

Diabetes de comienzo en la infancia tratada con sulfonilureas

E. Palomo Atance^a, M.J. Ballester Herrera^a, P. Giralt Muiña^a y P. López Garrido^b

^aUnidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.

^bLaboratorio de Genética Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete. España.

La diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the young*) tipo 3 pertenece al grupo de las diabetes monogénicas y está causada por mutaciones en los genes del factor nuclear hepático 1 alfa (HNF1- α). Aunque en la infancia la forma más frecuente es la tipo 2, en la población general es la tipo 3. Presentamos el caso de un niño de 12 años con hiperglucemia basal y posprandial. No se refieren síntomas cardinales de diabetes tipo 1. Existen numerosos casos de diabetes en su familia. El péptido C es 1,13 ng/ml y los marcadores de autoinmunidad pancreática son negativos. Se encuentra una mutación en el gen *HNF1- α* en el paciente, así como en su padre y en su hermana. Se inicia tratamiento con glibenclamida a dosis de 2,5 mg/día para disminuir el riesgo de afectación microvascular, que en la diabetes MODY tipo 3 es tan alto como en la diabetes tipo 1. De ese modo, las glucemias se normalizan y la hemoglobina glucosilada se sitúa entre el 4,9 y el 5,6 %. No se observan efectos colaterales, salvo algunas hipoglucemias leves.

Palabras clave:

MODY tipo 3. Sulfonilureas. Glibenclamida. Factor nuclear hepático 1 alfa. Hemoglobina glucosilada.

CHILDHOOD-ONSET DIABETES TREATED WITH SULPHONYLUREAS

MODY 3 type diabetes belongs to the group of monogenic diabetes and is caused by mutations in the gene for hepatocyte nuclear factor 1-alpha (HNF1- α). Although MODY 2 type diabetes is the most frequent form of MODY diabetes in childhood, type 3 is the most frequent in the general population. We report the case of a 12 year old child with basal and post-prandial hyperglycaemia. No cardinal symptoms of type 1 diabetes mellitus were present. There are numerous cases of diabetes in his family.

C-Peptide was 1.13 ng/ml and pancreatic autoimmunity markers were negative. *HNF-1 α* gene mutation was found in the patient as well as in his father and sister. Treatment with glibenclamide was started at a dose of 2.5 mg/day in order to reduce the risk of microvascular disease, as this is as high in MODY 3 type diabetes as in type 1 diabetes mellitus. Blood glucose returned to normal and glycosylated haemoglobin was maintained between 4.9 and 5.6 %. Side-effects were not observed except some mild hypoglycaemias.

Key words:

MODY 3 type. Sulfonylureas. Glibenclamide. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha. Glycosylated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the young*) es un tipo de diabetes monogénica que se caracteriza por producir hiperglucemia (generalmente asintomática) en individuos menores de 25 años. Se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante, de modo que van a existir antecedentes familiares de diabetes en, al menos, tres generaciones consecutivas. Aunque en la práctica clínica puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la diabetes tipo 2, la obesidad en la diabetes MODY es un hallazgo mucho menos frecuente (tabla 1).

Hasta el momento se han descrito siete tipos de diabetes MODY (tabla 2), teniendo todas en común una disfunción de la célula beta pancreática que conlleva una disminución de la secreción de insulina mediada por la glucosa. Aunque en la edad pediátrica la diabetes MODY tipo 2 es la forma más común^{1,2}, en la mayoría de las series que incluyen a pacientes adultos es la MODY

Correspondencia: Dr. E. Palomo Atance.
Servicio de Pediatría.
Hospital General de Ciudad Real.
Tomelloso, s/n. 13005 Ciudad Real. España.
Correo electrónico: kikepalomo@wanadoo.es

Recibido en junio de 2008.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial entre diabetes MODY y diabetes mellitus tipo 2

	Diabetes MODY	Diabetes tipo 2
Modo de herencia	Monogénica (autosómica dominante)	Poligénica
Árbol genealógico	Afectación de más de dos generaciones consecutivas	Rara vez tiene afectación multigeneracional
Edad de comienzo	Menores de 25 años	Mayores de 25 años la mayoría
Presencia de obesidad	Generalmente no	Generalmente sí
Existencia de síndrome metabólico	Generalmente no	Generalmente sí

TABLA 2. Principales características de los distintos tipos de diabetes MODY

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY X
Locus genético	20 q	7 p	12 q	13 q	17 cen-q 21.3	2 q	9 q	Desconocido
Gen afectado	<i>HNF-4α</i>	<i>GCK</i>	<i>HNF-1α</i>	<i>IPF-1</i>	<i>HNF-1α</i>	<i>NeuroD1</i>	<i>CEL</i>	Desconocido
Frecuencia de familias MODY	Rara	8-63%	21-64%	Rara	Rara	Rara	Rara	16-45%
Edad al diagnóstico	Pospuberal	Infancia	Pospuberal	Adulto joven	Pospuberal	Adulto joven	Adulto joven	Heterogéneo
Características asociadas	Alteraciones lipídicas	Bajo peso al nacer	Glucosuria	Agenesia pancreática (en homocigotos)	Malformaciones genito-urinarias	-	Insuficiencia pancreática exocrina	-
Complicaciones microvasculares	Frecuentes y graves	Raras	Frecuentes y graves	Desconocido	Frecuentes y graves	Desconocido	Desconocido	Heterogéneo

tipo 3 la más frecuente, ya que ésta se diagnostica a menudo por encima de los 18 años de edad^{3,4}.

Debido a su diferente pronóstico, la distinción entre diabetes MODY tipo 2 y 3 es esencial ya que, mientras que en la tipo 2 no suelen aparecer complicaciones microvasculares, en la MODY tipo 3 existe una incidencia similar a la de la diabetes tipo 1, por lo que requiere tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales^{2,5}.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 12 años de edad que es remitido para estudio por presentar desde los meses previos episodios esporádicos de palidez, sudoración fría y sensación de mareo. En el estudio previo aportado por el paciente no se han objetivado alteraciones cardíacas ni neurológicas. Con el fin de descartar hipoglucemias como causa de los síntomas referidos, se realizan perfiles de glucemia capilar durante varios días observándose de forma habitual valores de glucemia basal mayores de 126 mg/dl y valores de glucemia posprandial superiores a 200 mg/dl. En ningún momento refería síntomas cardinales de diabetes. No presentaba obesidad ni se observaban alteraciones en la exploración física. No había antecedentes personales de interés.

Destacaba la presencia de numerosos casos familiares de diabetes (fig. 1): por la rama materna, un tío de 33 años (con sobrepeso) y la abuela, diagnosticada desde los 45 años y en tratamiento con insulina; por la rama paterna, el padre presenta hiperglucemias detectadas des-

de los 38 años y la abuela desde los 50 años, ambos sin tratamiento en la actualidad. No existían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En el estudio inicial el hemograma y la bioquímica sanguínea eran normales. Se realizó sobrecarga oral de glucosa, obteniéndose una glucemia basal de 85 mg/dl y una glucemia a las 2 h de 80 mg/dl. El péptido C era de 1,13 ng/ml y el estudio de autoinmunidad pancreática (anticuerpos antiislotos, anti-decarboxilasa del ácido glutámico y antitirofosfatasa) resultó negativo.

Ante la sospecha diagnóstica de una diabetes MODY, se realizó el estudio genético observándose la mutación

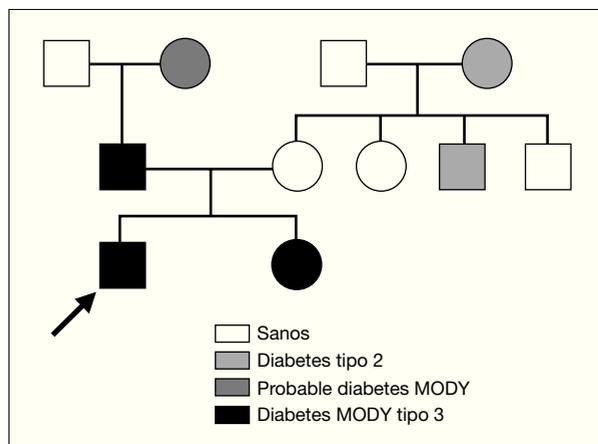


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.

G31D en el exón 1 del gen *HNF1- α* , alteración relacionada con una diabetes MODY tipo 3. Posteriormente se amplió el estudio a otros miembros de la familia, encontrándose la misma mutación en el padre y en la hermana. A la abuela paterna (posible diabetes MODY) no fue posible realizarle el estudio del gen *HNF1- α* . En el resto de familiares maternos afectados de diabetes no se hallaron mutaciones relacionadas con diabetes MODY.

Teniendo en cuenta las características clínicas y el pronóstico de la enfermedad se inició tratamiento con una sulfonilurea (glibenclamida), inicialmente a dosis de 1,25 mg/día. En las semanas siguientes, tras comprobar la persistencia de glucemias basales alteradas sin evidencia de hipoglucemias, se aumentó la dosis a 2,5 mg/día. En los controles clínicos posteriores las glucemias basales y posprandiales se encuentran dentro de la normalidad, manteniendo valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre el 4,9 y el 5,6%. Salvo alguna hipoglucemia leve ocasional, no se han recogido hasta el momento otros efectos colaterales del tratamiento. Tampoco se han encontrado alteraciones microvasculares en la retina ni en el riñón.

DISCUSIÓN

Las mutaciones en el gen *HNF1- α* del brazo largo del cromosoma 12 son las causantes de la diabetes MODY tipo 3⁶, y aunque dichas mutaciones se han descrito en todos los grupos étnicos, existe un claro predominio en la población caucásica y en la japonesa⁷. Dicho gen codifica uno de los factores nucleares hepáticos que regulan la transcripción del gen de la insulina, y que se expresa sobre todo en el páncreas, el hígado y el riñón⁸.

Una característica de la diabetes MODY tipo 3 es la gran variabilidad que existe en la penetrancia y en la expresión clínica de la enfermedad, de forma que ésta aumenta progresivamente con la edad⁹. En este sentido, se han encontrado factores tanto genéticos como ambientales que influyen sobre la forma de presentación; así, parece que las mutaciones en los exones 1 al 6 del gen *HNF1- α* están relacionados con un inicio más precoz de la enfermedad, mientras que las que afectan a los exones del 7 al 10 tienen un inicio más tardío¹⁰. Asimismo, se ha sugerido que en aquellos casos en los que la mutación es transmitida por la madre, la enfermedad se expresa antes¹¹, sobre todo si tuvo hiperglucemia durante el embarazo¹². En el caso descrito, con una edad de presentación ciertamente temprana para tratarse de una diabetes MODY tipo 3, destaca la mutación en el exón 1 del gen *HNF1- α* , que se relacionaría con lo expuesto anteriormente, aunque por el contrario dicha mutación es transmitida por vía paterna, sin que la madre presente ninguna forma de diabetes ni sea portadora de la mutación.

Es bien conocido el alto riesgo de complicaciones microvasculares de esta forma de diabetes MODY, similar al de otras formas de diabetes donde predomina el déficit

de insulina (como la diabetes tipo 1). Por esta razón debe iniciarse el tratamiento tan pronto como se haya realizado el diagnóstico para mantener valores de HbA_{1c} inferiores al 7%. Aunque se ha descrito en estos pacientes una alta sensibilidad a las sulfonilureas, que puede ser incluso mayor que en la diabetes tipo 2 y mantenerse durante muchos años después del diagnóstico¹³, conviene recordar que a lo largo de la evolución de la enfermedad la mayoría de los pacientes (hasta el 74%)¹⁴ precisará tratamiento insulínico para conseguir un mejor control metabólico, lo cual podría estar relacionado con un descenso progresivo de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática.

Las sulfonilureas son un grupo de fármacos hipoglucemiantes que ejercen su acción principal uniéndose al receptor SUR1 de los canales de potasio-ATP dependientes y cerrándolos; así, se produce un cambio en el potencial de membrana que a su vez abrirá los canales de calcio dando lugar a la exocitosis de los gránulos de insulina¹⁵. Además, las sulfonilureas parecen estimular directamente la secreción de insulina al unirse a un receptor de membrana de los gránulos que la contienen¹⁶. Como puede deducirse, este mecanismo de acción precisa la existencia de un páncreas con la capacidad secretora de insulina conservada al menos parcialmente, y por esta razón un deterioro en el control glucémico de un paciente tratado con una sulfonilurea debe hacer sospechar, entre otros motivos, una disminución en la funcionalidad pancreática. La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación caracterizada por su gran potencia farmacológica, ya que alcanza concentraciones altas en los islotes pancreáticos y posee una alta afinidad por el receptor SUR1 del canal de potasio-ATP dependiente¹⁷. Su vida media larga (entre 15 y 20 h) permite a nuestro paciente tomar una sola dosis al día sin los inconvenientes de otras sulfonilureas de segunda generación (glicipida y glimepirida), con un inicio de acción más rápido pero con una vida media más corta y, por tanto, con la necesidad de administrarlas en tres dosis diarias¹⁸. Por el contrario, su vida media prolongada puede dar lugar a hipoglucemias de larga duración, que fue el motivo principal por el que se comenzó con dosis bajas. En cuanto a su eficacia clínica, se ha observado en diabetes tipo 2 que la reducción de la HbA_{1c} obtenida tras el tratamiento con glibenclamida es del 1% respecto al placebo¹⁹.

Aunque son escasas las referencias bibliográficas sobre el uso de las sulfonilureas en la diabetes MODY tipo 3 durante la edad pediátrica^{1,20}, parecen tener inicialmente tres ventajas respecto a la insulina: como se ha dicho anteriormente, una mayor sensibilidad terapéutica que puede mantenerse en el tiempo, una disminución en la frecuencia tanto de hipoglucemias totales (20%/año de las sulfonilureas frente al 36,5%/año de la insulina) como de hipoglucemias graves (0,5%/año de las sulfonilureas frente al 2,3%/año de la insulina)²¹, y por último, una ma-

por calidad de vida percibida por parte del paciente que, a su vez, puede condicionar un mayor cumplimiento con el tratamiento, aspecto muy importante en una enfermedad crónica y asintomática. En el caso concreto de nuestro paciente hay que destacar cómo con 2,5 mg/día de glibenclamida se objetivó una normalización tanto en las glucemias basales como posprandiales, presentando tan sólo alguna hipoglucemia leve que se resolvió satisfactoriamente con la ingestión de una ración adicional de hidratos de carbono.

Incluso así, y a pesar de la evolución satisfactoria del paciente hasta el momento, no hay que olvidar el carácter progresivo de la diabetes MODY tipo 3, que probablemente provoque a medio o largo plazo la necesidad de instaurar una pauta de insulino terapia para conseguir un control metabólico adecuado, y así disminuir la probabilidad de aparición de complicaciones microvasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2532-9.
- Estalella I, Rica I, Pérez de Naclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1 alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:538-46.
- Frayling T, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. B-cell genes and diabetes. Molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes.* 2001;50:S94-S100.
- Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sessimilo G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142:380-6.
- Cuesta Muñoz AL. Diabetes monogénicas. En: Gomís R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzabal M, editores. *Tratado SED de diabetes mellitus.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 47-56.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature.* 1996; 384:455-8.
- Fajans S, Bell G, Polonsky K. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971-80.
- Montanya E, Téllez N. Control y mecanismos implicados en la secreción de insulina. En: Gomís R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzabal M, editores. *Tratado SED de diabetes mellitus.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 111-22.
- Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young. *Diab Obes Metab.* 2005; 7:318-26.
- Harries LW, Ellard S, Stride A, 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.
- 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-1 alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabet Care.* 2002;25:2292-301.
- Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1α gene mutations carriers. *Diabet Care.* 2002;25:2287-91.
- Pearson ER, Liddle WG, Shephard M, Corral R, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1α gene mutations: Evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* 2000;15:543-5.
- Castaño L, Estalella I, Rica I. Avances de la genética en la diabetes monogénica: diabetes MODY. En: Caro E, López-Canti LF, editores. *Actualizaciones en Endocrinología pediátrica.* 1ª ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 141-9.
- Malaise WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulphonylurea-induced insulin release. *Diabet Care.* 1990;13:S9-S17.
- Renstrom E, Barg S, Thevenod F, Rorsman P. Sulphonylurea-mediated stimulation of insulin exocytosis via an ATP-sensitive K channel-independent action. *Diabetes.* 2002;51:S33-S36.
- Siconolfi-Báez L, Banerji MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulphonylurea receptors. *Diabet Care.* 1990; 13:S2-S8.
- Moreno J, Benito P, Aguilar M. Sulfonilureas. En: Gomís R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzabal M, editores. *Tratado SED de diabetes mellitus.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 297-305.
- Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:909-33.
- Brunerova L, Treslova L, Pruhova S, Vosahlo J, Broz J, Lebl J, et al. Glibenclamide instead of insulin: A new chance for MODY type 3 diabetes patients: Case report. *Vnitr Lek.* 2006;52:275-9.
- Burge MR, Sood V, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Sulphonylurea-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabet Obes Metab.* 1999;1:199-206.