

R. CORCOY

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sant Pau.
Barcelona. España.

En los últimos años, paralelamente a la evolución de los conocimientos sobre las diferentes formas de diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*), han ido conociéndose datos específicos de este tipo de diabetes durante la gestación. En primer lugar, se conoce que la diabetes tipo MODY puede presentarse como diabetes mellitus gestacional y se dispone de datos (sesgados) sobre su prevalencia, que es baja (en grupos seleccionados de mujeres con diabetes gestacional, la prevalencia de MODY 2, que es una de las formas más frecuentes, no suele superar el 12%). Respecto al tratamiento durante la gestación, sabemos que las mutaciones de la glucocinasa de la madre y el feto tienen efectos aditivos y opuestos sobre el peso fetal, con lo que en estas mujeres sería deseable conocer el genotipo fetal para establecer los objetivos del tratamiento materno. Por último, las diabetes monogénicas tienen también un comportamiento específico respecto al riesgo de diabetes en la descendencia. Si bien por tratarse de enfermedades autosómicas dominantes el riesgo de transmisión es del 50%, la hiperglucemia intrauterina modula la diabetes en los hijos de forma diferente según el tipo de defecto. Así, mientras que en la forma MODY 3 la hiperglucemia intrauterina adelanta en unos 12 años el inicio de la diabetes en los hijos afectados, no se ha demostrado ningún efecto en el caso de la diabetes MODY 2.

Palabras clave: Gestación. MODY 1. MODY 2. MODY 3. MODY 4. MODY 5.

ABSTRACT

In the last years we have increased our knowledge on MODY diabetes and we have also gained insight on the particularities of pregnancy in women with this type of diabetes. Firstly, we know that MODY diabetes can present as gestational diabetes mellitus (GDM) and we have (biased) data on its prevalence, which is low (in selected subgroups of women with GDM, the prevalence of MODY2, one of the more frequent subtypes, does not usually exceed 12%). Secondly, concerning treatment during pregnancy, we know that maternal and fetal glucokinase mutations have additive and opposite effects on birth weight, implying that determination of the fetal genotype in these women would be desirable to establish the goals of maternal therapy. Finally, monogenic diabetes also shows specific behavior in relation to the risk of diabetes in offspring. As in other autosomal dominant diseases, the risk of transmission is

50%; however, in addition, intrauterine hyperglycemia influences the risk of diabetes mellitus in offspring differently depending on the defect. In MODY3 diabetes, the age at presentation in affected offspring is 12 years earlier if exposed to intrauterine hyperglycemia, while a similar influence is not present in MODY2.

Key words: Pregnancy. MODY 1. MODY 2. MODY 3. MODY 4. MODY 5.

INTRODUCCIÓN

El término diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) se utiliza en la actualidad para describir formas monogénicas de diabetes, que afectan fundamentalmente la función de la célula β y que se estima suponen el 2% de las diabetes no insulino-dependientes en Europa. Paralelamente a la evolución de los conocimientos sobre la prevalencia, patogenia, historia natural y respuesta al tratamiento de este tipo de diabetes, han ido conociéndose datos (imperfectos) de su prevalencia en la gestación, así como, en el caso concreto de la diabetes MODY 2, información mucho más relevante sobre el impacto de la hiperglucemia materna sobre el feto dependiendo de que esté o no afectado y que sería importante poder tener en cuenta para instaurar el tratamiento materno.

PREVALENCIA

MODY 2

Ya en las primeras descripciones de familias afectadas de mutaciones en el gen de la glucocinasa consta que en algunas mujeres, la presentación había sido en forma de diabetes gestacional (DG)¹⁻³. Además, en algunos casos, estas mujeres eran el caso índice de la familia⁵. Los estudios que analizan la prevalencia de MODY 2 (tabla 1) aparecen con posterioridad^{4,9}, y todos ellos se caracterizan por estudiar a subgrupos de mujeres con DG, seleccionadas para aumentar el rendimiento en el hallazgo de mutaciones: o bien historia familiar de diabetes mellitus^{4,9}, o bien alteración de la tolerancia a la glucosa al seguimiento⁵, o bien criterios bioquímicos (glucemia basal elevada en gestación y posparto e incremento discreto tras sobrecarga oral de glucosa⁸) o bien varios de ellos⁷. Tratándose pues de subgrupos sesgados hacia un rendimiento positivo, las prevalencias oscilan entre un 0⁴ y un 12%⁸, con la excepción del artículo que estudia el grupo más restringido y que describe una prevalencia del 80%⁷.

Otras mutaciones

Otras formas de MODY también pueden presentarse como DG. Así, Lehto et al¹⁰ han informado de que 11 de 29 mujeres (38%) con MODY 3 habían presentado DG, mien-

Correspondencia: Dra. R. Corcoy.
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sant Pau.
Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: rcorcoy@hsp.santpau.es

TABLA 1. Prevalencia de mutaciones de la glucocinasa en mujeres con diabetes gestacional

Referencia	N.º de gestantes estudiadas	Características del grupo estudiado	Prevalencia
Stoffel et al ⁴ , 1993	40	DM en FPG	5% (6% en hispanas, 11% en caucásicas, 0% en negras)
Chiu et al ⁵ , 1994	270	Raza negra 94 DMG + PTOG posparto DM 77 DMG + PTOG posparto N 99 controles	0%
Saker et al ⁶ , 1996	50	GB: 5,5-10 mmol/l al seguimiento	6%
Ellard et al ⁷ , 2000	15	Caucásicas GB: 5,5-8,8 gestación + posparto δ glucemia PTOG < 4,6 mmol/l Insulina en gestación + dieta posparto Historia familiar + (DM2, DG o GB > 5,5 en FPG)	80%
Kousta et al ⁸ , 2001	17	Grupo multiétnico Criterios bioquímicos: GB: 5,5-8,0 gestación + posparto δ glucemia PTOG < 3,5 mmol/l	12%
Weng et al ⁹ , 2002	66	Caucásicas Historia familiar de DM	1,5% MODY 2 1,5% MODY 3 1,5% MODY 4 (MODY 5 no estudiado)

DM: diabetes mellitus; FPG: familiares de primer grado; DMG: diabetes mellitus gestacional; GB: glucemia basal; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

tras Lindner et al¹¹ han publicado que 2 de 4 mujeres de una familia afectada de MODY 5 presentaron DG. El artículo de Weng et al⁹ antes referido estudia a un subgrupo de mujeres con DG e historia familiar de diabetes mellitus y describen una prevalencia del 1,5% tanto para MODY 3 como para MODY 4. No es de extrañar que la información referente a gestaciones en mujeres con formas de MODY diferentes de MODY 2 y MODY 3 sea escasa, dado que las diabetes monogénicas MODY 1, MODY 4 y MODY 5 son muy poco frecuentes¹²⁻¹⁴.

CONSECUENCIAS FETALES EN EL PERÍODO NEONATAL

MODY 2

La hipótesis de Pedersen postulaba que el páncreas del feto de la madre diabética respondía a la mayor oferta de glucosa en forma de hiperinsulinemia, lo que conducía a la macrosomía fetal y otras expresiones de la fetopatía diabética. Dado que la función de sensor de la glucosa de la célula β corre a cargo de la glucocinasa¹⁵, no nos debe sorprender la información que Hattersley et al¹⁶ publicaron en *Nature Genetics* en 1998: a) los niños que heredan una mutación de la glucocinasa presentan una reducción media del peso al nacer de 533 g; b) la hiperglucemia materna resultante de una mutación de la glucocinasa resulta en un incremento del peso medio al nacer de 601 g, y c) los efectos de la mutación materna y fetal son aditivos, de manera que los recién nacidos no afectados hijos de madres afectas tienen un peso al nacer superior al de niños controles (efecto simple de la hiperglucemia), mientras que los niños afectados hijos de madres no afectadas tienen un peso inferior (mutación de origen paterno, el reconocimiento deficiente de la glucemia normal comporta hipoinsulinismo) y que los niños afectados hijos de madres afectadas tienen un peso superponible al de los controles (el déficit en la función de sensor de la célula β hace que se reconozca como normal la glucemia excesiva consecuencia de la hiperglucemia materna). Otros autores han confirmado estos datos, ya sea de forma anecdótica¹⁷ o con casuísticas más significativas¹⁸. No disponemos de información sobre otros aspectos de la fetopatía diabética, pero cabría esperar una situación paralela: los hijos

no afectados de madres afectadas la presentarían como en cualquier gestación diabética, mientras que los hijos afectados de madres afectadas estarían protegidos.

Otras formas de MODY

No disponemos de información sobre la evolución de los recién nacidos de madres afectadas de otras formas de MODY, pero al estar íntegro el sensor de glucosa de la célula β cabe suponer que presentarán la macrosomía y fetopatía diabética que corresponda a la hiperglucemia materna.

CONSECUENCIAS FETALES A LARGO PLAZO

MODY 2

Diabetes begets diabetes (la diabetes engendra diabetes) es un aforismo sobre la influencia de la hiperglucemia intraútero que favorece la hiperglucemia en las gestaciones futuras que se sustenta en múltiples líneas de evidencia: desde los indiscutibles modelos animales^{19,20}, pasando por la agregación de diabetes en la línea materna en relación con la paterna en la mayoría de los estudios que analizan la historia familiar de diabetes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²¹⁻²³, hasta la presencia de un déficit en la secreción de insulina en los hijos de progenitores con diabetes tipo 1 sin autoinmunidad contra la célula β, cuando el progenitor afectado es la madre²⁴. Sin embargo, en los sujetos afectados de MODY 2 la diabetes materna, si bien tiene influencia sobre el peso al nacer, no afecta el peso, la talla, la secreción o la sensibilidad insulínicas en la edad adulta²⁵. Dado que en hijos de madres con diabetes mellitus no MODY (tipo 1, tipo 2 o gestacional), la obesidad y la intolerancia a la glucosa en la adolescencia se asocian al grado de hiperinsulinismo fetal intraútero, definido a partir de la concentración de insulina en el líquido amniótico²⁶, la ausencia de repercusión de la diabetes materna en sujetos con afectación de la glucocinasa podría atribuirse a que la célula β fetal no ha detectado la hiperglucemia a la que ha estado expuesta. Sin embargo, dado que los autores tampoco encuentran diferencias entre los hijos no afectados de madres con y sin déficit de glucocinasa²⁵, argumentan que la predisposición a diabetes en la edad adulta observada en las for-

mas poligénicas de diabetes mellitus tipo 2 puede deberse al ambiente diabético intrauterino, a la información genética poligénica compartida por madre e hijo o a la interacción entre ambos, pero que en todo caso sus datos no apoyarían un efecto directo de la hiperglucemia materna.

MODY 3

En sujetos portadores de MODY 3, la edad de presentación está disminuida cuando la mutación se hereda por vía materna. Así, Stride et al²⁷ describían una diferencia de 12 años en la edad de presentación de la diabetes según si los individuos que habían heredado la mutación por línea materna habían estado o no expuestos a hiperglucemia intraútero, diferencia no atribuible a una mayor gravedad del defecto genético (la edad de inicio era prácticamente la misma en individuos que habían heredado la mutación por vía paterna, tanto si ésta se había presentado en el padre antes o después de los 33 años). Los autores también describían que los individuos con mutación heredada por vía materna y expuestos a hiperglucemia intraútero presentaban asimismo un índice de masa corporal más alto, lo que también podía contribuir a la presentación temprana de la diabetes. En el artículo consecutivo del mismo ejemplar de *Diabetes Care*, Klupa et al²⁸ publicaban datos similares. Así, en un grupo de 100 portadores de la mutación, el 52% presentaba diabetes a la edad de 25 años cuando el progenitor afectado era el padre, proporción que aumentaba cuando el progenitor afectado era la madre y sobre todo si había existido exposición intraútero (el 57 y el 0% de incidencia acumulada de diabetes a los 15 años de edad, y el 85 y el 55% a los 25 años de edad para exposición y no exposición intraútero, respectivamente). Para valorar un posible sesgo hacia una detección más temprana cuando el progenitor afectado es la madre, los autores también analizaron el riesgo acumulado de tratamiento con insulina, que a los 25 años de edad era del 33% en los hijos con mutaciones heredadas por vía materna frente al 12% en los individuos con mutaciones heredadas por vía paterna, lo que va en contra de diferencias espurias.

Otras mutaciones

No se dispone de información específica en este momento, pero a tenor de los conocimientos actuales cabría esperar que cuando la mutación se hereda por vía materna, y más si ha existido exposición intrauterina, la presentación sea más temprana que cuando se hereda por vía paterna.

¿DEBERÍAMOS CONOCER SI UNA GESTANTE CON DIABETES GESTACIONAL O PREGESTACIONAL PRESENTA UNA DIABETES TIPO MODY?

Pronóstico fetal

El conocimiento de que la diabetes materna se debe a una enfermedad con herencia autosómica dominante permite conocer tanto el riesgo en la descendencia (50%) como la gravedad de la entidad (escasa en familias con MODY 2, mayor en familias con MODY 3), hechos que sin embargo no implican la necesidad de un estudio sistemático.

Tratamiento intragestación

Mayor importancia revisten las connotaciones que el diagnóstico puede tener en el tratamiento. Las mutaciones de la glucocinasa son las que plantean las situaciones más paradigmáticas. Respecto al peso al nacer (e, hipotéticamente, al resto de manifestaciones de fetopatía diabética), es preciso tratar a la mujer portadora que tiene un hijo no afectado, ya que en caso contrario presentará un crecimen-

to fetal excesivo; sin embargo, no es necesario tratar (y puede ser contraproducente) al hijo afectado de mujer afectada ya que, si bien está expuesto a hiperglucemia materna, no es capaz de detectarla y si normalizamos con dieta o insulina la hiperglucemia materna el feto la registrará como glucemia inferior a la normal²⁹, con el consiguiente retraso en el crecimiento. Sin embargo, poder fijar objetivos de control glucémico materno a partir del genotipo fetal implica conocer este último, con la consiguiente necesidad de recurrir a técnicas invasivas (biopsia de corion, amniocentesis, funiculocentesis) y la premura en la obtención del resultado si el proceso se ha iniciado como DG. Cuando ello no sea factible, Spyer et al¹⁷ proponen guiar el tratamiento a partir del perímetro abdominal fetal, tal como se ha propuesto para el tratamiento de las mujeres con DG³⁰.

El tratamiento farmacológico por excelencia de la hiperglucemia durante la gestación es la insulina. Sin embargo, si tenemos en cuenta que los pacientes afectados de MODY 3 tienen una gran sensibilidad a las sulfonilureas —hecho atribuible a que estos fármacos cortocircuitan el defecto inherente a la mutación³¹— y que el tratamiento con glibenclamida se ha demostrado eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con DG —si bien hasta la fecha en un único ensayo clínico³²—, podría considerarse el tratamiento con sulfonilureas durante la gestación en pacientes con MODY 3. Aparte de la salvedad obvia de que el tratamiento con insulina sería inexcusable en caso de no mantener la glucemia en los límites normales, es obligado también recordar que la seguridad de la glibenclamida durante la gestación se ha estudiado en el segundo y tercer trimestres, pero se desconoce si atraviesa la placenta en el primero y existen dudas sobre su teratogenicidad^{33,34}. Así, el tratamiento con glibenclamida podría ser una opción en mujeres afectadas de MODY 3 que haya comenzado como DG, mientras que, en caso de haberse iniciado la diabetes como diabetes pregestacional, debería utilizarse insulina en la preparación de la gestación y en el primer trimestre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velho G, Froguel P, Clement K, Pueyo ME, Rakotoambinina B, Zouali H, et al. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992;340:444-8.
2. Chiu KC, Province MA, Dowse GK, Zimmet PZ, Wagner G, Serjeantson S, et al. A genetic marker at the glucokinase gene locus for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Mauritian Creoles. *Diabetologia* 1992;35:632-8.
3. Zouali H, Vaxillaire M, Lesage S, Sun F, Velho G, Vionnet N, et al. Linkage analysis and molecular scanning of glucokinase gene in NIDDM families. *Diabetes* 1993;42:1238-45.
4. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, et al. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;42:937-40.
5. Chiu KC, Go RC, Aoki M, Riggs AC, Tanizawa Y, Acton RT, et al. Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population association study and molecular scanning. *Diabetologia* 1994;37:104-10.
6. Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan JA, Lo YM, et al. High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia* 1996;39:1325-8.
7. Ellard S, Beards F, Allen L, 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.
8. Kousta E, Ellard S, Allen L, Saker PJ, Huxtable SJ, Hattersley AT, et al. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med* 2001;18:683-4.
9. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:68-71.
10. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99:582-91.

11. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999;8:2001-8.
12. Bulman MP, Dronsfield MJ, Frayling T, Appleton M, Bain SC, Ellard S, et al. A missense mutation in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in a UK pedigree with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 1997;40:859-62.
13. Chevre JC, Hani EH, Stoffers DA, Habener JF, Froguel P. Insulin promoter factor 1 gene is not a major cause of maturity-onset diabetes of the young in French Caucasians. *Diabetes* 1998;47:843-4.
14. Furuta H, Furuta M, Sanke T, Ekawa K, Hanabusa T, Nishi M, et al. Nonsense and missense mutations in the human hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) and their relation to type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3859-63.
15. Garfinkel D, Garfinkel L, Meglasson MD, Matschinsky FM. Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells. *Am J Physiol* 1984;247(3 Pt 2):527-36.
16. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268-70.
17. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:240-1.
18. Barrio R, Bellané-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.
19. Van Assche FA, Aerts L. Long-term effect of diabetes and pregnancy in the rat. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):116-8.
20. Gauguier D, Bihoreau MT, Picon L, Ktorza A. Insulin secretion in adult rats after intrauterine exposure to mild hyperglycemia during late gestation. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):109-14.
21. Alcolado JC, Alcolado R. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991;302:1178-80.
22. Viswanathan M, McCarthy MI, Snehalatha C, Hitman GA, Ramachandran A. Familial aggregation of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in south India; absence of excess maternal transmission. *Diabet Med* 1996;13:232-7.
23. Moses R, Rodda M, Griffiths R. Predominance of a maternal history of diabetes for patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications for the intrauterine transmission of diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:279-81.
24. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861-5.
25. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia* 2000;43:1060-3.
26. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):142-9.
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-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002;25:2287-91.
28. 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-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 2002;25:2292-301.
29. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:309-23.
30. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, González M, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-83.
31. 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.
32. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
33. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:866-9.
34. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-51.