

## CARTAS CIENTÍFICAS

## Diabetes tipo MODY-3, no todo debut es diabetes tipo 1



## MODY 3 diabetes, not every early onset diabetes is type 1 diabetes

La hiperglucemia es un motivo cada vez más frecuente de consulta en pediatría. Bajo la denominación de diabetes mellitus se incluyen numerosas entidades clínicas<sup>1</sup>.

La diabetes mellitus tipo 1 es la forma más común de diabetes en la infancia. Representa el 95% de los casos de diabetes en menores de 20 años en España<sup>2</sup>. La diabetes tipo *maturity onset diabetes of the young* (MODY) es una forma monogénica de diabetes familiar de inicio temprano. Para diagnosticarla es necesario un alto índice de sospecha, teniendo en cuenta la historia familiar. Se caracteriza por presentar herencia autosómica dominante, insulinopenia, ausencia de obesidad y de marcadores de insulinorresistencia e inmunidad<sup>3</sup>. En muchas ocasiones los sujetos con diabetes tipo MODY son diagnosticados erróneamente de diabetes tipo 1 o 2<sup>1</sup>.

La diabetes tipo MODY es el tipo más común de diabetes monogénica. Todos los subtipos conocidos de diabetes tipo MODY son causados por mutaciones heterocigotas en genes fundamentales para el desarrollo o el adecuado funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>4</sup>. El avance de la genética molecular ha permitido su clasificación y diagnóstico, describiéndose hasta el momento al menos 14 genes diferentes causantes de diabetes tipo MODY<sup>5</sup>. El subtipo más frecuente en las primeras 2 décadas de la vida es el MODY-2<sup>1</sup>. Los pacientes con diabetes tipo MODY-3 padecen un defecto en la secreción de insulina más grave, con mayor riesgo de complicaciones microvasculares y mayor necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina<sup>6</sup>. Por este motivo, y al tratarse de una enfermedad poco habitual en pediatría, encontramos interesante la publicación de este caso.

Paciente varón, edad actual 14 años, controlado y remitido desde otro centro donde fue diagnosticado al inicio de diabetes tipo 1 a los 12 años de edad, con glucemia 203 mg/dl sin cetoacidosis, asociando polidipsia, poliuria y polifagia de 3 meses de evolución, sin pérdida ponderal. Hemoglobina glucosilada (HbA1c) al comienzo de 8,9%, glucosuria y anticuerpos AntiGAD negativos. No presentaba cetonuria. Marcadores de celiaquía negativos, perfil tiroideo normal. Microalbuminuria negativa. El resto del estudio al inicio de la diabetes, con valoración cardiológica, oftalmológica y neurológica fue normal. Peso 51 kg, talla 156 cm, IMC 20,96 kg/m<sup>2</sup>. Estadio Tanner III. El resto

de la exploración física fue normal. Presentaba antecedente de hiperglucemias previas, que fueron clasificadas de estrés.

Destaca el antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 en la madre y la abuela materna.

Se inició tratamiento con pauta de múltiples dosis de insulina con insulina basal (glargina) y bolus (análogo de insulina rápida lispro), lográndose glucemias en límites aceptables.

Ante la negatividad de los anticuerpos AntiGAD se completa el estudio, enviando muestra sanguínea del niño, la madre, la abuela materna y del tío abuelo materno del paciente a la Unidad de Investigación del Hospital de Cruces (Bilbao) para el análisis de autoanticuerpos anti-insulina, autoanticuerpos anti-GAD y autoanticuerpos anti-IA2, siendo negativos. El paciente tiene un hermano 3 años menor, con glucemias aparentemente normales, por lo que en ese momento no se envía muestra.

Durante el seguimiento de nuestro paciente, que ha sido irregular por dificultades de localización y de transporte, precisa disminución progresiva de la dosis de insulina manteniendo un adecuado control glucémico, con rápido descenso de la HbA1c (5,8% a los 4 meses). Tras objetivar anticuerpos negativos, y junto con los antecedentes familiares descritos, se realiza estudio de diabetes tipo MODY, constatando una mutación en heterocigosis en el exón 4 del gen HNF1A, consistente en duplicación de una timina en posición 789. Se estudia a la madre, presentando también dicha alteración en heterocigosis. La abuela materna y el tío abuelo no presentan la mutación. Esta mutación no ha sido descrita previamente, pero dado que provoca la formación de una proteína anómala es probable que sea la responsable de la enfermedad, hipótesis que se corrobora con la afectación materna.

Con el diagnóstico confirmado de diabetes MODY-3 se suspende la insulina rápida, disminuyendo la dosis de insulina basal, iniciando simultáneamente tratamiento con sulfonilureas (gliclicida) 15 mg cada 24 horas, aumentando progresivamente la dosis, manteniendo en la actualidad adecuados niveles de HbA1c. En la última analítica sanguínea la glucemia era de 135 mg/dl, y la HbA1c 7%, con incremento de dosis hasta 45 mg diarios.

En la actualidad mantiene controles en la unidad de diabetes de nuestro hospital, con buena evolución y adecuado control de la enfermedad.

Un año después el hermano es ingresado por glucemia al azar 214 mg/dl, glucosuria y HbA1c 8%. Con el antecedente de nuestro paciente, y por tanto con la sospecha de comienzo de diabetes MODY-3, se inicia tratamiento con sulfonilureas, logrando a los 4 días del ingreso glucemias en

rango adecuado. A día de hoy está pendiente confirmar los resultados del estudio genético.

Dado que la diabetes MODY-3 es una causa poco habitual de diabetes en la edad pediátrica, consideramos de gran interés la publicación de este caso, puesto que además implica la afectación de varios miembros de una misma familia. Queremos remarcar la importancia de la sospecha clínica para un correcto diagnóstico, lo que ha permitido modificar el tratamiento, conseguir un adecuado control y evolución de la enfermedad, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Creemos de vital importancia destacar la colaboración con la Unidad de Investigación del Hospital de Cruces, siendo imprescindible su trabajo para conseguir un adecuado diagnóstico del paciente.

## Bibliografía

1. Tapia L, Córdoba E, Picazo B, Ranchal P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr*. 2008;69:565-7.
2. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82:247-55.
3. Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:31-7.
4. Fajans SS, Bell GI. MODY. *Diabetes Care*. 2011;34:1878-84.
5. Ræder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006;38:54-62.
6. Martín-Campagne E, Roa-Llamazares C, Ballester-Herrera MJ, Palomo-Atance E, Giralt-Muiña P. Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY-3 condicionado por la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3:72-5.

María José Sánchez Malo<sup>a,\*</sup>, Marta Arrudi Moreno<sup>a</sup>  
y Gracia María Lou Francés<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia. Paseo Isabel la Católica, 1-3 976 76 56 04.

Correo electrónico: [mjsanchezmalo@gmail.com](mailto:mjsanchezmalo@gmail.com) (M.J. Sánchez Malo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.12.003>  
2530-0164/

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Nutrición parenteral: albúmina versus proteínas totales en la valoración del calcio plasmático para ajustar la nutrición parenteral: a propósito de una serie de casos



### Nutrition parenteral: Albumin versus total proteins in the assessment of plasma calcium to adjust parenteral nutrition: A series of cases

El valor del calcio plasmático es el parámetro más frecuentemente utilizado para conocer los niveles de calcio de un individuo en la práctica clínica, pero determinados estados fisiológicos hacen que dicho valor no refleje la situación clínica real del paciente. La calcemia (niveles de calcio en sangre) está estrechamente regulada en el organismo, con unos valores de calcio total entre 2,2-2,6 mmol/l (9-10,5 mg/dl), y un calcio iónico de 1,1-1,4 mmol/l (4,5-5,6 mg/dl). El 40% del calcio plasmático circula unido a proteínas (albúmina principalmente, aunque también globulinas), el 6% lo hace unido a fosfatos, citrato y bicarbonato, y el 54% restante corresponde al calcio iónico<sup>1</sup>. Los valores de calcio total se modifican si lo hacen las concentraciones de proteínas plasmáticas, mientras que el calcio iónico permanece invariable<sup>2,3</sup>. Las situaciones en las que la calcemia puede verse muy influida por modificaciones en los niveles de proteínas plasmáticas incluyen la sobrecarga de volumen, la desnutrición y el síndrome nefrótico. También

podemos encontrar hipoalbuminemia en pacientes oncológicos o con complicaciones quirúrgicas (hemorragia, fístula, perforación intestinal, etc.). En estos casos, observamos una disminución del calcio plasmático total, pero no del iónico, lo que se conoce como pseudohipocalcemia<sup>4</sup>. Hay otras circunstancias en las que el calcio total es poco valorable, como la reducción de la tasa de filtrado glomerular y la alcalosis, ya que las alteraciones en el equilibrio ácido-base determinan que los iones H<sup>+</sup> compitan con los Ca<sup>2+</sup> por los puntos de unión a proteínas, aunque el calcio total permanece invariable<sup>5-7</sup>. Sin embargo, sí se puede ver que cuando existen alteraciones del equilibrio ácido-base la fracción libre de calcio se modifica, presentando los pacientes clínica de hipocalcemia por disminución del calcio iónico y poniendo de manifiesto la importancia de determinarlo analíticamente<sup>8</sup>. Cabe destacar la elevada frecuencia de hipoproteinemia en pacientes con nutrición parenteral total (NPT), entorno al 85%<sup>9</sup>, que les hace susceptibles de un riguroso control. En la interpretación de la bioquímica de un paciente, la cifra de calcio plasmático sin corregir no tiene valor diagnóstico, y debe ser confirmada mediante la medida del calcio iónico (*gold standard*). Cuando no sea posible determinar el calcio iónico se pueden utilizar los métodos de corrección por proteínas totales (PT) o albúmina (fig. 1)<sup>1,5</sup>. A continuación se presentan una serie de casos correspondientes a pacientes en tratamiento con NPT y en seguimiento por la Unidad de Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal. En ellos se analiza cuál es el mejor método de ajuste del calcio para el diagnóstico de hipocalcemia, utilizando las ecuaciones que corrigen los niveles plasmáticos de calcio, aproximándolos a la concentración