



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Caracterización clínica de pacientes con diabetes tipo MODY: Reporte de casos

Lizeth Montaña-Candelo¹, Liliana Mejía-de Beldjena²

¹Pediatra, Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia.

²Endocrinóloga Pediátrica, Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia.

| INFORMACIÓN ARTÍCULO | RESUMEN |
|--|---|
| <p>PALABRAS CLAVE <i>Diabetes Mellitus Tipo 2;</i> <i>Diagnóstico Clínico;</i> <i>Glucoquinasa;</i> <i>Hiperglucemia;</i> <i>Hipoglucemiantes;</i> <i>Informes de Casos</i></p> <p>Recibido: abril 17 de 2024 Aceptado: agosto 18 de 2024 Disponible en línea: marzo 28 de 2025</p> <p>Correspondencia: Lizeth Montaña-Candelo; lizmontca92@gmail.com</p> <p>Cómo citar: Montaña-Candelo L, Mejía-de Beldjena L. Caracterización clínica de pacientes con diabetes tipo MODY: Reporte de casos. Iatreia [Internet]. 2025. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.317</p> | <p>Introducción: diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es una forma monogénica de diabetes con prevalencia de 1 en 23.000 niños. Se caracteriza por alteraciones en la secreción de insulina y carencia de autoinmunidad. MODY se distingue por hiperglucemia persistente, síntomas atípicos de diabetes, historia familiar de la enfermedad, función pancreática residual y ausencia de autoinmunidad en células beta.</p> <p>Métodos y resultados: en este reporte de casos, se describen características clínicas de cinco pacientes con diagnóstico genético de MODY, pruebas negativas de anticuerpos insulínicos e islotes y bajos niveles de péptido C. El tratamiento implicó manejo nutricional y, en ocasiones, dosis bajas de glibenclamida. Se destaca que la falta de sospecha clínica puede llevar a omitir pruebas para MODY, retrasando su detección y afectando el manejo adecuado de la enfermedad.</p> |



Conclusiones: es crucial sensibilizar a los profesionales para identificar tempranamente esta condición, ya que un diagnóstico preciso permite evitar tratamientos innecesarios y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**

EDICIÓN PRELIMINAR



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Clinical Characterization of Patients with MODY Type Diabetes: A Case Series

Lizeth Montaña-Candelo¹, Liliana Mejía-de Beldjena²

¹Pediatrician, Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia.

²Pediatric Endocrinologist, Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS

Case Reports;
Clinical Diagnosis;
Diabetes Mellitus Type 2;
Glucokinase;
Hyperglycemia;
Hypoglycemic Agents

Received: April 17, 2024

Accepted: August 18, 2024

Available online: March 28, 2025

Correspondence: Lizeth Montaña-Candelo; lizmontca92@gmail.com

How to cite: Montaña-Candelo L, Mejía-de Beldjena L. Clinical Characterization of Patients with MODY Type Diabetes: A Case Series. *Iatreia* [Internet]. 2025. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.317>

ABSTRACT

Introduction: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic form of diabetes with a prevalence of 1 in 23,000 children. It is characterized by alterations in insulin secretion and absence of autoimmunity. MODY is distinguished by persistent hyperglycemia, atypical diabetes symptoms, family history of the disease, residual pancreatic function, and absence of beta-cell autoimmunity.

Methods and Results: This report describes the clinical characteristics of five patients with genetic diagnosis of MODY, negative insulin and islet antibody tests, and low C-peptide levels. Treatment involved nutritional management and, in some cases, low-dose glibenclamide. It is noteworthy that lack of clinical suspicion may lead to omission of MODY testing, delaying detection and affecting appropriate disease management.

Conclusions: Raising awareness among healthcare professionals for early identification of this condition is



crucial, as an accurate diagnosis prevents unnecessary treatments and significantly improves patients' quality of life.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

La diabetes monogénica es una forma de diabetes *mellitus* causada por una mutación en un solo gen, heredada de diferentes formas. Se han identificado más de 40 subtipos genéticos, cada uno con su propio fenotipo y patrón de herencia (1). Aunque poco común, representa del 1 % al 6 % de los casos de diabetes en pediatría. Las principales categorías incluyen MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young* - diabetes del adulto de inicio juvenil), diabetes por mutación mitocondrial (de herencia materna o asociada a sordera), diabetes *mellitus* neonatal y diabetes sindrómica (2,3).

MODY son formas de diabetes monogénica caracterizadas por alteración de la secreción de insulina, con defectos mínimos o nulos en la acción de la insulina, sin que intervenga la autoinmunidad. Se estima que la prevalencia general es de 1/10.000 en adultos y 1/23.000 en niños, aunque la prevalencia de MODY en diferentes grupos étnicos y raciales puede estar subrepresentada (2,4). En los Estados Unidos, la prevalencia estimada es del 1,2 % de todos los casos de diabetes *mellitus* pediátrica y la prevalencia mínima de diabetes monogénica en jóvenes menores de 20 años se estima en 21 por 1.000.000 (5). No se encontraron estudios sobre prevalencia en Colombia.

Los avances en el diagnóstico molecular han llevado a la identificación de 14 subtipos distintos de MODY hasta el momento. Los subtipos relacionados con las variantes en los genes que codifican la glucoquinasa (GCK) y los factores nucleares de hepatocitos (HNF) son los que ocurren con más frecuencia (10 – 60 %) (5–7). La mayoría de los subtipos MODY tendrán fenotipo de diabetes aislada o hiperglucemia en ayunas leve estable, pero algunos tienen manifestaciones extrapancreáticas como quistes renales o disfunción exocrina pancreática (4).

MODY puede clasificarse erróneamente como diabetes tipo 1 (DMT1) debido a la edad temprana en el momento de la presentación. También puede clasificarse erróneamente como diabetes tipo 2 (DMT2) de inicio temprano debido al bajo riesgo de cetosis y coexistencia con sobrepeso u obesidad en algunos casos. Es de suma importancia que el personal de salud considere las etiologías monogénicas en individuos con hiperglucemia no cetósica antes de los 25 años (8). Por lo tanto, el diagnóstico de MODY se realiza bajo una alta sospecha clínica, ausencia de autoanticuerpos de células β , evidencia de función conservada de las células β y confirmación genética (2,4,9).

En cuanto al tratamiento, este dependerá de la variante genética que se identifique; algunos pueden ser tratados inicialmente con insulina y este régimen a menudo continúa incluso después de la estabilización de la glucemia. Sin embargo, en algunos pacientes con MODY, la hiperglucemia se puede controlar con antidiabéticos orales o solo con manejo dietético (4,9). El objetivo de este reporte radica en compartir conocimientos clínicos y experiencias que pueden ser útiles para otros profesionales de la salud. Contribuyendo a aumentar la conciencia sobre esta enfermedad y sus características clínicas, mejorando la detección y el diagnóstico temprano.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan cinco casos de pacientes con MODY, con edades entre 5 y 16 años, que muestran niveles de glucosa en ayunas ligeramente elevados. Se destacan variantes genéticas en los genes GCK y HNF1AA. Antecedentes familiares de diabetes de primer o segundo grado de consanguinidad, diagnosticados antes de los 30 años, algunos con estudios genéticos

positivos para MODY, lo que elevaba la sospecha diagnóstica. Con bajos niveles de Péptido C y pruebas negativas para autoinmunidad. El tratamiento se basó en cambios en el estilo de vida, complementado en ciertos casos con glibenclamida (en persistencia de hiperglucemias durante 24 horas, a pesar de la dieta y el ejercicio), con resultados positivos (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen características de los pacientes

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 | Paciente 5 |
|---|------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Edad | 12 años | 16 años | 12 años | 5 años | 16 años |
| Sexo | Femenino | Masculino | Masculino | Masculino | Femenino |
| Glucemias en ayunas (VN: 70-100 mg/dL) | 114 - 122 | 126 - 132 | 105 - 119 | 105 - 131 | 102 |
| HbA1C% (VN: <5,6 %) | 6,07 | 5,9 | 6,4 | 6,36 - 6,2 | 7,28 |
| Índice de Masa Corporal (kg/m²) | 20,28 | 28,02 | 26,4 | 21 | 22,8 |
| Péptido C (VN: 0,5 – 2,7 ng/ml) | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo | Bajo |
| Anticuerpo antiinsulina, anticuerpos anti islote pancreático y AntiGAD | Negativos | Negativos | Negativos | Negativos | Negativos |
| Antecedentes Familiares | Hermano, padre | Hermana, Padre | Abuelo, Padre | Hermana, abuelo y abuelos y prima | Hermana |
| Estudio Genético | GCK:c.130G>A p.Gly44Ser | GCK:c.130G>A p.Gly44Ser | GCK chr 7 g.441478685C >CA heterocigoto | GCK C.1019G>A p.Ser 340 Asn | HNF1AA 12q24.31 c.1413 delC |
| Terapia | Cambios en el estilo de vida | Cambios en el estilo de vida. Glibenclamida 2,5 mg/día | Cambios en el estilo de vida. Glibenclamida 2,5 mg/día | Cambios en el estilo de vida | Cambios en el estilo de vida. Glibenclamida 1,25 mg/día |

VN: Valor Normal

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

MODY debe sospecharse en pacientes con: hiperglucemia persistente; características clínicas inusuales de DMT1 o DMT2 (Tabla 2) (4); antecedentes familiares de diabetes al menos en primer grado (diagnosticada tempranamente); evidencia de función pancreática residual y ausencia de autoinmunidad de células beta (2,5).

Tabla 2. Resumen características clínicas inusuales

| Características Inusuales de DMT1 | Características Inusuales de DMT2 | Otras: |
|--|--|---|
| Ausencia de anticuerpos | Ausencia de acantosis nigricans* | Antecedente personal de hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal transitoria |
| Bajas dosis de insulina (< 0.5 U/kg/d) | Niveles normales de triglicéridos | Historia familiar de padres con diagnóstico de MODY |
| Evidencia de producción endógena de insulina fuera de la fase de "luna de miel" con péptido C detectable (>0,6 ng/mL; glucosa >72 mg/dL (>4 mmol/L) que persiste (más de 3-5 años) | Colesterol de alta densidad normal o elevado | Diabetes de inicio temprano en la adolescencia o en la adultez temprana |
| Ausencia de cetosis al suspender insulina. | | Hiperglucemia leve y estable en ayunas que no progresa ni responde a la terapia farmacológica Sensibilidad extrema a las sulfonilureas |

* Dado que la diabetes MODY puede asociarse con obesidad y resistencia a la insulina debido a su prevalencia (4)

* DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1. DMT2 Diabetes Mellitus Tipo 2

Fuente: basada en la referencia 4

Casi todos nuestros pacientes se encontraban asintomáticos, excepto una que manifestó síntomas leves de polidipsia y polifagia. Todos con hiperglucemias persistentes, y antecedentes familiares de diabetes. Ninguno presentó estados hiperglucémicos ni cetósicos. Muy similar al estudio de Solano *et al.* (10), en donde reportaron 4 casos de pacientes con

hiperglucemias asintomáticas, documentadas accidentalmente, casi todos con antecedentes familiares y en donde se reportaron variantes en el gen GCK en todos los pacientes.

Dentro de las pruebas diagnósticas se debe obtener glucosa sérica en ayunas, junto con péptido C, HbA1C y tres anticuerpos contra células de los islotes (anticuerpos de descarboxilasa de ácido glutámico, anticuerpos de antígeno de islote y anticuerpos de transportador de zinc), preferiblemente cerca del momento del diagnóstico (4). La HbA1C, encontrada al diagnóstico (5,9 a 7,28 %) fue ligeramente superior al rango descrito en China (5,2 a 6,7 %) (11). Las pruebas genéticas incluyen una combinación de pruebas dirigidas a genes o pruebas genómicas integrales (ejemplo: secuenciación del exoma). Si los pacientes han demostrado características clínicas distintivas consistentes con MODY y además presentan un familiar que cuenta con el diagnóstico genético, se realizaría pruebas genéticas específicas. Estas en últimas facilitarían el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado de estos pacientes (2,4,9).

En Argentina, Chiarpenello *et al.* (12); en el año 2015 reportan 2 casos de pacientes con diagnósticos de MODY con heterocigosis del cambio C.477 de IC, delección del gen GCK en exón 4, las cuales fueron manejadas con cambios dietarios. Y este mismo investigador en el 2022 reporta otros 3 pacientes con variantes para gen GCK y 1 paciente con variante para el gen HNF1A (13). Entre nuestros pacientes, todos presentaban alguna variante en GCK; lo que concuerda con la literatura en donde se menciona que es una de las alteraciones más frecuentes.

La determinación correcta del subtipo MODY es importante, ya que informa las decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico apropiados. En algunos pacientes el manejo consiste en ajustes en sus hábitos alimentarios, y estilo de vida saludable; otros requerirán

hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, sin usar insulina) (4,9) (Tabla 3). Bobadilla *et al.* (14) reportan el caso de una paciente hospitalizada inicialmente por infección de vías urinarias, quien presentaba polidipsia y polifagia, documentando hiperglucemias persistentes. Al principio, se trató con insulino terapia, pero debido a reingresos por hipoglucemias, antecedentes familiares, y la ausencia de autoinmunidad, se sospechó y se confirmó MODY. Se inició entonces tratamiento con secretagogos de insulina, logrando un adecuado control glucémico. Similar como ocurre con algunos de los pacientes presentados.

Tabla 3. Características de los subtipos más comunes de MODY y su tratamiento

| Subtipo | Gen | Defecto | Características | Tratamiento |
|---------------|-------|-----------------------------------|---|---|
| MODY 1 | HNF4A | Disfunción de las células β | Hiperinsulinismo durante la infancia, nivel bajo de triglicéridos | Sulfonilureas. Insulina puede ser necesaria después de varios años. |
| MODY 2 | GCK | Disfunción de las células β | Hiperglucemia leve en ayunas | Sin medicamentos, dieta. Durante el embarazo puede requerir insulina. |
| MODY 3 | HNF1A | Disfunción de las células β | Glucosuria | Sulfonilureas. Insulina puede ser necesaria después de varios años. |
| MODY 5 | HNF1B | disfunción de las células β | Anomalías renales, anomalías genitales, hipoplasia pancreática | Insulina |

Fuente: basada en las referencias 15,16

A pesar del tratamiento con sulfonilureas, los pacientes con MODY tienen una secreción de insulina inducida por glucosa que disminuye con el tiempo (a una tasa del 1 % al 4 % por año) (4,9). Como tratamiento alternativo a la sulfonilurea para la falla de las células beta o episodios de hipoglucemias frecuentes se cuenta con análogos del receptor GLP-1(péptido similar al glucagón-1) (4). Sobre todo en los pacientes con diagnóstico de

HNF1A-MODY (MODY -3) o HNF4A-MODY (MODY 1), debido a que la activación del receptor GLP-1 en las células beta da como resultado la estimulación del adenilato ciclasa y la posterior elevación del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Tanto el cAMP como la proteína quinasa A activada influyen en los eventos secretores distales al defecto genético, lo que evita la disminución de la concentración de ATP asociada con el defecto genético y, por lo tanto, estimula la secreción de insulina y reduce la glucosa posprandial (4,9). Muy contados pacientes con MODY requerirán insulina para lograr control glicémico. Las sulfonilureas están autorizadas para su uso en adolescentes en ciertos lugares, mientras que la insulina está aprobada para jóvenes en la mayoría de las regiones (9). Recientemente, la FDA aprobó un análogo del receptor GLP-1 para tratar la obesidad en niños mayores de 12 años. No obstante, en Colombia aún no se dispone de esta autorización, ni para la obesidad ni para MODY en menores.

Las complicaciones a largo plazo son extremadamente raras en GCK-MODY. En contraste, los pacientes con HNF4A-MODY son vulnerables a las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la DM, y requieren exámenes de detección de rutina para estas complicaciones (4).

CONCLUSIONES

MODY es el tipo más común de diabetes monogénica. Según la literatura, la variante más frecuente se encuentra en el gen GCK, los pacientes con esta variante presentan, en su mayoría, hiperglucemia con manifestaciones clínicas mínimas o leves. El manejo con cambios en el estilo de vida o dosis bajas de hipoglucemiantes permitió alcanzar las metas

metabólicas deseadas. Es fundamental comprender este tipo de diabetes, con el fin de incrementar la sospecha diagnóstica en individuos menores de 25 años. Esta detección temprana no solo evita tratamientos innecesarios, sino que también facilita el acceso al asesoramiento genético apropiado. Estos esfuerzos combinados pueden tener un impacto significativo en la gestión y el pronóstico de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los pacientes, siguiendo normativas nacionales e internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki de 1975. Además, se tuvo la aprobación del comité de ética institucional.

REFERENCIAS

1. Lin Y, Sheng H, Hwu-Ting T, Xu A, Yin X, Cheng J, et al. Molecular and clinical characteristics of monogenic diabetes mellitus in southern Chinese children with onset before 3 years of age. *BMJ Open Diab Res Care* [Internet]. 2020 [citado 2024 May 9];8:1345. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001345>
2. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2022;23(8):1188-1211. <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>

3. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 [citado 2024 May 9];131(3):e142244. <https://doi.org/10.1172/JCI142244>
4. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 [citado 2024 May 9];106(1):237-50. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
5. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). 2020 [citado 2024 May 9];6(20). <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
6. Gaál Z, Szűcs, Z, Kántor I, Luczay A, Tóth-Hejn P, Benn O, et al. A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients-Part II: Glucokinase MODY Is the Most Prevalent Subtype Responsible for about 70% of Confirmed Cases. *Life* [Internet]. 2021 [citado 2024 May 9];11(8):771. <https://doi.org/10.3390/life11080771>
7. Alvarez M, Rincon O, Alvarado A, Puentes F. Maturity-onset diabetes of the young type 3 and premature ovarian insufficiency: chance or causality: a case report and literature review. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 2022;2022(1). <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0166>
8. Lam-Chung C, Elizondo-Ochoa A, Segura-Kato Y, Silva-Serrano J, Tusié-Luna MT, Almeda-Valdes P. Differentiating Among Type 1, Type 2 Diabetes, and MODY: Raising Awareness About the Clinical Implementation of Genetic Testing in Latin

- America. AACE Clin Case Rep [Internet]. 2021 [citado 2024 May 9];7(2):138-40.
<https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.033>
9. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. Diabetes Metab Syndr Obes [Internet]. 2019 [citado 2024 May 9];12:1047-1056. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>
 10. Gariza-Solano A, Del Aguila-Villar C, La Torre MS, Falen-Boggio J, Rojas-Gabulli M, Núñez-Almache O, et al. MODY por mutación del gen de glucoquinasa. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2019;10(2):69-73.
<https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Dec.546>
 11. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, et al. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). BMC Pediatr [Internet]. 2018;18(101).
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1060-8>
 12. Chiarpenello J, Fernández L, Riccobene A, Laurenti N, Baella A, Carretto H, et al. Diabetes Mody 2: reporte de dos casos con con nueva mutación en el gen de Glucokinasa. Rev Méd Rosario [Internet]. 2015;81:123-6. Disponible en:
<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/42661>
 13. Chiarpenello J, Fresco A, Baella A, Corbacho-Re MF, Fanelli B, Gorosito V. Diabetes MODY 2 y 3: reporte de 4 casos con mutaciones nuevas. Rev Med Rosario [Internet]. 2022 [citado 2024 May 10];88(3):143-50. Disponible en:
<https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/194>

14. Bobadilla-Olaje GF, Calleja-López JRT, Ruibal-Tavares E, Rivera-Rosas CN, Aguilera-Duarte LJ. Diabetes del adulto de inicio juvenil (diabetes tipo MODY). *Rev mex pediatr* [Internet]. 2022;89(1):27-31. <https://doi.org/10.35366/106857>
15. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, Radha V, Amutha A, Anjana RM, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY)-A review. 2020 [citado 2024 May 10];35(1):107640. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107640>
16. Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ J Med* [Internet]. 2020 [citado 2024 May 10];37(1):13-21. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00409>