



ARTÍCULO DE REVISIÓN

MODY: DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD

Ronny Richard Mera-Flores^{1,2}, Irina Patricia Mera-Flores², Andrea Monserrate Murillo-Mera^{1,2}, Carlos Fabricio Intriago-Cedeño^{1,2}

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

²Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí.

RESUMEN

La Diabetes de Carácter Adulto de Inicio en la Juventud, también conocida como Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), es una endocrinopatía poco frecuente que se origina por diversas mutaciones genéticas que, de forma independiente unas de otras, expresan en el paciente características propias de un subtipo específico de MODY; trece identificados hasta la actualidad, no obstante solo se ha logrado delimitar algunos de estos subtipos debido a niveles de solapamiento de características clínicas y la necesidad de pruebas genéticas como único recurso diagnóstico definitivo, entre otros factores.

El defecto primario en la función celular pancreática, la ausencia de debut por cetoacidosis, tres generaciones familiares afectadas, el diagnóstico en la infancia o adolescencia, el bajo índice de obesidad y la evolución de lenta progresión sin necesidad de tratamiento insulínico en las primeras etapas de la enfermedad son las características generales de la Diabetes de Carácter Adulto de Inicio en la Juventud. Por otra parte, se han identificado pacientes cuyos exámenes genéticos no expresan mutaciones conocidas y asociadas a MODY pero que presentan los criterios clínicos, a estos se les da el diagnóstico de MODY X.

Autor de correspondencia:

Ronny Richard Mera-Flores
richard_mera_flores@
outlook.es

Recibido: 10/03/2018

Aceptado: 14/05/2018

Palabras clave:

Trastornos del Metabolismo de la Glucosa, Diabetes Mellitus, MODY, Variación Genética, Células Secretoras de Insulina.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye una de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT), con marcado grado de gravedad y gama de complicaciones más frecuentes en el mundo, lo que evidencia su relevancia a nivel de salud pública (1); se estima que de las 56 millones de defunciones del 2012, el 68 % fue causado por una ECNT. La diabetes se encuentra entre las enfermedades con mayor tasa de mortalidad junto con enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades pulmonares crónicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 estimaba la prevalencia mundial de diabetes en el 10 % (2), valor de variación individual en relación al grado de desarrollo y características socio-demo-culturales de la población, cifra probablemente mayor actualmente ante el reciente aumento de la prevalencia de la obesidad.

En Ecuador el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) reportó a la diabetes mellitus como segunda causa de mortalidad del 2014, primera causa de mortalidad en féminas y tercera masculina (3). La diabetes MODY fue descrita primitivamente por Stefan S. Fajans, investigador americano, quien estudió a un grupo familiar, con niños y adolescentes, de marcado antecedente de DM tipo 2. Años de estudio permitieron determinar que MODY es una enfermedad monogénica cuyo modo de transmisión es autosómico dominante (4,5); afecta a un solo gen, cuya mutación tiene el 50 % de probabilidad de estar presente en la descendencia directa, sin influencia de los genes sexuales. La American Diabetes Association (ADA) clasifica la diabetes en mellitus tipo 1; mellitus tipo 2; diabetes mellitus gestacional, y tipos específicos de diabetes por otras causas, entre las que consta MODY (6). Esta enfermedad es un subtipo heterogéneo de DM tipo 2 cuyo paciente lo presenta antes de los 25 años, se evidencia secreción defectuosa

de insulina y ausencia de insulinoresistencia, con una historia familiar de al menos 3 generaciones de pacientes diabéticos y no tienden a necesitar tratamiento insulínico durante los primeros 5 años post diagnóstico(7).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como SciElo, ScienceDirect, Lilacs, Redalyc, IntechOpen, PubMed, con criterios de selección como: bibliografías no mayores a 5 años de antigüedad, criterios clínicos propios como presentación menor a los 25 años, baja tasa de obesidad, 3 generaciones familiares consecutivas afectadas, genes afectados (HNF-4 α , GCK, TCF-1, IPF1, HNF-1 β , NEUROD1). Se encontró un aproximado de 20.000 artículos, libros y otras formas de producción científica, se seleccionaron 35 que cumplían con los criterios de selección.

DIABETES MELLITUS

Es un síndrome clínico catalogado entre las enfermedades crónicas no transmisibles, se caracteriza por la alteración del metabolismo intermedio a causa de fallas de la acción de la insulina sobre los tejidos debido a disminución de la sensibilidad de estos a la hormona y/o alteraciones en la secreción insulínica por parte de las células β pancreáticas, que constituyen el 60-70 % del componente endócrino en el páncreas humano (8-10); estas condiciones pueden presentarse aisladas o coexistir en un mismo paciente. Se manifiesta típicamente con niveles elevados de glucosa sanguínea, sin embargo, su expresión más grave conduce a cetoacidosis y síndrome hiperosmolar no cetósico (8). El tratamiento de la diabetes obedece a la re-

ducción multifactorial de riesgos producidos a largo plazo; daño micro y macrovascular en diferentes estructuras como pies, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos (6).

DIABETES MELLITUS TIPO MODY

La ADA, clasificó en el 2017 a MODY en otros tipos específicos de diabetes, más específicamente en defectos genéticos de la célula β , y hasta la actualidad se han estudiado mutaciones específicas para trece tipos de MODY (6, 11, 12), pese a esto, existen límites no esclarecidos y resultados no concretos entre subtipos con baja tasa de morbilidad. Se ha definido que MODY tipo 1, 2 y 3 son las formas más comunes de esta enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante con penetración incompleta (6, 11, 13). En pacientes cuyos estudios no muestran alteraciones en los genes identificados para MODY, pero presentan criterios clínicos característicos se diagnostica MODY X (7, 13).

La diabetes tipo MODY se caracteriza por presentar hiperglicemia no cetósica familiar, de inicio en la niñez, adolescencia o adultez joven, clásicamente antes de los 25 años, sin embargo, el diagnóstico se puede presentar en edades avanzadas. Un indicador para estos casos es la presencia de DM en al menos tres generaciones. A pesar de ser cuantitativamente escasos, se han documentado casos con ausencia de tal indicador (12, 14–16). Se asocia con alteraciones primarias en la producción insulínica y los defectos en la acción de esta hormona son mínimos o inexistentes, es así que se le atribuye el 2-5 % de los casos de diabetes no dependientes de tratamiento insulínico (6, 11, 12, 16); hecho que se mantiene constante durante los primeros 5 años de desarrollo de la endocrinopatía (16), lo que expresa su naturaleza de aparición poco frecuente, sin relegar su relevancia en salud pública donde

se han identificado al menos 1.200 genes que inducen diversas patologías y rasgos fenotípicos como los comentados.

MODY 1: MUTACIÓN EN EL GEN DEL FACTOR NUCLEAR HEPÁTICO 4 ALFA (HNF-4 α)

La mutación del gen HNF-4 α ubicado en el cromosoma 20q13.12 (17) es uno de los subtipos de MODY menos frecuentes, con pocos casos reportados fuera de Michigan, lugar donde se identificó por vez primera en la descendencia de una pareja que emigró desde Alemania (18). Este gen codifica para el Factor Nuclear de Hepatocito 4 α , de la super-familia de receptores nucleares huérfanos de hormonas esteroideas y tiroideas. En condiciones fisiológicas regulan la secreción de insulina por parte de los islotes pancreáticos ante niveles elevados de glucosa y se encargan también de la expresión de genes relacionados al metabolismo de glucosa y lípidos como ácidos grasos y colesterol (11, 18).

Los pacientes presentan: sensibilidad insulínica conservada con defecto de la estimulación de la secreción de esta hormona por intervención de glucosa, disminución paulatina y deficiencia temprana de la secreción de insulina por las células β pancreáticas, hiperglicemia; complicaciones vasculares como microangiopatía, rara vez obesidad y responden de forma positiva al tratamiento insulínico (11, 18).

MODY 2: MUTACIÓN EN EL GEN DE LA ENZIMA GLUCOCINASA (GCK)

La mutación en el gen de la enzima glucocinasa (GCK) fue identificada por primera vez en familias francesas (18), pero actualmente está distribuida en el planeta entero. Los principales grupos étnicos son los caucásicos, 12,5 % en familias británicas y 63 % en familias francesas y asiáticos isleños del Océano Pacífico no nipones, no se ha re-

portado predominio por sexo (19). La mutación del gen GCK presente en el cromosoma 7p13 afecta a la Glucocinasa (17), enzima que media el catabolismo de glucosa en glucosa-6-fosfato en la primera reacción de la glucólisis, considerada como sensor de glucosa sanguínea, variable en función de la que inicia o inhibe la ruta metabólica (20–22).

La glucocinasa se expresa especialmente en las células β pancreáticas y en los hepatocitos (17, 21). En el páncreas regula la función de la glucólisis, en consecuencia la inversión y producción de trifosfato de adenosina; energía, y la secreción de insulina, esta cumple en condiciones normales con su función de sensor eficientemente (19), sin embargo, los pacientes con MODY 2 requieren glucosa plasmática en concentraciones mayores que los niveles normales por lo que los pacientes presentan hiperglucemia basal y diabetes leve por los cambios en la sensibilidad que induce la actividad anómala de la glucocinasa, misma que es una disfunción total o interferencia funcional.

Se han registrado casos inusuales en los que la mutación potencia la actividad enzimática, lo que aumenta la secreción de insulina con una consecuente hipoglucemia (16, 18). En el hígado participa en el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno (17, 18). En MODY 2 ponderan mutaciones heterocigóticas de un alelo cuyos pacientes reciben dietoterapia y antidiabéticos orales por presentar poca o ninguna complicación crónica como: obesidad, hipertensión, ni otras.

Los pacientes que heredan dos alelos con mutaciones en el gen de la GCK padecen diabetes neonatal con deficiencia en producción de insulina que requiere tratamiento insulínico de por vida (21, 22). La herencia de MODY 2 es directa y cada hijo tiene el 50 % de probabilidad de presentar la misma mutación en el gen de la enzima GCK, con

excepción en mutaciones de novo. La probabilidad de heredar la mutación se eleva al 75% cuando ambos padres son portadores (19).

MODY 3: MUTACIÓN EN EL GEN DEL FACTOR NUCLEAR HEPÁTICO 1 ALFA (HNF-1 α)

La apariencia más común de diabetes MODY en los países donde se ha investigado es la mutación en el gen HNF-1 α , codificado en el cromosoma 12q24.2 (17, 19, 23). Representa el 70 % de los casos (24) y existen variaciones notorias en función de la etnia implicada con la enfermedad (7).

El gen HNF-1 α activa la transcripción genética de la insulina (25, 26). La carencia o privación de la función del HNF-1 α lleva a defectos rigurosos en los resultados de secreción de insulina a la glucosa y leucina (26). Las funciones celulares afectadas por la mutación en HNF-1 α inducen una deficiencia en células beta pancreáticas a nivel de vías moleculares (27). El defecto de la célula beta pancreática en este modo de diabetes es de naturaleza progresiva (28).

Los portadores de la mutación en HNF-1 α y que aún no presentan diabetes, en ayunas muestran niveles normales de glucemia, pero cuando el nivel de glucosa es mayor a los 140 mg/dl son incapaces de aumentar la secreción de insulina. Precedentemente de que se presente la diabetes, los portadores de esta mutación manifiestan una sobrecarga de glucosa lo que origina glucosuria.

Para determinar si una persona es portadora de esta mutación se realiza una prueba de glucosuria dos horas después de la sobrecarga oral de glucosa, aquella prueba nos guía a una posterior evaluación de los portadores (25). Es diagnosticado frecuentemente en el grupo etario pospuberal (19), entre los 14 y 30 años, aunque en la ado-

lescencia se presenta con mayor incidencia. La hiperglucemia y el déficit insulínico son severos en este tipo de MODY, prevalece en los grupos étnicos caucásicos y japoneses (26).

Frecuentemente la MODY 3 se asocia con dislipemia e hipertensión arterial, además no es común la obesidad (23). En los primeros 10 años de vida los pacientes presentan niveles normales de glucemia con deterioro ulterior de la función β pancreática, pero a partir de la tercera década de vida disminuye la secreción de insulina, por lo que requiere tratamiento (26). Los diabéticos con la mutación HNF-1 α MODY son más sensibles a la insulina y a que las sulfonilureas bajen los niveles de glucemia que los diabéticos tipo 2. Esta alteración es la respuesta del tejido blanco a un fármaco, inducida por la farmacogenética de etiología subyacente a MODY 3 (25). Diversos estudios muestran la ponderación de los niveles de HDL sobre triglicéridos en pacientes con MODY 3 en relación a pacientes con DM1 (15, 29).

Se ha comprobado por diversos estudios clínicos que los pacientes con la mutación inductora de MODY 3 pueden controlar su nivel de glicemia administrando el tratamiento con sulfonilureas de manera metódica, mediante dosis bajas que garanticen un efecto con corta prolongación no hipoglucémico, sin embargo, será necesario inhibir de forma progresiva el tratamiento farmacológico de esta naturaleza debido a la tendencia a deteriorar el control glicémico (30). Se recomienda dietoterapia, y tratamiento farmacológico oral o insulínico semejante al de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (26, 31).

MODY 4: MUTACIÓN EN EL GEN DEL FACTOR PROMOTOR DE INSULINA 1 (IPF-1)

La mutación genética del cromosoma

13q12.2 promotora de la insulina 1 (IPF-1) origina un tipo de diabetes poco frecuente, denominada MODY 4. En condiciones normales este gen es fundamental para normalizar la síntesis de insulina vía transcripción y la organogénesis del páncreas (19). Pero la mutación limita la unión proteica promotora del gen de insulina y altera el desarrollo de las células betas pancreáticas.

En las mutaciones del IPF-1 cuando el gen afectado es heterocigoto produce MODY, pero si es homocigoto provoca agenesia pancreática (26). El 1 % del total de reportes de diabetes tipo MODY es diagnosticado en adultos jóvenes, lo que caracteriza la penetrancia y prevalencia baja, el tratamiento requiere administración de insulina y antidiabéticos orales (23), aunque el 30 % de personas diagnosticadas solo requiere insulina (19, 32, 33). La diabetes MODY 4 tiene menor riesgo de presentar complicaciones crónicas en comparación con MODY 1, MODY 3 y MODY 5 (19).

MODY 5: MUTACIÓN EN EL GEN DEL FACTOR NUCLEAR DEL HEPATOCITO 1 BETA (HNF – 1 β)

La mutación genética del cromosoma 17q21.3(25) del factor nuclear del hepatocito 1 beta (HNF – 1 β) origina la diabetes tipo MODY 5. Este factor de transcripción nuclear se presenta en los islotes pancreáticos, y en condiciones normales tiene el funcionamiento de homodímero o de heterodímero con el HNF-1, que normaliza la presencia genética en tejidos de órganos como el páncreas y riñón, por lo que cuando se presenta la mutación perjudica la función y organogénesis pancreática y renal (26). Frecuentemente aparece en la etapa de adolescencia o en la de adulto joven, y describe un amplio espectro clínico (34), por ello debe ser diagnosticado en situaciones clínicas específicas. Se considera la menos común, del 5 % al 10 % de los casos, incluidas mutaciones

de novo, la descripción primitiva de esta se asocia entre diabetes precoz y patología renal con aparición de quistes (35).

La diabetes MODY 5 es semejante a MODY 3, ya que puede presentar complicaciones renales, pancreáticas, hepáticas y malformaciones genitales, se puede anticipar el diagnóstico de diabetes en condiciones intrauterinas. Probablemente a causa de la disminución de la acción del HNF-1 β en el hígado y riñón los pacientes tienen un bajo nivel de sensibilidad hepática a la insulina, por lo que la administración de un tratamiento oral como la metformina sería la opción primordial, después de la aplicación de insulina (23).

MODY 6: MUTACIÓN EN EL GEN DEL FACTOR DE DIFERENCIACIÓN NEUROGÉNICO 1

Un tipo de Diabetes poco habitual es la MODY 6, que se presenta por la mutación en el cromosoma 2q32, que afecta genéticamente al factor de diferenciación neurogénico 1 (NEUROD1 o BETA2). Comúnmente el factor NEUROD1 tiene las funciones de regular la formación del páncreas endocrino (25), regular el desarrollo pancreático como proteína, con expresión tisular en el páncreas, intestino y sistema nervioso central (26). Cuando se da la mutación en el factor NEUROD1 provoca diabetes moderada o grave, con rangos de aparición en varios grupos etarios (19). Ciertos autores mencionan que afecta en su mayoría al adulto joven (25). MODY 6 se expresa en el cerebro, el intestino y los islotes pancreáticos, consecuentemente se origina una hiperglucemia progresiva de larga data (23).

CONCLUSIONES

Es importante determinar clínicamente cuando se trata de una diabetes mellitus tipo 1 y 2, y cuando se considera MODY en

cualquiera de sus tipos, teniendo en cuenta que la mayoría de los casos de la diabetes tipo MODY coincide con pacientes con baja tasa de obesidad, de aparición menor a los 25 años, donde se ven afectadas 3 generaciones consecutivas y estos pacientes no requieren tratamiento con insulina en las primeras etapas de esta enfermedad, por lo que tiende a confundirse con la diabetes mellitus tipo 1 o 2, por esta razón hay que destacar que la clínica sumada a los exámenes de índole genética contribuyen al diagnóstico de la diabetes MODY en cualquiera de sus tipos, con el fin de iniciar el tratamiento específico y evitar complicaciones a futuro.

Esta enfermedad es de interés científico, médico y social, pues la gran incidencia de diabetes mellitus en la población latinoamericana y la poca información existente de diabetes MODY en el contexto de los países que conforman esta, motiva a la comunidad científica a seguir realizando estudios en donde se pueda determinar la incidencia de esta patología a nivel continental, ya que la literatura actual es pobre respecto a esta variante de la diabetes mellitus.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

No fue precisado, se recolectó información a partir de publicaciones de libre acceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de la enfermedad : una introducción a la medicina clínica [Internet]. 7th ed. México, D.F.; 2015. 777 p. Disponible en: http://www.ingebook.com/ib/NPcd/IB_BooksVis?cod_primaria=1000187&codigo_libro=6712
2. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. WHO. 2014;1-18.
3. Ministerio de Salud Pública., Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de la Diabetes Mell-

- tus tipo 2. *Minist Salud Pública*. 2017;1:1–87.
4. Oliveira CSV, Furuzawa GK, Reis AF. Diabetes Mellitus do Tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2002;46(2):186–92. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000200012&lng=pt&tlng=pt
 5. Cesar Paz Y Miño ALC. Genética Molecular y Citogenética Humana. In: *Genética Molecular y Citogenética Humana Fundamentos Aplicaciones e investigaciones en el Ecuador*. 1st ed. Quito, Ecuador; 2014.
 6. American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes - 2017. *J Clin Appl Res Educ*. 2017;40:1–142.
 7. Ben Khelifa S, Martinez R, Dandana A, Khochtali I, Ferchichi S, Castaño L. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Tunisia: Low frequencies of GCK and HNF1A mutations. *Gene* [Internet]. 2018;651(2017):44–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.081>
 8. Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Fundamentos de Endocrinología [Internet]. 7th ed. Colombia: CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas); 2012. Disponible en: <http://booksmedicos.org/fundamentos-de-medicina-endocrinologia-7a-edicion/>
 9. Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 13th ed. Elsevier; 2016. 1168 p.
 10. Pawlina W, Michael H. Ross P. *Histología TEXTO Y ATLAS Correlación con biología celular y molecular* [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. 1071 p.
 11. Sanzana G. MG, Durruty A. P. Otros Tipos Específicos De Diabetes Mellitus. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(2):160–70. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300050>
 12. AlSaraj F. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Croniger C, editor. *Treatment of Type 2 Diabetes patients* [Internet]. 1st ed. InTech; 2015. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/treatment-of-type-2-diabetes>
 13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba. España; 2012.
 14. Li Q, Cao X, Qiu H-Y, Lu J, Gao R, Liu C, et al. A three-step programmed method for the identification of causative gene mutations of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Gene* [Internet]. 2016 Aug;588(2):141–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.021>
 15. Lima RA, Alves C, Dotto RP, Franco LF, Dib SA, Dias-da-Silva MR, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;123:134–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.017>
 16. Liu GY. *Molecular Pathogenesis of MODYs*. Matschinsky FM, Magnuson MA, editores. Switzerland: Karger; 2009.
 17. Dorantes A, Martínez C, Ulloa A. *Endocrinología Clínica*. 5th ed. *Endocrinología clínica. Manual Moderno*; 2016.
 18. Cooper DS, Ladenson PW. *Greenspan Endocrinología básica y clínica*. 2012.
 19. Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid ME, Salazar Rocha R, Labastida-Sánchez C, Solís-Pérez A, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo MODY. *Rev Endocrinol y Nutr Rev Endocrinol y Nutr Enero-Marzo* [Internet]. 2001;9(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2001/er011b.pdf>
 20. Lachance CH, Baillargeon M. Should the Clinical Criteria for Suspecting Glucokinase Mutation-Related Hyperglycemia (MODY-2) Be Revisited During Pregnancy? *Can J Diabetes* [Internet]. 2017;1–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.07.003>
 21. Pollak C. F, Lagos L. M, Santos M. JL, Poggi H, Urzúa C. A, Rumié C. H. Diabetes mellitus por mutación en el gen de glucocinasa. Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2017;145(9):1203–7.
 22. 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* [Internet]. 2018;641:186–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.057>
 23. Barrio R. Seminarios de diabetes: Diabetes Monogénicas. *Av en Diabetol* [Internet]. 2007;23(5). Disponible en: <http://www.avancesdiabetologia.org/gestor/upload/revistaAvances/23-5.pdf>
 24. Rees K, Reed A, Banerjee A, Pasupathy D. Maturity onset diabetes of the young in pregnancy: diagnosis, management and prognosis of MODY in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2017;27(5):144–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.02.005>
 25. Jara Albarrán A, Sánchez García-Cervigón P, Arranz Martín A, Andía Melero VM. *Endocrinología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
 26. Ibis DA, González C, Teresa D, González Calero M. Aspectos más recientes en relación con la diabetes mellitus tipo MODY Most recent aspects about type MODY diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2012;2323(22). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200008
 27. Karaca E, Onay H, Cetinkalp S, Aykut A, Gökşen 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 Clin Res Rev* [Internet]. 2017;11:S491–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.042>
 28. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2018 Apr 12];15(1):15–24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/2851C1%291096-9136%28199801%2915%3A1%-3C15%3A%3AAID-DIA562%3E3.O.CO%3B2-M>
 29. 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* [Internet]. 2016;59(11):590–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.016>
 30. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ,

- Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2000 Jul;17(7):543–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10972586>
31. Jha S, Siddiqui S, Waghdhare S, Dubey S, Krishna S, Subramanian K, et al. Identification of a novel glucokinase mutation in an Indian woman with GCK-MODY. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(4):302. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00040-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00040-1)
32. Giuffrida FMA, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2005 Jul;7(4):318–26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955117>
33. Staffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2018 Apr 12];17(2):138–9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ng1097-138>
34. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufile S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Apr 6;140(7):510–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15068978>
35. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes* [Internet]. 2016;40(5):455–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.12.005>
-