



Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo "MODY"

Leticia Sánchez-Reyes,* Guillermo Fanghänel,* Miguel Enrique Márquez-Cid,** Rafael Salazar Rocha,**
Claudia Labastida-Sánchez,** Aarón Solís-Pérez,** María Teresa Tusie Luna***

- * Servicio de Endocrinología, Hospital General de México.
- ** Alumnos del 3er año de la Facultad de Medicina, UNAM.
- *** Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:
Leticia Sánchez Reyes
Bruselas 135-1
Delegación Coyoacán
04100, México, D.F.

Fecha de recepción: 1-Febrero-2001
Fecha de aceptación: 15-Abril-2001

Resumen

La diabetes de comportamiento del adulto que se presenta en el joven, denominada como MODY por sus siglas en inglés, es un subtipo heterogéneo de diabetes mellitus tipo 2 que se presenta por una alteración genética, caracterizada por un carácter autosómico dominante inherente y primario a un defecto en la secreción de insulina. En el presente artículo revisamos las bases fisiopatológicas de los distintos tipos de MODY y se describen las manifestaciones clínicas así como su diagnóstico.

Palabras clave: MODY, diabetes tipo 2, diabetes en el joven, mutación en la insulina humana. Revista de Endocrinología y Nutrición 2001:9(1)Enero-Marzo.5-11.

Abstract

Maturity Onset Diabetes of the Young is a genetically and clinically heterogeneous subtype of type 2 diabetes, characterized by early onset autosomal dominant inheritance and primary defect in insulin secretion. This article reviews the pathophysiologic basis of MODY, describes its clinical manifestations and discusses its diagnosis.

Key words: MODY, type 2 diabetes, diabetes of the young, mutation in the human in insulin. Revista de Endocrinología y Nutrición 2001:9(1)Enero-Marzo.5-11.

INTRODUCCIÓN

A partir de la nueva clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹ se define a la diabetes mellitus tipo 1 como una alteración predominantemente inmunológica y a la diabetes mellitus tipo 2 como una variante poligénica con alta frecuencia de resistencia tisular a la insulina y defectos en secreción de la misma. Existe una variante monogénica que tiene un comportamiento semejante a la diabetes tipo 2, se presenta en individuos jóvenes, se denomina como MODY (por sus siglas en inglés de "Maturity-Onset Diabetes of the Young").² MODY se presenta frecuentemente antes de los 25 años y se caracteriza por un defecto secretorio de insulina que puede ser moderado o severo de acuerdo al tipo de gen que se encuentra mutado. Por lo tanto, el control de estos pacientes dependerá de la magnitud del defecto secretorio y su tratamiento puede requerir la administración

de insulina de una manera similar al tratamiento del paciente con diabetes tipo 1. Para este subtipo de diabetes existen al menos 7 distintos genes alterados en distintos grupos étnicos. En la diabetes tipo MODY una sola mutación en un único gen es suficiente para que la enfermedad se exprese. Su patrón de herencia es autosómico dominante. Esto es, puede observarse herencia de una sola rama paterna o materna con aproximadamente el 50% de individuos afectados en tres generaciones o más. La presencia de familiares afectados en la forma MODY es superior a lo observado tanto para la diabetes tipo 1 como para la diabetes tipo 2 de aparición en el adulto mayor (diabetes poligénica). En MODY, algunos de los padres se ven afectados en el 85% de los casos, mientras que presentan hermanos afectados en más del 50%.² Esto contrasta con la diabetes mellitus tipo 1, en que sólo en el 11% hay algún padre o hermano afectado y sólo en el 6% se presenta en tres generaciones de una

misma familia. El modo de herencia autosómico dominante del tipo de diabetes MODY y la alta frecuencia de familias con individuos afectados en 3 generaciones, facilitaron los estudios genéticos (ligamento con marcadores genéticos y clonación posicional) para identificar los genes mutados en esta enfermedad.³

El subtipo MODY es el resultado de mutaciones en distintos genes. Hasta enero del 2001, genes que han sido identificados son: glucocinasa (GK)/MODY2, factor nuclear de hepatocito (HNF) 1 α /MODY3, HNF-4 α /MODY1, factor promotor de la insulina (IPF) I/MODY4, HNF-1 β /MODY5, y NEUROD1/Beta2/MODY6 (*Cuadro I*). GK es una enzima responsable de la fosforilación de la glucosa, mientras que HNF-1 α , HNF-4 α , IPF1, HNF-1 β , y NEUROD1 son factores de transcripción. Hay genes MODY adicionales que esperan ser identificados. Defectos en los genes de las proteínas hasta ahora descritas resultan en la alteración de los procesos de síntesis y secreción de insulina de las células β pancreáticas.⁶

Nuestro objetivo es presentar una revisión de los avances más recientes de esta patología y enfocarla a las variantes reconocidas hasta el momento, con un interés particular en los aspectos clínicos de su presentación.

MODY1

MODY asociado con mutaciones en el gen HNF-4 α (MODY1).

MODY1 es causada por una mutación en el gen HNF-4 α que codifica a HNF-4 α (factor nuclear de hepatocito 4 α) localizado en el cromosoma 20q12q13.1. El HNF-4 α es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares huérfanos de hormonas esteroideas/tiroideas, encargados de la regulación de la expresión de distintos genes en el hígado, riñón, intestino y en islotes pancreáticos, en estos últimos la actividad del gen HNF-4 α participa en la regulación de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.⁴

MODY1 es menos prevalente que MODY2 y MODY3. Esta forma MODY es más frecuente en población caucásica. La frecuencia de MODY1 como causa de diabetes tipo 2 no está establecida con precisión, sin embargo pudiera representar cerca del 0.25% de todos los pacientes con diabetes tipo 2. El diagnóstico en pacientes con mutaciones en MODY1 se realiza frecuentemente en adolescentes, la hiperglucemia es progresiva, requiriere eventualmente insulina en el 30-50% de los casos y las complicaciones vasculares y neuropáticas pueden ocurrir.⁵

La actividad de HNF-4 α es esencial en la regulación de la expresión de varios genes involucrados en el metabolismo de la glucosa, ácidos grasos y colesterol.^{6,7} Estudios clínicos han mostrado que sujetos con MODY1 tienen una sensibilidad tisular normal a la insulina, pero hay un defecto en la estimulación de la secreción de insulina mediada por la glucosa.⁵

Se han estudiado las propiedades de distintas formas mutantes del gen MODY1, entre ellas se ha demostrado la pérdida en la actividad de transactivación, alteraciones en la dimerización de la proteína (ya que funcionalmente actúa como dímero) así como alteraciones en la unión de esta proteína al DNA.⁸ Algunas de estas alteraciones en HNF-4 α se han investigado en células embrionarias que son fácilmente manipulables genéticamente y que pueden inducirse para formar el endodermo visceral ya que éste comparte muchas propiedades de la célula β pancreática, incluyendo los genes para el transporte de glucosa y su metabolismo. Mutaciones en HNF-4 α se asocian a alteraciones en la expresión del transportador de glucosa GLUT2, de la enzima glucolítica aldolasa B y la gliceraldehído-3 fosfato deshidrogenasa, y en el hígado de la piruvato cinasa, esta última disminuye la fase aeróbica de la glucólisis, disminuye así la glucosa y a su vez la fuente de energía.⁹ Hasta hoy se han encontrado 8 mutaciones distintas para HNF-4 α en pacientes MODY1: R154X, R127W, V255M, Q268X, G115S, E276Q, K99fsdelAA y F75fsdelT.^{9,11}

La diabetes MODY1 se caracteriza clínicamente por una deficiencia temprana en la secreción de insulina, hiperglucemia, asociación con complicaciones microvasculares y rara vez obesidad. Las complicaciones vasculares se caracterizan por ser frecuentes y poco severas, sin embargo se reportó un caso con retinopatía proliferativa, este diagnóstico fue hecho cuando el paciente tenía 32 años y descubierta después de su diagnóstico de diabetes. No tuvo ninguna complicación en los 29 años siguientes, ya que se mantuvieron los niveles de glucosa plasmática en la normalidad, esto bajo control con clorpropamida. También se reportó el caso de una familia japonesa con microangiopatía severa y progresiva, y en particular el caso de una niña que a la edad de 11 años fue diagnosticada con diabetes, controlada posteriormente 9 años con insulina, a la edad de 30 años comenzó con retinopatía proliferativa, presentaron además su abuelo, madre, tío y hermana diabetes con microangiopatía severa.

Cuadro I. Diferentes tipos de MODY y su alteración genética.

Tipos	Alteración
MODY 1	Mutación en el gene de HNF-4 α
MODY 2	Glucocinasa GK
MODY 3	Mutación en el HNF-1 alfa
MODY 4	Mutación en factor 1 promotor de insulina
MODY 5	Mutación en el factor de transcripción hepático nuclear 1beta
MODY 6 ó X	NEUROD1/Beta 2
MODY 7 y 8	No clasificados

MODY 2

MODY relacionado con mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa GK (MODY2).

La identificación de mutaciones en el gen de la glucocinasa, una proteína que juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa en hepatocitos y células beta, indica que MODY2 podría ser principalmente un desorden del metabolismo de los carbohidratos. La existencia de esta segunda forma de MODY fue presentada por Froguel y col,¹² quienes realizaron un estudio de ligamiento genético en 16 familias MODY francesas. En catorce de ellas se demostró ligamiento genético con marcadores cercanos al gen de la glucocinasa (GK) en el locus 7p15-p13. El gen de la glucocinasa humana comprende una región de más de 20kb y consta de 12 exones. MODY2 representa la forma más frecuente de MODY en la población francesa. La prueba definitiva del papel de la glucocinasa en el tipo MODY fue la demostración de mutación sin sentido que genera un codón de paro en este gen en una de las familias francesas. A la fecha se han descrito más de 80 mutaciones distintas en el gen GK en distintas familias MODY y todas resultan en un fenotipo discreto.^{3,5,12}

La fosforilación de la glucosa en el carbono 6 es el primer paso para la glucólisis. Las hexocinasas catalizan esta reacción. En los mamíferos la glucocinasa (hexocinasa IV) es sintetizada en hepatocitos, así como en células β pancreáticas y juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa. La glucocinasa actúa como el sensor de las células beta. De acuerdo con este concepto, el metabolismo de glucosa y la secreción de insulina están estrechamente vinculadas, ambas están determinadas por la concentración de glucosa en plasma. En las células beta y hepatocitos, el metabolismo de glucosa está determinado por la tasa de fosforilación de la glucosa, la cual es catalizada por GK. Las células beta y los hepatocitos también expresan el transportador de glucosa GLUT2, una proteína celular independiente de insulina que media el transporte de glucosa a las células. La capacidad del GLUT2 para transportar glucosa es muy alta, facilitando el equilibrio rápido entre la glucosa extracelular e intracelular.²²⁻²⁸ Mutaciones en el gen de la glucocinasa han sido identificadas en mujeres con diabetes gestacional.¹³ Estas mujeres presentaban antecedentes diabéticos en familiares de primer grado.

Grupe (1996) generó ratones completamente deficientes en GK (animales knock out) y ratones transgénicos en los cuales la glucocinasa se expresa únicamente en células beta.¹⁴ En los ratones con sólo una copia del gen GK, la glucosa sanguínea se elevó y la secreción de insulina disminuyó. Los ratones deficientes en GK

murieron perinatalmente con hiperglucemia severa. Se observó también que la expresión de GK en células beta en ausencia de expresión en el hígado es suficiente para la supervivencia.

La GK puede servir como un sensor metabólico en células pancreáticas y mediar asimismo un mecanismo para la regulación directa de liberación de glucagón por la glucosa extracelular.

La secreción fetal de insulina en respuesta a la glucemia materna juega un papel clave en el crecimiento del feto. Un defecto en la sensibilidad de la glucosa por el páncreas, causada por una mutación heterocigota en el gen de la GK, podría reducir el crecimiento y el peso al nacer, además de causar hiperglucemia después del nacimiento. Los niños con mutaciones en el gen GK tienen bajo peso al nacer. La hiperglucemia materna debida a una mutación en GK resultó en un incremento significativo del peso al nacer. Hattersley propuso que estos cambios en el peso al nacer reflejaron cambios en la secreción fetal de insulina, los cuales son influenciados directamente por el genotipo fetal e indirectamente, a través de la hiperglucemia materna, por el genotipo materno.¹⁵

Recordemos ahora que MODY2 aparece en cada generación, esto significa que los individuos afectados son hijos de padres afectados (excepto en mutaciones de novo) y el descendiente de un padre afectado tiene el 50% de probabilidades de nacer afectado. Cuando los dos progenitores son portadores de mutaciones en el gen GK la probabilidad se eleva a 75%. Los grupos étnicos más afectados son caucásicos (con una distribución de 12.5% entre familias británicas y 63% en familias francesas) y asiáticos (raro en japoneses) isleños del Océano Pacífico, siendo poco frecuente el hallazgo de obesidad así como de complicaciones. MODY2 podría representar alrededor del 12.5% de todos los tipos de MODY. Es importante señalar que pacientes con mutaciones en GK presentan hiperglucemias moderadas, con desarrollo esporádico de complicaciones y controlan fácilmente la glucemia con dieta, esto hace pensar que este subtipo de diabetes podría ser más frecuente de lo que se diagnostica.⁵

Los pacientes con MODY2 predominan en caucásicos y rara vez en japoneses, no tiene predominio por sexo, la obesidad es poco frecuente. Estos pacientes tienen una tasa de secreción de insulina deficiente cuando los niveles de glucemia se encuentran entre 126 y 144 mg/dL, pero aumenta con glucosas por arriba de 144 mg/dL, en forma más significativa que en los MODY1 y MODY3 aunque menor que los controles. También se encuentra una respuesta normal a secretagogos, lo que permite intentar el tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales.

MODY 3

MODY relacionado con mutaciones en el gen HNF-1a (MODY3)

Esta variedad se asocia a mutaciones en el gen HNF-1a (factor nuclear de hepatocitos-1a y se caracteriza por un defecto primario de la secreción de insulina. Se ha estudiado el papel del HNF-1a en la regulación de la función de la célula beta pancreática.¹⁶

El HNF-1a es esencial para la transcripción del gen de insulina. Formas mutantes de la enzima con un efecto dominante negativo sobre la actividad de la copia normal se asocian a una disminución de la expresión del RNAm de insulina. La expresión de genes involucrados en el transporte y metabolismo de la glucosa incluyen el transportador de glucosa-2 y la piruvato cinasa tipo L también son regulados por el HNF-1a. La pérdida de la función del HNF-1a lleva a defectos severos en las respuestas secretoras de insulina a la glucosa y a la leucina.¹⁶⁻¹⁸

El HNF-1a es una proteína que se expresa en el hígado, intestino, estómago, riñón y páncreas. Se han identificado hasta el momento más de 80 mutaciones distintas.

La forma funcional del HNF-1a es un dímero, un homodímero o heterodímero, con la proteína HNF-1beta estructuralmente relacionada que activa la transcripción de distintos genes. El HNF-1a está compuesto de 3 dominios funcionales: uno amino, el dominio de dimerización terminal (aminoácidos 1-32), un dominio de unión-DNA (aminoácidos 150-280) y un dominio de transactivación carboxilo-terminal (aminoácidos 281-631). La mutación P291fsinsC-HNF es la mutación más común identificada en pacientes con MODY3. La expresión de la mutante P291 fsinsC en las células beta de ratón resultó en una inhibición del 40% de la actividad del HNF-1a endógena. Esto sugiere que la mutación del P291 fsinsC-HNF-1a funciona como una mutación dominante negativa. Sin embargo otras mutaciones como las de la región del promotor y del dominio de dimerización, pueden representar mutaciones de pérdida de la función. Así las mutaciones en el HNF-1a pueden llevar a un trastorno en la síntesis o secreción de insulina por mecanismos diferentes.⁴

El gen HNF-1a está localizado en el cromosoma 12q24.2. Este gen regula entre otros la transcripción del gen de insulina.

MODY3 predomina en los grupos étnicos caucásico y japonés, la edad frecuente de diagnóstico es pospuberal y la hiperglucemia es progresiva y severa. La obesidad no es común y representa la forma más frecuente de MODY3 con el 65% de todas las formas de MODY descritas hasta el momento. La severidad de la hiperglucemia requiere control con insulina e hipoglucemiantes orales y las complicaciones vasculares y neuropáticas son comu-

nes. El porcentaje de distribución entre las familias MODY británicas es de 65%, mientras que el porcentaje de las familias MODY francesas es de 21%. En 1990 se tamizó el genoma en familias francesas en quienes la enfermedad no fue explicada por mutaciones en MODY1 o MODY2.¹² Aproximadamente 50% de estas familias francesas la diabetes fue ligada a marcadores microsatélites en el cromosoma 12q, estableciendo el tercer locus genético de este tercer tipo.

Yamagata y colaboradores mapearon MODY3 en el cromosoma 12q24.2. Inicialmente fueron descritas nueve mutaciones del HNF-1a (P291fsinsC, P379fs del CT, T547E48fs del TG, R131Q, P447L, IVS5nt-2AG, y IV59nt+1GA). Con nuevas investigaciones, más de 100 mutaciones del HNF-1a han sido descritas.

Frayling y col¹⁹ encontraron que 70% (11 de 15) de las familias MODY en el Reino Unido mostraron mutaciones HNF-1a. Además 6% (2 de 32) de los pacientes estudiados con diabetes no insulino dependiente de inicio temprano tuvieron mutaciones HNF-1a. Hansen y col²⁰ describieron mutaciones HNF-1a en 56% (5 de 9) familias MODY danesas. En 26% (9 de 35) familias MODY norteamericanas y finlandesas, la herencia fue ligada HNF-1a.²¹ No hay evidencias que sugieran que las mutaciones en el HNF-1a contribuyan al inicio tardío de la diabetes no insulino dependiente asociada a obesidad.²²

²⁴ Existe un umbral renal bajo para la glucosa en pacientes diabéticos con mutaciones en gen HNF-1a. Las observaciones más tempranas de glucosuria con niveles de glucosa normales en algunas familias MODY hacen pensar en una manifestación renal adicional. Mezel et al (1998) midieron el umbral renal para la glucosa en 5 portadores diabéticos de la mutación (Arg 272 Su) en el HNF-1a y los compararon con aquellos pacientes con diabetes insulino dependientes.²⁵ Se encontró el umbral renal para la glucosa bajo en pacientes con mutaciones en el HNF-1a comparados con aquellos pacientes con diabetes tipo 1. Este umbral bajo para la glucosa puede ser una indicación de un efecto extrapancreático de las mutaciones en el gen HNF-1a.

Se ha reportado una sensibilidad incrementada a las sulfonilureas en pacientes con mutaciones en el gen HNF-1a. Pacientes individuales con mutaciones en el HNF-1a se han reportado como extraordinariamente sensibles a los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas. Los casos diabéticos HNF-1a MODY son más sensibles a las sulfonilureas que los casos con diabetes tipo 2 y esto se ve en familias con mutaciones diferentes. Éste es un ejemplo de farmacogenética con etiología subyacente a un defecto genético que altera la respuesta farmacológica al tratamiento. Los casos presentes sugieren que en pacientes HNF-1a MODY: 1) las sulfonilureas pueden mejorar dramáticamente el

control glucémico, 2) la hipoglucemia puede complicar la introducción de sulfonilureas y por consiguiente deben usarse inicialmente con dosis muy bajas de sulfonilureas de acción corta, 3) la suspensión de sulfonilureas debe intentarse paulatinamente ya que puede ser marcado el deterioro del control glucémico.²⁶

MODY4

MODY relacionado con mutaciones en el factor promotor del gen de la insulina 1 (MODY4)

En esta variedad de MODY se describió una mutación en el factor promotor del gen de la insulina (IPF1),^{27,28} localizado en el cromosoma 13q12.1. Este gen es importante para la regulación de la transcripción de insulina así como en la organogénesis pancreática. Mutaciones en IPF1 pueden contribuir también a la susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2. Los estudios hechos en ratones han mostrado que la mutación de IPF1 produce agenesia pancreática o retraso en el desarrollo pancreático en el feto. En los humanos se ha identificado que mutaciones en IPF1 producen diabetes tipo MODY, cuando el gen afectado se encuentra en estado heterocigoto (una sola copia del gen afectada) y agenesia pancreática cuando el gen afectado se encuentra en estado homocigoto (ambas copias del gen mutadas).

Se considera que MODY4 tiene menor riesgo de presentar complicaciones crónicas comparado con los subtipos MODY1, MODY3 y MODY5. La edad de diagnóstico se realiza generalmente en adultos jóvenes y representa por lo menos el 1% de todos los casos MODY.

Un nuevo sitio localizado en el cromosoma 7 (D7Mit189) en estudios con ratones, se observó la aparición temprana de MODY4, asociada a una disminución de insulina en los islotes pancreáticos, sin otros cambios relativos en diferentes áreas de este tejido.

MODY5

Relacionado con mutaciones en el factor nuclear hepatocitos 1 beta (MODY5).

La presentación de la enfermedad está determinada por la mutación en el factor nuclear de hepatocitos 1 beta (HNF1b), que se localiza en el cromosoma 17 en q21.3. Al igual que otras variedades MODY, el diagnóstico se realiza antes de los 25 años, y se caracteriza por un defecto secretorio de insulina. MODY5 puede representar alrededor del 1% de los casos MODY.²⁹

Nuevamente experimentos en ratones han mostrado que el RNAm de HNF-1b se expresa en los islotes pancreáticos y se sugiere que funciona junto a HNF-1a

como heterodímero para regular la expresión de distintos genes en distintos tejidos, particularmente en el páncreas y el riñón. Mutaciones en HNF-1b se asocian a un mayor riesgo a desarrollar enfermedad renal severa.²⁹

HNF-1b se localiza en el cromosoma 17 en el humano y en el cromosoma 11 en el ratón.

Además de los efectos sobre la célula beta, la deficiencia de HNF-1a y HNF-1b afectan la función y organogénesis del riñón. Los pacientes con mutación en HNF-1a (es 1a o 1b) parecen tener un umbral más bajo para la eliminación de glucosa (que normalmente se considera de 180 mg/dL), lo cual indica que estos pacientes pueden presentar glucosuria más tempranamente que el resto de los diabéticos y como consecuencia, la presentación de complicaciones de dicha alteración en menor tiempo.³⁰

La mutación R177X en HNF-1b se asocia frecuentemente con nefropatía y el eventual requerimiento de insulina para el control de la glucemia así como con retinopatía diabética proliferativa. Se ha descrito también otras alteraciones agregadas como aplasia vaginal y útero rudimentario en dos mujeres de nacionalidad japonesa.³¹

Recientemente se describió una alteración en la génesis de la unidad anátomo-funcional del riñón (nefrona), en un feto de 18 semanas, donde se identificó una mutación en el gen HNF-1b, otros casos revisados presentaban una reducción en el número de nefronas, con hipertrofia de las nefronas restantes.

En un segundo reporte se describió la mutación A263fsinsGG de HNF-1b en una familia con quistes renales en los miembros portadores de la mutación de HNF-1b. El rango de edad de aparición de la enfermedad fue muy amplio de 14 a 61 años. La mayoría de los miembros afectados desarrollaron también hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Estos dos informes sugieren que HNF-1b es importante para el desarrollo normal de la unidad anatomofuncional renal (nefrona) en el feto humano y cuando se presenta una mutación, tiene como consecuencia, el desarrollo de enfermedad renal progresiva.

MODY 6

Relacionado con mutaciones en el factor de transcripción NEUROD1/Beta2

El gen de NEUROD1 contiene dos exones y ha sido mapeado en el cromosoma 2q32. NEUROD1 es una proteína que funciona como regulador del desarrollo pancreático. Malecki y col (1999) describieron dos mutaciones en NEUROD1, las cuales están asociadas con el desarrollo de la diabetes tipo 2 en el estado heterocigoto. La primera es una mutación "missense" (R111L) del dominio de unión al ADN y la segunda es la inserción de una C en un tracto de poli C en el codón 206 del exón 2 (desig-

nada como 206+C) lo que produce un cambio en el marco de lectura y un polipéptido truncado que carece del dominio de transactivación carboxilo terminal, una región que se asocia con los coactivadores CBP y p300.³

Las mutaciones en NEUROD1 producen diabetes moderada o severa y en ésta hay edades de aparición variables. De las dos familias con mutaciones en NEUROD1, una (portadora de la mutación 206+6) tiene un fenotipo que se asemeja al producido por alteraciones en HNF-1a (edad de aparición temprana, ausencia de obesidad y secreción de insulina conservada), todos los afectados tenían niveles bajos de insulina sérica, en dos de ellos hubo tratamiento con insulina y sus niveles de péptido C fueron indetectables, lo que indicaba la ausencia de producción de insulina endógena. La segunda familia, portadora de la mutación R111L presentó edades de diagnóstico entre los 30 y los 59 años. Todos los portadores de la mutación en esta familia fueron obesos (138% en relación al porcentaje ideal) y tenían niveles relativamente altos de insulina sérica en ayuno y altos niveles de la misma después de dos horas de un ensayo oral de glucosa.³¹

Otras formas de MODY

Existen otras variedades de MODY en donde el gen causal no ha sido identificado aún.³ Para fines de su estudio se agrupan como MODY X, asumiendo que puede haber más de un subtipo distinto a los ya conocidos. En particular existen familias mexicanas tipo MODY en las que el gen causal es distinto a los 6 tipos MODY conocidos. Los loci responsables del fenotipo MODY en nuestra población están siendo caracterizados a través del escrutinio completo del genoma mediante ligamiento genético.³²⁻³⁶

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl.1): S4-S19.
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44.
- Doria A, Plengvidya N. Recent advances in the genetics of maturity-onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. *Curr Opin Endo Diab* 2000; 7: 203.
- Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Kerstin A, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Regulates the Expression of Pancreatic-Cell Genes Implicated in Glucose Metabolism and Nutrient-induced Insulin Secretion. *J Biol Chem* 2000; 275: 35953.
- Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(3): 233.
- Lindner T, Gragnoli C, Furuta H, Cockburn BN, Petzold C, Rietzsch H et al. Hepatic function in a family with a nonsense mutation (R154X) in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha/MODY1 gene. *J Clin Invest* 1997; 100: 1400-1405.
- Shih DQ, Dansky HM, Flaisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein (a) and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832-837.
- Bogan AA, Dallas-Yang Q, Ruse MD, Maeda Y, Jiang G, Nepomuceno L et al. Analysis of protein dimerization and ligand binding of orphan receptor HNF-4alpha. *J Mol Biol* 2000; 302: 831-851.
- Stoffel M, Duncan SA. The maturity onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF-4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(24): 13209.
- Furuta H, Iwasaki N, Oda N, Hinokio Y, Horikawa Y, Yamagata K et al. Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha/MODY1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes* 1997; 46: 1652-7.
- Lausen J, Thomas H, Lemm I, Bulman M, Borgschulze M, Lingott A et al. Naturally occurring mutations in the human HNF-4alpha gene impair the function of the transcription factor to a varying degree. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 430-437.
- Froguel P, Vaxillaire M. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162-164.
- Stoffel M, Froguel P, Takeda J, Zouali H, Vionnet N, Nishi S et al. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 937-940.
- Grupe A, Hultgren B. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis. *Cell* 1995; 83: 69-78.
- Hattersley AT, Beards F. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998; 19: 268-70.
- Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Dominant-negative suppression of HNF-1 alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J* 1998; 17: 6701-6713.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young. *Nature* 1996; 384: 455-458.
- Yamagata K, Yang Q, Yamamoto K, Iwahashi H, Miyawa J, Okita K et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 alpha is dominant negative. *Diabetes* 1998; 47: 1231-1235.
- Frayling TM, Bulman MP, Ellard S. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene are a common cause of maturity-onset of the young in the UK. *Diabetes* 1997; 46: 720.
- Hansen T, Eiberg H, Rovard M, Vaxillaire M, Moller ES, Ramussen SK et al. Novel MODY3 mutations in the hepatocyte nuclear-1alpha. *Diabetes* 1997; 46: 726-730.

21. Glucksman MA, Lehto M, Tayber O. Novel mutations and a mutational hotspot in the MODY3 gene. *Diabetes* 1997; 46: 1081.
22. Lesage S, Hani EH, Philippi A. Linkage analysis of the MODY3 locus on chromosome 12q with late-onset NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1243.
23. Urhammer SA, Fridberg M, Hansen T, Rasmussen SK, Moller ES, Clausen JO et al. A prevalent aminoacid polymorphism at codon 98 in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene is associated with reduced serum C-peptide and insulin responses to an oral glucose challenge. *Diabetes* 1997; 46: 912-916.
24. Urhammer SA. The Ala/Val98 polymorphism of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene contributes to the interindividual variation in serum C-peptide response during an oral glucose tolerance test: evidence from studies of 231 glucose-tolerant first degree relatives of type 2 diabetes probands. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4506-4509.
25. Mezel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Mezel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998; 15: 816-820.
26. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hotterley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 543-545.
27. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: Abstract 106.
28. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL. Early-onset type II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17: 138.
29. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, Tomura H, Sho K, Honikawa Y. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47: 1354-1355.
30. Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Yano N et al. Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1998; 21: 2144-2148.
31. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999; 23: 323.
32. Moller AM, Ek J, Durvieux SM, Urhammer SA, Clausen JO, Eiberg H et al. Hepatocyte nuclear factor-6: associations between genetic variability and type II diabetes and between genetic variability and estimates of insulin secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 1011-1016.
33. Zhu Q, Yamagata K, Yu L, Tomura H, Yamada S, Yang Q et al. Identification of missense mutations in the hepatocyte nuclear factor 3beta gene in Japanese subjects with late-onset type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1197-1200.
34. Hattersley A. *Identifying genes for disease*. Summer School 2000; 10-14 July 2000, Bristol Maniot Hotel, Bristol, UK.
35. Permutt MA, Hattersley A. Searching for Type 2 diabetes Genes in the Post-genoma era. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 383-393.
36. Tusié LMT. La genética de la diabetes mellitus tipo 2: genes implicados en la diabetes de aparición temprana. *Revista de Investigación Clínica* 2000; 52(3): 296-305.