

REVISTA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA



ISSN: 2709-4502

Alpha Centauri

Special Edition:



Diabetes tipo MODY



MODY type diabetes



Diabetes tipo MODY

<https://doi.org/10.47422/ac.v1i3.15>

Diabetes tipo MODY

MODY type diabetes

Diabetes tipo MODY

 DIAZ TITO, Luis Pablo
Universidad Privada San Juan Bautista

 ROJAS VARGAS, Sofia
Universidad Privada San Juan Bautista

 AQUIJE DAPOZZO, Carmen Luisa
Universidad Tecnológica Lima Sur

 DE LA CRUZ LICAS, Mery
Universidad Alas Peruanas

 DÍAZ-MUJICA, Juana Yris
Universidad César Vallejo

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo general valorar, en base a un criterio de análisis de tipo estructural y crítico, la evidencia genética de la diabetes de tipo MODY. El enfoque de la investigación fue cualitativo de diseño hermenéutico interpretativo; con una población formada por un conjunto de documentos sobre la variable en estudio; la técnica empleada fue el análisis documental y de contenido, los instrumentos empleados fueron la matriz de análisis de contenido y ficha bibliográfica; lo que permitió analizar la información recopilada. Entre las principales conclusiones se tuvo que la diabetes tipo MODY se logra transmitir por un patrón significativo de herencia autosómica de carácter dominante, en el cual va a existir antecedentes familiares remarcados de diabetes encontrados en 3 generaciones consecutivas. La importancia de la identificación genética de la diabetes de tipo MODY tiene como base fundamental el entender esta patología. Asimismo, existen numerosas etiologías en las cuales se resalta distintos tipos de genes implicados en el desarrollo de la mencionada patología, como son los genes HNF1A y GCK.

Palabras clave: diabetes, MODY, HNF1A, GCK.

ABSTRACT

The general objective of the study was to evaluate, based on a structural and critical analysis criterion, the genetic evidence of MODY type diabetes. The focus of the research was qualitative of hermeneutic and interpretative design; with a population formed by a set of documents about the variable under study; the technique used was the analysis of documents and content, the instruments used were the matrix of content analysis and bibliographic card; which allowed the analysis of the information collected. Among the main conclusions was that MODY type diabetes is transmitted by a significant pattern of autosomal dominant inheritance, in which there will be a marked family history of diabetes found in 3 consecutive generations. The importance of genetic identification of MODY type diabetes is based on the understanding of this pathology. Likewise, there are numerous aetiologies in which different types of genes involved in the development of the mentioned pathology are highlighted, such as HNF1A and GCK genes.

Keywords: diabetes, MODY, HNF1A, GCK.

RESUMO

O objectivo geral do estudo era avaliar, com base num critério de análise estrutural e crítica, a evidência genética da diabetes tipo MODY. O foco da investigação foi uma concepção hermenêutica e interpretativa qualitativa; com uma população formada por um conjunto de documentos sobre a variável em estudo; a técnica utilizada foi a análise documental e de conteúdo, os instrumentos utilizados foram a matriz de análise de conteúdo e a ficha bibliográfica; o que permitiu a análise da informação recolhida. Entre as principais conclusões, foi referido que a diabetes do tipo MODY é transmitida por um padrão significativo de herança autossómica dominante, no qual haverá uma marcada história familiar de diabetes encontrada em três gerações consecutivas. A importância da identificação genética da diabetes tipo MODY é baseada na compreensão desta patologia. Do mesmo modo, existem numerosas etiologias em que se destacam diferentes tipos de genes envolvidos no desenvolvimento da referida patologia, tais como os genes HNF1A e GCK.

Palavras-chave: diabetes, MODY, HNF1A, GCK



INTRODUCCIÓN

La diabetes juvenil de inicio en adultos (MODY-maturity onset diabetes of the young), pertenece a una tipología de diabetes que resulta de mutaciones en 13 genes conocidos que desempeñan un rol en el crecimiento y maduración de las células beta pancreática. Asimismo, constituye una forma monogénica y no autoinmune de diabetes mellitus (DM) (Yahaya & Ufuoma 2020; Urrutia, et al., 2017); este tipo de diabetes tiene por característica principal realizar la difusión de las células beta, el inicio temprano y la herencia autosómica dominante (Peixoto-Barbosa & Giuffrida, 2020).

Por lo general esta diabetes se caracterizan por un modo de herencia autosómico dominante temprano y un defecto primario en la función de las células β pancreáticas (Mikuscheva, et al., 2018); la cual constituye un desorden genético hereditario (Dhakchinamoorthi, Palathingal & Sreenivasan, 2019).

Los pacientes con GCK-MODY por lo general no presentan obesidad, no necesitan de un tratamiento y no tienen dificultades vasculares (Wędrychowicz, et al. 2017). La diabetes tipo Mody, representa el 5% de todas las personas diagnosticadas con diabetes antes de los 45 años de edad y se diagnostica erróneamente como si fuera diabetes tipo 1 o tipo 2 hasta en el 80% de los casos. La enfermedad de la diabetes MODY puede comenzar a una edad temprana. En otras palabras, puede ocurrir a cualquier edad. Suele ocurrir en personas menores de 25 años. (Siddiqui, et al., 2015).

Cabe señalar que MODY se consideró inicialmente una forma rara de diabetes, pero probablemente es más común de lo aquello que anteriormente se creía, pero a menudo no se diagnostica (Wędrychowicz, et al., 2017).

El elevado coste de las pruebas genéticas y el escaso conocimiento de MODY como aspecto clínico relevante son algunas de las barreras que dificultan el correcto diagnóstico y tratamiento de esta diabetes tipo MODY (Peixoto-Barbosa & Giuffrida, 2020; Urrutia, et al., 2017).

Las opiniones de los expertos en este tipo de enfermedades difieren sobre los genes sospechosos y fisiopatología, por lo que es importante realizar estudios especializados e informar sobre los genes que afectan para concienciar a la población (Yahaya & Ufuoma, 2020). Los genes MODY, interfieren con la producción de insulina, dando lugar a hiperglucemia, que con el paso de los años puede afectar a varios órganos como ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos, generando serias complicaciones (Yahaya & Ufuoma, 2020).

La diabetes mellitus generalmente muestra una serie de cambios metabólicos los cuales tienen como característica un incremento del azúcar en la sangre, trastornos de la secreción y el efecto de la insulina. Dado que tiene una alta tasa de prevalencia, también provoca un problema de salud global en el que se producen diferentes modificaciones de la diabetes en función del gen.

Génesis del término

Diabetes MODY antes fue definido como diabetes mellitus de tipo 2 asociado a personas jóvenes, el cual contiene una herencia autosómica dominante y que se va a extender hasta tres generaciones siguientes.

Siddiqui, Musambil & Nazir (2015) definieron el término como "Hiperglicemia diagnosticada en ayunas antes de los 25 años" Es decir, esta enfermedad constaría de una combinación de factores genéticos, heterogeneidad metabólica y clínica (p.3).

Etiología

Todos los tipos de diabetes MODY tienen como característica una mutación heterocigótica y muchos de ellos son considerados haploinsuficiencia. Un gran número de los casos de MODY se encuentran relacionados a mutaciones en tres genes (HNF1A, GCK y HNF4A), con un grado de detección que puede variar teniendo en cuenta los grupos de estudios poblacionales (Delvecchio, et al., 2020).

La insuficiencia de haploína es un fenómeno en el que la pérdida de función de una mutación en un alelo da como resultado una dosis insuficiente del producto génico, lo que significa que no se muestra el fenotipo celular normal (Braverman, et al., 2018). Los trastornos por insuficiencia de haploína son relativamente raros, ya que en la mayoría de las mutaciones heterocigotas el alelo no mutado restante es suficiente para mantener la función genética y exhibir un fenotipo normal. (Braverman,

et al., 2018). Los genes caracterizados por haploinsuficiencia generalmente tienen regiones codificantes conservadas y secuencias promotoras y generalmente se expresan durante el desarrollo temprano de una manera específica de tejido.

Los genes de deficiencia de haploína están involucrados en procesos relacionados con el desarrollo, el ciclo celular, el metabolismo del ácido nucleico y la transcripción (Khelifa, et al. (2018).

La diabetes tipo MODY1, que representa alrededor del 5-10% de los casos de MODY, se identificó por primera vez en una familia conocida como la familia RW, un paciente de 70 años diagnosticado con diabetes cuando tenía 41 años de edad. (Khelifa, et al. (2018).

Una mirada más cercana a la familia reveló que los miembros jóvenes con tolerancia anormal a la glucosa e hiperglucemia llevaron al diseño del término "MODY" (Braverman, et al., 2018).

Los pacientes de MODY1 sufren de impedimentos en la función celular β con sensibilidad normal a la insulina. Además de sus fenotipos asociados a las células β , los pacientes de MODY1 muestran deficiencias en la secreción de glucagón y polipéptido pancreático, y una disminución de la biosíntesis de triglicéridos y apolipoproteínas.

Las mutaciones de HNF4 α en adultos se asocian con una disminución de la secreción de insulina; Los recién nacidos algunas veces presentan macrosomía e hipoglucemia, lo cual indica un aumento de la secreción de insulina en el útero (Shepherd, et al. 2018).

Manifestaciones clínicas

Esta patología se transmite de acuerdo con un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa, que ha habido antecedentes familiares de diabetes durante al menos tres generaciones seguidas (Wang, et al., 2018).

Con respecto a la práctica clínica se plantea problemas de diagnóstico diferencial entre la Diabetes tipo II y diabetes MODY. (Ver tabla 1). Las personas con MODY pueden tener síntomas leves de diabetes, estos generalmente se desarrollan gradualmente, por lo que es posible que

no tenga ningún síntoma al principio (Mohan, et al., 2018). Es por eso que MODY a menudo se deja sin descubrir hasta más adelante en la vida o puede confundirse con diabetes tipo I o tipo II.

La sintomatología puede incluir: micción frecuente, polidipsia, deshidratación, visión borrosa, infecciones a la piel recurrentes, candidiasis recurrentes (Shepherd, et al. 2018).

Las personas con MODY tienen la posibilidad de presentar niveles altos de azúcar en sangre durante muchos tiempos antes de que aparezcan los primeros síntomas.

Tabla 1

Principales características de los distintos tipos de diabetes MODY

Principales características de los distintos tipos de diabetes MODY								
	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY X
Locus genético	20 q	7p	12q	13q	17 cen-q 21.3	2q	9q	desconocido
Gen afectado	HNF-4α	GCK	HNF-1α	IPF-1	HNF-1α	Neuro D1	CEL	desconocido
Frecuencias de familias MODY	Rara	8-6 %	21-64%	Rara	Rara	Rara	Rara	16-45%
Edad al diagnóstico	Pospuberal	Infancia	Pospuberal	Adulto joven	Pospuberal	Adulto joven	Adulto joven	Heterogéneo
Características asociadas	Alteraciones lipídicas	Bajo peso al nacer	Glucosuria	Agnesia pancreática	Malformaciones genito-urinaria	-	Insuficiencia pancreática exocrina	-

Fuente: Elaboración Propia

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación tiene un enfoque cualitativo de diseño hermenéutico de tipo interpretativo. La población está constituida por el conjunto de tratados y documentos sobre la variable en estudio.

Población y muestra

Una población, por definición está conformada por sujetos u objetos de los cuales se va a extraer información imprescindible y de importancia. Igualmente, La población puede estar formada por personas, animales, historiales médicos, partidas de nacimiento, estudios realizados en laboratorios, accidentes de vehículos, etc. (Pineda, De Alvarado



& De Canales, 1994). Para el presente estudio, la población está conformado por objetos denominados acervo documental investigado sobre la diabetes tipo MODY.

Respecto a la muestra, es importante indicar que en un estudio cualitativo tiene tamaño constituido por un factor de importancia. Asimismo, el tamaño muestral va depender de lo que se pretenda estudiar y se debe de tener un número de casos que brinden datos requeridos. (Pineda, De Alvarado & De Canales, 1994). En ese mismo sentido, el muestreo indicado es el de criterios. En primer lugar, se toman ciertos criterios que los casos deben tener; posteriormente se realiza la elección considerando los criterios establecidos (López, 2004, P.108).

Técnica e instrumento

En lo referente a la técnica se indica el uso del análisis de contenido y registro bibliográfico teniendo a los instrumentos a la ficha bibliográfica y al análisis de contenido.

RESULTADOS

Existen publicaciones reducidas en lo que respecta a la patología de diabetes de tipo MODY, por lo que el objetivo de presentar distintos tipos de diagnóstico y tratamiento forman un pilar fundamental en la investigación sobre la patología genética en cuestión.

Diagnóstico

Szopa, et al. (2019) “El criterio diagnóstico para la detección de diabetes en sus dos tipos estará asociado con un deterioro en la calidad de vida.

“Para diferenciar entre los tipos de diabetes, se debe iniciar descartando el modo de herencia, luego realizar el árbol genealógico, preguntar por la edad, el cual es imprescindible. También, descartar la presencia de obesidad y realizar exámenes que afirmen si hay presencia de síndrome metabólico o no” (p.3). (Ver tabla 2)

Tabla 2
Diagnóstico diferencial entre diabetes MODY y diabetes mellitus tipo2.

	Diabetes MODY	Diabetes Mellitus Tipo 2
Modo de herencia	Monogénica (Autosómica dominante)	Poligenica
Árbol genealógico	Afectación de dos o más generaciones consecutivas	Rara vez presenta afectación multigeneracional
Edad de comienzo	Menores de 25 años	Mayores de 25 años
Presencia de obesidad	No	Si
Exigencia de síndrome metabólico	No	Si

Notas: Elaboración propia.

Sin embargo, cuando se refiere a la diabetes tipo MODY, es probable que afecte la calidad de las personas. Además, puede verse más influenciado por el hecho de que muchos pacientes MODY reciben un tratamiento innecesario o inadecuado.

El diagnóstico a temprana edad es una característica típica para los pacientes con diabetes de tipo MODY, pues a pesar de que una persona



joven con antecedentes familiares de diabetes, es probable que padezca de diabetes MODY (Patel, et al., 2017)

DISCUSIÓN

Tratamiento

Para un tratamiento de diabetes de tipo MODY se va encontrar implicaciones significativas para el manejo de la diabetes GCK-MODY que causa ayuno leve asintomático hiperglucemia (generalmente 5,4–8,3 mmol / l).

El nivel de glucosa está regulado a un valor más alto en GCK-MODY, lo que hace que el tratamiento hipoglucémico no sea efectivo y por lo tanto, no es recomendable este tratamiento. Los individuos con HNF1A- o HNF4A-MODY se tratan de manera óptima con dosis bajas de sulfonilureas debido al aumento de la secreción de insulina pancreática, la reacción de sulfonilurea y el incremento de la sensibilidad de la insulina a la insulina secretada (Shepherd, et al., 2018).

Los datos actuales sobre el éxito de la transferencia al tratamiento con sulfonilurea en personas con HNF1A / HNF4A-MODY después del diagnóstico genético son escasos y retrospectivos (Bansal, et al.2017).

En embarazadas: dosis de insulina y control glucémico.

Existe una amplia gama de dosis de insulina de 0 a 90 unidades de insulina basal y de 0 a 33 unidades de insulina de comida rápida, de las cuales las pacientes asistidas con insulina informaron glucosa en sangre en ayunas en el rango de 65 a 168 mg /

dL (n = 26 reportados), Glucemia posprandial de 1 a 2 h de 57 a 218 mg / dl (n = 26) y hemoglobina A1c de 4,9 a 7,7% (n = 18). Las féminas que no contaron con tratamiento, informaron un nivel de azúcar en la sangre en ayunas de 90 a 172 mg / dl (n = 16), un nivel de azúcar en la sangre posprandial de 1 a 2 h de 115 a 178 mg / dl (n = 6) y una hemoglobina A1c de 5,8 a 6,4% (n = 3) (Dickens, et al., 2019).

Complicaciones neonatales

Se observó la existencia de complicaciones en tres de las ocho mutaciones de GCK. neonatos positivos tratados con insulina e incluidos leves problemas respiratorios (n = 2) e hipoglucemia (n = 1). Asimismo, se observaron complicaciones en neonatos que no recibieron n tratamiento adecuado para GCK, en 4/15 casos e incluyeron trabajo de parto prolongado debido a un bebé grande (n = 2), falla del parto vaginal o la necesidad " una cesárea de emergencia debido a un bebé de gran tamaño (n = 1), una cesárea programada debido a un bebé de gran tamaño (n = 1), lesión de nacimiento (n = 1, clavícula rota) y aspiración meconio (n = 1) (Szopa, et al. 2019).

Efectos adversos de la insulina

En las pacientes tratadas con insulina, la hipoglucemia fue común. El 56% manifestó hipoglucemia temporal o frecuente y el 23% informó hipoglucemia grave que necesitó ayuda (Patel, et al., 2017). En una investigación con pacientes con diabetes tipo MODY, Se requirió

glucagón en dos casos y en un caso, la paciente tuvo que dejar su trabajo a causa de hipoglucemias frecuentes. Solamente 4 de cada 17 pacientes sin hipoglucemia o con dosis de insulina infrecuentes fueron reportadas, fueron 6 mujeres reportadas en etapa gestacional siendo las dosis de insulina aplicadas más bajas (3-6 unidades basales, 8-10 unidades en bolo).

CONCLUSIONES

La diabetes MODY se caracteriza por presentarse en personas jóvenes antes de los 25 años. Puesto que está asociado a diversos factores genéticos, alteraciones o defectos en diferentes genes.

MODY implica mutaciones como HNF4A en adultos jóvenes. Además, de relacionarse con un tipo de defecto que altera la secreción de insulina por lo que puede originar en recién nacidos la presencia de elevación de glucosa en sangre como también la talla alta, mientras la persona afectada se encuentre en gestación.

El diagnóstico temprano y oportuno del MODY se realiza identificando los antecedentes familiares con diabetes mellitus. Esta ayudará a mejorar la prevención ante otras enfermedades también relacionadas al aumento de la glucosa, como la hipertensión y fallo en el sistema endocrino.

Recomendaciones

Se recomienda el diagnóstico molecular precoz para adaptar el tratamiento al diagnóstico genético, informar al individuo del pronóstico de complicaciones o trastornos adicionales y ofrecer

un cribado predictivo a los familiares (Badenhoop, 2017). Asimismo, un diagnóstico molecular y genético temprano sería un buen tratamiento y se podría brindar ayudando identificando a los otros miembros de la familia que tienen MODY. (Siddiqui, Musambil, Nazir, 2015)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Badenhoop, K. (2017). MODY und andere monogenetische diabetesformen. *Diabetologie*, 13(6), 453-463. <https://doi.org/10.1007/s11428-017-0257-z>
- Bansal, V., Gassenhuber J., Phillips, T., Oliveira, G., Harbaugh, R., Villarasa, N., Topol, E., Seufferlei, T. & Boehm, B. (2017) Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC medicine*, 15(2), 2-14. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0977-3>
- Braverman, C., Nudel, N., Ronen, D., Beer, N., McCarty, M. & Benvenisty, N. (2018) Derivation and molecular characterization of pancreatic differentiated MODY1-iPSCs. *Stem Cell Research*, 31(1), 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2018.06.013>
- Delvecchio, M., Pastore, C. y Giordano, P- (2020). Treatment Options for MODY Patients:



- A Systematic Review of Literature. *Check for Updates*, 11, 1667–1685. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12465173>.
- Dhakchinamoorthi, K. K., Palathingal, J. T., & Sreenivasan, S. (2019). Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome with Maturity Onset Diabetes of the Young (Mody) - Case Report. *Journal of Young Pharmacists*, 11(1), 114.
- Dickens, L, Letourneau, L, Sanyoura, M., Greeley, S., Philipson, L. & Naylor, R. (2019) Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry. *Acta Diabetol*, 56(1), 405–411. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1267-z>
- Khelifa, B., Ramirez, R., Dandana, A., Khochtali, I., Ferchichi, S. & Castaño, L. (2018) Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Tunisia: Low frequencies of GCK and HNF1A mutations. *Gen*, 651(1),44-48. <http://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.081>
- López, P. (2004). Población muestra y muestreo. *Revista Punto Cero*. 09 (08), 69-74.
- Mikuscheva, A., Mekhail, A., & Wheeler, B. J. (2018). Pregnancy Complicated by Maternal MODY 3 and Paternal MODY 2 Diabetes and Subsequent Rapidly Falling Insulin Requirement. *Case Reports in Obstetrics & Gynecology*, 1. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=131984568&lang=es&site=eds-live>
- Mohan, V., Radha, V., Nguyen, T., Stawiski, E., Pahuja, K., Goldstein, L., Tom, J., Anjana, R., Beltran, M., Gupta, R., Zhang, J., Santhosh, S., Stinson, J., Modrusan, Z., Ramprasad, V., Seshagiri, S. & Peterson, A. (2018). Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India. *BMC Med Genet*, 19(1), 1-10. <http://doi.org/10.1186/s12881-018-0528-6>
- Patel, K., Kettunen, J., Laakso, M., Stancakova, A., Laver, T., Colclough, K., Johnson, M., Abramowicz, M., Groop, L., Miettinen, P., Sheperd, M., Flanagan, S., Ellard, S., Inagaki, N., Hattersley, A., Tuomi, T., Cnop, M., & Weedon, M. (2017). Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. *Nature Communications*, 2(1), 3-6. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00895-9>.
- Peixoto-Barbosa, R., Reis, A. F., & Giuffrida, F. M. A. (2020). Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=143660322&lang=es&site=eds-live>

- Pineda, B., De Alvarado, E. L., De Canales, F. (1994). Metodología de la investigación, manual para el desarrollo de personal de salud, (2da ed.) Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud
- Shepherd, M., Shields, B., Hudson, M., Pearson, E., Hyde, C., Ellard, S., Hattersley, A. & Patel, K. (2018). A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia*, 61(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4728-6>
- Siddiqui, K., Musambil, M., & Nazir, N. (2015). Maturity onset diabetes of the young (MODY)—History, first case reports and recent advances. *Gene*, 555(1), 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.09.062>
- Szopa, M., Matejko, B., Ucieklak, D., Uchman, A., Hohendorff, J., Mrozinska, S., Glodzik, W., Zapala, B., Platek, T., Solecka, I., Sani, C. & Malecki, T. (2019). Quality of life assessment in patients with HNF1A-MODY and GCK-MODY. *Endocrine* 64(1), 246–253. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1812-0>
- Urrutia, I., Martínez, R., López-Euba, T., Velayos, T., Martínez de LaPiscina, I., Bilbao, J. R., Rica, I., Castaño, L., & null, null. (2017). Lower Frequency of HLA-DRB1 Type 1 Diabetes Risk Alleles in Pediatric Patients with MODY. *PLoS ONE*, 12(1), 1. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=120551235&lang=es&site=eds-live>
- Wang, Y., Zhang, J., Zhao, Y., Wang, S., Zhang, J., Han, Q., Zhang, R., Guo, R., Li, H., Li, L., Wang, T., Tang, X., He, C., Teng, G., Gu, W. & Liu, F. (2018). COL4A3 Gene Variants and Diabetic Kidney Disease in MODY. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 1162-1171. <https://doi.org/10.2215/CJN.09100817>
- Wędrychowicz, A., Tobór, E., Wilk, M., Ziólkowska-Ledwith, E., Rams, A., Wzorek, K., Sabal, B., Stelmach, M., Starzyk, J. (2017). Phenotype heterogeneity in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) patients. (2017). *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 9(3), 246–252. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4461>
- Xiao, X., Liu, L., Xiao, Y., Xie, Z., Li, L., Zhou, H., Tang, W., Liu, S., & Zhou, Z. (2019). Novel frameshift mutation in the insulin (INS) gene in a family with maturity onset diabetes of the young (MODY). *Journal of Diabetes*, 11(1), 83. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=133372092&lang=es&site=eds-live>
- Yahaya, T. O. & Ufuoma, S. B. (2020). Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset

Diabetes of the Young (MODY): A review of current trends. Oman Medical Journal, 35(3), 1–10.

CORRESPONDENCIA:

Luis Pablo Diaz Tito
lpablodiaz12@gmail.com

