



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i6.3612>

Otros tipos de diabetes. ¿Cuándo pensar en ellos?

Other types of diabetes. When to think of them?

Daniel Seniscal-Arredondo,¹ José Alfonso Merino-Rivera,² Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber⁴

Resumen

En algunos casos es complejo distinguir entre diabetes tipo 1 y tipo 2, ya que algunas manifestaciones pueden ser atípicas o superpuestas, incluso, pacientes con diabetes tipo 1 tienen elementos fisiopatológicos de diabetes tipo 2. Las MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) o más recientemente llamadas diabetes monogénica, son formas raras de diabetes, causadas por defectos monogénicos, los más comunes son mutaciones en el *HNF4A* (factor nuclear 4 alfa de hepatocito), *HNF1A* (factor nuclear 1 alfa de hepatocito) y *GCK* (glucocinasa). El diagnóstico correcto podría cambiar el tratamiento, ya que algunos tipos responden favorablemente a las sulfonilureas, mientras que otros tipos rara vez requieren tratamiento farmacológico. En esta revisión se mencionan las características de los tipos especiales y se indaga sobre cuáles pacientes se beneficiarán de realizar estudios genéticos para el diagnóstico correcto de diabetes. Según diversas series, entre un 50 y un 80% de los pacientes con diabetes monogénica no tienen un diagnóstico o un tratamiento correcto.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; MODY; glucocinasa.

Abstract

Distinguishing type 1 from type 2 diabetes is sometimes a challenge, since presentations may be atypical or overlapped, for instance, patients with type 1 diabetes may have pathophysiological elements of type 2 diabetes. MODY (maturity onset diabetes of the young) or more recently called monogenic diabetes, are rare forms of diabetes, caused by monogenic defects. The most common mutations are in *HNF4A* (hepatocyte nuclear factor 4 alfa), *HNF1A* (hepatocyte nuclear factor 1 alfa) and *GCK* (glucokinase). The correct diagnosis is essential because there are different treatment options for each mutation, some respond favourably to sulphonylureas, while other types of monogenic diabetes rarely warrant pharmacologic treatment. In this revision, we will mention the characteristics and pathology of monogenic diabetes and which patients will benefit from further genetic testing in order to reach a correct diagnosis. According to different series, between 50% and 80% of patients with monogenic diabetes are not diagnosed correctly.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; MODY; Glucokinase.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 10 de noviembre 2019

Correspondencia

Federico Leopoldo Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Seniscal-Arredondo D, Merino-Rivera JA, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Otros tipos de diabetes. ¿Cuándo pensar en ellos? Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1008-1014.



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia, la cual es resultado de defectos en la secreción o la función de la insulina en tejidos blanco.¹

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) clasifica esta enfermedad en cuatro categorías principales con base en la fisiopatología de cada tipo:

1. Diabetes tipo 1: caracterizada por déficit de insulina debido a destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas.
2. Diabetes tipo 2: es causada por un defecto que disminuye la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos.
3. Diabetes gestacional: ocurre durante el embarazo y por sus características se estudia aparte.
4. Tipos específicos de diabetes por otras causas: los cuales representan un espectro de trastornos, en su mayor parte de origen genético que afectan la función de la célula beta.¹

La diabetes tipo 1 representa el 10-15% de los tipos de diabetes, su manifestación clínica más común puede verse en menores de 15 años, con un pico entre 12 y 14 años de edad. Se caracteriza por síntomas de hiperglucemia, como poliuria, polidipsia, pérdida de peso, malestar abdominal y cefalea, que inician en poco tiempo (días a semanas). El 95% de los pacientes buscan atención médica por los síntomas o complicaciones, como la cetoacidosis. En el abordaje diagnóstico, además de los síntomas de hiperglucemia se buscará déficit de insulina y autoanticuerpos positivos contra células beta y moléculas reguladoras, que es característico de este tipo de diabetes. El tratamiento tiene como base la administración de insulina.²

La diabetes tipo 2 representa cerca del 75-90% de los tipos de diabetes del adulto. El 70% de los pacientes diagnosticados son obesos y sedentarios. Se caracteriza por un inicio progresivo e insidioso en el que el 50% de los pacientes no manifestarán síntomas clásicos, como poliuria, polidipsia, fatiga, infecciones (por ejemplo candidiasis genital) y visión borrosa al inicio del descontrol metabólico. Es poco común que los pacientes manifiesten complicaciones agudas de manera inicial, ya que éstas aparecerán años después del diagnóstico, que puede ser hallazgo en estudios de laboratorio. Este tipo de diabetes desencadena complicaciones cardiovasculares en el 70% de los pacientes.³ El tratamiento se enfoca en la disminución de factores de riesgo cardiovasculares y en el control glucémico con diversos fármacos centrados en incrementar la sensibilidad a la insulina, en aumentar su secreción, incrementar la pérdida de glucosa por el riñón o la suma de ellos. Podría ser necesario administrar insulina a medida que progrese la enfermedad al agotarse la producción.¹

Sin embargo, hay algunos pacientes en los que es complicado establecer el diagnóstico de diabetes tipo 1 o 2, ya que se manifiestan con características clínicas de ambos tipos al mismo tiempo, por ejemplo: sobrepeso u obesidad más autoanticuerpos positivos; con resistencia a la insulina más marcadores que indican destrucción de células beta. Diversos autores han denominado diabetes híbrida, diabetes tipo 1.5 o diabetes doble a esta forma de manifestación, más comúnmente conocida como LADA, por sus siglas en inglés de *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*; en la que la fisiopatología se orienta a autoinmunidad, la cual se comporta con distintas manifestaciones debido a que el incremento en leptina y citocinas relacionadas con la obesidad alteran el control inmunológico.⁴

En esta revisión nos centraremos en el estudio de las manifestaciones atípicas de diabetes, como la mencionada anteriormente. Es de importancia

para el clínico saber cuándo sospecharlas para poder referir oportunamente al paciente para su diagnóstico preciso y tratamiento.

OTROS TIPOS DE DIABETES: DIABETES MONOGÉNICA

La diabetes monogénica, antes llamada MODY, es una forma rara causada por defectos monogénicos. El 10% de la diabetes mellitus se atribuye a formas atípicas, de las que el 60 al 70% representan enfermedades que afectan o destruyen el páncreas causando manifestaciones clínicas en múltiples aparatos y sistemas. Se ha visto que hay más de 15 genes relacionados con estas formas, afectando cada uno en distintas vías de señalización celular.⁵ Su clasificación se muestra en el **Cuadro 1**.

Se han encontrado mutaciones en diversos genes, entre los cuales más de un 90% se relacionan con mutaciones en HNF4A, HNF1A y GCK.

Se excluirán las formas secundarias a enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, síndromes genéticos y las inducidas por fármacos, drogas e infecciones.

Cuadro 1. Clasificación de otros tipos específicos de diabetes⁵

Defectos genéticos de la función de la célula beta

1. Cromosoma 12, HNF-1-alfa (MODY3)
2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)
3. Cromosoma 20, HNF-4-alfa (MODY1)
4. Cromosoma 13, factor-1 promotor de insulina (IPF-1; MODY4)
5. Cromosoma 17, HNF-1-beta (MODY5)
6. Cromosoma 2, neuroD1 (MODY6)
7. ADN mitocondrial
8. Otros

Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia a la insulina tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipoatrófica
5. Otros

HNF: *hepatocyte nuclear factor*; MODY: *maturity onset diabetes of the young*; IPF: *insulin promoter factor*.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA CÉLULA BETA

Dentro de esta clasificación se encuentran los tipos de diabetes monogénica, antes llamada MODY, en cada uno existe un defecto que repercute en la liberación de insulina dependiente de glucosa. Representan cerca del 5% de todos los tipos de diabetes en Europa y Estados Unidos.⁶ El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia del 85 al 95%.⁷ Normalmente ocurre en adultos jóvenes menores de 25 años, de los que el 85% tiene padres diabéticos y el 50% de sus hermanos tienen afectación.⁸ Esto hace la diferencia con la diabetes tipo 1 en la que se encuentra asociación con padres o hermanos afectados en el 11% y antecedentes familiares en tres generaciones en el 6% de los casos.⁹

Las siguientes características orientan a sospechar MODY, ninguna de ellas por sí sola es específica:⁸

1. Inicio en la infancia o adolescencia (antes de los 25 años) con hiperglucemia ligera a moderada (130-250 mg/dL).
2. Normalmente no inician con episodios de cetoacidosis.
3. Familiar de primer grado o antecedentes en tres generaciones de familiares diabéticos, con manifestación clínica similar.
4. Ausencia de sobrepeso u obesidad.
5. Sin elementos de autoinmunidad y anticuerpos (antiinsulina, antiislotos, anti-GAD) negativos.
6. Evolución lenta y progresiva.
7. Mínima resistencia a la insulina.
8. El tratamiento no requiere insulina o requiere cantidades mínimas (< 0.5 UI/kg al día) en los primeros 5 años posteriores al diagnóstico.



9. Defecto en la función de las células beta con déficit en la secreción de insulina, sin manifestaciones clínicas agudas de déficit de insulina.¹⁰

Se revisarán los tipos más comunes de diabetes monogénica, los cuales corresponden a los asociados con defectos genéticos de la célula beta, que en conjunto corresponden a más del 90% de los tipos de diabetes previamente englobados como MODY.

Mutaciones HNF1A (antes llamado MODY 3)

El gen HNF1A, que se encuentra en el cromosoma 12q24.2, produce una proteína de 67 kDa que codifica diversos factores de transcripción, que a su vez llevan a producir hiperglucemia al provocar una secreción anormal de insulina. No se sabe exactamente el mecanismo por el cual mutaciones en esta proteína provocan alteraciones en el mecanismo de la glucosa; sin embargo, existen interacciones entre ciertas proteínas, como las que codifican la glucosa 6 fosfato, previniendo la hidrólisis a glucosa en el retículo endoplásmico, alterando la regulación de las concentraciones de la misma. Asimismo, interacciones en las proteínas del SLC2A2 alteran el transporte bidireccional de glucosa a través de la membrana del hepatocito; las proteínas del SLC2A2 también regulan el transporte intracelular de glucosa en el riñón y el intestino delgado. Los pacientes con mutaciones en este gen, una vez identificada la mutación, pueden ser tratados exitosamente con monoterapia a base de sulfonilureas. Fenotípicamente se comportan de manera similar en la clínica a los pacientes con diabetes por HNF4A. Tienen riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de no ser tratados apropiadamente.

Mutaciones GCK (antes llamado MODY 2)

La glucocinasa (GCK) es una enzima glucolítica codificada en el cromosoma 7, que tiene función

en la célula beta pancreática como modulador de la cantidad de secreción de insulina, dependiente de la glucemia.¹¹ Esta enzima tiene baja afinidad por la glucosa,⁷ inicia su acción después de que se sobrepasan los 90 mg/dL de glucemia.¹¹ En el hígado también existe expresión de esta enzima, sin embargo, su función es diferente, ya que en el hepatocito actúa como inhibidor que compite con la glucosa. El resultado es regular la localización núcleo-citoplasma de la enzima y, de esta manera, lograr un reservorio de ella en el núcleo cuando no se requiere su actividad.¹²

Existen cerca de 600 mutaciones distintas de la GCK que causan una reducción en la afinidad por la glucosa, en consecuencia, se eleva el umbral para secretar insulina hasta cerca de 145 mg/dL, lo que da como resultado hiperglucemia leve (100-145 mg/dL) por déficit en la secreción de insulina, que se corrige al sobrepasar el umbral. De acuerdo con la fisiopatología, la hiperglucemia severa o el déficit severo de insulina no ocurren en este tipo de diabetes, por ello se relaciona con pocas complicaciones a futuro. Su manifestación es desde el nacimiento de manera asintomática, pudiendo pasar inadvertida y ser diagnosticada como hallazgo hasta la infancia o adolescencia. Esto explica su progresión infrecuente, su control adecuado con dieta y que no requiere medicamentos.¹²

Mutaciones HNF4A

Las mutaciones del gen HNF1A en el cromosoma 12, antes llamado MODY3, tienen un fenotipo similar a los pacientes con mutaciones en el gen HNF4A. Muestran sensibilidad aumentada a la insulina y la administración de sulfonilureas provoca disminución de la glucemia mayor que con metformina. En términos clínicos, previo a la aparición de diabetes, también muestran un umbral a la glucosuria menor que en pacientes sanos y hay glucosuria detectable al realizar cargas con glucosa.¹¹

Cada subtipo MODY muestra rasgos específicos, producto de la afección molecular, los cuales se describen en el **Cuadro 2**.

1 y 2 de las diabetes monogénicas con sensibilidad del 91 y 72%, y especificidad del 94 y 91%, respectivamente para cada tipo de diabetes. El modelo contempla 8 variables:

En 2012 Shields y su grupo desarrollaron una herramienta que discrimina entre diabetes tipos

- Edad de diagnóstico

Cuadro 2. Comparación de características entre tipos MODY^{6-10,13}

Nombre previo	MODY3	MODY2	MODY1	MODY4	MODY5	MODY6
Gen afectado	HNF1A	Glucocinasa	HNF4A	IPF1	HNF1B	NeuroD1/ beta2
Prevalencia	65%	15%	5%	1%	1%	< 1%
Edad de manifestación	14-30 años	0-18 años y embarazo	5-18 años	> 20 años	< 20-25 años	Variable, en algunos casos adultos
Hábito exterior	No obesos	Obesidad poco frecuente	Macrosomía, obesidad poco frecuente	Obesidad poco frecuente	Variable	Acantosis, obesidad
Fisiopatología	Disminución en la expresión del mRNA de la insulina	Incremento del umbral mínimo para liberación de insulina de 90 a 145 mg/dL	Alteración de expresión del receptor GLUT2 y de enzimas de la glucólisis	Alteración en la transcripción del gen de la insulina	Defecto secretor de insulina. Bajo umbral renal para glucosuria	Disfunción de célula beta en grado variable
Hiperglucemia	Severa	Moderada. Tasa se secreción de insulina aumenta si la glucemia supera 145 mg/dL	Moderadas	Severa	Progresiva de leve a severa	Progresiva de leve a severa
Complicaciones	Microvasculares y neuropáticas frecuentes y severas	Raras. Poca progresión con la edad	Microvasculares frecuentes y poco severas. Progresiva a insulino dependiente	Poco riesgo comparado con otros tipos MODY	Enfermedad renal severa, retinopatía diabética proliferación, hipertensión arterial. Quistes y malformaciones renales, genitales y hepáticas	Variable
Tratamiento	Sulfonilurea a dosis bajas. Insulina en dosis similar a diabetes mellitus 1	Dieta, medicamentos solo en el embarazo. Respuesta a secretagogos	Sulfonilureas a dosis bajas. Insulina en dosis similar a diabetes mellitus 1	Sulfonilureas. Insulina solo en el 30%	Insulina	Insulina

MODY: maturity onset diabetes of the young; HNF: hepatocyte nuclear factor; DM: diabetes mellitus; IPF: insulin promoter factor.



- Sexo
- Actualmente si se encuentra en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales
- Tiempo de evolución hasta que fue tratado con insulina
- Índice de masa corporal
- Hemoglobina glucosilada
- Edad actual
- Padres afectados con diabetes

La calculadora está disponible en línea en <https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/>, su principal utilidad es determinar cuáles pacientes tendrán mayor beneficio en realizar abordaje genético.¹⁴

Aunado a las pruebas genéticas, existen biomarcadores útiles para diferenciar diabetes mellitus tipo 1 de otros tipos de diabetes, como lo son determinaciones urinarias de la relación entre creatinina y péptido C urinario, que podría en un futuro ser un factor de escrutinio para diabetes monogénica.¹⁵

CONCLUSIONES

El diagnóstico de diabetes mellitus aparentemente no es complejo; sin embargo, existen situaciones clínicas atípicas, causadas por defectos monogénicos en las que el tratamiento y pronóstico del paciente dependerán del diagnóstico apropiado. La identificación correcta del tipo específico de diabetes monogénica frecuentemente resulta complicada, ya que la mayor parte de las veces se clasifica de manera errónea y se inicia tratamiento, que en algunos casos ha llegado a ser por décadas antes de diagnosticar diabetes monogénica. Las escalas clinimétricas, como la que propusieron Shields y su grupo en 2012, son herramientas útiles para

el escrutinio de pacientes con manifestaciones atípicas, que ameriten estudios genéticos para lograr el diagnóstico preciso; sin embargo, este tipo de herramientas y escalas aún no se han validado en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
2. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 1-17. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.
3. Campbell IW. Epidemiology and clinical presentation of type 2 diabetes. *Value Health* 2000; 3 (Suppl. 1): S3-S6.
4. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 9): 88-95. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00338.x.
5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 1): S4-S41.
6. Polo-Soto S, et al. MODY: formas monogénicas de diabetes. *Rev Sanid Milit Mex* 2009; 63(Suppl. 5):250-254.
7. Tuomi T, Miettinen PJ, Hakaste L, et al. Atypical forms of diabetes. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
8. Conesa-González A, González-Calero T. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. *Rev Cuba Endocrinol* 2012; 23 (Suppl. 2): 186-194.
9. Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid ME, Salazar RR, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo "MODY". *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9 (Suppl. 1): 5-11.
10. Steenkamp D, Alexanian S, Sternthal E. Approach to the patient with atypical diabetes. *CMAJ* 2014; 186 (Suppl. 9): 678-684. doi: 10.1503/cmaj.130185.
11. Sneha P, Thirumal D, Lijo J, Megha M, et al. Probing the protein-protein interaction network of proteins causing maturity onset diabetes of the young. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2018; 110: 167-202. doi: 10.1016/bs.apcsb.2017.07.004.
12. Garcia-Herrero C et al. Functional characterization of MODY2 mutations highlights the importance of the fine-tuning of glucokinase and its role in glucose sensing. *PLoS One* 2012; 7 (Suppl. 1): 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030518>.
13. Sanzana M, Durruty P. Otros tipos específicos de diabetes mellitus. *Rev Med Clin Condes* 2016; 27 (Suppl. 2): 160-170. DOI: 10.1016/j.rmcl.2016.04.005.

14. Shields B, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1265-1272. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8.
15. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (11): 1879-1888. doi: 10.2337/dc16-0645.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.