

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Epidemiología de los pacientes con sospecha clínica de diabetes
monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a
diciembre del 2015.**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del
Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. María José Aguilar Vargas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

INVESTIGADORES

- Investigador principal:

- Dra. María José Aguilar Vargas

Residente Pediatría

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Correo electrónico: aguilarv.maria@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dr. Fred Cavallo Aita

Pediatra Endocrinólogo

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Correo electrónico: fcavalloa@gmail.com

- Dra. Mildred Jiménez Hernández

Máster en microbiología

Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Correo electrónico: mjimenezh@tamizajecr.com

- Dr. Andrés Umaña Calderón

Médico General

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Correo electrónico: and_uc17@hotmail.com

DEDICATORIA

A mi esposo, Natanael Castro Ortega, por su apoyo incondicional.

A mi madre, Flora Vargas Vega, por siempre impulsarme a seguir con mis sueños, así como todos sus cuidados y cariño durante este largo camino.

A mi abuela, Silvia Vega Soto, por todo su cariño y ser un ejemplo de una mujer que siempre llena de ganas para seguir luchando.

A mi abuelo, Alvaro Vargas Delgado, y mis hermanos, Silvia Aguilar, Daniel Aguilar y Leonardo Aguilar, por siempre apoyarme.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

A la Dra. Lydiana Ávila, por creer en este proyecto y sus valiosos consejos.

Al Lic. Dany Alvarado y la MSc. Indira Chaves por compartir su conocimiento, realizar los procedimientos de laboratorio y la interpretación de las mutaciones.

A los doctores del servicio de endocrinología, Roberto Bogarín, Orlando Jaramillo y Erick Richmond por su colaboración.

A la Dra. Ana Laura Jiménez y el Dr. Arturo Abdelnour por instruirnos en la realización del proyecto.

A la Dra. Adriana Yock y al Dr. Manuel Soto Martínez por su ayuda en las diferentes etapas del trabajo.

10 enero 2016


Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "Epidemiología de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CLOBI-HNN-033-2014.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dra. María José Aguilar Vargas

Cédula: 1-1271-0362

Código Médico: 10416

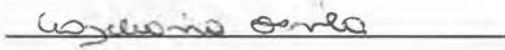
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

TITULO: “Epidemiología de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.”

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría

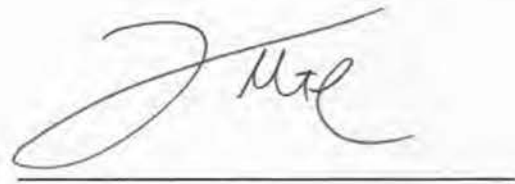


Dra. Lydiana Ávila De Benedicts

Asistente Especialista en Pediatría

Asistente Subespecialista en
Neumología Pediátrica

Coordinadora Posgrado Pediatría

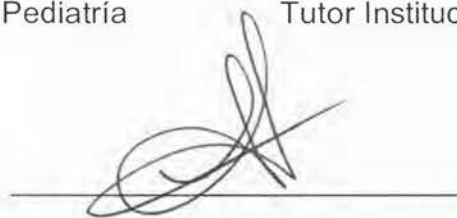


Dr. Fred Cavallo Aita

Asistente Especialista en Pediatría

Asistente Subespecialista en
Endocrinología Pediátrica

Tutor Institucional



Dra. María José Aguilar Vargas

Autora principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Carta a estudios de posgrado.....	v
Acta de aprobación	vi
Índice.....	vi
Resumen	viii
Lista de abreviaturas	xi
Lista de tablas y gráficos	xiii
Introducción	1
Justificación	9
Objetivos	10
Pacientes y métodos	11
Aspectos éticos	15
Fuentes de financiamiento	16
Resultados	17
Discusión	28
Conclusiones	36
Recomendaciones	38
Limitaciones y sesgos del estudio.....	39
Referencias Bibliográficas.....	40

RESUMEN

Introducción: Las diabetes monogénicas son un grupo heterogéneo perteneciente a la diabetes mellitus (DM), en las cuales los pacientes tienen una mutación en un solo gen que causa una disfunción en la célula beta del páncreas. El término *maturity-onset diabetes of the Young* (MODY) se refiere a las diabetes de instauración a edad temprana (<25 años), con antecedentes heredofamiliares autosómicos dominantes de DM; que tienen persistencia de producción de insulina endógena fuera del período de “luna de miel”, ausencia de anticuerpos contra las células beta del páncreas y de signos de resistencia a la insulina (1).

Existen muy pocos estudios en América Latina que aborden este tema, éste es el primero en Costa Rica. El estudio de las diabetes monogénicas es de suma importancia, pues el conocer la mutación específica permite buscar una terapéutica más dirigida. Es útil además para tener un pronóstico más claro, así como hacer estudios en familiares para encontrar otros pacientes que podrían presentar la mutación, pero aún no se ha manifestado clínicamente y brindar consejo genético.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo principal identificar las características clínicas de pacientes con intolerancia a los carbohidratos (CHO) o diabetes mellitus (DM) sospechosos de diabetes monogénica en los pacientes del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN) del 2005 al 2015. Como objetivos específicos está determinar las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de los pacientes al momento del diagnóstico, así como las complicaciones. Además, debido a que en Costa Rica, ya está disponible el estudio genético de *HNF1A* (MODY 3) y *GCK* (MODY 2), se analizó la presencia de estas en la población infantil sospechosa de MODY.

Metodología: Es un estudio observacional descriptivo mediante la revisión de expedientes en una hoja de recolección de datos. Se incluyó a pacientes entre 6 meses y 18 años con diagnóstico de hiperglicemia crónica, intolerancia a CHO o DM que cumplieran los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión.

Los criterios de inclusión eran (al menos uno): i) Glicemia en ayunas > 100 mg/dL, ii) glicemia en cualquier momento > 200 mg/dL, iii) glicemia 2 horas post ingesta > 140 mg/dL, iv) hemoglobina glicosilada (Hb1AC > 5.7%, v) antecedente heredofamiliar (AHF) de DM tipo 1, tipo 2, DM gestacional o intolerancia a los carbohidratos. Como criterios de exclusión están: i) dos anticuerpos anti células B positivas, ii) *acantosis nigricans* asociada a obesidad o a dislipidemia, iii) síndrome metabólico, iv) diagnóstico de hiperglicemia durante el periodo neonatal, v) laboratorios tomados en contexto de sepsis o uso de medicamentos hiperglicemiantes, vi) pacientes con ausencia de producción de insulina endógena fuera del período de “luna de miel”, vii) pacientes con expediente incompleto. Luego de la revisión de expedientes se realizó un análisis estadístico con el programa EpiInfo7.

Resultados y discusión: Se realizó la revisión de 125 expedientes, de los cuales se incluyeron 53 pacientes y se excluyeron 72, pues la mayoría no cumplía criterios de inclusión o cumplía criterios de exclusión. Sólo se excluyeron 4 casos por expediente incompleto. Dentro de los resultados se obtuvo una incidencia promedio de pacientes con sospecha clínica de MODY en 0,55/100.000 niños; mucho menor a la reportada en otros países. La mayoría de los pacientes fueron de peso adecuado al nacer y se reportaron escasos casos de diabetes gestacional (DMG) en las progenitoras. La mayoría de los niños fueron eutróficos, sin embargo, se encontró casi un 20% de pacientes con sobrepeso y obesidad. Un 94% de los pacientes estudiados tenía antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus. Un 72% de la población fue asintomática y el 98% tuvo hiperglicemia simple. No hubo casos de cetoacidosis diabética (CAD).

No hubo pacientes con anticuerpos antiGAD positivos, los cuales son muy sensibles para diabetes tipo 1. Un 20% de los pacientes presentó anticuerpos anti-insulina positivos, lo cual puede tratarse de falsos positivos pues el punto de corte del anticuerpo está muy cercano a la normalidad. Los pacientes presentaron valores de péptido C, HbA1C y glucosa en ayunas similares a los estudios internacionales. La mayoría de los pacientes estaba sin tratamiento. Los que

utilizaron tratamiento en su mayoría utilizaron medicamentos orales. Ningún paciente presentó complicaciones macro o microvasculares.

De los 49 pacientes con estudio genético, se encontró que 22 presentaban mutaciones para los genes estudiados. Aún está pendiente el resultado definitivo en 20 pacientes. La mutación más frecuente fue en el gen de GCK, presente en el 95,5% de los pacientes. Se encontró una mutación nueva en 5 familias en la p.G44S, con clara herencia autosómica dominante ya que todas las familias tienen un progenitor diabético con la mutación positiva. Debido a que la evidencia clínica es muy fuerte se escribió un artículo científico acerca de esta mutación nueva, el cual está pendiente de ser publicado.

Conclusiones: Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con MODY en la población estudiada son congruentes en su mayoría con los estudios a nivel internacional, con excepción de los datos relacionados a la presencia de DMG debido a subregistro de la información. Únicamente la cuarta parte de los pacientes requirió tratamiento, y de éstos, la mayoría utilizó medicamentos orales. Ninguno de los pacientes en el estudio presentó complicaciones de su diabetes. Al día de hoy existe más de un 45% de los pacientes que presentan mutaciones de MODY, lo que sugiere que los criterios clínicos empleados son útiles en la identificación de estos pacientes en nuestro país. Las mutaciones de GCK son las más frecuentes en la población estudiada. La mutación para GCK en la p.G44S tiene evidencia clínica que demuestra que es causante de MODY.

ABREVIATURAS

Acanth: acanthosis nigricans

ADA: American Diabetes Association

AHF: antecedentes heredofamiliares

AntiGAD : *glutamic acid decarboxilase antibodies* (anti-descarboxilasa del ácido glutámico)

CAD: cetoacidosis diabética

CHO: carbohidratos

CTG: curva de tolerancia a la glucosa

DM: diabetes mellitus.

DMG: diabetes gestacional

DS: desviación estándar

GCK: gen de glucocinasa

Hb1AC: hemoglobina glicosilada

HGMD: *Human Gene Mutation Database*

HNF1A: gen factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 alfa

HNF4A: factor de transcripción nuclear del hepatocito 4 alfa

HNF1B: factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 beta

HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

ISPAD: *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*

IMC: índice de masa corporal

MODY: *Maturity-onset diabetes of the young* o diabetes de establecimiento durante la juventud.

Pep C: Péptido C

RCAD: *Renal Cysts And Diabetes* o quistes renales y diabetes

Sem: semanas

TG: triglicéridos

TSH: hormona estimulante de tiroides

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tablas:	Página
Tabla 1. Resumen de cuadro clínico de los tipos más frecuentes de MODY.....	4
Tabla 2. ¿Cuándo sospechar que un diagnóstico de DM tipo 1 o tipo 2 es incorrecto?	6
Tabla 3. Incidencia por año de estudio de pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica entre 1 a 13 años de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	18
Tabla 4. Clasificación del recién nacido en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	19
Tabla 5. Características al nacer en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	20
Tabla 6. Clasificación nutricional según IMC en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015	20
Tabla 7. Antecedentes personales patológicos en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	21
Tabla 8. Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	22

Tabla 9. Síntomas al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	22
Tabla 10. Laboratorios al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	23
Tabla 11. Estudios complementarios en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	24
Tabla 12. Tratamiento recibido en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	24
Tabla 13. Resultados de estudio genético pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	26

Figuras:

Figura 1. Distribución de expedientes revisados en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	17
Figura 2. Resultados de estudio genético en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.....	25
Figura 3. Árbol genealógico en 6 pacientes sospecha clínica de diabetes monogénica (5 familias) con mutación en la p.G44S de GCK.....	27

INTRODUCCIÓN

Diabetes monogénicas

Se llama diabetes monogénicas a “un grupo heterogéneo de diabetes que resulta de la herencia de una mutación (dominante o recesiva) o de la mutación de novo en un solo gen; en niños usualmente la mutación produce disfunción de las células beta del páncreas.” (2) Estas comprenden tanto las diabetes neonatales (por ejemplo, las mutaciones en el gen que codifica Kir 6.2), como las llamadas MODY que corresponde a las siglas en inglés “*maturity onset diabetes of the young*”, en español, las diabetes de establecimiento durante la juventud.

El estudio de las diabetes monogénicas es de suma importancia, pues el conocer la mutación específica permite buscar una terapéutica más dirigida. Es útil además para tener un pronóstico más claro, así como hacer estudios en familiares para determinar a otros pacientes que podrían presentar la mutación pero aún no se ha manifestado clínicamente y brindar consejo genético.(2) Esto se ha comprobado en algunos estudios a nivel internacional, por ejemplo, uno realizado en Oxford en el cual, de los pacientes con diagnóstico genético de algún tipo de MODY, un 25% tuvo un cambio en su tratamiento (3).

Incidencia

Se han realizado pocos estudios para determinar la prevalencia e incidencia de diabetes monogénicas a nivel mundial. Uno de los estudios más detallados fue realizado en el 23% de la población pediátrica de Polonia, el cual indica una incidencia de 4,2–4,6/100.000 niños (de 0 a 18 años) en la población en general y una prevalencia de MODY entre los niños diabéticos de 3,1 - 4,2%. (4) Estos datos epidemiológicos tienen ciertas diferencias de un lugar a otro dependiendo de los recursos de cada centro y la disponibilidad de las herramientas para un diagnóstico genético (5).

En todos los estudios realizados en niños se concluye que la mutación más frecuente encontrada fue la *GCK* (gen de la glucocinasa), que correspondía a un

83% de los pacientes con diabetes monogénicas en Polonia (4) y un 53% en la población de Italia (5).

Se han asociado alrededor de 13 genes con diabetes monogénicas. De estos hay cuatro genes que son los más frecuentemente alterados en MODY y por lo tanto, los más estudiados: *HNF1A* (factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 alfa), *HNF4A* (factor de transcripción nuclear del hepatocito 4 alfa), *HNF1B* (factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 beta) y el *GCK* (glucokinasa). Para cada uno de estos se ha descrito el cuadro clínico más frecuente, así como su historia natural (descritos en la tabla 1), de tal manera que al tener la confirmación genética el clínico puede hacer cambios terapéuticos dirigidos (6).

Las mutaciones en los genes *HNF1A* (MODY 3) y *HNF4A* (MODY1) tienen un comportamiento clínico similar entre ellos. Usualmente son pacientes normoglicémicos durante la niñez, pero van desarrollando disfunción de las células beta gradualmente. La mayor parte de los casos se presentan entre la segunda y la cuarta década de la vida, por lo que es el diagnóstico más frecuente en adultos.(6) Los *HNF1A* tienen un umbral bajo para la glucosuria, por lo que la glucosuria postprandial es positiva en portadores que no son diabéticos, lo cual permite tamizar a los familiares. Estos pacientes pueden presentar complicaciones a nivel micro y macrovasculares de la diabetes; sin embargo, tienen una excelente sensibilidad al tratamiento con bajas dosis de sulfonilureas y secretagogos prandiales. La insulina y otros antiglicemiantes se pueden suspender de manera segura (6).

La mutación en el gen de la glucokinasa (*GCK*) es la más frecuente en niños y se ha nombrado también MODY 2. Esta mutación aumenta el umbral de la secreción de insulina por parte de la glucosa. Se presenta como leve hiperglicemia en ayunas y elevaciones pequeñas de las glicemias postprandiales; además la secreción de insulina permanece regulada. Usualmente en este tipo de DM no se brinda tratamiento pues tiene una buena evolución y se han presentado pocas complicaciones microvasculares (6).

La mutación del factor de transcripción *HNF1B* presenta un fenotipo más raro (5-15% en Inglaterra). Es diferente de los otros tipos de MODY, en que se asocia con enfermedad quística renal, así como anomalías pancreáticas y genitourinarias. Ha sido también llamado el síndrome RCAD (*Renal Cysts And Diabetes*), y raras veces se encuentra la diabetes aislada de lo demás. Tienen pobre sensibilidad a sulfonilureas, por lo que necesitan utilizar insulina (6).

MUTACIÓN	<i>HNF-4A</i>	<i>GCK</i>	<i>HNF-1A</i>	<i>HNF1B</i>
Tipo	Mody 1	Mody 2	Mody 3	Mody 5
Función	Factor transcripción	Enzima, sensor glucosa	Factor transcripción	Factor transcripción
Edad	20-40 a	Niños	Adultos	Raro
Clínica	-Intolerancia a carbohidratos -DM adulto - Asociado a macrosomia e hipoglicemia neonatal	-Hiperglicemia ayunas y pp -Insulina normal -Hb1AC levemente elevado	-Intolerancia a carbohidratos -DM adulto -Umbral bajo para glucosuria	-Enfermedad quística renal
Otras características	↓triglicéridos y apolipoproteínas (apo AI y apo cIII)			Anomalías pancreas y genitourinarias Sd RCAD
Complicaciones Micro/Macro-vasculares	Presentes cuando hay mal control	Raras veces	Presentes cuando hay mal control	
Tratamiento	Bajas dosis sulfonilureas	No tratamiento	Bajas dosis sulfonilureas	No sulfonilureas Insulina

Tabla 1. Resumen de cuadro clínico de los tipos más frecuentes de MODY. (7)

Criterios clínicos del diagnóstico de diabetes monogénicas

Desde 1945 se observó que existían varios pacientes con diagnóstico de diabetes, con herencia familiar que no coincidían dentro de los criterios de DM tipo 2 y DM tipo 1, por lo que se hizo una descripción clínica de la enfermedad a la cual se le llamó MODY. No fue hasta 1996 cuando se descubrió la primera mutación en el gen que codificaba para el *HNFA4* como causante de diabetes. (8).

Según las guías de diagnóstico de Diabetes de la American Diabetes Association, los pacientes con MODY deben cumplir los siguientes criterios: instauración a una edad temprana (antes de los 25 años), antecedentes heredofamiliares autosómicos dominantes de DM, persistencia de producción de insulina endógena, ausencia de anticuerpos contra las células beta y ausencia de signos de resistencia a la insulina.(1)

Un estudio realizado en Inglaterra, tomando en cuenta pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1, indica que de la población estudiada, encontraron un 4% de prevalencia de MODY entre los diabéticos tipo 2 y un 0.8% de prevalencia de MODY entre los pacientes con diagnóstico de DM tipo 1. (7) Se estima que en ese mismo país, un 80% de los pacientes con MODY están mal diagnosticados, ya sea como diabetes tipo 1 o tipo 2.(3)

El Consenso de ISPAD para diagnóstico y manejo de diabetes monogénicas resalta ciertas características dentro de los que han sido diagnosticados con DM tipo 1 y tipo 2 que deben llamar la atención para buscar un estudio genético, (2) estas están descritas en la Tabla 2.

DM tipo 1	DM tipo 2
Diagnóstico antes de los 6 meses	No presentan obesidad marcada o familiares con DM con peso normal.
Antecedentes heredofamiliares de DM en uno de los padres	No evidencia de resistencia a la insulina
Producción endógena de insulina fuera del periodo de “luna de miel” con péptido C mayor de 0.6 ng/dL (200 nmol/L).	Trasfondo étnico con una baja prevalencia de DM tipo 2 (ej. Caucásico europeo)
Ausencia de autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos sobretodo en el momento de diagnóstico	Péptido C normal
	Ausencia de Síndrome metabólico

Tabla 2. ¿Cuándo sospechar que un diagnóstico de DM tipo 1 o tipo 2 es incorrecto? (2,7)

Un grupo de médicos italianos desarrolló una herramienta llamada “Seven-Item Clinical Flowchart”, un cuestionario que amplía los criterios de búsqueda de los pacientes con MODY 2 con una precisión de un 76-80%. Este consiste en los siguientes criterios (9):

- Ausencia de autoanticuerpos contra células pancreáticas.
- No haber recibido insulina.
- Niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1AC) > 6% en al menos una ocasión.
- Diabetes o hiperglicemia que inició entre los 6 meses y los 25 años.
- Un padre afectado con cualquier tipo de diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional) o intolerancia a los carbohidratos en ayunas con o sin alteración de la curva de tolerancia a la glucosa (CTG).
- Ausencia de síntomas o signos sugestivos de otros tipos de diabetes (*acantosis nigricans*, obesidad, quistes renales, retinopatía).

- Ausencia de otras enfermedades severas o de tratamiento que altere el metabolismo de los carbohidratos(9).

Dentro de la discusión que plantean estos investigadores, está el incluir a los pacientes con antecedentes heredofamiliares (AHF) tanto de diabetes gestacional (DMG) como de intolerancia a los carbohidratos (CHO). Además indican que al colocar un criterio como una HbA1C en mínimo 6%, se podría estar excluyendo a algunos pacientes con MODY que aún no tienen diagnóstico de DM (9).

Dado que la literatura es clara en que existen pacientes con hiperglicemia que aún no caben dentro de la definición de DM que podrían presentar MODY, se decidió incluir dentro de los criterios de selección aquellos pacientes que presentaran intolerancia a los carbohidratos; tomando como punto de referencia la definición de intolerancia a los CHO o prediabetes de la American Diabetes Association (ADA) : niveles de glicemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL o valores a las 2 horas posterior a una CTG entre 140 y 199 mg/dL, se agrega además valores de Hb1AC entre 5.7–6.4% (1).

Hasta la fecha la mayoría de los estudios realizados en diabetes monogénicas han sido en Europa y Estados Unidos. En Latinoamérica hay algunos artículos científicos publicados, sobretodo en Brasil y México, pero estos son en su mayoría reportes de casos, y algunos estudios familiares.

En una tesis de graduación elaborado en el Hospital de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el año 2013 por la Dra. Marie Jiménez Somarribas, acerca de niños con diabetes en Costa Rica, se determinó que un 11.7% de los casos de diabetes tipo 1 y 2, entre el 2006 y 2009, presentaba diabetes de difícil clasificación. De estos, un 60% de los pacientes corresponde a niños en edad adolescente, quienes en el 46.6% presentaban un péptido C normal o elevado. De estos datos podría inferirse que el 11.7% de los pacientes descrito, podría incluir algunos pacientes que cumplan criterios clínicos y genéticos de diabetes monogénicas (10).

La reciente introducción del diagnóstico genético en Costa Rica permite que este sea el primer estudio específico para diabetes monogénicas en la población pediátrica. Este estudio es novedoso ya que además de los pacientes diabéticos con sospecha de MODY incluye a los pacientes con intolerancia a los carbohidratos, lo cual aumenta las posibilidades de diagnóstico. Se espera que mediante este estudio se puedan validar en nuestro medio los criterios clínicos de selección de los pacientes que requieren estudio genético utilizados en otros países.

JUSTIFICACIÓN

El estudio de las diabetes monogénicas es de suma importancia pues son diagnósticos relativamente nuevos, los cuales solamente es posible detectar si se conocen bien las características clínicas y epidemiológicas. Se sabe que muchas de estas podrían ocultarse detrás de un diagnóstico como DM tipo I y tipo II; y por lo tanto pasar desapercibidas y retrasar una terapia oportuna.

Una vez que se obtiene un diagnóstico molecular de un tipo de diabetes monogénica, es posible predecir la evolución natural, los tratamientos específicos, identificar más familiares afectados y brindar asesoramiento genético. En Costa Rica y Centroamérica no existen publicaciones específicas que aborden este tema aún.

Este estudio es novedoso ya que además de los pacientes diabéticos con sospecha de MODY incluye a los pacientes con intolerancia a los carbohidratos, lo cual aumenta las posibilidades de diagnóstico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar las características clínicas de pacientes con intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus sospechosos de diabetes monogénica en los pacientes del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 2005 al 2015.

Objetivos específicos

1. Determinar la epidemiología de los pacientes con intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus sospechosos de diabetes monogénica con respecto a las propuestas en la literatura internacional.
2. Determinar el tratamiento que tienen los pacientes con sospecha de diabetes monogénica al momento del diagnóstico.
3. Determinar la frecuencia y características de las complicaciones presentes en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica al momento del diagnóstico.
4. Determinar la prevalencia de las diabetes monogénicas más frecuentes con base en los resultados del estudio genético de las mutaciones tipo *GCK* o *HNF1A* en la población de Costa Rica desde 2005 al 2015.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio es un ensayo clínico observacional transversal retrospectivo cuyo instrumento es la hoja de recolección de datos para el análisis de los registros médicos.

Población del estudio

Pacientes referidos al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” por intolerancia a los carbohidratos, hiperglicemia crónica o diabetes mellitus sospechosos de diabetes monogénica.

Criterios de inclusión

Pacientes de 6 meses a 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico de diabetes mellitus, hiperglicemia crónica o intolerancia a carbohidratos que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Glicemia en ayunas mayor de 100 mg/dL
- b) Glicemia en cualquier momento mayor de 200 mg/dL
- c) Glicemia 2 horas post ingesta mayor a 140 mg/dL
- d) Hb1AC mayor de 5.7%
- e) AHF de DM tipo 1, tipo 2, DM gestacional o intolerancia a los carbohidratos.

Criterios de exclusión

- a) Pacientes con dos anticuerpos anti células B positivas (antiGAD y antiinsulina)
- b) Paciente con *acantosis nigricans* asociada a obesidad (IMC mayor del percentilo 95)

- c) Paciente con *acantosis nigricans* (acanth) asociada a dislipidemia (LDL \geq 130 mg/dL, colesterol total \geq 200 mg/dL, HDL \leq 35 mg/dL, triglicéridos en niños de 0 a 9 años \geq 100 mg/dL, o de 10 a 19 años \geq 130 mg/dL) (11)
- d) Paciente con síndrome metabólico de acuerdo a la edad:
- i. No se puede diagnosticar en menores de 10 años. (12)
 - ii. De 10 a 16 años: circunferencia abdominal mayor de percentilo 90 más dos de los siguientes: TG \geq 150 mg/dL, HDL-c $<$ 40 mg/dL, presión arterial sistólica \geq 130 mmHg o diastólica \geq 85 mmHg, glucosa \geq 100 mg/dL. (12)
 - iii. Mayores de 16 años: circunferencia abdominal $>$ 90 cm en hombres, $>$ 80 cm en mujeres; más dos de los siguientes: TG \geq 150 mg/dL, HDL-c $<$ 40 mg/dL en hombres y HDL-c $<$ 50 mg/dL en mujeres o recibiendo tratamiento, presión arterial sistólica \geq 130 mmHg o diastólica \geq 85 mmHg o recibiendo tratamiento, glucosa \geq 100 mg/dL o conocido diabético tipo 2. (12)
 - iv. Pacientes con IMC $>$ p 95 que carezcan de medición de la circunferencia abdominal pero cumplan los criterios en los puntos b y c.
- e) Pacientes diagnosticados con hiperglicemia durante el periodo neonatal
- f) Pacientes cuyos estudios fueron tomados en contexto de sepsis o uso de medicamentos hiperglicemiantes (esteroides, etc).
- g) Pacientes con ausencia de producción de insulina endógena fuera del período de “luna de miel”.
- h) Pacientes con expediente incompleto, definido como la ausencia de más del 50% del mismo o ausencia de los datos clínicos correspondientes al diagnóstico inicial. No se consideran incompletos aquellos que aún no han sido enviados para estudio genético.

Análisis genético

Las muestras fueron obtenidas de sangre periférica y almacenadas en tubos de colección con EDTA. El proceso de extracción de ADN se realizó por la técnica de perlas magnéticas, en el equipo automatizado EZ1 de la marca QIAGEN[®]. La cuantificación del ADN obtenido, se realizó en el espectrofotómetro: NanodropTM 2000, de la marca Thermo Scientific[®] (13).

Posterior al proceso de extracción se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con primers con diseño específico para la amplificación de los genes involucrados (GCK y HNF1A), se evaluó su amplificación los fragmentos específicos en una electroforesis capilar con el equipo QIAxcel ScreenGel[®], de la marca QIAGEN[®]. Una vez evaluados que los tamaños de los fragmentos sean correctos, se realizó la purificación de los productos de PCR por medio de enzimas EXonuclease I y FAsap, de la marca Thermo Scientific[®] (13).

La reacción de secuenciación se llevó a cabo, con el kit Bigdye terminator V3.1, de la marca Applied Biosystems[®], y la purificación de dicha reacción se realizó por medio del kit de Bigdye X-terminator de la marca Applied Biosystems[®] (13).

El producto purificado de la reacción de secuenciación se corrió en el analizador genético ABI3500 de la marca Applied Biosystems. Las secuencias obtenidas fueron analizadas e interpretadas por los siguientes software de análisis: Sequencing Analysis 6 de Applied biosystems[®] y FinchTV de Geospiza[®]. La interpretación se realizó utilizando la herramienta de alineamiento BLAST de la página Ensembl (14) <http://www.ensembl.org/> y utilizando la base de datos de HGMD, versión 2015-2 (15) perteneciente al Instituto de genética médica de la Universidad de Cardiff (13).

El texto anterior y todos los procesos de laboratorio fueron realizados por: Indira Chaves Guzmán, en el laboratorio de genética molecular del Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal (13).

Tamaño de la muestra

Se evaluaron 125 expedientes, de los cuales se incluyeron 53 pacientes. Se excluyeron 72 pacientes.

Análisis de los datos

Se utilizó una hoja de recolección de datos, luego se incluyeron los datos en EpiData 3.1 . El análisis estadístico se realizó con EpiInfo 7.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CLOBI-HNN-033-2014.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente. El estudio tiene un riesgo menor al mínimo para el paciente y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información.

El principio de justicia se respetó ya que se tomó en cuenta a todos los pacientes que consultan al servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, sin importar sexo, etnia, educación o condición social.

Este estudio produce un beneficio para los pacientes con diabetes en Costa Rica, tanto a los pacientes individuales (diagnóstico claro, mejorías en el tratamiento) como a la población en general, ya que al tener criterios diagnósticos de diabetes monogénicas validados en Costa Rica es más posible identificar a los niños en riesgo.

Este estudio no produce daño a los pacientes que participan de él, ya que se mantendrá confidencialidad de los datos individuales y no se realiza experimentación con los mismos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social. Solamente se realizó revisión de expedientes clínicos.

Los gastos de papelería, impresión y viáticos fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de 125 expedientes, de los cuales se incluyeron 53 pacientes y se excluyeron 72. En la figura 1 se puede ver la distribución de los pacientes y las razones por las que fueron excluidos.

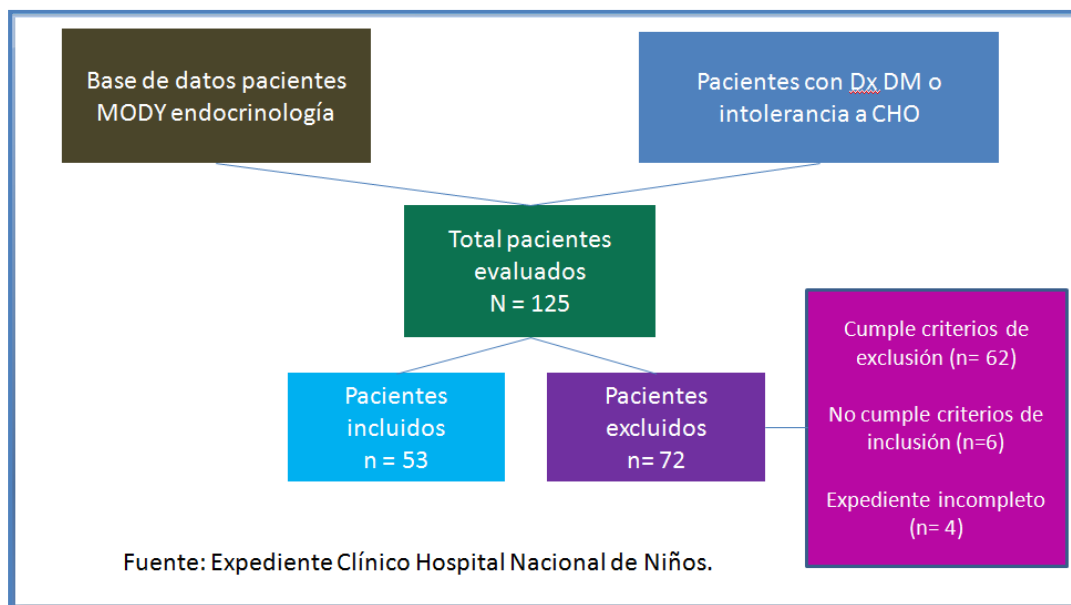


Figura 1. Distribución de expedientes revisados en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.

En la tabla 3 se anota la incidencia de casos de sospecha de diabetes monogénicas por año. La incidencia promedio para los años de estudio fue de 0,55/100.000 niños entre 1 y 13 años. Fue necesario reducir el rango de edades de la población pues no se presentaron casos menores a 1,4 años ni mayores de 13 años. El servicio de endocrinología del HNN atiende pacientes nuevos hasta los 13 años, a partir de esta edad se refieren a hospital de adultos. No se encontraron casos diagnosticados en el 2005.

La incidencia de los casos confirmados por biología molecular no se puede obtener en este momento, pues 20 pacientes tienen pendiente el estudio genético.

Año	Casos nuevos MODY	Población 1 a 13 años ^{a,b}	Incidencia por 100.000 niños de 1 a 13 años
2006	2	1.020.244	0,20
2007	1	1.008.743	0,10
2008	2	998.022	0,20
2009	3	989.439	0,30
2010	4	983.412	0,41
2011	6	978.148 ^b	0,61
2012	7	971.145	0,72
2013	8	967.098	0,83
2014	13	955.887	1,36
2015	7	959.001	0,73

^a Población por años calendario, según sexo y edades simples, Estimaciones y Proyecciones de población 1950 - 2010, Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC)

^b Censo de población del año 2011, INEC

Tabla 3. Incidencia por año de estudio de pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica entre 1 a 18 años de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

En cuanto a las características demográficas de los pacientes, un 58.5% (CI 95% 44.1 - 71.9) de la población es de sexo femenino. El promedio de edad fue de 8,6 años (rango: 1,4 - 13 años).

Con respecto a las características de los pacientes al nacer, el 68,8% (n=33) de los pacientes fueron recién nacidos de término con peso adecuado para la edad gestacional (ver tabla 4). Sin embargo, solo 16 expedientes documentaban la edad gestacional, por lo que no se pudo verificar que los demás pacientes estuvieran clasificados correctamente. Entre estos solamente se encontraron 7 pacientes clasificados como pretérmino, todos reportados con peso adecuado para edad gestacional. Ninguno de los pacientes tuvo una edad gestacional menor de 36 semanas o tuvo un peso al nacer menor de 1250 g.

Se encontró un peso al nacer promedio de $2903 \pm 601,6$ gramos (rango 1250-4620 g) (ver tabla 5). Se presentaron sólo dos pacientes con peso menor de 2000 g. Tres pacientes fueron grandes para edad gestacional, sin embargo, sólo uno tuvo un peso mayor de 4000g (4620 g). Se encontró una talla al nacer promedio de 48,5 cm y una circunferencia cefálica al nacer promedio de 33,7 cm.

Clasificación recién nacido según edad gestacional	n	Porcentaje (%)
Término adecuado	33	68,8
Pretérmino adecuado	7	14,6
Término pequeño	4	8,2
Término grande	2	4,2
Postérmino adecuado	1	2,1
Postérmino grande	1	2,1
Total	48	100,0

Tabla 4. Clasificación del recién nacido en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=48).

Variable	N	Promedio (rango)	Mediana	DS
Peso al nacer	50	2903 g (1250-4620 g)	2850g	601,6 g
Talla al nacer	43	48,5 cm (42-53 cm)	49 cm	2,6 cm
Circunferencia cefálica	20	33,7 cm (30-41 cm)	34 cm	2,3 cm
Edad gestacional	16	38,1 sem (36-41 sem)	38 sem	1,7 sem

Tabla 5. Características al nacer en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

La mayoría de los pacientes estudiados (75%) se encontraban eutróficos con respecto a su índice de masa corporal (IMC) como se anota en la tabla 6. No se incluyeron 5 pacientes que no tenían los datos antropométricos disponibles o eran menores de dos años y no se contaba con la información necesaria para su clasificación nutricional. Un 8,3% de los pacientes presentaba sobrepeso y un 10,5% obesidad.

Clasificación nutricional según IMC	n	Porcentaje (%)
Desnutrición (< p5)	3	6,2
Eutrofia (p5 a p84)	36	75,0
Sobrepeso (\geq p85 a p89)	4	8,3
Obesidad (\geq p90)	5	10,5
Total	48	100,0

Tabla 6. Clasificación nutricional según IMC en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=48).

El 41,5% (n=22) de los pacientes presentaba alguna comorbilidad no relacionada con la diabetes. En la tabla 7 se describen los antecedentes personales patológicos registrados en los expedientes. Entre estos, los más frecuentes fueron asma bronquial (15,1%) y patología neurológica (11,3%). Se encontraron 6 pacientes con enfermedades neurológicas, tales como epilepsia, migraña, cuadriplegía espástica, entre otros. Solamente una paciente presenta agenesia de un riñón, sin otras alteraciones. Dos pacientes presentaron hipoglicemia neonatal. No se encontraron pacientes con sordera, lipodistrofia o adenoma hepático.

Antecedentes personales	n	Porcentaje (%)
Asma bronquial	8	15,1
Neurológicos	6	11,3
Rinitis alérgica	3	5,7
Dermatitis atópica	2	3,8
Hipoglicemia neonatal	2	3,8
Alteración renal	1	1,9
Cardiopatía	1	1,9

Tabla 7. Antecedentes personales patológicos en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

El 94,3% (n=50) de los pacientes presentaban antecedentes heredofamiliares (AHF) de DM. En la tabla 8 se anota la cantidad y el porcentaje de pacientes con AHF de diabetes mellitus. Algunos pacientes tenían varios familiares con diabetes en diferentes generaciones. Un 66% de los pacientes presentaba familiares en primer grado de consanguinidad. De igual manera 35 pacientes presentaron AHF de segundo grado, para un 66% de la población estudiada. Un 13,2% de los pacientes presentaba AHF de diabetes gestacional en la madre, sin embargo, sólo se anotó este dato en las madres de un 35,8% de los expedientes revisados. Hubo 3 pacientes sin AHF de diabetes mellitus conocidos.

AHF de diabetes	n	Porcentaje
Primer grado	35	66,0
Segundo grado	35	66,0
Otro parentesco	22	41,5
Diabetes gestacional	7	13,2
Ninguno	3	5,7

Tabla 8. Antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

El 69.8% de los pacientes fueron asintomáticos al diagnóstico. La tabla 9 desglosa los síntomas y signos presentes en 16 pacientes. Hubo una duración promedio de los síntomas de $45,5 \pm 77,5$ días (rango 0 a 270 días). Presenta una mediana para duración de los síntomas de 15 días, la cual en este caso que presenta un rango muy amplio es más significativa que el promedio. Los síntomas más frecuentes fueron polidipsia, poliuria y polifagia. Solamente un paciente presentó *acantosis nigricans*.

Síntomas al diagnóstico	n	Porcentaje
Polidipsia	13	24,5
Poliuria	12	22,6
Polifagia	6	11,3
Pérdida de peso	6	11,3
Vómitos/vértigo	3	5,6
Astenia	2	3,8
Cefalea	2	3,8
<i>Acantosis nigricans</i>	1	1,9

Tabla 9. Síntomas y signos al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

La presentación clínica más frecuente al diagnóstico fue hiperglicemia simple, presente en 52 pacientes que representa un 98,1% de los casos. No se encontraron pacientes con cetoacidosis diabética.

Con respecto a los laboratorios al diagnóstico (ver tabla 10), se encontró una glicemia en ayunas promedio en 119 mg/dL, una Hb1AC promedio de 6,9%, un péptido C promedio en 1,7 ng/dL y una insulina promedio de 9 mg/dL. No se encontró ningún paciente con anticuerpos antiGAD positivos (anti-descarboxilasa del ácido glutámico) dentro de 41 pacientes que tenían disponible el dato. Se encontró un 20,8% (n=11) de los pacientes con anticuerpos anti-insulina positivos.

Variable	n	Promedio (rango)	Mediana	DS
Glicemia ayunas (mg/dL)	51	119 (104-140)	115	9,4
Hb1AC (%)	53	6,9 (4,9-16,9)	6,40	2,10
Péptido C (ng/dL)	53	1,7 (0,4-8,5)	1,5	1,2
Insulina (mg/dL)	50	9 (1,8-61)	6,3	9,8

Tabla 10. Laboratorios al diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

Se evaluó también la presencia de estudios como la curva de tolerancia a glucosa, hormonas tiroideas y anticuerpos anti-tiroideos como parte de los laboratorios realizados al diagnóstico. En la tabla 11 se observa que en la mayoría de los pacientes estos estudios estaban dentro de rangos normales.

La curva de tolerancia a la glucosa (CTG) que se realizó solamente en 17 pacientes y el 65% estaba normal (n=11). Además, el 100% de los 6 pacientes que tuvieron la CTG alterada, presenta una glicemia menor de 200 mg/dL, y por lo tanto, sugestivo de intolerancia a carbohidratos según la definición de caso.

Los estudios para hormonas y anticuerpos tiroideos se encontraron normales en más del 89% de los pacientes estudiados. En los pacientes con anticuerpos

alterados, sólo un paciente presentaba TSH y anticuerpos en niveles sugestivos de tiroiditis autoinmune.

Examen	n	Porcentaje de normalidad (%)
Curva de tolerancia glucosa	17	64,7
T4 libre	27	96,4
TSH	31	90,3
Anticuerpos antimicrosomal	19	94,7
Anticuerpos antitiroglobulina	19	89,5

Tabla 11. Estudios complementarios en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

En la población estudiada, 39 pacientes que representa un 73,4% no recibió tratamiento. Entre los que tuvieron tratamiento (ver tabla 12), la mayoría utilizó medicamentos orales, para un 18,9% de la población total. Es importante destacar que hubo 3 pacientes que utilizaron primero insulina y luego se pasaron a medicamentos orales. La Glibenclamida fue la droga más utilizada para el manejo de MODY en los pacientes estudiados. No se reportan complicaciones micro o macrovasculares de DM.

Manejo del paciente	n	Porcentaje (%)
Uso de tratamiento	14	26,4
Uso de insulina	7	13,2
Medicamentos orales	10	18,9
Metformina	3	5,6
Glibenclamida	9	17,0

Tabla 12. Tratamiento recibido en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015 (n=53).

Un 44,9% de los pacientes con estudio genético presenta mutaciones en los genes estudiados, lo que corresponde a 22 pacientes (18 familias pues alguno son

hermanos). Aún están pendientes los resultados genéticos de 20 pacientes, por lo que puede ser que haya otros pacientes con resultados positivos. De los pacientes con estudio genético, un 95,5% presentó mutaciones para *GCK* (ver figura 2).

En la tabla 13 se encuentran las mutaciones específicas encontradas para *GCK* y *HNF1A*. Solamente un paciente presentó mutaciones en *HNF1A*. Dentro de las mutaciones conocidas de *GCK*, la p.R43C es la más frecuente (9 pacientes, 8 familias pues dos pacientes son hermanos) y representa un 42,8%.

Entre las mutaciones observadas, 13 pacientes presentaron mutaciones ya conocidas. Además, encontramos 2 mutaciones que potencialmente podrían ser patogénicas, como lo es el caso de la p.G385E y la p.G44S de *GCK*.

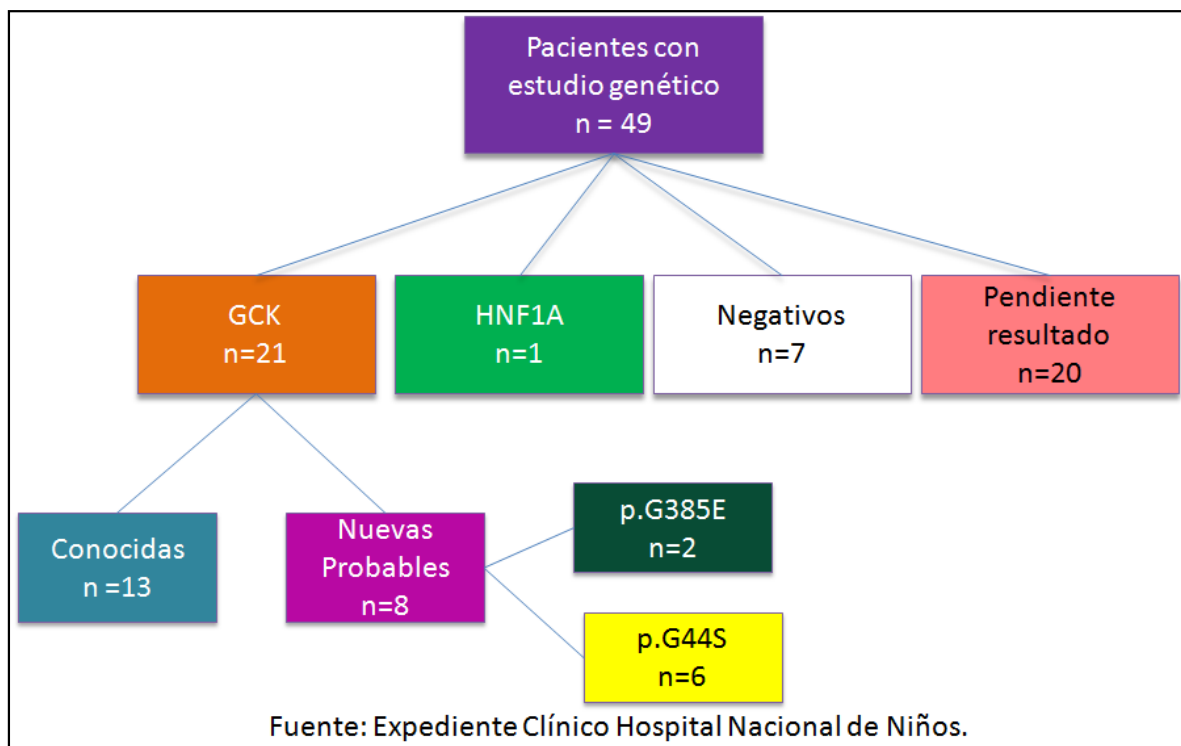


Figura 2. Resultados de estudio genético en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015.

Dieciséis de los pacientes positivos por MODY, que corresponde a un 72,7%, tienen familiares con la mutación presente (ya sea madre, padre o hermanos). De los 6 pacientes restantes, en 5 pacientes solamente un progenitor se realizó la prueba. Hubo un paciente con mutación en p.S360X cuyos padres se realizaron la prueba y fueron negativos.

Gen alterado	Mutación específica	Pacientes afectados	Porcentaje (%)
GCK		21	95,5
Conocida	p.R43C	9	40,9
Nueva	p.G44S	6	27,3
Conocida	p.Q26X	2	9,0
Nueva	p.G385E	2	9,0
Conocida	p.S360X	1	4,6
Nueva	p. V226M	1	4,6
HNF1A	p.R583Q	1	4,5

Tabla 13. Resultados de estudio genético en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015. (n=22)

Dentro de las mutaciones nuevas, la que se presenta en p.G44S de *GCK* es la más frecuente. Esta mutación fue descrita en 5 familias ya que dos pacientes eran medios hermanos. El 100% de los pacientes con mutación en p.G44S tenían AHF de diabetes mellitus de primer grado, de hecho, en todas las familias se encontró alguno de los progenitores con la mutación como se observa en la figura 3.

De los pacientes estudiados el 45,3% (CI 95%: 31,6-59,6%) presentaron intolerancia a carbohidratos y el 54,7% (CI 95%: 40,5 - 68,44%) diabetes mellitus. De los pacientes con confirmación genética de MODY, el 50% tiene intolerancia a carbohidratos.

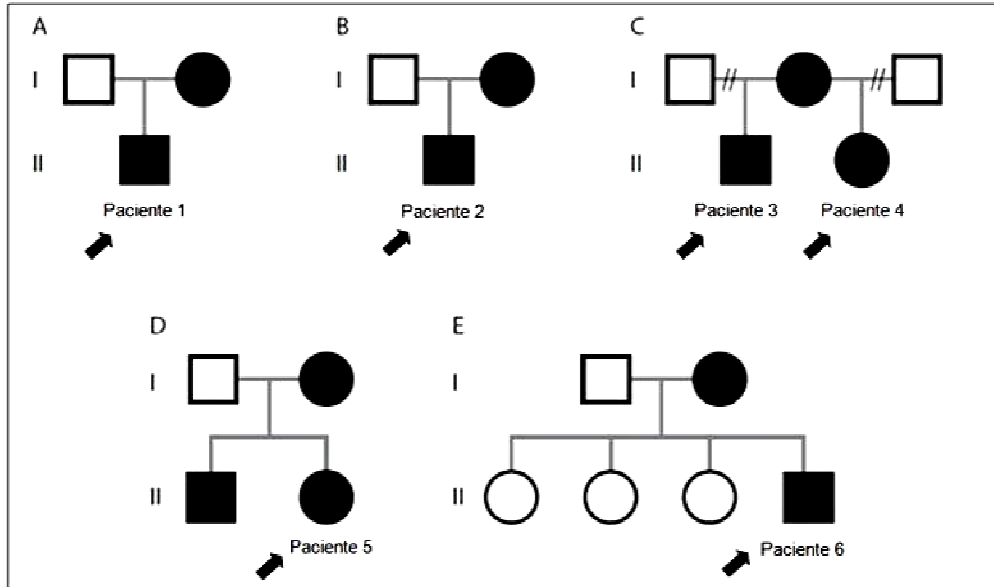


Figura 3. Árbol genealógico en 6 pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica (5 familias) con mutación en la p.G44S de GCK.

DISCUSIÓN

Debido a que el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN) es el centro nacional de referencia para diabetes en la población pediátrica costarricense, se puede reportar una incidencia promedio en Costa Rica de 0,55/100.000 niños de 1 a 13 años de esta patología. Esta incidencia es mucho menor a la encontrada en países como Polonia (4,2 – 4,6/100.000 niños de 0 a 18 años basado en diagnóstico genético) (4) y Noruega (3,1/100.000 niños menores de 15 años basado en el diagnóstico clínico) (16). Este fenómeno puede ser debido a características propias de la población o a la existencia de subregistro de los casos de MODY debido a que presentan un fenotipo asintomático. No se reportó la incidencia en el 2005 debido a que no se registró ningún caso diagnosticado.

En cuanto a las características demográficas, encontramos una edad promedio de $8,6 \pm 3,1$ años (rango: 1,4 - 13 años), la cual es similar a la encontrada en Japón por Yorifuji *et al*, quienes indican que los pacientes con mutaciones en *GCK* tenían una edad de diagnóstico promedio < 9 años y los pacientes con *HNF1A* un promedio de 8 años. (17) Otro estudio en una población estadounidense indica una edad promedio de $13,8 \pm 4,4$ (18). Sin embargo, este estudio se realizó en pacientes adultos de manera retrospectiva y además, la mayoría de los pacientes fueron positivos por *HNF1A*. Consideramos que nuestra población es diferente y no puede compararse con la de este estudio estadounidense, ya que el HNN recibe en su mayoría pacientes menores de 12 años y casi la totalidad de nuestros pacientes presentan mutaciones en *GCK*.

Se encontró un porcentaje levemente mayor de pacientes con sexo femenino, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. No se encontraron publicaciones con pacientes en edad similar que evaluaran esta variable.

La mayoría de los pacientes estudiados son eutróficos, lo cual concuerda con estudios en otras latitudes.(19, 20) Sin embargo, llama la atención que el 18.8% de la población tiene sobrepeso y obesidad. Según los datos de la Encuesta

Nacional de Nutrición 2008-2009, un 21,4% de los niños entre 5 y 12 años en nuestro país tienen sobrepeso y obesidad, por lo que el porcentaje encontrado es sólo un reflejo de la prevalencia ya reportada en nuestro país (21).

Una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad ha sido descrita en algunas poblaciones diferentes a la caucásica. Por ejemplo, Kawakita, *et al* describen que en la población estudiada por mutaciones en *GCK* en Japón se encontró un 37,2% de los pacientes con MODY 2 presentaban un IMC mayor al percentilo 50 (22). Es por lo tanto, necesario realizar más estudios de MODY en la población latinoamericana pues las características genéticas y de hábitos alimentarios pueden ser distintas a los caucásicos y podría ser que algunos criterios clínicos de diagnóstico deban ser ajustados en este contexto.

Por ejemplo, encontramos *acantosis nigricans* en un paciente con MODY confirmado por la presencia de la mutación en p.R43C de *GCK*. La literatura reciente acerca de diabetes MODY (específicamente la MODY 2) indica que en algunas poblaciones puede haber coexistencia de signos de resistencia a la insulina y una mutación causante de MODY, lo cual complica el diagnóstico diferencial entre DM tipo 2 de inicio temprano y el MODY. De hecho, en Japón se ha reportado un 25% de índices de HOMA-IR elevados en los pacientes diagnosticados con diabetes MODY, lo cual no significa que tengan diabetes tipo 2 (22).

Weintrob, *et al* han descrito pacientes en los cuales la presencia de obesidad complica el diagnóstico diferencial entre DM tipo 2 y MODY, ya que puede haber un traslape de los fenotipos. (8, 23) Un estudio en Costa Rica en el 2008 en niños con sobrepeso y obesidad entre 8 y 10 años reporta un 46.7% de pacientes con resistencia a la insulina y un 0.5% de pacientes con diabetes tipo 2. (24) En nuestra muestra encontramos un paciente positivo por MODY2 que presenta *acantosis nigricans*, sobrepeso (IMC p87) y una insulina ligeramente elevada (33 mg/dL). Este hecho sugiere que en nuestro país es necesario considerar que la *acantosis nigricans* no puede ser un criterio de exclusión del diagnóstico de MODY

cuando se encuentra de manera aislada, siempre que el paciente presente otras características clínicas muy sugestivas de DM monogénicas.

Recomendamos entonces realizar un ajuste del criterio diagnóstico de “ausencia de signos de resistencia a la insulina,” al agregar *acantosis nigricans* asociada a obesidad (IMC >95, sobre todo cuando la grasa es de distribución central o presentan lipodistrofia) (35); *acantosis nigricans* asociado a dislipidemia, o la presencia de síndrome metabólico (12). Esto con la intención de que al ampliar el criterio, este sea más útil para excluir a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2.

En cuanto a los laboratorios al diagnóstico, se observó una glicemia promedio en ayunas relativamente baja en un rango de 104 a 140 mg/dL, lo cual coincide con lo descrito en la literatura para los pacientes con GCK. Además se encontró una Hb1AC en 6.9%, muy similar a la encontrada en los estudios de MODY 2 en 7.5%. (20) El promedio del péptido C está dentro de rango normal, lo cual demuestra la persistencia de producción de insulina.

La mayoría de los pacientes se presentó con hiperglicemia simple o hiperglicemia con cetonas. No se presentaron casos de cetoacidosis diabética (CAD), lo cual coincide con lo publicado por Chambers *et al*, quienes indican no haber encontrado un solo caso de CAD en la población de pacientes positivos por MODY.(18)

El hecho de que no se encontraron anticuerpos antiGAD positivos es muy importante pues se sabe que estos son muy sensibles para identificar los pacientes con diabetes tipo 1. (25) Un estudio realizado específicamente para valorar los auto anticuerpos como predictores de DM tipo 1, concluye que los anticuerpos antiinsulina no son útiles, ya sea sólo o en conjunto con otros anticuerpos. (25) Además en nuestro hospital tenemos la limitación de que esta prueba es cualitativa y no cuantitativa. Se ha descrito que el punto de corte en el percentilo 99 para esta prueba es muy cercano al de los pacientes normales y

podría tratarse de falsos positivos (25). Por lo que, la presencia de un 20% de estos positivos en nuestra población es esperable.

En pocos pacientes se utilizaron los estudios complementarios, entre estos la curva de tolerancia a la glucosa (CTG). Este estudio fue normal en el 65% de los pacientes a los cuales se les realizó, y de los que estaban alterados, el 100% estaba en rangos de intolerancia a CHO. En la mayoría de los casos la glicemia en ayunas, la Hb1AC y el péptido C fue suficiente para realizar el diagnóstico. Estos hallazgos sugieren que la CTG no es indispensable para el diagnóstico de MODY, siempre que se haya documentado hiperglicemia en ayunas. Esto disminuiría los costos para el diagnóstico de esta patología.

Dado que la diabetes tipo 1 es el tipo de diabetes más frecuente en la población pediátrica, y ésta se encuentra frecuentemente relacionada con tiroiditis autoinmune, cada vez que se hace diagnóstico de debut diabético en emergencias se les realiza pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos. Estas pruebas estuvieron normales en la mayoría de los pacientes estudiados. En este momento no hay evidencia en la literatura de que las diabetes tipo MODY estén asociadas a tiroiditis, por lo que recomendamos que estos estudios no se realicen en los pacientes con sospecha de MODY, a no ser que existan síntomas sugestivos de patología tiroidea.

En cuanto a los antecedentes personales patológicos, 41,5% de los pacientes presentó alguna comorbilidad no relacionada con la diabetes, no obstante, este estudio no tiene un diseño de casos y controles, por lo que no se puede analizar la relación que pueda tener cada uno de estos con la diabetes. Además, la cantidad de pacientes para cada una de patologías específicas encontradas fue muy escasa, y por lo tanto, los datos no serían representativos. La patología más frecuente fue asma bronquial, encontrada en un 15,1%; lo cual correlaciona con la prevalencia de asma en Costa Rica, que según Soto-Martinez *et al* es de 21.9% (23).

Un 94,3% de los pacientes presentó antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, en su mayoría de primer o segundo grado, lo cual se justifica por el hecho de que la herencia en MODY es autosómica dominante. Esto además, sugiere que en la población estudiada la posibilidad de encontrar mutaciones *de novo* es muy baja. La literatura describe que las mutaciones *de novo* se presentan en aproximadamente un 1.2% de las referencias por MODY (26).

De todos los pacientes con mutaciones positivas para *GCK*, sólo uno tiene ambos padres negativos para la mutación encontrada. Sin embargo, en nuestro país no se realizan pruebas de paternidad para este tipo de estudios, por lo que no se puede decir con certeza que sea una mutación *de novo*.

Múltiples estudios han reportado que la diabetes gestacional puede estar relacionada con diabetes monogénicas. (27) Por ejemplo, se ha visto que hasta un 5-10% de las pacientes con diabetes gestacional de la población hispana y caucásica puede tener mutaciones en *GCK*. (28) Incluso, Ellard *et al*, reportan que al hacer más específicos los criterios para la realización de estudio genético en pacientes con DMG se puede detectar hasta un 80% de mutaciones de *GCK*. (29) Otros estudios también han reportado DMG en pacientes con mutaciones como *HNF1A* y *HNF4A*, sin embargo con incidencia más baja de hasta 1%. (27) Es por esta razón que se tomó como una variable de interés el AHF de diabetes gestacional (DMG) en las madres de los pacientes.

En nuestro estudio se reporta sólo un 13% de los pacientes con madres con DMG. Sin embargo, los datos en relación a este punto están sesgados por el hecho de que este dato estuvo reportado sólo en 35,8% de los expedientes. Por lo que, haciendo el ajuste con los 12 pacientes que cuentan con el dato, se observó la presencia de DMG en las madres del 58,3%. Además, es importante recalcar que de los 7 pacientes cuyas madres tenían reportado DMG, 4 pacientes y sus madres (57%) tienen mutaciones positivas por *GCK*, dos pacientes están pendientes y sólo uno negativo de manera definitiva. Estos resultados sugieren que si hay una relación entre el antecedente de DMG y la presencia de

mutaciones de MODY, pero la muestra es muy pequeña para sacar conclusiones adecuadas.

Se sabe también que los niños nacidos de madres con DMG con mutaciones positivas por MODY pueden tener alteraciones en el peso al nacer. (27) Por ejemplo, los pacientes hijos de madres con mutaciones en *HNF4A* pueden tener hipoglicemia neonatal y macrosomía que puede llegar a ser hasta 700 g mayor que el promedio. (30)(27) Por otro lado, el peso de los hijos de madre con mutaciones en *GCK* también se ha estudiado, observando que la presencia o ausencia de la mutación en los fetos define si el paciente va a ser macrosómico o bajo de peso.

Hatterslay *et al* en 1998 observaron que en los pacientes hijos de madres y padres con mutaciones que producen deficiencia de *GCK*: cuando el feto tiene mutación y la madre también los pacientes pueden presentar peso normal, cuando la madre es negativa y el feto es positivo también presenta la mutación puede tener un bajo peso de hasta 521 g, y cuando la madre es positiva y el feto negativo entonces puede ser macrosómico, aumentando hasta 601 g. (31) Se ha observado que en los pacientes con mutación positiva, cuyas madres son positivas también, el tratamiento intensivo de la DMG produce bajo peso al nacer, mientras que si se deja evolucionar sin tratamiento los pacientes son eutróficos. Por este motivo se propone que el conocer si el paciente presenta mutación o no puede ser muy útil para el tratamiento de DMG (32).

Nuestra población, la mayoría de los pacientes de término y pretérmino tuvieron peso adecuado para la edad gestacional; de estos sólo en 7 casos la madre tenía la mutación de *GCK* presente. Según la literatura esto sería lo esperable en el caso de que estas madres no hayan recibido tratamiento intensivo. Sin embargo, están pendientes 17 de los resultados genéticos hasta este momento.

Puede existir un sesgo en los datos acerca de las características al nacer de los pacientes estudiados, pues en la mayoría de los casos no estaban todos los datos

completos. Por ejemplo, la edad gestacional estuvo registrada sólo en 16 expedientes y la circunferencia cefálica sólo en 20 pacientes.

La definición de la ACOG de macrosomía involucra a un recién nacido con peso al nacer mayor de 4000 g o en algunos casos mayor de 4500g. Bajo este criterio sólo un paciente fue macrosómico. (33) Este niño es hijo de una madre con DMG y positivo para una mutación en *GCK*. Se desconoce si la madre tuvo diagnóstico previo al embarazo o si recibió tratamiento con insulina. Sólo un paciente presentó hipoglicemia neonatal, sin embargo, este paciente no era macrosómico y su estudio genético está pendiente por el momento.

Las publicaciones en población pediátrica indican que las mutaciones en *GCK* son las más frecuentes, encontrándolas en Polonia se encontró un 83% de los pacientes menores de 18 años. Sin embargo, nosotros encontramos un porcentaje de 95,5%, el cual es 12% mayor al reportado en Polonia; y mucho más alto con respecto a un estudio realizado en el sur de Italia, donde reportan un 53% de *GCK* en pacientes pediátricos. Este fenómeno podría ser debido a características genéticas de nuestra población y la alta prevalencia de consanguinidad.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con intolerancia a carbohidratos y los que presentaban diabetes mellitus. De hecho, dentro de los pacientes con confirmación genética de MODY, el 50% tiene intolerancia a carbohidratos. Esto es importante de resaltar, pues esta investigación incluyó pacientes con hemoglobinas glicosiladas y glicemias menores y si se hubiera utilizado la recomendación tradicional de al utilizar Hb1AC menor de 6% se hubiera excluido una gran parte de la población con mutaciones positivas (9).

Dentro de las mutaciones nuevas está la que se presenta en p.G44S de *GCK*, encontrada en 6 pacientes (5 familias). En la base de datos de genoma humano HGMD® (2015.2) (15) esta mutación se describe como potencialmente causante de diabetes, pero en relación con DM tipo 2 y no a MODY. Una investigación que realizó estudios funcionales para el gen de glucocinasa describe que los cambios

realizados por este gen se comportan de manera similar a otras mutaciones causantes de un fenotipo MODY.(34)

Debido a que esta mutación no estaba descrita previamente como causante de MODY, decidimos hacer un reporte científico el cual está siendo considerado para publicación en este momento.

Del análisis genético preliminar, hay más de un 45% de la los pacientes que presentan mutaciones de MODY, lo que sugiere que los criterios clínicos empleados son útiles en la identificación de estos pacientes en nuestro país. Por lo que es importante recalcar que se debe recurrir al estudio molecular para la confirmación del diagnóstico de MODY únicamente en los pacientes con cuadro clínico sugestivo, para hacer un buen uso del recurso.

No se pudo hacer análisis univariado de las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes positivos y negativos, ya que al día de hoy aún tenemos 20 pacientes con resultado genético pendiente.

CONCLUSIONES

- La incidencia promedio de pacientes con sospecha de diabetes monogénicas en Costa Rica es de 0,55/100.000 niños de 1 a 13 años, en el período del 2005 al 2015, la cual es menor a la encontrada en otros países europeos.
- Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con MODY en la población estudiada son congruentes en su mayoría con los estudios a nivel internacional.
- Se encontró que puede existir relación entre diabetes gestacional y el diagnóstico de MODY en Costa Rica, pero no es posible hacer conclusiones ya que hay un subregistro de esta información en los expedientes.
- Un alto porcentaje de los pacientes presenta antecedentes de heredofamiliares de diabetes mellitus, principalmente en primera y segunda generación, lo cual demuestra su carácter autosómico dominante.
- La curva de tolerancia a glucosa no es indispensable para el estudio de MODY, siempre que exista una glicemia en ayunas y otros parámetros clínicos que permitan definir el diagnóstico del paciente.
- Los estudios de anticuerpos y hormonas tiroideas no son necesarios para el estudio de MODY.
- Únicamente la cuarta parte de los pacientes requirió tratamiento, y de estos, la mayoría utilizó medicamentos orales.
- Ninguno de los pacientes en el estudio presentó complicaciones de su diabetes.

- Del análisis preliminar, hay más de un 45% de la los pacientes que presentan mutaciones de MODY, lo que sugiere que los criterios clínicos empleados son útiles en la identificación de estos pacientes en nuestro país.
- Las mutaciones de *GCK* son las más frecuentes en la población estudiada.
- La mutación para *GCK* en la p.G44S tiene evidencia clínica que demuestra que es causante de MODY.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda continuar este estudio con el procesamiento de otros genes frecuentes asociados a MODY en los pacientes negativos por *GCK* y *HNF1A* ya que los pacientes estudiados tienen cuadro clínico muy sugestivo.
- En cuanto esté disponible el resto de los resultados genéticos realizar el análisis univariado entre los pacientes positivos por *GCK* y los negativos.

LIMITACIONES Y SEGOS

Limitaciones

- Es un estudio retrospectivo por lo que no se tiene control acerca de cuáles datos están disponibles o no.
- Debido a que muy a menudo son asintomáticos puede haber subdiagnóstico.
- Posibilidad de que existan algunos pocos pacientes que tienen control a nivel privado.

Sesgos

- Posibilidad de que los pacientes negativos tengan mutaciones que aún no han sido descritas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 37(S1):S81–90.
2. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep; 10:33–42.
3. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011 oct; 343:d6044-d6044.
4. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012 Oct; 55(10):2631–5.
5. Tinto N, Zagari A, Capuano M, De Simone A, Capobianco V, Daniele G, et al. Glucokinase Gene Mutations: Structural and Genotype-Phenotype Analyses in MODY Children from South Italy. *PLoS ONE*. 2008 abril; 3(4):1870.
6. Owen KR. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis. *Clin Med*. 2013 jun; 13(3):278-81.
7. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type 2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care*. 2012 Jun; 35(6):1206–12.
8. Fajans SS, Bell GI. MODY: History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011 Aug; 34(8):1878–84.
9. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, Caredda E, Coccozza S, Delvecchio M, et al. Identification of Candidate Children for Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2 (MODY2) Gene Testing: A Seven-Item Clinical Flowchart (7-iF). *PLoS ONE*. 2013 Nov; 8(11):79933.
10. Jiménez M. Caracterización de los pacientes diabéticos de difícil clasificación en el HNN, del 1 de enero 2006 al 1 enero 2009 [trabajo final de graduacion]. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2013.
11. Kwiterovich PO. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov; 93(11):4200–9.
12. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(5):299–306.

13. Chaves, Indira. Procedimiento de laboratorio [Internet]. Mensaje hacia: María Aguilar. 2015 Agosto [citado 02/01/15]. [7 párrafos].
14. Ensembl genome browser 81: Homo sapiens - BLAST/BLAT search - Tools [Internet]. [citado 2015 agosto]. Disponible desde: <http://www.ensembl.org/Multi/Tools/Blast?db=core>
15. HGMD - Human Gene Mutation Database for Human Genetics Research - BIOBASE Biological Databases [Internet]. [citado 2015 Sep]. Disponible desde: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>
16. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1512–9.
17. Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, et al. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2012 Feb;13(1):26–32.
18. Chambers C, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD, et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes*. 2015 Jun; pp. 1-8.
19. Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z, Kolouskova S, Pedersen O, Hansen T, et al. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):529–35.
20. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep; 15(S20):47–64.
21. Costa Rica. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009. Fascículo 1: Antropometría. San José: Ministerio de Salud; 2013.
22. Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Tamagawa N, Urakami T, Takasawa K, et al. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. *Diabet Med*. 2014 Nov; 31(11):1357–62.
23. Soto-Martinez M, Yock-Corrales A, Camacho-Badilla K, Abdallah S, Duggan N, Avila L, et al. Change in the Prevalence of Asthma and Rhinitis Related Symptoms in School-Aged Children in Costa Rica. En: D107 Novel Asthma Epidemiology and Mechanisms [Internet]. American Thoracic Society; 2015 [citado dic 2015]. Disponible desde: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A6281

24. Holst-Schumacher I, Nuñez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaría M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2):123–31.
25. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. Pancreatic Islet Autoantibodies as Predictors of Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care.* 2009 Dec;32(12):2269–74.
26. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia.* 2014 Mar;57(3):480–4.
27. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;24(4):605–15.
28. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, et al. Identification of Glucokinase Mutations in Subjects With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1993 Jun; 42(6):937–40.
29. 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(2):250–3.
30. Kapoor R, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn J, Hattersley A. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Maturity-Onset Diabetes of the Young due to Heterozygous HNF4A Mutations. *Diabetes.* 2008 Jun; 57(6): 1659-63
31. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet.* 1998 Jul; 19(3):268–70.
32. Chakera AJ, Carleton VL, Ellard S, Wong J, Yue DK, Pinner J, et al. Antenatal Diagnosis of Fetal Genotype Determines if Maternal Hyperglycemia Due to a Glucokinase Mutation Requires Treatment. *Diabetes Care.* 2012 Sep; 35(9):1832–4.
33. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician.* 2001 Jul; 64(1):169–70.
34. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase, which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009 Nov;30(11):1512–26.