



## Características de la Diabetes del adulto de inicio juvenil y su diagnóstico en el laboratorio

Characteristics of Maturity Onset Diabetes of the Young and its diagnosis in the laboratory

*Características do diabetes adulto de início juvenil e seu diagnóstico laboratorial*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN



Laura Cristina Orbe Muñoz<sup>1</sup> 

crisorbemunoz@gmail.com

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez<sup>2</sup> 

gabrieleb@hotmail.it

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup>Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Escanea en tu dispositivo móvil  
o revisa este artículo en:

<https://doi.org/10.33996/revistavive.v7i20.322>

Artículo recibido 13 de marzo 2024 / Aceptado 22 de abril 2024 / Publicado 10 de mayo 2024

## RESUMEN

La Diabetes del adulto de inicio juvenil, es un subtipo hereditario poco común que se manifiesta a una edad temprana, relacionado con mutaciones en genes específicos que principalmente afectan la función de las células beta pancreática. Un diagnóstico preciso es fundamental para un tratamiento efectivo, aunque puede ser desafiante debido a la variabilidad en sus características clínicas y moleculares. Esta revisión analiza la evidencia disponible sobre estas características y los métodos de diagnóstico utilizados en laboratorio. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, seleccionando estudios relevantes según criterios específicos. Se analizaron características clínicas, hallazgos moleculares y métodos de diagnóstico, utilizando tablas, gráficos y síntesis narrativas. Se identificaron mutaciones genéticas asociadas con MODY, así como biomarcadores útiles en el laboratorio clínico. Además, se describieron métodos de diagnóstico molecular, incluyendo la secuenciación de próxima generación (NGS). Esta revisión resalta la importancia del diagnóstico preciso de MODY, subrayando la diversidad de sus características biológicas y moleculares, y la necesidad de una investigación más profunda para mejorar su identificación y manejo clínico.

**Palabras clave:** Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil; Características Moleculares; Genes; Técnicas de Diagnóstico Molecular

## ABSTRACT

Maturity Onset Diabetes of the Young is a rare hereditary subtype that manifests at an early age, related to mutations in specific genes that primarily affect the function of pancreatic beta cells. An accurate diagnosis is crucial for effective treatment, though it can be challenging due to variability in clinical and molecular characteristics. This review examines available evidence on these characteristics and laboratory diagnostic methods. A comprehensive search was conducted in scientific databases, selecting relevant studies based on specific criteria. Clinical features, molecular findings, and diagnostic methods were analyzed using tables, graphs, and narrative synthesis. Genetic mutations associated with MODY were identified, as well as useful biomarkers in clinical laboratory settings. Additionally, molecular diagnostic methods were described, including next-generation sequencing (NGS). This review emphasizes the importance of precise MODY diagnosis, highlighting the diversity of its biological and molecular characteristics, and the need for further research to enhance its identification and clinical management.

**Key words:** Maturity Onset Diabetes of the Young; Molecular Characteristics; Genes; Molecular Diagnostic Techniques

## RESUMO

A diabetes adulto de início juvenil é um subtipo hereditário raro que se manifesta em uma idade precoce, relacionado a mutações em genes específicos que afetam principalmente a função das células beta do pâncreas. Um diagnóstico preciso é fundamental para um tratamento eficaz, embora possa ser desafiador devido à variabilidade em suas características clínicas e moleculares. Esta revisão analisa a evidência disponível sobre essas características e os métodos de diagnóstico utilizados em laboratório. Foi realizada uma busca abrangente em bases de dados científicas, selecionando estudos relevantes com base em critérios específicos. Características clínicas, descobertas moleculares e métodos de diagnóstico foram analisados utilizando tabelas, gráficos e síntese narrativa. Foram identificadas mutações genéticas associadas ao MODY, assim como biomarcadores úteis em laboratório clínico. Além disso, foram descritos métodos de diagnóstico molecular, incluindo a sequenciação de próxima geração (NGS). Esta revisão enfatiza a importância do diagnóstico preciso do MODY, destacando a diversidade de suas características biológicas e moleculares e a necessidade de uma pesquisa mais aprofundada para melhorar sua identificação e manejo clínico.

**Palavras-chave:** Adulto de Início Juvenil; Características Moleculares; Genes; Técnicas de diagnóstico molecular

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, causada por la incapacidad del organismo para producir o utilizar adecuadamente la insulina (principal hormona reguladora de la glicemia). La diabetes afecta a millones de personas en el mundo y se considera un problema importante para los sistemas de salud. Existen diferentes subtipos de diabetes, de las cuales la diabetes del adulto de inicio juvenil o Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), es una forma monogénica de la enfermedad, es decir, causada por mutaciones en un solo gen, y que muchas veces se confunde con la diabetes tipo 1 o tipo 2 por sus características clínicas, por lo que presenta un desafío significativo en términos de diagnóstico temprano y manejo clínico efectivo (1,2).

La MODY tiene herencia autosómica dominante y se manifiesta a una edad temprana, a diferencia de la diabetes tipo 1 que también se desarrolla en la niñez o la adolescencia, esta es ocasionada por la destrucción autoinmune de las células beta, productoras de insulina en el páncreas. Mientras que, a diferencia de la diabetes tipo 2, esta aparece en la edad adulta y se relaciona con resistencia a la insulina (3,4).

La MODY fue descrita por primera vez en 1974, como un tipo de diabetes familiar leve. Además de su aparición temprana antes de los 25 años de edad, este tipo de diabetes se caracteriza por ausencia de autoinmunidad de las

células  $\beta$ , ausencia de resistencia a la insulina y función persistente de las células  $\beta$  (4,5).

MODY se considera una enfermedad rara, representa el 1-5 % de todos los casos de diabetes y el 1-6 % de los casos de diabetes infantil. Está asociada con mutaciones en genes específicos implicados en la función de las células beta pancreáticas que codifican proteínas esenciales para la regulación de la secreción de insulina, la homeostasis de la glucosa en sangre y la función pancreática. Pese a la importancia clínica de la MODY, muchas veces no se reconoce o se diagnostica de forma errónea, lo que conduce a un tratamiento inadecuado y un manejo subóptimo de la enfermedad (6,7).

Los criterios diagnósticos para MODY incluyen hiperglucemia persistente antes de los 30 años, características clínicas distintas de la diabetes tipo 1 o tipo 2, antecedentes familiares de diabetes, evidencia de función pancreática residual y ausencia de autoinmunidad de células beta (8). Sin embargo, no existe un algoritmo de diagnóstico estandarizado, por ello se propone un enfoque sistemático que requiere alto índice de sospecha, evaluación clínica y pruebas específicas, incluidas pruebas genéticas, razón por la cual esta revisión se centra en abordar las características moleculares de la MODY y su implicación en el diagnóstico clínico en el laboratorio para comprender los mecanismos subyacentes a esta forma temprana de diabetes, así como la importancia de mejorar los métodos de diagnóstico para una intervención más eficaz.

Un diagnóstico preciso de la MODY es esencial para un manejo clínico y un tratamiento adecuado. Para ello, es importante de identificar a las personas afectadas lo antes posible. Existen estudios que sugieren la existencia de un retraso de aproximadamente 15 años desde el diagnóstico de diabetes hasta el diagnóstico genético de MODY (9,10). Las técnicas de laboratorio son esenciales para el proceso diagnóstico, sobre todo las pruebas moleculares para identificar mutaciones específicas asociadas a MODY. La secuenciación del ADN y otras técnicas moleculares permiten la identificación de variantes genéticas relevantes, proporcionando información valiosa para el pronóstico y el tratamiento personalizado (11,12).

En este sentido, nos planteamos las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las características moleculares distintivas de la MODY?, ¿Cómo podemos mejorar los métodos de diagnóstico en el laboratorio para una detección más precisa y temprana?, ¿Cómo podemos utilizar las técnicas moleculares para mejorar el diagnóstico y el manejo clínico de esta condición en el laboratorio?

El objetivo de esta revisión comprende analizar las características biológicas y moleculares de la diabetes tipo MODY y exponer los métodos de laboratorio utilizados para su diagnóstico en la actualidad. Para lograr el objetivo, se examinará cómo los autores previos han definido y operacionalizado las variables moleculares en sus estudios, para comprender

qué ocurre a nivel molecular en el contexto en el que se manifiesta la MODY. En última instancia, se aspira proponer recomendaciones para mejorar el diagnóstico molecular y el manejo clínico de la MODY, con el fin de abordar este desafío en el ámbito clínico y de investigación.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura con el objetivo de recopilar información documentada sobre las características moleculares de la diabetes del adulto de inicio juvenil y su diagnóstico en el laboratorio. Se incluyeron estudios que investiguen las características biológicas y moleculares de la MODY, incluyendo aspectos genéticos, fisiopatología y marcadores bioquímicos relevantes, investigaciones que aborden el diagnóstico de MODY en el laboratorio, artículos disponibles en inglés, español u otros idiomas relevantes para el contexto de la revisión, estudios que describan la utilidad clínica y el impacto de los métodos de diagnóstico molecular en la MODY. Se excluyeron aquellos estudios que no estuvieran directamente relacionados con el tema de interés o que no cumplieran con los criterios de inclusión, investigaciones duplicadas o que no agreguen información nueva o relevante a la revisión.

La búsqueda se llevó a cabo a través de la selección y análisis de fuentes bibliográficas

utilizando plataformas científicas reconocidas como Pubmed, Scopus, MEDLINE, Web of Science y Google Académico, se seleccionaron investigaciones originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales relacionados con MODY. Se utilizaron los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH): "Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil", "Características Moleculares", "Genes", "Técnicas de Laboratorio Clínico" y "Técnicas de Diagnóstico Molecular" y operadores booleanos para combinar los descriptores y limitar la búsqueda como "Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil " AND "Características Moleculares", "Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil " AND "Genes", "Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil " AND "Técnicas de Diagnóstico Molecular". La búsqueda de información se realizó en los meses de agosto-diciembre del 2023. El periodo de tiempo de análisis se limitó hasta diciembre del año 2023.

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores. Se realizó una primera etapa de cribado de títulos y resúmenes para identificar los estudios potencialmente relevantes y descartar aquellos que claramente no cumplen con los criterios de inclusión. Luego, se procedió a la revisión completa de los textos seleccionados para determinar su inclusión final en la revisión. Los datos relevantes fueron extraídos de manera independiente por los revisores. Se recopiló información sobre las características moleculares

estudiadas, los métodos de diagnóstico molecular utilizados, los hallazgos principales y cualquier otra variable relevante para el análisis. Los desacuerdos fueron resueltos mediante discusión entre los revisores.

Se buscó información sobre características clínicas de la MODY, variables biológicas y moleculares como las mutaciones genéticas asociadas a MODY, biomarcadores séricos asociados con MODY, métodos de diagnóstico, técnicas de laboratorio. Se asumió que los datos faltantes o inciertos de la población e inconsistencias en los métodos de diagnóstico, serían tratados como ausentes en el análisis.

Los resultados de los estudios individuales fueron presentados de manera descriptiva. Se utilizó un enfoque narrativo para sintetizar los hallazgos y justificar las conclusiones alcanzadas en base a la evidencia recopilada. Se emplearon gráficos para explicar ciertos mecanismos biológicos y tablas que detallan las principales características de los estudios incluidos. Al utilizar una combinación de estos métodos, se puede presentar de manera clara y completa los resultados de la revisión narrativa, lo que facilita la comprensión y la interpretación por parte de los lectores.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

### Metabolismo de la glucosa

El metabolismo de la glucosa es un proceso complejo que involucra la entrada y eliminación

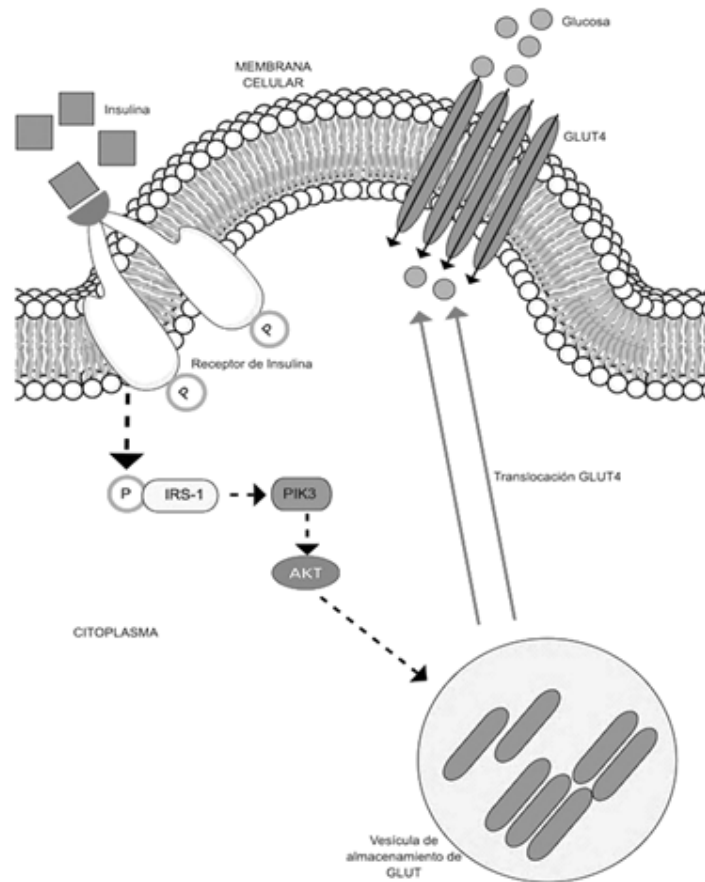
de glucosa en la circulación. La glucosa circulante proviene de diversas fuentes, como la absorción intestinal durante la alimentación, la glucogenólisis y la gluconeogénesis, siendo estas últimas reguladas parcialmente por la hormona pancreática “glucagón”. Las hormonas reguladoras, incluyendo insulina, glucagón, amilina, GLP-1, GIP, epinefrina, cortisol y hormona del crecimiento, trabajan en conjunto para mantener las concentraciones de glucosa en un rango óptimo. En situaciones de ayuno, el hígado se convierte en la principal fuente endógena de glucosa mientras que la gluconeogénesis renal, contribuye en períodos de inanición extrema (13,14).

En la homeostasis de la glucosa, la insulina tiene un papel esencial al regular el transporte de la glucosa, hacia el músculo esquelético y tejido adiposo después de la ingesta de alimentos. Esta acción de la insulina suprime a su vez, la producción endógena de glucosa en el hígado y la liberación de glucagón conllevando a una disminución gradual de los niveles de glucosa en sangre (15).

Con respecto a la entrada de la glucosa a las células, los transportadores de glucosa de los organismos superiores se dividen en dos familias principales: la familia de transportadores de difusión facilitada (GLUT) y la familia de

cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT). Los SGLT median la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal de glucosa, a través de un sistema cotransportador unido a sodio. Por otro lado, en la familia de los GLUT, todas las proteínas comparten propiedades moleculares de los transportadores de glucosa, determinada por secuencias primarias altamente conservadas que definen sus funciones como la especificidad por carbohidratos y regulación hormonal (16,17).

La regulación del transporte de glucosa por la insulina es esencial en la homeostasis, ya que la insulina promueve la translocación del transportador GLUT4 desde compartimentos intracelulares hacia la membrana plasmática, dependiendo de la activación de PI3K y la cinasa Akt. La insulina promueve la translocación del transportador GLUT4 desde el compartimento intracelular, hacia la membrana plasmática. Posterior a la secreción de insulina, esta se une a su receptor en la membrana celular activando la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y proteína cinasa B (AKT) en cascada. Esto conduce a la translocación de GLUT4 que se encuentra almacenado en las vesículas de almacenamiento de GLUT en el citoplasma, permitiendo así la entrada de la glucosa a la célula (18) Figura 1.



**Figura 1.** Regulación del transporte de glucosa por la insulina.

## Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una condición metabólica que se caracteriza por la presencia crónica de hiperglucemia, acompañada de cambios en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. Las causas subyacentes y los factores desencadenantes de la DM pueden

variar ampliamente, pero inevitablemente resultan en alteraciones en la secreción de insulina, en la acción de esta hormona, o ambas, en algún momento de su evolución (1,19). Existen varios tipos de diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa Tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de la diabetes mellitus y sus principales características.

Tipo	Descripción	Referencia
Diabetes mellitus tipo 1	<p>Diabetes mediada inmunológicamente</p> <p>Destrucción autoinmune de las células <math>\beta</math>, produciendo falta total de insulina y tendencia a la cetoacidosis. El diagnóstico se confirma con pruebas de anticuerpos como el Anti GAD (antiglutamato decarboxilasa), anticuerpos contra la insulina y anticuerpos dirigidos contra las células de los islotes.</p> <p>Diabetes idiopática</p> <p>Etiología desconocida, carece de evidencia de autoinmunidad.</p>	(6,20,21).
Diabetes mellitus tipo 2	<p>Forma más común, se desconocen etiologías específicas. Se produce la pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de las células <math>\beta</math>, con frecuencia combinada con resistencia a la insulina.</p>	(6,20,22).
Diabetes mellitus gestacional	<p>Intolerancia a la glucosa diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin antecedentes previos de diabetes.</p>	(6,20,23).
Otros tipos específicos de diabetes	<p>Defectos genéticos en la función de la célula beta: se heredan de manera autosómica dominante. Se caracterizan por la hiperglucemia en edades tempranas.</p> <p>Defectos genéticos en la acción de la insulina: están relacionados con mutaciones en el receptor de la insulina y pueden variar en gravedad desde una leve hiperglucemia hasta diabetes severa.</p> <p>Enfermedad del páncreas exocrino: pancreatitis, trauma en el páncreas, pancreatectomía, neoplasias pancreáticas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otras.</p> <p>Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma y otras.</p> <p>Inducida por drogas o químicos: vasopresina, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas betadrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón y otros.</p> <p>Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, entre otros.</p>	(6,20,23).

## MODY

La diabetes del adulto de inicio juvenil, comprende un conjunto de alteraciones que se desencadenan por cambios genéticos que afectan la función normal y el crecimiento de las células beta del páncreas. Estos cambios incluyen mutaciones en genes que regulan los niveles de glucosa en sangre, así como en el propio gen de la insulina (5,24).

## Epidemiología

En América, cerca de 62 millones de personas (422 millones a nivel mundial) padecen diabetes, principalmente en países de ingresos bajos y medianos, y está directamente vinculada a unas 244,084 muertes anuales (1.5 millones en todo el mundo). En 2019, la diabetes fue la causa de 284,049 muertes, cuyo 44 % ocurrieron antes de los 70 años. A nivel mundial, entre 2000 y 2016,



las tasas de mortalidad prematura (antes de los 70 años) debidas a la diabetes aumentaron un 5 % (25,26).

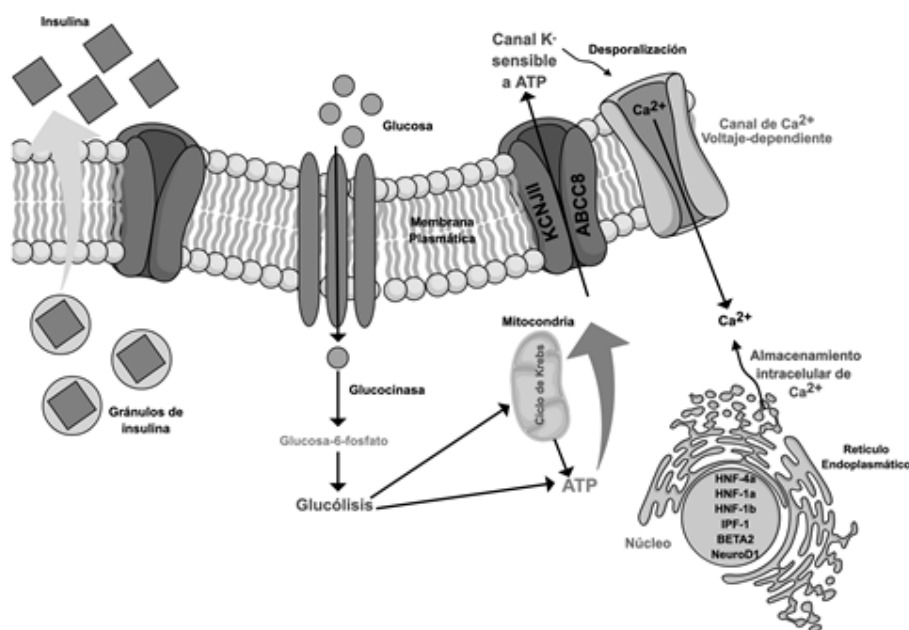
En Ecuador, la diabetes mellitus (DM) ocasionó un total de 5,064 fallecimientos en el año 2015, convirtiéndose en la segunda causa de muerte en general. Además, se posicionó como la principal causa de mortalidad en mujeres y la tercera en hombres. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en el año 2012, se reportó una prevalencia de diabetes mellitus del 2,7 % en Ecuador, en la población de edades comprendidas entre los 10 y 60 años. Esta cifra muestra un aumento progresivo, y se estima que aproximadamente uno de cada diez ecuatorianos padece diabetes mellitus (27,28).

La MODY se encuentra en todo el mundo, pero su frecuencia exacta aún no se conoce con certeza, se observa en aproximadamente el 1 % al 2 % de todos los pacientes con diabetes y se calcula que varía entre el 1,1 % y el 6,5 % en la población pediátrica con diabetes, y esta variabilidad geográfica puede deberse a diferentes criterios utilizados para la detección de los casos. Varios estudios europeos han estimado que MODY representa menos del 1 % al 2,4 % de los casos de diabetes en niños, aunque estas estimaciones se basan en gran medida en diagnósticos clínicos en lugar de genéticos. Aproximadamente, entre el 50 % y el 90 % de los casos de MODY se diagnostican de manera incorrecta como diabetes tipo 1 o tipo 2 (10,29).

## **Mecanismo molecular implicado en la MODY**

La MODY se asocia con las mutaciones en un conjunto de genes que codifican reguladores transcripcionales de las células  $\beta$  pancreáticas. Algunos de los genes asociados con la MODY incluyen HNF1A, HNF4A, HNF1B, GCK y otros. Estas mutaciones afectan la producción de insulina, lo que puede provocar desequilibrios en la regulación de glucosa en sangre. La glucosa es transportada por la proteína GLUT-2 y la enzima glucocinasa (MODY 2) cataliza su conversión a glucosa-6-fosfato, actuando como el sensor de glucosa. La generación de ATP por el glucólisis y el ciclo de Krebs inhibe los canales de potasio sensibles al ATP, despolariza la membrana, activa los canales de calcio dependientes de voltaje, la entrada de calcio extracelular y la movilización de calcio de las reservas intracelulares, liberando insulina de los gránulos secretorios. Las mutaciones en el gen de la glucocinasa reducen su actividad, disminuyendo la fosforilación de la glucosa y la liberación de insulina estimulada. Los factores de transcripción asociados a MODY (HNF-4a, HNF-1a, IPF-1, HNF-1b, NeuroD1, BETA2) funcionan en el núcleo de la célula y regulan la transcripción del gen de la insulina y otros relacionados con el transporte y metabolismo de la glucosa en las células beta (30-32) Figura 2.





**Figura 2.** Representación esquemática de la célula beta pancreática y genes implicados en la diabetes del adulto joven (MODY)

Los métodos moleculares para el diagnóstico de MODY se introdujeron después de la década de 1990. Se han informado mutaciones asociadas a MODY en al menos 14 genes diferentes,

caracterizando 14 tipos de diabetes MODY con sus respectivas características clínicas y base molecular (30-32). Tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación de la diabetes mellitus y sus principales características.

Tipo MODY	Gen	Características clínicas	Base molecular	Referencia
MODY 1	<b>HNF-4a</b> (factor nuclear de hepatocitos-4a) <b>Locus:</b> 20q12	Diabetes neonatal, hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal transitoria común, triglicéridos disminuidos, en muchos casos complicaciones microvasculares.	Trastorno de la regulación transcripcional de genes en las células $\beta$ , provocando un defecto en la señalización metabólica de la secreción de insulina, la masa de células $\beta$ o ambas, lo que lleva a macrosomía e hipoglucemia hiperinsulinémica.	(33–36)
MODY 2	<b>Glucokinase</b> (glucocinasa) <b>Locus:</b> 7p15	Hiper glucemia en ayunas leve y estable presente al nacer. Normalmente asintomático.	Trastorno enzimático, que altera la sensibilidad de las células $\beta$ para detectar la glucosa, debido a una menor fosforilación de la misma, provocando hiper glucemia. Existe también un defecto en el almacenamiento hepático de glucosa en forma de glucógeno.	(33–35)

Tipo MODY	Gen	Características clínicas	Base molecular	Referencia
MODY 3	<b>HNF-1a</b> (factor nuclear de hepatocitos-1a) <b>Locus:</b> 12q24.31	Diabetes al final de la adolescencia e inicios de la edad adulta. Defecto secretor progresivo de insulina. Glucosuria renal. Complicaciones microvasculares en muchos casos.	Trastorno de la regulación transcripcional de genes en las células $\beta$ , que reduce de la producción de insulina y a una hiperglucemia progresiva.	(33–35)
MODY 4	<b>IPF1/PDX1</b> (factor promotor de insulina /Homeobox pancreático duodenal) <b>Locus:</b> 13q27.92	Diabetes leve entre los 2 y 35 años, a menudo sin obesidad. En algunos casos se puede presentar hipoglucemia hiperinsulinémica transitoria neonatal. En homocigotos se presenta diabetes neonatal permanente y agenesia del páncreas.	Trastorno de la regulación transcripcional que produce agenesia pancreática, anomalías en el desarrollo de las células $\beta$ y secreción defectuosa de insulina.	(33–35)
MODY 5	<b>HNF-1b</b> (factor nuclear de hepatocitos-1b) <b>Locus:</b> 17q12	Trastorno multisistémico principalmente con anomalías renales, anomalías del tracto urogenital, quistes renales, hipoplasia pancreática y bajo peso al nacer.	Trastorno de la regulación transcripcional que conduce a un desarrollo embrionario pancreático disfuncional y formación de quistes renales.	(33–35)
MODY 6	<b>NeuroD1, o BETA2</b> (factor de transcripción bHLH) <b>Locus:</b> 2q31.3	Diabetes neonatal, del niño o del adulto. también puede causar anomalías neurológicas como discapacidad intelectual.	Trastorno de la regulación transcripcional que altera la morfogénesis pancreática y la diferenciación de las células $\beta$ .	(34,35,37)
MODY 7	<b>KLF11</b> (factor de transcripción) <b>Locus:</b> 2p25.1	Similar a la diabetes tipo 2.	Trastorno de la regulación transcripcional que interrumpe la activación de algunos promotores de insulina. También altera la función de las células $\beta$ al suprimir la expresión de ciertos captadores de radicales libres.	(12,38)
MODY 8	<b>CEL</b> (lipasa de éster carboxílico) <b>Locus:</b> 9q34	Diabetes, atrofia pancreática, fibrosis y lipomatosis.	Trastornos del plegamiento incorrecto de proteínas, ocasionando disfunción pancreática exocrina y endocrina.	(12,35)
MODY 9	<b>PAX4</b> (caja emparejada 4) <b>Locus:</b> 7q32.1	Diabetes entre los 6 y los 44 años, más común en hombres. Complicaciones como retinopatía y nefropatía. Propensos a cetoacidosis	Trastorno de la regulación transcripcional que trunca el desarrollo de las células $\beta$ embrionarias, inhibiendo la diferenciación de las células beta.	(12,35)
MODY 10	<b>INS</b> (insulina) <b>Locus:</b> 11p15.5	Diabetes neonatal, del niño o del adulto. Se han observado complicaciones incluyendo retinopatía diabética proliferativa leve, nefropatía diabética, neuropatía periférica y síndrome de ovario poliquístico.	Trastorno del plegamiento incorrecto de proteínas que provoca la síntesis de moléculas de (pre) proinsulina estructuralmente alterada y una baja biosíntesis de insulina.	(12,35,39)

Tipo MODY	Gen	Características clínicas	Base molecular	Referencia
MODY 11	<b>BLK</b> (tirosina quinasa de la familia Src) <b>Locus:</b> 8p23.1	Sobrepeso, insuficiencia relativa en la secreción de insulina.	Trastorno de la regulación transcripcional, suprime las células $\beta$ MIN6, alterando las funciones de las células beta.	(12,35)
MODY 12	<b>ABCC8</b> (Miembro 8 de la subfamilia C del casete de unión de ATP) <b>Locus:</b> 11p15.1	Diabetes leve. Se ha descrito un retraso del desarrollo y mental leve.	Trastorno del canal de potasio sensible a ATP, provoca hiperinsulinismo congénito, afectando negativamente la biogénesis y el tráfico de insulina.	(12,35)
MODY 13	<b>KCNJ11</b> (Miembro 11 de la subfamilia J del canal rectificador interno de potasio) <b>Locus:</b> 11p15.1	Diabetes.	Trastorno del canal de potasio sensible a ATP, provoca hiperinsulinismo congénito, afectando negativamente la biogénesis y el tráfico de insulina.	(12,34)
MODY 14	<b>APPL1</b> (proteína adaptadora, fosfotirosina que interactúa con el dominio PH y la cremallera de leucina 1) <b>Locus:</b> 3p14.3	Diabetes de inicio en niños o adultos. Sobrepeso u obesidad en algunos.	Trastorno de la transducción de señales, causando una anomalía estructural de las células $\beta$ y su muerte gradual, lo que lleva a un retraso en el desarrollo.	(2,12,34)

Los pacientes en los que no se ha identificado ninguna de las mutaciones previamente conocidas se categorizan como MODYx (40).

## Pruebas de diagnóstico en el laboratorio

La MODY suele ser asintomática en la infancia y se manifiesta con glucemias en ayunas ligeramente elevadas. En la mayoría de los casos pediátricos el diagnóstico es incidental y se realiza durante un examen de rutina o un análisis prospectivo debido a antecedentes familiares de diabetes. En adultos, la MODY puede permanecer clínicamente silenciosa durante mucho tiempo

o indefinidamente, siendo identificada en circunstancias similares a los casos infantiles, especialmente en familiares con sospecha de MODY (41,42).

Las pruebas de diagnóstico para la MODY incluyen la medición de glucosa en sangre en ayunas, péptido C, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y varios anticuerpos contra células de los islotes (GADA, IA-2A y ZnT8). Se sugiere agregar

una prueba adicional de anticuerpos contra la insulina (IAA) (43,44).

Existen herramientas adicionales, como la calculadora MODY y la puntuación de riesgo genético, proporcionan estimaciones de probabilidad basadas en características clínicas y genéticas. Se recomienda realizar pruebas genéticas si la probabilidad posterior a la prueba es superior al 25%(45). Diversos biomarcadores están siendo investigados para identificar individuos que requieran una mayor exploración y facilitar el cribado de la diabetes MODY (46). Entre estos biomarcadores se encuentran:

- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP): Es considerado un marcador potencial para distinguir MODY-3, debido a que se observan niveles hsCRP más bajos en pacientes con mutaciones HNF1A (47).
- Péptido C: Refleja la producción endógena de insulina y se mantiene en pacientes con MODY. La relación entre el péptido C/creatinina urinaria (UCPCR) y los niveles de péptido C en ayunas puede diferenciar a los pacientes con MODY de los de diabetes tipo 1 (48,49).
- Apolipoproteína-M (ApoM): En varios estudios se ha podido observar niveles disminuidos en individuos con HNF1A-MODY en comparación con diabetes tipo 1, sin embargo, no es útil para diferenciar de pacientes con diabetes tipo 2 (50).
- Cistatina-C: Marcador de la tasa de filtración glomerular (TFG) con concentraciones más bajas en HNF1A-MODY (51).
- Factores de complemento 5 (C5) y 8 (C8): Pacientes con HNF4A y HNF1A-MODY muestran niveles reducidos de C5 y C8 en comparación con la diabetes tipo 2 (46,52).
- Transtiretina (TTR): Niveles disminuidos en pacientes con HNF4A-MODY, pero no en aquellos con mutaciones HNF1A (46).
- HDL-colesterol: Niveles disminuidos en diabetes tipo 2 en comparación con la diabetes MODY (53).

### Pruebas genéticas y moleculares

Se han identificado más de 30 genes asociados con la diabetes monogénica, y las pruebas genéticas son esenciales para un diagnóstico adecuado. Aunque la secuenciación de Sanger se considera el estándar de oro, la tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) ha mejorado significativamente las pruebas genéticas. La extracción de ADN de los linfocitos de sangre periférica y la amplificación mediante PCR son pasos comunes en estas pruebas, y se utilizan técnicas como la electroforesis y la secuenciación para detectar mutaciones (54,55).

Para este estudio, se requiere la extracción de ADN de los linfocitos de sangre periférica, y su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores

específicos diseñados para cada exón del gen correspondiente. Después de la amplificación, se utiliza comúnmente la técnica de polimorfismos conformacional monocatenario, debido a la diversidad de mutaciones. Esta técnica implica la electroforesis en gel de poliacrilamida, en la que los fragmentos genómicos con alteraciones migran de manera diferente que aquellos sin cambios. Las bandas anormales son secuenciadas para confirmar la presencia de mutaciones y determinar la naturaleza específica de la mutación o polimorfismo. Una vez detectada la mutación en un paciente inicial, se recomienda estudios similares con otros miembros de la familia (56,57).

Hoy en día, la secuenciación de nueva generación (NGS) permite el análisis de un mayor número de genes a un menor costo por gen, reemplazando otros métodos como la secuenciación Sanger de un solo gen. Sin embargo, sigue siendo un método relativamente costoso. Para pacientes con evidencia de MODY, es viable realizar pruebas genéticas que incluyan múltiples enfoques, ya sea utilizando un panel monogénico enfocado a genes específicos, priorizando genes como HNF1A, HNF4A y GCK o un panel multigénico en serie, que incluye 14 genes conocidos, lo que resulta más rentable al dirigirse a varios genes simultáneamente y evitar pruebas innecesarias (36).

En caso de que los síntomas del paciente no sean claros, adicionalmente se recomienda realizar un estudio genómico completo, como el análisis de microarrays cromosómicos o la

secuenciación del exoma. Este análisis no requiere la selección previa de genes y tiene ventajas sobre la secuenciación dirigida a genes al detectar genes MODY más allá de su alcance (58,59).

Uno de los desafíos en este campo es interpretar la variación genérica causante de MODY. Para ello, existen bases de datos como GnomAD, ClinVar y HGMD, que brindan información sobre las frecuencias alélicas en diferentes poblaciones y facilitan la interpretación clínica de variantes genéticas relacionadas con MODY. La interpretación correcta de estas variantes es esencial para un diagnóstico preciso, orientación terapéutica, asesoramiento genético y predicción de la progresión de la enfermedad, así como de complicaciones a largo plazo (12).

## CONCLUSIÓN

La MODY representa un reto diagnóstico debido a sus características biológicas y moleculares específicas. A pesar de existir ciertos criterios definidos para guiar el diagnóstico, la falta de biomarcadores no genéticos precisos, el coste de las pruebas moleculares y el acceso condicionado a instalaciones especializadas, son desafíos no resueltos en la práctica clínica. Con el avance de la investigación, abordar estas limitaciones será esencial para mejorar la eficiencia y disponibilidad del diagnóstico de MODY, ofreciendo así una atención más personalizada y eficaz a los pacientes afectados.

Para ello se recomienda revisar y actualizar los criterios diagnósticos para MODY, considerando nuevos biomarcadores moleculares y hallazgos clínicos relevantes, emplear paneles genéticos de alta resolución para la detección de variantes genéticas asociadas con MODY, proporcionar educación y capacitación sobre MODY a profesionales de la salud para aumentar la conciencia sobre esta forma de diabetes y mejorar su diagnóstico. También es importante, desarrollar algoritmos de diagnóstico basados en combinaciones de datos clínicos y genéticos para ayudar en la identificación de pacientes con MODY. Estos algoritmos podrían integrar información como la edad de inicio, antecedentes familiares, resultados de pruebas de laboratorio y datos genéticos para mejorar la precisión diagnóstica. Finalmente, fomentar la investigación continua sobre MODY para identificar nuevas variantes genéticas, comprender mejor los mecanismos subyacentes de la enfermedad y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

**CONFLICTO DE INTERESES.** Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con presente investigación.

**FINANCIAMIENTO.** Los autores declaran que no recibieron financiamiento

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas P, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2012; 10:7-12. <https://acortar.link/PAyTvX>
2. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:1047-56. <https://acortar.link/LwOCV7>
3. Eizirik D, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol;* 16(7):349-62. <https://acortar.link/Vv9dnc>
4. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008; 51(4):546-53. <https://acortar.link/v2jIzW>
5. Bobadilla-Olajé G, Calleja-López R, Ruibal-Tavares E, Rivera-Rosas C, Aguilera-Duarte L. Diabetes del adulto de inicio juvenil (diabetes tipo MODY). *Rev Mex Pediatría.* 2022; 89(1):27-31. <https://acortar.link/OxZmxe>
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019; 43(Supplement\_1): S14-31. <https://acortar.link/YYZ3fb>
7. Velho G, Robert J. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res.* 2002; 57 Suppl 1:29-33. <https://acortar.link/gnT3IZ>
8. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lernmark Å, Forsander G, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(1):82-9. <https://acortar.link/Oylojj>
9. Shields B, McDonald T, Ellard S, Campbell M, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55(5):1265-72. <https://acortar.link/XXYfRQ>
10. Tosur M, Philipson L. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig.* 2022; 13(9):1465-71. <https://acortar.link/2ZHXPc>



11. Johnson S, Ellis J, Leo P, Anderson L, Ganti U, Harris J, et al. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes*. 2019; 20(1):57-64. <https://acortar.link/yOjumb>
12. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, Radha V, Amutha A, Anjana R, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(1):107640. <https://acortar.link/5S4GkD>
13. Pérez-Guisado J. Hidratos de carbono, metabolismo de la glucosa y cáncer. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53(4):252-5. <https://acortar.link/WXGB72>
14. Chen L, Chen X, Huang X, Song B, Wang Y, Wang Y. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*. 2019; 62(11):1420-58. <https://acortar.link/K7c9sj>
15. Aronoff S, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectr*. 2004; 17(3):183-90. <https://acortar.link/RfhKkS>
16. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *Rev Educ Bioquímica*. 2007; 26(2):49-57. <https://acortar.link/zMfM2R>
17. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflug Arch - Eur J Physiol*. 2020; 472(9):1273-98. <https://acortar.link/9743Pf>
18. Reyes A, Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Rev Educ Bioquímica*. 2008; 27(1):9-18. <https://acortar.link/JVUtzf>
19. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(5):528-35. <https://acortar.link/urtHgn>
20. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(Supplement\_1): S62-9. <https://acortar.link/Jov3XB>
21. Leslie R, Evans-Molina C, Freund-Brown J, Buzzetti R, Dabelea D, Gillespie K, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021; 44(11):2449-56. <https://acortar.link/00mQPZ>
22. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe K, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6275. <https://acortar.link/2XC6NZ>
23. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1): S11-61. <https://acortar.link/fAV1IW>
24. Rangel-Coronado R, Chávez-García T, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo A. Diabetes del adulto de inicio juvenil: reporte de un caso. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2020; 57(4):252-8. <https://acortar.link/hwDDBG>
25. OPS. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://acortar.link/n4sYt4>
26. Perfiles Carga Enfermedad Diabetes 2023 | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://acortar.link/dqynjO>
27. Rosero M, Guerrero J. Compendio estadístico. Ecuador: Inec. 2015. <https://acortar.link/OfY22y>
28. ENSANUT-ECU. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Tomo 1 Ecuador 2012. 2014. <https://acortar.link/pwLi7L>
29. Pihoker C, Gilliam L, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan L, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10):4055-62. <https://acortar.link/1dzHOG>
30. Hattersley A, Greeley A, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad P, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:47-63. <https://acortar.link/cHFJ2Y>



- 31.** Mohan V, Radha V, Nguyen T, Stawiski E, Pahuja K, Goldstein L, et al. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India. *BMC Med Genet.* 2018; 19(1):22. <https://acortar.link/kkqxfx>
- 32.** Oliveira S, Neves J, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020; 67(2):137-47. <https://acortar.link/nvjYNK>
- 33.** Fajans S, Bell G, Polonsky K. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001; 345(13):971-80. <https://acortar.link/f97cO6>
- 34.** Nkonge K, Nkonge D, Nkonge T. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020; 6(1):20. <https://acortar.link/8DofkT>
- 35.** Naylor R, Johnson A, Gaudio D del. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. En: *GeneReviews®.* University of Washington, Seattle; 2018. <https://acortar.link/T1OCfE>
- 36.** Yahaya T, Ufuoma S. Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends. *Oman Med J.* 2020; 35(3):e126. <https://acortar.link/EWkORc>
- 37.** Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEUROD1-MODY). *Curr Diab Rep.* 2019; 19(3):12. <https://acortar.link/sE31aq>
- 38.** Kleinberger J, Copeland K, Gandica R, Haymond M, Levitsky LL, Linder B, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med.* 2018; 20(6):583-90. <https://acortar.link/5S7SMW>
- 39.** Xiao X, Liu L, Xiao Y, Xie Z, Li L, Zhou H, et al. Novel frameshift mutation in the insulin (INS) gene in a family with maturity onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes.* 2019; 11(1):83-6. <https://acortar.link/kWDXNj>
- 40.** 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 J Br Diabet Assoc.* 2009; 26(5):466-73. <https://acortar.link/fFE3s1>
- 41.** Hoffman L, Fox T, Anastasopoulou C, Jialal I. Maturity Onset Diabetes in the Young. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://acortar.link/wH3Yq3>
- 42.** Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther.* 2020; 11(8):1667-85. <https://acortar.link/C3Hu15>
- 43.** Broome D, Pantalone K, Kashyap S, Philipson L. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106(1):237-50. <https://acortar.link/WVpxSj>
- 44.** Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and laboratory clues of maturity-onset diabetes of the young and determination of association with molecular diagnosis. *J Diabetes.* 2021; 13(2):154-63. <https://acortar.link/f6gJtF>
- 45.** da Silva T, Fonseca L, Santos S, Borges D, Martins A, Couto de Carvalho A, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022; 5(5): e00332. <https://acortar.link/2aCREz>
- 46.** Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida M. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12(1):50. <https://acortar.link/7HFy79>
- 47.** Diren A, Demirci D, Gul N, Karacanli B, Baykut A, Tutuncu Y, et al. Cytokine Profile in Patients With Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY). *In Vivo.* 2022; 36(5):2490-504. <https://acortar.link/1HjOzk>
- 48.** Yilmaz S, Sagsak E, Aycan Z. Urinary C-Peptide/Creatinine Ratio Can Distinguish Maturity-Onset Diabetes of the Young from Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Single-Center Experience. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(1):54-61. <https://acortar.link/4gHVUb>

49. Viñoles J, Aure G, Camperos P, Casanova MIS dé. Heterogeneidad fenotípica en el diagnóstico de MODY. Una aproximación basada en la evidencia para el diagnóstico clínico. *Rev Científica CMDLT*. 2020; 14(2). <https://acortar.link/GgpU7j>
50. Christoffersen C. Apolipoprotein M-A Marker or an Active Player in Type II Diabetes? *Front Endocrinol*. 2021; 12. <https://acortar.link/S5UtLo>
51. Nowak N, Szopa M, Thanabalasingham G, McDonald TJ, Colclough K, Skupien J, et al. Cystatin C is not a good candidate biomarker for HNF1A-MODY. *Acta Diabetol*. 2013; 50(5):815-20. <https://acortar.link/yKY4Co>
52. Sagar R, Phoenix F, Thanabalasingham G, Naseem K, Ajjan R, Owen K. Maturity onset diabetes of the young and fibrin-related thrombosis risk. *Diab Vasc Dis Res [Internet]*. 2020 [citado 18 de diciembre de 2023]; 17(6):1479164120963048. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1479164120963048>
53. Firdous P, Nissar K, Masoodi S, Ganai B. Biomarkers: Tools for Discriminating MODY from Other Diabetic Subtypes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022; 26(3):223. <https://acortar.link/QRj4yQ>
54. Al-Kandari H, Al-Abdulrazzaq D, Davidsson L, Nizam R, Jacob S, Melhem M, et al. Identification of Maturity-Onset-Diabetes of the Young (MODY) mutations in a country where diabetes is endemic. *Sci Rep*. 2021; 11(1):16060. <https://acortar.link/H8x3nu>
55. de Santana L, Caetano L, Costa-Riquetto A, Franco P, Dotto R, Reis A, et al. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(12):e962. <https://acortar.link/JS8e19>
56. Park S, Jang S, Ahn CH, Kim J, Jung H, Cho Y, et al. Identifying Pathogenic Variants of Monogenic Diabetes Using Targeted Panel Sequencing in an East Asian Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(9):4188-98. <https://acortar.link/ltSO1n>
57. Jang K. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ J Med*. 2020; 37(1):13-21. <https://acortar.link/CVLFpW>
58. Hulín J, Škopková M, Valkovičová T, Mikulajová S, Rosoľanková M, Papcun P, et al. Clinical Implications of the Glucokinase Impaired Function – GCK-MODY Today. *Physiol Res*. 2020; 69(6):995-1011. <https://acortar.link/Y6HA8M>
59. Stanik J, Skopkova M, Stanikova D, Brennerova K, Barak L, Ticha L, et al. Neonatal hypoglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome. *Physiol Res*. 2018; 67(2):331-7. <https://acortar.link/NbSJAE>

#### ACERCA DE LOS AUTORES

**Laura Cristina Orbe Muñoz.** Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad de Cuenca. Estudiante de la Maestría en Diagnóstico Clínico y Molecular, Universidad Católica de Cuenca. Pasantías en el Instituto del Cáncer Solca-Cuenca, Hospital Vicente Corral Moscoso-Cuenca. Actualmente trabajando en el Hospital Monte Sinaí-Cuenca, Ecuador.

**Gabriele Davide Bigoni Ordóñez.** Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad de Cuenca, Cuenca – Ecuador. Master en Ciencias Bioquímicas campo de conocimiento en Biología Molecular. Universidad Nacional Autónoma de México. Doctorado en Ciencias Bioquímicas campo de conocimiento en Biología Molecular. Universidad Nacional Autónoma de México. Docente-Investigador de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca. Docente invitado de posgrado de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.