

## CARTA CIENTÍFICA

### Alteraciones en el NeuroD1. Causa infrecuente de diabetes infantil y juvenil



### Alterations in NeuroD1. Infrequent cause of infantile and juvenile diabetes

La diabetes monogénica (MODY) forma parte del diagnóstico diferencial de la diabetes en la edad pediátrica y cobra relevancia en aquellos pacientes con antecedentes familiares de diabetes en más de 2 generaciones consecutivas (incluida la diabetes gestacional), hallazgo inicial de hiperglucemia sin cetoacidosis y en los que el estudio de autoinmunidad pancreática sea negativo. Precisa estudio genético para su confirmación<sup>1,2</sup>. Dentro de los 14 subtipos descritos hasta la fecha, las mutaciones en el gen NEUROD1 conforman el subtipo MODY-6. Supone un porcentaje muy reducido (< 1%) dentro del 1-6% que representa la diabetes MODY del total de pacientes con diabetes en la edad pediátrica<sup>3,4</sup>. Sin embargo, se estima que tanto la MODY-6 como el grupo de las diabetes MODY están infradiagnosticadas atribuyéndose las alteraciones a diabetes tipo 1 o 2<sup>1</sup>.

Inicialmente las mutaciones en NEUROD1 se relacionaron con la aparición de diabetes tipo 2<sup>5</sup>. Actualmente se sabe que las mutaciones homocigotas en el gen NEUROD1 están asociadas con manifestaciones graves (como diabetes de aparición neonatal y alteraciones en el neurodesarrollo) debido a la expresión de este gen en el sistema nervioso central<sup>6</sup>. Son las mutaciones en heterocigosis las que causan la aparición de diabetes en la edad infantil o en la juventud y, más raramente, se han visto relacionadas con alteraciones en el neurodesarrollo<sup>7</sup>. NEUROD1 participa en la maduración de las células beta, en la transcripción pancreática de insulina al unirse a su promotor, además de tener un papel en la homeostasis de la glucosa por su unión y activación del promotor del receptor de sulfonilurea 1 (SUR1), glucocinasa (GCK), subunidad catalítica de glucosa 6-fosfatasa y PAX-6<sup>8</sup>.

Se presentan 2 casos clínicos de diabetes MODY-6 con inicio en la edad pediátrica.

El primero de ellos se trata de una niña de 5 años, caucásica, sin antecedentes de interés (exploración física sin dismorfias y desarrollo psicomotor normal y ponderoestatural normales) con hallazgo de hiperglucemia en analítica realizada por protocolo preoperatorio. No presentaba síntomas cardinales. Se realizó perfil glucémico con glucemias basales entre 100 y 160 mg/dl y posprandiales entre 140 y 200 mg/dl. En el estudio analítico presentaba hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7%, péptido C 1,26 ng/ml y anticuerpos antiinsulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Se

determinó HLA, que no era predisponente para diabetes mellitus tipo 1. Se realizó estudio molecular de diabetes monogénicas, objetivándose una mutación de cambio de sentido (p.Arg158Cys c.472 G>A) en el gen neuroD1 no descrita previamente y también presente en padre. Presentaba numerosos antecedentes de diabetes en la rama paterna, aunque sin diagnóstico en el padre. En el seguimiento de la paciente, sufrió un empeoramiento de sus controles glucémicos y la aparición de síntomas cardinales, así como elevación de la HbA1c (8,5%), por lo que se decidió el inicio de sulfonilureas (gliclazida 30 mg al día), a pesar de lo cual no se consiguió un buen control. Se asoció, por tanto, insulino terapia en pauta bolo basal y alimentación controlada en raciones de hidratos de carbono mejorando el control desde entonces. No se han observado complicaciones desde el diagnóstico (menos de un año).

El segundo caso es una niña de 7 años, también caucásica, que presentó hiperglucemia en analítica realizada para control en consulta de digestivo (seguimiento por enterocolitis necrosante con resección intestinal en periodo neonatal) con adecuado desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Asociaba síntomas cardinales (poliuria y polidipsia) de 3 semanas de evolución y candidiasis vaginal en la exploración física. En la analítica de estudio presentaba HbA1c 7,3% y anticuerpos antiinsulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Ante la sospecha de diabetes monogénica por presentar numerosos antecedentes familiares de diabetes con anticuerpos negativos (madre diagnosticada a los 11 años de diabetes, control inicial con antidiabéticos orales y desde los 15 años inicio de insulino terapia junto con antecedentes de diabetes en rama materna), se determinó HLA, que no era predisponente para diabetes mellitus tipo 1 y se realizó estudio molecular de diabetes monogénicas, observándose una mutación en neuroD1 (p.Met114Lys c.341T>A), tampoco descrita previamente y presente en la madre. Tras ello se inició tratamiento con glibenclamida 10 mg al día con buen control. No complicaciones asociadas desde el diagnóstico (6 años de evolución).

Las recomendaciones sobre el tratamiento indican la utilización de antidiabéticos orales o insulino terapia<sup>1,9</sup>. No están definidos qué factores influyen en la necesidad de uno u otro tratamiento en cada paciente debido a la poca evidencia por la baja prevalencia. Se ha observado la dispar respuesta a tratamiento con antidiabéticos orales en pacientes de la misma familia (con la misma mutación) y características clínicas similares, haciendo necesaria la insulino terapia solo en algunos casos. Los motivos para la irregular respuesta a los mismos tratamientos no están esclarecidos en su totalidad. Se han implicado diversos factores como la penetrancia incompleta, capacidad aumen-

tada de secreción de insulina en pacientes obesos o la raza o etnias con su diferente capacidad en la secreción de insulina<sup>10</sup>. Asimismo, se ha observado que la herencia de la mutación desde la madre podría predisponer al desarrollo de diabetes más precoz por factores como el ambiente intrauterino de hiperglucemia<sup>7</sup>. Sin embargo, ninguno de los factores expuestos permite predecir qué tratamiento será el idóneo para cada paciente y este deberá basarse en los controles glucémicos y la aparición de complicaciones como la cetoacidosis diabética.

Tampoco está establecido qué control debe hacerse en cuanto a la posibilidad de aparición de complicaciones vasculares. Si bien se han reportado casos de pacientes con diabetes MODY 6 y nefropatía diabética con enfermedad renal crónica en estadios avanzados a edades precoces, aunque la mayor gravedad se ha descrito en pacientes con discapacidad intelectual, lo que dificulta establecer cómo repercutió su autocuidado en el desarrollo de las mismas<sup>7</sup>.

Son precisos más estudios que permitan definir cómo se comporta la diabetes en estos pacientes y los beneficios según las terapias utilizadas. La baja prevalencia y la necesidad de confirmación genética para su diagnóstico dificultan poder hacerse con muestras suficientes para lograr resultados significativos.

## Bibliografía

1. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6(1):20, <http://dx.doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>.
2. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>.
3. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:47–63, <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12772>.
4. Kim S-H. Maturity-onset diabetes of the young: What do clinicians need to know? *Diabetes Metab J*. 2015;39(6):468–77, <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.468>.
5. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23(3):323–8, <http://dx.doi.org/10.1038/15500>.
6. Demirbilek H, Hatipoglu N, Gul U, Tatli ZU, Ellard S, Flanagan SE, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus and neurological abnormalities due to a novel homozygous missense mutation in NEUROD1. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(5):898–904, <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12669>.
7. Horikawa Y, Enya M, Mabe H. NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):236–42, <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12553>.
8. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ahmad Ganai B, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>.
9. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for MODY patients: A systematic review of literature. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1667–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>.
10. Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai M, Taniguchi A, et al. Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59(1):71–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227\(02\)00177-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227(02)00177-8).

Ana Isabel García Muñoz\*, María José Ballester Herrera, Elena Martín Campagne y Enrique Palomo Atance

*Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gmanaisabel92@gmail.com](mailto:gmanaisabel92@gmail.com) (A.I. García Muñoz).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.05.002>  
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## La diabetes relacionada con la fibrosis quística: un reto diagnóstico-terapéutico interdisciplinar

### Cystic fibrosis-related diabetes: An interdisciplinary diagnostic and therapeutic challenge

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica, con una incidencia de 1/3000 recién nacidos vivos, y está producida por mutaciones en el gen *CTFR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

La alteración de la función pulmonar es el principal factor responsable de la alta mortalidad de los pacientes con

FQ. Sin embargo, los avances en las terapias respiratorias y el tratamiento especializado de la FQ a lo largo de las últimas décadas han aumentado significativamente su esperanza de vida<sup>1</sup>, logrando la supervivencia media actual superar los 30 años. Este aumento de la supervivencia conlleva un incremento de complicaciones extrapulmonares, siendo la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) la comorbilidad más frecuente. La DRFQ es una comorbilidad por afectación del páncreas endocrino y constituye a su vez un factor determinante de la función pulmonar, y un marcador de peor pronóstico y mayor mortalidad<sup>2,3</sup>. Su prevalencia aumenta con la edad y su aparición suele ir precedida incluso años antes de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, empeoramiento respiratorio y pérdida ponderal<sup>4</sup>. La DRFQ puede ser crónica o intermitente, y tiene una etiología multifactorial. El tratamiento de la DRFQ con insulina parece mejorar el estado respiratorio y nutritivo de estos pacientes<sup>5</sup>. El trasplante pulmonar es el único tratamiento

