

Un caso especial de diabetes mellitus gestacional

SHARONA AZRIEL^a, ISABEL CAMAÑO^b, DOLORES MONTAÑEZ^b, ANGELES NAVAS^c Y ANTONIO GARCÍA-BURGUILLO^b

A SPECIAL CASE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

We report the case of a young woman who was diagnosed with monogenic diabetes caused by a glucokinase gene mutation during the third trimester of pregnancy, requiring a change in treatment plan in comparison with her previous pregnancies. We also discuss the implications for obstetric management in patients with maturity onset diabetes of the young, type 2 (MODY-2).

Key words: Gestational diabetes mellitus. Monogenic diabetes. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) type 2. Glucokinase gene mutation.

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

^b*Unidad de Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

^c*Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.*

El caso que se presenta es el de una mujer joven, cuyo diagnóstico de diabetes monogénica por mutación del gen de la glucocinasa, en el tercer embarazo, planteó un cambio en la actitud terapéutica respecto a sus gestaciones previas. Se hace, asimismo, un breve repaso de la literatura sobre las implicaciones obstétricas de las pacientes gestantes con diabetes mellitus MODY 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional. Diabetes monogénica. Diabetes mellitus tipo MODY 2. Mutación del gen de la glucocinasa.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo MODY (*maturity-onset-diabetes of the young*) es una forma de diabetes mellitus (DM) de origen monogénico secundaria a mutaciones en diferentes genes que afectan fundamentalmente a la función de la célula beta pancreática¹. Su prevalencia es baja; se estima en un 5% de los casos clasificados inicialmente como DM tipo 2. Su presentación clínica es muy heterogénea, aunque se manifiesta más habitualmente entre la infancia y la edad adulta joven^{2,3}. Las mujeres portadoras de una mutación MODY pueden haber desarrollado la enfermedad antes de la gestación, pero también pueden tener el diagnóstico de DM gestacional (DMG) durante el embarazo, ya que la resistencia fisiológica a la insulina de la segunda mitad del embarazo pondrá de manifiesto defectos leves en la secreción de insulina⁴.

El caso que se presenta es el de una mujer con antecedentes de DMG en su primer embarazo, que la falta de sospecha de un diagnóstico de DM MODY 2 motivó un tratamiento inapropiado durante sus gestaciones posteriores.

CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años de edad con normopeso, sin antecedentes personales de interés ni familiares, salvo haber presentado DMG en la semana 9 de gestación en su primer embarazo en 1997. Presentó hiperglucemias con anomalía de la glucosa en ayunas en dos analíticas del primer trimestre, por lo que se realizó una prueba de O'Sullivan, cuyos valores fueron los siguientes: glu-

Correspondencia: Dra. S. Azriel Mira.
Avda. de Córdoba, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: sazriel.hdoc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 13-2-2008 y aceptado para su publicación el 15-7-2008.

cemia basal de 138 mg/dl y a los 60 min, 266 mg/dl, motivo por el cual no se efectuó una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) prolongada. Recibió insulino terapia por no alcanzar los objetivos glucémicos deseados preprandiales y posprandiales, con lo que mantuvo un buen control metabólico durante ese embarazo, con concentraciones de glucohemoglobina (HbA_{1c}) del 4,8-5% (intervalo de referencia, 3,6-5,4%) durante la gestación. La pauta de insulina empleada fue la convencional con dos dosis de insulina NPH antes del desayuno y la cena en el primer trimestre, con requerimientos de 0,33 U/kg, a partir del tercer trimestre se añadió insulina rápida antes de las ingestas. Las necesidades de insulina al final del embarazo fueron de 0,66 U/kg. La concentración de péptido C basal era menor de 0,3 ng/ml. La ganancia ponderal gestacional total no superó los 7 kg. El parto tuvo lugar en la semana 38 de gestación con inducción por rotura prematura de membranas. El neonato de sexo femenino pesó 2.320 g (percentil [P] 3) y no presentó ninguna morbilidad en relación con fetopatía diabética. No se realizó SOG posparto porque la paciente presentaba glucemias plasmáticas en el intervalo de diabetes (> 126 mg/dl), aunque las hiperglucemias en ayunas eran leves. La paciente fue catalogada entonces como DM2 y fue seguida por su endocrinólogo de zona. Los primeros meses tras el parto la paciente recibió insulina NPH en monodosis nocturna (dosis de 0,2 U/kg) y a los 6 meses tras el parto se suspendió la medicación, y se la controló exclusivamente con medidas higiénico-dietéticas. No se le realizó entonces estudio de reserva pancreática ni de autoinmunidad pancreática. Su control metabólico fue óptimo, con concentraciones de HbA_{1c} menores del 6%.

En el segundo embarazo, en el año 2001, se inició terapia insulínica desde la semana 14 por no cumplir los objetivos glucémicos deseados en la gestación con lo que se consiguió un muy buen control durante todo el embarazo, manteniendo la HbA_{1c} en torno al 4,5-5%, sin hipoglucemias frecuentes. La pauta de insulina en el segundo embarazo fue la de mezcla prefijada antes del desayuno y de la cena e insulina de acción rápida antes de la comida. Las necesidades insulínicas variaron en 0,20, 0,4 y 0,9 U/kg en el primero, el segundo y el tercer trimestre, respectivamente. Se confirmó nuevamente un valor de péptido C basal bajo (0,33 ng/ml) y negatividad de los anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICAS). No se apreciaron signos de microangiopatía en las pruebas complementarias realizadas. El parto tuvo lugar en la semana 42 de gestación, con inducción por rotura prematura de membranas, en que se realizó una cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. El neonato varón pesó 2.600 g (P3) y presentó una hipoglucemia de 40 mg/dl en el período neonatal precoz, secundaria al hiperinsulinismo de la madre. En el posparto, se suspendió la terapia insulínica, y el control se realizó con medicación oral (glibenclamida 10 mg/día).

Cuando acude para seguimiento de su tercer embarazo en la semana 6 de gestación, se sospecha que la paciente puede presentar diabetes monogénica MODY 2, a pesar de la ausencia de antecedentes familiares de DM conocidos. La sospecha se basó en el comportamiento clínico de su diabetes, el normopeso que siempre presentó, su buen control preconceptual con hiperglucemias leves basales y especialmente por los bajos pesos, al nacimiento, para la edad gestacional de sus hijos, en el P3 de ambos, coincidiendo con un control glucémico muy estricto de la madre. Por otro lado, se confirmó la negatividad de los anticuerpos antiglutámico descarboxilasa (GAD) y de los antitirosina fosfatasa (IA2), y nuevamente se demostró una escasa reserva pancreática. Se solicitó una analítica a los familiares de primer grado, y se comprobó solamente en la madre de la paciente, cuya edad

era de 55 años, hiperglucemia en rango de anomalía de la glucosa en ayunas, que se confirmó en una segunda analítica. Los dos hijos de 10 y 6 años también presentaron concentraciones de glucosa plasmática en ayunas en torno a 105 y 108 mg/dl. En el segundo trimestre, se confirmó una mutación puntual en uno de los dos alelos del codón 188 del gen de la GCK en heterocigosis (mutación A188E). La técnica empleada para el estudio genético fue la reacción en cadena de polimerasa (PCR) SSCP (*single stranded conformational polymorphism*).

Tanto la madre como los hijos de la paciente presentaron la mutación en el gen de la GCK.

Durante el tercer embarazo se decidió desde el inicio un tratamiento conservador y vigilar el peso fetal con ecografía mediante la valoración del perímetro abdominal, ya que no se había realizado amniocentesis a la paciente y se desconocía el genotipo fetal. En la semana 34 de gestación, dado que el feto presentaba un peso estimado ecográficamente en un P75, se inició insulino terapia con lispro antes de las ingestas e insulina NPH en muy bajas dosis (0,22 U/kg) antes de acostarse. Posteriormente, el peso fetal estimado bajó hasta un P10 en la semana 37, por lo que se suspendió la insulina. En la semana 38 de gestación, la paciente mantenía glucemias basales de 95-120 mg/dl y posprandiales, de 100-165 mg/dl. El parto tuvo lugar en la semana 42 por vía vaginal. El peso del neonato varón se situó en un P10 (2.570 g) y no presentó ninguna morbilidad. Se ha confirmado, al igual que en sus hermanos, la mutación del gen de la GCK. Actualmente la paciente y sus dos hermanos mayores son tratados con medidas higiénico-dietéticas y mantienen un buen control metabólico.

DISCUSIÓN

De todas las mutaciones heterocigotas en 6 genes distintos que producen las diferentes DM MODY, las más prevalentes son las que originan la DM MODY 2 (debida a una mutación en el gen de la GCK) y la MODY 3 (secundaria a una mutación en el gen del factor de transcripción nuclear hepático HNF-1 α)⁵.

La GCK es la enzima que regula el metabolismo de la glucosa en las células betapancreáticas, y se comporta como un sensor de glucosa que controla la secreción de insulina⁶. Los sujetos con mutaciones en heterocigosis (un alelo mutado) del gen de la GCK presentan un umbral más alto de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina, lo que conlleva un incremento de la glucemia basal y posprandial. Sin embargo, determinados mecanismos compensatorios, como el efecto de la glucosa en la secreción de insulina, limitan la gravedad del defecto secretor y, por tanto, el grado de hiperglucemia observado en el curso de la enfermedad. La alteración de la GCK hepática induce una disminución neta del acúmulo neto de glucógeno hepático y un incremento de la neogluco génesis después de las comidas, lo que exacerba la hiperglucemia posprandial.

Dado que se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante, la transmisión de la mutación al feto tendrá implicaciones durante el desarrollo fetal, en el período neonatal y a largo plazo.

La DM MODY 2 se caracteriza por su diagnóstico en la infancia, en torno a los 10 años como media, con

hiperglucemias leves en ayunas y no progresivas, que oscilan entre 100 y 160 mg/dl. Aunque las alteraciones metabólicas están ya desde el nacimiento. Los antecedentes familiares de DM o intolerancia glucídica a lo largo de varias generaciones, la ausencia de signos típicos de resistencia insulínica, la autoinmunidad pancreática negativa, así como el péptido C detectable, con glucemias basales levemente alteradas y con un escaso incremento tras la sobrecarga oral de glucosa, hacen sospechar que se trate de una DM MODY 2. Habitualmente el manejo terapéutico se basa en las medidas higiénico-dietéticas, sin necesidad de tratamiento farmacológico. La incidencia de complicaciones crónicas es muy baja, a diferencia de las demás DM MODY⁷.

La mayoría de las pacientes gestantes conocen su diagnóstico antes del embarazo, dada la edad temprana de aparición de este tipo de DM. Pero se estima que un 1-4% de las mujeres afectas de diabetes gestacional presentan mutaciones en el gen de la GCK, aunque su prevalencia es variable en función de la selección de la muestra estudiada⁸.

Los resultados de las investigaciones de Hattersley et al⁹, sobre familias con DM MODY 2, revelan que el crecimiento fetal depende de la situación de portador o no de la mutación, tanto de la madre como del feto. En caso de que el recién nacido sea portador de la mutación de la GCK cuando la madre no está afectada, esto puede causar una reducción media del peso de 533 g al nacer, debido al hipoinsulinismo fetal secundario al defecto de la enzima GCK. Esto demuestra la influencia que los cambios de secreción de insulina fetal pueden tener en el crecimiento intrauterino. En caso de que la madre y el hijo presenten la mutación, la hiperglucemia materna hará que se sobrepase el umbral glucémico para la liberación de insulina, y disminuya la insulinopenia prenatal, con lo que el niño alcanzará un peso normal al nacer. Si el recién nacido no es portador de la mutación de la GCK, la hiperglucemia materna de la gestante afecta resulta en un incremento en el peso medio al nacer de 601 g.

Asimismo, la terapia insulínica durante la gestación puede afectar al pronóstico del peso fetal. La normalización de las concentraciones de glucemia en la madre con DM MODY 2 disminuye la señal de glucosa a la célula beta fetal y ello conlleva hipoinsulinismo y, por tanto, bajo peso fetal en el neonato portador de la mutación, hecho que ha sucedido en el caso expuesto y, desgraciadamente, se ha repetido en los sucesivos embarazos¹⁰. Por otro lado, según las investigaciones de Velho et al¹¹, el ambiente materno hiperglucémico y los genotipos fetales pueden afectar al crecimiento intrauterino por cambios en la secreción de insulina fetal, pero no se han detectado diferencias en el peso, la talla y la secreción o la sensibilidad de insulina en la edad adulta.

El conocimiento previo del diagnóstico molecular, tanto materno como fetal, ayudaría al manejo terapéu-

tico de las mujeres durante la gestación¹². Generalmente, no se conoce el genotipo fetal y es difícil de determinar, salvo que se realicen procedimientos invasivos como cordocentesis o amniocentesis por otros motivos. Una de las alternativas planteadas en el tratamiento materno es valorar la necesidad de insulinar según el crecimiento del perímetro abdominal¹⁰, opción terapéutica ya propuesta por Buchanan et al¹³ en la diabetes gestacional. Si la circunferencia abdominal supera el percentil 70, probablemente sea necesario un control glucémico más estricto mediante insulino-terapia. En el caso clínico expuesto, a pesar del esfuerzo realizado para evitar el tratamiento excesivo de la madre en su tercer embarazo, el hijo portador de la mutación de la GCK, al igual que sus hermanos, presentó un peso al nacer en un P10.

El diagnóstico cada vez más frecuente de DM MODY 2 en mujeres en edad fértil contribuirá a la mayor experiencia en el manejo terapéutico por parte de los equipos de endocrinólogos y obstetras encargados de su seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Hattersley AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med*. 2005;5:476-81.
- Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*. 1998;15:15-24.
- Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7:171-85.
- Hernández M, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes monogénica y embarazo. *Av Diabetol*. 2007;23:358-64.
- Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med*. 2002;34:207-16.
- Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic β -cells and hepatocytes. *Diabetes*. 1990;39:647-52.
- Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. *Av Diabetol*. 2007;23:333-40.
- Ellard S, Beards F, Allen LIS, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. 2000;43:250-3.
- Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19:268-70.
- Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:240-1.
- Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2000;43:1060-3.
- Corcoy R. MODY y gestación. Consecuencias maternofetales. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:38-41.
- Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, González M, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:275-83.