

**DIFERENCIAS CLÍNICAS Y DEL NIVEL PLASMÁTICO DE PÉPTIDO C EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS ENTRE 2 Y 18
AÑOS QUE PRESENTAN O NO AUTOANTICUERPOS PANCREÁTICOS**

MELISSA ANDREA ROA ORTIZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2018

**DIFERENCIAS CLÍNICAS Y DEL NIVEL PLASMÁTICO DE PÉPTIDO C EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS ENTRE 2 Y 18
AÑOS QUE PRESENTAN O NO AUTOANTICUERPOS PANCREÁTICOS**

MELISSA ANDREA ROA ORTIZ

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en pediatría.

DIRECTOR:

VÍCTOR MENDOZA ROJAS

Médico Pediatra

Especialista en Endocrinología Pediátrica

CODIRECTOR:

GUSTAVO CONTRERAS GARCÍA

Especialista en Genética Médica

Especialista en Bioética

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO:

LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ

Medico Pediatra Epidemiólogo

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

ESPECIALIZACIÓN PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2018

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía y fortaleza para alcanzar cada sueño.

A mi familia por el amor, respaldo y acompañamiento.

A Gabriel por estar a mi lado luchando por cada meta.

Al Departamento de pediatría y todos sus docentes por su ejemplo y enseñanzas.

Al grupo de Genética de la UIS por hacerme parte de este gran proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. OBJETIVOS	13
1.1 OBJETIVO GENERAL	13
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
2. ESTADO DEL ARTE	14
2.1 GENERALIDADES	14
2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1	16
2.3 MODY	21
3. METODOLOGÍA	27
3.1 TIPO DE ESTUDIO, POBLACIÓN Y MUESTRA	27
3.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
3.3 VARIABLES	28
3.4 PROCEDIMIENTOS	29
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
BIBLIOGRAFIA	43

LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de la DM según la American Diabetes Association (ADA)..	15
Tabla 2. Clasificación genética y fenotipos clínicos de los subtipos de MODY (16, 17, 18).....	23
Tabla 3. Variables analizadas, clasificación según tipo, escala de medición e indicador de resultado.....	28
Tabla 4. Características al momento del diagnóstico de DM entre los pacientes con y sin autoanticuerpos.....	33
Tabla 5. Diagnóstico clínico, valores del péptido C y tratamiento.....	34
Tabla 6. Valores de péptido C (ng/ml) en mediana y RIQ según presencia de autoanticuerpos y tiempo del diagnóstico de DM.....	34

LISTADO DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Flujograma de los pacientes en el estudio. Acs: autoanticuerpos..... 32

RESUMEN

TÍTULO: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y DEL NIVEL PLASMÁTICO DE PÉPTIDO C EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS ENTRE 2 Y 18 AÑOS QUE PRESENTAN O NO AUTOANTICUERPOS PANCREÁTICOS*

AUTOR: MELISSA ANDREA ROA ORTIZ**

PALABRAS CLAVE: DIABETES MELLITUS, MODY, AUTOANTICUERPOS PANCREÁTICOS, PÉPTIDO C.

DESCRIPCIÓN:

Introducción: Los pacientes pediátricos diagnosticados con Diabetes Mellitus (DM) son clasificados la mayoría de las veces como tipo 1. Sin embargo, existen un grupo de causas monogénicas de Diabetes en el que se encuentra la MODY, desconociéndose su prevalencia en Colombia y requiere criterios clínicos y de laboratorio claros para ser diferenciada de la DM tipo 1 (DMT1) en niños. Metodología: se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con diagnóstico de DM entre los 2 y 18 años que presentaban o no autoanticuerpos pancreáticos en cuatro centros de Bucaramanga, Colombia comparando algunas características clínicas y de laboratorio de cada grupo.

Resultados: Se obtuvieron resultados de anticuerpos y péptido C en 103 pacientes; 58 (56.31%) presentaban anticuerpos positivos, 45 (43.69%) negativos.

Conclusión: los pacientes con DM que presentan anticuerpos negativos tienen mayor edad al diagnóstico, historial de familiares en primer grado con DM diagnosticada antes de los 30 años, menos frecuentemente presentan cetoacidosis y glucosuria desde el diagnóstico, tienen niveles de hemoglobina glicosilada menores, usan hipoglucemiantes orales como parte del manejo y usualmente tienen necesidad de insulina después de 5 años tras el diagnóstico; comparados con los que tienen anticuerpos positivos. Los valores de péptido C varían de acuerdo con el momento en que se toman desde el diagnóstico por lo que se deben interpretar en conjunto con los anticuerpos.

*Trabajo de Grado

**Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Especialización en pediatría. Director: Dr. Víctor Mendoza Rojas, Endocrinólogo Pediatra, Codirector: Dr. Gustavo Contreras, Médico Genetista.

ABSTRACT

TITLE: CLINICAL DIFFERENCES AND THE PLASMA LEVEL OF C PEPTIDE IN PATIENTS WITH A CLINICAL DIAGNOSIS OF TYPE 1 AND MODY DIABETES MELLITUS BETWEEN 2 AND 18 YEARS OF AGE*

AUTHOR: MELISSA ANDREA ROA ORTIZ**

KEY WORDS: DIABETES MELLITUS, MODY, PANCREATIC AUTOANTIBODIES, C-PEPTIDE.

DESCRIPTION:

Introduction: Pediatric patients diagnosed with Diabetes Mellitus (DM) are classified most of the time as type 1. However, there is a group of monogenic causes of Diabetes in which MODY is found, its prevalence in Colombia is unknown and requires criteria Clear clinical and laboratory tests to be differentiated from type 1 DM (DMT1) in children.

Methodology: A case-control study was conducted in patients with a diagnosis of DM between 2 and 18 years of age who presented or not pancreatic autoantibodies in four centers of Bucaramanga, Colombia, comparing some clinical and laboratory characteristics of each group.

Results: Antibody and C-peptide results were obtained in 103 patients; 58 (56.31%) had positive antibodies, 45 (43.69%) negative.

Conclusion: patients with DM who present negative antibodies are older at diagnosis, have a family history in the first degree with DM diagnosed before the age of 30, less frequently have ketoacidosis and glycosuria since diagnosis, have lower glycosylated hemoglobin levels, use hypoglycemic agents oral as part of the management and usually need insulin after 5 years after diagnosis; compared to those with positive antibodies. The C-peptide values vary according to the moment in which they are taken from the diagnosis, so they should be interpreted in conjunction with the antibodies.

*Bachelor Thesis

**Universidad Industrial de Santander, Faculty of Health. Medicine School. Department of Pediatrics. Specialization in pediatrics. Director: Dr. Víctor Mendoza Rojas, Pediatric Endocrinologist, Co-Director: Dr. Gustavo Contreras, Geneticist.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por defecto en la síntesis, en la acción de la insulina o en ambas ;la hiperglucemia secundaria va a ser la causante de los síntomas, signos y complicaciones que presentan los pacientes, y el manejo de la misma dependerá de la etiopatogenia causante de la hiperglucemia (1).

Los pacientes son clasificados la mayoría de las veces en una de las formas poligénicas de DM, la tipo 1 (DMT1) o tipo 2 (DMT2), siendo la primera más frecuente en edades tempranas. Sin embargo, la incidencia de la DMT2 se ha elevado en adolescentes relacionado con el aumento en la prevalencia de sobrepeso en niños y por esta razón, en algunos casos puede ser difícil de distinguir de la DMT1 (2). Existe otra clasificación que incluye un grupo de causas monogénicas de la DM, conocida como MODY por sus siglas en inglés: "*Maturity-Onset Diabetes of the Young*" o diabetes del joven de inicio en el adulto.

La diabetes tipo MODY no es diagnosticada o es mal diagnosticada en más del 80% de los casos y como consecuencia, tratada inadecuadamente (3). Esto puede ser secundario a que no existe un fenotipo definido que permita la diferenciación adecuada de los otros tipos de diabetes, especialmente de la DMT1 en niños y adolescentes. Esto tiene implicaciones desde el punto de vista de evolución, pronóstico y tratamiento; adicionalmente, por tratarse de una patología autosómica dominante, al realizar la sospecha diagnóstica se puede identificar el riesgo de los miembros del grupo familiar de presentar la enfermedad (3).

Los estudios moleculares o génicos que comprueban la enfermedad pueden ser costosos por lo tanto, es deseable establecer criterios clínicos y de laboratorio, como podrían ser la determinación de autoanticuerpos pancreáticos y péptido C, que

permitan al médico tener la sospecha diagnóstica, determinando qué pacientes se beneficiarían al realizar los estudios moleculares confirmatorios.

En Colombia no se han publicado datos sobre MODY, se desconoce su frecuencia, así como la de mutaciones en los genes asociados con la enfermedad.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar diferencias en la presentación clínica y los niveles en plasma de péptido C de los pacientes con diabetes mellitus diagnosticados entre 2 y 18 años que presentan o no autoanticuerpos GAD o IA-2.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer los niveles de péptido C en los pacientes con o sin autoanticuerpos GAD o IA-2.
2. Establecer si existen diferencias clínicas en los pacientes con o sin autoanticuerpos GAD o IA-2.
3. Establecer diferencias en valores de HbA1C en los pacientes con o sin autoanticuerpos GAD o IA-2.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 GENERALIDADES

La DM es una de las patologías más antiguas de las que se tiene conocimiento y de las que más se ha estudiado. Su descripción remonta desde épocas antes de Cristo. El papiro de Ebers, considerado uno de los documentos más antiguos e importantes de la medicina, menciona características de la enfermedad y da recomendaciones para su tratamiento. Posteriormente, hacia el siglo II, Galeno se refiere a la enfermedad y en 1679 Tomás Willis realiza una descripción completa de la sintomatología y le da el nombre de DM, refiriéndose al sabor dulce de la orina, signo más llamativo en esta época asociado a la poliuria. Finalmente, la insulina fue descubierta en 1921 por Sir Frederick Grant Banting en experimentos hechos en perros, lo que le otorgó el premio Nobel de medicina en 1923(4).

Para el 2012 se estimaba una prevalencia de 371 millones de personas con diabetes alrededor del mundo. La prevalencia de DM1 se ha incrementado en los últimos años tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo siendo alrededor de 0.1 a 0.3%, y los nuevos casos son diagnosticados especialmente en menores de 5 años (5).

En Colombia la prevalencia de DM ha sido estimada entre el 4 y el 8% en población adulta. Son escasos los estudios en nuestro país sobre la frecuencia de DM en niños, en el año 2000 fue descrita una prevalencia de 0.07% para DM1, el 92% de los casos en mayores de 15 años, con una incidencia anual de 1.3-3.8 por cada 100.000 menores de 15 años(6).

Para el diagnóstico de diabetes mellitus se deben cumplir uno de los siguientes criterios definidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)(1):

- Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o de una crisis hiperglucémica, con una glucosa en plasma mayor o igual a 200 mg/dl .

- HbA1C mayor o igual a 6.5%.
- Glucemia mayor de 126 mg/dl en ayunas, definida como ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas.
- Glucemia 2 horas postcarga de glucosa mayor de 200 mg/dl, la cual en niños se realiza administrando glucosa a una dosis de 1,75 g/kg de peso (máximo 75 g) vía oral después de 3 días de alimentación con al menos 150 g de hidratos de carbono y después de más de 8 horas en ayunas (7).

A continuación se presenta la actual clasificación de la DM según la ADA (1, 3).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA DM SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA).

TIPO	FUNCIÓN	FRECUENCIA
Diabetes tipo 1	Destrucción de células β .	5-10%.
Diabetes tipo 2	Defecto progresivo de la secreción de insulina.	90-95%
Otros tipos específicos de diabetes	Defecto Genético en la función de células β . Defecto genético en la acción de la insulina. Enfermedad de páncreas exocrino. Endocrinopatías. Inducido por medicamentos o químicos.	<5%
Diabetes mellitus gestacional	Diagnosticada durante el embarazo	

Nota: Adaptado de "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. ADA. 2012. Diabetes Care. 1;35(Supplement 1):S64–71".

2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DMT1 ocurre entre el 5-10% de todos los pacientes con DM, es de inicio en la niñez o juventud y resulta de la destrucción de las células β del páncreas (1). Esta puede ser dividida en tres subgrupos dependiendo de su etiopatogenia; así puede ser autoinmune, idiopática o mixta. En la categoría de autoinmunidad hay una activación de la inmunidad celular y humoral que ataca a los antígenos de las células del páncreas. Se encuentra la forma poligénica, siendo el 90% de todos los casos de pacientes con DMT1, también se ha descrito dentro de esta categoría una forma monogénica que hace parte del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 y la última denominada diabetes latente autoinmune del adulto (LADA) que se presenta después de los 35 años y está asociada con otras enfermedades autoinmunes endocrinas. Este proceso de autoinmunidad es complejo y resulta de la interacción de las células β del páncreas con el sistema inmune y factores del medio ambiente en relación al parto, infecciones y la permeabilidad del tracto gastrointestinal a antígenos que más adelante pueden desencadenar una respuesta autoinmune en individuos genéticamente predispuestos. Los genes más importantes descritos han sido encontrados dentro del complejo mayor de histocompatibilidad en la región HLA clase II, éstos pueden actuar como protectores o predisponentes (8).

La siguiente categoría es la forma idiopática, en la cual los pacientes presentan las características clínicas para DMT1 pero no es detectado el componente de autoinmunidad, solo una minoría de pacientes con DMT1 entran en esta categoría y se ha descrito en personas de África y Asia. Finalmente, la forma mixta corresponde a pacientes que presentan características para DMT1 dado por el componente de autoinmunidad y para DMT2 dado por la obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina (8).

La DMT1 es una enfermedad crónica inflamatoria con destrucción selectiva de las células β del páncreas que lleva progresivamente a una dependencia de insulina exógena. En ella los marcadores de destrucción autoinmune incluyen

autoanticuerpos contra GAD (GAD65: Anticuerpos específicos contra la enzima glutamato decarboxilasa que cataliza la formación de GABA a partir de ácido glutámico en los islotes pancreáticos), tirosinofosfatasas IA-2 (glicoproteína transmembrana perteneciente a la familia de las proteínas tirosina fosfatasa) y IA- β , anticuerpos contra la insulina (IAA) y contra el transportador 8 de Zinc (ZnT8) (1,8,9). Estos anticuerpos están presentes entre el 85-90% de estos pacientes y la prevalencia va disminuyendo con la edad; se ha descrito que en niños recién diagnosticados hasta el 98% presentan uno o más anticuerpos, siendo estables los niveles hasta después de 10 años de realizado el diagnóstico (1,9).

Otro de los marcadores bioquímicos para DMT1 es el **péptido C**, el cual es producido a partir de la proinsulina en cantidades equimolares a la insulina. Sin embargo, la insulina tiene un metabolismo de primer paso en el hígado (50% aproximadamente) por lo cual sus niveles periféricos no son el reflejo de su secreción pancreática. El péptido C tiene una extracción insignificante por el hígado y su vida media es mayor que la de la insulina (30 min vs 5 minutos) y por lo tanto circula a concentraciones aproximadamente cinco veces mayores que está en circulación sistémica. Por lo anterior se prefiere la medición del péptido C en la práctica clínica como indicador de la secreción endógena de insulina por las células B del páncreas, incluso en pacientes que están recibiendo insulina como parte del manejo (10).

El péptido C puede ser medido en sangre y en orina. Cuando es medido en sangre puede ser a partir de una muestra tomada al azar, en ayuno o posterior a estímulo con glucagón. Ésta última es más precisa y reproducible por lo que es más útil para propósitos investigativos y en la práctica clínica en pacientes que reciben insulina, debido a que la respuesta en pacientes en ayuno y que reciben insulina puede estar reducida por el efecto hipoglucemiante de la misma (10).

Cuando es medido en orina en una muestra de 24 horas los valores del péptido c representan el 5% aproximadamente de la secreción pancreática, las

concentraciones son 10-20 veces mayores que las encontradas en plasma y la ausencia de proteasas encontradas en sangre hace la muestra más estable. Sin embargo, se ha encontrado poca correlación entre el péptido C medido en orina y el medido en sangre probablemente relacionado con el aumento en la tasa de filtración glomerular en estados de hiperglucemia lo que aumenta su eliminación, esto y la poca practicidad para la recolección de la muestra han limitado el uso de esta técnica. También se ha propuesto su medición en una muestra aislada de orina corregida con creatinina la cual se correlaciona más con los niveles séricos (10).

Los valores de péptido C en DMT1, se encuentran indetectables o bajos, con valores predictivos positivos de hasta 99.8% si los niveles se encuentran ≤ 0.2 nmol/L (8,10). Sin embargo, su utilidad se incrementa cuando se realiza después de 3 a 5 años posterior al diagnóstico, donde la mayoría de los pacientes con DMT1 tendrá niveles bajos; debido a que los pacientes con destrucción incipiente de células β del páncreas, en fase preclínica o periodo de luna de miel, presenten niveles adecuados. En casos de obesidad y resistencia a la insulina pueden encontrarse elevados. Por esta razón debe ser evaluado en conjunto con los autoanticuerpos para su mayor utilidad diagnóstica (1, 10). En pacientes con falla renal los valores del péptido C pueden encontrarse falsamente elevados (10).

Clínicamente los pacientes con DMT1 pueden presentar síntomas característicos de la hiperglucemia marcada como son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa, además alteraciones en el crecimiento y susceptibilidad a infecciones. De forma aguda la cetoacidosis diabética es común en estos pacientes. A largo plazo las consecuencias de la hiperglucemia pueden causar retinopatía, falla renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras y amputaciones, neuropatía autonómica con síntomas a nivel gastrointestinal, genitourinario y cardiovascular. Además presentan alto riesgo de enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis principalmente(1).

Estudios comparativos entre pacientes con DMT1 y pacientes con otras formas de diabetes han reportado que los pacientes con DMT1 presentan una menor edad al momento del diagnóstico que puede variar de los 10 a los 30 años, en ellos no es común la historia familiar o padres afectados con la enfermedad, son tratados con insulina, tienen niveles mayores de HbA1C y su índice de masa corporal es menor comparado con pacientes con DMT2 (11).

Debido al impacto de la enfermedad y al incremento en la incidencia de la DMT1 en niños menores de 5 años, se han estudiado factores en el ambiente relacionados con el desarrollo de la enfermedad, dentro de ellos se ha encontrado la lactancia materna exclusiva por al menos los primeros cuatro meses de vida como factor protector(5). Por otra parte, otros estudios no han encontrado una asociación significativa entre la lactancia materna y el riesgo de DM (5,12).

Los beneficios de la leche materna son múltiples, tiene propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, así como sustancias que promueven la maduración del sistema inmune, está relacionada con aumento en células T y menores niveles de citoquinas inflamatorias como interferón e interleuquina 4 y 10. Es así como se ha evidenciado que la lactancia materna por un corto periodo o su ausencia y la exposición temprana a leche de vaca, un alimento altamente alergénico, pueden desencadenar la aparición del proceso autoinmune responsable de la patogénesis de la DMT1 y de esta manera ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (5, 12).

Cabe agregar que los individuos alimentados con leche materna presentan menores tasas de sobrepeso y obesidad, debido a su efecto regulador del apetito que genera mayor saciedad y menor ganancia de peso. Además, los efectos de sus componentes bioactivos como el ácido docosahexaenoico (DHA) y otros ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que se encuentran aumentados en la capa fosfolipídica de la membrana celular, garantizan el número adecuado de receptores para insulina evitando la resistencia a la misma, lo cual protege para la aparición de DMT2 (5, 12).

Las formas monogénicas de diabetes en niños resultan de mutaciones que afectan la función de las células β del páncreas o que causan pérdida de las mismas y, por lo tanto, alteran la síntesis de insulina, su secreción, la sensibilidad a la misma o la capacidad de detección de la glucosa por las células β del páncreas (13).

Los pacientes que son diagnosticados antes de los 6 meses con diabetes presentan la forma neonatal de la enfermedad siendo ésta poco frecuente, presentándose en 1 de cada 100.000 nacidos vivos. En cuanto a su etiología es una de las formas monogénicas de diabetes, y hasta el momento han sido identificadas mutaciones en 21 genes y anomalías en la metilación en el locus 6q24; siendo más frecuentes las mutaciones en genes que codifican para las subunidades de canales de potasio: ABCC8 Y KCNJ11. En cuanto a su presentación clínica ésta es heterogénea, puede ser transitoria, aislada permanente o como parte de síndromes, siendo importante resaltar que el 100% de los pacientes con la forma transitoria de la enfermedad después de los 48 meses de vida presentan remisión completa. En esta como en otras enfermedades de causa genética y presentación heterogénea, son importantes las pruebas genéticas tempranas que permiten un diagnóstico antes del desarrollo de características clínicas específicas. Estas pruebas generan mejores estrategias de manejo y predicen la aparición de manifestaciones clínicas adicionales o complicaciones (14).

Otras de las causas de diabetes monogénica en niños son las mutaciones en los factores de transcripción a nivel del páncreas que llevan a descenso en su tamaño con la consecuente disminución en la síntesis de insulina; éstas se pueden manifestar como diabetes neonatal, MODY o diabetes como parte de síndromes. Mutaciones a nivel de los linfocitos T causan sobreactivación de los mismos con destrucción de células β del páncreas que afecta la síntesis de insulina y se manifiesta como diabetes de inicio antes de los 3 meses con requerimiento de insulina. Otras mutaciones afectan la síntesis y el empaquetamiento de la insulina. Otras afectan la capacidad de censar la glucosa por las células β del páncreas favoreciendo la apertura de los canales de potasio y evitando la secreción de la

insulina, en éstas se incluyen una de las formas más frecuentes de MODY y mutaciones del DNA mitocondrial. En niños raramente ocurren mutaciones que generan resistencia a la insulina, pero es otro tipo de mutaciones que puede ocurrir(13).

2.3 MODY

MODY se refiere a un grupo de causas monogénicas de diabetes con patrón de herencia autosómico dominante, que se caracterizan por presentar una alteración a nivel de la función de las células β del páncreas que lleva a alteración en la secreción de insulina con mínimo o ningún efecto a nivel de la acción de la misma. Su prevalencia se encuentra subestimada, reportada como menor al 5% de todas las personas con DM (1, 15). Hasta la fecha se han descrito 14 genes causantes de la MODY, y los subtipos han sido ordenados numéricamente según su año de reconocimiento a partir de 1991, de los cuales los más frecuentes corresponden a *GCK* o MODY 2 y *HNF1A* o MODY 3 (3, 15, 16, 17). En la tabla 2 se presenta la clasificación genética de MODY.

Los criterios clásicos para el diagnóstico de MODY fueron propuestos en 1970 basados en familias que presentaban inicio temprano de diabetes con presentación en padres e hijos (3). Actualmente se han definido características clínicas y de laboratorio que permiten la sospecha diagnóstica de MODY(11,18,19):

- Existe un defecto primario en la función de las células β del páncreas y déficit en la secreción de insulina.
- No suele iniciarse con cetosis o cetoacidosis.
- Tiene una herencia autosómica dominante. Es frecuente encontrar 3 generaciones de una misma familia afectada.
- Inicia, por lo general, antes de los 25 años, con frecuencia en la infancia o adolescencia.

- Hay evidencia de secreción endógena de insulina por el individuo, no requiere del uso de insulina al menos en los 3 años posteriores al diagnóstico.
- No hay signos de resistencia a la insulina.
- No suele asociarse con obesidad o sobrepeso.
- Ausencia de autoinmunidad contra las células β del páncreas.
- Suele tener una evolución lenta y progresiva.

También se ha descrito mayor prevalencia en mujeres y menores niveles de HbA1C. Los criterios tradicionales o clásicos han probado ser específicos, sin embargo poco sensibles para detectar MODY; se ha reportado una sensibilidad en éstos de 72% con especificidad del 91%, a comparación de los criterios actualmente definidos que muestran una sensibilidad de hasta el 91% con especificidad similar de 94%(11).

La poca sensibilidad de los criterios clásicos puede estar en relación con evidencia de casos de MODY ocasionada por mutaciones *de novo* en *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, encontrándose una prevalencia del 7% en 150 familias de Slovakia y República Checa sin historia previa de diagnóstico de diabetes(20).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN GENÉTICA Y FENOTIPOS CLÍNICOS DE LOS SUBTIPOS DE MODY (16, 17, 18).

Tipo de MODY	Gen	Locus	Función	Defecto primario	Frecuencia	Tratamiento	Características clínicas – complicaciones
1	Factor nuclear de Hepatocito 4 α (<i>HNF4A</i>)	20q	Factor de transcripción	Páncreas	1-5%	Sulfonilureas.	Hiperinsulinemia neonatal, macrosomía, hipoglucemia, diabeste gestacional, Microvasculares (frecuente y severo)
2	Glucocinasa (<i>GCK</i>)	7p13	Hexocinasa IV	Páncreas e hígado	20-70%%	Dieta, ejercicio, hipoglucemiantes orales.	Leve hiperglucemia e lo largo de la vida, Bajo peso al nacer, diabetes gestacional (raro)
3	Factor Nuclear de Hepatocito 1 α (<i>HNF1A</i>)	12q24.2	Factor de transcripción	Páncreas y riñón	20-70%%	Dieta, sulfonilureas, insulina	Microvasculares y neuropáticas (frecuente y severo)
4	Factor 1 promotor de insulina (<i>PDX1</i>)	13q12.1	transcripción de insulina, organogénesis pancreática	Páncreas	2%	Sulfonilureas, insulina (30%)	Agenesia pancreática (homocigoto; raro)
5	Factor nuclear de hepatocito 1 β (<i>HNF1B</i>)	17q12	Factor de transcripción (homeodominio)	Páncreas y riñón	2%	Insulina y condiciones asociadas.	Nefropatía, quistes renales, disgenesia biliar, y agenesia gonadal, retinopatía proliferativa.
6	Diferenciación neurogénica 1 (<i>NEUROD1</i>)	2q	Factor de Crecimiento transformante-beta inducible de respuesta 2-crecimiento temprano	Páncreas	1%	Insulina	Anomalías pancreáticas
7	Factor 11 de Kruppel-like (<i>KLF11</i>)	2p25	Crecimiento de Transformación respuesta del factor de crecimiento-beta-inducible-temprana 2.	Páncreas	Rara		Malignidad pancreática
8	Lipasa dependiente de sales biliares (<i>CEL</i>)	9q34.3	Las células endocrinas del páncreas sintetizan la insulina y	Páncreas	Rara		Disfunción del páncreas exocrino.

			están involucradas en la patogénesis de la diabetes mellitus				
9	Gen de dominio pareado 4 (PAX4)	7q32	Factor de Transcripción	Páncreas	Rara		
10	Insulina (<i>INS</i>)	11p15.5	Las células beta de los islotes de Langerhans	NF-kappa-b	Rara		Diabetes neonatal.
11	La tirosina quinasa, específica de linfocitos B (BLK)	8p23-p228	Tirosina quinasa (linfocitos B)	Células β MIN6	Rara		
12	Subunidad del receptor 1 de sulfonilurea del canal de potasio sensible a ATP de las células B pancreáticas (ABCC8)	11p15.1	Regula la secreción de insulina	Páncreas	Se desconoce	Sulfonilureas	Hipoglucemia neonatal persistente, posteriormente diabetes, relativa respuesta a sulfonilureas.
13	Subunidad del canal de potasio rectificador de entrada J11(KCNJ11)	11p15.1	Regula la secreción de insulina	Páncreas	Se desconoce	Sulfonilureas	Diabetes neonatal transitoria, relativa respuesta a sulfonilureas.
14	Proteína adaptadora, interacción con fosfotirosina, dominio PH (APPL1)	3p14.3	Regulación de la proliferación celular, vías de señalización de la insulina.	Páncreas	Se desconoce	Dieta, insulina, sulfonilureas.	

Se han propuesto pruebas que junto con los criterios clínicos permiten una mayor sospecha diagnóstica de la enfermedad antes de la realización de estudios moleculares confirmatorios. Uno de ellos es el péptido C, niveles ≥ 0.2 nmol/l (0.6 ng/ml) en plasma tomados al azar en pacientes con diagnóstico de DM antes de 30 años y más de 3 años desde el diagnóstico han sido considerados un criterio diagnóstico para MODY (10). La persistencia del péptido C más allá del periodo de luna de miel en pacientes manejados como DMT1 debe hacer sospechar MODY sobre todo los tipos 1,2,3 ya que estos pacientes son sensibles en su mayoría a las sulfonilureas y pueden tolerar la interrupción de la insulina exógena. Por otro lado, el péptido C es poco útil para diferenciar MODY de DMT2(10).

En pacientes con MODY los autoanticuerpos pancreáticos son raros con una prevalencia $< 1\%$, por lo tanto la ausencia de autoanticuerpos descartaría la autoinmunidad como causante (21).

En estudios donde se han comparado hallazgos clínicos y de laboratorio entre DMT2 y MODY se ha encontrado en pacientes con MODY una menor edad al momento del diagnóstico, mayor prevalencia en mujeres, menor IMC y no estar recibiendo manejo con insulina ni hipoglucemiantes orales; y en los pacientes con DMT2 hay comúnmente evidencia de resistencia a la insulina. En cuanto al antecedente de padres con DM se puede encontrar presente en los dos tipos, al igual que los autoanticuerpos pancreáticos que suelen ser negativos en ambos casos. Entre los hallazgos de laboratorio se han descrito niveles de péptido C que pueden estar elevados en quienes presentan DMT2, sin embargo el péptido C en estos casos es menos útil para diferenciar MODY de DMT2 (3, 11).

El tratamiento de este tipo de DM va a estar definido por el grado de hiperglucemia o la deficiencia en la síntesis o secreción de insulina que al ser progresiva puede llevar a la necesidad del uso de insulina exógena. En general se recomienda mantener estilos de vida saludables con modificaciones en la dieta y realizando actividad física, intentando mantener un peso adecuado para mejorar la tolerancia

a la glucosa y disminuir el riesgo de resistencia a la insulina si hay obesidad (19). Quienes mejor responden al manejo con estas medidas son quienes presentan el subtipo MODY 2. Los pacientes van a ser sensibles al uso de sulfonilureas, es por ello que son los medicamentos de primera línea en niños y en adultos. Se debe iniciar con dosis bajas en niños (1/4 de la dosis de inicio en adultos) sobretodo en pacientes con el subtipo MODY 3 ya que pueden presentar eventos de hipoglucemia. También se han usado meglitinidas en algunos pacientes para el control postprandial de la hiperglucemia. La mayoría de las personas con las formas más comunes de MODY 1, 3 y 4 responden bien al manejo con sulfonilureas; sin embargo el deterioro progresivo de la función de las células β del páncreas puede llevar a hiperglucemias severas progresivas que se pueden evidenciar por aumento en los niveles de HbA1C la cual debe monitorizarse cada 3 meses, por lo que necesitarán el uso de insulina exógena(18,19, 22); ver tabla 2.

En cuanto a las complicaciones que presentan estos pacientes se han descrito microvasculares y macrovasculares, menos frecuentes en pacientes con MODY 2; en ellos hay un antecedente importante que es el bajo peso al nacer porque la secreción de insulina fetal en respuesta a la glucemia materna es importante para el crecimiento del feto. Las complicaciones son más frecuentes en pacientes con MODY 1 con retinopatía proliferativa y en aquellos con MODY 3 se ha documentado complicaciones neuropáticas (17, 18, 19), ver tabla 2.

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO, POBLACIÓN Y MUESTRA

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. Se estudiaron pacientes que cumplieran los criterios de la ADA para DM distinta a DMT2, diagnosticada entre los 2 y 18 años, que eran atendidos en consulta de Endocrinología, Urgencias o Genética, tanto de adultos como de Pediatría en cuatro centros de atención en salud (Hospital Universitario de Santander, Clínica Materno Infantil San Luis, FUSANDE, UISALUD) en Bucaramanga, Colombia.

Fueron excluidos los pacientes que presentaban diagnóstico de DM antes de los 2 años porque en estas edades existen otros tipos de diabetes como las formas neonatales y otras monogénicas (14).

El tamaño de la muestra se calculó con datos conocidos sobre diferencias clínicas entre los pacientes con DMT1 y MODY reportados en la literatura (6, 11). Dado que no se conoce con certeza el número de pacientes con DMT1 que se presentan por cada paciente con MODY se calculó un tamaño de muestra con base en la hipótesis de la edad al momento del diagnóstico: 15 años en promedio para los MODY y 10 años para los no MODY, ambos con desviación estándar de 5; bajo riesgos $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$, se estimó una muestra de mínimo 10 casos de MODY y 40 controles con DMT1.

3.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki con última versión octubre de 2013 de la Asociación Médica Mundial, Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS 2002 y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia

Internacional de Armonización. Este protocolo además estuvo regido por las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Según el artículo 11 de esta resolución, la investigación está clasificada como con riesgo mínimo, ya que se tomaron muestras de sangre lo que se considera un procedimiento común, sin que afecte significativamente al paciente.

Los padres dieron consentimiento informado escrito y los pacientes asentimiento en el caso que aplicara. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander y de los centros participantes.

3.3 VARIABLES

Las variables estudiadas fueron demográficas (sexo, edad al momento de la captación y del diagnóstico de la DM); clínicas (antecedentes personales de lactancia materna, episodios de cetoacidosis, uso de insulina, familiares con DM y medidas antropométricas al diagnóstico) y de laboratorio (glucemia, glucosuria y hemoglobina glucosilada al diagnóstico) (ver tabla 3).

TABLA 3. VARIABLES ANALIZADAS, CLASIFICACIÓN SEGÚN TIPO, ESCALA DE MEDICIÓN E INDICADOR DE RESULTADO.

Variable	Tipo	Escala	Indicador
Sexo	Cualitativa – nominal	Femenino-masculino	# absoluto, porcentaje
Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa, intervalo	Años	# absoluto, porcentaje
Años desde el diagnóstico	Cuantitativa, intervalo	Años.	# absoluto, porcentaje
Historia familiar de DM al momento del diagnóstico.	Cualitativa, nominal	Si-no	# absoluto, porcentaje

Antecedente LME* durante 6 meses	Cualitativa, nominal	Si-no	# absoluto, porcentaje
Antecedente de cetoacidosis	Cualitativa, nominal.	Si-no	# absoluto, porcentaje
Uso de insulina actual	Cualitativa, nominal.	Si-no	# absoluto, porcentaje
Peso al momento del diagnóstico	Cuantitativa, continua, intervalo.	Kg	# absoluto, porcentaje
Talla al momento del diagnóstico	Cuantitativa, continua, intervalo.	Cm	# absoluto, porcentaje
Valores de HBA1c al momento del diagnóstico	Cuantitativa, continua, intervalo	%	# absoluto, porcentaje
Péptido c	Cuantitativa, continua, intervalo	Ng/ml	# absoluto, porcentaje
Autoanticuerpos pancreáticos en sangre GAD y IA2	Cuantitativa, nominal.	Ui/ml	#absoluto, porcentaje

*LME: lactancia materna exclusiva.

3.4 PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron contactados telefónicamente y citados para la toma de antecedentes demográficos, clínicos y de laboratorio, tanto por interrogatorio a padres o acudientes como por revisión directa de las historias clínicas.

En todos los pacientes se tomó una muestra de sangre luego de ayuno de al menos 8 horas en tubo sin anticoagulante. La muestra fue inmediatamente refrigerada a 4° C, luego de 20 minutos centrifugada a 2500 r.p.m. durante 15 minutos a 4° C, en una centrifuga refrigerada (Prism R® modelo C 2500-R). La muestra de suero fue separada y alicuotada en fracciones de 200 µL siendo conservada a – 20°C hasta su procesamiento.

Para la cuantificación del péptido C, una alícuota fue descongelada y homogenizada mediante agitación. La medición del péptido C se realizó con la técnica de ELISA no competitivo (C-Peptide AccuBind ELISA Microwells Código 2725-300, Monobind Inc, USA). Se tuvieron en cuenta como valores de referencia de 0,7 -1,9 ng/ml (23). En la misma muestra descongelada y mezclada, se realizó la medición simultánea de los anticuerpos anti GAD y anti IA-2, mediante una técnica de ELISA no competitivo (kit EA 1022-9601-1G Euroimmun®) (24). Esta prueba se considera positiva si el valor es superior a 4,0 UI/ml lo que indicaría la presencia de uno o ambos anticuerpos en la muestra. Las mediciones del péptido C y los anticuerpos anti GAD y anti IA-2, se hicieron por duplicado, aceptando una diferencia entre las dos mediciones inferior al 5%; en caso de ser mayor se realizaría una tercera medición. Con estos resultados fue posible separar los pacientes en dos grupos: los que presentaban autoanticuerpos pancreáticos negativos se consideraron como casos y los que presentaban anticuerpos positivos como controles.

El índice masa corporal (IMC) al momento del diagnóstico se definió como bajo peso (igual o inferior al P₃ para la edad), eutrófico (entre P₄ y P₈₄), sobrepeso (entre P₈₄ y P₉₄) y obesidad \geq P₉₅) (25). Se compararon las características demográficas y clínicas de ambos grupos, aceptando como significativas aquellas que tuviesen un $\alpha < 0.05$ en la prueba estadística indicada realizada en STATA 12.1. Este proyecto fue financiado por Colciencias código externo: 110265741650.

4. RESULTADOS

Fueron identificados 353 pacientes con DMT1 o MODY, fue posible contactar 125 pacientes, de los cuales se seleccionaron 104 que cumplían los criterios de la ADA para DM y la edad al diagnóstico fuera entre los 2 a los 18 años (figura 1). Se obtuvieron resultados de anticuerpos y péptido C en 103 pacientes; 58 (56.31%) presentaban anticuerpos positivos, 45 (43.69%) negativos y una de las muestras no pudo ser procesada.

En la tabla 4 y 5, se presentan las diferencias en las características clínicas y demográficas entre los pacientes con y sin autoanticuerpos pancreáticos. Hay diferencias en cuanto a edad al diagnóstico de la DM, historial de familiares con DM diagnosticada antes de los 30 años de vida, presencia de cetoacidosis desde el diagnóstico y en el nivel de hemoglobina glucosilada a ese momento.

Hay diferencias entre los dos grupos de pacientes en cuanto al diagnóstico clínico y el manejo que estaban recibiendo, pues todos los pacientes que presentaban anticuerpos positivos tenían el diagnóstico de DMT1. En cambio, de los 45 pacientes sin autoanticuerpos, 23 tenían el diagnóstico de DMT1 y 22 de MODY (ver tabla 4). Esto se refleja en la proporción de pacientes que recibían al momento de la evaluación hipoglucemiantes orales o insulina. Finalmente, los valores de péptido C no mostraban diferencias entre los pacientes con o sin autoanticuerpos.

De los 63 participantes con diagnóstico de DM inferior a 5 años, se encontraron 25 (39.68%) que no tenían autoanticuerpos, de los cuales 10 (40.00%) usaban insulina, y 38 (60.32%) expresaban autoanticuerpos, todos tratados con insulina ($p < 0.001$). A su vez, entre los 40 pacientes con diagnóstico de DM de 5 o más años, 20 (50.00%) no tenían autoanticuerpos, 16 (80.00%) recibían insulina, y los 20 restantes (50.00%) presentaba anticuerpos y todos eran tratados con insulina ($p = 0.035$).

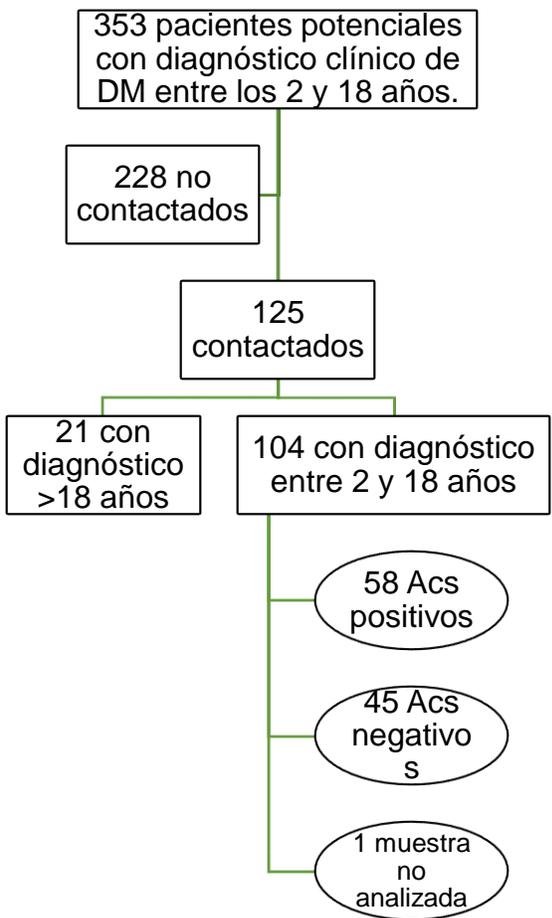


FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO.

ACS: AUTOANTICUERPOS.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DM ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN AUTOANTICUERPOS.

Característica	Anticuerpos		Valor de p
	<i>Positivos</i> (n=58)	<i>Negativos</i> (n=45)	
Paciente femenino	35 (55.17%)	26 (57.78%)	0.791
LME por 6 meses	20 (34.48%)	22(48.49%)	0.140
Edad al Dx (años)*	7 (4 a 10)	8 (4 a 11)	0.036
DM en familiares	35 (58.62%)	32 (71.11%)	0.327
Familiares con DM y Dx <30 años	8 (13.79%)	15 (33.33%)	0.025
Cetoacidosis desde el Dx	39 (67.24%)	17(37.78%)	0.003
Glucosuria al Dx	44 (75.86%)	16 (35.56%)	<0.001
Glucemia al Dx* (mg/dL)	459.5 (360-583)	250.0 (135-499)	0.164
HbA1C al Dx (%)*	9 (7.4-10.9)	8 (6.5-9.4)	0.034
IMC al Dx	[n=42]	[n=29]	
<i>Bajo peso</i>	8 (19.05%)	3 (10.34%)	0.448
<i>Eutrófico</i>	27 (34.29%)	17 (58.62%)	0.448
<i>Sobrepeso</i>	4 (9.25%)	6 (20.69%)	0.448
<i>Obesidad</i>	3 (7.14%)	3 (10.34%)	0.448

*Mediana y RIQ

DM: Diabetes mellitus; LME: Lactancia materna exclusiva; Dx: Diagnóstico; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO, VALORES DEL PÉPTIDO C Y TRATAMIENTO.

Característica	Anticuerpos		Valor de p
	Positivos (n=58)	Negativos (n=45)	
Diagnóstico clínico actual			
<i>DMT1</i>	58(100%)	23 (51.11%)	<0.001
<i>MODY</i>	-	22 (48.89%)	
Uso actual hipoglucemiantes orales	1 (1.72%)	10 (22.22%)	0.001
Uso actual de insulina	58 (100%)	26 (57.78%)	<0.001
<5 años desde el Dx	38(60.32%)	25 (39.68%)	<0.001
Uso de insulina	38(100%)	10(40.00%)	
>5 años desde el Dx	20 (50.00%)	20 (50.00%)	0.035
Uso de insulina	20(100%)	16 (80.00%)	
Péptido C (ng/mL)*	0.50 (0.36-0.74)	0.60 (0.47-0.84)	0.351

*Mediana y RIQ, Dx: Diagnóstico.

TABLA 6. VALORES DE PÉPTIDO C (NG/ML) EN MEDIANA Y RIQ SEGÚN PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS Y TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO DE DM.

Tiempo desde el diagnóstico de diabetes	Anticuerpos antipancreáticos	
	Positivo	Negativo
≤ 5 años desde el Dx.	0.55 (0.40 a 0.79)	0.60 (0.50 a 0.90)
> 5 años desde el Dx.	0.47 (0.30 a 0.67)	0.50 (0.29 a 0.77)
Valor de p	0.944	0.974

*Dx: Diagnóstico

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se compararon las características clínicas de dos grupos de pacientes con DM con diagnóstico entre 2 y 18 años, los que tenían diagnóstico definitivo de DM autoinmune y aquellos que cumplían criterios ADA para DM sin autoanticuerpos pancreáticos.

Se encontró para la sospecha de MODY en los pacientes con autoanticuerpos negativos diferencias clínicas y de laboratorio con respecto a los pacientes con autoanticuerpos positivos (ver tablas 4 y 5). Estas diferencias fueron similares a las reportadas por Shields et al quienes buscaron establecer un modelo clínico predictor para sospecha de MODY (11).

En los dos grupos la proporción de hombres y mujeres afectados fue similar, a diferencia de lo reportado por Owen, quién describe que las mujeres son más afectadas por MODY (3). En relación con la edad al momento del diagnóstico la mediana de la edad fue mayor en pacientes con anticuerpos negativos lo que coincide con lo reportado en la literatura donde se describe que los pacientes con DMT1 tienen en promedio edad de inicio a los 10 años y los MODY entre los 15 y 25 años (11, 18).

Con respecto a los antecedentes, al evaluar la presencia de un familiar con DM no se encontraron diferencias entre los grupos, lo que puede estar en relación porque allí se incluyeron todos los tipos de diabetes en familiares siendo en adultos la DMT2 la más frecuente. Además, en otros casos podría haber diagnóstico erróneo de DMT2 o los padres estar subdiagnosticados; dado que se describe que cuando se diagnostica uno de los hijos al menos uno de los padres presenta alteración en la glucemia en ayunas (3). Cuando se discriminó específicamente si los familiares tenían diagnóstico antes de los 30 años, se encontraron diferencias; fue más frecuente en el grupo de pacientes con anticuerpos negativos en un 71.11% y

33.33% en los que tenían anticuerpos positivos, lo que coincide con lo reportado por Owen en 2013 quien describió que hasta un 60–90% de los pacientes con diabetes MODY presentaban antecedente de algún padre con diabetes (3).

El antecedente de haber debutado o presentado cetoacidosis en algún momento desde el diagnóstico fue menor en el grupo con anticuerpos negativos lo que coincide con lo reportado previamente por otros autores (3,17). Por otro lado, el antecedente de lactancia materna exclusiva por 6 meses no mostró diferencias entre los grupos posiblemente en relación con el tamaño de la muestra y la ausencia de datos en algunos casos donde el familiar o acompañante no lo recordaba.

La antropometría al momento del diagnóstico, particularmente sobrepeso y obesidad, se presentaron más en los participantes con anticuerpos negativos; sin embargo, no hay diferencias entre los grupos, similar a lo encontrado por Shields et al., quienes describen diferencias al comparar el IMC en pacientes con DMT2 y MODY, así como también entre pacientes con DMT2 y DMT1, pero no entre DMT1 y MODY; ellos encontraron mayor prevalencia de obesidad en los pacientes con DMT2 (11).

La presencia de glucosuria al momento de diagnóstico fue más frecuente en el grupo de personas con anticuerpos positivos; lo que hace pensar que las glucemias que presentaban eran mayores y más prolongadas. La mediana de la glucemia y la HbA1C al momento del diagnóstico fue mayor en el grupo de pacientes con anticuerpos positivos lo que coincide con lo reportado por Owen y por Shields et al (3, 11).

Respecto al diagnóstico clínico realizado por el médico tratante, todos los pacientes que presentaban anticuerpos positivos estaban siendo manejados como DMT1. Por el contrario, en el grupo de personas con anticuerpos negativos la mitad tenía

diagnóstico de DMM y la otra mitad de DMT1; este diagnóstico clínico de DMT1 en pacientes con anticuerpos negativos podría ser explicado porque no se midieron todos los autoanticuerpos que pueden estar presentes en la forma autoinmune de la enfermedad, considerándose una de las debilidades del estudio. No obstante, pudiera tratarse de pacientes con DMT1B o idiopática en quienes la causa de la destrucción pancreática no es la autoinmunidad (8,26). Además, está descrito que con el paso de los años sobre todo después de 10 años posteriores al diagnóstico, los valores de anticuerpos pueden bajar llegando a ser indetectables (9). Finalmente, al descartar las anteriores posibilidades podríamos pensar que estos pacientes clasificados como DMT1 con anticuerpos negativos tendrían diagnóstico clínico erróneo, lo que contribuye al subdiagnóstico de MODY.

Sobre el tratamiento que estaban recibiendo los participantes, encontramos que los hipoglucemiantes orales fueron más usados por quienes presentaron anticuerpos negativos como fue descrito por Owen y Shields et al (3,11), lo que nos llevaría a pensar en MODY. El uso de insulina se daba en todos los pacientes con anticuerpos positivos, siendo la vía subcutánea de administración, la más frecuente en ambos grupos, con 79.31% en el grupo con anticuerpos positivos y 48.89% en el grupo con anticuerpos negativos.

El uso de insulina después de 5 años a partir del diagnóstico fue mayor en las personas con anticuerpos negativos; contrario a lo que ocurrió con los pacientes con anticuerpos positivos en quienes el uso de insulina los primeros 5 años desde el diagnóstico estaba en el 100% de los casos, coincidiendo con lo descrito por Conesa y González (18).

Finalmente, la mediana de la concentración sérica del péptido C fue menor en el grupo de pacientes con anticuerpos positivos comparado con la mediana en el grupo con anticuerpos negativos. Al comparar la mediana del péptido C en los dos grupos

y según el tiempo desde el diagnóstico, se encontraron valores de péptido C mayores cuando era tomado antes de 5 años y valores mayores cuando se realizaba pasados 5 años desde el diagnóstico, siendo estos valores menores en el grupo con anticuerpos positivos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas lo cual puede estar en relación con tiempo desde el diagnóstico al momento de la toma, el cual fue variable en los pacientes. Esto puede explicarse debido a que con el paso de los años los niveles pueden ser menores como reflejo de la disminución en la secreción endógena de insulina y también con el tipo de MODY ya que algunos presentan niveles bajos o indetectables de péptido C similar a lo que se describe en pacientes con DMT1 (10).

Además, en nuestro estudio se realizó una única toma del péptido C y en algunos casos es más útil el seguimiento, dado que un único valor normal puede encontrarse en pacientes con DMT1 que se encuentran en periodo de luna de miel y en pacientes con MODY los primeros años desde el diagnóstico, para luego descender. Por lo cual valorar la evolución del péptido C a través de mediciones repetidas puede ser más útil en estos casos. Otra de las consideraciones es el tipo de muestra que se obtuvo para el análisis del péptido C, dado que la muestra obtenida post estímulo con glucagón se considera ideal en estudios clínicos por su reproducibilidad y la muestra obtenida en ayuno puede estar afectada por el uso de insulina.

Entre las debilidades de este estudio pueden considerarse, que en algunos casos no se precisaban antecedentes como el tiempo de lactancia materna exclusiva y el diagnóstico de MODY en familiares de primer grado, además la no medición de todos los autoanticuerpos que pueden presentarse en las formas autoinmunes, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la toma de los anticuerpos y el péptido C.

6. CONCLUSIONES

Se debe sospechar MODY en pacientes con anticuerpos negativos e inicio de la enfermedad a mayor edad, que presenten historia familiar de DM diagnosticada antes de los 30 años, que usualmente no presentan antecedentes de cetoacidosis ni glucosuria; además, en los pacientes con MODY, los niveles de hemoglobina glucosilada son menores, usan hipoglucemiantes orales como parte del manejo y la necesidad de insulina se presenta después de 5 años desde del diagnóstico.

Respecto a los valores del péptido C su interpretación debe realizarse teniendo en cuenta que los niveles varían dependiendo del momento en que se toman desde el diagnóstico, siendo más útil en el seguimiento para determinar la producción endógena de insulina y por esto deben ser evaluados en conjunto con los autoanticuerpos.

Por tanto, al momento del diagnóstico de DM en un individuo entre los 2 y 18 años es necesaria la valoración de estas características clínicas y realizar la determinación sérica de autoanticuerpos y péptido C, ya que la presencia de anticuerpos negativos junto con las características clínicas descritas anteriormente despertaría la sospecha de MODY. Ellos requerirían la valoración de un equipo transdisciplinario en un centro diabetológico, incluyendo la consulta genética, con el ánimo de realizar estudios moleculares y valorar al grupo familiar ya que se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan 1;35(Supplement 1):S64–71.
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement 1):S11–66.
3. OWEN KR. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis. *Clin Med Lond Engl*. 2013 Jun;13(3):278–81.
4. SANCHEZ RIVERO G. HISTORIA DE LA DIABETES. *Gac Médica Boliv*. 2007 Jan;30(2):74–8.
5. PEREIRA PF, ALFENAS R DE CG, ARAÚJO RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jan;90(1):7–15.
6. Prevalencia de la diabetes mellitus en Colombia - Observatorio Diabetes Colombia-ODC [Internet]. [cited 2015 Jun 6]. Available from: <http://www.odc.org.co/barometro/prevalencia-de-la-diabetes.html>
7. GARCÍA DE BLANCO M, MERINO G, MAULINO N, MÉNDEZ NC. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012 Oct;10:13–22.
8. DIB SA, GOMES MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):25.
9. KRISHNA CSM, SRIKANTA S. Type 1 diabetes pathogenesis – Prevention. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19(Suppl 1):S58–63.
10. JONES AG, HATTERSLEY AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Jul;30(7):803–17.

11. 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 May;55(5):1265–72.
12. CARDWELL CR, STENE LC, LUDVIGSSON J, ROSENBAUER J, CINEK O, SVENSSON J, et al. Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2215–25.
13. SLINGERLAND AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006 Sep;7(3):171–85.
14. DE FRANCO E, FLANAGAN SE, HOUGHTON J, LANGO H, MACKAY D, TEMPLE K, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):957–63.
15. HEUVEL-BORSBOOM H, DE VALK H, LOSEKOOT M, WESTERINK J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016 jun;74(5):193-200.
16. SAHAR F, ATTIYA K. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review. *Clin Pract*. 2012;1(1):4–11.
17. GIUFFRIDA F, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016 Oct; 123 (2017): 134 – 142.
18. CONESA AI, GONZÁLEZ TM. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. *Rev Cuba Endocrinol*. 2012 Aug;23(2):186–94.

19. SANCHEZ L, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo “MODY.” Rev Endocrinol Nutr. 2001;9(1):5–11.
20. STANIK J, DUSATKOVA P, CINEK O, VALENTINOVA L, HUCKOVA M, SKOPKOVA M, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. Diabetologia. 2014 Mar;57(3):480–4.
21. MCDONALD TJ, COLCLOUGH K, BROWN R, SHIELDS B, SHEPHERD M, BINGLEY P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2011 Sep;28(9):1028–33.
22. BOTERO D. Management of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). Iatreia. 2009 May 29;22(2):Pág. 143–6.
23. Sistema de prueba Péptido C. Accu-Bind, Elisa microwells. Monobind Inc, USA.
24. Anti-GAD/IA2 Pool Elisa(IgG) Test Instruction. Euroimmun, Alemania.
25. STYNE DM, ARSLANIAN SA, CONNOR EL, FAROOQI IS, MURAD MH, SILVERSTEIN JH, YANOVSKI JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):709-757.
26. CRAIG ME, JEFFERIES C, DABELEA D, BALDE N, SETH A, DONAGHUE KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2014: 15 (Suppl. 20): 4–17.

BIBLIOGRAFÍA

ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2012 Jan 1;35(Supplement 1):S64–71.

ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care. 2013 Jan 1;36(Supplement 1):S11–66.

Anti-GAD/IA2 Pool Elisa(IgG) Test Instruction. Euroimmun, Alemania.

BOTERO D. Management of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). Iatreia. 2009 May 29;22(2):Pág. 143–6.

CARDWELL CR, STENE LC, LUDVIGSSON J, ROSENBAUER J, CINEK O, SVENSSON J, et al. Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. Diabetes Care. 2012 Nov;35(11):2215–25.

CRAIG ME, JEFFERIES C, DABELEA D, BALDE N, SETH A, DONAGHUE KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2014: 15 (Suppl. 20): 4–17.

CONESA AI, GONZÁLEZ TM. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY. Rev Cuba Endocrinol. 2012 Aug;23(2):186–94.

DE FRANCO E, FLANAGAN SE, HOUGHTON J, LANGO H, MACKAY D, TEMPLE K, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. The Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):957–63.

DIB SA, GOMES MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):25.

GARCÍA DE BLANCO M, MERINO G, MAULINO N, MÉNDEZ NC. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012 Oct;10:13–22.

GIUFFRIDA F, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016 Oct; 123 (2017): 134 – 142.

HEUVEL-BORSBOOM H, DE VALK H, LOSEKOOT M, WESTERINK J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016 jun;74(5):193-200.

JONES AG, HATTERSLEY AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Jul;30(7):803–17.

KRISHNA CSM, SRIKANTA S. Type 1 diabetes pathogenesis – Prevention. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19(Suppl 1):S58–63.

MCDONALD TJ, COLCLOUGH K, BROWN R, SHIELDS B, SHEPHERD M, BINGLEY P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011 Sep;28(9):1028–33.

OWEN KR. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis. *Clin Med Lond Engl*. 2013 Jun;13(3):278–81.

PEREIRA PF, ALFENAS R DE CG, ARAÚJO RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jan;90(1):7–15.

Prevalencia de la diabetes mellitus en Colombia - Observatorio Diabetes Colombia-ODC [Internet]. [cited 2015 Jun 6]. Available from: <http://www.odc.org.co/barometro/prevalencia-de-la-diabetes.html>

SAHAR F, ATTIYA K. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review. *Clin Pract*. 2012;1(1):4–11.

SANCHEZ L, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo “MODY.” *Rev Endocrinol Nutr*. 2001;9(1):5–11.

SANCHEZ RIVERO G. HISTORIA DE LA DIABETES. *Gac Médica Boliv*. 2007 Jan;30(2):74–8.

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 May;55(5):1265–72.

Sistema de prueba Péptido C. Accu-Bind, Elisa microwells. Monobind Inc, USA.

SLINGERLAND AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006 Sep;7(3):171–85.

STANIK J, DUSATKOVA P, CINEK O, VALENTINOVA L, HUCKOVA M, SKOPKOVA M, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014 Mar;57(3):480–4.

STYNE DM, ARSLANIAN SA, CONNOR EL, FAROOQI IS, MURAD MH, SILVERSTEIN JH, YANOVSKI JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):709-757.

