**CC 6
¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS DEL GEN GLUCOKINASA Y GLICEMIA DE AYUNO ALTERADA DE INICIO TARDÍO? PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

Javier Vega Vega1, José Luis Santos Martin1, Álvaro Contreras Sepúlveda1

1Pontificia Universidad Católica de Chile

**Introducción:** La diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) es el tipo más frecuente de diabetes monogénica, causada por diversas mutaciones en las vías de secreción de la insulina. De éstas, el subtipo MODY-2 es el más prevalente, siendo secundario a mutaciones heterocigotasinactivadoras del gen de glucokinasa (GCK). Es de herencia autosómica dominante y se caracteriza por presentar hiperglicemia de ayuno desde la infancia, escaso aumento de glicemia postprandial y curso benigno. Se presenta un caso clínico con las características clásicas de MODY-2, destacando un inicio tardío en la edad media de la vida.

**Caso Clínico:** Hombre de 53 años, previamente sano. Con historia desde los 33 años de edad de glicemia de ayuno alterada, oscilando entre 100 y 115 mg/dl, con múltiples pruebas de tolerancia oral a la glucosa en rango normal. Sin historia de sobrepeso, con hemoglobina glicosilada A1c entre 5,5% y 5,8%, sin otras alteraciones de laboratorio en su historial. Mantiene alimentación balanceada de tipo mediterráneo y practica ejercicio aeróbico 3 a 5 veces a la semana. Dentro de su historia familiar destaca padre con diabetes mellitus de 35 años de evolución, con buen control metabólico usando metformina y sin complicaciones, dos hermanos con alteración similar de glicemia de ayuno y estado nutricional normal, un hermano con diagnóstico de insulinorresistencia en contexto de obesidad con glicemias normales, y otros dos hermanos sin alteraciones de glicemia. Al momento de evaluación examen físico con constitución ectomorfa, IMC 22 kg/m2, sin estigmas de insulinorresistencia, siendo su perímetro de cintura y distribución de grasa corporal normales. Exámenes de laboratorio: glicemia 112 mg/dl, post carga oral de glucosa 120 mg/dl, hemoglobina glicosilada A1c 5,7%, HDL 68 mg/dl, LDL 88 mg/dl, TG 66 mg/dl, el resto del estudio de laboratorio sin hallazgos relevantes. Se realizó estudio genético-molecular de MODY-2 mediante secuenciación directa de los exones 1a al 10 del gen GCK, incluyendo las uniones intron-exon: No se evidenciaron alteraciones patogénicas en el gen estudiado, identificándose dos variantes polimórficas (SNP) rs2268574 y rs2268575.

**Discusión:** Se han descrito más de 600 mutaciones del gen GCK en relación a MODY-2, que se traducen en alteraciones de la regulación de la liberación de insulina. Para el caso presentado, se ha encontrado en la literatura asociación del polimorfismo rs2268574 a diabetes gestacional y del polimorfismo rs2268575 a glicemia de ayuno alterada. Aunque ambas variantes son de significado incierto, la presencia en sitios de unión exón-intrón, podrían tener efectos funcionales cercanos a la región promotora y reguladora del gen, afectando su transcripción o actividad enzimática, explicando un espectro de presentación clínica para MODY 2 diferente a lo clásico reportado en la literatura, con niveles de glicemias menores y de inicio más tardío.