

Artículo de Revisión Clínica

Medwave. Año X, No. 2, Febrero 2010. Creative Commons, Open Access.

Diabetes tipo MODY: la diabetes del adulto en la etapa infanto-juvenil

Autor: Adela-Emilia Gómez Ayala⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Universidad de Granada, España

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.02.4415>

Ficha del Artículo

Citación: Gómez A. Diabetes tipo MODY: la diabetes del adulto en la etapa infanto-juvenil. *Medwave* 2010 Feb;10(02). doi: 10.5867/medwave.2010.02.4415

Fecha de publicación: 1/2/2010

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: sin revisión por pares

Resumen

La diabetes que se comporta como la enfermedad del adulto, pero que se presenta en el individuo joven debido a una alteración genética se conoce como diabetes tipo MODY. En el presente artículo se revisa el concepto y las principales características de los distintos subtipos de diabetes MODY.

Palabras clave: diabetes, MODY

Introducción

Recientemente se ha puesto de manifiesto la existencia de un subtipo de diabetes originado por mutaciones en el conjunto de genes que codifican reguladores transcripcionales de las células beta; este subtipo de diabetes generalmente se conoce como diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) y su reconocimiento ha tenido importantes implicaciones desde las perspectivas clínica y terapéutica. La comprensión del papel de los genes MODY en el desarrollo y funcionamiento de las células beta pancreáticas ha abierto las puertas a la manipulación molecular como una nueva estrategia para tratar diversas formas de diabetes (1).

La diabetes tipo 2 afecta actualmente a alrededor de 143 millones de personas en todo el mundo y tiene las características de una pandemia en expansión, de modo que se espera que en 2025 afecte a 300 millones de individuos (2). El coste medio anual por paciente diabético en España es de 1300 euros y en su conjunto representan el 4,5% del gasto sanitario global del país. En época reciente se ha detectado un incremento de la incidencia de esta enfermedad en niños; en los Estados Unidos, los casos de diabetes tipo 2 en edad infanto-juvenil oscilan entre 8% y 45% según la etnia, con predominio en la raza negra (3); los datos sobre la incidencia de esta patología en niños son escasos en España y la diabetes tipo 1 sigue predominando en este grupo poblacional.

Concepto de diabetes MODY

Con el término MODY se designa a un grupo de afecciones caracterizadas por una hiperglicemia no cetósica familiar, con herencia autosómica dominante. La hiperglicemia de

los sujetos afectados de MODY suele aparecer en niños, adolescentes o adultos jóvenes y se asocia con defectos primarios de la secreción de insulina. Las mutaciones heterocigóticas en seis genes provocan la mayoría de los casos de diabetes tipo MODY (4). Aunque no se dispone de estudios epidemiológicos definitivos, se supone que los diversos tipos de diabetes MODY son responsables de 2% a 5% de los casos de diabetes no insulino dependientes (5).

La diabetes tipo MODY se define de acuerdo con los siguientes criterios: aparición antes de los 25 años de edad en al menos un sujeto, herencia autosómica dominante con penetrancia elevada y ausencia de evidencia de déficit severo de insulina en los primeros estadios de la enfermedad (6, 7).

Diabetes tipo 2 y genes MODY

Actualmente en diferentes países se está produciendo un aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 en población joven, por lo que es importante saber si los genes MODY contribuyen al desarrollo temprano de esta enfermedad (8).

Desde la perspectiva genética, la diferencia fundamental entre diabetes tipo MODY y diabetes tipo 2 estriba en el patrón de transmisión: mientras la primera sigue un patrón mendeliano dominante de alta penetrancia, la diabetes tipo 2 muestra una clara agregación familiar aunque sin un patrón mendeliano característico, lo que concuerda con su probable etiología poligénica y multifactorial (1).

Por otra parte, mientras que en la diabetes tipo MODY las mutaciones causales producen una pérdida severa de la función del gen implicado, en la diabetes tipo 2 existen variaciones secuenciales que inducen cambios leves en la función génica y es probable que se necesite que coexistan múltiples variantes de susceptibilidad en un individuo para que se manifieste el fenotipo (1).

Clasificación

La mayoría de los casos de diabetes MODY se deben a mutaciones heterocigóticas en 6 genes (4):

- Gen que codifica la enzima glucoquinasa: subtipo MODY 2 (9).
- Factor nuclear hepático 4 alfa: subtipo MODY 1 (10).
- Factor nuclear hepático 1 alfa: subtipo MODY 3 (11).
- Factor 1 promotor de la insulina: subtipo MODY 4 (12).
- Factor nuclear hepático 1 beta: subtipo MODY 5 (13).
- Factor 1 de diferenciación neurogénica, también denominado beta 2: subtipo MODY 6 (14).

Es probable que existan además otros genes MODY, ya que hay familias con diabetes clínicamente compatible con esta modalidad, en las que no se encuentran marcadores íntimamente vinculados a los *locus* MODY conocidos (15, 16).

Se ha observado que la prevalencia relativa de los diferentes subtipos de MODY varía enormemente en los estudios de familias de distintas poblaciones (4, 15, 18). En este sentido el subtipo MODY 2 representa entre 8% y 63% de los casos, mientras que el subtipo 3 oscila entre 21% y 64% de ellos; los restantes subtipos de diabetes MODY son trastornos raros descritos únicamente en unas pocas familias (4).

Los subtipos genéticos de MODY presentan una notable heterogeneidad clínica en lo que se refiere a modo de presentación, gravedad del déficit insulínico, evolución, grado de hiperglicemia, frecuencia de complicaciones microvasculares y existencia de otras anomalías asociadas a la diabetes (4).

Diabetes subtipo MODY 1

En la diabetes subtipo MODY 1 el factor nuclear del hepatocito 4 alfa (FNH 4 alfa) se encuentra alterado (4, 11). El FNH 4 alfa es un miembro de la superfamilia de receptores huérfanos de hormonas esteroideas y tiroideas, encargados de la regulación de la expresión de distintos genes en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos; en estos últimos la actividad del gen FNH 4 alfa participa en la regulación de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa (19, 20).

La prevalencia de diabetes subtipo MODY 1 es inferior a la de los subtipos MODY 2 y 3, siendo más frecuente en la población caucásica. Su frecuencia como causa de diabetes tipo 2 no se ha establecido con precisión, pero se dice que representaría casi 0,25% de todos los pacientes con diabetes tipo 2 (20).

La regulación de la expresión de varios genes implicados en el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y el colesterol está mediada por la actividad del FNH 4 alfa (21, 22). En pacientes con este tipo de diabetes se ha constatado una deficiencia en la estimulación de la secreción de insulina mediada por la glucosa (20, 23). Las mutaciones en FNH 4 alfa se asocian a alteraciones del transportador de glucosa GLUT2, de la enzima glucolítica aldolasa B y de la gliceraldehído-3 fosfato deshidrogenada, y en el hígado de la piruvato kinasa, lo que se traduce en una disminución de la fase aeróbica de la glucólisis (24).

Desde la perspectiva clínica, la deficiencia temprana en la secreción de insulina, la hiperglicemia, las complicaciones microvasculares y rara vez la obesidad son manifestaciones de diabetes subtipo MODY 1 (20).

Diabetes subtipo MODY 2

Las mutaciones heterocigóticas en el gen de la glucoquinasa son causa común de diabetes subtipo MODY 2 (4). En este subtipo se produce una alteración específica en la activación de la glucoquinasa, que llega a tal grado que todos los demás procesos para la localización y la sensibilización de la insulina se encuentran alterados (8).

La glucoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa en posición 6 y desempeña un papel crucial en la regulación e integración del metabolismo de la glucosa en las células beta pancreáticas y en los hepatocitos. En las primeras, el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina dependen en gran medida de la activación enzimática de la glucoquinasa, la cual actúa como un sensor de glucosa. Parece ser que esta misma enzima está involucrada en un mecanismo que regula directamente la liberación de glucagón por la glucosa extracelular.

La secreción fetal de insulina en respuesta a la glicemia materna juega un papel clave en el crecimiento del feto, de modo que un defecto en la sensibilidad de la glucosa por el páncreas, causada por una mutación heterocigótica en el gen de la glucoquinasa podría reducir el crecimiento y el peso al nacer, además de causar una hiperglicemia después del nacimiento. Los niños con mutaciones en el gen de la glucoquinasa tienen bajo peso al nacer (20).

Por otra parte, la diabetes subtipo MODY 2 aparece en cada generación, de modo que los individuos afectados son hijos de padres afectados, salvo en mutaciones de *novo*, y el descendiente de un padre afectado tiene 50% de probabilidades de nacer afectado (20, 23). Los grupos étnicos más afectados son los caucásicos y los asiáticos, aunque rara vez se ve en japoneses, sin predominio por sexo. La obesidad es poco frecuente (23).

Los diabéticos con el subtipo MODY 2 se comportan como si padeciesen una diabetes tipo 2 sin complicaciones micro ni macrovasculares y cuando éstas llegan a existir, en caso de un control muy inadecuado del paciente, son de evolución muy lenta (8). En estos pacientes se encuentra una respuesta normal a los secretagogos, lo que permite

intentar el tratamiento farmacológico con hipoglicemiantes orales (20).

Diabetes subtipo MODY 3

Las mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción FNH 1 alfa causan diabetes subtipo MODY 3, que se caracteriza por un defecto primario en la secreción de insulina (20). La pérdida de función del FNH 1 alfa da lugar a defectos graves en las respuestas secretoras de insulina a la glucosa y a la leucina (11, 25, 26). El FNH 1 alfa se expresa en numerosos órganos, tales como páncreas, hígado, riñón e intestino (4, 20).

Aunque no se conoce bien la fisiopatología de la hiperglicemia de la diabetes subtipo MODY 3, probablemente intervienen la señalización glucolítica defectuosa y una producción mitocondrial anormal de adenosintrifosfato en las células beta pancreáticas (27, 28).

La diabetes subtipo MODY 3 predomina en la población caucásica y japonesa, siendo la edad más frecuente de diagnóstico la edad postpuberal; la hiperglicemia es progresiva y grave, mientras que la obesidad no es común. La gravedad de la hiperglicemia requiere control con insulina y antidiabéticos orales, siendo las complicaciones vasculares y neuropáticas bastante comunes. Se ha encontrado una sensibilidad incrementada a las sulfonilureas en los pacientes que tienen esta mutación, en relación con pacientes que presentan diabetes tipo 2 (20).

Algunas consideraciones sobre el uso de sulfonilureas en estos pacientes incluyen las siguientes (29):

1. Estos fármacos pueden mejorar notablemente el control glicémico.
2. La introducción de las sulfonilureas se puede complicar por la hipoglicemia, lo que obliga a usar inicialmente dosis muy bajas de sulfonilureas de acción corta.
3. La retirada de estos fármacos debe ser progresiva, puesto que se puede producir un importante deterioro del control glicémico.

Diabetes subtipo MODY 4

Este subtipo de diabetes MODY se asocia a mutaciones en el factor promotor del gen de la insulina 1, IPF 1 (30), que constituye un elemento crítico para el desarrollo embrionario de los islotes pancreáticos y para la regulación transcripcional de los genes histoespecíficos del páncreas endocrino. Mutaciones en este gen pueden contribuir también a la susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2 (20, 31). Los pacientes homocigotos tienen agenesia o hipoplasia grave del páncreas, de modo que la enfermedad se manifiesta por una diabetes muy agresiva en pacientes menores de tres meses, en los que se comprueba ausencia total o hipoplasia muy grave del páncreas. Los pacientes heterocigotos tienen una disminución moderada de la síntesis insulínica, comportándose como una diabetes tipo 2 de inicio postpuberal, con menor incidencia y prevalencia de microangiopatía. En resumen, los sujetos homocigotos tienen una diabetes tipo 1 muy agresiva y difícilmente

controlable, mientras que los heterocigotos tienen una diabetes tardía (8).

Este subtipo de diabetes representa por lo menos 1% de todos los casos de diabetes MODY (20).

Diabetes subtipo MODY 5

MODY 5 se relaciona con mutaciones en el factor nuclear de hepatocitos 1 beta, FNH 1 beta (20). Al igual que en otros subtipos de diabetes MODY, se hace el diagnóstico antes de los 25 años de edad. Se caracteriza por un defecto en la secreción de insulina y representa alrededor de 1% de los casos de diabetes MODY (32).

Inicialmente este subtipo de diabetes MODY se describió como la asociación de diabetes de comienzo temprano y nefropatía causada por mutaciones en el gen que codifica a FNH 1 beta (13). Posteriormente en observaciones clínicas aisladas se describió casos de fenotipo heterogéneo, tales como diabetes clínicamente similar a MODY 3, anomalías renales, malformaciones genitales y trastornos de la función hepática (32, 33). La mutación R177X en el gen FNH 1 beta se asocia a nefropatía y eventual requerimiento de insulina para el control de la glicemia, junto a retinopatía diabética proliferativa (20). Algunos informes sugieren que el factor nuclear de hepatocitos 1 beta desempeña un importante papel en el desarrollo normal de la nefrona en el feto humano y cuando se produce una mutación, se genera una enfermedad renal progresiva (20).

Diabetes subtipo MODY 6

Este subtipo de diabetes MODY tiene su origen en una mutación del factor 1 de diferenciación neurogénica, también denominado beta 2. El factor 1 de diferenciación neurogénica es una proteína que actúa como regulador del desarrollo pancreático, por lo que una mutación a este nivel se traduce en una alteración de la síntesis de las proteínas que intervienen en el desarrollo del páncreas (8, 20). Las mutaciones en este gen originan diabetes moderada o grave y en esta última las edades de aparición son variables (20). Los pacientes suelen ser obesos e hiperinsulinémicos en ayunas, estado que se acentúa notablemente tras la ingesta de alimentos y dificulta el diagnóstico diferencial entre la diabetes tipo 2 asociada a obesidad y la diabetes subtipo MODY 6. Un marcador clínico muy útil es la presencia de acantosis *nigricans* o pseudoacantosis *nigricans* (8); en la Fig. 1 se muestra el aspecto clínico de este signo.

Otros subtipos de diabetes MODY

Para hacer referencia a otras variedades de diabetes MODY en las cuales el gen causante todavía no se ha identificado (34) se habla de MODY X, asumiendo que puede existir más de un subtipo distinto a los ya conocidos.



Figura 1. Acanthosis nigricans.

Genética de la diabetes MODY: implicaciones terapéuticas

La comprensión del fenotipo diferenciado de las células beta ha sido posible gracias al descubrimiento de la importancia de los reguladores transcripcionales MODY en dichas células. El fracaso de la función de las células beta en individuos con mutaciones heterocigóticas en estos genes aporta pruebas inequívocas de la trascendencia de dichos genes, y tiene implicaciones que van más allá de la enfermedad MODY *per se*. La gran interconectividad funcional entre los diferentes reguladores transcripcionales implicados es uno de los aspectos más llamativos de los primeros estudios encaminados a entender el fenotipo MODY (35). Esto explica la similitud del fenotipo resultante cuando se producen mutaciones en diferentes genes y sugiere la existencia de un sistema regulador complejo previamente no sospechado que en su conjunto juega un papel crítico en la función de las células productoras de insulina (1).

Una opción muy prometedora es la diferenciación artificial de células beta para ser utilizadas como terapia celular sustitutiva de la diabetes tipo 1 (36). Este tipo de célula artificial debe ser capaz de producir y segregar suficiente cantidad de insulina, contando al mismo tiempo con un sistema regulador FNH 1 alfa/FNH 4 alfa intacto (37). Por otra parte, las mutaciones leves en FNH 1 alfa, FNH 4 alfa e IPF 1 asociadas a diabetes tipo 2 de aparición tardía indican que algunos de los componentes de la red transcripcional ligada a la diabetes MODY pueden estar implicados en la fisiopatología de formas de diabetes tipo 2 clásicas (38).

Frases destacadas:

1. Específicamente, la diabetes tipo MODY se define de acuerdo con los siguientes criterios: aparición antes de los 25 años en al menos un sujeto, herencia autosómica dominante con penetrancia elevada y ausencia de evidencia de déficit severo de insulina en los primeros estadios de la enfermedad.

2. Desde la perspectiva genética, la diferencia fundamental entre diabetes tipo MODY y diabetes tipo 2 estriba en el patrón de transmisión.

Referencias

1. Ferrer J. Diabetes autosómica dominante y defectos genéticos de reguladores transcripcionales. *Cardiovascular Risk Factor* 2004;13(4):209-18. ↑
2. Rial Rodríguez JM. Diabetes mellitus tipo 2 en la infancia y adolescencia. *BSCP Can Ped* 2006;30(13):21-24. ↑
3. Gahagan S, Silverstein J; American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health; American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children. *American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health. Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):e328. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Velho G, Beilanne-Chantelot C, Timsit J. Heterogeneidad de MODY y conducta clínica. ¿Diferentes genes como guía de distintos enfoques? *Endocrinol Nutr* 2004;51(Supl. 2):22-30. ↑
5. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed?. *Lancet*. 1995 Mar 11;345(8950):648. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. FAJANS SS, CONN JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes*. 1960 Mar-Apr;9:83-8. ↑ | [PubMed](#) |
7. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974 Apr;43(170):339-57. ↑ | [PubMed](#) |
8. Calzada R. MODY, otra forma de diabetes. *Medwave* 2006;VI(7). ↑
9. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997 Feb;40(2):217-24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1) *Nature*. 1996 Dec 5;384(6608):458-60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) *Nature*. 1996 Dec 5;384(6608):455-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet*. 1997 Oct;17(2):138-9 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. 1997 Dec;17(4):384-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

14. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999 Nov;23(3):323-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, Vaxillaire M, Blanché H, Vionnet N, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. *Diabetologia.* 1998 Sep;41(9):1017-23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Frayling TM, Lindgren CM, Chevre JC, Menzel S, Wishart M, Benmezroua Y, et al. A genome-wide scan in families with maturity-onset diabetes of the young: evidence for further genetic heterogeneity. *Diabetes.* 2003 Mar;52(3):872-81. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes.* 1997 Apr;46(4):720-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):121-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J Biol Chem.* 2000 Nov 17;275(46):35953-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid ME, Salazar RR, Labastida-Sánchez C, Solís-Pérez A, et al. Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo "MODY". *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9 (1): 5-11. ↑
21. 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-4alpha/MODY1 gene. *J Clin Invest.* 1997 Sep 15;100(6):1400-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher 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 May;49(5):832-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol.* 1998 Mar;138(3):233-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol.* 1998 Mar;138(3):233-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Nov 25;94(24):13209-14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
26. Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Dominant-negative suppression of HNF-1alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J.* 1998 Nov 16;17(22):6701-13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
27. Yamagata K, Yang Q, Yamamoto K, Iwahashi H, Miyagawa J, Okita K, et al. Mutation P291fsinsC in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1alpha is dominant negative. *Diabetes.* 1998 Aug;47(8):1231-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, Pugh W, Ostrega D, Doyen A, et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1alpha-deficient mice. *J Clin Invest.* 1998 May 15;101(10):2215-22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
29. Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, Levisetti M, Zhou YP, Ostrega D, et al. Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice. *J Biol Chem.* 1998 Sep 18;273(38):24457-64. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* 2000 Jul;17(7):543-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet.* 1997 Jan;15(1):106-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Hani EH, Stoffers DA, Chèvre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Nov;104(9):R41-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
33. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, Tomura H, Sho K, Horikawa Y, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes.* 1998 Aug;47(8):1354-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Bingham C, Ellard S, Allen L, Bulman M, Shepherd M, Frayling T, et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int.* 2000 Mar;57(3):898-907. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. 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. ↑
36. Boj SF, Parrizas M, Maestro MA, Ferrer J. A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 4;98(25):14481-6. Epub 2001 Nov 20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
37. Soria B. In-vitro differentiation of pancreatic beta-cells. *Differentiation.* 2001 Oct;68(4-5):205-19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

38. Maestro MA, Boj SF, Luco RF, Pierreux CE, Cabedo J, Servitja JM, et al. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. Hum Mol Genet. 2003 Dec 15;12(24):3307-14. Epub 2003 Oct 21. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

39. Triggs-Raine BL, Kirkpatrick RD, Kelly SL, Norquay LD, Cattini PA, Yamagata K, et al. HNF-1alpha G319S, a transactivation-deficient mutant, is associated with altered dynamics of diabetes onset in an Oji-Cree community. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 2;99(7):4614-9. Epub 2002 Mar 19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.