

Diagnóstico de diabetes monogénica causada por mutación inactivadora en el gen de la glucocinasa en un paciente con un diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Instituto Internacional de Genética de la Diabetes (INIGEDIA). Clínica Santa Elena, Málaga. Danish Diabetes Academy. Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Biomedical Sciences. University of Copenhagen, Copenhagen (Dinamarca)

INTRODUCCIÓN

La célula β pancreática es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el ser humano. Para ello, el metabolismo de la glucosa de dicha célula está diseñado para coordinar la secreción de insulina en función de la glucosa en sangre. Asimismo, dicho metabolismo está controlado por diferentes genes, de manera que la integridad y coordinación entre estos genes es precisa para que la secreción de insulina estimulada por la glucosa por parte de la célula β pancreática se lleve a cabo de forma adecuada. Un defecto o una mutación en uno de estos genes dará lugar a lo que se conoce como diabetes monogénica¹.

La diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) representa un tipo de diabetes heredada de forma autosómica dominante y que típicamente se suele diagnosticar antes de los 25 años de edad². Esta es la forma más común de diabetes monogénica, y abarca aproximadamente un 2 % de toda la diabetes en Europa^{3,4}. Igualmente, la diabetes MODY engloba varios tipos de diabetes en los que celularmente se da una alteración en el mecanismo de secreción de insulina por parte de la célula β pancreática. No obstante, las diversas formas de diabetes MODY presentan características clínicas diferentes, como pueden ser la edad de comienzo o la gravedad de la hiperglucemia, y de ahí el riesgo de aparición, o no, de complicaciones y otras características clínicas asociadas a cada gen causante de la diabetes en particular.

De los genes implicados en la aparición de la diabetes MODY, mutaciones en el gen de la glucocinasa (*GCK*) y en los factores nucleares hepáticos 1α y 4α (*HNF1\alpha* y *HNF4\alpha*) son las causantes de aproximadamente un 70 % de los casos de diabetes MODY⁵. Con frecuencia, esta se diagnostica erróneamente como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2)⁵, por lo que un diagnóstico correcto es sumamente importante, ya que a menudo conlleva una mejora en el tratamiento de los pacientes afectados por este tipo de diabetes y, además, nos va a permitir la realización de estudios genéticos predictivos en los familiares asintomáticos. En el caso de diabetes MODY cau-

sada por mutaciones en genes tales como *HNF1\alpha* y *HNF4\alpha*, un diagnóstico precoz (junto con un apropiado tratamiento) es esencial para reducir el riesgo de las complicaciones vasculares en las etapas tardías de la enfermedad.

En este manuscrito se presenta un caso clínico de una mujer con diagnóstico de DM2 cuya hiperglucemia en ayunas, así como su hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), no se veían alteradas tras años de tratamiento con diferentes antidiabéticos orales. Una historia clínica y familiar detallada aconsejaba la realización de un estudio genético para descartar una posible diabetes monogénica. Dicho estudio genético mostró una mutación en *GCK*.

PACIENTE OBJETO DE ESTUDIO

Paciente mujer, con diagnóstico de DM2 desde los 51 años de edad, que acude a consulta porque tras seis años con diferentes tratamientos farmacológicos observa que ni su glucemia en ayunas ni su HbA_{1c} han variado. En el momento del diagnóstico de la diabetes fue tratada con metformina, cuyas dosis fueron incrementándose debido a la falta de respuesta. La inclusión de sulfonilureas e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en su tratamiento tampoco mejoró ni sus glucemias ni los porcentajes de HbA_{1c} . En el primer día que acudió a nuestra consulta la paciente aportó resultados de 10 analíticas diferentes realizadas los años anteriores y que mostraban una media de glucemias en ayunas de $128,9 \pm 23,6$ mg/dl ($7,16 \pm 1,21$ mmol/l) y una HbA_{1c} media del $6,6 \pm 0,4$ %. En la exploración clínica la paciente presentaba un índice de masa corporal de 29 kg/m² y tensión arterial normal y asintomática; asimismo, se encontraba en tratamiento con sitagliptina (50 mg/día), pravastatina (20 mg/día), bisoprolol (5 mg/día) y ácido acetilsalicílico (100 mg/día).

Durante la realización de la historia clínica, la paciente comentó que años antes de recibir el diagnóstico presentó hiperglucemia leve en ayunas en algunas ocasiones, pero nunca fue tratada. La historia familiar desveló que ambos padres presentaban hiperglucemias en ayunas y que nunca fueron

tratados farmacológicamente; de la misma manera, su abuela materna también padecía «azúcar alto», aunque desconocía que fuese tratada. Una tía materna y un hermano con diagnóstico de diabetes también eran tratados solo con dieta. La realización de una bioquímica completa reveló como parámetros anormales tan solo una glucemia moderada en ayunas de 138 mg/dl y una HbA_{1c} del 6,4 %. Presentaba el perfil lipídico y el resto de parámetros estudiados dentro de la normalidad.

La historia familiar de la paciente y la clara estabilidad a través de los años, tanto en los valores glucémicos obtenidos en ayunas como en el porcentaje de HbA_{1c}, indicaban la posibilidad de que la paciente padeciese en realidad una diabetes monogénica y, en particular, MODY-2 o GCK-MD. Por ello, además de tratar la obesidad con dieta hipocalórica, se le retiró la sitagliptina, y tras un período de tres meses los niveles de glucemia en ayunas y la HbA_{1c} seguían estables (129 mg/dl y el 6,2 %, respectivamente). La paciente accedió a la propuesta de continuar otros tres meses sin antidiabéticos orales. Cumplido este período de tiempo, los valores de glucemia en ayunas y la HbA_{1c} fueron 137 mg/dl y del 6,6 %, respectivamente. Tras este período de seis meses sin tratamiento con antidiabéticos orales y tomando como base los valores analíticos obtenidos, se le realizó un estudio genético que mostró una mutación en el gen de la glucocinasa en el exón 2, donde una valina es sustituida por una alanina en el aminoácido número 55 (V55A), de manera que se vio confirmada la sospecha clínica y el diagnóstico de diabetes GCK-MD. En la última revisión, tres años después de la retirada del antidiabético oral, los niveles de glucemia en ayunas y de HbA_{1c} siguen estables, con un índice de masa corporal de 26 kg/m².

DISCUSIÓN

Mutaciones inactivadoras en GCK son una de las causas más frecuentes de diabetes monogénica tipo MODY (GCK-MD) en España. La característica clínica por excelencia de esta diabetes es una hiperglucemia en ayunas leve y estable, entre 100 y 145 mg/dl (5,5-8 mmol/l), desde el nacimiento y no progresiva a lo largo de toda la vida¹, mostrando un fenotipo clínico extremadamente parecido en todos los pacientes. Un porcentaje inferior a un 50 % de pacientes evoluciona a una diabetes franca, y en estos casos la mayoría de los pacientes suelen ser obesos o ancianos. Estudios realizados en pacientes con hiperglucemias durante más de 45 años indican que las complicaciones microvasculares y macrovasculares son extremadamente raras en este tipo de diabetes⁶. La HbA_{1c} de los pacientes con GCK-MD se mantiene estable, generalmente inferior al 8 %^{7,8}. Dichos pacientes no suelen presentar sintomatología alguna y la hiperglucemia se suele descubrir de forma accidental tras una analítica rutinaria (por ejemplo, en el embarazo). Por tanto, la GCK-MD se puede diagnosticar a cualquier edad.

La paciente descrita en este caso tenía 51 años en el momento del diagnóstico clínico, así como obesidad, hiperglucemia en ayunas de 140 mg/dl y dislipemia, todas ellas características clínicas claras de DM2, y de ahí su primer diagnóstico como tal. La paciente presentaba una historia familiar de diabetes muy marcada y que indicaba un claro patrón de herencia autosómica dominante (tres generaciones), por lo que el hecho de que a la paciente no se le efectuase una historia familiar adecuada conllevó que el diagnóstico de DM2 fuese definitivo y no de presunción, lo que a su vez cerró la puerta a un posible diagnóstico de diabetes monogénica. Otra observación importante es que la paciente siempre manifestaba, a pesar de los diferentes tratamientos orales, la misma glucemia en ayunas (110-150 mg/dl) y HbA_{1c} (6,1-6,5 %), hecho que se dio durante los primeros seis años desde su diagnóstico de DM2.

El correcto diagnóstico de diabetes monogénica GCK-MD es muy importante, ya que tanto el tratamiento como la evolución de la enfermedad son completamente diferentes a los de la DM2. Efectivamente, en la GCK-MD no es necesario ningún tipo de tratamiento farmacológico y las complicaciones micro y macrovasculares son extremadamente raras. Aunque la hiperglucemia en la GCK-MD está presente desde el nacimiento, la completa falta de síntomas relacionados con la diabetes hace que las posibilidades de diagnosticar GCK-MD en la edad adulta sean altas, por lo que es importante poder identificar estos posibles casos de GCK-MD diagnosticados previamente como DM2.

¿Qué pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 muestran una alta probabilidad de presentar, en realidad, una diabetes monogénica GCK-MD?

- Paciente con diagnóstico de DM2 con una firme historia familiar de DM2, cuyos miembros afectados no son o no han sido tratados farmacológicamente y que además no presentan complicación vascular alguna en tres generaciones. A menos que la mutación sea *de novo*, usualmente uno de los padres suele presentar glucemias en ayunas ligeramente elevadas (110-150 mg/dl), por lo que cuando se considera posible el diagnóstico de diabetes GCK-MD es importante estudiar la glucosa en ayunas de los padres que en apariencia son sanos.
- Paciente con diagnóstico de DM2 cuyos niveles de glucemia en ayunas (110-150 mg/dl) persisten de forma estable durante un período de tiempo que puede ser tanto de meses como de años y que no cambian aun habiendo sido tratado con diferentes antidiabéticos orales.

- Paciente con diagnóstico de DM2 con HbA_{1c} siempre inferior al 8 % y estable aun habiendo sido tratado con diferentes antidiabéticos orales.
- Debido a que la prevalencia de obesidad en pacientes afectados de GCK-MD es la misma que la de la población general, el criterio de ausencia de obesidad como condición necesaria para el diagnóstico de GCK-MD no se ve obligatorio.

¿Qué actitud terapéutica hay que tomar ante un paciente adulto con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el que existe una alta y clara sospecha de diabetes monogénica GCK-MD?

El paso más lógico que se ha de tomar tras la sospecha de que un paciente con diagnóstico de DM2 tiene en realidad GCK-MD es el diagnóstico genético. No obstante, debido a las limitaciones económicas derivadas de esta prueba, dicho estudio genético no siempre se puede efectuar de forma inmediata, por lo que en estos casos es importante llevar a cabo una serie de actuaciones que nos aseguren una alta probabilidad de que el paciente realmente presenta GCK-MD.

En estos casos los pasos que deben seguirse son los siguientes:

- Retirar la medicación oral durante un período de tres meses.
- Durante este período se debe monitorizar en el paciente, al menos dos veces por semana, la glucemia capilar tanto en ayunas como posprandial.
- Tras este período de tres meses se volverán a estudiar tanto la glucemia en ayunas como la HbA_{1c}.
- Si el paciente mantiene los mismos niveles de hiperglucemia leve en ayunas y HbA_{1c} que cuando era tratado

farmacológicamente, se vuelve a repetir el mismo proceso durante un segundo período de tres meses más.

- Si el paciente (que en estos momentos lleva seis meses sin tratamiento farmacológico) mantiene los mismos niveles de hiperglucemia leve en ayunas y HbA_{1c} que cuando era tratado farmacológicamente, las probabilidades de diagnóstico de GCK-MD son suficientemente altas como para aconsejar la realización del estudio genético.
- En caso de que el estudio genético muestre una mutación inactivadora en GCK, el diagnóstico de GCK-MD es el definitivo y el siguiente paso que se ha de dar son controles anuales del paciente.
- En caso de que el diagnóstico genético no sea posible, el paciente debe continuar sin medicación durante un período de tiempo, esta vez de seis meses, tras el cual se volverán a estudiar tanto la glucemia en ayunas como la HbA_{1c}.
- Si el paciente (que en estos momentos lleva doce meses sin tratamiento farmacológico) mantiene los mismos niveles de hiperglucemia leve en ayunas y HbA_{1c} que cuando era tratado farmacológicamente, la posibilidad de que presente GCK-MD es lo suficientemente alta como para continuar realizando controles cada seis meses.

CONCLUSIÓN

La diabetes MODY se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la diabetes. El clínico ha de estar pendiente y buscar en el paciente características clínicas que no sean típicas de DM1 o DM2, ya que un diagnóstico correcto de diabetes monogénica nos va a permitir predecir el curso clínico más probable de la enfermedad, encontrar a aquellos familiares en riesgo de padecerla, realizar un mejor tratamiento y efectuar un correcto consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuesta-Muñoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, Odili S, Stride A, et al. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care* 2010;33(2):290-2.
2. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975;24:44-53.
3. Fraying TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):S94-100.
4. Lenderman H. Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* 1995;345:648.
5. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-53.
6. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med* 2007;24(Suppl 1):6.
7. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;311(3):279-86.
8. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45(3):427-35.