencia autosómica dominante con alta penetrancia, expresión precoz –habitualmente antes de los 25 años– y disfunción primaria de la célula beta<sup>21</sup>

(tabla 2); en general, no presentan morbilidad cardiovascular. La diabetes tipo MODY es genéticamente heterocigota<sup>22</sup> y resulta de mutaciones en estado heterocigoto en, al menos, siete<sup>22,23</sup> genes distintos. Dos de los MODY están causados por mutaciones en genes que codifican enzimas: el MODY 2 (consecuencia de alteraciones en el gen que codifica la GCK)<sup>24</sup> y el MODY 7 (por mutaciones en el gen de la carboxil éster lipasa [CEL] CEL VNTR)<sup>23</sup>. Los otros cinco genes implicados codifican factores de transcripción de la célula beta<sup>25</sup>: el factor promotor de insulina 1 (IPF-1) (MODY 4), los genes HNF-1 $\alpha$  (MODY 3), 4 $\alpha$  (MODY 1) y 1 $\beta$  (MODY 5) –que se expresan en el hígado y en los islotes pancreáticos y desempeñan un papel fundamental en la normalidad del desarrollo y la función de las células beta<sup>25</sup>–, y el NeuroD1/BETA2 (MODY 6), que interviene en el desarrollo pancreático y en la transcripción del gen de la insulina.

El mecanismo preciso por el cual las mutaciones de los factores de transcripción producen la diabetes no es totalmente conocido<sup>26</sup>.

Los sujetos con distintos tipos de MODY presentan características clínicas diferentes que se expresan a distintas edades aunque los defectos estén presentes desde el nacimiento. Existen estudios que relacionan la edad de comienzo de la diabetes con la existencia de diabetes durante el embarazo<sup>27</sup>. Parece que la hiperglucemia durante la vida fetal puede acelerar el comienzo de la diabetes interfiriendo en la secreción de insulina en fases posteriores de la vida, ya que los islotes fetales son muy sensibles al efecto tóxico de la glucosa. Las anomalías específicas en la secreción de insulina estimulada por la glucosa también tienen distinto grado de severidad en los distintos tipos de MODY, excepto en la forma MODY 2, en la cual la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico (en los otros tipos de MODY, éste se basa más en la elevación de la glucemia a las dos horas que en la glucemia en ayunas, que suele permanecer normal a pesar de la elevación de la glucemia posprandial)<sup>28</sup>.

### Diabetes tipo MODY por déficit enzimático MODY 2

El tipo MODY 2 es el subtipo más leve, y se debe a mutaciones heterocigotas del gen de la GCK<sup>29</sup>, se han descrito hasta la actualidad más de 190 mutaciones distintas<sup>21</sup>. Los sujetos con mutaciones en este gen presentan un umbral más alto de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina, lo que lleva a un incremento de la glucemia basal y posprandial. Sin embargo, mecanismos compensatorios que operan *in vivo*, como el efecto primador de la glucosa en la secreción de insulina, limitan la severidad del defecto secretorio y, por tanto, el grado de hiperglucemia observado en el curso de la enfermedad. La alteración de la GCK hepática lleva a una disminución del cúmulo neto de glucógeno hepático y a un aumento de la neoglucogénesis después de las comidas, lo que exacerba la hiperglucemia posprandial. La hiperglucemia en ayunas es leve y con un reducido deterioro de la función de la célula beta, semejante al de la población sin diabetes.

Las alteraciones metabólicas del tipo MODY 2 están presentes desde el nacimiento, suelen ser leves y no precisan, en general, tratamiento farmacológico. La incidencia de complicaciones crónicas es muy baja. Cerca

del 50% de las mujeres portadoras de la mutación en el gen de la GCK padecen diabetes gestacional<sup>30</sup>. Los resultados de las investigaciones realizadas por Hattersley et al.<sup>31</sup> (posteriormente corroborados en nuestro estudio)<sup>32</sup> revelan que el defecto genético del feto puede ser el causante del bajo peso al nacimiento cuando la madre no porta la mutación, lo que demuestra la influencia que los cambios en la secreción de insulina fetal pueden tener en el crecimiento intrauterino. En caso de que la madre presente un tipo MODY 2, la hiperglucemia materna hará que se sobrepase el umbral glucémico para la liberación de insulina, disminuyendo la insulinopenia prenatal<sup>33</sup>.

### MODY 7

En el año 2006, Raeder et al.<sup>23</sup> describieron dos familias con criterios de MODY detectados antes de los 40 años y asociados a disfunción pancreática exocrina. La diabetes, que fue el fenotipo de presentación, era de carácter leve y se asociaba con un déficit de elastasa fecal, con dolor abdominal y diarrea. En ambas familias se hallaron mutaciones en el gen que codifica la enzima pancreática CEL. Este gen se expresa en las células acinares exocrinas pero no en las células beta, y se desconoce el mecanismo por el que causa un fallo progresivo en estas últimas. En la estructura y morfología del páncreas se evidencian fibrosis pronunciada y metaplasia, sin reconocimiento de los islotes ni de las células acinares.

### Diabetes tipo MODY debidas a alteraciones de los factores de transcripción

Los factores de transcripción hepatonucleares cumplen un papel clave en el desarrollo y proliferación de células beta, así como en el metabolismo de la célula beta madura. Existe una importante interacción entre estos factores de transcripción, que forman una cadena reguladora que mantiene la función de la célula beta y, por tanto, la normalidad de la homeostasis de la glucosa; sus alteraciones causan una disfunción progresiva de dicha célula<sup>34</sup>. Las mutaciones que se producen en estos factores de transcripción llevan a un patrón similar de disfunción de la célula beta, con una diabetes de características clínicas semejantes pero distintas asociaciones extrapancreáticas. Los sujetos con mutaciones en los factores de transcripción nacen normoglucémicos; la hiperglucemia aparece posteriormente y es progresiva, llegando a diabetes franca en la adolescencia o en la vida adulta. Casi todos los pacientes terminan por requerir tratamiento farmacológico. Si la enfermedad no se trata de manera adecuada, son frecuentes las complicaciones crónicas.

### **MODY 3**

Es la forma más frecuente de diabetes tipo MODY en la población adulta de la mayoría de los países en los que se han realizado estudios<sup>35</sup> (el tipo MODY 2 es la causa más frecuente cuando el estudio se lleva a cabo en población pediátrica)<sup>32</sup>. El MODY 3 es debido a mutaciones en el gen HNF-1 $\alpha$ , que pertenece a la familia de factores de transcripción con un homeodominio para su unión al ADN. Se expresa en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos. El defecto de la célula beta es progresivo<sup>21</sup>. Aquellos sujetos que heredan la mutación HNF-1 $\alpha$  y no son todavía diabéticos muestran niveles adecuados de glucemia en ayunas, pero son incapaces de incrementar la secreción de insulina de acuerdo con el nivel de glucosa cuando ésta excede los 140 mg/dL (8 mmol/L)<sup>36</sup>. Con el tiempo, esta alteración progresa y conduce a una marcada hiperglucemia que, si se mantiene, conllevará un alto riesgo de complicaciones microvasculares<sup>37</sup>. Los pacientes con este tipo de diabetes son muy sensibles a la insulina y a las SU, lo que debe tenerse en cuenta al plantear su tratamiento.

No se ha observado una estrecha correlación fenotipo-genotipo. La hiperglucemia generalmente se desarrolla después de la pubertad o en la edad adulta precoz. Presenta una gran penetrancia: el 78% de los pacientes están afectados a los 35 años, con glucemias en ayunas superiores a los 140 mg/dL. En la adolescencia y al inicio de la edad adulta, los sujetos afectados pueden mostrar sólo una mínima elevación de la glucemia en ayunas, pero exhiben una respuesta diabética a la sobrecarga oral de glucosa. Habitualmente el tipo MODY 3 se asocia con baja prevalencia de obesidad, dislipemia e hipertensión arterial.

Estos pacientes tienen una elevada frecuencia de síntomas osmóticos al diagnóstico, lo que parece reflejar el efecto específico de las mutaciones HNF-1 $\alpha$  (que reducirían el umbral renal para la glucosa y los aminoácidos en el tubo renal proximal, por lo que los enfermos suelen presentar glucosuria y aminoaciduria)<sup>38</sup>. Los pacientes pueden ser tratados inicialmente con medidas dietéticas, aunque suelen presentar una marcada hiperglucemia posprandial. La mayoría termina requiriendo tratamiento farmacológico, ya que el deterioro del control glucémico es progresivo a lo largo de la vida. El primer tratamiento, incluso en niños, son SU en bajas dosis (en el niño, un cuarto de la dosis del adulto), que suelen poder mantener la situación estable durante décadas<sup>39</sup>. En caso de producirse hipoglucemias con glicazida, pueden emplearse preparaciones de SU de liberación lenta o dosis preingesta de nateglinida.

### **MODY 1**

Se produce por mutaciones heterocigotas en el gen del HNF-4 $\alpha$ , un factor de transcripción de la familia de los receptores nucleares de hormonas tiroideas-esteroideas. Este gen desempeña un papel decisivo durante la diferenciación celular, el desarrollo embrionario y el metabolismo, y es fundamental para el correcto funcionamiento de los islotes pancreáticos, el hígado y el riñón. Los mecanismos fisiopatológicos de los tipos MODY 1 y MODY 3 son muy similares debido a que el HNF-4 $\alpha$  regula al HNF-1 $\alpha$ <sup>40</sup>. El tipo MODY 1 presenta características clínicas similares a los del tipo MODY 3<sup>41</sup>, excepto en que no hay alteración del umbral renal y la edad al diagnóstico suele ser más tardía. Los pacientes a menudo son sensibles a las SU. En el tipo MODY 1, las mutaciones se asocian con una incapacidad para incrementar la secreción de insulina cuando la glucemia es superior a 126 mg/dL (7 mmol/L), perdiéndose el efecto normal de primación de la glucosa sobre la secreción de insulina. Asimismo, a pesar de presentar elevaciones de la glucemia en ayunas similares a las del tipo MODY 2, los niveles de glucemia a las dos horas de una sobrecarga de glucosa son significativamente más elevados.

La hiperglucemia de los tipos MODY 1 y MODY 3 tiende a incrementarse con el tiempo, lo que lleva a la necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina en una proporción importante de pacientes. Dado que este gen está altamente expresado en el hígado, los sujetos con el tipo MODY 1 presentan concentraciones menores de las apolipoproteínas AII y CIII y de la lipoproteína(a) (lp[a]), aunque su afectación difiere en relación con los distintos tipos de mutaciones en el mismo gen<sup>42</sup>. El tipo MODY 1 es muy poco frecuente<sup>21,43</sup> (en España sólo se ha descrito un caso)<sup>32</sup>. Las mutaciones se localizan a lo largo de todos los dominios funcionales. Este tipo de diabetes presenta un riesgo importante de complicaciones crónicas si no se mantiene la euglucemia.

### **MODY 4**

Es un subtipo poco frecuente de MODY causado por mutaciones en el gen IPF-1<sup>44</sup>. Este gen pertenece a la familia de los factores de transcripción que poseen un dominio de unión al ADN, y es necesario para el desarrollo del páncreas y la expresión del gen de la insulina. En homocigosis lleva a la agenesia congénita del páncreas, con diabetes neonatal permanente, mientras que en heterocigosis se manifiesta como una forma poco se-

vera de diabetes. En la primera familia descrita, la expresión de la diabetes fue variable y las edades de presentación, más tardías que en los otros tipos de MODY.

### MODY 5

Secundario a mutaciones heterocigotas en el factor de transcripción heptonuclear  $1\beta$ . Éste forma un heterodímero con el HNF- $1\alpha$ , con predominio del primero en el riñón y del segundo en el hígado. Posee un amplio espectro clínico de presentación<sup>45</sup>, por lo que su diagnóstico debe ser considerado en circunstancias clínicas específicas. El fenotipo es heterogéneo e incluye: a) diabetes semejante a la del tipo MODY 3, que infrecuentemente se presenta aislada; b) anomalías renales, especialmente quistes renales y displasia renal, que están presentes en la mayoría de los pacientes; éstas pueden ser diagnosticadas intraútero y preceder al diagnóstico de la diabetes; también pueden asociar enfermedad glomeruloquística familiar y oligomeganefronia; c) malformaciones genitales (útero bicorne, quistes en el epidídimo, astenospermia y agenesia de vasos deferentes)<sup>46</sup>; d) afectación subclínica del páncreas exocrino por atrofia pancreática<sup>47</sup>, y e) alteraciones de la función hepática, con elevación de las enzimas hepáticas (que pueden estar aumentadas desde el nacimiento y luego fluctuar); la baja sensibilidad hepática a la insulina de estos pacientes (posiblemente debida a la acción disminuida del HNF- $1\beta$  en el hígado y quizá también en el riñón) sugiere que metformina podría ser, inicialmente, el agente oral de elección. Posteriormente precisarán insulina.

### MODY 6

Se manifiesta por una mutación del gen NeuroD1/BETA2, un factor de transcripción con un dominio de unión al ADN importante para determinar el tipo celular durante el desarrollo embrionario. Se expresa en el cerebro, el intestino y los islotes pancreáticos. El fenotipo de este subtipo de MODY es semejante al del tipo MODY 3, con diabetes que va de formas leves a severas.

## Conclusiones

La identificación de los diferentes subtipos genéticos de diabetes monogénica ha permitido conocer mejor la disfunción de la célula beta e individualizar el tratamiento según el genotipo, lo que ha hecho posible mejorar la calidad de vida de algunos pacientes y descubrir nuevas dianas terapéuticas. ■

## Consideraciones prácticas

- Se debe plantear el diagnóstico de diabetes monogénica ante casos peculiares que no se encuadren bien en la diabetes tipo 1 o 2 (como sería el caso de la diabetes neonatal transitoria o permanente), si existe una penetrancia familiar importante, y ante síndromes de resistencia a la insulina o cuadros de hiperglucemia estable y persistente.
- La diabetes monogénica comprende la diabetes tipo MODY, la diabetes neonatal, la diabetes mitocondrial, las formas de diabetes asociadas a defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares.
- En la forma MODY 2, la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico, mientras que en los otros tipos de MODY éste se basa más en la elevación de la glucemia posprandial; la glucemia basal puede permanecer normal.

## Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28(Suppl 1):S37-42.
2. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric Diabetes*. 2006;7:352-60.
3. Hattersley AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med*. 2005;5:476-81.
4. Shepherd M, Hattersley AT. "I don't feel like a diabetic any more": the impact of stopping insulin in patients with maturity-onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med*. 2004;4:144-7.
5. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad P, et al. The successful transfer of insulin treated patients with diabetes due to KIR6.2 (KCNJ11) mutations to oral sulphonylureas. *N Engl J Med*. 2006;355:467-77.
6. Hattersley AT, Pearson ER. Minireview; pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology*. 2006;147:2657-63.
7. Van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijij LA, De Vijlder MF, Struyvenberg PAA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1:368-71.
8. Maassen JA, Kadawaki T. Maternal inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia*. 1996;39:375-82.
9. Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanism and clinical presentations. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S103-9.
10. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:209-22.
11. Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene in genetic forms of insulin resistance. *Recent Prog Horm Res*. 1990;46:185-213.
12. Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, et al. Trial of insulin-like growth factor 1 therapy for patients with extreme insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1993;42:696-705.

13. Longo N, Wang Y, Pasquali M. Progressive decline in insulin levels in Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2623-9.
14. Agarwal AK, Arioglu E, De AS, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31:21-3.
15. Magre J, Delepine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001;28:365-70.
16. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA encoding lamin A/C is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000;24:153-6.
17. Peters JM, Barnes R, Bennett L, et al. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet.* 1998;18:292-5.
18. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. *Diabetologia.* 1998;41:1528-31.
19. Alzahrani AS, Baitel E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:787-92.
20. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:171-85.
21. Fajans SS, Bell GI, Polonski KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971-9.
22. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med.* 1998;15:15-24.
23. Raeder H, Johansson S, Hala PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet.* 2006;38:54-62.
24. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: Maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat.* 2003;22:353-62.
25. Frayling T, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. B-cell genes and diabetes. Molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes.* 2001;50(Suppl 1):S94-100.
26. Duncan SA, Navas MA, Dufort D, Rossant J, Stoffel M. Regulation of a transcription factor network required for differentiation and metabolism. *Science.* 1998;281:692-5.
27. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1 $\alpha$  gene mutations carriers. *Diabetes Care.* 2002;25:2287-91.
28. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta-cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45:427-35.
29. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic  $\beta$ -cells and hepatocytes. *Diabetes.* 1990;39:647-52.
30. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000;43:250-3.
31. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet.* 1998;19:268-70.
32. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2532-9.
33. Stride A, Hattersley T. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med.* 2002;34:207-16.
34. Pearson ER, Velho GM, Clark P, Stride A, Shepherd M, Frayling TM, et al. Beta-cell genes and diabetes: Quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor 1 $\alpha$  and glucokinase mutations. *Diabetes.* 2001;50(Suppl 1):S101-7.
35. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sermilo G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:380-6.
36. Vaxillaire M, Pueyo ME, Clement K, Fiet J, Timsit J, Philippe J, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with hepatic nuclear factor-1 $\alpha$  (MODY 3) mutations. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:609-18.
37. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:318-26.
38. Bingham C, Ellard S, Nicholls AJ, Pennock CA, Allen J, James AJ, et al. The generalized aminoaciduria seen in patients with hepatocyte factor 1 alpha mutations is a feature of all patients with diabetes associated with glucosuria. *Diabetes.* 2001;50:2047-52.
39. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362:1275-81.
40. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF) 1 and HNF-4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol.* 2001;27:11-29.
41. Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1 $\alpha$ ) and 4 alpha (HNF-4 $\alpha$ ) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat.* 2006;27:854-69.
42. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia.* 2006;49:1106-8.
43. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005;48:878-85.
44. Stoffers DA, Ferrer O, Clarke WL, Habener JF. Early onset type 2 diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat Genet.* 1997;17:138-9.
45. Bellanné-Chantelot CH, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforge D, Clauin S, Beaufrils S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  mutations. *Ann Intern Med.* 2004;140:510-7.
46. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, Tomura H, Sho K, Horikawa Y, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGC, in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes.* 1998;47:1354-5.
47. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor 1 beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes.* 2005;54:26-32.