

## Seminarios de diabetes

# Diabetes monogénica y embarazo

## *Monogenic diabetes and pregnancy*

M. Hernández, D. Mauricio, R. Corcoy<sup>a</sup>

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari «Arnau de Vilanova». Lleida

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

### Resumen

La diabetes monogénica o MODY (*maturity-onset diabetes of the young*: diabetes juvenil de comienzo en la madurez) es un tipo particular de diabetes mellitus (DM) en la que mutaciones en seis genes distintos de la célula beta pancreática producen una DM de herencia autosómica dominante, de presentación clínica heterogénea y que se diagnostica generalmente en la infancia o en la juventud. Si las mujeres portadoras de la mutación no han sido previamente diagnosticadas, puede presentarse como una diabetes gestacional (DMG), con una prevalencia estimada en este tipo de pacientes del 5% (aunque los estudios publicados aplican criterios de selección muy heterogéneos). Este diagnóstico en una gestante con DM puede tener relevancia clínica, tanto para el manejo de la gestación como del recién nacido, además de precisar consejo genético sobre la evolución y el tratamiento de la DM en los familiares afectados. Asimismo, se ha observado que la hiperglucemia materna condiciona tanto el peso del recién nacido como la edad de presentación de la enfermedad en pacientes con diferentes subtipos de MODY. Estos hallazgos proporcionan una información novedosa e importante sobre la interacción entre el ambiente glucémico intrauterino y la expresión de los defectos genéticos de la célula beta, y son de gran utilidad para la investigación de formas poligénicas y mucho más frecuentes de DM, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En esta revisión expondremos los hallazgos más relevantes que han tenido lugar en las últimas dos décadas en relación con la diabetes monogénica y el embarazo, centrándonos principalmente en los subtipos más frecuentes.

**Palabras clave:** diabetes monogénica, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional, diabetes MODY, embarazo.

### Abstract

Monogenic diabetes or maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a particular type of diabetes mellitus (DM) in which mutations in six different genes of the pancreatic  $\beta$  cell produce an autosomal dominant form of DM with a heterogeneous clinical presentation, that is generally diagnosed during childhood or adolescence. Women carrying this mutation who have not been previously diagnosed may develop gestational diabetes, which has an estimated prevalence among this group of 5%, although different selection criteria have been employed in the reported prevalence studies. The diagnosis of MODY in a pregnant woman with DM can have important consequences both for glycemic control during the pregnancy and for the newborn, and genetic counseling regarding the course and treatment of DM in other members of the family should be provided. Maternal hyperglycemia has been found to influence both the weight of the newborn and the age of the child at onset of the disease. These findings provide novel and important information on the interaction between *in utero* exposure to glucose and the genetic defects in the  $\beta$  cell, and are useful for the investigation of the mechanisms underlying polygenic forms of DM. In this review, we will deal with the most relevant findings produced over the last two decades in relation to monogenic forms of DM and pregnancy, focusing mainly on the most frequent subtypes.

**Keywords:** monogenic diabetes, gestational diabetes, type 2 diabetes, maturity-onset diabetes of the young (MODY), pregnancy.

Fecha de recepción: 7 de septiembre de 2007  
Fecha de aceptación: 24 de septiembre de 2007

#### Correspondencia:

Marta Hernández García. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari «Arnau de Vilanova». Avenida Alcalde Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. Correo electrónico: martahernandezg@gmail.com

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

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMG: diabetes mellitus gestacional; GCK: glucocinasa; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IOG: intolerancia oral a la glucosa; MODY: *maturity-onset diabetes of the young* (diabetes juvenil de comienzo en la madurez); SOG: sobrecarga oral de glucosa

## Introducción

La diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*: diabetes juvenil de comienzo en la madurez) es una diabetes mellitus (DM) de origen monogénico producida por mutaciones en diferentes genes que afectan fundamentalmente a la función de la célula beta. Su prevalencia es baja, estimándose en un 5% de los casos clasificados inicialmente como diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Su presentación es asimismo muy heterogénea, aunque típicamente se manifiesta entre la infancia y la edad adulta joven. Las mujeres portadoras de una mutación MODY pueden haber desarrollado la enfermedad antes de la gestación, pero también pueden ser diagnosticadas durante el embarazo de diabetes mellitus gestacional (DMG), ya que la resistencia fisiológica a la insulina de la segunda mitad del embarazo pondrá de manifiesto defectos leves en su secreción. Puesto que en España se realiza el cribado universal de DMG, el embarazo es una excelente ocasión para diagnosticar las diferentes formas de diabetes monogénica.

Al tratarse de una enfermedad de herencia autosómica dominante, la transmisión de la mutación al feto tendrá implicaciones durante el desarrollo fetal, en el momento del nacimiento y también a largo plazo. Mutaciones heterocigotas (en seis genes distintos) producen las DM tipo MODY (MODY 1 a MODY 6), siendo el MODY 2 (mutaciones en el gen de la glucocinasa [GCK]) y el MODY 3 (mutaciones en el gen del factor de transcripción HNF-1A) los más prevalentes.

En esta revisión expondremos los datos más relevantes publicados sobre pacientes gestantes con los diferentes tipos de diabetes monogénica.

## Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen de la glucocinasa (MODY 2)

### Diabetes pregestacional

La media de edad en que se diagnostica MODY 2 es en torno a los 10 años, por lo que la mayoría de las pacientes gestantes ya habrán recibido el diagnóstico de DM con anterioridad a su embarazo. Estas pacientes se caracterizan por presentar una glucemia basal levemente elevada (100-160 mg/dL), con una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) cercana al límite superior de la normalidad, habitualmente sin necesidad de tratamiento y con antecedentes familiares de DM o intolerancia oral a la glucosa (IOG) a lo largo de varias generaciones. La temprana

edad al diagnóstico y la ausencia de signos típicos de resistencia a la insulina la diferencian de la DM2.

## Diabetes gestacional

Existen diversos estudios (tabla 1) que analizan la prevalencia de MODY 2 en pacientes con DMG. Se estima que un 1-4% de las mujeres con DMG presentan mutaciones en el gen de la GCK, aunque su prevalencia es muy variable en función de la selección previa de la muestra<sup>1-10</sup>. En el estudio de Ellard et al.<sup>6</sup>, la mutación se detectó, aplicando criterios estrictos de selección, en un 80% de las pacientes estudiadas.

## Afectación fetal

En 1998, Hattersley et al.<sup>11</sup> publicaron un estudio que reveló que en familias MODY 2 el crecimiento fetal dependía de la situación de portador o no de la mutación tanto de la madre como del feto. Los recién nacidos con la mutación presentaron una reducción media del peso al nacer de 533 g, pero la hiperglucemia materna de las gestantes afectadas resultó en un incremento en el peso medio al nacer de 601 g. Este menor peso al nacer en fetos portadores de la mutación se debe al hipoinsulinismo fetal que se produce por el defecto en la GCK. Esta enzima actúa como sensor de glucemia en la célula beta, iniciando, a partir de un determinado nivel de glucosa, la vía metabólica que desencadena la secreción de insulina. Además, los autores describen que los efectos de las mutaciones en la GCK materna y fetal son aditivos. En el caso de que madre e hijo presenten la mutación, la hiperglucemia de la madre superará el umbral impuesto por la GCK fetal alterada para desencadenar la secreción de insulina (hormona esencial para el crecimiento fetal), con lo que el niño alcanzará un peso normal al nacer.

Esta observación en pacientes con DM monogénica ha servido para desarrollar una hipótesis genética alternativa a la formulada por Hales y Barker<sup>12</sup>, conocida como *thrifty phenotype*, que asociaba el bajo peso al nacer con la malnutrición intrauterina y el posterior desarrollo de DM2. Se ha propuesto que las alteraciones poligénicas que causan hipoinsulinismo y resistencia a la insulina originarían un bajo peso al nacimiento, pero también resistencia a la insulina y DM2 en la edad adulta<sup>13</sup>.

## Afectación a largo plazo de la descendencia

Existen múltiples estudios que relacionan la DM materna durante el embarazo con una mayor y más temprana incidencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, DM2 o

**Tabla 1. Estudios publicados de prevalencia de diabetes MODY en pacientes con diabetes gestacional**

Estudio	Gestantes estudiadas (n)	Criterios de selección	Genes estudiados	Prevalencia (%)
Zoualli et al. 1993 <sup>1</sup>	17	Ninguno	Glucocinasa	5
Stoffel et al. 1993 <sup>2</sup>	40	DM en fam1	Glucocinasa	5
Chiu et al. 1994 <sup>3</sup>	45	Raza negra No DM posparto	Glucocinasa	0
Saker et al. 1996 <sup>4</sup>	50	GB posparto 100-180 mg/dL	Glucocinasa	6 <sup>a</sup>
Allan et al. 1997 <sup>5</sup>	50	No	Glucocinasa	0
Ellard et al. 2000 <sup>6</sup>	15	No criterios MODY DM en fam1 Insulina en gestación + dieta posparto GB gestación 99-144 mg/dL GB posparto 99-144 mg/dL $\Delta$ SOG 75 g <83 mg/dL	Glucocinasa	80
Kousta et al. 2001 <sup>7</sup>	17	GB gestación 99-144 mg/dL GB posparto 99-144 mg/dL $\Delta$ SOG 75 g <63 mg/dL	Glucocinasa	12
Weng et al. 2002 <sup>8</sup>	66	Antecedentes fam1 o fam2	HNF-4A Glucocinasa HNF-1A IPF1	5 Glucocinasa 1 HNF-1A 1 IPF1
Sagen et al. 2005 <sup>9</sup>	51	Descartada previamente mutación en glucocinasa	NeuroD1	0
Zurawek et al. 2007 <sup>10</sup>	119	Caucásicas Al menos tres de los siguientes: • Edad <35 años • IMC pregestación <25 • $\Delta$ SOG 75 g <83 mg/dL • DM2 o DMG en fam1	Glucocinasa HNF-1A	2,5 Glucocinasa

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMG: diabetes mellitus gestacional; fam1: familiares de primer grado; fam2: familiares de segundo grado; GB: glucemia basal; GCK: glucocinasa;  $\Delta$ SOG 75 g: incremento tras sobrecarga oral de glucosa con 75 g; <sup>a</sup>Una misma mutación en los tres casos independientes debido a un efecto fundacional.

DMG<sup>14</sup>. Incluso se han detectado alteraciones en la secreción de insulina en hijos sanos de madres con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la gestación, lo que sugiere una regulación epigenética de la célula beta debido a la hiperglucemia intraútero<sup>15</sup>. Sin embargo, en familias MODY 2, a pesar de las diferencias antes mencionadas en el peso al nacer, no se han detectado diferencias en el peso, la talla y la secreción o sensibilidad insulínica en la edad adulta<sup>16,17</sup>. Una posible explicación a que los fetos con mutaciones en la GCK aparentemente no se ven afectados por la exposición a la hiperglucemia intrauterina pueden ser las menores oscilaciones glucémicas a que se ven expuestos en comparación con lo que ocurre en otros tipos de DM.

### Tratamiento

Durante la gestación, las pacientes con MODY 2 habitualmente necesitan insulina para controlar la hiperglu-

cemia, insulina que podrá retirarse después del parto, ya que estas mujeres no suelen presentar complicaciones de la DM, ni siquiera sin tratamiento. Sin embargo, los objetivos de control glucémico durante la gestación presentan una particularidad: si normalizamos los niveles de glucemia maternos, los niños que hayan heredado la mutación (alteración en el «sensor de la glucemia») tendrán bajo peso al nacer; por el contrario, si la madre presenta la mutación pero no su hijo, el peso será mayor que en controles sanos. Lo ideal sería conocer el diagnóstico tanto materno como fetal, pero este último sólo puede obtenerse a través de técnicas invasivas, y el procedimiento puede ser largo y costoso. Se ha sugerido como alternativa guiar el tratamiento materno (control de la glucemia más o menos estricto) según el crecimiento del perímetro abdominal fetal<sup>18</sup>, opción terapéutica ya propuesta en los últimos años para las pacientes con DMG<sup>19</sup>.

Al igual que (como se verá después) para la diabetes MODY 3, las sulfonilureas actúan en la célula beta distalmente al punto afectado por la mutación, por lo que podrían suponer una alternativa para el tratamiento de la hiperglucemia (aunque no existen datos sobre su utilización en pacientes con MODY 2).

### **Cuándo sospechar mutaciones en el gen de la glucocinasa en una paciente con diabetes pregestacional o diabetes gestacional**

- Glucemia basal levemente elevada desde la infancia, con incremento de la glucemia tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g inferior a 54 mg/dL (fuera del embarazo).
- Autoinmunidad pancreática negativa.
- Péptido C detectable.
- Historia familiar de intolerancia a la glucosa o DM en varias generaciones, diagnosticada habitualmente en la infancia o en la juventud.
- Necesidad de tratamiento con insulina durante la gestación, pero tratamiento con dieta fuera de este periodo.
- Recién nacido con peso al nacer en percentiles inferiores si el tratamiento de la diabetes ha sido estricto y ha heredado la mutación.
- Ausencia de complicaciones de la diabetes y de signos sugestivos de síndrome metabólico o resistencia a la insulina.

### **Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen del factor de transcripción HNF-1A (MODY 3) Diabetes pregestacional y diabetes gestacional**

Las mutaciones en el gen HNF-1A (MODY 3) producen también una DM de herencia autosómica dominante; pero, a diferencia del MODY 2, existe un deterioro progresivo en la secreción de insulina que hace que muchos de los pacientes deban ser tratados con hipoglucemiantes orales o insulina, y provoca que puedan desarrollar complicaciones tardías, sobre todo microangiopáticas, a largo plazo. Normalmente se diagnostica a partir de la tercera década de la vida, aunque la edad de presentación es muy heterogénea (incluso para distintos miembros de una misma familia), pudiendo por lo tanto presentarse como una DM pregestacional o gestacional. En el estudio de Lehto et al.<sup>20</sup> la DMG se describe como una forma de presentación del MODY 3 en el 38% de las 29 pacientes estudiadas. Se dispone de menos trabajos que estudien la prevalencia de mutaciones en el HNF-1A en

pacientes con DMG en comparación con los realizados para la GCK (tabla 1).

### **Afectación fetal**

A diferencia de lo descrito en familias MODY 2, no se ha detectado ninguna alteración relacionada con el genotipo materno o fetal. Pearson et al.<sup>21</sup> estudiaron los pesos al nacer de 134 sujetos pertenecientes a 38 familias MODY 3 (11 mutaciones diferentes), sin observar diferencias al comparar 85 pacientes portadores de la mutación frente a los restantes controles sanos (peso medio al nacer: 3.475 g).

### **Afectación a largo plazo de la descendencia**

Al contrario de lo que sucede en el MODY 2, en este caso sí se ha observado, al igual que ocurre en la DM2, la influencia de la hiperglucemia materna en el fenotipo a largo plazo de la descendencia. Stride et al.<sup>22</sup> describen, en 55 familias (150 afectados), una disminución media de 12 años en la edad de diagnóstico entre aquellos portadores de la mutación que estuvieron expuestos a la DM materna intraútero, comparándolos con hijos portadores de la mutación nacidos de madres diagnosticadas después del embarazo. No parece que estas diferencias puedan ser debidas a una expresión variable de distintas mutaciones (madres con mutaciones más graves, con debut de la DM antes de la gestación), ya que en los casos en los que la mutación fue heredada por vía paterna el comienzo de la DM no se correlacionó con la edad al diagnóstico del padre. Además, este hallazgo se confirmó más tarde en un estudio de 20 familias afectadas por una misma mutación (P291fsinsC). Estos datos ratifican el papel de la hiperglucemia intraútero en la edad al diagnóstico de la diabetes MODY 3. Además, el índice de masa corporal en la edad adulta fue significativamente mayor en aquellos sujetos expuestos a la hiperglucemia materna intraútero.

Klupa et al.<sup>23</sup> estudiaron 13 familias MODY 3 (101 afectados), y describieron también una menor edad al diagnóstico de la DM (5-10 años de diferencia) en los descendientes con mutación y madre ya diabética en el embarazo. El riesgo acumulado de padecer DM a los 15 años en estos pacientes fue del 57%, mientras que en los que heredaron la mutación por vía paterna, o materna sin exposición intraútero a la hiperglucemia, fue del 0%.

Recientemente se ha descrito por primera vez una asociación entre la localización y el tipo de mutación en el gen del HNF-1A y la edad al diagnóstico de la DM<sup>24</sup>. Sin

embargo, en el estudio que comentábamos previamente de Klupa et al.<sup>23</sup> ninguna de las familias estudiadas presentaba mutaciones descritas como productoras de DM de debut más tardío, por lo que parece poco probable un efecto del tipo de mutación en las diferencias observadas para la edad de aparición de la diabetes.

### Tratamiento

Actualmente se conoce que los pacientes con MODY 3 exhiben una especial sensibilidad al tratamiento con sulfonilureas<sup>25</sup> debido a que éstas actúan en los canales de potasio de la célula beta, distalmente a los distintos pasos del metabolismo glucídico en los que están implicadas proteínas que dependen del correcto funcionamiento del factor de transcripción HNF-1A. En un único ensayo clínico, glibenclamida ha demostrado su seguridad en el tratamiento de la diabetes gestacional<sup>26</sup>, empleándose hoy en día en algunos centros como alternativa a la insulina<sup>27</sup>. Dado que la hiperglucemia materna durante el embarazo adelanta la aparición de la DM en los hijos que heredan la mutación, es claramente necesario tratar la hiperglucemia en las gestantes con MODY 3; las sulfonilureas, un fármaco más específico que la insulina teniendo en cuenta el defecto subyacente, son una buena opción teórica (no existe experiencia documentada al respecto en gestantes con MODY 3).

### Cuándo sospechar mutaciones en el gen del HNF-1A en una paciente con diabetes pregestacional o diabetes gestacional

- Familia con DM a lo largo de varias generaciones (patrón de herencia autosómica dominante), de diagnóstico habitual entre los 20 y los 40 años.
- No dependencia del tratamiento con insulina en los primeros años de la enfermedad: sin tendencia a la cetosis, péptido C detectable, necesidad de dosis bajas de insulina o buen control con dieta y/o antidiabéticos orales.
- Autoinmunidad pancreática negativa.
- Ausencia de signos clínicos sugestivos de síndrome metabólico o resistencia a la insulina.
- Necesidad de tratamiento con insulina durante la gestación.
- Glucemias basales normales o ligeramente elevadas (van aumentando con la edad) pero incremento superior a 54 mg/dL tras realizar SOG de 75 g (fuera del embarazo).
- Gran sensibilidad al tratamiento con sulfonilureas, con tendencia a la hipoglucemia.

### Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen del factor de transcripción HNF-4A (MODY 1)

La prevalencia de MODY 1 es mucho menor que la observada para el MODY 2 o el MODY 3, por lo que apenas existen datos sobre las características de la gestación en estas pacientes. El fenotipo descrito en la edad adulta para los pacientes con mutaciones en el gen del HNF-4A es muy similar al de los pacientes con mutaciones en el gen del HNF-1A, dato, por otro lado, totalmente esperable, puesto que existe una interdependencia entre ambos factores de transcripción en los islotes pancreáticos<sup>28</sup>.

Sin embargo, el estudio de Pearson et al.<sup>21</sup> (publicado recientemente) revela importantes alteraciones fetales y neonatales en los pacientes con mutaciones en el gen del HNF-4A, no presentes en familias con mutaciones en el HNF-1A:

- **Aumento del peso al nacer.** Se estudiaron los resultados de la gestación en 108 miembros de 15 familias con MODY 1 (54 afectados). Los recién nacidos con la mutación pesaron una media de 790 g más que los no portadores, independientemente de que la mutación fuera heredada por vía materna o paterna. Esta diferencia se mantuvo cuando se estudiaron 18 parejas de hermanos discordantes para la mutación: la mediana del peso en los hermanos afectados fue de 4.660 g, frente a los 3.640 g de sus hermanos no portadores. De los recién nacidos portadores de la mutación, un 56% fueron macrosómicos (peso al nacer superior a 4.000 g; un 64% de ellos la heredaron por vía materna y un 46% por herencia paterna), frente a un 13% en los recién nacidos sin mutación. Hubo seis casos de gran macrosomía (peso superior a 5.000 g), siendo todos ellos portadores de la mutación (cuatro con la madre afectada y dos con el padre afectado).
- **Hipoglucemia con hiperinsulinemia neonatal.** En estas mismas familias se describen ocho casos (cinco mutaciones distintas) de hipoglucemia neonatal, con hiperinsulinismo documentado en tres casos (dos de ellos de larga duración: 1 y 6 meses). Esta manifestación fue independiente de que la mutación fuese heredada por vía paterna o materna, lo que apoya, junto con los datos previos del peso al nacer y de los estudios realizados en animales, que las alteraciones en el HNF-4A producen hiperinsulinismo en el periodo fetal y neonatal, independientemente del grado de hiperglucemia materna.



Estos hallazgos abren el camino a una interesante hipótesis que incorporar en la investigación etiopatogénica de la DM2: un mismo defecto genético que afecte a la célula beta producirá hiperfunción fetal y neonatal y daño en la propia célula, con hipofunción en la edad adulta. Asimismo, del citado trabajo pueden extraerse una serie de aplicaciones clínicas importantes (si bien, como ya comentamos antes, los casos documentados de MODY 4 son escasos):

- En cualquier gestación, es necesario monitorizar estrechamente el crecimiento fetal y la presencia de hipoglucemias en el periodo neonatal siempre que el padre o la madre estén afectados por MODY 1, independientemente de que la madre padezca DM durante la gestación.
- El elevado peso al nacer y la hipoglucemia neonatal en una familia con fenotipo compatible con MODY e insulinopenia progresiva hacen necesario investigar la presencia de mutaciones en el HNF-4A.
- Un elevado peso al nacer y la existencia de hipoglucemia neonatal indican hiperinsulinismo fetal pero no necesariamente que la madre haya presentado hiperglucemia durante la gestación.

### Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen del factor de transcripción IPF1 (MODY 4)

Existen muy pocos casos descritos de pacientes con DMG y MODY 4. En el análisis de Gragnoli et al.<sup>29</sup>, los autores describen cómo en una familia italiana cuatro de cinco mujeres portadoras de la mutación padecieron complicaciones graves en el embarazo (tres abortos, dos muertes fetales y tres casos de muerte neonatal precoz). En esta misma familia, el peso al nacer de cinco portadores de la mutación con madre afectada fue menor al compararlo con la media de los recién nacidos en Italia, resultando normal cuando era sólo la madre la que presentaba la mutación (cinco casos).

### Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen del HNF-1B (MODY 5)

Existen pocos datos en la bibliografía sobre este tipo de DM. Se ha descrito un bajo peso al nacer (media 2.700 g, intervalo 1.800-4.600 g) en 21 pacientes con 14 mutaciones diferentes en este gen, resultando un 52% de ellos pequeños para la edad gestacional. Este bajo peso fue aún más evidente en el subgrupo de niños nacidos de

madres no diabéticas<sup>30</sup>. También se han descrito algunos casos de DM neonatal en varios niños con distintas mutaciones en el mismo codón, situado en la zona de unión al ADN (S148) del factor de transcripción. Las mutaciones en el HNF-1B se asocian a alteraciones morfológicas y funcionales a nivel pancreático, renal y genitourinario, por lo que habrá que descartarlas en el recién nacido de una familia afectada.

### Diabetes monogénica debida a mutaciones en el gen del factor de transcripción NeuroD1 (MODY 6)

Tan sólo existe un estudio que haya investigado mutaciones en el gen NeuroD1 en 51 mujeres con DMG, y no halló alteraciones en ninguna de ellas<sup>31</sup>. No disponemos de datos de la gestación en pacientes MODY 6.

### Variantes comunes en los genes productores de diabetes monogénica y diabetes gestacional

Dado que en la DMG existe un déficit de secreción de insulina por parte de la célula beta y que la diabetes monogénica se caracteriza por una alteración en genes que codifican proteínas necesarias para un correcto funcionamiento de dicha célula, se ha estudiado la posibilidad de que variantes genéticas comunes en estos genes puedan tener un papel en el desarrollo de DMG. Shaat et al.<sup>32</sup> estudiaron la posible relación entre la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido en los genes causantes de diabetes tipo MODY 1, MODY 2 y MODY 3 y el desarrollo de DG en 648 mujeres escandinavas con DMG comparándolas con 1.230 controles sanas. Los resultados indican que puede existir una relación entre los polimorfismos -30G→A (en el promotor del gen de la GCK) e I27L (en el gen del HNF-1A) y el riesgo de padecer DMG en esta población. Los genes causantes de diabetes MODY se presentan, por tanto, como unos excelentes genes candidatos para futuras investigaciones sobre la fisiopatología de la DMG.

### Conclusiones

El estudio de la diabetes monogénica durante la gestación ha generado importantes avances en los últimos años, tanto en lo que se refiere al manejo clínico de estas pacientes como en cuanto al conocimiento fisiopatológico de otros tipos de diabetes. ■

### Consideraciones prácticas

- La prevalencia estimada de diabetes monogénica en la diabetes gestacional es del 5%, siendo el MODY 2 y el MODY 3 los subtipos más frecuentes.
- Las alteraciones poligénicas que causan hipoinsulinismo y resistencia a la insulina en el feto pueden originar un bajo peso al nacimiento, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en la edad adulta.
- En el subtipo MODY 2, ante la dificultad para conocer si el feto es o no portador de la mutación, se ha sugerido como alternativa modular la intensificación en el control de la glucemia según el crecimiento del perímetro abdominal fetal.
- En los subtipos MODY 2 y MODY 3, las sulfonilureas podrían suponer una alternativa para el tratamiento de la hiperglucemia, dado que actúan distalmente al punto afectado por la mutación en la célula.

### Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan JA, Lo YMD, et al. High prevalence of missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia*. 1996;39:1325-8.
5. Allan CJ, Agryopoulos G, Bowker M, Zhu J, Lin PM, Stiver K, et al. Gestational diabetes mellitus and gene mutations which affect insulin secretion. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;36:135-41.
6. Ellard S, Beards F, Allen LIS, 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.
7. Kousta E, Ellard S, Allen LIS, Saber PJ, Huxtable SJ, Hattersley AT, et al. Glucokinase mutations in phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:683-7.
8. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Haiyan L, 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.
9. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22:1012-5.
10. Zurawek M, Wender-Ozegowska E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Zawiejska A, Nowak J. GCK and HNF1alpha mutations and polymorphisms in Polish women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:157-8.
11. 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.
12. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595-601.
13. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353:1789-92.
14. Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes*. 1988;37:622-8.
15. Sobngwi E, Bodou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetes environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*. 2003;361:1861-5.
16. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2000;43:1060-3.
17. Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia*. 2007;50:620-4.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4:e118.
22. Stride A, Shepherd M, Frayling M, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1A gene mutations carriers. *Diabetes Care*. 2002;25:2287-91.
23. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki M, et al. Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young) in carriers of HNF-1A mutations. *Diabetes Care*. 2002;25:2292-301.
24. Harries L, Ellard S, Stride A, The European MODY consortium, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2216-24.
25. 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.
26. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343:1134-8.
27. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
28. Ferrer J. A genetic switch in pancreatic beta-cells: implications for differentiation and haploinsufficiency. *Diabetes*. 2002;51:2355-62.
29. Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, Von Preussenthal GM, Thomas MK, Habener JF. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metabolism*. 2005;54:983-8.
30. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JAL, Noordam C, Ellard S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1β in human pancreatic development. *Diabet Med*. 2006;23:1301-6.
31. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22:1012-5.
32. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, Lynch K, Parikh H, et al. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:1545-51.