

Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY-3 condicionado por la obesidad.

Unusual early onset of MODY-3 mediated by obesity

E. Martín-Campagne¹, C. Roa-Llamazares², M. J. Ballester-Herrera¹, E. Palomo-Atance¹, P. Giralt-Muiña¹, Grupo De Genética Molecular Humana

^{*}Facultad de Medicina de Albacete.

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Ciudad Real.

²Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real

Resumen

La diabetes MODY-3 se manifiesta normalmente después de la pubertad. Existen distintos factores que condicionan su inicio clínico. Se presenta el caso de un niño obeso con diagnóstico de MODY-3 a los 6 años y medio. Entre los condicionantes que influyen en el comienzo precoz observamos la herencia materna, la exposición intraútero a hiperglucemia y un genotipo de riesgo. Además, la resistencia insulínica asociada a la obesidad puede haber desencadenado un inicio de la diabetes a una edad tan temprana.

Palabras clave: MODY-3, obesidad, hipótesis del acelerador.

Abstract

MODY-3 is most often diagnosed after puberty. There are several determinants that modify its clinical onset. We present an obese boy with diagnosis of MODY 3 at the age of 6 years and a half. The factors that condition the early age of development are maternal inheritance, intrauterus exposure to hyperglycemia and a risk genotype. Besides, insulin resistance associated to obesity may have provoked an earlier onset of diabetes.

Key Words: MODY-3, obesity, accelerator hypothesis.

INTRODUCCIÓN:

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica relativamente frecuente en la edad pediátrica. Puede existir un defecto en la secreción de insulina o en su acción ⁽¹⁾. En la infancia, la forma más frecuente es la diabetes tipo 1, autoinmunitaria, que engloba el 80-90% de los casos ⁽²⁾. La diabetes monogénica tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) representa alrededor del 5% y cursa también con insulinopenia ⁽³⁾. En la diabetes tipo 2 predomina la resistencia a la insulina. Se ha observado un aumento llamativo de la incidencia de diabetes tipo 2 en la infancia y sobre todo en la adolescencia ⁽⁴⁾. Este incremento ha ocurrido de forma paralela al aumento de la prevalencia de obesidad en la población infanto-juvenil ⁽⁵⁾. Sin embargo, no sólo han aumentado los casos de diabetes tipo 2, la incidencia de diabetes tipo 1 ha experimentado un claro crecimiento en los últimos años, con diagnóstico cada vez a edades más tempranas ⁽⁶⁾. En 2001 Wilkin ⁽⁷⁾ expone la hipótesis del acelerador que intenta explicar el aumento de ambos tipos de diabetes en las sociedades más desarrolladas. Según esta hipótesis, se difuminan las fronteras entre diabetes tipo 1 y 2. El exceso de peso sería el elemento clave en la fisiopatología de ambas, cuya presentación en el tiempo dependería de una mayor o menor susceptibilidad genética. El sobrepeso conlleva una resistencia insulínica con el desarrollo de hiperglucemia. La hiperglucemia provoca un estado de glucotoxicidad, con aumento de la apoptosis y disfunción progresiva de la célula beta pancreática y consecuentemente insulinopenia. En niños genéticamente predispuestos a desarrollar diabetes autoinmune, una rápida ganancia ponderal en el primer año de vida puede condicionar un comienzo más precoz de la diabetes ⁽⁸⁾.

La diabetes tipo MODY presenta una herencia autosómica dominante, con al menos 3 generaciones afectas y comienzo habitualmente antes de los 25

Correspondencia:

E. Martín-Campagne

Endocrinología Pediátrica

Hospital General Universitario Ciudad Real

E-mail: emcampagne@yahoo.es

Tiempo (minutos)	Glucosa (mg/dl)	Insulina (UI/ml)
0	120	8,8
30	205	17,2
60	202	15,3
120	323	17,5

Tabla 1. Factores condicionantes.

años. Es una diabetes monogénica, habiéndose implicado al menos 6 genes diferentes. Uno de estos genes codifica una enzima glucolítica, la glucoquinasa, que actúa como sensor de la glucosa en la secreción de insulina (su mutación provoca MODY-2). El resto de genes implicados codifican factores de transcripción de la célula beta pancreática. En la MODY-3 existe una mutación en heterocigosis en el gen que codifica el factor nuclear hepático 1alfa (HNF-1alfa), que se expresa en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos. La característica común de los distintos tipos de MODY es la disfunción de la célula beta pancreática, con la consecuente insulinoopenia. Esta diabetes suele cursar sin obesidad y raramente existe resistencia a la insulina⁽⁹⁾. En la edad pediátrica la forma más frecuente es la MODY-2 y en los adultos la MODY-3, diagnosticándose generalmente por encima de los 18 años. La diferencia entre ambas es fundamental, ya que los pacientes con MODY-3 presentan un defecto en la secreción de insulina más grave, con mayor riesgo de complicaciones microvasculares y mayor necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina⁽¹⁰⁾.

Presentamos el caso de un niño obeso de 6 años y medio con diagnóstico de MODY-3. La resistencia a la insulina asociada al exceso de peso puede haber actuado como acelerador de la disfunción de la célula beta pancreática en este niño y condicionar el inusual diagnóstico tan precoz de la diabetes MODY-3.

CASO CLÍNICO

Niño de 6 años y medio que consulta por obesidad. Se encuentra asintomático. En la encuesta nutricional se detectan malos hábitos alimentarios. Refiere hacer ejercicio físico moderado (gimnasia escolar y juegos habituales de su edad). Entre los antecedentes familiares destaca un embarazo de 39+5 semanas de edad gestacional con diabetes materna en tratamiento insulínico. Cesárea por macrosomía y oligoamnios. Peso de recién nacido: 3.840 g (P90). Longitud de recién nacido: 50 cm. (P50). Perímetro cefálico de recién nacido: 35 cm. (P50). Período neonatal normal. No enfermedades previas de interés. Como antecedentes familiares

presenta unos padres con sobrepeso. La madre además padece diabetes desde los 14 años, clasificada en su inicio erróneamente como tipo 1 y hace unos meses como MODY-3, con confirmación genética. En la exploración física presenta un peso de 44,100 Kg (>>P97), una talla de 130,5 cm. (P97) y un índice de masa corporal (IMC) de 25,9 Kg/m² (>>P97) (+4 desviaciones estándar). La tensión arterial es de 120/80 mmHg. La exploración general es normal, excepto la presencia de obesidad troncular y acantosis *nigricans* axilar y cervical. Desarrollo genital en estadio de Tanner 1. *Exploraciones complementarias*: Hemograma y Bioquímica normales. Hormonas tiroideas normales. Colesterol total: 204 mg/dl, HDL-colesterol: 58 mg/dl, LDL-colesterol: 133 mg/dl, Triglicéridos: 66 mg/dl. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): 6,5%. Sistemático de orina sin alteraciones. Sobrecarga oral de glucosa (SOG) (Tabla 1): diagnóstica de diabetes. Anticuerpos anti-glutámico descarboxilasa (anti-GAD), anti-tirosina fosfatasa 2 (anti-IA2) y anti-insulina: negativos. Péptido C: 1,2 ng/ml. En el estudio genético se demuestra la mutación V133M en heterocigosis en el gen HNF-1 alfa (mutación de sentido erróneo en el exón 2). Genotipo compatible con diabetes MODY-3. *Evolución*: se planifica tratamiento higiénico-dietético para pérdida ponderal. A los 8 años, con IMC de 24,3 Kg/m² y HbA1c de 7% se inicia tratamiento con Glibenclamida 2,5 mg/24 horas. Tras 2 meses de tratamiento bien tolerado, presenta un aumento del IMC a 26,4 Kg/m² y un descenso de la HbA1c a 5,6%.

DISCUSIÓN

La expresión clínica de la diabetes MODY-3 tiene una amplia variabilidad inter e intrafamiliar. Normalmente se manifiesta después de la pubertad, sin embargo existen condicionantes genéticos y ambientales que modulan su inicio clínico^(10,11). Se presenta el caso de un niño obeso con diagnóstico de MODY-3 a los 6 años y medio. Se analizan las distintas circunstancias que han podido contribuir a un comienzo tan precoz de la diabetes.

En los portadores de mutación en HNF-1alfa heredada por vía materna, la expresión clínica de la

diabetes es más precoz y más grave, con mayor probabilidad de requerir insulina. Además, si la diabetes materna se diagnosticó antes del embarazo, la edad de presentación en los descendientes afectados se adelanta hasta 10 años. La exposición fetal intrauterina a la hiperglucemia materna provoca alteración de la masa o la función de las células beta pancreáticas y modula la penetrancia de las mutaciones HNF-1alfa^(11,12). Los portadores de mutación HNF-1 alfa expuestos a hiperglucemia intraútero presentan un mayor peso al nacimiento y un índice de masa corporal más elevado^(12,13).

El gen HNF-1alfa comprende 3 dominios funcionales: el N-terminal, que interviene en la dimerización de las proteínas y que incluye el exón 1; otro de unión al ADN que incluye los exones 2 y 3 y el C-terminal, que interviene en la transactivación e incluye los exones 4-10. Se han identificado más de 150 mutaciones del gen de HNF-1alfa que causan MODY-3. Un tercio de estas mutaciones son deleciones, inserciones o sustituciones de nucleótidos que interrumpen el marco de lectura creando una proteína aberrante (mutaciones truncadas o *truncating mutations*). Los otros dos tercios son sustituciones de nucleótidos que modifican un aminoácido crítico de la proteína (mutaciones de sentido erróneo o *missense mutations*). Las *missense mutations* predominan en los dominios de dimerización y unión al ADN y las *truncating mutations* en el de transactivación⁽¹⁴⁾. Hay autores que no han encontrado relación entre el tipo ni la localización de la mutación con la precocidad de la expresión clínica o la gravedad de la diabetes. Postulan que no existe relación entre la gravedad del fenotipo y la naturaleza de la mutación^(11,15). Sin embargo, un estudio reciente que incluye 356 pacientes con MODY-3 con 169 diferentes mutaciones del HNF-1alfa, explica parte de la variabilidad en la expresión clínica en función del tipo y la localización de las mutaciones. Las missense mutations localizadas en los exones 1-6 y, más concretamente, aquéllas que ocurren en los dominios de dimerización o unión al ADN se asocian con una menor edad al diagnóstico que las que afectan al dominio de transactivación⁽¹⁴⁾.

Al revisar en nuestro paciente los factores que influyen en un comienzo más precoz de la diabetes observamos la herencia materna, el diagnóstico pregestacional en la madre con exposición a hiperglucemia intraútero y peso elevado al nacimiento. Así mismo, presenta la mutación V133M en el exón 2, tratándose de una mutación de sentido erróneo (missense mutation) en el dominio de unión al ADN, asociada con comienzo clínico a una edad más temprana.

En individuos normoglucémicos portadores de la mutación HNF-1alfa no se ha observado resistencia a la insulina⁽¹⁶⁾. Antes del desarrollo de hipergluce-

mia presentan glicosuria y aumento de la sensibilidad a la insulina que consigue mantener una normoglucemia a pesar de la reducción de la función de la célula beta⁽¹⁷⁾. Factores exógenos como la obesidad y el sedentarismo afectan a la sensibilidad a la insulina y tienen relevancia en la edad de inicio de la diabetes⁽¹¹⁾. De hecho, aunque controvertida^(18,19), la hipótesis de Wilkin propone que la insulinoresistencia asociada al exceso de peso actuaría como acelerador de la apoptosis y disfunción de la célula beta con la consecuente insulinopenia⁽⁷⁾.

En la exploración física de nuestro paciente destaca la obesidad y un signo de insulinoresistencia, la acantosis nigricans. Además de presentar en la SOG cifras diabetógenas, tiene ya a los 6 años y medio una HbA1c de 6,5%, recientemente incluida como criterio diagnóstico de diabetes⁽²⁰⁾. Como conclusión, aparte de los otros factores mencionados, la resistencia insulínica asociada a la obesidad puede haber desencadenado un inicio tan precoz de la diabetes. La promoción de un estilo de vida saludable, con adecuados hábitos alimentarios y el fomento del ejercicio físico resultan imprescindibles en la prevención de la verdadera epidemia actual que supone la obesidad en la población infantil-juvenil.

Referencias Bibliográficas

1. Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY. *Endocrinol Nutr* 2004; 51 (Spl2): 31-7.
2. Atkinson MA, MacLaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
3. 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.
4. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 401-4.
5. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 13 (Suppl 6): 1385-94.
6. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
7. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 914-922.
8. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: tes-

- ting the “accelerator hypothesis”. *Diabet Med* 2005 Feb; 22(2): 144-51.
9. Casamitjana R, Oriola J. Exploración clínica, funcional y molecular de la diabetes tipo MODY en la práctica clínica. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(Supl 2): 16-21.
 10. Costa A, Bescós M, Velho G, Chèvre JC, Vidal J, Sesmilo G et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 380-6.
 11. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT et al. Determinants of the development of diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in carriers of HNF-1 α mutations. *Diabetes Care* 2002; 25: 2292-301.
 12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellards S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1 α gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002; 25: 2287-91.
 13. Estalella I, Rica I, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI 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 Oct; 67(4): 538-46.
 14. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R, Gautier JF, Larger E et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY-3). *Diabetes* 2008; 57(2): 503-8.
 15. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50(Suppl1): 94-100.
 16. Vaxillaire M, Pueyo ME, Clément K, Fiet J, Timsit J, Philippe J et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and nondiabetic subjects with HNF-1 α (MODY 3) mutations. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 609-18.
 17. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmänn M, Shepherd M et al. β -Cell dysfunction, insulin sensitivity and glycosuria precede diabetes in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1751-6.
 18. O’Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increase in type 1 diabetes-no support for the accelerator hypothesis. *Diabet Med* 2007; 24(8): 920-3.
 19. Booker C. The accelerator hypothesis: insulin resistance as the central cause of type 1 and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(1): 210-1.
 20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62-9.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.