



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN

¿Por qué debemos preocuparnos de diagnosticar una diabetes monogénica?

Antonio Jesús Blanco Carrasco

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España

Recibido el 24 de mayo de 2013; aceptado el 18 de julio de 2013

Disponible en Internet el 4 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes
monogénicas;
Diabetes neonatal;
MODY

KEYWORDS

Monogenic form
of diabetes;
Neonatal diabetes;
MODY

Resumen Se estima que las alteraciones monogénicas son una causa infrecuente (en torno al 1%) de diabetes. La mayoría de los casos están clínicamente mal etiquetados como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. Aunque constituyen un grupo muy heterogéneo, sus formas más frecuentes, como la diabetes neonatal o las denominadas MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), comparten como características comunes la ausencia de signos de autoinmunidad e insulinoresistencia y la persistencia de una secreción de insulina con el paso del tiempo. Entre las razones que explican su baja tasa de diagnóstico podemos encontrar una escasa sensibilización de los profesionales sanitarios sobre la relevancia de su diagnóstico y la necesidad de que este se realice en unidades específicas de genética. En los últimos años se está produciendo un avance significativo en la descripción de nuevas formas clínicas y la validación de marcadores séricos que facilitan su diagnóstico.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Why should we be concerned about diagnosing a monogenic form of diabetes?

Abstract Monogenic forms represent a rare form (about 1%) of diabetes. Most cases are clinically mislabeled as type 1 or type 2 diabetes mellitus. Although they constitute a very heterogeneous group, their most common forms, such as neonatal diabetes or those called MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) share common characteristics as the absence of signs of autoimmunity or insulin resistance and the persistence of insulin secretion in over time. Reasons for the low rate of diagnosis may be a low awareness about the importance of diagnosis by health professionals and the need to perform tests in specific genetic units. In recent years there has been significant progress in the description of new forms and validation of clinical serum markers that facilitate their diagnosis.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye un conglomerado de condiciones de carácter heterogéneo que comparten su

Correo electrónico: ablanco@clinic.ub.es

expresión clínica en forma hiperglucemia. Del conocimiento de dicha diversidad etiológica surge la necesidad de identificar correctamente cada proceso fisiopatológico subyacente para poder abordar del modo más certero posible su manejo clínico o, en el caso de llevar a cabo investigaciones en el campo de la ciencia básica, clínica o traslacional, orientar adecuadamente las estrategias de trabajo. Del mismo modo que etiquetas como *insulinodependiente* y *no insulinodependiente* fueron sustituidas por las algo más fundamentadas desde un punto de vista etiológico, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2)¹, entendemos que la progresión en la profundización de los conocimientos de estas entidades —y de otras que actualmente ya no se engloban en ellas— dará lugar en un futuro cercano a una auténtica atomización de las categorías diagnósticas de la diabetes. En la actualidad, la vía más destacada de diversificación del diagnóstico de la diabetes es sin duda la constituida por sus formas monogénicas. Como su nombre indica, son procesos en los que la hiperglucemia es el resultado de las alteraciones fisiopatológicas provocadas por la mutación de un único gen.

Los albores del descubrimiento de estas formas debemos situarlos en la década de los sesenta, cuando el Dr. Fajans y sus colaboradores describieron la utilidad del tratamiento con sulfonilureas en pacientes jóvenes con diabetes *moderada*². En aquel momento aún no se conocía el origen de aquella diabetes *moderada*, pero su carácter atípico y su marcada agregación familiar ya llevó al Dr. Fajans a presentar los casos en 1964 etiquetándolos como *Maturity-onset type diabetes of childhood or of the young*³, de donde surge el acrónimo MODY. Hubo que esperar otros 30 años para que igualmente a partir del estudio exhaustivo de los casos en aquella primera familia descrita, el mismo equipo estadounidense localizara el defecto genético responsable del cuadro en el factor de transcripción nuclear del hepatocito 4 alfa (HNF4a)⁴.

En los últimos 15 años se ha acelerado exponencialmente el proceso de descripción de entidades monogénicas en el campo de la diabetes, pudiendo actualmente nombrar más de una decena de genes responsables y vernos obligados a romper las categorías diagnósticas usualmente empleadas en la clínica. El diagnóstico de cada una de estas formas permite la generación de un consejo genético familiar preciso y, de modo aún más relevante en la clínica, muchas de ellas condicionan un manejo clínico peculiar. Por todo ello, abogamos por no entender el proceso diagnóstico de la DM como un mero etiquetaje, sino como un esfuerzo para descifrar el sustrato fisiopatológico que origina la diabetes en cada paciente. Así, en esta revisión hemos optado por describir los conocimientos acumulados que hemos tenido la oportunidad de revisar para cada categoría diagnóstica, las cuales hemos agrupado solo a título orientativo y con el fin de crear un esquema conceptual que tiene más de divulgativo que de fisiopatológico.

Defectos monogénicos vinculados con procesos autoinmunes

Situamos esta categoría en primer lugar, no por su trascendencia clínica actual, ya que no tenemos indicios de

que su prevalencia sea clínicamente relevante, sino por lo novedoso de la descripción de algunas de sus formas y porque rompe con el planteamiento habitual que solemos tener delante de las formas monogénicas de diabetes. En este sentido, hemos explicado la necesidad de diagnosticar de forma precisa los casos de diabetes que no cumplen las características clínicas habituales de DM1 o DM2. La descripción de formas monogénicas de diabetes autoinmunes que cumplen todos los criterios diagnósticos aceptados para DM1 parece acabar con la vigencia de este paradigma. Conocíamos la existencia de poliendocrinopatías con un sustrato autoinmune de origen monogénico en las que puede aparecer diabetes autoinmune como el síndrome APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) por mutación del gen AIRE⁵ o el síndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome*) por alteraciones en FOXP3⁶. Posteriormente se describió que las mutaciones en FOXP3 pueden explicar casos de diabetes neonatal en los que pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes pero sin necesidad de que aparezca el cuadro completo (y a menudo fatal durante la infancia) del síndrome IPEX⁷. Para terminar de acabar con la idea de que diabetes monogénicas y autoinmunes constituyen de manera ineludible grupos diagnósticos independientes, recientemente se han descrito 5 casos en una única familia que presentan enfermedades autoinmunes (4 de ellos DM1 y en otro caso colitis ulcerosa) en la que la segregación familiar de una mutación en el gen SIRT1 concuerda perfectamente con la clínica⁸.

Defectos monogénicos relacionados con la acción periférica de la insulina

Otras formas frecuentemente olvidadas de diabetes monogénicas son aquellas en las que el defecto se sitúa bien a nivel del receptor de la insulina, bien en la vía de señalización posreceptor. En esta categoría podríamos englobar:

- *Síndrome de Donohue* (anteriormente conocido como leprechaunismo). Entidad de carácter autosómico recesivo en la que la afectación del gen del receptor de la insulina (INSR) provoca un defecto severo en el crecimiento intrauterino y posnatal, lipoatrofia, facies características, acantosis nigricans, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y severa resistencia a la insulina⁹.
- *Síndrome de resistencia a la insulina tipo A*. Se caracteriza por marcada hiperinsulinemia con o sin intolerancia a la glucosa o diabetes, acantosis nigricans y —si afecta a mujeres— hiperandrogenismo pospuberal¹⁰. El *síndrome de Rabson-Mendenhall* es una variante de esta entidad en la que suele presentarse además hiperplasia hipofisaria, displasia dental y otros rasgos dismórficos¹¹. Los defectos genéticos pueden afectar a la expresión a nivel de la superficie celular del receptor y/o a su capacidad de transmitir la señalización intracelular¹².

Lipodistrofias de origen genético

Las lipodistrofias constituyen un conjunto de entidades diversas, algunas de las cuales tienen un origen genético. Dado que conforman un grupo altamente heterogéneo en el que la diabetes es frecuente pero suele formar parte de una constelación de alteraciones metabólicas más amplia (resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática...), no describiremos los procesos que se engloban en este grupo, queriendo solamente destacar que alteraciones genéticas a nivel de PPAR γ o CAV1 generan síndromes en los que la diabetes es un rasgo habitual.

Defectos monogénicos a nivel de la célula beta

Cuando hablamos de diabetes monogénicas, solemos referirnos en exclusiva a las entidades que se engloban en esta categoría. Dado que uno de los objetivos de esta revisión era contextualizar el concepto de diabetes de origen genético, hemos preferido comenzar nombrando otras variantes, aunque sin duda se encuentran en esta la mayoría de las entidades que clínicamente van a suponer un reto diagnóstico en la consulta de diabetes.

De una forma general podemos diferenciarlas en 2 categorías (aunque veremos posteriormente que dicha clasificación tiene un carácter más orientativo que fisiopatológico): a) diabetes neonatales (DN), en las que se detecta la enfermedad a las pocas semanas o meses de nacer, y b) diabetes de la infancia o del adulto joven (donde se incluyen las que clásicamente han recibido el calificativo de MODY).

Probablemente tengamos que esperar a la implementación rutinaria en la práctica clínica de las técnicas de secuenciación genética masiva para conocer la prevalencia de estas formas de diabetes. Por motivos obvios, hasta ahora no ha sido posible realizar estudios poblacionales que permitan conocer este dato, estimándose que en torno al 1-2% de los casos de diabetes podrían tener un sustrato monogénico¹³. Quizás uno de los trabajos que nos brinda información más detallada en este sentido se ha publicado muy recientemente. Un grupo noruego, tras realizar estudios genéticos orientados según las características clínicas registradas de los casos, evidencia una prevalencia mínima del 1,1% en población pediátrica¹⁴.

A continuación procedemos a describir las formas que más frecuentemente podemos encontrarnos en la clínica diaria.

Diabetes neonatales

Constituye este un grupo fácilmente reconocible desde el punto de vista clínico. El estudio de los casos de diabetes de aparición en los primeros 6 meses de vida muestra que los pacientes no presentan diferencias en cuanto a la frecuencia de los diversos genotipos del HLA de clase II comparados con población no diabética (al contrario de lo que ocurre en los casos de DM1)¹⁵. El término «diabetes neonatal» fue acuñado cuando la edad de inicio que se consideraba altamente indicativa de un origen monogénico de la diabetes eran los 30-50 primeros días de vida. Actualmente se acepta que el origen monogénico es más frecuente que el autoinmune en

los casos que se presentan en el primer semestre de vida, por lo que se ha sugerido, aunque con poca aceptación en la literatura posterior, cambiar el término por el de «diabetes monogénica de la infancia»¹⁶. Es por ello que actualmente se considera que debe plantearse un origen monogénico como hipótesis más plausible (por delante del origen autoinmune) en todos los casos con inicio en los 6 primeros meses de vida¹⁷. No obstante, hasta en el 40% de los casos puede no llegar a identificarse la mutación causante del trastorno¹⁸.

La incidencia estimada de DN es de un caso por cada 100.000-200.000 recién nacidos vivos¹⁹. Clínicamente, los pacientes suelen presentar hiperglucemia franca (no es infrecuentemente la situación de cetoacidosis), bajo peso al nacer y niveles prácticamente indetectables de péptido C. La frecuencia con la que se objetivan hallazgos sugestivos de autoinmunidad, como ya hemos comentado, no es superior a la de la población no diabética. Según su evolución, las DN se clasifican en transitorias (TDN) o permanentes (PNDM), presentando una frecuencia relativa similar. Las pertenecientes al primer grupo se caracterizan por presentar una remisión espontánea en los primeros años de vida, aunque en muchos de los casos se produce una recidiva en la adolescencia, por lo que su seguimiento clínico parece obligado²⁰.

Lógicamente, son indistinguibles en el momento del diagnóstico. Se conocen más de una decena de genes causantes de DN, con diferencias importantes entre las formas transitorias y permanentes. Entre estas últimas, los 2 genes más frecuentemente mutados son el gen *KCNJ11*, que codifica para la proteína Kir6.2 (30-50%), y el gen *ABCC8*, que codifica para la proteína SUR1 (10-15%)¹⁹. En ambos casos se trata de mutaciones que incrementan la actividad de la proteína, condicionando la apertura permanente del canal de potasio sensible al ATP de la célula beta. El hecho de encontrar mutación en uno de estos 2 genes adquiere una relevancia clínica destacable, ya que estos pacientes presentan una respuesta clínica favorable al tratamiento con dosis altas de sulfonilureas²¹. Hay mutaciones que comportan cambios funcionales severos en las proteínas KIR6.2 y SUR1, dando lugar a formas graves de DN que cursan con retraso en el desarrollo, y en casos aún más llamativos, con epilepsia. Este cuadro es conocido como DEND (*developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes*). De modo destacado, debemos indicar que el tratamiento con sulfonilureas propicia, además de un mejor control metabólico, una mejoría de las manifestaciones neurológicas. Desde el punto de vista de su diagnóstico genético, señalar que la mayoría de las mutaciones de *KCNJ11* descritas ocurren *de novo*, por lo que la ausencia de antecedentes familiares no debe ser un criterio para decidir la realización del estudio²¹.

Cabe destacar también que la afectación del gen de la insulina explica hasta el 15-20% de los casos de DN permanente, y según algunas series¹⁸ su frecuencia es superior incluso a la de la afectación del *ABCC8*. En alguno de ellos la edad al diagnóstico es superior a los 6 meses. Las mutaciones afectan al procesamiento de la insulina, lo que da lugar a un defecto de secreción de esta y, a la larga, a la apoptosis de la célula beta.

El resto de genes implicados en las PNDM presentan prevalencias muy bajas (1-3%), quedando por conocerse las causas genéticas de un porcentaje importante de estas²². Entre las causas infrecuentes, es llamativo el caso de las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el

gen de la GCK. Su diagnóstico coincide en este caso con la presentación en ambos progenitores de un fenotipo compatible con MODY-GCK, que detallaremos más adelante. Otras DN pueden cursar con agenesia pancreática u otras características extrapancreáticas que ayudan a clasificarlas.

El origen más frecuente (70-90% de los casos) de los cuadros de DN transitoria es una alteración cromosómica en la región 6q24 que de forma fisiológica presenta *imprinting* materno²³. Dado este hecho, las alteraciones suelen consistir en la pérdida de la metilación de residuos del alelo materno o disomías o duplicaciones paternas²⁴. Estas alteraciones pueden ser a su vez heredadas o de nueva aparición. Mutaciones en los genes ABCC8 (15%) y KCNJ11 (10%) completan prácticamente el espectro etiológico de estos casos²⁵.

Clínicamente, se han propuesto como rasgos diferenciales entre las causas más frecuentes de diabetes neonatal (defectos del canal de potasio y alteraciones en la región 6q24) la precocidad del diagnóstico y el peso al nacer, de modo que los pacientes con alteraciones en 6q24 presentan menor peso al nacer y suelen comenzar en la primera semana de vida²⁶.

Diabetes monogénicas de la infancia o del adulto joven

Como decíamos al inicio de esta revisión, las primeras formas descritas de diabetes monogénicas —y actualmente las más frecuentemente diagnosticadas— se engloban en esta categoría. Desde su descripción se han mantenido una serie de criterios clínicos en los que basar su sospecha: a) edad de diagnóstico de la diabetes antes de los 25 años; b) al menos 2 generaciones afectadas en la familia, y c) no insulinodependencia. Sin embargo, cada uno de estos criterios puede y debe matizarse según los conocimientos actuales. El límite de edad en 25 años es arbitrario, encontrándonos casos a edades más avanzadas y con estudios recientes que sugieren que elevar la edad de sospecha hasta al menos los 30-35 años mejora la sensibilidad clínica de un modo notable²⁷. Como en cualquier otra enfermedad genética, pueden aparecer alteraciones *de novo*, por lo que la ausencia de antecedentes en casos clínicamente muy sugestivos no debería ser criterio para desestimar la realización de estudios genéticos. Hemos revisado previamente que, incluso en según qué formas de DN, la ausencia de antecedentes familiares puede llegar a ser la norma. Finalmente, sabemos que la insulinodependencia puede llegar a depender más del criterio clínico del profesional y de su experiencia que de la presentación clínica del cuadro. Por todo ello, el enfoque actual se dirige sobre todo —y sin olvidar el contexto en el que nos sitúan los criterios clásicos— a identificar casos cuya presentación clínica coincida con la descripción de las diferentes entidades que nombraremos a continuación, en orden de prevalencia.

- **Hiperglucemia leve en ayunas de carácter familiar** (MODY-GCK o MODY2). Los pacientes con esta variante presentan desde el nacimiento hiperglucemia leve (110-125 mg/dl) en ayunas que a menudo no es detectada hasta la realización del primer análisis bioquímico, pudiendo demorarse su diagnóstico hasta la adolescencia o la edad adulta²⁸. En

este sentido, podemos decir que no es despreciable el porcentaje de casos diagnosticados con motivo del cribado de la diabetes gestacional. Dado el carácter moderado de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, no presenta clínica alguna. Como característica clínica más relevante debemos destacar la ausencia de evidencia de que se asocie a complicaciones micro o macrovasculares a largo plazo, siempre y cuando no aparezca de modo concomitante DM2. Por esta razón, actualmente no se recomienda la instauración de tratamientos farmacológicos. En este sentido, quizá sea el control glucémico durante la gestación el momento en el que esta entidad requiere un manejo clínico específico, ya que la indicación de tratamiento de la mujer gestante va a depender de la concordancia entre el estado de portador entre la madre y el feto. Se ha propuesto estimar este, de modo indirecto, según la evolución del crecimiento fetal. Por lo que se refiere a su detección, hay que destacar que debe sospecharse en toda persona con hiperglucemia basal permanente, sin progresión evidenciable y que además presente una correcta respuesta a la sobrecarga oral de glucosa, siendo el incremento de la glucemia a los 120 min en la mayoría de los casos inferior a 50 mg/dl²⁹.

- **Diabetes familiar de inicio juvenil** (MODY-HNF1a o MODY3 y MODY-HNF4a o MODY1). La existencia de mutaciones patogénicas en heterocigosis y la consecuente pérdida de función tanto de los genes que codifican el factor nuclear del hepatocito 1a (*HNF1a*) o el 4a (*HNF4a*) causan diabetes pospuberal, aunque existen casos —hasta el momento excepcionales— de inicio más precoz³⁰ con características heterogéneas inter e incluso intrafamiliarmente. En ambas entidades, la penetrancia del rasgo diabético es superior al 90% una vez alcanzada la cuarta década de la vida. Su diagnóstico suele realizarse frecuentemente en una fase asintomática, dado la lenta evolución del trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, aunque también se han descrito casos que comienzan en forma de cetoacidosis³¹. Fisiopatológicamente y al contrario de la entidad anteriormente descrita, en este caso destaca un defecto inicial en el control de la glucemia posprandial. Así, cuando se lleva a cabo una prueba de sobrecarga oral de glucosa, esta resulta francamente alterada²⁹. En las etapas iniciales del curso natural del proceso no es infrecuente observar glucemias basales cercanas al rango de la normalidad, lo cual habrá de tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento. Otro rasgo peculiar, en este caso solo presente en las alteraciones de HNF1a y no en HNF4a, es la existencia de una reducción del umbral de excreción renal de glucosa, lo que conlleva la detección de glucosuria ante cifras de glucemia menores a las habituales (140-150 mg/dl)³². Dada la tendencia natural al empeoramiento del control glucémico a largo de la vida y la precocidad del inicio clínico, en caso de que no se consiga mantener un control metabólico idóneo, son frecuentes las complicaciones micro y macrovasculares. En relación con su tratamiento, señalamos que está ampliamente descrita una extraordinaria sensibilidad de esta entidad al tratamiento con fármacos secretagogos³³, bien sean sulfonilureas o glinidas. Se ha relacionado con la presencia de mutaciones en HNF4a³⁴ y mucho menos frecuentemente en HNF1a³⁵, episodios de hipoglucemia por hiperinsulinismo en la edad

neonatal, así como macrosomía. Dado que las sutiles diferencias en la presentación clínica de la diabetes provocada por mutaciones en HNF1a y HNF4a pueden no ser evidentes, aconsejamos que, en caso de sospecha, el estudio genético comience por HNF1a, y si no encuentran defectos patogénicos a este nivel, se recurra al estudio de HNF4a, dada la frecuencia relativa de ambas entidades. Solo en los casos en que se objetiven de modo claro rasgos sugestivos de alteraciones a nivel de HNF4a, podría ser razonable invertir el orden de estudio.

- **Diabetes y poliquistosis renal.** Actualmente sabemos que las mutaciones en el gen HNF1b cursan con diabetes (aunque es un rasgo de penetrancia incompleta) y malformaciones urogenitales, entre las cuales la más frecuente es la poliquistosis renal³⁶. La manifestaciones extrapancreáticas suelen preceder al diagnóstico de diabetes e incluso pueden llegar a ser diagnosticadas intraútero. Otras características asociadas a esta entidad pueden ser: bajo peso para la edad gestacional, malformaciones genitales como útero bicornue, quistes en el epidídimo, astenozoospermia o agenesia de vasos deferentes. Sin embargo, hay una gran variabilidad fenotípica, ya que no todos los pacientes presentan el espectro de alteraciones descritas anteriormente³⁷. Por ejemplo, algunos incluso pueden desarrollar una diabetes neonatal transitoria, mientras que otros no llegan nunca a presentar diabetes. Bioquímicamente se observa que estos pacientes presentan una elevación leve de las concentraciones séricas de transaminasas, cierto grado de insulinoresistencia y dislipidemia. Los pacientes con MODY-HNF1b no presentan una buena respuesta al tratamiento con fármacos secretagogos. Dada la heterogeneidad de la clínica, el tratamiento habrá que adecuarlo a las circunstancias concretas del paciente, teniendo que elegir entre control dietético, fármacos insulinosensibilizadores o insulino terapia. Desde el punto de vista del diagnóstico genético cabe considerar dos características peculiares que condicionan la estrategia de estudio: hasta el 40% de los casos están provocadas por mutaciones *de novo*, y el hecho de que la alteración genética más frecuente es la delección cromosómica.

Hasta estos momentos se han descrito varias entidades más englobadas tanto en la categoría de diabetes neonatal como de diabetes de la infancia o del adulto joven. No obstante, dada la extraordinaria baja prevalencia, creemos que su descripción pormenorizada se escapa de los objetivos de esta revisión. Queremos destacar, sin embargo, que parte de estas nuevas entidades ponen de relieve que la distinción entre diabetes neonatal y de la infancia-adulto joven es también conceptual, ya que cada vez conocemos más mutaciones inicialmente asociadas a una de las dos que posteriormente se describen como causantes de la otra^{38,39}.

Defectos monogénicos a nivel mitocondrial

No solo las afectaciones del ADN cromosómico nuclear pueden provocar diabetes. Mutaciones concretas en el ADN mitocondrial (heredado por vía materna) provocan un síndrome en el que destaca la aparición simultánea de diabetes y sordera, por lo que es conocido como MIDD

(*maternally inherited deafness and diabetes*). Además del trastorno auditivo pueden acompañar a la diabetes otros rasgos característicos de afectación mitocondrial, como la miopatía o la distrofia macular. La mayoría de los casos están provocados por una mutación concreta: 3243A>G⁴⁰.

Creemos necesario igualmente plantear una serie de consideraciones prácticas que podrían modificar la práctica clínica actual, ayudando a incrementar la tasa de identificación de estas formas monogénicas de diabetes. Considerando la estimación de que hasta el 1% de los casos de diabetes tienen su origen en defectos monogénicos, no costaría concluir que la inmensa mayoría de estos casos se diagnostican incorrectamente en nuestro entorno como formas de DM1 o DM2, e incluso podrían persistir sin diagnóstico de diabetes, hecho nada infrecuente en nuestro medio⁴¹.

Entre las más recientes aportaciones a la estrategia de optimizar el diagnóstico clínico de estas formas de diabetes se encuentra el empleo de biomarcadores séricos que pudiesen facilitar la discriminación entre los diferentes orígenes de la diabetes. La entidad en la que más se ha avanzado en este sentido es la diabetes por afectación del gen HNF1a.

Como factor de transcripción nuclear, HNF1a regula la expresión de dianas génicas diversas, algunas de las cuales participan en la secreción de insulina por parte de la célula beta. Sin embargo, controla también la expresión de otros genes, como es el caso del gen de la proteína C reactiva (PCR). Estudios multicéntricos a nivel europeo aportan evidencias suficientes para considerar el uso rutinario de la determinación ultrasensible en suero de la PCR como marcador útil en el diagnóstico de esta entidad, de manera destacada en lo referido a la diferenciación con la DM2, en cuyo caso se produce una elevación de este marcador de inflamación, mientras hay una infraexpresión del mismo en MODY⁴².

Igualmente útil, y en este caso en relación con la distinción con DM1, es el uso de los niveles de péptido C. Estudios británicos⁴³ describen el valor aportado por la determinación de péptido C urinario (en nuestro medio es más frecuente su determinación a nivel sérico) en la distinción de diabetes de origen monogénico (HNF1A y HNF4A) con DM1.

Otros estudios relacionan la existencia de mutaciones patogénicas en HNF1a con diferentes perfiles de glucosilación proteica⁴⁴ o concentración de microARN circulantes⁴⁵. Ello profundiza la idea de que el análisis del perfil bioquímico o de expresión génica de los pacientes que padecen diabetes monogénicas podría ser útil para mejorar su identificación.

Tras la sospecha clínica inicial y la decisión de solicitar el estudio para determinar la presencia de alguna alteración genética que justifique el cuadro del paciente, adquiere una importancia capital la correcta comunicación entre el equipo clínico y la unidad de genética para conseguir la optimización del estudio y la correcta interpretación de los resultados. Así, creemos que la solicitud de estudios para la detección de defectos genéticos causantes de diabetes monogénicas debe acompañarse de una descripción clínica detallada, al igual que de una orientación concreta de la sospecha diagnóstica inicial. Del mismo modo, los resultados del estudio genético deben siempre contextualizarse en función del perfil clínico del paciente. En este sentido se han descrito falsos resultados positivos, por ejemplo en MODY-GCK, cuya repercusión clínica puede ser importante⁴⁶.

Llegados a este punto, y a modo de resumen, podríamos repetirnos la pregunta que pone título a esta revisión: ¿Por qué debemos preocuparnos de diagnosticar una diabetes monogénica? Tras revisar diferentes aspectos de estas entidades sugerimos la consideración de los siguientes aspectos:

- Profundiza nuestro conocimiento del proceso fisiopatológico que subyace bajo el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono que presenta el paciente. Cabe considerar además que, aunque con una prevalencia baja, las diabetes monogénicas pueden aportar información básica para mejorar nuestro conocimiento sobre las formas más frecuentes de diabetes.
- Aporta información relevante sobre la evolución natural del proceso, hecho sumamente destacado en la hiperglucemia basal moderada de carácter familiar.
- Ayuda a individualizar el tratamiento. Mencionar aquí la sensibilidad al tratamiento con sulfonilureas en la diabetes por alteración del canal de potasio-ATP dependiente de la célula beta así como en el caso de las mutaciones en HNF1a y HNF4a.
- Contribuye a determinar de modo más certero el pronóstico clínico (MODY-GCK), e igualmente facilita la mejoría de este a través de la optimización del control metabólico mediante terapias dirigidas. Estas pueden incluso aportar beneficios no relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono (mejoría de la clínica neurológica en las afectaciones del canal de potasio mediante el tratamiento con sulfonilureas).
- Permite dar un consejo genético certero en la familia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con este artículo

Bibliografía

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
2. Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes*. 1960;9:83-8.
3. Fajans SS, Bell GI. MODY. History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34:1878-84.
4. Stoffel M, Le Beau MM, Espinosa 3rd R, Bohlander SF, Le Paslier D, Cohen D, et al. A yeast artificial chromosome-based map of the region of chromosome 20 containing the diabetes-susceptibility gene, MODY1, and a myeloid leukemia related gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:3937-41.
5. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*. 1997;17:399-403.
6. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27:20-1.
7. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, Shield JP, Deiss D, Sumnik Z, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:111-6.
8. Biason-Lauber A, Böni-Schnetzler M, Hubbard BP, Bouzakri K, Brunner A, Cavelti-Weder C, et al. Identification of a SIRT1 mutation in a family with type 1 diabetes. *Cell Metab*. 2013;17:448-55.
9. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance — Mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325:938-48.
10. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*. 1976;294:739-45.
11. Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am J Clin Pathol*. 1956;26:283-90.
12. Kosztolányi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: A syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. *Eur J Pediatr*. 1997;156:253-5.
13. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
14. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013;56:1512-9.
15. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, Bingley PJ, Hattersley AT, Ellard S, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006;55:1895-8.
16. Massa O, Iafusco D, d'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat*. 2005;25:22-7.
17. 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. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:352-60.
18. Edghill EL, Flanagan SE, Patch A-M, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: Mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008;57:1034-42.
19. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT. Permanent neonatal diabetes mellitus — The importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:323-33.
20. Shield JPH, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR, et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F341-3.
21. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:1838-49.
22. McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: Novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:2889-98.
23. Temple IK, Shield JPH. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:199-204.
24. Diatloff-Zito C, Nicole A, Marcelin G, Labit H, Marquis E, Bellanne-Chantelot C, et al. Genetic and epigenetic defects at the 6q24 imprinted locus in a cohort of 13 patients with transient neonatal diabetes: New hypothesis raised by the finding of a unique case with hemizygotic deletion in the critical region. *J Med Genet*. 2007;44:31-7.
25. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:265-91.
26. Flanagan SE, Patch A-M, Mackay DJG, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes

- cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2007;56:1930–7.
27. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 2012;35:1206–12.
 28. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30:1512–26.
 29. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia*. 2006;49:1106–8.
 30. Iwabuchi A, Kamoda T, Shinohara H, Sumazaki R. Japanese boy with maturity-onset diabetes of the young type 3 who developed diabetes at 19 months old. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2013;55:e32–4.
 31. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, Hollay E, Cinek O, Lebl J, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: Is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care*. 2013;36:2573–4.
 32. Pontoglio M. Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *J Am Soc Nephrol Jasn*. 2000;11 Suppl 16:S140–3.
 33. 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.
 34. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *Plos Med*. 2007;4:e118.
 35. Stancescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, de León DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E2026–30.
 36. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beauvils S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 2004;140:510–7.
 37. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2905–8.
 38. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *Plos One*. 2012;7:e37423.
 39. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55:123–7.
 40. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008;25:383–99.
 41. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Diabet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
 42. Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, Hansen T, Tuomi T, Gašperiková D, et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. *Diabetologia*. 2011;54:2801–2810.
 43. Besser REJ, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Ellard S, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1α/hepatocyte nuclear factor 4-α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:286–91.
 44. Besser REJ, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Ellard S, et al. Mutations in HNF1A result in marked alterations of plasma glycan profile. *Diabetes*. 2013;62:1329–37.
 45. Bonner C, Nyhan KC, Bacon S, Kyithar MP, Schmid J, Concannon CG, et al. Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers. *Diabetologia*. 2013;56:1743–51.
 46. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, Colclough K, Mathews A, Taylor J, et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30:e233–8.