

MODY: formas monogénicas de diabetes

Mayor M.C. Salvador Martín **Polo-Soto,*** Cap. 1/o. ICE César Antonio **González-Díaz,**** Tte. Q.B. Margarita Nora **González-Ruiz,*** Tte. Q.B. Inés **Altamirano-Díaz,*** Tte. Q.B. Pascual Francisco **Lucio-Monter,*** Tte. Cor. M.C. Sergio Gabriel **Martínez-Salas,***** Gral. Brig. M.C. D.E.M. Daniel **Gutiérrez-Rodríguez******

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea/Laboratorio Multidisciplinario de Investigación-Área de Biología Molecular

RESUMEN

La diabetes comprende un grupo heterogéneo de trastornos que varían en cuanto a etiología, manifestaciones clínicas y modo de herencia. Existe un subgrupo de trastornos monogénicos que presentan un cuadro de “Diabetes Juvenil de Inicio en la Madurez” (MODY, en inglés: Maturity – Onset Diabetes of the Young). Para el clínico es importante conocer la edad en la que el paciente inicia el padecimiento, así como sus antecedentes familiares con el fin de descartar una forma de MODY y con ello discriminar posibles patologías asociadas. El objetivo de este trabajo es realizar una recopilación actualizada de los datos que caracterizan los genes implicados en el desarrollo de diabetes tipo MODY y ponerla a disposición del área clínica como una herramienta adicional para la mejor clasificación de la enfermedad.

Palabras clave: MODY, diabetes, HNF-4 α , factores de transcripción, glucocinasa.

Introducción

La diabetes afecta a 200 millones de personas en el mundo y se calcula que en el 2005 alcanzará los 333 millones. México actualmente ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo, con una prevalencia nacional de 10.7% en rangos de edad de 20 a 69 años y se calcula que para el 2025 ocupará el séptimo lugar. En México; de cada 100 muertes aproximadamente 13 son provocadas por la diabetes.¹

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de nuestro país estima el gasto anual por diabetes en un 4.7% del gasto

MODY: monogenic forms of diabetes

SUMARY

Diabetes includes a heterogeneous group of upheavals that vary as far as etiology, clinical manifestations and way of inheritance. A subgroup of monogenic upheavals present a picture of “maturity-onset diabetes of the young” (MODY). For physician it is important to know the age in which the patient initiates the suffering, as well as its familiar antecedents with the purpose to discard a MODY form and in this way to discriminate possible associated pathologies. The objective to this work is to realize and up-to-date compilation of the data that characterize the genes implied in the development of the MODY type diabetes and to put it at the disposal of the clinical area like and additional tool for the best classification of the disease.

Key words: MODY, diabetes, HNF-4 α , transcription factors, glycosidase.

público destinado a la Secretaría de Salud (38 millones de dólares) y 6.5% del gasto para el IMSS e ISSSTE (103 millones de dólares). En 2004 del IMSS destinó aproximadamente 15 mil pesos para la atención de cada uno de sus derechohabientes con diabetes, realizándose en promedio en el IMSS 29.5 consultas diarias por consultorio, 14.9 consultas por consultorio en la Secretaría de Salud, 16.8 en el ISSSTE, 12.4 en PEMEX y 7.3 en los servicios que otorga la Secretaría de la Defensa Nacional.²

La diabetes es un síndrome, el cual comprende un grupo heterogéneo de trastornos que varían en cuanto a su etiolo-

* Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Jefe Subsección de Bioingeniería de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. *** Subdirector de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. **** Director de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia:

Mayor M.C. Salvador Martín Polo-Soto

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Cda. de Palomas s/n Esq. c/Periférico, Col. Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México, D.F. Correo electrónico: c.smps.2007@yahoo.com.mx

Recibido: Junio 8, 2009.

Aceptado: Agosto 24, 2009.

gía, manifestaciones clínicas y modo de herencia. Se considera una enfermedad sistémica y con una connotación crónico-degenerativa. Las alteraciones tanto en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, dan por resultado niveles elevados de glucosa con una deficiencia absoluta o relativa en la secreción de insulina, pudiendo presentar además un grado variable de resistencia a la misma.³ Los trastornos metabólicos agudos de la diabetes pueden ser controlados normalmente con terapéutica adecuada, sin embargo; los diabéticos son susceptibles de padecer complicaciones graves a largo plazo que aparecen a edades avanzadas, como son: la aterosclerosis, la microangiopatía, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía entre las principales. Asimismo, producen una morbilidad considerable con los altos costos de atención que esto implica y una mortalidad prematura con la disminución de la calidad de vida correspondiente.¹

Diabetes tipo 1

Afecta con más frecuencia a niños y adolescentes y representa aproximadamente entre 5 y 10% de todos los casos de diabetes. Se manifiesta por la destrucción de las células beta de páncreas, la cual en más de 95% de los casos es causada por enfermedad autoinmunitaria; se sabe que al menos 5% de la destrucción de células beta del páncreas es idiopática. Los pacientes con diabetes tipo 1 generalmente están propensos a la cetoacidosis y requieren tratamiento con sustitución de insulina.¹

Diabetes tipo 2

Representa aproximadamente entre 90 y 95% de todos los casos de diabetes. Se desarrolla principalmente en adultos de más de 40 años de edad con algún grado de obesidad aunque actualmente afecta cada vez más a niños y jóvenes adultos. Es un trastorno heterogéneo y/o poligénico, que se acompaña de diversos defectos en el funcionamiento de las células beta del páncreas, pero con mayor frecuencia relacionados con resistencia periférica a la insulina en presencia de alteración asociada en la secreción compensadora de insulina. Estos pacientes generalmente no requieren insulina para sobrevivir, aunque con el paso del tiempo su capacidad secretora tiende a deteriorarse y muchos necesitan tratamiento con insulina para lograr un control óptimo de la glicemia. Rara vez hay elevación de los cuerpos cetónicos de manera espontánea, pero si se presenta como consecuencia de situaciones de tensión grave por traumatismos o infección.¹

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes (NOM-015-SSA2-1994) ubica un tercer grupo heterogéneo de padecimientos, los cuales fueron definidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en base a diferentes parámetros tales como: defectos monogénicos, alteraciones en la función de las células beta del páncreas, enfermedades primarias del páncreas endocrino o diabetes inducida por fármacos (*Cuadro 1*).⁴

Dentro de los padecimientos monogénicos se encuentra la "Diabetes Juvenil de Inicio en la Madurez" (MODY, del

inglés: Maturity-Onset Diabetes of the Young). MODY se caracteriza por diabetes que se presenta en etapas tardías de la infancia o entre los 25 y 40 años de edad, se produce como resultado de un defecto parcial en la liberación de insulina inducida por glucosa, y representa hasta 5% de los casos de diabetes en población estadounidense y europea. Una fuerte historia familiar de diabetes de inicio temprano que ocurre en un padre o en 50% de la descendencia sugiere transmisión autosómica dominante. Estos pacientes por lo general no son obesos y no están propensos a la cetosis, al inicio pueden obtener un buen control glucémico sin tratamiento con insulina. Se han descrito seis tipos de MODY con defectos monogénicos, y todos producen defectos en la liberación de insulina inducida por glucosa (*Cuadro 2*).¹

El presente trabajo tiene como objetivo central poner al alcance del clínico un resumen de la clasificación más reciente de las formas monogénicas MODY como herramienta de apoyo para lograr una mejor caracterización de los pacientes diabéticos.

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

- | | |
|-----|--|
| I | Diabetes tipo 1. (Deficiencia absoluta de insulina). |
| a) | Mediada por mecanismos inmunitarios. |
| b) | Idiomática. |
| II | Diabetes tipo 2. |
| III | Otros tipos específicos |
| a) | Defectos genéticos de la función de las células beta del páncreas. |
| | 1. Cromosoma 20, HNF-4α(**). (MODY 1). |
| | 2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2). |
| | 3. Cromosoma 12, HNF-1α (MODY 3). |
| b) | Defectos genéticos en la secreción de insulina. |
| c) | Enfermedades del páncreas exócrino. |
| d) | Endocrinopatías. |
| e) | Inducidas por fármacos o compuestos químicos. |
| f) | Infecciones. |
| g) | Formas poco comunes de diabetes mediadas por mecanismos. |
| h) | Otros síndromes genéticos relacionados con diabetes algunas veces. |
| IV | Diabetes mellitus gestacional. |

* Modificación de American Diabetes Association: Diabetes Care 1999; 22 (Suppl. 1): 1185. ** HNF = Factor hematolítico nuclear.

Cuadro 2. Caracterización de los defectos monogénicos en pacientes con "diabetes juvenil de inicio en la madurez" (MODY).

Síndrome	Mutación	Cromosoma
MODY 1	Factor hepatocítico Nuclear 4α	20q
MODY 2	Gen de la glucocinasa	7p
MODY 3	Factor hepatocítico Nuclear 1α	12q
MODY 4	Factor 1 promotor de la Insulina	13q
MODY 5	Factor hepatocítico Nuclear 1β	17q
MODY 6	Neuro D1	2q

Clasificación de la diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)

MODY 1. Los pacientes con MODY 1 muestran reducción progresiva en la función de las células beta del páncreas y desarrollan complicaciones crónicas de diabetes comparables en grado con las de la Diabetes tipo 2 idiopática. A menudo tienen mejor evolución con el tratamiento con insulina. El estudio inicial de este padecimiento incluyó 74 miembros de un árbol genealógico conocido como familia R-W, descendientes de una pareja de alemanes que inmigraron a Michigan en 1861. Se estudiaron de manera prospectiva desde 1958 y en 1996 se demostró que el defecto genético es una mutación, en el cromosoma 20, en el gen que codifica para el factor hepatocítico nuclear 4 α (HNF-4 α).

MODY 2. Fue descrito por primera vez en familias francesas, pero también se ha encontrado en grupos raciales diferentes de la mayor parte del mundo. Se han identificado y descrito al menos 26 mutaciones diferentes del gen de la glucocinasa que se localiza en el cromosoma 7. La reducción en la sensibilidad de la lucocinasa de las células pancreáticas a las concentraciones de glucosa plasmática causa deterioro en la secreción de insulina, lo que produce hiperglicemia en ayuno y diabetes leve. Una reducción en la actividad de la glucocinasa en las células beta del páncreas es decisiva para establecer el umbral de glucosa, porque la glucocinasa actúa como sensor de glucosa. Algunas de estas mutaciones pueden bloquear por completo la función de esta enzima, mientras que otras interfieren sólo ligeramente con su acción. A diferencia de todas las demás formas de MODY, los pacientes heterocigotos tienen una evolución benigna con pocas o ninguna complicación y responden bien al tratamiento dietético y fármacos hipoglucemiantes sin necesidad de tratamiento con insulina. Por otra parte, los individuos con dos alelos de glucocinasa mutada tienen diabetes neonatal permanente, una forma no inmunitaria de deficiencia absoluta de insulina que se presenta al nacimiento.

MODY 3. Es causada por una mutación del factor hepatocítico nuclear 1 alfa (HNF-1 α), cuyo gen se ubica en el cromosoma 12. Al igual que el HNF-4 α , el factor de transcripción HNF-1 α se expresa en las células beta del páncreas y en hepatocitos y no se ha clarificado su función en la secreción de insulina inducida por glucosa. A diferencia de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, no hay resistencia a la insulina relacionada, pero la evolución clínica de estos dos trastornos es por lo demás similar en cuanto a la prevalencia de microangiopatía y la incapacidad para continuar respondiendo a los hipoglucemiantes orales con el tiempo. Se ha notado que estos pacientes muestran una respuesta exagerada a las sulfonilureas en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad.

MODY 4. Es ocasionada por una mutación del factor de transcripción nuclear pancreático conocido como factor 1 promotor de insulina (IPF-1), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 13. Este factor regula la transcripción del gen de la insulina y media la expresión de otros genes específi-

cos en las células beta del páncreas, como glucocinasa y transportador 2 de glucosa. Cuando ambos alelos de este gen no son funcionales, esto ocasiona agenesia de todo el páncreas; en el caso de un heterocigoto de IPF-1, se ha descrito una forma leve de MODY en la cual los individuos afectados desarrollan diabetes en una etapa tardía (inicio después de los 35 años) que ocurren con otras formas de MODY, en los cuales el inicio suele presentarse antes de los 25 años.

MODY 5. Se reportó inicialmente en una familia japonesa con una mutación en el factor hepatocítico nuclear 1 beta (HNF-1 β). Las mutaciones en este gen causan formas moderadamente graves de MODY que progresan a tratamiento con insulina y complicaciones diabéticas graves en los afectados. Además, se han reportado defectos renales congénitos y neuropatía en individuos afectados antes del inicio de la diabetes, lo cual sugiere que la disminución en las concentraciones de este factor de transcripción en el riñón, donde normalmente se expresa en concentraciones elevadas, puede contribuir a la disfunción renal.

MODY 6. Es una forma más leve de MODY similar a MODY4, que es ocasionada por mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción de los islotes Neuro D1. Al igual que IPF-1, NeuroD1 desempeña una función importante en la expresión de insulina y de otros genes de las células beta del páncreas.

Discusión

De las seis formas monogénicas mencionadas en este estudio, se observa que cuatro de ellas presentan alteraciones a nivel de factores de la transcripción, lo cual implica una modificación en la selectividad de los mecanismos de regulación de las regiones promotoras del gen de la insulina junto con otros genes constitutivos.⁵⁻⁷ Para comprender mejor los cuadros clínicos conocidos de diabetes, síndrome metabólico y síndrome cardiovascular; resulta de gran impacto profundizar en el conocimiento de los diferentes polimorfismos de los genes de los factores de transcripción implicados en estas formas monogénicas de diabetes tales como HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β y Neuro D1, así como en los mecanismos que afectan sus interacciones a nivel molecular en órganos como hígado, páncreas, intestinos y riñón. Se conoce, por ejemplo, que el HNF-4 α reconoce una región consenso AGGTCA por lo menos en tres diferentes genes relacionados con vías metabólicas (acetil-CoA deshidrogenasa,⁵ gen de la apolipoproteína Al⁶ y del gen de la fosfoenolpiruvato carboxinada).⁷

Las formas de MODY que implican alteraciones a niveles de factores de transcripción en general son pacientes de difícil control y cursan con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y renales, en comparación al tipo MODY2; en donde el daño conocido hasta ahora resulta de la alteración de un solo gen constitutivo que codifica para la enzima de la glucocinasa, la cual cataliza el paso inicial de la glucólisis y asegura para la célula la permanencia de la molécula dentro de sus citoplasma posterior a añadir un grupo fosfato.

Desde el 2002 Bartoov-Shifman y cols. encontraron que el HNF-4 α reconoce dentro del promotor del gen de la insulina la misma secuencia consenso AGGTCA identificada para los genes constitutivos mencionados con anterioridad, haciéndolo de manera directa en las células beta del páncreas, por lo que se establece que la regulación de éstos sistemas genéticos es mucho más compleja de lo que anteriormente se había pensado⁸ (Figura 1).

El HNF-4 α participa en la regulación de la síntesis de ácidos biliares para eliminar el exceso de colesterol del organismo. Los ácidos biliares funcionan como detergentes que facilitan la absorción, transporte y distribución de los lípidos de la dieta, las vitaminas liposolubles y esteroides y que los ácidos biliares se reabsorben a nivel del íleon y son transportados de regreso por la vía entero-hepática al hígado, en donde inhiben la síntesis de ácidos biliares. Esta retroalimentación negativa se ha propuesto que es llevada a cabo principalmente a través de la citocinas inflamatorias (TNF- α y la IL-1 β) producidas por los macrófagos hepáticos (Células de Kupffer) y el ácido quenodesoxicólico, los cuales conllevan a una disminución en la transcripción del UNAM y fosforilación del factor de transcripción HNF-4 α dando como resultado final la supresión del gen de la enzima limitante para la síntesis del colesterol que se denomina colesterol 7 α hidroxilasa (CYP7A1).⁹

La clasificación de la diabetes ha presentado grandes cambios a raíz de los conocimientos generados por la Biología Molecular, tradicionalmente se ha considerado que este flagelo se trata de una alteración de localización exclusiva de las células del páncreas, pero se puede ver que existe una fuerte interrelación a nivel de los factores de transcripción HNF-4 α y NHE-1 α producidos en este último órgano con el hígado, riñón, intestino delgado y colon.⁸

Para el médico que se desempeña en el área clínica, resulta importante averiguar en la historia clínica de su paciente la edad en la que inicia el padecimiento y sus antecedentes familiares. En caso de tratarse de un paciente con inicio de la enfermedad entre los 20 y 40 años de edad será importante descartar una forma de MODY y con ello determinar malformaciones renales en el caso específico de MODY5. Durante el seguimiento del tratamiento de éstos pacientes será necesario afinar las estrategias en el manejo de hipoglucemiantes orales o la insulina, ya que normalmente cursan con dificultades en el control de la enfermedad y sus complicaciones vasculares a mediano o largo plazo son de mayor severidad principalmente a nivel cardíaco y renal.

El estudio de los polimorfismos en los genes que se ven inmersos en la génesis de la diabetes parece que no es suficiente para explicar la complejidad de los sistemas vivos, lo cual amerita un enfoque menos reduccionista. En este sentido es probable que sea necesario reenfocar las estrategias de investigación a fin de comprender mejor las regulaciones internas entre los diferentes factores de transcripción implicados e iniciar el estudio de los fenómenos epigenéticos tales como el grado de metilación y acetilación del material genético que alteran la transcripción normal de los sistemas genéticos, lo cual permitiría fundamentar nuevas terapias farmacológicas diseñadas de acuerdo a los conocimientos generados de estas futuras investigaciones.

En el Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad actualmente estamos estudiando los polimorfismos del gen HNF-4 α asociados a diabetes tipo 2, debido a las implicaciones que este factor de transcripción tiene en el desarrollo embrionario y

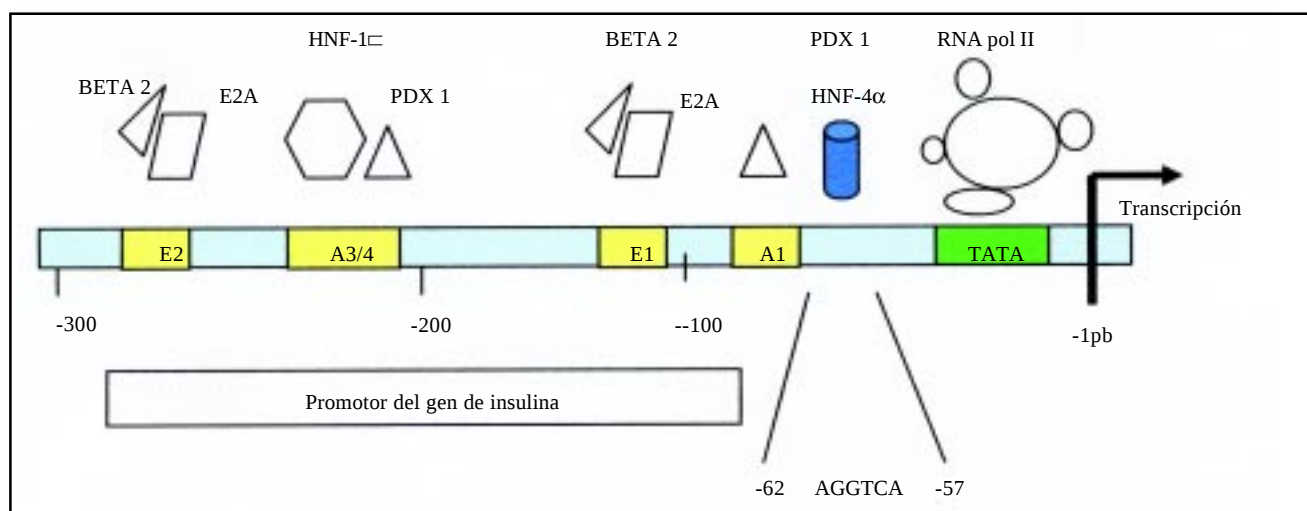


Figura 1. El factor hepatocítico nuclear 4 α (HNF-4 α , HNF4, TCF, MODY, MODY1, NR2A1, TCF14, HNF-4 α 7, HNF-4 α 8, HNF-4 α 9, NR2A21 o FLJ39654) es una fosfoproteína altamente conservada de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas; presenta un dominio hidrofóbico que media su homodimerización y otro dominio en forma de dedos de zinc responsable de su unión al DNA.¹¹ Se expresa en páncreas, riñón, hígado, intestino delgado, colon y testículo.¹⁰ Cuenta con un dominio en forma de dedos de zinc, el cual reconoce una secuencia consenso AGGTCA como elemento en *cis* dentro del promotor del gen de la insulina.⁸

regulación de la expresión de genes del hígado, páncreas, intestinos y riñón. Nuestro objetivo en el mediano plazo es el desarrollo de herramientas moleculares que apoyen la detección precoz de la enfermedad tipo MODY aún antes de la presencia de síntomas. En ese sentido el presente estudio busca sustentar la pertinencia del vínculo clínico-molecular como estrategia de diagnóstico y tratamiento específicamente orientado.

Conclusión

Dentro del cuadro clínico de la diabetes existe un subgrupo de trastornos monogénicos que se caracterizan por un inicio entre los 25 y 40 años de edad. Actualmente es posible caracterizar los diversos tipos de MODY asociados al mal funcionamiento de genes que codifican para factores de transcripción como son: HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β , IPF-1 y NeuroD1 o el gen de la glucocinasa. Se ha considerado tradicionalmente que la diabetes es una disfunción exclusiva de las células beta del páncreas, pero cada vez se generan evidencias más contundentes acerca de la participación del hígado, riñón e intestino delgado en la génesis de esta enfermedad. Los estudios hasta el momento reportados relativos a la caracterización MODY de la enfermedad indican las posibilidades de mejorar el diagnóstico y tratamiento clínico a partir de técnicas moleculares que promuevan nuevas terapias farmacológicas específicamente orientadas.

Referencias

1. Alpízar SM. Guía para el manejo integral del paciente diabético. 2a. Ed. México: Editorial Alfil; 2007.
2. Federación Mexicana de Diabetes, A.C, <http://www.fmdiabetes.com/www/diabetes/dnumeros.asp>
3. Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Ordoñez-Sánchez ML, Arellano-Torres M, et al. Early Onset type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endoc and Met* 2001; 86(1): 220-5.
4. Greenspan FS, Gardner DG. Endocrinología básica y clínica. 6a. Ed. México: El Manual Moderno; 2005, p. 710-9.
5. Carter ME, Gulick BD, Raisher M, Caira T, Ladias JA, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 activates médium chain acetyl CoA deshydrogenase gene transcription by interacting with a complex regulatory element. *J Biol Chem* 1993; 268: 13805-10.
6. Ge R, Rhee M, Malik S and Karathanasis S: Transcriptional repression of apolipoprotein A1 gene expression by orphan receptor ARP-1. *J Biol Chem* 1994; 269: 13185-92.
7. Hall R, Stadek F, and Granner D: The orphan receptors COUP-TF and HNF-4 α serve as accessory factors required for induction of phosphoenol-pyruvate carboxykinase gene transcription by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 92: 412-6.
8. Bartoov-Shifman R, Hertz R, Wang H, Wolheim C, Bar-Tana J, Walker M. Activation of the insulin gene promoter through a direct effect of hepatocyte nuclear factor-4 α . *J Biol Chem* 2002; 277: 25914-9.
9. Tiangang L, Asmeen J, John Y. Bile acids and cytokines inhibit the human cholesterol 7 α hidroxilase gene via the JNK/c-Jun pathway. *Hepatology* 2006; 43(6): 1202-10.
10. Drewes T, Senkel S, Holewa B, Ryffel G. Human hepatocyte nuclear factor 4 isoforms are encoded by distinct and diferentially expressed genes. *Mol Cel Biol* 1996; 16(3): 925-31.
11. Guoquiang J, Luviminda N, Kery H y Frances M. Exclusive homodimerization of the orphan receptor hepatocyte nuclear factor 4 defines a new subclass of nuclear receptors. *Mol Cel Biol* 1995; 15(9): 5131-41.

