

## DIABETES DE INICIO EN EL ADULTO JOVEN RELACIONADA A VARIANTE HETEROCIGOTA DEL GEN ABCC8 (MODY 12)

Fernando Carrera-Viñoles<sup>1</sup> , Edgar García<sup>1</sup> , Analiesse Marchan<sup>1</sup> ,  
Lucymar Escalona<sup>1</sup> , Ligia Ramírez<sup>1</sup> , Raúl Strocchia<sup>1</sup> ,  
Vlaneli Hernández<sup>1</sup> , Sonia de Abreu<sup>1</sup> .

### Resumen

Las formas monogénicas de diabetes representan un grupo heterogéneo poco común de trastornos de un solo gen caracterizados principalmente por defectos funcionales de las células beta pancreáticas que dan como resultado una hiperglucemia de moderada a grave, MODY (Diabetes de inicio en la adultez temprana). Distinguir la Diabetes de inicio en el adulto joven (MODY) de otras formas de diabetes representa una oportunidad ya disponible para la llamada medicina personalizada o de precisión, ya que crea una oportunidad para seleccionar el tratamiento en función de la etiología. Presentamos el caso de una paciente femenina de 23 años de edad que inicio con hiperglucemia a los 19 años de edad, en el contexto clínico de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, IMC de 24,2 y seronegatividad autoinmune negativa para diabetes tipo 1 donde se determinó variantes heterocigotas de significado clínico incierto de tipo missense en el gen ABCC8 por lo que se decidió desescalar de insulino terapia a sulfonilureas, obteniendo un mejor control metabólico (HbA1c: 9,1% a 6,6%), reducción considerable de episodios de hipoglucemias (Tiempo por debajo del rango 52% a 12% a 0%). Hasta la fecha, hay pocos estudios clínicos a gran escala sobre MODY 12, la mayoría de los cuales son informes de casos. Actualmente hay más de 50 casos informados. Ninguno de estos casos mostró su evolución clínica a través de monitoreo intersticial de glucosa. Hasta donde sabemos, el caso clínico presentado anteriormente correspondería al primer reporte de la mutación ABCC8 en Venezuela e incluso para Latinoamérica. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 145-151.*

**Palabras clave:** MODY 12, Diabetes monogénicas, otros tipos específicos de diabetes.

## YOUNG-ONSET DIABETES RELATED TO A HETEROZYGOUS VARIANT OF THE ABCC8 GENE (MODY 12)

### Abstract

Monogenic forms of diabetes represent a rare, heterogeneous group of single-gene disorders characterized primarily by functional defects in pancreatic beta cells resulting in moderate to severe hyperglycemia, MODY (Adult-onset Diabetes in Young Age). Distinguishing MODY from other forms of diabetes represents an already available opportunity for personalized or precision medicine, as it creates an opportunity to select treatment based on etiology. We present the case of a 23-year-old female patient who developed hyperglycemia at 19 years of age. She presented with polydipsia, polyphagia, polyuria, and weight loss, a BMI of 24.2, and negative autoimmune seronegativity for type 1 diabetes. Missense heterozygous variants of uncertain clinical significance in the ABCC8 gene were determined. Therefore, it was decided to de-escalate insulin therapy to sulfonylureas. The patient obtained improved metabolic control (HbA1c: 9.1% to 6.6%) and a considerable reduction in hypoglycemic episodes (Time Below Range: 52% to 12% to 0%). To date, there are few large-scale clinical studies on MODY 12, most of which are case reports. Currently, there are more than 50 reported cases. None of these cases showed clinical evolution through interstitial glucose monitoring. To our knowledge, the clinical case presented above would be the first report of the ABCC8 mutation in Venezuela and even in Latin America. *Diabetes Actual, 2024; Vol 2 (3): 145-151.*

**Keywords:** MODY 12, Monogenic diabetes, other specific types of diabetes

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna I, Hospital Vargas de Caracas, Sede de Posgrado Universidad Central de Venezuela.  
Correo de correspondencia: Fernando Carrera, e-mail: [Fernandocarrera589@hotmail.com](mailto:Fernandocarrera589@hotmail.com)



Creative Commons Attribution 4.0 Internacional (CC BY).

## INTRODUCCIÓN

Hasta el momento se han descrito más de 30 genes asociados con diferentes subtipos de diabetes monogénica, muchos de los cuales han proporcionado una visión considerable de las vías moleculares relevantes para la fisiología de las células beta, la secreción de insulina y la acción<sup>1,2</sup>. Estos descubrimientos genéticos también han llevado a mejoras significativas en la atención al paciente con varios ejemplos de medicina genómica personalizada; para la guía ADA 2024<sup>2</sup> se sugiere este *screening* en niños y adolescentes que cumplan alguna de las siguientes características:

- Diabetes diagnosticada dentro de los primeros 6 meses de vida (con casos ocasionales que se presentan más tarde, en su mayoría mutaciones *INS* y *ABCC8*)
- Diabetes sin las características típicas de la diabetes tipo 1 o tipo 2 (autoanticuerpos negativos asociados a la diabetes, sin obesidad, sin otras características metabólicas, especialmente con fuertes antecedentes familiares de diabetes)
- Hiperglucemia leve y estable en ayunas (100–150 mg/dL), HbA1C estable entre 5.6 % y 7.6 %, especialmente si no hay obesidad.

La actividad del canal K ATP en la célula  $\beta$  está finamente equilibrada, lo que refleja su papel fisiológico como regulador clave de la liberación de insulina<sup>3-4</sup>. El aumento de la actividad conduce a una reducción de la secreción de insulina y, a la inversa, la reducción de la actividad del canal K ATP disminuye la liberación de insulina. En consecuencia, las mutaciones que alteran directa o indirectamente la actividad del canal K ATP de las

células  $\beta$  producen un espectro de enfermedades que van desde HI grave hasta el síndrome DEND<sup>5</sup>.

La alteración de la regulación metabólica de los canales K ATP, resultante de mutaciones en genes que influyen en el metabolismo de las células  $\beta$ , puede causar tanto Hiperinsulinismo congénito monogénico (HCM) como diabetes<sup>6-8</sup>. Como se describió anteriormente, las mutaciones en *GCK* y *GLUD1* causan HCM, probablemente al aumentar la generación metabólica de ATP y disminuir la actividad del canal K ATP<sup>9</sup>. Por el contrario, se puede esperar que las mutaciones que reducen la síntesis de ATP y, por tanto, el grado de inhibición del canal K ATP en respuesta al metabolismo de la glucosa, den lugar a diabetes<sup>10,11</sup>.

La diabetes juvenil de inicio en la madurez (*MODY*) se caracteriza por un inicio temprano, una herencia autosómica dominante y una disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. Aún no se ha establecido si otros factores de transcripción influyen en la función del canal K ATP. Finalmente, las mutaciones en el propio Kir6.2 también pueden dar lugar a *MODY*<sup>12</sup>.

Una prueba de los beneficios de los test genéticos de *MODY* está en los diagnósticos genéticos de las mutaciones *KCNJ11* o *ABCC8* en donde la mayoría de los pacientes con diabetes se les permiten pasar de insulina a las sulfonilureas en dosis altas, con efectos excelentes en el control glucémico<sup>12,13</sup>. Estas implicaciones clínicas han proporcionado la motivación necesaria para los estudios de la epidemiología de *MODY* en varias partes diferentes del mundo, ya que la gran mayoría de estas personas no reciben un diagnóstico correcto<sup>14</sup>. En Latinoamérica la información es aún más escasa, especialmente en Venezuela hasta donde sabemos, este sería el primer reporte de *MODY*<sup>12</sup>.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 23 años de edad, inicio con hiperglucemia a los 19 años de edad, en el contexto clínico de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, IMC de 24,2; realizan paraclínicos donde se evidencia glicemia en ayunas en 367 mg/dL y HbA1c en 9,1% por lo que se diagnostica diabetes mellitus planteándose la posibilidad de diabetes tipo 1 se solicita anticuerpos antiinsulina, anticuerpos anti GAD65+ y anticuerpos anti islotes siendo negativos, médico tratante decide iniciar tratamiento con insulina NPH 36 UDS/día e insulina regular 12 UDS/día distribuidas con cada comida, con pobre control metabólico posteriormente, por lo que acude a nuestra consulta con 21 años de edad en busca de asesoramiento, durante el interrogatorio se identifican múltiples episodios de hipoglucemia lo que conlleva a declarar la dosis total diaria de insulina a 18 UDS/ día. Refiere abuelo paterno con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 26 años de edad y tío paterno con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 24 años de edad, niega otras comorbilidades, IMC: 27,8; por lo que se decide solicitar nuevamente anticuerpos anti - islotes y anti - GAD65+, reportándose nuevamente negativos, se solicitó glicemia y péptido c pareado en ayunas donde se evidencia una glicemia venosa de 117 mg/dl y péptido c de 1,4 ng/Dl, por lo que se decidió iniciar monitoreo intersticial de glucosa intermitente (*Freestyle* libre 2) observando el siguiente análisis de índices glucométricos: glicemia promedio 73 mg/dl, indicador de gestión de glucosa 5,1%,

coeficiente de variabilidad glucémica 24,4%, TIR: 46%, Tiempo por debajo del rango en 54% (Bajo: 48%/ Muy Bajo: 6%), en vista de la alta tasa de hipoglucemia con requerimiento de insulina diarios bajos en el contexto familiar de diagnóstico de diabetes en la adultez temprana (antes de los 30 años) se solicitó secuenciación de exoma completo para diabetes monogénicas y se realizaron ajustes en la dosificación de insulina, educación terapéutica en diabetes para optimizar las conductas de evitación de hipoglucemias y conteo de carbohidratos (Ver Tabla N°1).

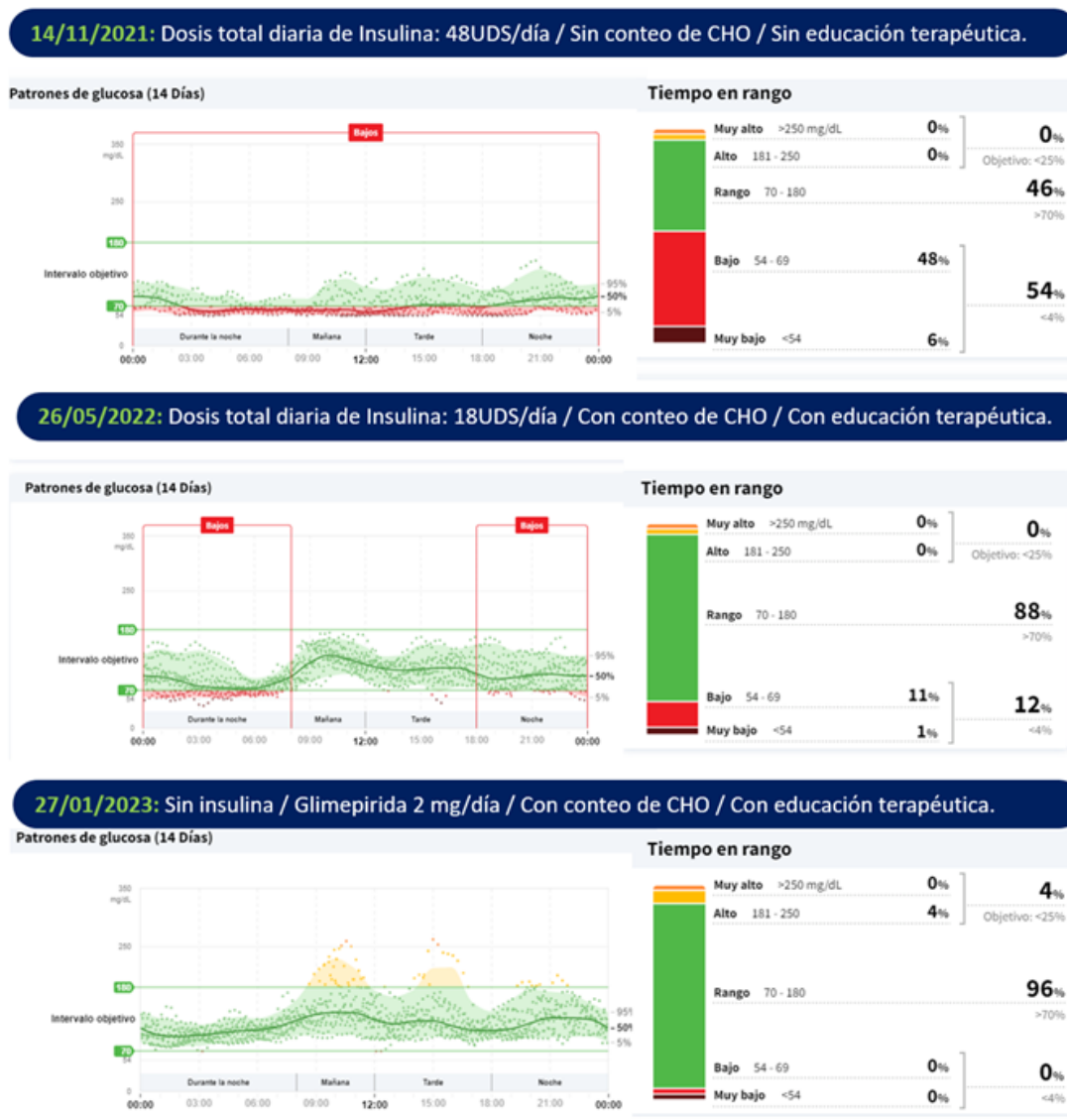
Posteriormente, recibe resultados de la secuenciación de exoma completo para diabetes monogénicas a través de secuenciación de próxima generación (NGS) + Variantes en número de copias (CNV) para 49 genes relacionados a diabetes monogénicas analizados bioinformáticamente a través del *software VarSome Clinical* donde se identificó dos variantes heterocigotas del gen ABCC8, la primera de ellas NM 000352.6 que consiste en el cambio de una citocina por una guanina en la posición 2.583 del ADNc en el exón 22 del gen (c.2583C>G) que a nivel de la proteína genera un cambio missense de una isoleucina por una metionina en el codón 861 (p.Ile861Met); por otra parte, se identifica una segunda variante heterocigota de significado clínico incierto en el gen ABCC8, consistente en el cambio de una guanina por una adenina en la posición 4.090 del ADNc, en el exón 33 del gen (c.4090G>A) que a nivel de la proteína genera un cambio missense de una valina por una isoleucina en el codón 1.368 (p.Val136Ile).

Tabla 1. Resumen clínico, dosis de insulina, índices de variabilidad glucémica e IMC

	DTD	HbA1c	TIR	TLR	CONDUCTA	IMC
14/11/2021	48 uds	9,1%	46%	54%	Reducción de DTD, Educación terapéutica en DM	24,2
26/05/2022	18 uds	7,4%	88%	12%	Desescalada de insulina + Sulfonilurea	27,8
27/01/2023	0 uds	6,6%	96%	0%	Sulfonilurea + educación terapéutica en DM	25,6

Ante la evidencia del diagnóstico de una diabetes monogénica no sindrómica de tipo Diabetes de inicio en el Adulto joven relacionado a variantes heterocigotas del gen ABCC8 (MODY 12) se decidió iniciar tratamiento con glimepirida a dosis de 2 mg día con el almuerzo, se sugiere

asesoramiento genético para los miembros de la familia y se mantiene monitoreo intersticial de glucosa intermitente, observando franca mejoría clínica de los índices glucométricos (Figura N°1) y hemoglobina glicosilada control de 6,6% a los 8 meses del seguimiento.



**Figura 1.** Evolución de la conducta clínica e índices glucométricos

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha, hay pocos estudios clínicos a gran escala sobre MODY 12, la mayoría de los cuales son informes de casos, actualmente hay más de 50 casos informados<sup>2</sup>. Tarasov informó 3 casos de mutaciones Y356C ABCC8, que causaron deficiencia de insulina y niveles altos de glucosa en sangre en ayunas<sup>3</sup>. Una mutación sin sentido de ABCC8. Se encontró un gen en un paciente francés de 39 años con normopeso e hiperglucemia, en el que la tirosina sustituye a la cisteína (SUR1Y356C). En los últimos años, con la amplia aplicación de la secuenciación de genes, muchos países comenzaron gradualmente a estudiar las variantes genéticas de MODY. La prevalencia de MODY12 es muy baja. En Turquía, se realizó un análisis de mutaciones de los genes MODY en 106 pacientes con diagnóstico clínico de MODY<sup>3</sup>. Se reveló un total de 18 variantes entre todos los pacientes.

La mayoría de las variantes se identificaron en el gen de la glucoquinasa, y la frecuencia fue solo del 6% (1/18) para los genes ABCC8. Además, 102 brasileños que con sospecha clínica de MODY habían sido sometidos a secuenciación dirigida y se encontraron 7 variantes de ABCC84. En Corea, se evaluaron 40 pacientes con sospecha de diabetes monogénica que tenían más del 50 % de probabilidad MODY. Se identificaron un total de 7 variantes, incluidas 2 variantes de ABCC8<sup>5</sup>. Recientemente, un estudio en el Reino Unido encontró que el mitocondrial m.3243A > G y las mutaciones en HNF1B eran responsables de la mayoría de las mutaciones en los genes de la diabetes sindrómica, y en 11 pacientes, alrededor del 4 % de 1280 pacientes, se encontró la variante de ABCC8<sup>6</sup>. Sin embargo, un estudio realizado en el sur de la India mostró que HNF1A y ABCC8 son los genes MODY mutados con mayor frecuencia, con un 7,2 % (11/152) y un 3,3 % (5/152) respectivamente<sup>7</sup>.

Ninguno de estos casos mostró su evolución clínica a través de monitoreo intersticial de glucosa. Nuestro grupo de trabajo generó un algoritmo de fenotipificación para MODY que a mejorar nuestro rendimiento diagnóstico<sup>8</sup>. Hasta donde sabemos, el caso clínico presentado anteriormente correspondería al primer reporte de la mutación ABCC8 en Venezuela e incluso para Latinoamérica.

La variedad de fenotipos asociados con las canalopatías monogénicas de K ATP, que se presentan en el nacimiento, sugiere un espectro similar de polimorfismos del canal de K ATP que tienen efectos menos graves sobre la función del canal y predisponen a enfermedades poligénicas de aparición tardía como MODY<sup>15</sup>. La asociación del polimorfismo E23K en Kir6.2 con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 apoya esta idea. Debido a una disminución gradual en la función de las células  $\beta$  con la edad, es poco probable que los polimorfismos que causan una pequeña disminución en la actividad del canal K ATP predispongan al desarrollo tardío de HI, pero más bien pueden ayudar a proteger contra la diabetes tipo 2<sup>16</sup>.

Es de destacar que las mutaciones en Kir6.2 causan diabetes e HCM, mientras que las mutaciones en SUR1, hasta la fecha, están completamente asociadas con hiperinsulinismo. Sin embargo, esto no es inesperado. Una pérdida total de proteína (Kir6.2 o SUR1) necesariamente dará como resultado la pérdida de la actividad del canal KATP y, por lo tanto, HCM<sup>17</sup>. Sin embargo, la pérdida de la regulación metabólica tendrá efectos diferentes en Kir6.2 y SUR1. Para SUR1, la alteración de la unión/hidrólisis y/o transducción de nucleótidos de Mg disminuirá la actividad del canal K ATP, produciendo HI. Las mutaciones que mejoran la activación de los nucleótidos de Mg parecen inherentemente mucho menos probables. Por tanto, la diabetes



debida a mutaciones SUR1 será rara. Por otro lado, las mutaciones que alteran la unión de ATP a Kir6.2 mejorarán la actividad del canal K ATP y causarán diabetes. No se comprende por qué las mutaciones que afectan la activación de Kir6.2 aumentan invariablemente la apertura del canal (reduciendo así la sensibilidad al ATP), pero esto puede sugerir que el canal es más estable en el estado abierto<sup>18</sup>.

Finalmente, se puede esperar un espectro similar de trastornos secretores de insulina a partir de mutaciones en genes que regulan la actividad del canal K ATP, con mutaciones que aumentan indirectamente las corrientes de K ATP que median la diabetes y aquellas que reducen la actividad del canal produciendo HI. Como era de esperar, las mutaciones con pérdida de función en genes metabólicos causan PNDM o MODY dependiendo del grado en que alteran el metabolismo de las células  $\beta$ , mientras que las mutaciones con ganancia de función causan HCM de diversa gravedad<sup>19</sup>. Se puede predecir que los polimorfismos naturales en genes que causan variaciones menores en la regulación metabólica, o densidad, de los canales K ATP producirán pequeñas diferencias en la actividad del canal K ATP y la secreción de insulina, influyendo así en la susceptibilidad a la diabetes. Se han identificado algunos de estos polimorfismos y es probable que sigan más<sup>20</sup>.

## CONCLUSION

Los individuos pueden estar predispuestos a HCM o diabetes según la magnitud de la corriente de K ATP de sus células  $\beta$  en condiciones de reposo, y su posición en este delicado balancín del canal K ATP está determinada por su combinación única de polimorfismos en múltiples genes o un único gen con diferentes grados de penetración y variantes patogénicas.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022 Sep;13(9):1465-1471. doi: 10.1111/jdi.13860. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35638342; PMCID: PMC9434589
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, *et al*; en nombre de la Asociación Estadounidense de Diabetes, 2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: Estándares de atención en diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 de enero de 2023; 46 (Suplemento\_1): S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
3. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, *et al*. A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes*. 2008;57:1595–604.
4. Özdemir TR, Kırbıyık Ö, DüNDAR BN, Abacı A, Kaya ÖÖ, Çatlı G, *et al*. Targeted next generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:1295–304.
5. De Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Franco PC, Dotto RP, Reis AF, *et al*. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e962.
6. Lee DH, Kwak SH, Park HS, Ku EJ, Jeon HJ, Oh TK. Identification of candidate gene variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing in early onset diabetes patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9: e002217.
7. Colclough K, Ellard S, Hattersley A. Syndromic monogenic diabetes genes should be tested in patients with a clinical suspicion of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*. 2022;71:530–7

8. Carrera Viñoles, F. J., Aure, G., Camperos, P., & Silva de Casanova, M. I. Heterogeneidad fenotípica en el diagnóstico de MODY. Una aproximación basada en la evidencia para el diagnóstico clínico. *Revista Científica CMDLT*.2022;14(2). <https://doi.org/10.55361/cmdlt.v14i2.63>
9. Sakura H, Ammala C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic  $\beta$ -cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1995;377:338–344. [PubMed] [Google Scholar]
10. Inagaki N, *et al.* Cloning and functional characterization of a novel ATP-sensitive potassium channel ubiquitously expressed in rat tissues, including pancreatic islets, pituitary, skeletal muscle, and heart. *J. Biol. Chem*. 1995;270:5691–5694. [PubMed] [Google Scholar]
11. Tanabe K, Tucker SJ, Matsuo M, Proks P, Ashcroft FM, Seino S, *et al.* Direct photoaffinity labeling of the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel by 8-azido-ATP. *J. Biol. Chem*. 1999;274:3931–3933. [PubMed] [Google Scholar]
12. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, González G, *et al.* Cloning of the  $\beta$ -cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268:423–426. [PubMed] [Google Scholar]
13. Nichols CG, Shyng SL, Nestorowicz A, Glaser B, Clement JP 4th, Gonzalez G, *et al.* Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science*. 1996;272:1785–1787. [PubMed] [Google Scholar]
14. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The essential role of the Walker A motifs of SUR1 in KATP channel activation by MgADP and diazoxide. *EMBO J*. 1997;16:1145–1152. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Chutkow WA, Simon MC, Beau MML, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes*. 1996;45:1439–1445. [PubMed] [Google Scholar]
16. Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic  $\beta$ -cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes*. 2002;51(Suppl. 3):S363–S367.
17. Reidel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? *Diabetes*. 2003;52:2630–2635
18. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, *et al.* The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:573–577.
19. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, *et al.* Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*. 2004;53:1360–1368.
20. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005 Aug;115(8):2047–58. doi: 10.1172/JCI25495. PMID: 16075046; PMCID: PMC1180549.

Recibido: 05/09/2024

Aceptado: 31/10/2024