



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

DIABETES TIPO MODY

“Maturity-onset diabetes of the young (MODY)”

Autora:

JULIÁN GOMARA, Ana Belén

Directora:

BUENO LOZANO, María Gloria

Departamento de Pediatría, Radiología y
Medicina Física

Facultad de Medicina

Curso académico 2017-2018

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	3
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS	4
CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	5
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS.....	7
LA DIABETES MELLITUS EN LA EDAD PEDIÁTRICA	8
DIABETES TIPO MODY (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG)	10
<i>MODY 2 o GCK-MODY</i>	<i>14</i>
<i>MODY 3 O HNF-1α MODY</i>	<i>18</i>
<i>MODY 1 o HNF-4α MODY.....</i>	<i>21</i>
<i>MODY 4 O IPF-1 MODY.....</i>	<i>22</i>
<i>MODY 5 o HNF-1β MODY.....</i>	<i>22</i>
<i>MODY 6 o NEUROD1 MODY.....</i>	<i>23</i>
<i>MODY 7 O KLF11 MODY</i>	<i>23</i>
<i>MODY 8 O CEL MODY.....</i>	<i>24</i>
<i>MODY 9 O PAX4 MODY</i>	<i>24</i>
<i>MODY 10 O INS MODY</i>	<i>24</i>
<i>MODY 11 O BLK MODY.....</i>	<i>25</i>
<i>MODY 12 O ABCC8 MODY.....</i>	<i>25</i>
<i>MODY 13 O KCNJ11 MODY.....</i>	<i>25</i>
CASO CLÍNICO	26
REFLEXIÓN SOBRE EL CASO CLÍNICO	29
CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

MODY: diabetes de la edad madura que se presenta en el joven

DM: diabetes mellitus

ADA: Asociación de Diabetes Americana

SOG: sobrecarga oral de glucosa

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HLA: antígeno leucocitario humano

ATP: adenosín trifosfato

ADN: ácido desoxirribonucleico

GADA: anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico

anti-IA2: anticuerpos anti-tirosinfosfatasa

ICA: anticuerpos anti-islole pancreático

GCK: gen de la glucocinasa

HNF: factor nuclear del hepatocito

IPF-1: factor promotor de la insulina 1

NEUROD1: factor de diferenciación neurogénica 1

CEL: gen de la enzima carboxil-éster lipasa

INS: gen de la insulina

OHA: antidiabéticos orales

GLUT-2: transportador de la glucosa 2

SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SUR1: receptor de sulfonilureas 1

PDX1: proteína homeobox pancreática y duodenal 1

RESUMEN

El término diabetes engloba a un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por hiperglucemia, y es una de las patologías crónicas más prevalentes en la edad pediátrica. Su etiología es heterogénea, pudiendo ser debida a un defecto en la secreción de insulina, en su acción o ambas. Si bien la diabetes tipo 1 autoinmune y la diabetes tipo 2 abarcan la mayor parte de los casos de diabetes en la población pediátrica, en ocasiones determinados pacientes que padecen hiperglucemia no encajan en estas categorías. De hecho, entre el 1-2% del total de los casos de diabetes se corresponde con otro tipo de diabetes mellitus: la diabetes tipo MODY. Se trata de una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante, cuyo diagnóstico debe considerarse en pacientes con diabetes antes de los 25 años de edad, con datos no concordantes para diabetes tipo 1 o tipo 2 e historia familiar de diabetes mellitus. El diagnóstico de la diabetes MODY se confirma mediante el estudio del ADN para la búsqueda de determinadas mutaciones, habiendo sido identificados al menos 13 genes diferentes responsables de la misma, lo que da lugar a los distintos subtipos de diabetes tipo MODY. Aproximadamente el 90% de los casos de diabetes MODY se corresponden con mutaciones en el gen de la glucocinasa (*GCK*) y el factor nuclear 1 alfa del hepatocito (*HNF-1 α*), que se corresponden con la diabetes tipo MODY 2 y MODY 3, respectivamente. Su diagnóstico es importante para predecir el pronóstico y respuesta al tratamiento, ya que estas entidades no suelen precisar la administración de insulina, al menos en estadios iniciales.

Palabras clave: diabetes, hiperglucemia, MODY, infancia, glucocinasa, HNF1A.

ABSTRACT

The term diabetes includes a group of chronic diseases characterized by hyperglycemia, and it is one of the most prevalent chronic illnesses in childhood. It is due to a defect in insulin secretion, insulin action or both. Although type 1 autoimmune diabetes and type 2 diabetes are the most common forms of diabetes in the pediatric age group, sometimes some patients with hyperglycemia do not fit into these categories. Actually, there is another type of diabetes that accounts for about 1-2% of the diabetes cases: maturity-onset diabetes of the young (MODY). MODY is a group of monogenic disorders characterized by autosomal dominant inheritance, whose diagnosis must be considered in patients with diabetes before the age of 25 years, atypical characteristics of type 1 and type 2 diabetes and family history of diabetes mellitus. MODY diagnosis is confirmed by DNA testing through the identification of particular mutations. To date, have been identified 13 genes related to this type of diabetes, resulting in the different types of MODY. Approximately 90% of MODY cases are caused by mutations in the glucokinase (*GCK*) (MODY 2) and hepatocyte nuclear factor (*HNF1A*) (MODY 3) genes. Diagnosis of MODY is important because it helps to predict the prognosis and treatment response, as in this type of diabetes insulin is not usually required, at least at early stages.

Keywords: diabetes, hyperglycemia, MODY, childhood, glucokinase, HNF1A.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las patologías crónicas más prevalentes en la edad pediátrica, y su incidencia está en constante aumento desde hace varias décadas. Su diagnóstico conlleva una serie de implicaciones terapéuticas y preventivas, que varían en función del tipo de diabetes en el que se encuadra al paciente. Sin embargo, definir el tipo de diabetes que padece un paciente en edad pediátrica no es siempre sencillo, y en ocasiones el diagnóstico de diabetes tipo MODY pasa desapercibido, por lo que es de especial interés remarcar sus principales características, siendo además este un tema de actualidad, sobre el cual cada vez se conocen mejor los mecanismos fisiopatogénicos implicados.

En este sentido, el objetivo general del trabajo es la realización de una revisión bibliográfica de la literatura científica actual sobre la diabetes tipo MODY, como base para la presentación de un caso clínico sobre el tema. Por ello, se resaltan cuáles son las principales características de los pacientes que padecen los diferentes tipos de diabetes tipo MODY, sobre todo de los tipos más prevalentes, pero no sin antes aclarar el concepto de diabetes mellitus y señalar brevemente cuales son los criterios diagnósticos y los diferentes tipos causantes de esta patología en la población general, así como los más prevalentes en la población pediátrica, para después proceder a la discusión del caso clínico propuesto.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

El término **diabetes mellitus** (DM) engloba a un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, la cual resulta de defectos en la secreción de la insulina, de su acción o de ambas.

Los **criterios diagnósticos** de diabetes mellitus empleados en la actualidad son los correspondientes a la Asociación de Diabetes Americana (ADA) (1):

Criterios ADA 2017 para el diagnóstico de diabetes	
Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8h.	○
Glucemia plasmática 2h post- sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl. El test se realiza administrando una sobrecarga oral de 75g de glucosa.	○
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. El test se debe realizar en un laboratorio que use un método que el <i>National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)</i> certifique según el ensayo DCCT.	○
Glucemia ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica. Los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.	

*En ausencia de síntomas clásicos, los resultados deben confirmarse mediante una segunda determinación, preferiblemente con el mismo test.

Todos los test mencionados son adecuados para el diagnóstico en la población general. Sin embargo, con respecto a la HbA1c, a pesar de ser el parámetro que mejor refleja el control glucémico del individuo en el mes previo, al ser una medida indirecta de los niveles de glucosa en sangre, los estudios epidemiológicos que recomiendan su uso para el diagnóstico incluyen solo a la población adulta, y no está claro si los mismos puntos de corte deberían ser utilizados para diagnosticar diabetes en niños y adolescentes. (2)

Por otro lado, se considera el término **prediabetes** en aquellos pacientes con niveles de glucosa altos sin alcanzar los criterios diagnósticos de diabetes, pero que están en riesgo de padecer dicha enfermedad: (1)

Glucosa alterada en ayunas = Glucemia plasmática en ayunas 100 – 125,9 mg/dl.	○
Intolerancia a hidratos de carbono = Glucemia plasmática 2h post-SOG 140 – 199,9 mg/dl.	○
HbA1c 5,7 – 6,4%.	

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Desde el punto de vista etiológico, podemos clasificar la diabetes en diferentes tipos; si bien, no es siempre sencillo asignar a un paciente una categoría concreta, ya que depende de las circunstancias presentes al diagnóstico, la precocidad del mismo o la presencia de enfermedades concomitantes.

Entre las diferentes formas de diabetes nos encontramos: (3)(4)(5)

- **Diabetes mellitus tipo 1.** Se produce por una destrucción de las células β pancreáticas, lo que conlleva un déficit, que suele ser absoluto, de la secreción de insulina, con valores de péptido C indetectables. El tratamiento por lo tanto se basa en la administración de insulina, mediante la utilización de análogos de acción rápida junto a análogos de acción prolongada. Para mantener un buen control glucémico, deben realizarse monitorizaciones continuas de los niveles de glucemia y adecuar a la ingesta la dosis de insulina.

A su vez esta puede clasificarse en:

- *Tipo 1A o autoinmune:* la destrucción de las células β pancreáticas se debe a un mecanismo autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos. Se asocia a determinados haplotipos HLA, fundamentalmente HLA DR3 y/o DR4. La destrucción de las células β pancreáticas se lleva a cabo mediante anticuerpos como anti-descarboxilasa del ácido glutámico (*GADA*), anti-tirosinofosfatasa (*anti-IA2*) y anticuerpos contra el islote pancreático (*ICA*), entre otros.
 - *Tipo 1B o idiopática:* insulopenia de origen desconocido, en ausencia de autoinmunidad y predisposición genética.
- **Diabetes mellitus tipo 2.** Se caracteriza por la presencia de resistencia periférica a la acción de la insulina y déficit relativo de la misma, en relación a diversos factores poligenéticos y ambientales, como por ejemplo la obesidad. Otros factores implicados son el envejecimiento, las dietas hipercalóricas y el sedentarismo. Por lo tanto, suele aparecer en pacientes con datos clínicos y analíticos de síndrome metabólico, como acantosis nigricans, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. La influencia genética es aún más importante que en la diabetes tipo 1.

El pilar fundamental del tratamiento de la diabetes tipo 2 se basa en cambios en el estilo de vida, basados en una alimentación adecuada y en la realización de ejercicio. Cuando estas medidas son insuficientes, puede requerirse la utilización de fármacos hipoglucemiantes o incluso de insulina.

- **Diabetes gestacional.** Presencia de cualquier grado de intolerancia a los hidratos de carbono que se diagnostica por primera vez durante el embarazo.

- **Diabetes mellitus por defectos genéticos de la acción de las células β pancreáticas.**
 - *Diabetes neonatal*: diagnosticada en los 6 primeros meses de vida. Puede ser transitoria o permanente. Las causas más frecuentes son mutaciones en los genes codificantes para los canales de potasio sensibles a ATP.
 - *Diabetes tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young)*: caracterizada por un patrón de herencia autosómica dominante que da lugar a una alteración en la secreción de insulina con ausencia de defectos en su acción. Generalmente se diagnostica antes de los 25 años de edad en individuos no obesos y con ausencia de autoinmunidad pancreática.
 - *Diabetes por defectos del ADN mitocondrial*: transmitida por herencia materna, asocia diabetes mellitus y sordera neurosensorial. Se presenta habitualmente en la edad adulta de individuos no obesos.

- **Diabetes mellitus por defectos genéticos de la acción de la insulina.** Son enfermedades de muy baja prevalencia caracterizadas por presentar severa insulino-resistencia, como la *diabetes lipopatrófica* o el *síndrome de resistencia a la insulina tipo A*.

- **Diabetes mellitus por enfermedades del páncreas exocrino.** Cualquier proceso que daña el páncreas de forma global puede causar diabetes, como por ejemplo la *fibrosis quística*.

- **Diabetes mellitus por endocrinopatías.** Se produce debido a la acción contrainsular de determinadas hormonas como el cortisol, el glucagón o la hormona de crecimiento, que producen hiperglucemia; como ocurre en el *síndrome de Cushing*, la *acromegalia*, etc.

- **Diabetes inducida por fármacos.** Determinados fármacos pueden provocar hiperglucemia, como los glucocorticoides, tiazidas, antipsicóticos atípicos, inmunosupresores, etc.

- **Diabetes asociada a infecciones.** Ciertos virus han sido asociados con destrucción de las células β pancreáticas, como la rubéola congénita.

- **Formas poco comunes de diabetes mellitus por mecanismos inmunes.** *Síndrome del hombre rígido*, presencia de anticuerpos frente al receptor de la insulina, etc.

- **Otros síndromes genéticos asociados a diabetes.** Muchos síndromes genéticos se relacionan con una incidencia aumentada de diabetes, como el *síndrome de Down*, el *síndrome de Turner*, etc.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

La carencia o defectos en la acción de la insulina, necesaria para la captación de glucosa por los tejidos periféricos, conducen a un estado catabólico en el cual el organismo no puede utilizar la glucosa como sustrato energético. Como consecuencia, se producen niveles séricos elevados de glucosa, que cuando superan la capacidad de reabsorción tubular máxima del riñón dan lugar a glucosuria y fenómenos osmóticos consistentes en pérdida de grandes cantidades de agua con la orina. (6)(7)

Las consecuencias clínicas de la intensa glucosuria se corresponden con poliuria, nicturia, polidipsia y pérdida de peso. En general, el inicio de la clínica suele ser más brusco en la diabetes tipo 1, y más insidioso en la diabetes tipo 2. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la presentación clínica inicial de la diabetes mellitus, y si no se sospecha o la presentación es atípica puede dar lugar a complicaciones agudas graves derivadas de las cifras elevadas de glucosa plasmática.

De hecho, la enfermedad puede debutar en forma de **cetoacidosis diabética**, una complicación aguda que se da fundamentalmente en la diabetes tipo 1. La cetoacidosis diabética es una descompensación metabólica caracterizada por hiperglucemia severa, acidosis metabólica y cetonemia, debido a la utilización de los lípidos como sustrato energético en lugar de glucosa. Clínicamente se manifiesta con vómitos, respiración acidótica o de Kussmaul, disminución del nivel de conciencia y sintomatología cardinal diabética con signos de deshidratación. Para su tratamiento es imprescindible la administración de insulina intravenosa, así como la corrección de la deshidratación mediante fluidoterapia. Hay que tener en cuenta que la cetoacidosis diabética es la principal causa de muerte en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. (8)

Otra de las complicaciones agudas con la que puede debutar la diabetes es el **síndrome hiperglucémico hiperosmolar**, característico fundamentalmente de la diabetes tipo 2, en el cual la secreción residual de insulina es capaz de minimizar la producción de cuerpos cetónicos, pero no de impedir la hiperglucemia, que da lugar a una deshidratación profunda.

Estas complicaciones agudas pueden darse como debut de la enfermedad diabética como ya se ha comentado, pero también pueden precipitarse debido a la presencia de un proceso intercurrente febril o de una terapia hiperglucemiante.

Además, debido a las cifras séricas elevadas de glucosa mantenidas en el tiempo, pueden aparecer también **complicaciones crónicas**. En los pacientes diabéticos se produce arteriosclerosis de una manera más extensa y precoz que en la población sana, dando lugar a complicaciones microvasculares, que se manifiestan en forma de nefropatía, retinopatía y neuropatía; y macrovasculares, en forma de fenómenos isquémicos como angina, ictus o claudicación intermitente. Son complicaciones que aunque son raras en la infancia, su cribado sistemático debe comenzar a partir de la pubertad. De hecho, aunque dichos eventos no suelen tener lugar hasta edades más avanzadas, la arteriosclerosis es un proceso que comienza en la infancia, y de ahí la importancia de mantener un buen control glucémico desde el diagnóstico de la diabetes. (2)(6)(7)

LA DIABETES MELLITUS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La diabetes mellitus es una de las patologías crónicas más prevalentes en la edad pediátrica, y su incidencia está en constante aumento desde hace varias décadas, probablemente debido a los cambios acontecidos en los distintos factores de riesgo medioambientales.

La diabetes mellitus tipo 1 de origen autoinmune es, con diferencia, la forma de diabetes infantil más frecuente, que supone más del 90% de la diabetes en la infancia y adolescencia. La incidencia media de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en España es de 17,69 casos/100.000 habitantes-año, con oscilaciones importantes entre las distintas autonomías. Sin embargo, la actual epidemia de obesidad infantojuvenil está incrementando los casos de diabetes tipo 2 en estas edades. Además, existe un porcentaje entre el 1-2% de todos los casos de diabetes infantil correspondiente a la diabetes monogénica tipo MODY, de herencia autosómica dominante. (9)

Con respecto a la presentación clínica de la diabetes en la infancia esta es muy variable, desde complicaciones agudas graves que hacen sospechar inmediatamente el diagnóstico hasta formas asintomáticas que se detectan casualmente al determinar la glucemia por otro motivo.

- Ante un niño con síntomas clásicos de hiperglucemia o cetoacidosis, debemos pensar en primer lugar en una posible diabetes tipo 1 y comenzar con tratamiento insulínico, y posteriormente realizar un estudio de autoinmunidad pancreática.
- Si no existe clínica evidente, debe realizarse un diagnóstico diferencial adecuado, con un perfil glucémico mediante una sobrecarga oral de glucosa y una correcta anamnesis y exploración, incluyendo la búsqueda de anticuerpos antipancreáticos, ya que tanto las diabetes tipo 1 y tipo 2 como las distintas formas monogénicas de diabetes pueden ser identificadas en su fase asintomática. (10)

Sin embargo, tras la sospecha inicial de una diabetes tipo 1, sobre todo en ausencia de clínica evidente, pueden aparecer datos atípicos que deben hacernos pensar en otros tipos de diabetes (tabla 1); y no toda diabetes con autoinmunidad pancreática negativa asociada a obesidad debe considerarse como diabetes tipo 2 (tabla 2), especialmente si existen antecedentes familiares de diabetes en varias generaciones. (11)

Por todo ello, el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de diabetes en la infancia no es siempre una tarea sencilla. De hecho, en ocasiones, el diagnóstico de diabetes en la infancia con síntomas escasos o inexistentes lleva a un diagnóstico erróneo de diabetes tipo 1, y más del 80% de los individuos con MODY son erróneamente clasificados como diabéticos tipo 1 o tipo 2. Por ello, hay que tener en cuenta, que aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus, la diabetes tipo 1 y 2, son poligénicas, existen formas monogénicas como la diabetes MODY, cuyo diagnóstico es posible actualmente gracias al diagnóstico genético molecular. (12)(13)(14)

La importancia del diagnóstico radica fundamentalmente en que los diferentes tipos de diabetes tipo MODY tienen unas características particulares, tanto respecto al tratamiento como a las complicaciones derivadas de la hiperglucemia. Por lo tanto, la mayor parte de los

casos no van a precisar la administración de insulina para mantener un buen control metabólico como se va a ver más adelante, que como ya se ha comentado es el tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1, y que requiere la administración de inyecciones varias veces al día, además de un estrecho control de los valores de glucemia.

Tabla 1. Datos atípicos de diabetes tipo 1 en la infancia (10)

Edad del paciente < 6 meses de edad.

Ausencia de autoanticuerpos, especialmente si han sido determinados en el momento del diagnóstico.

Buen control metabólico (HbA1c <6,5%) más de 3-5 años después del diagnóstico, con necesidades de insulina inferiores a 0,5 UI/kg/día y péptido C detectable (>0,5 ng/mL) en presencia de hiperglucemia (>140 mg/dL).

Ausencia de cetonuria durante las enfermedades intercurrentes, una vez finalizado el periodo de remisión parcial (luna de miel).

Numerosos antecedentes familiares de diabetes no autoinmune.

Presencia de alteraciones auditivas, visuales o renales.

Tabla 2. Datos atípicos de diabetes tipo 2 en la infancia (10)

Ausencia de obesidad grave y/o acantosis nigricans u otros marcadores de síndrome metabólico.

Numerosos antecedentes familiares de diabetes en ausencia de obesidad.

Ausencia de insulinoresistencia (insulina y/o péptido C basales normales).

Presencia de autoanticuerpos contra las células β pancreáticas.

Por otro lado, el principal objetivo del control de la diabetes en la infancia es, como en la población general, el control glucémico, de manera individualizada pero intentando mantener los niveles más próximos a la normalidad y evitando las cifras de hipoglucemia, con HbA1c <7.5%, y valores de glucemia en ayunas entre 70-140 mg/dl, y postprandiales no superiores a 180 mg/dl. (2)

DIABETES TIPO MODY (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

En 1974 se definió el primer caso de diabetes mellitus heredada de características clínicas moderadas, denominando dicha entidad como *maturity onset type diabetes of young people* (MODY). Sin embargo, los mecanismos genéticos de la diabetes MODY no fueron definidos hasta la década de los noventa, con mutaciones descritas en el gen de la glucocinasa (*GCK*) en 1992 y mutaciones en los genes del factor nuclear del hepatocito *HNF4α* y *HNF1α* en 1996. (15)

La diabetes MODY afecta al 1-2% de los pacientes diabéticos en Europa.

Se considera una forma de diabetes monogénica, de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, que produce defectos genéticos que alteran la función de las células β pancreáticas. Se caracteriza por desarrollar hiperglucemia crónica no cetósica, habitualmente antes de los 25 años de edad, y presentar historia familiar de diabetes, aunque pueden darse casos sin antecedentes de diabetes.

Su diagnóstico debe considerarse en aquellos pacientes con datos no concordantes para diabetes tipo 1 o tipo 2, hiperglucemia leve antes de los 25 años de edad y antecedentes familiares de diabetes.

Hasta la fecha han sido identificados al menos 13 genes diferentes responsables de la misma, lo que da lugar a los distintos subtipos de diabetes MODY. Aproximadamente el 90% de los casos se corresponden con mutaciones en el gen de la glucocinasa (MODY 2) y en *HNF-1α* (MODY 3). El resto de subtipos de diabetes MODY son entidades con muy baja prevalencia (<5% en MODY 1 y MODY 5 y <1% en el resto de subtipos). (15)(16)

El fenotipo que presentan dichos subtipos, en relación tanto con la severidad de la hiperglucemia como con la edad de aparición, puede orientar el diagnóstico genético molecular, cuya confirmación puede ayudar a adecuar el tratamiento y predecir la evolución de la enfermedad. (17)(18)(19)

Así, los diferentes subtipos de diabetes MODY que nos podemos encontrar son los siguientes: (15)(18)(19)

Denominación y gen implicado	Características clínicas
MODY 1 (<i>HNF-4 α</i>)	<u>Diabetes pospuberal</u> con características muy <u>similares a la MODY 3</u> , excepto por la ausencia de la alteración del umbral renal de glucosa y por presentar una menor prevalencia.
MODY 2 (<i>GCK</i>)	<u>Desde el nacimiento</u> , son individuos que presentan un umbral más alto de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina. Sin embargo, las <u>alteraciones suelen ser leves</u> y no precisan, en general, tratamiento farmacológico. Además, la incidencia de complicaciones crónicas es baja.

MODY 3 (HNF-1α)	<u>Diabetes pospuberal</u> caracterizada por la incapacidad de incrementar la secreción de insulina con niveles elevados de glucosa. La <u>hiperglucemia tiende a incrementarse con el tiempo</u> , lo que puede dar lugar a <u>complicaciones</u> y necesidad de <u>tratamiento</u> con sulfonilureas o insulina. La MODY 3 es mucho más frecuente que la MODY 1.
MODY 4 (IPF-1)	Subtipo poco frecuente causado por mutaciones en el gen <i>IPF-1</i> (factor promotor de la insulina), necesario para el desarrollo del páncreas y la expresión del gen de la insulina. Tiene una media de edad de presentación más tardía y suele requerir tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.
MODY 5 (HNF-1β)	Diabetes asociada a la presencia de anomalías renales. Fenotípicamente semejante a MODY 3, pero con aparición más tardía y mala respuesta a sulfonilureas.
MODY 6 (NEUROD1)	<i>NEUROD1</i> (factor de diferenciación neurogénica) es un gen implicado en el desarrollo de las células β pancreáticas, cuyas mutaciones dan lugar a un subtipo de MODY asociado a obesidad.
MODY 7 (KLF11)	Mutaciones en <i>KLF11</i> dan lugar al desarrollo un fenotipo similar a la diabetes tipo 2.
MODY 8 (CEL)	Disfunción exocrina por disfunción de la carboxil-éster lipasa caracterizada por lipomatosis pancreática que da lugar a diabetes en la edad adulta.
MODY 9 (PAX4)	<i>PAX4</i> es un gen implicado en el desarrollo de las células β pancreáticas y en su regeneración. Puede manifestarse en forma de cetoacidosis.
MODY 10 (INS)	Mutación en el gen de la insulina. Fenotipo variable.
MODY 11 (BLK)	Mutaciones en el gen <i>BLK</i> en un contexto de obesidad pueden influenciar débilmente el riesgo de padecer diabetes.
MODY 12 (ABCC8)	Alteración de la función del canal ATP-dependiente de K que da lugar a un fenotipo similar a MODY 3.
MODY 13 (KCNJ11)	<i>KCNJ11</i> codifica una de las subunidades del canal ATP-dependiente de K. Fenotipo heterogéneo.

El descubrimiento de los genes relacionados con los diversos tipos de diabetes monogénica ha permitido, a parte de una mejor comprensión de la relación fenotipo/genotipo, un mayor conocimiento sobre la homeostasis normal de la glucosa y el papel que desempeñan diversos factores de transcripción en el desarrollo y función de la célula beta. Por tanto, el estudio genético molecular es actualmente una herramienta diagnóstica que permite determinar la respuesta al tratamiento y adelantar el pronóstico de los niños con diabetes, mejorando su manejo terapéutico y pudiendo así evitar tratamientos y controles innecesarios. Es lo que se conoce como Medicina Precisa, un nuevo enfoque para el tratamiento y prevención de la

enfermedad que tiene en cuenta la variabilidad genética y medioambiental, y el estilo de vida de cada individuo.

La secuenciación directa del ADN para la búsqueda de mutaciones en los genes mencionados anteriormente, diagnostica la diabetes MODY con una alta sensibilidad. Sin embargo, debido al elevado coste económico del diagnóstico genético molecular, este debe restringirse a pacientes previamente estudiados en profundidad y con un alto grado de sospecha clínica. (20)(21)

Por lo tanto, los criterios de sospecha de la diabetes tipo MODY son los siguientes: (6)(15)

- Comienzo antes de los 25 años de edad.
- Historia familiar de diabetes en al menos 2 generaciones.
- Ausencia de anticuerpos contra las células β pancreáticas.
- Sin o con mínima alteración de la acción de la insulina.
- Persistencia de niveles detectables de péptido C.
- Diabetes no cetósica.
- Inicialmente sin requerimientos de insulina.

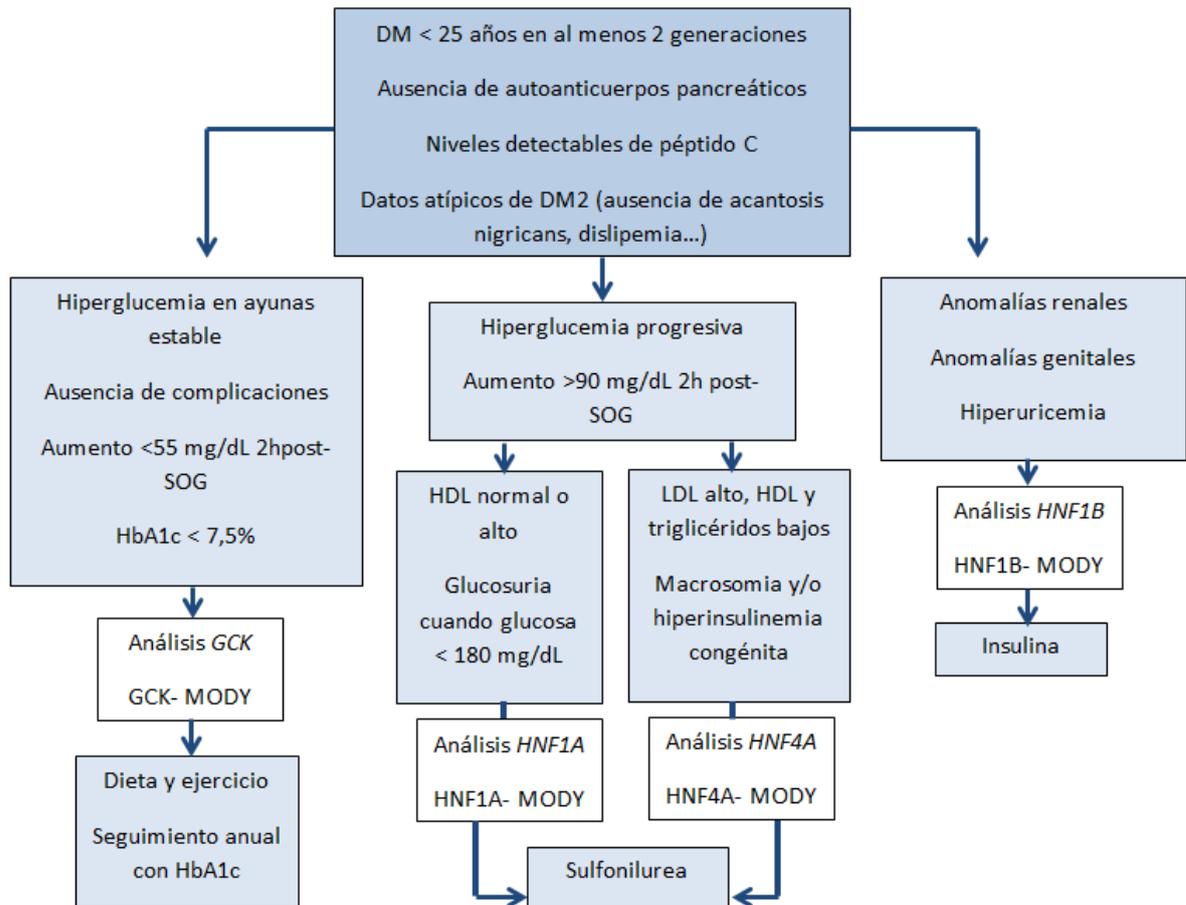
Una de las características más importantes a tener en cuenta en la sospecha diagnóstica de diabetes tipo MODY es la presencia de niveles detectables de péptido C, precursor insulínico, pasados al menos 3 años del diagnóstico. Es una medida de la secreción residual de insulina, es decir, de la reserva pancreática.

Cabe mencionar que estos criterios de sospecha son muy específicos de la diabetes tipo MODY, pero poseen poca sensibilidad, ya que no todos los individuos que padecen esta entidad los cumplen. De hecho, cada vez es mayor el número de mutaciones detectadas de novo, y por lo tanto de pacientes que carecen de historia familiar de diabetes. Por ello, se han desarrollado diversos algoritmos diagnósticos usando varios parámetros clínicos y analíticos, entre los que se incluyen a parte de la edad y la historia familiar de diabetes, la respuesta al tratamiento hipoglucémico y los niveles de Hb1Ac, entre otros, que orientan hacia los diferentes subtipos de diabetes MODY, como el que muestra la figura 1. (15)

Además, recientemente se han desarrollado modelos de predicción clínica *on line* que calculan la probabilidad de padecer diabetes tipo MODY considerando la edad de diagnóstico, la historia familiar y el tratamiento recibido, los cuales también ayudarían a decidir que pacientes se beneficiarían de estudios genéticos más específicos. (22)

Por todo ello y debido a la existencia de diferentes subtipos de diabetes MODY, cada uno de los cuales posee unos rasgos típicos, es interesante resaltar cuales son las principales características de los pacientes que padecen los diferentes tipos de diabetes tipo MODY más prevalentes actualmente, diabetes tipo MODY 2 y MODY 3, es decir, mutaciones en el gen de la glucocinasa y *HNF-1 α* respectivamente, para dirigir el estudio genético hacia un único gen. El resto de subtipos de diabetes tipo MODY son entidades con muy baja prevalencia, y por lo tanto también menos estudiadas y que no deben tenerse en cuenta en primer lugar. (15)

Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de diabetes MODY (modificado). (15)



Algoritmo diagnóstico-terapéutico de diabetes MODY que orienta, una vez establecida la sospecha de MODY, la realización de estudios genéticos en busca de mutaciones en los diferentes genes causantes de este tipo de diabetes, en función de determinadas características clínicas específicas de cada uno de ellos, así como el tratamiento recomendado:

- En la columna izquierda se reflejan datos de cifras estables de glucosa en ayunas, ausencia de complicaciones microvasculares, aumento de la glucemia tras SOG < 55 mg/dL y HbA1c < 7,5%, que orientan a MODY 2 y análisis de GCK.
- En la columna central se reflejan datos de hiperglucemia progresiva y aumento de la glucemia tras SOG > 90 mg/dL. En el caso de presentar niveles normales o elevados de HDL o glucosuria con glucemias < 180 mg/dL deberíamos pensar en MODY 3 y análisis de *HNF-1α*; mientras que en caso de presentar niveles elevados de LDL, bajos de HDL y de triglicéridos, así como macrosomía o hiperinsulinemia congénita deberíamos sospechar MODY 1 y analizar *HNF-4 α*, y en ambos casos comenzar tratamiento con sulfonilureas.
- En la columna de la derecha se muestran datos de anomalías renales y genitales e hiperuricemia, que orientan a MODY 5 y análisis de *HNF-1β*, y que requiere tratamiento con insulina.

MODY 2 o GCK-MODY

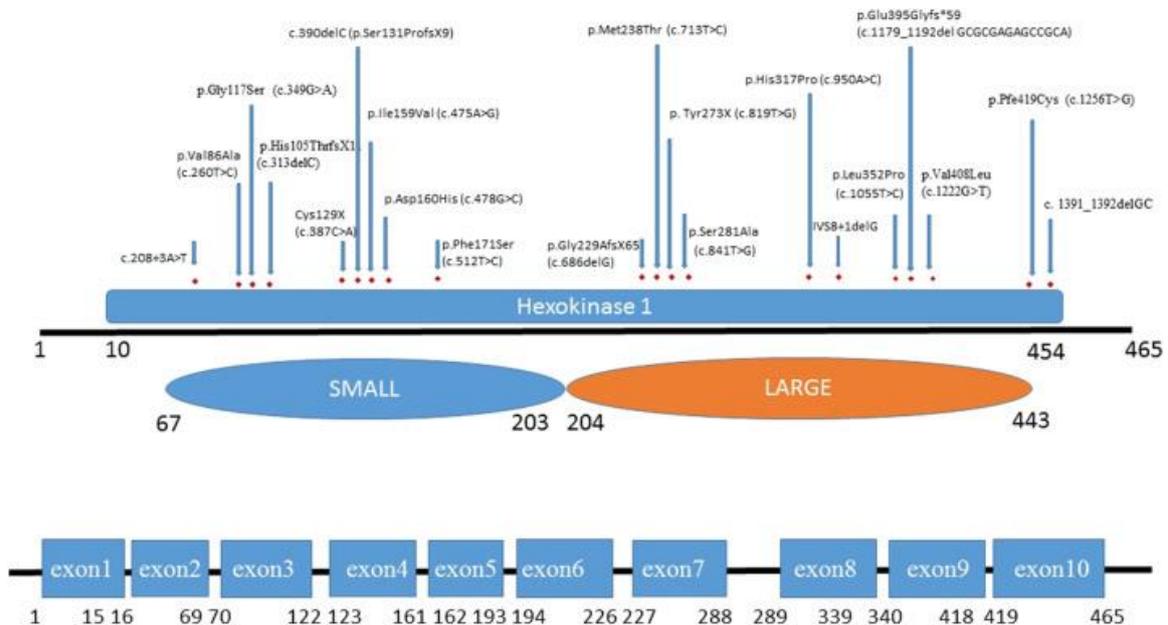
La diabetes tipo MODY 2 está causada por una mutación heterocigótica del gen de la glucocinasa (*GCK*), localizado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p13). Dicha mutación se relaciona con hiperglucemia persistente en la infancia y, en una minoría de casos, con diabetes gestacional.

Cerca de 600 mutaciones diversas han sido identificadas en los 10 exones y promotores del gen de la glucocinasa, afectando en su mayoría al dominio pequeño de la proteína (figura 2). La mayoría de estas mutaciones son mutaciones con cambio de sentido, mutaciones puntuales en un único nucleótido, y todas ellas causan un fenotipo similar debido a la acción compensatoria del alelo no afecto. (23)(24)

Su prevalencia entre el resto de diabetes tipo MODY es muy variada en función de la localización geográfica, llegando en España hasta el 61,5%, pero en general es la segunda en frecuencia después de la diabetes tipo MODY 3. (25)(26)

Debemos sospechar esta entidad en casos de hiperglucemia leve en ayunas desde el nacimiento, ausencia de autoanticuerpos pancreáticos e historia familiar de diabetes, aunque también se han detectado mutaciones de novo. (27)

Figura 2. Distribución de mutaciones en *GCK*. (24)



El gen de la glucocinasa (*GCK*) viene codificado por 10 exones, y consiste en un dominio hexoquinasa con dos subdominios, uno pequeño (*small*) y otro grande (*large*). Las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen, aunque en esta imagen solo se muestran mutaciones de novo, descritas en un estudio multicéntrico realizado en Turquía en pacientes con MODY 2.

Fisiopatología de la GCK-MODY

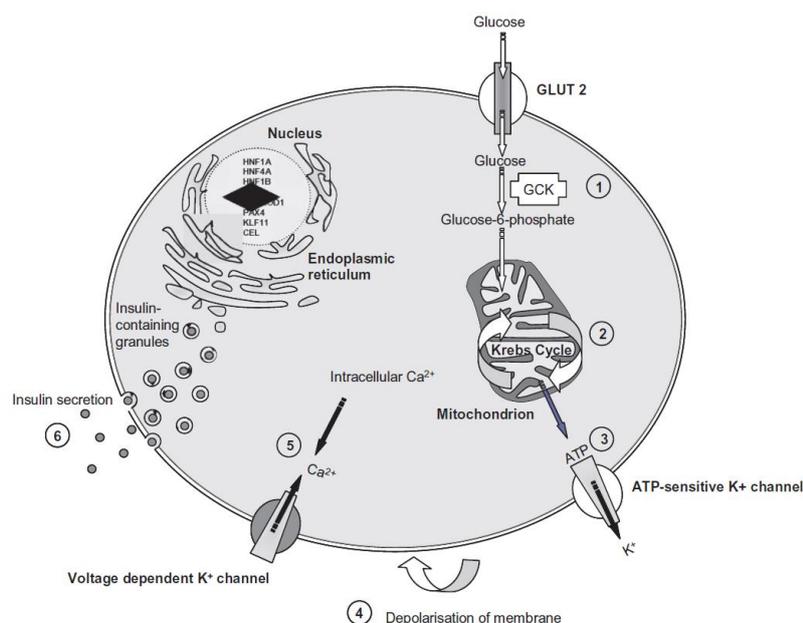
La glucocinasa es una enzima glucolítica miembro de la familia de las hexoquinasas. Cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato, el primer paso del metabolismo de la glucosa en las células β -pancreáticas y en el hepatocito. Su metabolización en el ciclo de Krebs provoca un aumento de la ratio ATP/MgADP, que a su vez da lugar al cierre de los canales de K^+ dependientes de ATP, despolarizando así la membrana plasmática. Como consecuencia de la despolarización de la membrana, se abren los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, aumentando así la concentración de Ca^{2+} dentro de la célula, lo que desencadena la liberación de insulina (figura 3).

La glucocinasa sirve así como un sensor de glucosa para las células β -pancreáticas, facilitando la liberación de insulina de manera proporcional a los niveles plasmáticos de glucosa. (21)

Como consecuencia del defecto en la acción de la glucocinasa, en los individuos afectados, el umbral glucémico para la liberación de insulina está regulado en un punto de ajuste ligeramente superior, pero con respuesta a la insulina mantenida. Es decir, se observa una menor liberación de insulina para un determinado nivel de glucosa plasmática en comparación con sujetos control.

Además, en estos pacientes también se ha observado una disminución de la producción hepática de glucógeno y un aumento de la gluconeogénesis después de la ingesta. Esto es debido a la disminución de la supresión de la producción de glucosa en el hígado con niveles fisiológicos de insulina. (28)

Figura 3. Representación de la secreción de insulina inducida por glucosa. (21)



Características clínicas de la GCK-MODY

Clínicamente, se manifiesta con hiperglucemia leve en ayunas desde el nacimiento (100-150 mg/dl), con un aumento de la glucemia 2h post-SOG < 55mg/dl y valores de HbA1c 5,8-7,6%. Esta hiperglucemia es asintomática, dado que los niveles de glucemia no superan el umbral renal, y por tanto la glucosuria y su sintomatología asociada de poliuria, polidipsia y pérdida de peso no están presentes. De hecho, su diagnóstico es comúnmente casual a través de analíticas sanguíneas rutinarias o por otra patología. (28)

Si bien es cierto que la hiperglucemia muestra un leve deterioro con la edad, este es similar al deterioro de los niveles de glucosa observado en la población general que no presenta diabetes.

Además, la hiperglucemia está por debajo del límite a partir del cual el riesgo de complicaciones aumenta, y por tanto la aparición de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares relacionadas de forma general con la diabetes, es prácticamente comparable a la población sana, tal y como demuestran diversos estudios. La única complicación microvascular con una prevalencia aumentada descrita en un estudio transversal realizado en Reino Unido en 2014, teniendo en cuenta a pacientes con GCK-MODY con una media de 48 años de duración de hiperglucemia y respecto a individuos no diabéticos, es la retinopatía diabética de tipo no proliferativa, la etapa más temprana de la retinopatía diabética (30% en los casos GCK-MODY [IC 95%, 21%-41%] vs 14% en el grupo control [IC 95%, 7%-23%], $p = 0.007$). Aunque estos estudios poseen cierta limitación debido al bajo número de pacientes con GCK-MODY, sí que existe evidencia de que las complicaciones vasculares en estos pacientes tienen una baja prevalencia. (28)(29)

Por otro lado, el peso al nacimiento de un niño con este tipo de alteración genética depende de cuál de los padres está afecto de la mutación: si madre e hijo son portadores de la mutación, la elevación materna de la glucemia no incrementa la secreción de insulina en el recién nacido y el peso al nacimiento es normal. Sin embargo, cuando el niño no es portador, la hiperglucemia materna conlleva un aumento en la secreción de insulina en el recién nacido, lo que condiciona un aumento de peso en torno a 500 gramos. Cuando solo el niño es portador de la mutación, la glucemia materna es normal y la secreción de insulina intraútero está disminuida, lo que condiciona un descenso de peso al nacer de alrededor de 500 gramos. (28)

Tratamiento en la GCK-MODY (30)

A pesar de que la hiperglucemia es asintomática y se encuentra por debajo de los límites de riesgo, por lo que el tratamiento farmacológico no sería necesario en estos pacientes, algunos de ellos llevan tratamiento farmacológico, ya sea con antidiabéticos orales o con insulina.

Para dar mayor valor a la recomendación de no tratar a los pacientes con este tipo de diabetes, se han llevado a cabo diversos estudios.

Por ejemplo, según un estudio descriptivo realizado en Reino Unido en 2014, aproximadamente un 20% de pacientes con este tipo de diabetes monogénica lleva

tratamiento farmacológico. Los resultados del estudio muestran que la HbA1c de estos pacientes no varía con respecto a los que no reciben tratamiento (tabla 3), mostrando cifras medias de HbA1c del 6,5% y 6,3% en pacientes tratados con antidiabéticos orales e insulina respectivamente; y valores de 6.4% de HbA1c en pacientes no tratados.

Tabla 3. Características de pacientes con GCK-MODY (30)

	OHA	Insulin	No treatment	p (treated v non-treated)
Median age at diagnosis (y) (IQR)	28 (18, 43)	20 (8, 29)	17 (11, 30)	<0.0001
Median BMI* at test (IQR) / kg/m ²	25.6 (22.3, 30.2)	23.0 (21.0, 24.5)	23.1 (21.0, 26.0)	0.015
Median HbA _{1c} at test (IQR)	48 (43, 52) mmol/mol [6.5% (6.1, 6.9)]	45 (42, 49) mmol/mol [6.3% (6.0, 6.6)]	46 (43, 50) mmol/mol [6.4 (6.1, 6.7)]	0.11

Características de pacientes con GCK-MODY recibiendo antidiabéticos orales (OHA), insulina (insulin) o ningún tratamiento farmacológico (no treatment). La fila inferior refleja los valores medios de HbA1c.

Por otro lado, el mismo estudio realizado de forma longitudinal muestra que la interrupción del tratamiento farmacológico en pacientes con GCK-MODY no produce alteración de los niveles de HbA1c (figura 4).

Figura 4. Gráfico de barras de la media de HbA1c de pacientes con GCK-MODY. (30)

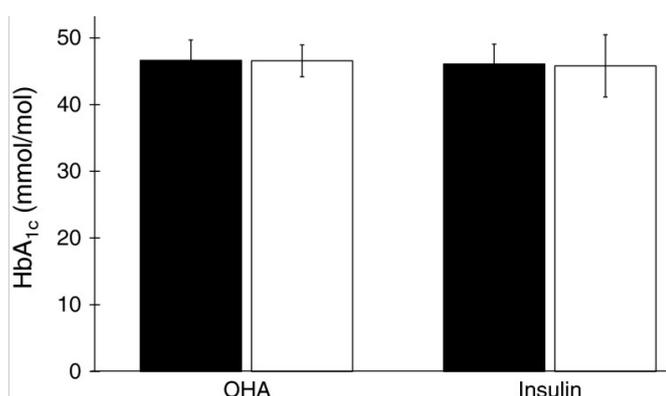


Gráfico de barras de la media de HbA1c de pacientes con GCK-MODY tratados con antidiabéticos orales (OHA) o insulina (insulin). Las columnas negras representan la HbA1c durante el tratamiento, y las columnas blancas representan la HbA1c una vez el tratamiento ha sido interrumpido. La diferencia entre ambas situaciones es -0.06% [IC del 95% -0.27%, 0.15%].

Se demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de HbA1c en ambos estudios, por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula ni aceptar la hipótesis alternativa. Sin embargo, en este estudio nos encontramos con ciertas limitaciones, ya que se trata de un estudio meramente observacional y con un número pequeño de pacientes.

Este estudio es por tanto solo un ejemplo de la falta de respuesta al tratamiento de los pacientes con GCK-MODY, que podría explicarse porque en estos pacientes existe una regulación propia de los niveles de glucosa pero en un punto de ajuste superior. Por ello, si se administra una pequeña dosis exógena de insulina, como ocurre en este estudio, existe una reducción compensatoria en la secreción endógena de insulina, sin alteración de la glucemia. Los niveles de glucosa solo descenderían tras la administración de una dosis suprafisiológica de insulina. (28)

Como conclusión, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y la ausencia de complicaciones crónicas en este tipo de diabetes MODY hacen que el tratamiento hipoglucémico no esté recomendando, a excepción del embarazo, que requiere un manejo especial, o la asociación con otros factores de riesgo como obesidad, resistencia a la insulina, etc.

MODY 3 O HNF-1 α MODY

La diabetes tipo MODY 3 o HNF-1 α MODY es la diabetes monogénica más prevalente hasta la fecha. (31)

Al contrario que en la GCK-MODY, en la diabetes tipo MODY 3 se produce un progresivo defecto de la secreción de insulina y por tanto una progresiva hiperglucemia, que puede dar lugar a complicaciones vasculares.

Se debe a mutaciones heterocigóticas en el gen que codifica el factor de transcripción nuclear 1 alfa del hepatocito (*HNF-1 α*), localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.2).

Se conocen más de 200 mutaciones en *HNF-1 α* , correspondiéndose la mayor parte a mutaciones con cambio de sentido, principalmente en los exones 2 y 4 del gen. (32)

Fisiopatología de la HNF-1 α MODY (31)(33)(34)(35)(36)

Los factores de transcripción nuclear del hepatocito forman parte de un conjunto de factores de transcripción expresados en diferentes tejidos, cuya interacción da lugar a la expresión genética durante el desarrollo embrionario. Además, *HNF-1 α* regula la expresión de genes

relacionados con el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, y con la síntesis de determinadas proteínas. (21)(17)

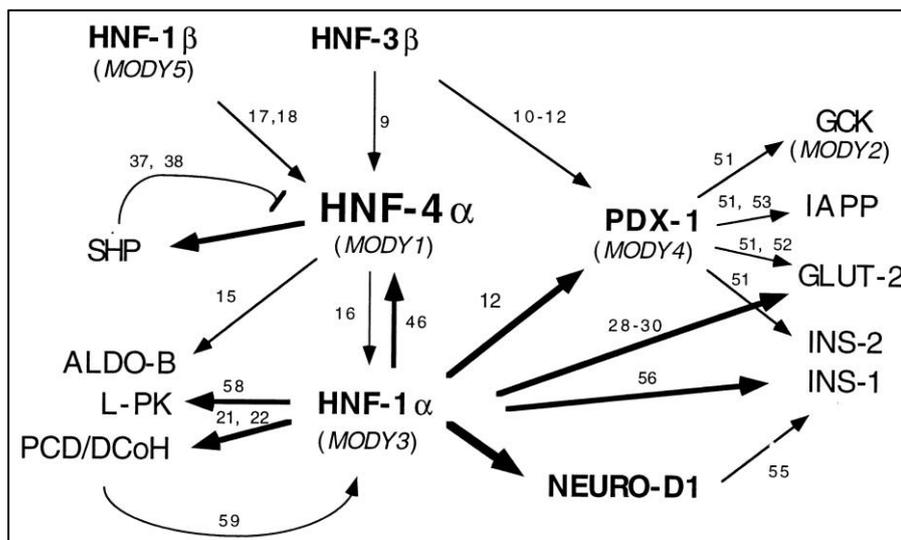
HNF-1α se expresa en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos. En el páncreas se expresa a concentraciones bajas desde su formación embrionaria inicial, pero estas concentraciones van aumentando a medida que aparecen células endocrinas y exocrinas diferenciadas.

La unión a los genes diana permite que *HNF-1α* induzca la activación de su transcripción. Por ello, la mutación de *HNF-1α* en los islotes pancreáticos condiciona la expresión defectuosa de varios genes metabólicos, que codifican funciones muy diversas, como el transportador de la glucosa (*GLUT-2*), la piruvatoquinasa y transportadores de aminoácidos. Además, también se ve alterada la transcripción de otros reguladores transcripcionales clave de células β, cada uno de los cuales regula múltiples genes diana, como *HNF-4α*, *Neuro-D1*, o *PDX-1* (figura 4).

Sin embargo, este perfil de expresión es exclusivo de las células pancreáticas, ya que en los hepatocitos se encuentran niveles normales de *GLUT-2* y *HNF-4α*, lo que sugiere que en el hígado existan otros mecanismos de activación de los genes diana de *HNF-1α* que compensen su pérdida de función.

Como consecuencia de la alteración de los genes regulados por *HNF-1α*, existe un desequilibrio en toda la red transcripcional de la célula β pancreática, necesaria para su normal funcionamiento. Por todo ello, se produce una alteración en el transporte y metabolismo de la glucosa, que da lugar a una alteración de la secreción de insulina cuando se elevan las concentraciones de glucosa por encima de 140 mg/dl.

Figura 4. Red transcripcional de los islotes pancreáticos.(34)



Además, *HNF-1α* también regula la expresión del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (*SGLT2*), lo que da lugar a una disminución de la reabsorción renal de glucosa, resultando en glucosuria. Esto podría ser la causa de por qué los individuos con deficiencia de *HNF-1α* no desarrollan hiperglucemia muy elevada, debido a la parcial compensación del defecto de la reabsorción renal de glucosa. De hecho, la presencia de glucosuria junto con concentraciones séricas normales de glucosa podría ser considerada un factor pronóstico de la diabetes tipo MODY 3. (37)

Por otro lado, la menor proliferación de las células β pancreáticas y el aumento de la apoptosis podrían explicar el deterioro progresivo de su función característico de estos pacientes. (38)

Todos estos hallazgos han sido estudiados a través de ratones homocigotos para la mutación *HNF-1α*, los cuales, a pesar de presentar un fenotipo más complejo y severo que el humano, han sido de gran utilidad para definir el mecanismo por el cual existe una alteración en la secreción de insulina. Sin embargo, los mecanismos más íntimos responsables del fenotipo de la diabetes tipo MODY 3 permanecen todavía pobremente entendidos.

Características clínicas de la HNF-1α MODY

La mutación de *HNF-1α* da lugar a un defecto en la secreción de insulina que se caracteriza por una gran variabilidad fenotípica. De hecho, pacientes con la misma mutación pueden desarrollar diabetes durante la infancia o no desarrollar la enfermedad hasta la edad adulta. Esto podría ser debido al efecto de genes modificadores, y estudios del genoma de diferentes familias con MODY 3 han demostrado la existencia de diversos loci relacionados con la edad de comienzo de la diabetes. (31)(15)

La diabetes en la *HNF-1α* MODY típicamente se presenta en la adolescencia o edad adulta temprana, antes de los 25 años de edad. Estos pacientes nacen con niveles séricos normales de glucosa, pero con el tiempo van mostrando una elevación de la glucemia en ayunas y una incapacidad de incrementar la secreción de insulina cuando la glucosa excede los 140 mg/dl. Por lo tanto, típicamente estos pacientes presentan en un inicio síntomas osmóticos de hiperglucemia tras ingerir grandes cantidades de carbohidratos. (18)

Los pacientes muestran un empeoramiento del control glucémico con el tiempo, y por tanto la aparición de complicaciones crónicas.

Por otro lado, en estos pacientes se ha observado un aumento de la concentración plasmática de colesterol HDL, lo cual podría estar relacionado con una disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la incidencia de eventos cardiovasculares en la población con *HNF-1α* MODY es mayor que en los pacientes que presentan diabetes tipo 1, aunque menor que en la diabetes tipo 2. (21)

Con respecto al recién nacido, no existe una variación en el peso del mismo al nacer, porque intraútero la función de las células β pancreáticas es normal. (15)

Tratamiento en la HNF-1 α MODY (39)(25)

Los pacientes con diabetes tipo MODY 3 son particularmente sensibles a las sulfonilureas, las cuales son el tratamiento farmacológico de elección, ya que normalmente proporcionan un mejor control glucémico que el conseguido con tratamiento insulínico, especialmente en niños y adolescentes. Las sulfonilureas actúan sobre el receptor de sulfonilureas (*SUR1*), provocando el cierre del canal potásico ATP-dependiente de la célula β pancreática. Esto ocasiona la despolarización de la membrana con la consiguiente entrada de calcio extracelular, y como consecuencia final la exocitosis de los gránulos de insulina.

La dosis inicial debe ser baja (una cuarta parte de la dosis habitual de comienzo en el adulto), para evitar hipoglucemias.

Por ello, una sulfonilurea a bajas dosis debería ser la primera línea de elección de tratamiento en la diabetes MODY 3: gliclazida 40-80 mg/día por vía oral.

Sin embargo, debido a la progresión de la enfermedad, en algunos pacientes puede acabar requiriéndose tratamiento con insulina.

Por otro lado, aunque el uso de meglitinidas como la nateglinida todavía no ha sido revisado en pacientes pediátricos, en pacientes adultos con HNF-1 α MODY se ha observado unos efectos similares a las sulfonilureas, consiguiendo un menor número de hipoglucemias en comparación con estas. De hecho, un estudio reciente ha observado el descenso de los niveles de HbA1c en pacientes adolescentes en tratamiento con meglitinidas, ya sea como primera opción o como sustitución de las sulfonilureas por la presencia de episodios de hipoglucemia. El mecanismo de acción de estas es similar al de las sulfonilureas, uniéndose al receptor SUR1 en una región diferente a estas. Sin embargo, las meglitinidas tienen un comienzo de acción rápido y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial, por lo que disminuyen la aparición de hipoglucemias. (40)

MODY 1 o HNF-4 α MODY

Se debe a mutaciones en heterocigosis en el factor de transcripción *HNF-4 α* , y es menos frecuente que los anteriores tipos de MODY (5-10%).

Los mecanismos fisiopatológicos de los tipos MODY 1 y MODY 3 son muy similares debido a que *HNF-4 α* regula a *HNF-1 α* , el gen implicado en la MODY 3.

Así mismo, presenta características clínicas similares a las del tipo MODY 3, por lo que numerosos autores sugieren realizar la secuenciación genética de *HNF-4 α* en aquellos pacientes con características clínicas de MODY 3 en los que no se encuentran mutaciones en *HNF-1 α* .

Una de las diferencias entre la diabetes MODY 1 y la MODY 3 es que en la MODY 1 no hay alteración en el umbral renal de glucosa. Además, las mutaciones en *HNF-4α* pueden provocar macrosomía fetal con o sin hiperglucemia neonatal, debido a un cuadro de hiperinsulinismo congénito. El tiempo y el mecanismo de conversión de hiperinsulinemia neonatal a diabetes son desconocidos. (15)

Dado que este gen está altamente expresado en el hígado, los sujetos con MODY 1 presentan concentraciones menores de las apolipoproteínas AII y CII, y bajos niveles de colesterol HDL y triglicéridos, así como un aumento de colesterol LDL; aunque su afectación difiere en relación con los diferentes tipos de mutaciones en el mismo gen. (18)

Como la MODY 3, presenta un riesgo importante de complicaciones crónicas, además de sensibilidad a sulfonilureas, por lo que estas se consideran la primera línea de tratamiento. (21)

MODY 4 O IPF-1 MODY

Se debe a mutaciones en el factor promotor de la insulina (*IPF-1*) o proteína homeobox pancreática y duodenal 1 (*PDX1*), que modula el desarrollo pancreático y la función de otros genes de transcripción, como el gen de la insulina, glucocinasa y *GLUT-2*.

Mutaciones homocigóticas del gen pueden condicionar agenesia pancreática y producir diabetes de aparición neonatal, pero las mutaciones heterocigóticas son causantes de diabetes MODY de aparición más tardía que en los otros tipos de MODY.

Se observó en cinco generaciones de una familia estadounidense afectas de una mutación heterocigótica de *IPF-1* la presencia de obesidad antes de los 12 años de edad y de hiperinsulinemia. (41)

Las complicaciones son frecuentes, y requiere por tanto tratamiento farmacológico. (15)(18)

MODY 5 o HNF-1β MODY

Debida a mutaciones en heterocigosis en el gen *HNF-1β*, que se expresa en etapas precoces del desarrollo embriológico en diversos órganos, como el páncreas, el riñón y el aparato genital.

Es por ello que su manifestación principal en la infancia no es la diabetes, sino las alteraciones del desarrollo renal, como es la displasia renal quística. La gravedad de estas alteraciones es muy variable, de modo que puede variar desde una función renal normal al desarrollo de

insuficiencia renal terminal requiriéndose trasplante incluso antes del desarrollo de la diabetes.

Las manifestaciones clínicas pueden ser similares a la MODY 3, aunque la hiperglucemia aparece en más de la mitad de las ocasiones por encima de los 45 años de edad.

Otras manifestaciones clínicas asociadas pueden incluir anomalías genitourinarias, hipertransaminasemia secundaria a disfunción hepática e hiperuricemia.

El peso al nacimiento de los recién nacidos suele estar por debajo de lo normal.

Se han descrito complicaciones crónicas, y son pacientes que no suelen responder a sulfonilureas y necesitan a menudo tratamiento con insulina. (15)(21)

MODY 6 o NEUROD1 MODY

Se debe a mutaciones en heterocigosis del factor de diferenciación neurogénica (*NEUROD1*), activador del gen de la insulina, glucocinasa y *GLUT-2*, y con importantes funciones en el desarrollo pancreático y diferenciación neuronal.

Los individuos con este tipo de diabetes MODY pueden desarrollar diabetes en la edad pediátrica o en la edad adulta y la mayoría de ellos son obesos, lo que puede facilitar el desencadenamiento de la diabetes.

Recientemente, mutaciones homocigóticas en este gen se han asociado a diabetes neonatal y a alteraciones neurológicas. (15)(21)

MODY 7 O KLF11 MODY

Debida a mutaciones en el gen *KLF11*, un factor de transcripción que activa la función de la célula β pancreática mediante la activación de *IPF-1* y regulando su transcripción.

Se ha relacionado con un desarrollo precoz de diabetes con fenotipo similar a diabetes tipo 2. (15)

MODY 8 O CEL MODY

Se debe a mutaciones en el gen *CEL*, que codifica para la enzima carboxil-éster lipasa y que se expresa en los acinos pancreáticos pero no en las células β . Modula la hidrólisis y absorción del colesterol y las vitaminas liposolubles a nivel del intestino.

Se caracteriza por lipomatosis pancreática con insuficiencia pancreática exocrina de aparición en la infancia y diabetes que debuta en la edad adulta. (15)

MODY 9 O PAX4 MODY

Debida a mutaciones en heterocigosis en el gen *PAX4*, un factor de transcripción relacionado con el desarrollo de la célula β pancreática en etapas embrionarias. Su función también se relaciona con la apoptosis de la célula β .

Las descripciones clínicas disponibles en la literatura no permiten establecer una correlación clara del genotipo-fenotipo, ya que el cuadro clínico demostrado por los pacientes con MODY 9 es muy variable no solo dentro del subtipo, sino también entre familiares con una mutación similar. Se ha observado que puede manifestarse en forma de cetoacidosis. (15)(42)

MODY 10 O INS MODY

Se debe a mutaciones en el gen *INS*, que codifica la preproinsulina, y se relaciona con defectos en su secreción y con la apoptosis de la célula β pancreática.

Aunque las mutaciones en *INS* causan generalmente diabetes neonatal, pueden también dar lugar a diabetes MODY en adolescentes y adultos. Clínicamente son diabetes con una gravedad muy heterogénea, incluso entre los miembros de la misma familia.

La mayor parte de las veces se controlan con antidiabéticos orales, aunque algunos también precisan de insulina para su control. (15)(43)

MODY 11 O BLK MODY

Se debe a mutaciones en el gen *BLK*, que regula la multiplicación y diferenciación celular de numerosos tejidos. A nivel pancreático aumenta la síntesis y liberación de insulina al interactuar con la función de otros genes.

Mutaciones en dicho gen en un contexto de obesidad pueden influenciar débilmente el riesgo de padecer diabetes. (15)

MODY 12 O ABCC8 MODY

Debida a mutaciones en el gen *ABCC8*, que modula la función de los canales ATP-dependientes de K regulando la secreción de insulina a nivel pancreático.

Presenta un fenotipo similar a la diabetes MODY 1 y MODY 3, y suele responder al tratamiento con sulfonilureas. (15)(44)

MODY 13 O KCNJ11 MODY

Asociada a mutaciones en heterocigosis en el gen *KCNJ11*, que codifica una de las subunidades del canal ATP-dependiente de K.

Dichas mutaciones se han relacionado con diabetes neonatal y diabetes MODY. Los individuos con diabetes MODY presentan un fenotipo heterogéneo que oscila clínicamente entre una tolerancia alterada a la glucosa hasta una diabetes franca, que también suele responder a sulfonilureas. (45)

CASO CLÍNICO

Paciente de 3 años de edad en seguimiento en consultas externas de Gastroenterología por escaso desarrollo ponderal. Remitido a Endocrinología Pediátrica por detección, en dos analíticas realizadas en ayunas en un intervalo de dos meses, cifras de glucemia por encima de 100 mg/dL. En la anamnesis dirigida no refieren síntomas ni signos sugerentes de diabetes.

Antecedentes familiares: Primer hijo de padres jóvenes. Diabetes gestacional materna durante el embarazo. Antecedentes de diabetes en dos primos maternos.

Antecedentes personales: Embarazo controlado con diabetes gestacional. Parto eutócico a la 39 semana de gestación. Peso 3240 g. Longitud 49,7 cm. Lactancia artificial. A los 5 meses introducción de Beikost sin intolerancias. Calendario vacunal adecuado. Desarrollo psicomotor adecuado para su edad.

Exploración física al diagnóstico: Peso 13,8 kg. Talla 95 cm. Buen estado general. Bien nutrido. Normohidratado. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando, depresible, sin visceromegalias ni masas palpables. Estadio prepuberal. Resto sin alteraciones significativas.

Pruebas complementarias:

- Perfiles glucémicos: glucemia en ayunas entre 116 y 122 mg/dL y postprandiales entre 152 y 158 mg/dL.
- Ausencia de glucosuria y cetonuria.
- HbA1c de 5,5%.
- Anticuerpos antipancreáticos (GADA) negativos.
- HLA DR14, DR15, DR52, DQ5 y DQ6.

A continuación se realiza una sobrecarga oral de glucosa al niño, con los siguientes resultados:

- **Sobrecarga oral de glucosa:**

	0'	30'	60'	120'
GLUCOSA	106 mg/dL	206 mg/dL	143 mg/dL	112 mg/dL
INSULINA	<2 µU/mL	17,6 µU/mL	8,38 µU/mL	3,64 µU/mL
PÉPTIDO C	0,61 ng/mL	4,47 ng/mL	3,24 ng/mL	1,78 ng/mL

Dada la sospecha de diabetes MODY 2 se realiza un estudio genético tanto a la madre como al niño:

- **Estudio genético:** mutación en ambos pacientes en el exón 2 de la glucocinasa p.Arg36Trp (c. 106C>T).

Además, se realiza una sobrecarga oral de glucosa a la madre, y una determinación de la HbA1c:

- **Sobrecarga oral de glucosa de la madre:**

	0'	30'	60'	120'
GLUCOSA	123 mg/dL	-	-	176 mg/dL
INSULINA	14 μ U/mL	-	-	104 μ U/mL
PÉPTIDO C	3,56 ng/mL	-	-	>15 ng/mL

- **HbA1c de 6,2%:**

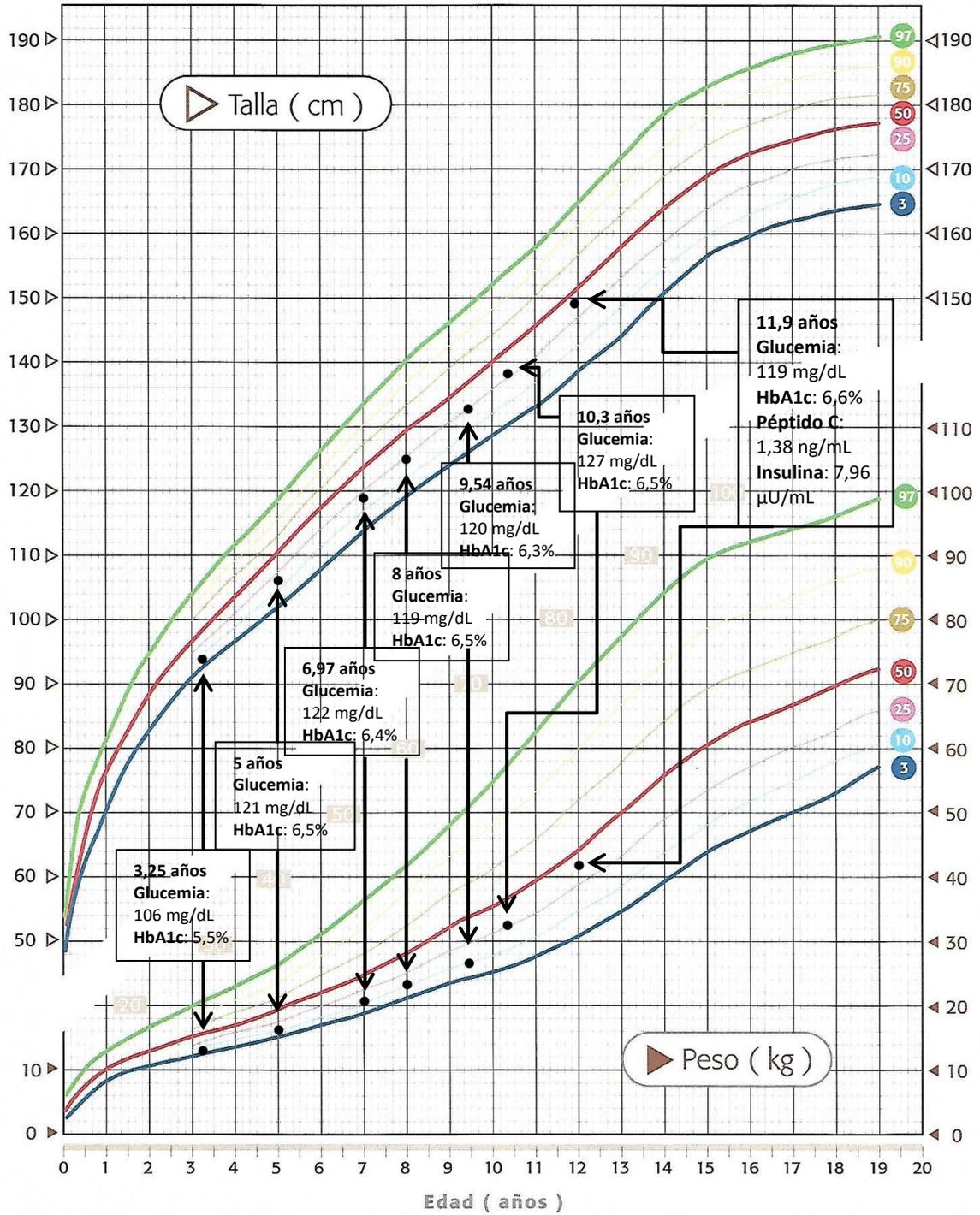
Diagnóstico principal: diabetes MODY 2.

Evolución: a los 12 años y en ausencia de tratamiento farmacológico hasta la fecha, el niño presenta cifras de glucosa en ayunas de 119 mg/dL, con HbA1c de 6,6%, insulinemia de 7,96 μ U/mL y péptido C de 1,38 ng/mL. Para valorar mejor la evolución del paciente se adjunta una gráfica de crecimiento (gráfica 1), donde se detallan además la glucemia basal en ayunas y la HbA1c a diferentes edades hasta el momento actual.

Recomendaciones terapéuticas:

- Dieta equilibrada para su edad y rica en fibra.
- Glucosurias y perfiles glucémicos ocasionales.
- Seguimiento en consultas externas de Endocrinología Pediátrica.
- Perfiles glucémicos diarios

Gráfica 1. Gráfica de crecimiento



REFLEXIÓN SOBRE EL CASO CLÍNICO

En relación con los conceptos revisados anteriormente sobre la diabetes mellitus en la edad pediátrica, se procede al análisis del caso clínico propuesto.

Se trata de un paciente de 3 años de edad en el que se hallan en dos analíticas sanguíneas cifras de glucosa en ayunas por encima de 100 mg/dL en ausencia de clínica sugestiva diabética.

Según los criterios ADA 2017, el paciente no alcanza las cifras diagnósticas de diabetes pero sí que presenta una glucosa alterada en ayunas por presentar glucemias en ayunas entre 116 y 122 mg/dL. Es decir, se trata de un estado de prediabetes, caracterizado por niveles de glucosa altos pero sin alcanzar el criterio diagnóstico de diabetes. En general se trata de una situación de riesgo potencial de padecer diabetes, por lo que debe someterse a estudio.

A pesar de que la causa más frecuente de diabetes en la población pediátrica es la diabetes mellitus tipo 1 de origen autoinmune, existen otras formas de diabetes, y se debe repasar cada una de ellas para llegar al correcto diagnóstico de la causa de su hiperglucemia.

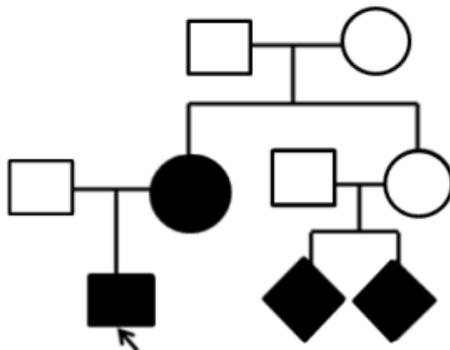
En ausencia de datos que puedan indicar la presencia de síndromes genéticos o metabólicos, o la toma de fármacos hiperglucemiantes, el diagnóstico diferencial de la hiperglucemia persistente en la infancia, y sobre todo teniendo en cuenta la ausencia de síntomas típicos diabéticos o cetoacidosis, debe plantearse entre las diabetes tipo 1, tipo 2 y MODY, ya que todas ellas pueden ser identificadas en la infancia en su fase asintomática. Para ello, se lleva a cabo una anamnesis y exploración completa del paciente, así como la realización de perfiles glucémicos mediante una sobrecarga oral de glucosa y la búsqueda de anticuerpos antipancreáticos.

En primer lugar, conviene recalcar esquemáticamente las diferencias fundamentales entre pacientes con diabetes tipo 1 autoinmune, diabetes tipo 2 y diabetes MODY en jóvenes: (19)

CARACTERÍSTICAS	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	MODY
Insulino-dependencia	SÍ (posterior a luna de miel)	NO	NO
Antecedentes familiares	2-4%	60%	80%
Obesidad	Poco frecuente	>90%	Poco frecuente
Acantosis nigricans	NO	>75%	NO
Autoinmunidad pancreática	SÍ	NO	NO
Glucemia	Alta	Variable progresiva	Leve / Variable progresiva

- Con respecto a la diabetes tipo 1 autoinmune: no existe autoinmunidad pancreática ni cifras de glucosa elevadas (glucemias en ayunas entre 116 y 122 mg/dL y postprandiales entre 152 y 158 mg/dL) y de sintomatología cardinal diabética, por lo que el diagnóstico es poco probable. Además, cabe destacar que no presenta los haplotipos relacionados con la diabetes tipo 1 autoinmune (HLA DR3 y/o DR4).
- Con respecto a la diabetes tipo 2: no existe obesidad ni presencia de acantosis nigricans u otros marcadores de síndrome metabólico, lo que hace el diagnóstico también poco probable.
- Con respecto a la diabetes MODY: existe la presencia de varios antecedentes familiares de diabetes, en este caso madre con diabetes gestacional y dos primos maternos con diabetes, como puede observarse en el árbol genealógico (figura 5), además de una hiperglucemia leve, lo que junto a la presencia de datos atípicos de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (mencionados anteriormente en la tabla 1 y la tabla 2), apoya el diagnóstico de diabetes MODY.

Figura 5. Árbol genealógico



Repasando el caso, se trata de un niño que presenta cifras elevadas de glucosa en ayunas pero que no alcanzan el criterio diagnóstico de diabetes, así como cifras de HbA1c de 5,5%, es decir, dentro de la normalidad. Además, estas cifras de glucosa en ayunas se mantienen más o menos estables, con valores entre 116 y 122 mg/dL.

Estas características, junto con los criterios de sospecha de diabetes MODY mencionados anteriormente, son sugerentes de diabetes MODY 2.

En la diabetes MODY 2 aparece hiperglucemia leve en ayunas desde el nacimiento (100-150 mg/dL), cuyo diagnóstico suele ser casual como en este caso, ya que dichos niveles no superan el umbral renal de glucosa, y por lo tanto no aparece glucosuria y su sintomatología asociada. Además, los individuos con MODY 2 suelen presentar valores de HbA1c entre 5,8-7,6%, y el paciente en cuestión presenta al diagnóstico una HbA1c de 5,5%.

Asimismo, los pacientes con diabetes MODY 2 presentan aumentos de las cifras de glucosa 2h post-SOG < 55 mg/dL.

En la sobrecarga oral de glucosa realizada al paciente en el momento del diagnóstico se observa la presencia de una buena respuesta insulínica, así como un aumento de las cifras de glucosa a las 2h < 55 mg/dL.

En la sobrecarga oral de glucosa realizada a la madre, dada la sospecha de que su diabetes gestacional fuera debida a una mutación en el gen de la glucocinasa transmitida a su hijo, observamos unos valores similares, aunque con cifras de insulina y péptido C mayores debido a la diferencia de edad y con cifras de glucosa también más elevadas, pero sugerentes también de MODY 2.

Además, como se puede observar, la HbA1c en ambos pacientes se mantiene inferior al 7%, así como la glucemia en ayunas menor de 140 mg/dl, y postprandiales no superiores a 180 mg/dl, por lo que se cumplen los objetivos de control de la diabetes.

El diagnóstico de diabetes MODY 2 se confirma mediante el estudio genético, que demuestra la presencia en ambos pacientes de una mutación en el exón 2 del gen de la glucocinasa: p.Arg36Trp (c. 106C>T), mutación ya descrita en otros estudios (23)(24).

Por otro lado, el peso al nacimiento del paciente fue normal (peso 3240 g), ya que la madre presentó durante el embarazo diabetes gestacional. En los casos de diabetes tipo MODY en los que tanto madre como feto presentan la mutación, la hiperglucemia materna no incrementa la secreción de insulina en el feto y el peso al nacimiento de este es por tanto normal.

Por último, para valorar mejor la evolución del paciente se adjunta una gráfica de crecimiento (gráfica 1), donde se detalla lo siguiente:

	3,25 años	5 años	6,97 años	8 años	9,54 años	10,3 años	11,9 años
Talla	94 cm	106,2 cm	118,8 cm	124,9 cm	132,6 cm	138,5 cm	149,8 cm
Peso	13,5 kg	17,3 kg	21 kg	24 kg	27,6 kg	32,5 kg	41,8 kg
Glucemia ayunas	106 mg/dL	121 mg/dL	122 mg/dL	119 mg/dL	120 mg/dL	127 mg/dL	119 mg/dL
HbA1c	5,5%	6,5%	6,4%	6,5%	6,3%	6,5%	6,6%

A los 3,25 años, momento del diagnóstico, el paciente se encuentra muy próximo al percentil 10 para su edad, tanto con respecto a la talla como al peso. Sin embargo, con los años obtiene un crecimiento ascendente en cuanto a ambos parámetros, situándose actualmente por encima de un percentil 25 para su edad. También se aprecia que ha habido un cierto aumento de la hiperglucemia, más o menos paralelo a la edad, pero sin un claro empeoramiento, manteniéndose siempre glucemias por debajo de 150 mg/dL, y HbA1c por debajo de 7%, además de niveles de péptido C (1,38 ng/mL) e insulinemia de 7,96 µU/mL.

CONCLUSIÓN

A pesar de que la diabetes mellitus tipo 1 de origen autoinmune sigue siendo la forma de diabetes infantil más frecuente y que la incidencia de la diabetes tipo 2 en la edad pediátrica está en constante aumento, determinados pacientes con hiperglucemia pueden no encajar en estas categorías.

La diabetes tipo MODY afecta al 1-2% de los pacientes diabéticos en Europa.

Llama la atención el hecho de que un 80% de los individuos con diabetes MODY son erróneamente clasificados como diabéticos tipo 1 o tipo 2, y más aun teniendo en cuenta que su diagnóstico permite determinar la respuesta al tratamiento y adelantar el pronóstico de los niños con diabetes, mejorando su manejo terapéutico y pudiendo así evitar tratamientos y controles innecesarios.

Un buen ejemplo de ello es el caso clínico propuesto, en el cual el conocimiento sobre la diabetes MODY permite predecir su pronóstico y tratamiento óptimo. De hecho, en el caso propuesto se muestra la evolución de un paciente con diabetes MODY 2 a lo largo de casi 10 años de estudio, en ausencia de complicaciones comúnmente relacionadas con la diabetes. Además, se demuestra que la hiperglucemia se mantiene más o menos estable en ausencia de tratamiento farmacológico, lo que facilita mucho la vida del paciente.

Por todo ello, con este trabajo se demuestra la importancia que supuso el descubrimiento de este tipo de diabetes, ayudando notoriamente al manejo integrado del paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes - 2017. *J Clin Appl Res Educ.* 2017;40(SUPPL.1):1–142.
2. Barrio-Castellanos R. Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *Curso Actual Pediatr.* 2016;3:369–77.
3. Díaz-Naya L, Delgado-Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. *Med - Programa Form Médica Contin acreditado.* 2016;12(17):935–46.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):81–90.
5. Goday-Arnó A. SECCIÓN I: Epidemiología y etiología de la diabetes. Tipos de diabetes. En: Goday-Arnó A, Menéndez-Torre E, Barrio-Castellanos A, Novials-Sardá A. *Tratado de Diabetes Mellitus.* 2ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2017. p. 3-88.
6. Laron Z, Phillip M, Kalter O. Diabetes mellitus (III). Complicaciones en la infancia y la adolescencia. En: Argente-Oliver J, Carrascosa-Lezcano A, Gracia-Bouthelie R, Rodríguez-Hierro F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2ª Edición. Barcelona: DOYMA; 2000. p. 1203-1288.
7. Rubio-Cabezas O, Argente-Oliver J. Diabetes mellitus. En: Moro M, Málaga S, Madero L. *Tratado de Pediatría.* 11ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2014. p. 1370-1376.
8. Rodríguez-Rigual M, Lou-Francés G, Clavero-Montañés N. Actuación ante Enfermedades Intercurrentes Y Descompensaciones En El Niño Diabético. *Protoc diagnósticos Ter Pediátricos.* 2011;1(1):54–64.
9. Conde-Barreiro S, Rodríguez-Rigual M, Bueno-Lozano G, López-Siguero JP, González-Pelegrín B, Rodrigo-Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatría.* 2014;81(3):189.e1-189.e12.
10. Rubio Ó, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatría.* 2012;77(5):344.e1-344.e16.
11. Rado S, Galán M, Navas MA, Soriano L. La presencia de obesidad infantil puede enmascarar el diagnóstico de diabetes monogénica. *Med Clin (Barc).* 2010;135(15):720–2.
12. Shields BM, Shepherd M, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Peters J, et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1017–25.
13. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(5):769–77.

14. Barrio-Castellanos R, Ros-Pérez P. Insulinoterapia En La Diabetes Tipo 1 En La Edad Pediátrica. *Protoc diagnosticos Ter pediatria*. 2011;1(1):65–75.
15. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3–4):251–63.
16. Estalella I, Rica I, de Nanclares GP, Bilbao JR, Vazquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):538–46.
17. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Ivanoshchuk DE, Mikhailova SV, Shakhtshneider EV, Orlov PS, et al. A Case of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY3) in a Family with a Novel HNF1A Gene Mutation in Five Generations. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):413–20.
18. Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. *Av en Diabetol*. 2007;23(5):333–40.
19. Sanzana MG, Durruty P. Otros Tipos Específicos De Diabetes Mellitus. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(2):160–70.
20. Pinés-Corrales PJ, López-Garrido MP, Louhibi-Rubio L, Aznar-Rodríguez S, López-Jiménez LM, Lamas-Oliveira C, et al. Importance of clinical variables in the diagnosis of MODY2 and MODY3. *Endocrinol y Nutr*. 2011;58(7):341–6.
21. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(5):403–15.
22. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265–72.
23. Osbak K, Colclough K, Saint C, Beer N, Bellanné C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity- onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30:1512–26.
24. Aykut A, Karaca E, Onay H, Gökşen D, Çetinkalp Ş, Eren E, et al. Analysis of the GCK gene in 79 MODY type 2 patients: A multicenter Turkish study, mutation profile and description of twenty novel mutations. *Gene*. 2018;641:186–9.
25. Rubio O, Hattersley AT, Njølstad R, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl. 20):47–64.
26. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055–62.
27. Lopez AP, de Dios A, Chiesa I, Perez MS, Frechtel GD. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:38–43.

28. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383–92.
29. Steele A, Shields B, Wensley K, Colclough K, Ellard S, Hattersley A. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279–86.
30. Stride A, Shields B, Gill O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54–6.
31. Garcia MA, Carette C, Bagattin A, Chiral M, Makinistoglu MP, Garbay S, et al. A suppressor locus for MODY3-diabetes. *Sci Rep*. 2016;6(33087).
32. Karaca E, Onay H, Cetinkalp S, Aykut A, Göksen D, Ozen S, et al. The spectrum of HNF1A gene mutations in patients with MODY 3 phenotype and identification of three novel germline mutations in Turkish Population. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11:491–6.
33. Ferrer J, Carcalda C, Servitja J. MODY : una “ transcriptopatía ” de las células pancreáticas . *Biología molecular y aplicaciones terapéuticas futuras*. *Endocrinol Nutr*. 2004;51(Supl. 2):42–7.
34. Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, Philipson L, Pontoglio M, Yaniv M, et al. Loss of HNF-1alpha function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes*. 2001;50(11):2472–80.
35. Sandoval-Muñiz R, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex*. 2016;152:547–57.
36. Fernández de Luco-Hernández R. Funciones in vivo del regulador transcripcional HNF1a (MODY3) [Tesis doctoral]. Universitat de Barcelona; 2007.
37. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359–65.
38. Yamagata K, Nammo T, Moriwaki M, Ihara A, Iizuka K, Yang Q, et al. Overexpression of dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor-1 alpha in pancreatic beta-cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced beta-cell proliferation, and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):114–23.
39. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009;26(4):437–41.
40. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3). *Pediatrics*. 2014;133(3):e775–9.
41. Fajans SS, Bell GI, Paz VP, Below JE, Cox NJ, Martin C, et al. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60. *Transl Res*. 2010;156:7–14.

42. Zubkova NA, Gioeva OA, Petrov VM, Vasiliev EV, Timofeev AV, Abrukova AV, et al. Monogenic diabetes associated with PAX4 gene mutations (MODY9): first description in Russia. *Diabetes Mellit.* 2017;20(5):384–7.
43. Piccini B, Artuso R, Lenzi L, Guasti M, Braccesi G, Barni F, et al. Clinical and molecular characterization of a novel INS mutation identified in patients with MODY phenotype. *Eur J Med Genet.* 2016;59(11):590–5.
44. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Myakina NE, et al. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):591–600.
45. Griscelli F, Feraud O, Ernault T, Oudrihri N, Turhan AG, Bonnefond A, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a patient with maturity-onset diabetes of the young type 13 (MODY13) with a the potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 (KCNJ11) mutation. *Stem Cell Res.* 2017;23:178–81.