

## Heterogeneidad fenotípica en el diagnóstico de MODY: Una aproximación basada en la evidencia para el diagnóstico clínico

Fernando Carrera Viñoles<sup>1</sup> , Gestne Aure<sup>2</sup> , Paul Camperos<sup>1</sup> , María Inés Silva de Casanova<sup>1</sup>.

### Resumen

Hasta la fecha se reconocen 14 genes relacionados con MODY (del acrónimo en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*), sin embargo, es bien conocido la variabilidad epidemiológica con respecto a la diabetes del adulto de instalación en el joven (MODY) que actualmente, se refiere a un grupo heterogéneo de formas monogénicas de diabetes causadas principalmente por defectos de secreción de insulina. Los subtipos MODY individuales son entidades distintas que se definen por sus mutaciones subyacentes. La MODY causada por mutaciones en la glucoquinasa (GCK-MODY, MODY2) y el factor nuclear de hepatocitos 1-alfa (HNF1A-MODY, MODY3) son las formas más prevalentes, que involucran alrededor de las tres cuartas partes de todos los pacientes con MODY. El papel de las pruebas genéticas generalizadas para detectar MODY es controvertido, dado el costo asociado, aunque eso ha disminuido drásticamente. Además, el impacto de un diagnóstico MODY definitivo puede ser significativo, especialmente para individuos jóvenes diagnosticados erróneamente con diabetes tipo 1; Estos pacientes a menudo pueden detener la insulina y hacer la transición a la terapia SU, con un control glucémico mejorado. En medio de una realidad social que impone limitaciones para establecer diagnósticos de elevada complejidad técnica como es el caso de MODY, se hace imperativo, proponer alternativas clínicas y paraclinicas básicas que permitan establecer el mayor grado de precisión al menor costo, de esta premisa parte es revisión narrativa que permitirá al médico clínico afinar el diagnóstico en diabetes.

**Palabras clave:** MODY, diabetes monogénica, Glucoquinasa.

## Phenotypic heterogeneity in the diagnosis of MODY. An evidence-based approach to clinical diagnosis

### Abstract

To date, 14 genes related to MODY (from the acronym in English Maturity Onset Diabetes of the Young) are recognized, however, the epidemiological variability with respect to maturity-onset diabetes of youth (MODY) is well known, refers to a heterogeneous group of monogenic forms of diabetes caused mainly by defects in insulin secretion. The individual MODY subtypes are distinct entities that are defined by their underlying mutations. MODY caused by mutations in glucokinase (GCK-MODY, MODY2) and hepatocyte nuclear factor 1-alpha (HNF1A-MODY, MODY3) are the most prevalent forms, involving around three quarters of all patients with MODY. The role of widespread genetic testing for MODY is controversial, given the associated cost, although that has fallen dramatically. Furthermore, the impact of a definitive MODY diagnosis can be significant, especially for young individuals misdiagnosed with type 1 diabetes; These patients can often stop insulin and transition to SU therapy, with improved glycemic control. In the midst of a social reality that imposes limitations to establish diagnoses of high technical complexity as is the case of MODY, it is imperative to propose basic clinical and paraclinical alternatives that allow establishing the highest degree of precision at the lowest cost, part of this premise is narrative review that will allow the clinician to refine the diagnosis in diabetes.

**Keywords:** MODY, monogenic diabetes, Glucokinase.

<sup>1</sup>Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas - Venezuela.

<sup>2</sup>Centro Médico Docente La Trinidad. Universidad Central de Venezuela.

Autor Correspondiente: Fernando Carrera Viñoles. Correo electrónico: fernandojcv05@hotmail.com

Recibido: 09/09/2020 - Aceptado: 03/12/2020

## Introducción

Para la Asociación Americana de Diabetes los defectos monogénicas que causan la disfunción de las células  $\beta$ , como la Diabetes neonatal y Diabetes de inicio en la madurez de la adultez (MODY), representan una pequeña fracción de pacientes con diabetes (< 5%) según lo indicado en las guías de prácticas clínicas del año 2020<sup>1</sup>, sin embargo, es bien conocido la variabilidad epidemiológica con respecto a la diabetes del adulto de instalación en el joven (MODY) que actualmente, se refiere a un grupo heterogéneo de formas monogénicas de diabetes causadas principalmente por defectos de secreción de insulina<sup>2</sup>. Primero se describió como una entidad clínica única en una familia numerosa en 1974, y los antecedentes familiares de la generación sugirieron que MODY era una diabetes leve de inicio temprano (generalmente antes de los 25 años), herencia autosómica dominante y predominio de la deficiencia de insulina<sup>3</sup>. Desde los avances de la tecnología de pruebas genéticas moleculares de la década de 1990, los estudios relevantes han reconocido que MODY comprende varios síndromes clínicos diferentes de diabetes familiar que resultan de defectos moleculares específicos.<sup>4</sup>

Hasta la fecha se reconocen 14 genes relacionados con MODY, incluidos HNF1A, GCK, HNF4A, HNF1B, ABCC8, etc<sup>5</sup>. En Europa, MODY representaba del 1 al 2 % de la población total de diabetes<sup>6</sup>, pero no se conocía la prevalencia exacta de MODY en todo el mundo. Además, se estimó que era responsable del 2 al 5 % de los casos de diabetes mellitus no dependiente de insulina<sup>7</sup>. Este síndrome clínico es tan heterogéneo que su caracterización epidemiológica varía según el área geográfica, y esto puede guardar relación con múltiples teorías propuestas para el Estados Unidos y Europa su comportamiento demográfico es muy similar siendo los endotipos más frecuentes MODY2, MODY3 y MODY1<sup>8</sup>, respectivamente, mientras que en Asia cerca del 42 % no tiene una mutación de las comúnmente reconocidas por lo que se denominan MODY "X", seguidas en frecuencia por MODY 2 y MODY 3<sup>9</sup>. Hay poca información sobre la frecuencia de MODY en América Latina, y es menor cuando tratamos de encontrar información en países con población de nativos americanos o indios americanos, como Venezuela. Sin embargo, MODY puede ser más frecuente de lo que se suponía anteriormente.

Además, la proporción de casos causados por una variante patogénica "*de novo*" es desconocida para la mayoría de los genes relacionados con MODY<sup>10</sup>. Por lo que es imperioso generar políticas de educación y promoción de la pesquisa adecuada en diabetes MODY y otros tipos específicos de diabetes, que han demostrado ser alternativas costo-efectivas, ya que el enorme costo de las pruebas genéticas para MODY podría ser oneroso. Sin embargo, si se hace con precisión, mejorará la calidad de vida. La prueba de genes MODY en una familia con la enfermedad puede ayudar a detectar variantes MODY en miembros predispuestos y ofrecer tratamiento antes de que degenera en un desequilibrio del metabolismo de la glucosa y finalmente diabetes. La detección genética precisa puede ayudar a predecir la probabilidad y los tipos de complicaciones y, a su vez, reducir los gastos.

Por ejemplo, MODY 1 y 3 se caracterizan por complicaciones microvasculares, que pueden manejararse con una dosis baja de sulfonilureas en lugar de una rigurosa terapia con insulina si se diagnostica erróneamente como Diabetes tipo 1. Por otro lado, MODY 2 muestra menos complicaciones microvasculares y es posible que no necesite ningún tratamiento. Por lo tanto, un diagnóstico preciso del tipo MODY podría evitar una elección de tratamiento incorrecta, que culminaría en un menor costo de atención médica. En una sociedad donde hay seguros de cobertura o política para las pruebas, la rentabilidad de las pruebas genéticas para MODY depende de la frecuencia de la afección en la población<sup>11</sup>. En un estudio llevado a cabo en los EE.UU.<sup>12</sup>, las pruebas genéticas para MODY no fueron rentable cuando la frecuencia de la enfermedad fue tan baja como 2 %. Sin embargo, cuando la población de MODY aumentó al 6 % con técnicas de detección mejorada y fisiopatología expandida, se descubrió que las pruebas eran rentables. Además, se descubrió que las pruebas genéticas eran rentables en la población, con una prevalencia del 2 % de MODY cuando se redujo el costo de las pruebas. El estudio también demostró que si la población de MODY se incrementa al 31 %, a través de técnicas de prueba avanzadas, las políticas que favorecen la realización de pruebas genéticas en MODY se convirtieron en un ahorro para el estado.

## Importancia del diagnóstico

Los subtipos MODY individuales son entidades distintas que se definen por sus mutaciones subyacentes. La MODY causada por mutaciones en la glucoquinasa (GCK-MODY, MODY2) y el factor nuclear de hepatocitos 1-alfa (HNF1A-MODY, MODY3) son las formas más prevalentes, que involucran alrededor de las tres cuartas partes de todos los pacientes con MODY. Las mutaciones pueden afectar la detección de glucosa, como en GCK-MODY que resulta en un fenotipo de diabetes leve. También pueden afectar los factores de transcripción, denominados colectivamente factor de transcripción MODY (MODY1 y MODY3-7). Estos subtipos MODY tienden a seguir un curso progresivo<sup>13-15</sup>, pero a menudo son inicialmente muy sensibles a las sulfonilureas (SU).<sup>16</sup>

El papel de las pruebas genéticas generalizadas para detectar MODY es controvertido, dado el costo asociado, aunque eso ha disminuido drásticamente. Además, el impacto de un diagnóstico MODY definitivo puede ser significativo, especialmente para individuos jóvenes diagnosticados erróneamente con diabetes tipo 1; Estos pacientes a menudo pueden detener la insulina y hacer la transición a la terapia SU, con un control glucémico mejorado<sup>17</sup>. Del mismo modo, los pacientes con MODY sensible a SU que han sido diagnosticados erróneamente con diabetes tipo 2 también pueden beneficiarse de los diagnósticos moleculares porque comúnmente se mantienen bien con monoterapia de SU durante décadas antes de avanzar a un tratamiento adicional<sup>14,16,17</sup>. Además, los pacientes con GCK-MODY generalmente requieren un tratamiento menos intensivo y tienen menos riesgo de complicaciones microvasculares, lo que puede ser tranquilizador para los pacientes y sus familias, puede reducir los costos de monitoreo y tratamiento a largo plazo, exceptuando durante la gestación donde generalmente ameritan tratamiento farmacológico<sup>18,19</sup>. Finalmente, cada pariente de primer grado de un paciente con mutación positiva tiene un 50 % de posibilidades de portar la mutación, lo que abre la posibilidad de detección predictiva o pre sintomática para una intervención temprana y asesoramiento.<sup>20</sup>

¿Quién debería ser examinado genéticamente para MODY?, es la pregunta que aun no logra responderse con claridad, la estrategia que actualmente ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico y una

relación costo-beneficio óptima ha sido la de evaluar sistemáticamente los siguientes grupos poblacionales.

1. Nuevas generaciones de familias con diagnóstico molecular establecido para MODY a través de secuenciación familiar genética estándar o a través del mapeo de Sanger para las mutaciones comunes de MODY.
2. Nuevas generaciones de familias con diagnóstico probable de MODY a través de Secuenciación completa de exones.
3. Casos de alta sospecha de MODY sin filiación consanguínea demostrada o sospechada a través de Secuenciación completa de exones.

Luego de la estratificación de los casos a través de las características demográficas, se deben evaluar características típicas de la Heredabilidad que permitan optimizar el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas para MODY y minimizar los costos tras pruebas innecesarias o injustificadas. Algunas de las principales características de diagnóstico de MODY dadas por Vaxillaire y Froguel<sup>21</sup> son las siguientes:

- La hiperglucemia se diagnostica a temprana edad (antes de los 25 años) en uno o dos sospechosos de la familia diabética.
- La herencia autosómica dominante muestra transmisión vertical a través de al menos tres generaciones.
- Fenotipo similar compartido por miembros de la familia diabética.

Vale la pena mencionar que desde las descripciones iniciales de esta entidad nosológica, a medida que los pacientes MODY transmitieron la enfermedad a su descendencia siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante, rápidamente se sospechó que podría ser un trastorno monogénico. MODY es, con mucho, el tipo más común de diabetes Monogénica, ha venido modificándose en el tiempo, impactando de diferentes maneras según las poblaciones, sus hábitos nutricionales, la prevalencia o no de infecciones virales asociadas que la aparición de nuevas mutaciones específicamente polimorfismos de nucleótidos simples,

que se ha expresado con un incremento de “nuevos genotipos” para MODY, por lo que se podría inferir que con el pasar del tiempo y la mayor exposición a factores epigenéticos que favorezcan la aparición de nuevas mutaciones en poblaciones determinadas, el diagnóstico clínico en MODY estaría cada día más limitado.

## Identificación de los Sub-tipos

Hasta la fecha se han reconocidos 14 genotipos para MODY, sin embargo, ya se han identificado al menos 4 mutaciones adicionales potencialmente asociadas a esta entidad nosológica, a la espera de su evaluación generacional para evaluar su comportamiento de heredabilidad para establecerlas como nuevas variantes de MODY, de allí la importancia de familiarizarse con características individuales clínicas o paraclínicas que sirvan como “signos banderas” para la sospecha fenotípicas de entidades monogénicas muy difíciles de lograr diferenciar entre ellas, en medio de una mayor prevalencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2, con las que habitualmente se sub-registra la MODY.

### *MODY asociadas a genes que codifican isoformas del Factor nuclear del Hepatocito:*

La familia del factor nuclear del hepatocito (HNF) forma parte de la super-familia de las homoproteínas y está formado por dos miembros principales HNF $\alpha$  y HNF $\beta$  hasta la fecha se han descrito al menos 12 isoformas de estos factores, relacionados con la diabetes solo se han descrito cuatro de ellas, tres asociadas al factor alfa y una al beta<sup>22</sup>. En humanos el HNF1 $\alpha$  se encuentra en el cromosoma 12, en la región 12q22-qter, se trata de un gen de 23.767 pb que da lugar a una proteína de 631 aminoácidos, las mutaciones del gen que codifica esta proteína se han relacionado con MODY-HNF1 $\alpha$  (MODY3); mientras que, el Factor nuclear del hepatocito 4 $\alpha$  se ha correlacionado con MODY-HNF4 $\alpha$  (MODY1), en humanos se encuentra localizado en el cromosoma 20, en la región 20q13.12 y contra de 75.590pb, dando lugar a una proteína de 474 aminoácidos, pertenece a la sub familia de receptores nucleares hormonales y su rol en la aparición de diabetes se fundamenta en la regulación de la secreción de insulina en la celular Betas –pancreáticas, para este gen se ha relacionado

con dos formas de diabetes, cuando la alteración es Monogénica se expresa como MODY 1 mientras que si se altera la expresión del factor se asocia a diabetes mellitus tipo 2.<sup>22,24</sup>

El HNF6 $\alpha$ , se encuentra en el cromosoma 15, en la región 15q21.3, constando De 32.857 pb y dando lugar a una proteína de 465 aminoácidos y se pertenece a la familia OCECUT, regulando el metabolismo glucémico al activar la glucosa 6 fosfatasa, los transportadores de glucosa y la glucoquinasa, hasta la fecha solo se ha relacionado como factor de riesgo para diabetes tipo 2, pero se ha descrito como la mutación a través de polimorfismo de nucleótido simple en este gen es el causante de una fenotipo distinto de MODY en un familia numerosa en Irlanda, a la espera de su evaluación generacional para considerarse un forma distinta de MODY.<sup>25,26</sup>

HNF1 $\beta$  se localiza en el cromosoma 17, en la región 17cen-q21-3, se trata de un gen de 58.663 pb que da lugar a una proteína de 557 aminoácidos. Estas proteínas resultantes son homólogas y pueden reconocer el mismo sitio de unión al DNA, la diferencia radica en que el HNF $\alpha$  lo hace en homodímeros y HNF $\beta$  lo hace de forma heterodimérica. Ambos factores a su vez se expresan en el epitelio polarizado de varios tejidos como el hígado, riñón, páncreas y tracto digestivo; además se expresan de forma secuencial, es decir, HNF $\beta$  se expresa durante el desarrollo temprano y es responsable de la organogénesis en etapas intrauterinas, mientras que HNF $\alpha$  lo hace en los hepatocitos adultos<sup>27</sup>. Esta asociación podría justificar por qué la MODY- HNF-1- $\beta$  generalmente se expresa en la adolescencia pero sus otras características (Poliquisitosis renal y disfunción pancreática exocrina) aparecen mucho antes que las dislipidemias en estos pacientes. Por otro lado, en el hígado el HNF $\alpha$  se une a los promotores de como mínimo 222 genes, demostrándose tanto *in vivo* como *in vitro*, que este juega un papel importante en la diferenciación de los hepatocitos y la regulación del metabolismo de la glucosa, aminoácidos e inhibe la lipogénesis<sup>28</sup>. Estas bases genéticas permiten identificar algunos patrones de heredabilidad y clínicos para cada tipo MODY:

- **MODY – HNF1 $\alpha$ :** La prevalencia de esta mutación es la más alta en Europa, América del Norte y Asia. Se han identificado más de 400 mutaciones diferentes de HNF1  $\alpha$  en aproximadamente 1.200 familias; entre estos, una mutación en el exón 4 del

gen (P291fsinsC) es la más frecuentemente observada. Estas mutaciones alteran la expresión de proteínas relacionadas con el transporte de glucosa, como los transportadores de glucosa, así como la de las enzimas clave involucradas en el metabolismo mitocondrial de la glucosa. En ratones *knock-out*, la proliferación reducida de células  $\beta$  y el aumento de la apoptosis conduce a una disminución progresiva de la función de las células  $\beta$ . Las mutaciones de HNF1 $\alpha$  tienen una alta penetración, con casi el 63 % de sus portadores desarrollando diabetes a la edad de 25 años, y casi el 96% a la edad de 55. Dado que HNF1 $\alpha$  también se expresa en tejidos distintos al páncreas, los pacientes con HNF1 $\alpha$ -MODY pueden mostrar manifestaciones extrapancreáticas como la glucosuria, que puede desarrollarse incluso antes del inicio de la diabetes debido a un bajo umbral renal de glucosa. La hiperglucemia inducida por mutaciones heterocigotas de HNF1 $\alpha$  podría deteriorarse y progresar.<sup>27,29</sup>

- **MODY-HNF4 $\alpha$ :** Las mutaciones en el gen HNF4 $\alpha$  son poco frecuentes y representan solo aproximadamente del 3% al 5% de todos los casos MODY; Se han identificado más de 100 mutaciones de HNF4 $\alpha$  en 173 familias. Los pacientes con mutaciones heterocigotas de HNF4 $\alpha$  muestran una disfunción progresiva de células  $\beta$  similar a la observada en pacientes con mutaciones de HNF1 $\alpha$ . La mutación HNF4 $\alpha$  heterocigótica fetal produce una forma sensible al diazóxido de hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal y posterior macrosomía. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia del bebé de una madre afectada. La hiperinsulinemia generalmente se resuelve durante la infancia y la producción de insulina disminuye gradualmente, lo que lleva al desarrollo de diabetes en la adolescencia. A diferencia de HNF1 $\alpha$ -MODY, HNF4 $\alpha$ -MODY no está asociado con la glucosuria. En cambio, los bajos niveles de apolipoproteínas (apoAII, apoCIII y apoB)

pueden ser una pista para diagnosticar este subtipo. HNF4 $\alpha$ -MODY se caracteriza por una sensibilidad a las sulfonilureas similar a la de HNF1 $\alpha$  MODY; por lo tanto, se recomiendan dosis bajas de sulfonilurea como tratamiento de primera línea.<sup>29</sup>

- **MODY-HNF1  $\beta$ :** En vista a la expresión de este factor en otros tejidos como ya fue mencionado, su forma de presentación más habitual cursa con poliquistosis renal, disfunción pancreática exocrina y diabetes. La disfunción renal generalmente se desarrolla a la edad de 45 años, y aproximadamente el 50 % de los pacientes progresan a insuficiencia renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal sin enfermedad renal diabética. Por lo tanto, los portadores de mutaciones HNF1 $\beta$  deben ser monitoreados para el desarrollo de diabetes y nefropatía no diabética. La diabetes asociada con MODY5 se desarrolla en la adolescencia o en la edad adulta temprana y se presenta con resistencia a la insulina hepática antes de progresar al estado dependiente de insulina debido a la hipoplasia pancreática, por lo que también puede ser considerada una forma de diabetes exocrina<sup>30</sup>. Las mutaciones de HNF1 $\beta$  pueden reducir el peso al nacer hasta en 900 g. A diferencia de los pacientes con MODY3, aquellos con MODY5 progresan al estado dependiente de insulina y no responden a la sulfonilurea; por lo tanto, generalmente requieren terapia de insulina temprana. Los pacientes con mutaciones HNF1 $\beta$  manifiestan fenotipos muy variables, que pueden incluso diferir entre los miembros de la familia que portan la misma mutación<sup>31</sup>.

Para este conjunto de genotipos de MODY (Tabla 1) establecemos las siguientes características clínicas y paraclínicas para la identificación y manejo clínico:

**Tabla 1.** Genotipos de MODY

CARACTERÍSTICAS	MODY-HNF1 $\alpha$	MODY-HNF4 $\alpha$	MODY-HNF1 $\beta$
CLÍNICAS	Glucosuria	Generalmente macrosomia fetal y/o Síndrome de Hipoglucemia Hiperinsulinémica neonatal transitorio	Bajo peso al nacer, Poliquistosis renal.
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	Uroanálisis	Apolipoproteinas ↓	Elastasa ↓ TAC de abdomen
TRATAMIENTO	Sulfonilureas	Sulfonilureas	Insulina
TEST GENÉTICOS	Secuenciación de Sanger	Secuenciación de Sanger	Amplificación dependiente de la sonda de ligadura múltiple

El factor de transcripción del homeodominio Onecut factor nuclear hepático 6 (HNF6 α) es necesario para el desarrollo adecuado de las células β de los islotes. HNF6α se expresa inicialmente en todo el epitelio pancreático, pero se regula negativamente en las células endocrinas al final de la gestación y no se expresa en los islotes postnatales. La expresión sostenida de HNF6α también da como resultado una regulación negativa del factor de transcripción específico de células β MAFA y una disminución de la insulina pancreática total. A diferencia de los factores mencionados anteriormente, en adultos se expresa tanto en células acinares como en conductos, donde se expresa mayor proporción en estos últimos.<sup>32</sup>

HNF6α juega un papel importante en la activación del programa de especificación endocrina durante el desarrollo del páncreas y durante la diferenciación de los conductos pancreáticos<sup>33</sup>. La inactivación en todo el epitelio pancreático durante el desarrollo temprano del páncreas da como resultado un páncreas hipoplásico, quistes ductales, hiperplasia del conducto, un epitelio del conducto multicapa y pérdida de cilios primarios. Además, la inactivación de HNF6α durante el desarrollo da como resultado defectos postnatales en las células acinares que se asemejan a pancreatitis, incluyendo fibrosis, metaplasia acinar a ductal e inflamación, lo que sugiere un papel para HNF6α en la regulación del conducto y el desarrollo celular acinar. Estos hallazgos fueron los relacionados con los reportados en dos hermanos de una familia irlandesa con diabetes Monogénica de inicio en la adolescencia, sin otras mutaciones evidenciadas, donde se sugería que la mutación en el gen que codifica al HNF6α era el responsable, sin embargo, las revisiones sobre esta probable asociación aun no han sido claras.<sup>34-35</sup>

Recientemente fue publicado el primer informe de objetivos transcripcionales directos del factor de transcripción crítico OC1 (anteriormente conocido como HNF6α) en el páncreas exocrino en desarrollo. Donde se identificó que este factor funciona a través de al menos 3 mecanismos: (1) regulación directa e indirecta de los factores de transcripción del linaje acinar, (2) regulación directa de genes funcionales de células acinares, y (3) regulación directa de genes de linaje de conductos. Por lo que actualmente aun se encuentra en debate si incluir esta forma de diabetes Monogénica dentro de las reconocidas como MODY

o como un grupo de diabetes exocrina da causa Monogénica.<sup>35</sup>

#### *MODY asociada al gen de la Glucokinasa:*

Sin duda, es el tipo más común y más ampliamente estudiando de la MODY y se considera el prototipo para la inclusión y evaluación de los nuevos tipos de esta entidad nosológica que se proponen recientemente. El gen GCK codifica la enzima glucokinasa, un miembro de la familia de las hexoquininas; desempeña un papel central en el metabolismo de los carbohidratos, ya que cataliza la primera reacción de la vía glucolítica, la conversión de glucosa en glucosa 6-fosfato.<sup>36</sup>

La glucokinasa es expresado junto con el transportador de glucosa 2 (GLUT2) por las células β pancreáticas y cataliza la producción de glucosa, lo que le permite actuar como un sensor de glucosa para las células beta. En comparación con otros miembros de hexoquinasa, la glucokinasa tiene un alto transporte ininterrumpido capacidad de glucosa. La glucokinasa funciona junto con el receptor GLUT2 en el hígado y las células beta y mejora la entrada rápida de la insulina y el metabolismo de la glucosa. Esto permite que el hígado actúe como un reservorio de glucosa circulante y ayuda a la glucosa mecanismo de detección de las células beta. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen GCK causan una detección anormal de glucosa, lo que resulta en un umbral elevado para el inicio de la secreción de insulina estimulada por glucosa. Esto termina en hiperglucemia estable y leve sin ninguna amenaza de complicaciones de DM. Esta forma de DM se conoce como GCK-MODY, también conocida como MODY tipo 2 (MODY2).<sup>36</sup>

Sin embargo, la presentación clínica de la MODY puede variar según el tipo de mutación. Las mutaciones inactivadoras heterocigóticas causan hiperglucemia en ayunas leve (el sello distintivo de GCK-MODY), mientras que las mutaciones inactivadoras homocigóticas causan una afición más grave, similar a la diabetes mellitus neonatal permanente<sup>37</sup>. Otras mutaciones GCK regulan la producción de insulina, caracterizada por la hipoglucemia hiperinsulinémica. A diferencia de otras formas de DM, la hiperglucemia en MODY2 no se deteriora con la edad. Las mutaciones heterocigotas inactivadoras en GCK elevan el umbral de glucosa para la secreción de insulina, lo que resulta en

hiperglucemia en ayunas leve (5,6–8,0 mmol/L, rango de hemoglobina glucosilada de 5,6 %–7,3 %). Los pacientes con GCK-MODY suelen ser asintomáticos; por lo tanto, la mayoría se diagnostica mediante un examen de rutina, como un examen de glucosa en orina en la escuela o durante el embarazo<sup>38, 39</sup>. GCK-MODY puede diagnosticarse primero durante el embarazo; representa aproximadamente del 2 al 6 % de los casos de diabetes gestacional y puede diferenciarse de la diabetes gestacional en función de las características clínicas y la glucosa en ayunas.

Dado que la glucosa en sangre no se deteriora significativamente con el tiempo, este subtipo de diabetes monogénica rara vez se asocia con complicaciones crónicas microvasculares o macrovasculares de la diabetes y las pacientes generalmente no requieren ningún tratamiento excepto en el contexto de un embarazo donde la madre afectada tiene un feto no afectado y hay evidencia en el útero de crecimiento acelerado, por lo que se sugiere la medición cada 15 días después de la semana 26 de gestación de la circunferencia abdominal fetal, si se ubica por encima del percentil 95 para el país o región determinada, se debe iniciar el tratamiento con insulina en estos pacientes<sup>39</sup> (Tabla 2).

Es de destacar que la presencia de una mutación GCK no protege contra el desarrollo concurrente de diabetes poligénica tipo 2 más adelante en la vida, que ocurre con una prevalencia similar a la de la población general. GCK-PNDM puede manifestarse en familias GCK-MODY, especialmente en el contexto de la consanguinidad.<sup>39</sup>

#### *Otras formas específicas de MODY:*

Los pacientes con MODY muestran un historial familiar de hiperglucemia con un modo de herencia autosómico dominante, edad al diagnóstico típicamente antes de los 25 años e interrupción de la función de las células betas

pancreáticas. Desde 1992, se han informado mutaciones en 14 genes que causan MODY. El diagnóstico genético correcto tiene implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, sin embargo, la no disponibilidad universal de los test genéticos, y la baja experticia de la mayoría de los centros para realizar adecuadamente el diagnóstico de MODY, hacen pensar que debemos ubicar nuevos métodos diagnósticos, más factibles y reproducibles en ambientes de recursos limitados, resaltando la importancia de ubicar aspectos clínicos individuales de los cada sub-tipo en MODY que permitan identificar adecuadamente los test genéticos a solicitar, mejorando gastos operativos del diagnósticos y a posterior, gastos en tratamientos inadecuados. Sin duda, las formas más representativas de MODY son las asociadas a la Glucoquinasa y a las isoformas del Factor nuclear del hepatocito, por lo que diferenciar los otros 10 genotipos de MODY es una tarea compleja.

Las pruebas genéticas de rutina de MODY incluyen la secuenciación directa de Sanger de los genes implicados con mayor frecuencia en MODY (es decir, glucoquinasa, GCK, factor nuclear de hepatocitos alfa 1, HNF1 $\alpha$  y factor nuclear de hepatocitos alfa 4, HNF4 $\alpha$ ). En las familias que cumplen los estrictos criterios clínicos para MODY (incluidos antecedentes familiares positivos de diabetes, dos o más autoanticuerpos pancreáticos negativos, péptido C positivo varios años después del diagnóstico), los análisis adicionales consisten en secuenciación directa de los genes de insulina (INS) y diferenciación neuronal 1 (NEUROD1) y Amplificación dependiente de la sonda de ligadura múltiple (MLPA) de los genes MODY más prevalentes. Los pacientes con enfermedad renal no diabética notificada se someten a pruebas preferenciales tanto por secuenciación como por MLPA para detectar mutaciones en el factor nuclear beta-1 del hepatocito (HNF1B). Sin embargo, en aproximadamente el 30% de todos los casos MODY, la anomalía genética subyacente sigue siendo desconocida (MODY X). La secuenciación de próxima generación permite la secuenciación del exoma completo (WES), un método que determina casi todas

**Tabla 2.** Criterios para el diagnóstico de MODY-GCK

CLÍNICAS	ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	TRATAMIENTO	TEST GENÉTICOS
MODY-GCK      Sin síntomas	Glicemia en ayuna alterada	Ninguno, exceptuando durante la gestación: Insulina	Secuenciación de Sanger

las regiones de codificación en un solo genoma humano de manera factible.<sup>40</sup>

- **MODY-IPF1:** El factor promotor de insulina-1 (IPF1) es un factor de homodominio de transcripción requerida para el desarrollo del páncreas y la regulación transcripcional de genes en células beta-pancreáticas como insulina, transportador de glucosa-2 y glucoquinasa. Hasta la fecha, se han identificado múltiples mutaciones en el gen IPF1 en pacientes con diabetes. Las mutaciones causan homocigotas causan diabetes neonatal y las heterocigotas pueden contribuir a la susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2 y MODY. Sus características clínicas se fundamentan en un bajo peso al nacer en madres con diabetes gestacional, siendo una característica distintiva de lo habitualmente evaluado en fetos expuestos a hiperglucemia durante la gestación. Además el diagnóstico suele realizarse en mujeres antes de los 25 años durante su primera gestación, lo que generalmente hace que se sub-registre como diabetes gestacional.<sup>41</sup>
- **MODY-NEUROD1:** El factor básico de transcripción en bucle de hélice (bHLH) NEUROD1 (también conocido como BETA2) juega un papel importante en el desarrollo del páncreas endocrino. El desarrollo pancreático se coordina mediante una interacción compleja de vías de señalización y factores de transcripción que determinan la especificación pancreática temprana, así como la diferenciación posterior de los linajes exocrinos y endocrinos<sup>42</sup>. La expresión NEUROD1, junto con NEUROG3 e INSM1, determinan el linaje endocrino. Mutaciones heterocigotas de pérdida de función en NEUROD1 han sido previamente identificado como una causa muy rara de MODY y LADA, con sólo cinco familias reportaron hasta la fecha, donde se han reportado como cause de esta mutación la duplicación única de bases y Deleción de un par de bases, además se pudo determinar que todas las familias tenían un probabilidad de homocigocismo que sugiere un ancestro común para todas las familias reportadas hasta la fecha. Además de la diabetes, presentan un patrón similar de anormalidades neurológicas que incluyen retraso del desarrollo de moderado a severo, sordera neurosensorial profunda y discapacidad visual debido a miopía y distrofia retiniana difusa. Las imágenes de resonancia

magnética cerebral muestran hipoplasia cerebelosa severa sin otras anormalidades intracraneales importantes. Igualmente en su forma homocigota puede desencadenar diabetes neonatal y en su presentación heterocigota cursa como MODY 647.

- **MODY-KLF11:** KLF1 Es un factor de transcripción enriquecido en el páncreas que ha suscitado una atención significativa debido a su papel como regulador negativo del crecimiento de células exocrinas *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, su papel funcional en el páncreas endocrino está delimitado a la secreción de insulina inducida por glucosa y regula los genes clave que codifican los eliminadores del estrés oxidativo, incluyendo SOD2 y catalasa. Las mutaciones en KLF11 causan disfunción de las células β al modular la expresión de los eliminadores de radicales libres. Se identificaron dos variantes raras de KLF11 que deterioran su actividad transcripcional (Ala347Ser y Thr220Met) en familias con MODY<sup>43</sup>. Generalmente cursa con sobrepeso-obesidad, lo que dificulta su diferenciación de la diabetes tipo 2, pero en este caso cursa con péptido C normal a bajo.
- **MODY-CEL:** El gen de la carboxil-éster lipasa (CEL) se expresa principalmente en el tejido acinar del páncreas y en las glándulas mamarias lactantes. La enzima pancreática CEL también conocida como lipasa dependiente de sales biliares, se secreta en el tracto digestivo donde se activa por la presencia de sales biliares, desempeñando un papel en el colesterol y la hidrólisis de vitaminas liposolubles y absorción. Se ha reportado una familia danés con un alelo CEL corto y novedoso que contiene solo tres repeticiones VNTR (rango normal 7–23 en controles sanos). Este alelo co-segregado se ha relacionado con MODY o intolerancia a la glucosa en la familia del paciente, ya que seis de los siete portadores de mutaciones se vieron afectados. Este gen es altamente polimórfico, pero es probable que las mutaciones en CEL sean una causa rara de MODY clasificadas actualmente como MODY X. Sus principales características distintivas son la lipomatosis pancreática y elastasa fecal disminuida.<sup>44</sup>
- **MODY-PAX4:** PAX4, un factor de transcripción de homeodominio emparejado, funciona como un represor de la transcripción, Dicha acción juega un papel crítico en el desarrollo y la función de las células β pancreáticas. PAX4 aparece por primera vez

en las células progenitoras endocrinas en el embrión y luego se expresa selectivamente en las células  $\beta$ , donde se requiere mantener la expresión de Pdx1 y Nkx, dos moduladores esenciales del desarrollo de células  $\beta$  pancreáticas. Pax4 también parece ser importante para la regeneración de las células  $\beta$  en la vida adulta, como lo sugiere el hallazgo de que las mutaciones de PAX4 deterioran la capacidad de proliferación de las células  $\beta$ .<sup>45</sup> Recientemente fue confirmado que el polimorfismo relativamente común (R192H) estaba sobrerepresentado en pacientes MODY en comparación con los controles no diabéticos, con serologías positivas para probovirus B19.<sup>46</sup>

- **MODY- INS:** Las interacciones anormales entre la proinsulina (PI) mutante mal plegada y la de tipo salvaje (WT) en el retículo endoplásmico (ER) impulsan la patogénesis molecular del INS mutante en MODY-INS. Todos los pacientes MODY llevan una mutación en solo uno de los dos alelos INS, y, en principio, un alelo INS normal debería ser suficiente para mantener la normoglucemia. La sustitución de la prolina (Pro) por el residuo de tirosina en la posición 16 de la cadena B de la tirosina-16 (Tyr-B16) resulta en un dramático plegamiento incorrecto de PI. Sin embargo, no puede interactuar con el tipo salvaje, lo que bloquea su capacidad para formar insulina madura, de esa manera se termina expresando la diabetes al final de la adolescencia.<sup>47</sup>
- **MODY-BLK:** BLK es un modulador previamente no reconocido de la síntesis y secreción de insulina que mejora la expresión de los factores de transcripción de células clave Pdx-1 y Nkx6.1. Ademas se ha asociado a un índice de masa corporal bajo. Recientemente se ha descubierto que los SNP no codificantes en el locus BLK están asociados con una mayor susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico (LES) y con niveles reducidos de ARNm de BLK en las líneas de células de linfocitos B, lo que justifica su asociación a síndromes mieloproliferativos entre los 40 y 60 años.<sup>48</sup>
- **MODY-ABCC8:** El gen ABCC8 codifica la subunidad del receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) del canal de potasio sensible a ATP de células  $\beta$  de células pancreáticas (KATP), que regula directamente la liberación de insulina. Las mutaciones de pérdida

de función recesivas en ABCC8 conducen al desarrollo de hiperinsulinismo hipoglucémico congénito (CHI) [56], mientras que las mutaciones ABCC8 heredadas de forma dominante pueden causar CHI con predisposición a la deficiencia de insulina y diabetes más adelante en la vida. Las mutaciones activadoras heterocigotas en ABCC8 causan MODY sin antecedentes de diabetes o hiperinsulinismo en el período neonatal, y producen manifestaciones clínicas similares a las de HNF1A / 4A MODY. Los pacientes con mutaciones en ABCC8 responden a la terapia de sulfonilurea en dosis altas. Se han identificado mutaciones ABCC8 en una cohorte adulta de pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticada antes de los 40 años. Este estudio se examinó 204 individuos e identificó mutaciones ABCC8 en cuatro individuos. Los cuatro pacientes fueron diagnosticados en sus 30 años y uno había sido tratado con glibenclamida durante varios años. Sus dos hijos habían heredado la mutación; uno tenía intolerancia a la glucosa a los 35 años y el otro tenía tolerancia a la glucosa normal a los 33 años. También se identificaron mutaciones activadoras heterocigotas de ABCC8 en dos individuos no obesos tratados con insulina diagnosticados con diabetes tipo 1 en la adolescencia, lo que sin duda demuestra, la baja penetrancia para la expresión de un grupo específico de diabetes de este gen.<sup>49</sup>

- **MODY-KCNJ11:** Las mutaciones activadoras heterocigotas en KCNJ11 se han informado como causa no solo de diabetes neonatal permanente (PNDM), sino también de diabetes MODY y de aparición en adultos en varios estudios. Esto se reafirmó en un pedigree francés negativo en los gen MODY habituales hace ya 7 años, en el que se propuso que el gen KCNJ11 definido fuera MODY13. El gen que codifica al KCNJ11 se localiza en 11p15.1 es un marco de lectura abierto único que codifica una proteína de 390 aminoácidos, el canal de potasio de rectificación interna Kir6.2, que contiene dos segmentos transmembrana y un dominio de bucle de poro. Los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) controlan la señalización eléctrica mediante el acoplamiento del metabolismo celular al movimiento de iones de potasio a través de las membranas celulares. Los canales KATP de células betas pancreáticas comprenden dos componentes: cuatro subunidades de Kir6.2 que forman el poro del canal, y el receptor de sulfonilurea, SUR1, que

regula la activación del canal. El canal KATP es sensible al ATP e inhibido por las sulfonilureas, por lo que, al igual que la MODY 12 o MODY – ABCC8, el tratamiento de elección son estos fármacos.<sup>50</sup>

- MODY-APPL1:** En 2014 se ha descrito la última variable reconocida como etiología de MODY, dos mutaciones de pérdida de función en el gen para la proteína adaptadora, la interacción de fosfotirosina, el dominio PH y la cremallera de leucina que contiene 1 (APPL1) que se identificaron mediante la secuenciación completa de exones, en dos familias numerosas con una alta prevalencia de diabetes no debido a mutaciones en genes MODY conocidos. APPL1 es una proteína de anclaje que consta de 709 aminoácidos con múltiples dominios funcionales, que incluyen un dominio aBin1/amphiphysin/rvs167 (BAR), un dominio de homología de pleckstrina (PH) y un dominio de unión a fosfotirosina. Como proteína adaptadora, APPL1 interactúa con varias proteínas, incluidos los componentes críticos de la vía de señalización de la insulina. En la familia italiana, la alteración p.Leu552 se encontró en todos los miembros con diabetes o prediabetes. Ocho de los individuos que no tuvieron diabetes en la evaluación y los restantes fueron portadores. Es de destacar que la mayoría de los portadores no

afectados eran menores de 38 años (la edad media en el momento del diagnóstico de diabetes entre los miembros afectados) y todavía estaban en riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, especialmente teniendo en cuenta que la presencia de pre-diabetes no podría excluirse en la mayoría de ellos debido a la falta de datos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). También es conceivable que la presencia concomitante de un ambiente específico y/u otros genes "modificadores" sea necesaria para que esta mutación sea completamente penetrante, un escenario que se ha observado para varias enfermedades hereditarias humanas, incluida la diabetes familiar. En la familia estado unidense, se descubrió que la alteración p.Asp94Asn estaba presente en cinco de los siete miembros de la familia con diabetes. A uno de los miembros diabéticos que no portaba la mutación se le diagnosticó diabetes tipo 1 a los 10 años; el otro podría haber tenido la forma común y multifactorial de las diabetes tipo 2, que es altamente prevalente (12,3%) en la población adulta de los Estados Unidos.<sup>51</sup>

Un resumen práctico de las características clínicas de estas entidades tan infrecuentes y de difícil diagnóstico incluso a través de test genéticos queda plasmado en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Criterios de diagnóstico para las variantes de MODY

	CLÍNICAS	ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	TRATAMIENTO	TEST GENÉTICOS
MODY-IPF1	Bajo peso al nacer de madres con diabetes gestacional	Ninguno	Insulina	secuenciación del exoma completo
MODY –NEUROD1	Sordera neuro-sensorial, retraso del neuro-desarrollo, discapacidad visual	RMN cerebral	Insulina	secuenciación directa del Gen
MODY –KLF11	Sobre-peso u Obesidad	Peptido C Normal o bajo.	Insulina	secuenciación del exoma completo
MODY –CEL	Esteatorrea	Elastasa fecal ↓ Lipomatosis pancreática	Insulina	secuenciación del exoma completo
MODY- PAX4	Ninguna	Serología Positivas para Parvovirus B19	Insulina	secuenciación del exoma completo
MODY -INS	Antecedente de SHH neonatal transitorio	Ninguno	Insulina	secuenciación directa del Gen
MODY -BLK	IMC Bajo	Ninguno	Insulina	secuenciación del exoma completo
MODY – ABCC8	Ninguno	Ninguno	Sulfonilureas	secuenciación del exoma completo
MODY – KCNJ11	Ninguno	Ninguno	Sulfonilureas	secuenciación del exoma completo
MODY- APPL1	Ninguno	Ninguno	Insulina	secuenciación del exoma completo

#### *Características diferenciales entre otros tipos de diabetes en el adulto y MODY:*

Se han desarrollado varios algoritmos para identificar pacientes con diabetes que deben someterse a pruebas genéticas para MODY. En el 2009 se propuso el primer modelo de predicción clínica para distinguir MODY de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Según el modelo, los pacientes con MODY tienen niveles más bajos de HbA1c que aquellos con diabetes tipo 1<sup>52</sup>. Además, en comparación con los diabéticos tipo 1, los pacientes con MODY tienden a tener una edad más avanzada en el momento del diagnóstico y una mayor probabilidad de ser mujeres y tener un parente con diabetes. En comparación con los diabéticos tipo 2, los pacientes con MODY tienden a tener un índice de masa corporal más bajo, un nivel más bajo de HbA1c, una edad más joven en el momento del diagnóstico, una mayor probabilidad de ser mujeres y tener un parente con diabetes, y una menor probabilidad de tratamiento previo con agentes hipoglucemiantes orales o insulina. Aunque este modelo calcula una probabilidad estandarizada de ser diagnosticado con MODY, es importante tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de MODY pueden variar. En el año 2017, se dió a conocer el valor discriminatorio entre la proporción de creatinina/péptido C urinario (UCPCR) > 0,2 nmol/ mmol es altamente específico (96 %) y sensible (97 %) al discriminar HNF1A / HNF4A MODY de la diabetes tipo 1 cuando los pacientes son evaluados > 5 años después del diagnóstico<sup>53</sup>. Sin embargo, esta misma robustez no pudo lograrse para discriminar HNF1A /4A MODY de la

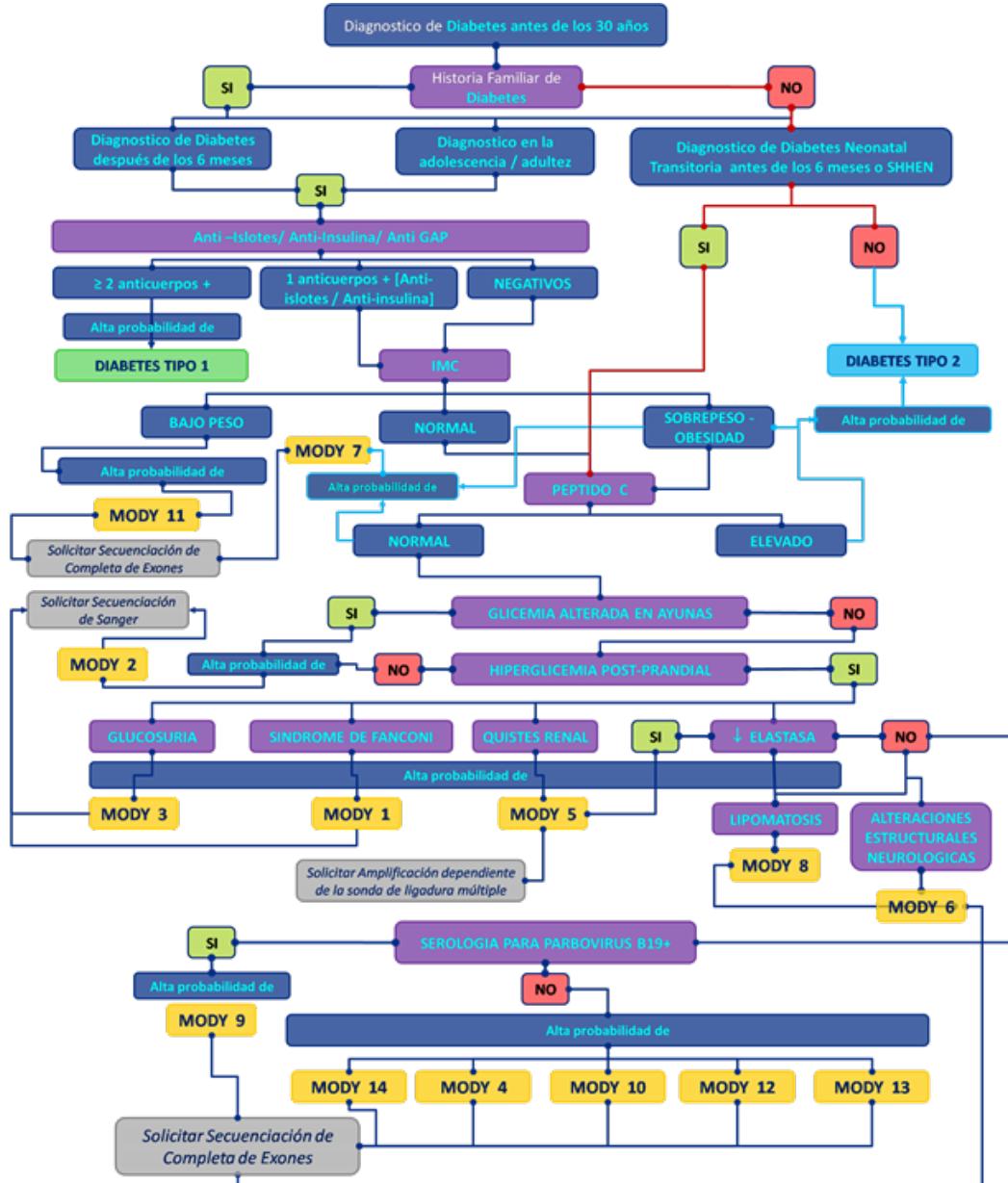
diabetes tipo 2, en comparación con la diabetes tipo 1. Un valor UCPCR ≤3,1 nmol/mmol fue 81 % sensible y 44 % específico para HNF1A / 4A MODY en comparación con la diabetes tipo 2. Esto reflejará que en MODY el defecto predominante es la secreción de insulina en lugar del defecto combinado que se observa en la diabetes tipo 2 de secreción de insulina y resistencia a la insulina, lo que resulta en un péptido C más alto, ya sea medido en suero u orina. Este nivel de discriminación, aunque significativo ( $P = 0.07$ ), es difícil de usar en la práctica clínica en contraste con la discriminación contra la diabetes tipo 1<sup>54</sup>. Las principales características diferenciales están resumidas en la Tabla 4.

En resumen, la rentabilidad de una política de pruebas genéticas depende de la frecuencia de MODY en la sociedad y del costo de la prueba. A pesar de todo el esfuerzo, por un sin número de organizaciones para lograr disminuir los costos de las test genéticos, estas herramientas diagnósticas siguen siendo operativamente poco factibles para su distribución universal y se amerita un nivel de entrenamiento óptimo para su correcta interpretación; todo esto, en medio de una sociedad con marcadas barreras económicas y sociales para apoyar este tipo de iniciativas, como en Venezuela, se hace cada día más necesario el uso de la caracterización clínica y el uso de Biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades minoritarias como la diabetes MODY, por lo que proponemos el siguiente algoritmo para guiar el fino proceso diagnóstico de esta entidad (Figura 1).

**Tabla 4.** Características Diferenciales para MODY y Diabetes tipo 2

	DIABETES TIPO 1	MODY	DIABETES TIPO 2
EDAD	1-17 Años	≤1 / 17-25años	≥25 años
SEXO	H>M	M>H	M>H
IMC	↓↓↓	↓	↑↑↑
HbA1c	↑↑↑↑	↓ o ↑	↑↑
PEPTIDO C	↓↓↓	N	↑↑↑
UCPCR	> 0,2 nmol / mmol*		≤3,1 nmol / mmol*
PCR	↑	↑↑↑*	N o ↑

\*Solo para discriminar entre MODY1-MODY3 y DM1-DM2



**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el diagnóstico de diabetes MODY.

## Referencias

- Asociación Americana de Diabetes. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: estándares de atención médica en diabetes — 2020. *Diabetes Care*. Ene 2020; 43 (Suplemento 1) S14-S31; DOI:10.2337/dc20-S002
- Giuffrida FM & Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 318–326.
- Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, Lesage S, Vionnet N, Clement K & Fougerousse F. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992 356 162–164.

- Bishay RH & Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase- MODY. *Med J Aust*. 2016 Nov 21;205(10):480-485. doi: 10.5694/mja16.00458.
- Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878–84.
- Lu M & Li C. Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018 1411 65–82.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974; 43: 339–357.
- Eide SA, Raeder H, Johansson S, Midthjell K, Søvik O, Njølstad PR, Molven A. Prevalence of HNF1A (MODY3)

- mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). *Diabet Med.* 2008 Jul;25(7):775-81. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02459.x
9. Tattersall RB and Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
10. Zhou Y, Wang S, Wu J, Dong J, Liao L. MODY2 in Asia: analysis of GCK mutations and clinical characteristics. *Endocr Connect.* 2020 May;9(5):471-478. doi: 10.1530/EC-20-0074. PMID: 32375122; PMCID: PMC7274558.
11. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013 Sep;56(9):1958-63. doi: 10.1007/s00125-013-2962-5.
12. Naylor RN, John PM, Winn AN, Carmody D, Greeley SA, Philipson LH, et al. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications, *Diabetes Care* 37 (2014) 202–209.
13. 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; 55:1265–1272. [PubMed: 22218698]
14. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Ellard S, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- $\{\alpha\}$ /hepatocyte nuclear factor 4- $\{\alpha\}$  maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2011; 34:286–291. [PubMed: 21270186]
15. Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, et al. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric diabetes.* 2013; 14:181–188. [PubMed: 23289766]
16. McDonald TJ, Knight BA, Shields BM, Bowman P, Salzmann MB, Hattersley AT. Stability and reproducibility of a single-sample urinary C-peptide/creatinine ratio and its correlation with 24-h urinary C-peptide. *Clinical chemistry.* 2009; 55:2035–2039. [PubMed: 19713273]
17. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28:1028–1033. [PubMed: 21395678]
18. 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; 98:4055–4062. [PubMed: 23771925]
19. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes care.* 2016; 39:1879–1888. [PubMed: 27271189]
20. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ.* 2011; 343:d6044. [PubMed: 22012810]
21. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013; 56:1958–1963. [PubMed: 23771172]
22. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 64:1263–1272. [PubMed: 6767876]
23. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med.* 1978; 299:926–930. [PubMed: 692598]
24. Peters JL, Anderson R, Hyde C. Development of an economic evaluation of diagnostic strategies: the case of monogenic diabetes. *BMJ open.* 2013; 3
25. Peters JL, Anderson R, Shields BM, King SM, Hudson M, Shepherd M, et al. Strategies to identify individuals with MODY: results of a health economic model. *Diabet Med.* 2016. 2016; 33:158.
26. Chambers C, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD, et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes.* 2016 Aug;17(5):360-7. doi: 10.1111/pedi.12289. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26059258; PMCID: PMC4934136.
27. Gandica RG, Chung WK, Deng L, Goland R, Gallagher MP. Identifying monogenic diabetes in a pediatric cohort with presumed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015; 16:227–233. [PubMed: 25082184]
28. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia.* 2013; 56:1512–1519. [PubMed: 23624530]
29. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009; 26:1070–1074. [PubMed: 19900242]
30. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliussen PB, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia.* 2017 Apr;60(4):625-635. doi: 10.1007/s00125-016-4167-1
31. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia.* 2011; 54:1261–1263. [PubMed: 21350841]
32. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of

- etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes care*. 2012; 35:1206–1212. [PubMed: 22432108]
- 33. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006; 355:467–477. [PubMed: 16885550]
  - 34. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes care*. 2008; 31:204–209. [PubMed: 18025408]
  - 35. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009; 26:466–473. [PubMed: 19646184]
  - 36. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95:25–33. [PubMed: 19875480]
  - 37. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013; 30:803–817. [PubMed: 23413806]
  - 38. Chen Y-Z, Gao Q, Zhao X-Z, Chen YZ, Bennett CL, Xiong XS, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl)* 2010 Nov;123(22):3326–3333.
  - 39. National Center for Biotechnology. GCK glucokinase [*Homosapiens(human)*]. [cited 2020 April 12]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2645>.
  - 40. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003 Nov;22(5):353–362.
  - 41. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002 Mar;45(3):427–435.
  - 42. Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008 Jul;31(7):1321–1323.
  - 43. Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, Shepherd M, Frayling TM, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001 Feb;50(1)(Suppl 1):S101–S107.
  - 44. Ilyedjian PB. Molecular physiology of mammalian glucokinase. *Cell Mol Life Sci* 2009 Jan;66(1):27–42.
  - 45. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot 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 Nov;30(11):1512–1526.
  - 46. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin* 2016 Feb;5:85–100.
  - 47. Bae JS, Kim TH, Kim MY, Park JM, Ahn YH. Transcriptional regulation of glucose sensors in pancreatic β-cells and liver: an update. *Sensors (Basel)* 2010;10(5):5031–5053.
  - 48. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:101–108.
  - 49. Juszczak A, Pryse R, Schuman A, Owen KR. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract* 2016 Jun;66(647):e457–e459.
  - 50. Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kämäräinen O, Volpini V, et al. European Molecular Quality Genetics Network. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet* 2010 Nov;18(11):1173–1176.
  - 51. Njølstad PR, Molven A. To test, or not to test: time for a MODY calculator? *Diabetologia* 2012 May;55(5):1231–1234.
  - 52. 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 May;55(5):1265–1272.
  - 53. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018 Oct;19(Suppl 27):47–63.
  - 54. US National Library of Medicine. What are the types of genetic tests? Genetic Home Reference, 2019 [cited 2018 Nov].