

Introducción

El MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se puede definir como un tipo de diabetes que se caracteriza por herencia autosómica dominante, presentar inicio temprano (habitualmente antes de los 25 años), no ser dependiente de insulina (al menos en los primeros 5 años después del diagnóstico) y que presenta principalmente defectos en la secreción de las células beta pancreáticas. Su prevalencia se estima en el 1% al 2% de todas las formas de diabetes diagnosticadas.

La primera descripción de la diabetes tipo MODY la hizo Fajans en la década de 1960 al estudiar una forma peculiar de la enfermedad en una familia de 360 miembros, 74 de los cuales presentaban diabetes diagnosticada antes de los 25 años y con un patrón de herencia autosómico dominante durante 6 generaciones. Las características diferían claramente de las observadas en la diabetes tipo 1 y, además, muchos de los pacientes podían controlarse con sulfonilureas.

La herencia dominante determina que se encuentre la enfermedad en más de 50% de los individuos afectados en 3 generaciones, aunque muchas veces no se les reconoce como portadores de una diabetes monogénica. Algunos casos se califican como diabetes tipo 2 familiar y otros, como diabetes tipo 1 de alta incidencia familiar; pero cuando se hace un estudio específico de la familia, buscando mutaciones, se puede verificar que estos pacientes pertenecen a una variedad monogénica. El diagnóstico *diferencial* de las formas raras de la diabetes, como MODY, y su distinción de la diabetes tipo 1 o tipo 2 es un reto diagnóstico, ya que sus características clínicas son similares.

Desarrollo de Diabetes Tipo MODY

Se han descrito varios tipos de diabetes tipo MODY asociadas con mutaciones en diferentes localizaciones cromosómicas. Las más comunes son:

- **Diabetes MODY tipo 1:** tiene lugar en el gen que codifica para el factor nuclear hepático 4-alfa (*HNF-4A*).
- **Diabetes MODY tipo 2:** la mutación se describe en el gen que codifica para la enzima glucoquinasa (*GCK*).
- **Diabetes MODY tipo 3:** la alteración ocurre en el gen que codifica el factor nuclear hepático 1-alfa (*HNF-1A*).

La forma más habitual es la diabetes MODY tipo 2, que representa más del 80% de los casos (especialmente en España, Francia e Italia). La diabetes MODY tipo 3 se presenta en torno a un 10% de los casos. Se conocen a la fecha 10 tipos de mutaciones distintas que dan lugar a diferentes tipos de diabetes MODY.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	15/05	30/05

Características Clínicas Asociadas con Mutaciones en los Genes que Causan Diabetes Tipo MODY		
Gen	Prevalencia Relativa	Otras Manifestaciones Clínicas
<i>HNF-1A</i>	5%-10% de MODY	Bajo umbral renal para la glucosuria, marcada sensibilidad a las sulfonilureas
<i>HNF-4A</i>	Común (30%-70% de MODY)	Umbral renal normal, marcada sensibilidad a las sulfonilureas, la hipoglucemia neonatal y la hiperinsulinemia asociado con macrosomía, bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), alta concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
<i>GCK</i>	Común (30%-70% de MODY)	Hiperglucemia leve en ayunas toda la vida; a menudo detectada durante el cribado; pequeño aumento de la glucosa después de la carga de hidratos de carbono
<i>HNF-1B</i>	5%-10% de MODY	Malformaciones genitourinarias (quistes renales y otras anomalías renales, especialmente en el desarrollo); atrofia pancreática, insuficiencia exocrina
<i>IPF1</i>	Muy raro	Agenesia de páncreas en homocigotos/heterocigotos compuestos
<i>INS</i>	Raro: < 1% de MODY	Más usualmente asociado a la diabetes MODY neonatal
<i>CEL</i>	Muy raro: < 5 familias informadas	Disfunción pancreática endocrina
<i>NEURO1</i>	Muy raro: < 5 familias informadas	
<i>KCNJ11</i>	Raro: < 1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas
<i>ABCC8</i>	Raro: < 1% de MODY	Más usualmente asociado con diabetes MODY neonatal, responde a las sulfonilureas

Características Clínicas

Los pacientes con diabetes tipo MODY muestran una o más de estas características:

- fuerte antecedente familiar de diabetes de cualquier tipo
- aparición de diabetes en la segunda a quinta década de la vida
- independencia de insulina (aunque la insulina sea necesaria para un control óptimo)
- ausencia de características de resistencia a la insulina
- ausencia de autoinmunidad contra las células beta.

Los subtipos genéticos específicos de MODY determinan la presentación clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Clínica y Bioquímicas de la Diabetes 1 y 2 y Subtipos Comunes de MODY				
Cuadro	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2	MODY-GCK	MODY/HDF1A-HDF4A
Edad típica al diagnóstico (años)	10-30	> 25	Desde el nacimiento, o cualquier edad	15-45
Cetoacidosis diabética	Común	Raro	Raro	Raro
Insulinoindependiente	Sí	No	No	No
Antecedente familiar de diabetes	<15%	>50% diabetes 2 de comienzo juvenil	Si se estudia un familiar suele tener intolerancia a la glucosa (puede ser previamente desconocida)	60-90%
Obesidad Infrecuente	Infrecuente	Común	Infrecuente	Infrecuente
Resistencia a la insulina	Infrecuente	Común	Infrecuente	Infrecuente
Anticuerpos contra células beta	>90%	Negativo	Raro	Raro
Péptido C	Indetectable/bajo	Normal/elevado	Normal	Normal
Tratamiento 1ra línea	Insulina	Metformina	Ninguno	Sulfonilurea

La historia familiar suele ser parte del criterio para las pruebas.

Tipos De MODY Más Comunes

MODY Tipo 1: Gen HNF-4A

- En 1991, el equipo de Graham Bell demostró que en la familia descrita en la década de 1970, el tipo de diabetes estaba ligado al brazo largo del cromosoma 20. En 1996 se demostró la existencia de mutaciones en el gen *HNF-4A* como responsables de este tipo de diabetes al que se denominó MODY tipo 1.
- El gen *HNF-4A* presenta 10 exones que codifican una proteína que actúa como factor de transcripción nuclear con un dominio de unión al ADN, uno de dimerización y otro de transcripción. Cualquier alteración en alguno de estos dominios puede comportar la existencia de una proteína anómala, con pérdidas más o menos importantes de su función.
- Hasta el momento se han descrito 13 familias, en las que, desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan hiperglucemia que va aumentando progresivamente, al tiempo que va descendiendo la capacidad de respuesta de la célula beta pancreática para segregar insulina. Un 30% a 40% de ellos acaban en tratamiento con insulina. También se ha podido comprobar que existen alteraciones en la célula beta en los sujetos no diabéticos portadores de una mutación mucho antes de que se manifieste la hiperglucemia. Estas alteraciones, en muchos casos, sólo se ponen de manifiesto cuando se somete al paciente a una perfusión prolongada de glucosa. Se ha demostrado un defecto secretor de insulina en respuesta a la arginina, siendo poco frecuente que la sensibilidad periférica a la insulina esté alterada.
- Los pacientes con mutaciones en el gen *HNF-4A* presentan también anomalías en la capacidad de respuesta de las células productoras de glucagón y de polipéptido pancreático a diferentes estímulos, así como alteraciones hepáticas especialmente relacionadas con la síntesis de triglicéridos y apolipoproteínas. La prevalencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares es similar a la observada en la diabetes tipo 1; no obstante, existe entre un 10% a 20% de pacientes con alguna mutación en este gen que mantienen una tolerancia normal a la glucosa.

MODY2: Gen de la Glucoquinasa

- El gen de la glucoquinasa se encuentra en el cromosoma 7; está formado por 10 exones y un promotor que es distinto en el páncreas que en el hígado y cuya regulación varía también en función del tejido. Codifica para la enzima glucoquinasa, que pertenece a la familia de las hexoquinasas tipo I y es responsable de la fosforilación de la glucosa para transformarla en glucosa-6-fosfato. Este paso es el primero en la vía glucolítica y resulta limitante para el metabolismo de la glucosa. En la célula beta, la glucoquinasa funciona como sensor de la glucosa y controla la velocidad de entrada del azúcar en la vía glucolítica y de su metabolismo posterior. En

el hígado la glucoquinasa juega un papel importante en el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno, especialmente en situación postprandial.

- Las formas debidas a mutaciones en la glucoquinasa se consideran las más frecuentes de diabetes tipo MODY, aunque su prevalencia varía entre un 13% y un 56% dependiendo de las poblaciones estudiadas y de la forma de reclutamiento de las familias. Hasta el momento, se han identificado 130 mutaciones distintas a lo largo de todo el gen, la mayoría de las cuales no son recurrentes. El efecto de estas mutaciones depende de su localización y puede comportar desde un ligero descenso en la afinidad de la enzima por la glucosa hasta su inactividad completa. En general, provocan disminución de la sensibilidad de la célula beta a la glucosa, lo que se traduce en incremento del umbral de respuesta, de forma que se necesitan concentraciones más elevadas de glucosa para estimular la secreción de insulina. Las mutaciones en este gen son frecuentes en niños con hiperglucemia leve o en mujeres que han sido diagnosticadas de diabetes gestacional. Esta hiperglucemia se manifiesta especialmente en situación basal, con valores que oscilan entre 6.1 a 8.0 mmol/L (110 y 145 mg/dl) y progresa muy lentamente, de manera que la mayoría de los pacientes requieren sólo tratamiento con dieta. En un 50% de los portadores de estas mutaciones puede no manifestarse nunca una diabetes franca; en los que sí la manifiestan, no es raro que se dé cierto grado de obesidad.
- Los pacientes portadores de mutaciones en este gen tienen preservada la respuesta rápida de insulina a la glucosa intravenosa u oral. Al no ser la hiperglucemia muy importante, los pacientes presentan pocas complicaciones micro y macrovasculares.
- Las mutaciones en homocigosis producen una deficiencia completa de la enzima y están asociadas con diabetes neonatal permanente, caracterizada por peso bajo en el momento de nacer y una diabetes grave que necesita del tratamiento con insulina desde los primeros días de vida. Parece difícil comprender que las alteraciones en una enzima clave en el metabolismo de la glucosa comporten formas de diabetes consideradas poco graves. Cuando se han estudiado *in vitro* los efectos de estas mutaciones, se ha visto que, en algunos casos, la alteración que producen en la proteína es paralela a la alteración metabólica, aunque no es así en todas ellas. Esto hace suponer que, en determinadas situaciones, se produciría un mecanismo de compensación en las células beta, probablemente debido a la sobreexpresión del alelo normal, lo que limitaría la gravedad

MODY3: Gen HNF-1A

- El gen *HNF-1A* fue identificado en 1996. Está ubicado en el cromosoma 12, consta de 10 exones y codifica un factor de transcripción que se expresa en páncreas, hígado y riñón, en los que altera la expresión de otros genes.
- Es el tipo de MODY más frecuente en los países europeos, donde se han identificado un total de 120 mutaciones, repartidas a lo largo de todo el gen en familias de diversos

orígenes étnicos, siendo algunas de ellas recurrentes. Existen también en este gen polimorfismos, algunos de los cuales presentan una clara relación con la diabetes, mientras otros tienen un significado incierto.

- Se considera actualmente que las mutaciones en este gen pueden producir diabetes por 2 mecanismos: pérdida de función o efecto negativo dominante. En el primer caso se trataría de mutaciones que comportan una reducción en la expresión del gen. En el segundo supuesto, serían mutaciones que provocan un cambio de lectura, con la consiguiente formación de una proteína truncada, afectando al lugar de unión al ADN, por lo que pueden formar dímeros no activos con la proteína nativa, inhibiendo su actividad y funcionando como mutaciones dominantes negativas.
- Desde el punto de vista clínico, estos pacientes pueden presentar sólo ligera hiperglucemia en situación basal, pero con respuesta exagerada de glucosa a la sobrecarga oral y disminución de la secreción de insulina. Esta falta de capacidad de respuesta de la célula beta hace que, en algunos sujetos, la enfermedad se haga patente con la aparición de poliuria y polidipsia, con frecuentes signos osmóticos, y que acaben apareciendo las mismas complicaciones que se observan en la diabetes tipo 1 y tipo 2.
- En los pacientes portadores de estas mutaciones, en los que la diabetes no está todavía presente, se puede observar ya una disminución de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, que pone de manifiesto un trastorno en la célula beta ya antes de que se manifieste la hiperglucemia. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las mutaciones en el gen *HNF-4A*, los portadores no diabéticos mantienen la capacidad de respuesta de la insulina a una dosis previa de glucosa. No se ha encontrado relación entre el tipo de mutación y el fenotipo; de hecho, se ha observado una gran variabilidad en la gravedad de la enfermedad entre individuos portadores de la misma mutación, ya sean de una misma familia o de familias diferentes. Este hecho parece confirmar la contribución de otros factores al fenotipo, ya sean genéticos o ambientales.
- Los defectos en este gen pueden afectar el funcionamiento renal, de forma que en estos pacientes se observa una disminución de la reabsorción de glucosa con consiguiente glucosuria. Además, muchos presentan complicaciones microvasculares, especialmente retinopatía.

Diagnóstico

Para un correcto diagnóstico de la diabetes tipo MODY es imprescindible:

1. Una buena historia clínica del paciente índice y de su familia, con el fin de poner de manifiesto la presencia de diabetes en, por lo menos, 2 generaciones y, de ser posible, en 3. Se confirmará que la edad del diagnóstico sea inferior a los 25 años, por lo menos en 2 ó 3 miembros de la familia, que no haya cetosis y que no se necesite terapia inmediata con insulina o se detecten niveles plasmáticos de péptido C.

2. Valorar la inexistencia de marcadores de autoinmunidad.
3. Realización del estudio genómico. Este se lleva a cabo con el ADN de los leucocitos de sangre periférica, amplificando por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cada uno de los exones del gen a estudiar

Algoritmo para el Diagnóstico de MODY en Pacientes con Diabetes del Adulto de Comienzo Juvenil

Pacientes con Diabetes a Quienes se les Deben Realizar Pruebas Genéticas

Diabetes Tipo 1:

- Los pacientes con diabetes tipo MODY que se presentan a una edad más joven pueden ser catalogados como diabéticos tipo 1 y ser tratados en forma inapropiada con insulina. En la diabetes tipo 1, la destrucción autoinmune de las células beta provoca una deficiencia total de insulina en el plazo de 3 a 5 años después del diagnóstico ("período de luna de miel"), mientras que en el MODY algunas células beta mantienen su función. Se aconseja considerar la posibilidad de diabetes tipo MODY en los pacientes con evidencia de secreción continua de insulina endógena (por ejemplo, persistencia de la producción del péptido C, uso de dosis de insulina menores a 0.5 unidades/kg/día y sin tendencia a la cetoacidosis cuando se omite la insulina a los 3 a 5 años del diagnóstico de diabetes tipo 1 manifiesta).
- Al momento del diagnóstico de diabetes tipo 1, la mayoría de los pacientes tiene autoanticuerpos pancreáticos, incluyendo anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico y las células de los islotes. Se cree que los pacientes con diabetes tipo MODY no tienen autoanticuerpos pancreáticos, y a menudo, su ausencia es parte de la estrategia de selección para las pruebas genéticas. En un estudio reciente de casos y controles se informó que menos del 1% de los 508 pacientes con diagnóstico genético confirmado de diabetes tipo MODY tenían anticuerpos contra las células beta. Una encuesta pediátrica, sin embargo, halló que el 17% de los pacientes con mutaciones MODY tenían anticuerpos positivos. La discrepancia entre los estudios probablemente esté relacionada con las diferencias entre los laboratorios y los métodos utilizados para la búsqueda de anticuerpos, pero los resultados sugieren que la presencia de anticuerpos pancreáticos no debe excluir las pruebas genéticas en los casos con un grado elevado de sospecha clínica.
- El antecedente familiar de diabetes es más común en sujetos con MODY que en la diabetes tipo 1, aunque la historia familiar, por sí sola, no alcanza para distinguir ambos tipos de diabetes.

Diabetes Tipo 2:

- En contraste con la diabetes tipo 2, los pacientes con MODY tienen disfunción de las células beta, la cual se produce normalmente en ausencia de resistencia a la insulina. Por lo tanto, los individuos con diabetes tipo 2 manifiesta de inicio juvenil (antes de los 45 años) que no tienen resistencia a la insulina pueden tener MODY. Las características clínicas (*acantosis nigricans*, obesidad central, hipertensión, dislipidemia) se pueden utilizar como marcadores de resistencia a la insulina en la práctica clínica diaria.
- En un estudio de sección transversal de pacientes con diagnóstico clínico de diabetes tipo 2, dos de 15 enfermos sin resistencia a la insulina tenían mutaciones *HNF-1A*. En un segundo estudio de corte transversal, en 12 de 291 pacientes (4%) con MODY tipo 2 se comprobó una mutación de los genes *HNF-1A* o *HNF-4A*. En este caso, como estrategia para determinar la indicación de pruebas genéticas se utilizaron la edad del diagnóstico de la diabetes a los 30 años o menos, o bien la ausencia de síndrome metabólico. La diabetes tipo 2 en adolescentes está casi siempre asociada con obesidad y resistencia a la insulina, por lo que el contraste clínico con MODY es más claro que en los adultos con diabetes tipo 2.
- Es común una historia familiar de diabetes en las personas jóvenes con MODY. El antecedente familiar de diabetes no permite distinguir bien a los pacientes con diabetes tipo 2 de los sujetos con MODY; un estudio de casos y controles con 44 pacientes con MODY- *HNF1A* y 44 individuos de igual edad con diabetes tipo 2 no halló diferencias en la diabetes informada por los padres.
- Otro indicio clínico es la marcada sensibilidad a las sulfonilureas; los pacientes que tienen hipoglucemia con dosis bajas o normales de sulfonilureas pueden tener una mutación *HNF-1A* o *HNF-4A*.

Tratamiento de los Pacientes con MODY

MODY- GCK

No hay grandes estudios publicados, pero en un ensayo de observación con 20 sujetos que habían sido tratados con insulina o hipoglucemiantes orales no se observó ningún cambio en la hemoglobina glicosilada al suspender el tratamiento después del diagnóstico de MODY-GCK. Esto, sumado al leve aumento de la hemoglobina glicosilada que, en general, se ve en pacientes con MODY-GCK, parece indicar que los medicamentos no mejoran el control glucémico en esta variante de la enfermedad. Por lo tanto, el consenso es que, en la mayoría de los pacientes, al hacer el diagnóstico se pueden suspender los antidiabéticos.



MODY- HNF1A y MODY- HNF4A

Los informes ocasionales de que los pacientes con MODY-HNF1A son sensibles a las sulfonilureas fueron confirmados en un estudio aleatorizado controlado con grupos cruzados, en el que se comprobó un descenso 5 veces mayor en la glucemia en ayunas en los pacientes con MODY-HNF1A tratados con dosis bajas de gliclazida, en comparación con los tratados con metformina. En un estudio de observación posterior, los pacientes con MODY-HNF4A mostraron una sensibilidad similar a las sulfonilureas. Sobre la base de estos resultados, el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes con MODY-HNF1A/HNF4A es el uso de sulfonilureas en dosis bajas. La evidencia surgida de estudios de observación indica que los pacientes pueden pasar de manera segura del tratamiento con insulina a las sulfonilureas. Un estudio con 43 pacientes informó que 34 de ellos cambiaron de insulina a una sulfonilurea después del diagnóstico de MODY-HNF1A; 24 enfermos se mantuvieron sin insulino terapia durante 39 meses, sin deterioro del control glucémico. El buen control se puede mantener durante muchos años, aunque con el tiempo, la mayoría de los pacientes requiere insulina.

La nateglinida redujo los ascensos agudos de la glucemia postprandial en 15 pacientes con MODY-HNF1A, lo que sugiere que los secretagogos prandiales sirven como terapéutica alternativa útil.

Conclusiones

La historia clínica y los antecedentes familiares (existencia de diabetes MODY durante 2 ó 3 generaciones seguidas) hacen sospechar al médico en un primer momento de la posible existencia de la enfermedad. El diagnóstico debe concretarse mediante el estudio de la alteración genética en concreto.

El mal control de los niveles de glucemia de forma mantenida en el tiempo, independientemente del tipo de diabetes que se padezca, puede conllevar una serie de complicaciones en el paciente, como retinopatía o neuropatía diabética. “En los diabéticos MODY 2, debido a que las elevaciones de la glucemia no son demasiado importantes, estas complicaciones no suelen aparecer. Sin embargo, los diabéticos MODY 3 sin un buen control metabólico tienen un riesgo similar al que tienen el resto de diabéticos de que aparezcan complicaciones microvasculares. Por otra parte, la frecuencia de las complicaciones macrovasculares y enfermedad cardiovascular es menor en diabéticos MODY que en el resto de los diabéticos, ya que son menos propensos a presentar ciertos factores medioambientales que incrementan el riesgo, como la obesidad.

Se propone incorporar a los programas de atención de la diabetes, la evaluación sistemática de la causa subyacente de la enfermedad de todos los pacientes con diabetes

diagnosticada entre los 10 y los 45 años, mediante un sencillo algoritmo de diagnóstico. De lo contrario, la mayoría de los pacientes con MODY seguirán siendo mal diagnosticados sin tener la oportunidad de obtener una atención individualizada de la causa genética subyacente.

Bibliografía

1. Casamitjana Abellà R, Oriola Ambrós J, Conget Donlo I. Diabetes tipo Mody: características clínicas, bioquímicas y moleculares. Serv.de Hormonología, Serv.de Endocrinología y Diabetes, Hosp Clínic Universitari, IDIBAPS, Barcelona. Ed Cont Lab Clín 2004;7: 21-27
2. Calzada R. MODY, another form of diabetes. *Medwave* 2006 Ago;6(7):e3420.
3. Thanabalasingham G, Pal A, Farmer AJ, Ellard S, McCarthy MI, Owen KR. Extending criteria for genetic testing increases diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2010;53:S63.
4. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345: 971-980.
5. Fajans SS, Bell GI, Hermann WH, Polonsky K, Halter JB. Natural history, genetics and patogénesis of HNF-4 α /MODY1. En: Molecular pathogenesis of MODYs. Matschinsky FM, Magnuson MA, eds. 2001
6. Conget I. Genetic and clinical characterization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142:380-386.
7. Bell GI, Cohen D. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
8. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Ellard S, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- α /hepatocyte nuclear factor 4- α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:286-91.
9. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005;48:878-85.
10. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed [letter] [see comments]? *Lancet* 1995;345:648.
11. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-57.
12. Steele A, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Colclough K, Hattersley AT. Microvascular complication risk in patients with 50 years of moderate hyperglycemia: are target ranges for glycaemic control appropriate? *Diabet Med* 2011;28:28.
13. Gill-Carey OJ, Shields B, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Finding a glucokinase mutation alters treatment [abstract]. *Diabet Med* 2007;24(suppl 1):A6-A20.