

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

PALABRAS CLAVE

Diabetes Mellitus Tipo 2;
Diagnóstico Clínico;
Glucoquinasa;
Hiperglucemia;
Hipoglucemiantes

Recibido: abril 17 de 2024

Aceptado: agosto 18 de 2024

Correspondencia:

Lizeth Montaña-Candelo;
lizmontca92@gmail.com

Cómo citar: Montaña-Candelo L, Mejía-de Beldjena L. Caracterización clínica de pacientes con diabetes tipo MODY: Reporte de casos. *Iatreia* [Internet]. 2025 Oct-Dic;38(4):782-789. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.317>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: la diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) es una forma monogénica de diabetes con una prevalencia de 1 por cada 23.000 niños. Se caracteriza por alteraciones en la secreción de insulina y carencia de autoinmunidad. La MODY se distingue por una hiperglucemia persistente, síntomas atípicos de diabetes, historia familiar de la enfermedad, función pancreática residual y la ausencia de autoinmunidad contra las células beta del páncreas.

Métodos y resultados: se describen las características clínicas de cinco pacientes con diagnóstico genético de MODY, con pruebas negativas de anticuerpos insulínicos e islotes, y bajas concentraciones de péptido C. El tratamiento incluyó manejo nutricional y, en ocasiones, dosis bajas de glibenclamida. Se destaca que la falta de sospecha clínica puede llevar a omitir pruebas para la MODY, retrasando su detección y afectando el manejo adecuado de la enfermedad.

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.

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

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

Received: April 17, 2024

Accepted: August 18, 2024

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 Oct-Dec;38(4):782-789. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.317>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

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

INTRODUCCIÓN

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

La MODY, de hecho, comprende varias formas de diabetes monogénica caracterizadas por alteración en la secreción de insulina, con defectos mínimos o nulos en la acción de la insulina, y sin que intervengan reacciones autoinmunes. Se estima que la prevalencia general es de 1 por cada 10.000 en adultos y de 1 por cada 23.000 en niños, aunque en diferentes grupos étnicos y raciales las muestras para calcular estas cifras podrían estar subrepresentadas (2,4). En los Estados Unidos, la prevalencia estimada corresponde al 1,2 % de todos los casos de diabetes *mellitus* en la edad pediátrica y la prevalencia mínima de diabetes monogénica en personas menores de 20 años se estima en 1 por cada 1.000.000 (5). No se encontraron estudios sobre la prevalencia de esta enfermedad en Colombia.

Los avances en el diagnóstico molecular han llevado a la identificación, hasta el momento, de 14 subtipos distintos de MODY; los relacionados con las variantes en los genes que codifican para 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 de MODY presentan un fenotipo de diabetes aislada o hiperglucemia en ayunas leve y estable, pero algunos tienen disfunción exocrina pancreática o manifestaciones extrapancreáticas como los quistes renales (4).

La MODY puede clasificarse erróneamente como diabetes tipo 1 (DMT1) debido a la edad temprana 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 la etiología monogénica 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 contra las células beta pancreáticas, evidencia de función conservada de esas células, y la confirmación genética (2,4,9).

En cuanto al tratamiento, este depende de la variante genética que se identifique; algunos afectados pueden ser tratados inicialmente con insulina, y este régimen continúa a menudo 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 los profesionales de la salud, con el fin de contribuir a aumentar la conciencia sobre esta enfermedad y sus características clínicas, y de mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan cinco pacientes con MODY, de edad entre 5 y 16 años, que tenían concentraciones de glucosa en ayunas ligeramente aumentadas. Se destacan las variantes genéticas en los genes GCK y HNF1AA. Contaban con antecedentes familiares de diabetes en el primer o segundo grado de consanguinidad, los que fueron diagnosticados antes de los 30 años; algunos presentaron estudios genéticos positivos para MODY, lo que elevó la sospecha diagnóstica, así como bajas concentraciones 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 (ante la persistencia de

hiperglucemia durante 24 horas, a pesar de la dieta y el ejercicio), con resultados positivos (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de 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
Glucemia 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 antiislete pancreático y AntiGAD	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
Antecedentes familiares	Hermano, padre	Hermana, padre	Abuelo, padre	Hermana, 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

La 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 contra las células beta pancreáticas (2,5).

Tabla 2. Resumen de características clínicas inusuales

DMT1	DMT2	Otras:
Ausencia de anticuerpos	Ausencia de acantosis <i>nigricans</i> *	Antecedente personal de hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal transitoria
Bajas dosis de insulina (<0.5U/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		Hiper glucemia leve y estable en ayunas que no progresa ni responde a la terapia farmacológica. Sensibilidad extrema a las sulfonilureas

DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1; DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2

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

Fuente: elaboración con base en la referencia (4)

Casi todos los pacientes del reporte se encontraban asintomáticos, excepto una que manifestó síntomas leves de polidipsia y polifagia. Todos presentaban hiper glucemias persistentes y tenían antecedentes familiares de diabetes, y ninguno presentó estados hiper glucémicos cetósicos, de manera muy similar al estudio de Solano *et al.* (10), que reportaron 4 casos de pacientes con hiper glucemias asintomáticas, documentadas accidentalmente, casi todos con antecedentes familiares y en donde se definieron variantes en el gen GCK en todos los pacientes.

Dentro de las pruebas diagnósticas, se debe obtener glucosa sérica en ayunas, además de evaluar el péptido C, la HbA1C y tres anticuerpos contra células de los islotes (anticuerpos contra: descarboxilasa de ácido glutámico, antígeno de islote y transportador de zinc), mediciones que preferiblemente se deben hacer cerca del momento del diagnóstico (4). La HbA1C encontrada en los cinco pacientes del reporte, con valores entre 5,9 % y 7,28 %, fue ligeramente superior al rango descrito en pacientes de un estudio hecho China (entre 5,2 % y 6,7 %) (11).

Las pruebas genéticas incluyen una combinación de ensayos dirigidos a genes específicos o pruebas genómicas integrales (p. ej. secuenciación del exoma). Si los pacientes han demostrado características clínicas distintivas consistentes con la MODY, y además presentan un familiar que ya cuenta con el diagnóstico genético, se realizan pruebas genéticas específicas, pues estas facilitan el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado de los pacientes (2,4,9).

En Argentina, Chiarpenello *et al.* (12) en el año 2015 reportaron 2 casos de pacientes con diagnóstico de MODY, con heterocigosis del cambio C.477 de IC y delección del gen GCK en el exón 4, las cuales fueron manejadas con cambios en la dieta. Este mismo investigador, en 2022, reportó otros 3 pacientes con variantes en el gen GCK y un paciente con variante en el gen HNF1A (13). Entre los pacientes que reportamos, todos presentaban alguna variante en GCK, lo que concuerda con la literatura que indica que es una de las alteraciones genéticas más frecuentes.

La determinación correcta del subtipo de MODY es importante, ya que orienta las decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico apropiados. En algunos pacientes, el manejo consiste en ajustes

en sus hábitos alimentarios y la promoción de un estilo de vida saludable; otros requerirán hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, sin usar insulina) (4,9) (Tabla 3).

Bobadilla *et al.* (14) reportaron el caso de una paciente hospitalizada inicialmente por infección de las vías urinarias, y que presentaba polidipsia y polifagia, en la que se documentaron hiperglucemias persistentes. Al principio se trató con insulino terapia, pero debido a reingresos por hipoglucemias, a los antecedentes familiares y a la ausencia de autoinmunidad, se sospechó y se confirmó la MODY. Así, se inició entonces tratamiento con secretagogos de insulina, lo que permitió un adecuado control de la glucemia. De forma similar, se observó una respuesta favorable en algunos de los pacientes presentados.

Tabla 3. Resumen de características clínicas inusuales

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

Fuente: elaboración con base 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 de entre el 1 % y el 4 % por año) (4,9). Como tratamiento alternativo a las sulfonilureas, para la falla de las células beta o por episodios de hipoglucemia frecuentes, se cuenta con análogos del receptor GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) (4), sobre todo para 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 de la 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 secretorios 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).

Solo un número muy reducido de pacientes con MODY requerirá insulina para lograr un control glucémico adecuado. 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 la 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 esas anomalías (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 esa 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 permite 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; la 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/bmj-drc-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-Heyn 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 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-Olajé 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>