

**UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS
Y TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN LOS
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS. ESTUDIO
RETROSPECTIVO EN ÁREA SANITARIA SUR DE
SEVILLA**



Programa de doctorado en Biología Molecular,
Biomedicina e Investigación Clínica

JOSÉ IGNACIO FERNÁNDEZ PEÑA

AÑO 2022

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Estrella por estar siempre a mi lado, por su sonrisa y su paciencia infinita en los buenos tiempos y también en los malos. Su luz siempre me ha dado fuerza para seguir adelante en los momentos en los que aparecieron dudas. Sin ella esto y las demás cosas importantes en mi vida no serían posible.

Gracias a mis directores de tesis María Victoria Cózar y Juan Miguel Guerrero por su consejo, sapiencia y dedicación para llevar este proyecto a cabo.

Gracias a mis padres por su inspiración y ejemplo profesional y personal. Su trayectoria ha sido mi guía y un referente a lo largo de la vida.

Gracias a mi abuelo Carlos, médico que siempre tuvo una fe infinita en mis posibilidades. Sé que desde algún sitio te alegras por este proyecto

Gracias al servicio de laboratorio del hospital de Valme y especialmente a Joaquín Bobillo y María del Mar Viloria por su trabajo en la determinación e interpretación de las pruebas de laboratorio y la vehiculización de los estudios genéticos.

Gracias al servicio de laboratorio del hospital Virgen del Rocío y a Raúl García del servicio de Inmunología por escuchar nuestras demandas clínicas e iniciar los estudios genéticos en diabetes.

Gracias a Carmen Almeida por asesorarnos en la metodología y el análisis estadístico. Su labor ha permitido reconducir y llevar el proyecto a buen puerto en momentos de incertidumbre.

Gracias a mis compañeros del servicio de endocrinología del Hospital de Valme. Sin su dedicación y trato excepcional a los pacientes con diabetes mellitus no se podrían haber recogido los datos de este estudio. Los resultados del mismo se deben a ellos.

ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| A | Adenina |
| ABCC8 | ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 |
| ABCC9 | ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9 |
| ABO | Alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase y alpha 1-3-galactosyltransferase |
| Ac | Anticuerpo |
| aCGH | Array de hibridación genómica |
| ACMG | American College of Medical Genetics and Genomics |
| AD | Autosómica dominante |
| ADA | American Diabetes Association |
| ADCY5 | Adenylate cyclase 5 |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AF | Antecedentes familiares |
| aGLP1 | Análogos del receptor del péptido-1 similar al glucagón |
| AGPAT2 | 1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 2 |
| AGSS | Area de Gestion Sanitaria Sur de Sevilla |
| AKT | Alpha serine/threonine-protein kinase (también llamada PKB) |
| AKT2 | Alpha serine/threonine-protein kinase 2 |
| AMP | Association for Molecular Pathology |
| APPL1 | Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1 |
| AR | Autosómica recesiva |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| ATP | Adenosina Trifosfato |
| BAD | BCL2 associated Agonist of cell Death |
| BLK | B-lymphoid tyrosine kinase |
| BSCL2 | Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 |
| C | Citosina |
| c. | Codon |
| CAV1 | Caveolina-1 |
| CBL | Casitas B-lineage Lymphoma |
| CCND2 | Cyclin D2 |
| CD69 | Cluster of Differentiation 69 |
| CEL | Carboxyl Ester Lipase |

| | |
|---------|--|
| CIR | Crecimiento intrauterino retardado |
| CLEC16A | C-Type Lectin Domain Containing 16A |
| CNV | Copy Number Variation |
| CP | Ceruloplasmina |
| Cr | Creatinina |
| CTSH | Cathepsin H |
| Dco | Diagnóstico |
| del | Delección |
| DEND | Developmental delay Epilepsy and Neonatal Diabetes |
| DG | Diabetes gestacional |
| DIDMOAD | Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy y Deafness |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| DMN | Diabetes mellitus neonatal |
| DMNP | Diabetes Mellitus Neonatal Permanente |
| DMNT | Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria |
| EASD | European Association for the Study of Diabetes |
| EIF2AK3 | Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 3 |
| ERAD | Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation |
| ERBB3 | Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3 |
| ERC | Enfermedad renal crónica |
| FG | Filtrado glomerular |
| FOX | Forkhead box |
| FOXP3 | Forkhead box P3 |
| G | Guanina |
| G4 | Grado 4 |
| GAB1 | GRB2 Associated Binding Protein 1 |
| GAD | Glutamic Acid Decarboxylase |
| GAD65 | Glutamic Acid Decarboxylase 65 |
| GC | Guanina y citosina |
| GCK | Glucoquinasa |
| GH | Growth Hormone |
| GLUT4 | Glucose transporter type 4 |
| GRB2 | Growth factor receptor-bound protein 2 |

| | |
|---------|---|
| GWAS | Genome-Wide Association Study |
| H | Hombre |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| HDL | High density lipoprotein |
| HGMD | Human Gene Mutation Database |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| HNF1A | Hepatic Transcription Factor 1 Alfa |
| HNF1B | Hepatic Transcription Factor 1 Beta |
| HNF4A | Hepatic Transcription Factor 4 Alfa |
| IA2 | Islet Antigen 2 |
| IC | Intervalo de confianza |
| ICA | Islet Cell Antibodies |
| iDPP4 | Inhibidores de la DiPeptidil Peptidasa-4 |
| IGF1 | Insulin-like growth factor-1 |
| IGF1R | Insulin-like growth factor-1 Receptor |
| IGF2 | Insulin-like growth factor-2 |
| IGF2BP2 | Insulin Like Growth Factor 2 mRNA Binding Protein 2 |
| IL27 | Interleucina 27 |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| INS | Insulina |
| INSR | Insulin Receptor |
| IPEX | Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked |
| IPF | Insulin Promoter Factor |
| IRE1 | Inositol-requiring enzyme 1 |
| IRS | Insulin Receptor Substrate |
| ISPAD | International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes |
| KCNJ11 | Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11 |
| KLF11 | Kruppel Like Factor 11 |
| LADA | Latent Autoimmune Diabetes in Adults |
| LDFG | Lipodistrofias familiar generalizada |
| LDFP | Lipodistrofias familiar parcial |
| LIPE | Lipase E |
| LMNA | Lamin A/C |
| M | Mujer |
| MDEP | Monogenic Diabetes Expert Panel |

| | |
|---------|--|
| MIDD | Maternally Inherited Diabetes and Deafness |
| MODY | Maturity Onset diabetes of the Young |
| MRP | Multidrug resistance-associated protein |
| MTNR1B | Melatonin receptor 1B |
| mTORC1 | Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1 |
| NEUROD1 | Neuronal Differentiation 1 |
| NGS | Next-Generation Sequencing |
| OMIM | Online Mendelian Inheritance in Man |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OR | Odds Ratio |
| PAM | Peptidylglycine Alpha-Amidating Monooxygenase |
| PAX 4 | Paired Box 4 |
| PDK1 | Phosphoinositide-dependent kinase-1 |
| PDX1 | Pancreatic and Duodenal homeobox 1 |
| PEG | Pequeño para la edad gestacional |
| PERK | PKR-like ER kinase |
| PI3K | Fosfatidilinositol, 3 kinasa |
| PKB | Protein kinase B (también llamada AKT) |
| PLIN1 | Perilipin 1 |
| PNDM | Permanent neonatal diabetes |
| PPARG | Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma |
| PQAR | Poliquistosis autosómica recesiva |
| PRKCCQ | Protein Kinase C theta |
| PTRF | Polymerase I and transcript release factor |
| RCAD | Renal Cysts And Diabetes |
| RE | Retículo Endoplasmático |
| RFX6 | Regulatory Factor X6 |
| RR | Riesgo relativo |
| SD | Síndrome de Donohue |
| SEEDO | Sociedad Española de Obesidad |
| SH2 | Src Homology 2 |
| SHC | Src homology 2 domain containing |
| SHP2 | SH2 Domain-Containing Protein Tyrosine Phosphatase 2 |
| SLC2A4 | Solute Carrier Family 2 Member 4 |
| SLC30A8 | Solute Carrier Family 30 Member 8 |

| | |
|--------|--|
| SNP | Polimorfismo de nucleótido único |
| SOS | Son Of Sevenless |
| SRC | SRC Proto-Oncogene |
| SRM | Síndrome de Rabson-Mendenhall |
| SUR | Sulfonylurea receptor |
| T | Timina |
| TCF7L2 | Transcription factor 7-like 2 |
| TNDM | Transient neonatal diabetes |
| TSC2 | Tuberous Sclerosis Complex 2 |
| UNESCO | The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization |
| Vs | Versus |
| VSI | Variante de significado incierto |
| WES | Secuenciación del exoma completo |
| WFS1 | Wolframin ER Transmembrane Glycoprotein |
| WGS | Secuenciación del genoma completo |
| YIPF5 | Yip1 Domain Family Member 5 |
| ZFP57 | Zinc finger protein 57 homolog |
| ZnT8 | Zinc Transporter 8 |

b. RESUMEN

Introducción e hipótesis

El desarrollo en los últimos años de los estudios genéticos y las técnicas de secuenciación masiva o ensayos de nueva generación (Next Generation Sequencing-NGS) ha permitido el análisis simultáneo de múltiples genes y la identificación de nuevas variantes mutacionales asociadas al desarrollo de diabetes tipo monogénica. Estos estudios forman parte de la llamada medicina de precisión que intenta ajustar el tratamiento a las características moleculares de distintos grupos de pacientes. Nuestra hipótesis de trabajo es que las técnicas moleculares facilitan la correcta clasificación de los pacientes con diabetes mellitus y tienen impacto en su evolución y tratamiento.

Objetivos

Determinar el impacto clínico de los estudios genéticos en el diagnóstico y el plan terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus. Caracterización de los pacientes a los que se les solicita estudio de diabetes monogénica. Descripción y comunicación de las variantes mutacionales detectadas en los estudios genéticos. Estudiar la asociación entre la edad al diagnóstico de la diabetes mellitus y la posible modificación en el plan terapéutico tras la realización del estudio genético. Estudiar la asociación entre la clasificación de DM previa al estudio genético molecular y la modificación terapéutica post test.

Pacientes y métodos

Estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo sobre una muestra de 109 pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado o DM atendidos en consultas de endocrinología y nutrición del AGSSS a los que se les ha solicitado estudio genético de diabetes monogénica, seleccionados de forma consecutiva durante el periodo 2017-2021, según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se han recogido variables clínicas, epidemiológicas, parámetros antropométricos y parámetros analíticos relacionados con el diagnóstico de la diabetes mellitus y la funcionalidad de la célula beta (péptido C y anticuerpos antiisletos de células beta pancreáticas).

Resultados

En 54 (49,54%) de los 109 pacientes del grupo en estudio se detectaron 68 variantes genéticas asociadas a diabetes monogénica. 27 de esas variantes no estaban descritas en la literatura ni en las bases de datos consultadas en el momento de redacción del informe molecular por parte del laboratorio. Fueron categorizadas como variantes de significado clínico incierto el 86,75%, como

probablemente patogénicas el 7,35% y patogénicas el 5,9%. Tras la realización del estudio genético el 22,5% de los pacientes modificaron su tratamiento farmacológico o el plan terapéutico. La sospecha de diabetes monogénica previa a la realización del estudio genético NGS se ha asociado en nuestro grupo de estudio y de forma independiente a un mayor número de diagnósticos moleculares de diabetes monogénica y a una mayor probabilidad de modificar el tratamiento o el plan terapéutico (se observa en nuestra muestra que la diabetes monogénica genera respecto a la clásica más probabilidad de modificación de tratamiento: OR 4,66 IC95%[1,55;14,04]). El menor tiempo de evolución de la diabetes mellitus en el momento de la solicitud del estudio genético se ha asociado de forma significativa a la posibilidad de modificar el tratamiento o el plan terapéutico. La presencia de características sindrómicas antes de la realización del estudio genético se ha relacionado de forma independiente a una mayor probabilidad de diagnóstico molecular de diabetes monogénica. No se ha encontrado relación entre la edad al diagnóstico de la diabetes mellitus y la posible modificación en el plan terapéutico de la diabetes mellitus.

Conclusiones

-La detección de variantes mutacionales asociadas a diabetes monogénica en los estudios genéticos o de secuenciación masiva NGS permite realizar modificaciones precisas y personalizadas en el tratamiento o el plan terapéutico de los pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

-La clasificación diagnóstica correcta de la DM mediante parámetros clínicos y otras variables de laboratorio no genéticas permite seleccionar de forma adecuada a los pacientes candidatos al estudio genético, aumentando la posibilidad de detección de variantes asociadas a diabetes monogénica y la modificación del tratamiento farmacológico o el plan terapéutico.

-Son necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y con un tamaño muestral más elevado que confirmen lo observado en nuestro estudio retrospectivo

c. PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus, clasificación, medicina de precisión, genética, secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento, terapéutica

| ÍNDICE | Páginas |
|---|----------------|
| 0. Páginas introductorias..... | 1-16 |
| a. Abreviaturas..... | 5-9 |
| b. Resumen..... | 11-12 |
| c. Palabras clave/Keywords..... | 12 |
| d. Índice..... | 14-16 |
| | |
| 1. Introducción..... | 18-54 |
| a. Prólogo..... | 18-20 |
| b. Diabetes clásicas | |
| b.1. DM tipo 1 | |
| b.1.1. Fisiopatología..... | 21-22 |
| b.1.2. Diagnóstico..... | 22 |
| b.1.3 Factores genéticos..... | 23-24 |
| b.1.3.1. HLA..... | 23 |
| b.1.3.2. No HLA..... | 23-24 |
| b.1.4. Autoinmunidad..... | 25-26 |
| b.2. DM tipo 2 | |
| b.2.1. Fisiopatología..... | 27-28 |
| b.2.2. Factores genéticos..... | 28 |
| b.2.3. Teoría del estrés del RE en la patogenia de la DM... | 28-29 |
| b.3. Formas híbridas de diabetes | |
| b.3.1 DM de origen autoinmune lentamente progresiva..... | 30 |
| b.3.2 DM2 con tendencia a la cetosis..... | 31 |
| c. Diabetes monogénica | |
| c.1. Definición y clasificación..... | 32-33 |
| c.2. Diabetes monogénicas más frecuentes en el adulto (MODY).. | 34-37 |
| c.3 DM neonatal..... | 38-40 |
| c.4 DM asociada a síndromes hereditarios..... | 41-47 |
| d. La diabetes monogénica como ejemplo de medicina de precisión | |
| d.1. El diagnóstico de la diabetes monogénica..... | 48-49 |
| d.2. Selección de la técnica y de los genes a analizar..... | 49-51 |
| d.3. Clasificación de las variantes..... | 52 |
| d.4. La medicina de precisión..... | 52-54 |
| | |
| 2. Justificación del estudio..... | 56-57 |
| | |
| 3. Hipótesis y objetivos de la investigación..... | 58 |
| a. Hipótesis | |
| b. Objetivos | |
| b.1. Objetivo principal | |
| b2. Objetivos secundarios | |

| | |
|--|---------|
| 4. Material y metodología..... | 59-72 |
| a. Diseño del estudio..... | 59 |
| b. Población..... | 59 |
| c. Criterios de inclusión y exclusión..... | 60 |
| c.1. Criterios de inclusión | |
| c.2. Criterios de exclusión | |
| d. Variables..... | 61-66 |
| d.1. Variables cualitativas..... | 61-66 |
| d.2. Variables cuantitativas..... | 66 |
| e. Fuentes de los datos..... | 67 |
| f. Metodología del análisis estadístico..... | 68-69 |
| f.1. Tamaño de la muestra..... | 68 |
| f.2. Análisis estadístico..... | 68-69 |
| g. Etapas y calendario..... | 70 |
| h. Gestión de los datos y control de calidad..... | 71 |
| i. Limitaciones de los métodos de investigación..... | 72 |
| 5. Protección de las personas sometidas al estudio..... | 74-75 |
| a. Evaluación del beneficio/riesgo | |
| b. Consideraciones sobre la información a los sujetos y consentimiento informado | |
| c. Confidencialidad de los datos | |
| 6. Plan de trabajo..... | 77 |
| 7. Planes de difusión y comunicación de resultados..... | 79 |
| 8. Aplicabilidad..... | 79 |
| 9. Resultados..... | 80-144 |
| a. Estadística descriptiva..... | 80-86 |
| b. Estadística inferencial..... | 87-119 |
| c. Descripción individual de los pacientes..... | 120-144 |

| | |
|---|---------|
| 10. Discusión..... | 146-152 |
| 11. Conclusiones..... | 154-155 |
| 12. Bibliografía..... | 157-178 |
| 13. Anexo..... | . |
| a. Otros genes asociados a la diabetes monogénica | 180-195 |
| b. Documento de consentimiento informado | 196-203 |

1. INTRODUCCIÓN

a. Prólogo

La diabetes se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son epidémicas estimándose más de 500 millones de personas afectadas en todo el planeta (1).

El termino diabetes mellitus (DM) engloba un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia derivada de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambos mecanismos. La hiperglucemia crónica se asocia con deterioro a largo plazo, disfunción y fallo de diferentes órganos, especialmente a nivel renal, visual, sistema nervioso y sistema cardiovascular. Es una enfermedad crónica compleja que requiere cuidados sanitarios continuados y estrategias multifactoriales de reducción de riesgo que van más allá del control glucémico (2).

Distintos procesos patogénicos se han relacionado clásicamente con su aparición, desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas causantes de deficiencia insulínica secundaria a los trastornos que desencadenan resistencia a la acción de la insulina. Dichos defectos frecuentemente coexisten en un mismo paciente.

Una acción insulínica defectuosa en los tejidos diana produce alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Los síntomas de hiperglucemia severa incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso y en ocasiones polifagia y visión borrosa. Los defectos en el crecimiento y la susceptibilidad para contraer ciertas infecciones suelen acompañar también a la hiperglucemia crónica mientras que la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico son manifestaciones agudas asociadas a riesgo vital.

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, neuropatía autonómica con manifestaciones genitourinarias, gastrointestinales, síntomas cardiovasculares y disfunción sexual. Los pacientes tienen una incidencia aumentada de aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y enfermedad isquémica cerebro-vascular (3).

La mayoría de los casos de diabetes mellitus se agrupan tradicionalmente y de forma simplificada en dos vías etiopatogénicas. En una de ellas, causante de diabetes tipo 1, existe un déficit insulínico absoluto. Los sujetos con riesgo de este tipo de diabetes pueden ser frecuentemente identificados por

la presencia de marcadores serológicos de un proceso autoinmune que afecta a los islotes de las células beta pancreáticas y otros marcadores genéticos.

En la diabetes mellitus tipo 2, mucho más prevalente, la causa es la combinación de la resistencia a la insulina y una inadecuada secreción insulínica compensatoria. En esta variante el grado de hiperglucemia es suficiente para causar cambios funcionales y patológicos no sintomáticos años antes del diagnóstico de diabetes. Durante este periodo asintomático se puede confirmar la anomalía en el metabolismo de los hidratos de carbono mediante la determinación de la HbA1c, de la glucemia plasmática en ayunas o tras una sobrecarga oral de glucosa (3).

En su clasificación de 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce sin embargo a heterogeneidad y la dificultad en la clasificación de la DM añadiendo nuevas posibilidades diagnósticas como las formas híbridas de diabetes mellitus y las DM no clasificadas (4).

| |
|---|
| Diabetes mellitus tipo 1 |
| Diabetes mellitus tipo 2 |
| Formas híbridas de diabetes mellitus |
| Diabetes del adulto de origen autoinmune lentamente progresiva |
| Diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis |
| Otros tipos específicos |
| Diabetes monogénica |
| -Diabetes monogénica con alteración en la función de la célula beta |
| -Diabetes monogénica con alteración en la acción de la insulina |
| Enfermedades del páncreas exocrino |
| Enfermedades endocrinas |
| Inducida por fármacos u otros químicos |
| Infecciones |
| Formas poco comunes de DM de origen inmune |
| Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes |
| Diabetes no clasificada |
| Hiperglucemia detectada en gestación |
| Diabetes mellitus pregestacional |
| Diabetes mellitus gestacional |

Clasificación de la DM. Adaptado de la clasificación de la OMS de 2021 (4).

El diagnóstico correcto es crucial para aplicar tratamientos adecuados pero supone un reto incluso para los clínicos más expertos. Un estudio reflejó que en Inglaterra hasta el 15% de los pacientes diabéticos estaba incorrectamente diagnosticado en atención primaria, tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2 (5). En otro estudio en una cohorte pediátrica el seguimiento durante 11 años mostró errores en la clasificación de los diabéticos hasta en un 20% de los casos (6).

La medicina de precisión intenta ajustar el tratamiento a las características moleculares y celulares específicas de distintos grupos de pacientes. Éstas pueden estar afectadas por factores ambientales y relacionados con el estilo de vida. Esta área médica está en constante desarrollo, en gran medida por la evolución de técnicas genéticas y moleculares como la secuenciación masiva (Next-Generation Sequencing-NGS) (7).

Tras la descripción de las características de los distintos tipos de diabetes mellitus desarrollaremos ampliamente el subgrupo de diabetes monogénicas, las cuales suponen un paradigma en la aplicación de la medicina de precisión y en las técnicas genéticas de diagnóstico molecular.

b. Diabetes mellitus clásicas

b.1 Diabetes mellitus tipo 1

b.1.1 Fisiopatología

A primera vista la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1 puede parecer sencilla. Sin embargo cuanto más avanzamos en el estudio de la enfermedad menos parecemos conocer realmente acerca de ella.

Lo que inicialmente parecía únicamente un proceso autoinmune que activaba los linfocitos T y destruía las células beta del páncreas productoras de insulina hoy en día es reconocido como una compleja interacción entre factores ambientales, microbiota, factores genéticos, factores metabólicos y el sistema inmunológico que varían de forma individual en cada paciente.

A pesar de que están descritos factores genéticos la mayoría de las personas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1 no tienen familiares afectados ni la combinación de alelos HLA de mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad, lo cual dificulta la prevención primaria de la misma (8).

En 1984 George Eisenbarth desarrolló el modelo conceptual de la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1 en la que un factor precipitante ambiental actúa sobre un paciente con un factor predisponente genético causando autoinmunidad específica contra los islotes pancreáticos, reducción de la masa de células beta, disminución de la producción de insulina y finalmente la hiperglucemia definitoria de diabetes mellitus.

La fase 1 sería preclínica con la detección de 2-3 autoanticuerpos específicos mientras que en las fases 2 y 3 existiría progresión de las alteraciones metabólicas abarcando desde la glucemia anormal hasta la diabetes establecida (9).

El periodo de latencia en la DM1 puede definirse como el intervalo de tiempo en el cual la destrucción de la célula beta ha comenzado pero aún preservando la secreción de insulina para evitar la hiperglucemia franca. Este periodo es clínicamente silente y se caracteriza por el estrés y destrucción de la célula beta, insulinitis y autoinmunidad. Durante esta etapa de la DM1 preclínica hay una reducción en la función de la célula beta medida por la sensibilidad a la glucosa durante los test de

tolerancia oral. La duración de este periodo es impredecible, en ocasiones con una duración de sólo unos meses y en otras de muchos años (10-13).

Pese a que se reconoce la utilidad de este modelo, actualmente es criticado por simplificar en exceso la etiopatogenia de la enfermedad, la cual parece tener una heterogeneidad aún no conocida adecuadamente en todas sus fases y sin un único desarrollo lineal como se ha postulado tradicionalmente (8).

b.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se basa en la presencia de cifras de glucemia repetidas en ayunas mayores de 126 mg/dl, una glucemia al azar mayor de 200 mg/dl con clínica cardinal diabética o un resultado anormal en una prueba de tolerancia a la glucosa. La HbA1c mayor de 6.5% también se considera diagnóstica de diabetes mellitus (3) aunque este parámetro puede ser menos sensible en la DM tipo 1 por la posible progresión rápida de la hiperglucemia no detectable con este parámetro.

La presentación de la enfermedad en niños suele asociar poliuria, polidipsia, pérdida de peso y cetoacidosis diabética hasta en un tercio de los casos. En adultos suele ser más variable y con frecuencia no presentan los síntomas clásicos (3). Tradicionalmente la diabetes mellitus tipo 1 se clasifica como juvenil. Sin embargo en el 50% de los casos se diagnostica en edad adulta lo cual facilita la clasificación incorrecta como DM tipo 2. Otros factores que dificultan la clasificación son la epidemia de obesidad en gente joven y la posibilidad de diagnóstico de diabetes monogénica en edades tempranas (4).

Aunque los niveles de péptido C bajos 3 años después de la presentación puede ser un marcador de diabetes mellitus tipo 1 hay que recalcar que no hay ningún parámetro clínico o bioquímico que de forma aislada pueda confirmar el diagnóstico. La clasificación correcta de diabetes mellitus tipo 1 vs tipo no 1 depende de la integración de las características clínicas (por ejemplo edad de diagnóstico, IMC) con otros biomarcadores (autoinmunidad diabética, péptido C, resistencia a la insulina, análisis genéticos...etc) (8).

b.1.3 Factores genéticos

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad poligénica con una concordancia del 30-70% en gemelos idénticos, del 6-7% en hermanos y con un riesgo de aparición en hijos de padres diabéticos del 1-9%. El riesgo de aparición a lo largo de la vida se encuentra en torno a 1/250 personas aunque es variable en los distintos países y regiones geográficas. Existe un ligero predominio masculino tanto en edad juvenil como en edad adulta (14).

b.1.3.1 HLA

Los genes HLA (Human Leukocyte Antigen) se relacionan con el complejo mayor de histocompatibilidad humano, siendo responsables de la respuesta celular inmune y con un papel importante en la autoinmunidad. Se les atribuye un 50% del riesgo de heredabilidad de la DM1 (15). Algunos polimorfismos HLA-DR y HLA-DQ (en particular HLA-DR3 y DR4 en el locus DRB1) se asocian a un riesgo aumentado de desarrollo de diabetes tipo 1. Los niños heterocigotos para el genotipo de alto riesgo DR3/DR4 tienen un riesgo de 1/20 de desarrollar DM1 a los 15 años . Al mismo tiempo HLA-DR2 confiere protección para la aparición de DM1 y se asocia al haplotipo común en raza caucásica DR-DQ (14).

b.1.3.2 No HLA

Actualmente 58 regiones genómicas y unos 50 genes se asocian al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo en muchos de estos genes la asociación parece casual mientras que para otros (entre ellos IL27, BAD, CD69, PRKCQ, CLEC16A, ERBB3 y CTSH) son necesarios más estudios y pruebas confirmatorias (16).

El gen IL27 codifica la citoquina interleucina 27. Este grupo de citoquinas modula la diferenciación y la actividad de varios subtipos de células T(17,18). Los estudios en ratones con DM tipo 1 apoyan su asociación a la aparición de la DM tipo 1 aunque son necesarios estudios confirmatorios en humanos (19).

La proteína codificada por el gen BAD es un regulador fundamental de la vía apoptótica mitocondrial. Este efecto pro-apoptótico se ha relacionado con la disfunción de la célula beta inducida por citoquinas (20,21). Cuando BAD es fosforilada en la célula beta parece intervenir en la expansión de la célula beta mediada por nutrientes y en la secreción de insulina glucoestimulada (22).

La proteína codificada por el gen CD69 parece ser un factor importante en la modulación de la respuesta inflamatoria. Está implicada en la regulación de distintos procesos autoinmunes e inflamatorios como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple y la enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo su papel en la DM tipo 1 aún no está bien definido (23).

PRCKQ codifica la proteína quinasa C theta, la cual interviene en la interacción entre las células T y las células presentadoras de antígenos, lo cual afecta a la secreción de citoquinas por las células citotóxicas T. Hasta el momento se han intentado utilizar inhibidores de PRCKQ en la psoriasis, pero su utilidad en la modulación de la autoinmunidad de la diabetes mellitus tipo 1 aún no está clara.

Los genes CLEC16A, ERBB3 y CTSH se expresan en las células del sistema inmune y en las células beta y podrían intervenir en la patogénesis de la DM1(24–27). CLEC16A se expresa en distintas células del Sistema inmune como las Natural Killers, las células B, las células dendríticas y en menor grado en las células T. También se ha descrito su papel en la regulación de la mitofagia en la célula beta (28). No obstante otros estudios sugieren que CLEC16A no está implicada en la coestimulación de la célula T por lo que habría profundizar en otras vías autoinmunes implicadas (26,29). Estudios previos sugerían que ERBB3 podría contribuir al riesgo de desarrollar DM1 al modular a las células presentadoras de antígeno y la autoinmunidad. Sin embargo su implicación parece relacionarse con la regulación de la apoptosis de la célula beta (16). CTSH interviene en la degradación proteica de los lisosomas en muchos tipos celulares pero en la célula beta parece tener un papel fundamental tanto en la apoptosis inducida por citoquinas como en la síntesis de insulina (24).

La DM1 es una enfermedad compleja y heterogénea y es improbable que un biomarcador aislado o incluso un perfil molecular específico pueda capturar las dinámicas interdependientes en las vías moleculares de desarrollo y progresión (30). La posibilidad de que un factor ambiental aislado pueda estimular de forma independiente a individuos GAD positivos o con HLA-DR4-DQ8 confirma la complejidad de la enfermedad. El papel del genoma de la célula beta y las variantes genéticas de sus elementos reguladores, incluyendo ARNs no codificantes debería valorarse en las fases 1-3 de la patogénesis. Son necesarios en todo caso más estudios confirmatorios (16).

b.1.4 Autoinmunidad

Los autoanticuerpos contra los islotes de células pancreáticas (ICAs) fueron descritos aproximadamente hace 40 años mediante técnicas de inmunofluorescencia, respaldando la hipótesis de la insulinitis de origen inmune. El hallazgo de títulos variables de anticuerpos supuso por primera vez la integración de factores humorales en la DM1 (31).

Se han utilizado distintos paneles de anticuerpos para identificar personas con riesgo de desarrollo de DM1 o para confirmar su diagnóstico. Éstos incluyen los anticuerpos contra insulina (IAAs), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), contra el antígeno 2 de la fosfatasa-like del insulinoma (IA2) y contra el epítipo C-terminal de IA2 (ICA512). En el momento del debut de DM1 se han descrito los siguientes datos de positividad : ICA 70-80%, IAA 60%, IA2 60% y GAD 70-80% (32–34).

El cribaje de autoanticuerpos en familiares de primer grado de pacientes con DM1 puede ayudar a detectar individuos en riesgo de desarrollo de la enfermedad. De forma aislada los ICA predicen un mayor riesgo de progresión acelerada de la DM tipo 1 que los antiGAD o antiIA2 por sí solos (35).

El autoanticuerpo contra el transportador de Zinc 8 (ZnT8) fue descrito en 2007, puede detectarse en prediabetes y persistir en DM1 de larga evolución(36). Aunque los niveles son positivos en el 63% de los pacientes que debutan con DM1 su combinación en un panel con IAA, IA2 y GAD amplía la positividad a alguno de los autoanticuerpos al 98% (32). Es interesante conocer que el título y la prevalencia de ZnT8 aumentan con la edad lo cual puede ser útil en estrategias de reclasificación de DM1 (37).

En individuos con autoanticuerpos positivos es importante conocer el título de los mismos y si hay distintos tipos implicados. En el caso de ICA, GAD 65 e IA2, al utilizarlos como herramienta de screening de DM1 en población sana, su determinación positiva con otro anticuerpo específico previamente positivo aumenta considerablemente el riesgo de desarrollo de DM1 y la velocidad a la que se instaura (33).

Sin embargo pese a la importancia de estos parámetros en el diagnóstico de DM1 aún existe una alta variabilidad entre los distintos laboratorios y las técnicas utilizadas para su determinación. Por este motivo distintas iniciativas , entre ellas el Diabetes Antibody Standardization Program Workshop, se han desarrollado para verificar el correcto funcionamiento de los distintos laboratorios,

perfeccionar las técnicas de medida y establecer rangos de referencia comparables de los distintos autoanticuerpos (38).

La relación entre HLA y la autoinmunidad también ha sido estudiada . El genotipo HLA parece tener influencia en el subtipo de anticuerpo expresado durante el desarrollo de la DM1. Se ha descrito asociación de HLA-DRQ8 y HLA-DR4 con IA2 y AAI, y HLA-DR3 y HLA-DR2 con GAD65 (39–41).

Sin embargo existen limitaciones. En el momento del diagnóstico de la DM1 e incluso con clínica florida un panel de anticuerpos con IA2, GAD y AAI es negativo hasta en el 20% de los casos (32). Al mismo tiempo los anticuerpos no proporcionan información precisa en cuanto al momento de aparición de la DM1, pudiendo ser positivos muchos años antes del diagnóstico y con niveles muy variables incluso pudiendo ser relativamente bajos en el periodo prediabético. Además sólo un 40% de personas con ICAs positivos desarrollan DM1 tras 10 años de seguimiento (42,43).

Son particularmente desalentadores los estudios de screening de DM1 en población general que no han probado un alto valor discriminativo de la combinación de genética de alto riesgo (HLA específico) con los títulos altos de autoanticuerpos (44,45).

b.2 Diabetes mellitus tipo 2

La DM tipo 2 corresponde a un 90-95% de los diagnósticos de diabetes, siendo más frecuente en países con desarrollo socioeconómico más bajo. Supone un problema de salud global que ha ido apareciendo rápidamente al mismo tiempo que otros cambios culturales, económicos, sociales, el envejecimiento poblacional, el urbanismo no controlado, los cambios dietéticos no saludables como el consumo de alimentos procesados o azúcares refinados, la obesidad, el sedentarismo, la malnutrición fetal o la exposición del feto a la hiperglucemia durante el embarazo. La DM2 es frecuente en adultos pero cada vez la padecen más niños y adolescentes (46).

b.2.1.Fisiopatología

La disfunción de la célula beta es un evento fundamental en la DM2. Muchos pacientes con DM2 tienen un déficit relativo de insulina pero al inicio de la enfermedad aumentan sus niveles absolutos con resistencia a la acción de la insulina (47). La mayoría de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, lo cual agrava la resistencia a la insulina (48,49). Incluso aquellos que no cumplen criterios de obesidad por índice de masa corporal (IMC) tienen una mayor proporción de grasa corporal localizada fundamentalmente a nivel abdominal, indicando mayor adiposidad visceral en comparación con personas no diabéticas (50). Sin embargo en algunos grupos étnicos la disfunción de la célula beta parece ser más marcada como ocurre en los asiáticos en comparación con población de origen europeo (51).

Para la mayoría de personas con DM2 el tratamiento inicial con insulina no es necesario para garantizar la supervivencia. La DM2 con frecuencia tarda en diagnosticarse porque la hiperglucemia es inicialmente leve o moderada sin insulinopenia y no produce clínica cardinal diabética durante años (52). Sin embargo estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones micro y macroangiopáticas (53). Estas complicaciones constituyen un problema específico en la DM2 diagnosticada a una edad temprana, con un fenotipo más severo en cuanto a mortalidad y mayor riesgo cardiovascular en comparación con controles con DM1 con el mismo tiempo de evolución de la diabetes (54,55). Hay muchos factores de riesgo que determinan la aparición de DM2 como la edad avanzada, la obesidad, los hábitos poco saludables y los antecedentes de diabetes gestacional (DG).

La frecuencia de DM2 también varía entre los distintos grupos étnicos. Tienen mayor riesgo de padecer DM2 los nativos americanos, los oriundos de las islas del Pacífico y otros grupos étnicos asiáticos y de Oriente Medio (56,57). Con frecuencia se asocia con una fuerte predisposición familiar, probablemente genética o epigenética (48,56). Sin embargo la genética de la DM2 es compleja y no está

claramente definida, aunque algunos estudios sugieren que existen variantes genéticas en determinados grupos étnicos y poblaciones (58). La cetoacidosis es infrecuente y cuando aparece suele estar asociada al estrés metabólico causado por una infección u otra infección severa (59,60). Es más frecuente el coma hiperosmolar, sobre todo en la edad anciana (60). La etiología específica de la DM2 aún no está clara y posiblemente subyacen distintas vías etiopatogénicas.

b.2.2 Factores genéticos

Los datos procedentes de estudios de asociación del genoma completo Genome-Wide Association Study (GWAS) indican que la mayoría de genes implicados en la etiopatogenia de la DM2 se relacionan con defectos en la regulación del desarrollo de la célula beta y en la secreción de insulina. Por lo descrito hasta ahora los principales genes asociados con la DM2 y que tienen un efecto deletéreo en la célula beta son ABO, IGF2BP2, MTNR1B, TCF7L2, HNF1A, HNF1B, ADCY5, SLC30A8, CCND2 y PAM. Hay descritas variantes en WFS1 asociados a mayor riesgo de Desarrollo de DM2 a través de la modulación de la secreción de insulina (61).

En una revisión sistemática que incluyó 34 artículos procedentes de 30 estudios publicados entre el año 2000 y 2012 los investigadores evaluaron algoritmos de predicción de riesgo de DM2 añadiendo nuevos biomarcadores genéticos y no genéticos a los factores de riesgo tradicionales (62). Los autores concluyeron que los nuevos biomarcadores circulantes y genéticos no mejoraban sustancialmente la predicción del riesgo de desarrollo de DM2 respecto a los factores de riesgo tradicionales. Más de 400 variantes genómicas distintas se han asociado a la DM2. La predisposición genética para padecer DM2 parece explicarse por la asociación de múltiples variantes frecuentes con escaso efecto patogénico de forma aislada (63). Según datos del biobanco del Reino Unido 403 variantes genéticas justificaban el 20% del riesgo de desarrollo de DM2 mientras que su ampliación a 130000 explicaba el 50% de riesgo. Con estos resultados se reconoce la posibilidad de predecir el riesgo de DM2 con estas técnicas, las cuales no tienen actualmente aplicabilidad clínica en la rutina diaria (64).

b.2.3. Teoría del estrés del retículo endoplasmático

El estrés del retículo endoplasmático(RE) aparece cuando la demanda para sintetizar y procesar proteínas excede la capacidad del RE. Esta situación puede desencadenar una cascada de alteraciones celulares, entre ellas la expresión de proteínas mutantes, errores de lectura y traslación, aumento de

la demanda de la síntesis proteica, déficit de ATP, depleción de calcio en el RE, alteración de la glicosilación de los extremos N-terminales, alteración en la oxidación del RE, reducción de enzimas de plegado o chaperones y acumulación de colesterol o lípidos saturados en la membrana del RE. El desequilibrio resultante en la homeostasis de la organela provoca la acumulación de proteínas no plegadas o incorrectamente plegadas que activan una respuesta adaptativa (respuesta de las proteínas no plegadas o del estrés del RE).

El objetivo de esta respuesta adaptativa es restaurar la homeostasis del RE reduciendo transitoriamente la translación proteica, expandiendo el volumen transcripcional del RE, activando las enzimas de plegado y los chaperones y promoviendo la degradación asociada al RE (ERAD) de las proteínas incorrectamente plegadas. Este proceso es esencial para la adaptación celular a los cambios en la demanda de la síntesis proteica y es particularmente crítico para el desarrollo, el funcionamiento y la supervivencia de la célula beta. El estrés del RE es detectado por proteínas transmembrana llamados transductores del estrés del RE. Los transductores principales son PERK e IRE1 que se homodimerizarán u homo-oligomerizarán y se autofosforilarán activando distintas vías de señalización.

Las vías de señalización del estrés del RE son distintas en los distintos tipos de diabetes interviniendo predominantemente la vía PERK en DM2 y las formas monogénicas, y la vía IRE1 en DM1. El estrés del RE puede provocar la disfunción de la célula beta al dificultar la síntesis y la secreción de insulina así como la expresión de componentes del sistema secretor como las proteínas de membrana sintetizadas en el RE. El estrés del RE activa la degradación proteica a través de ERAD y la autofagia. Si se mantiene de forma prolongada provocará la desdiferenciación de la célula o su muerte mediante apoptosis (61,66).

b.3 Formas híbridas de diabetes

b.3.1 Diabetes mellitus de origen autoinmune lentamente progresiva

Esta forma de diabetes tiene habitualmente las siguientes características: diagnóstico en edad adulta que favorece su clasificación inicial como DM2 y detección posterior de autoautoinmunidad pancreática GAD, IA2, antiinsulina o ZnT8. Se ha denominado LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), siendo usado el término latente para distinguirla de la DM tipo 1 (67). Estos pacientes suelen controlarse inicialmente bien con dieta o con terapias no insulínicas pero requieren insulina de forma más precoz que la DM2 (68). En algunas partes del mundo esta forma de diabetes es más frecuente que la DM tipo 1 clásica (69). Incluso un subtipo similar se ha descrito en jóvenes con DM tipo 2 y autoanticuerpos pancreáticos positivos, siendo denominada diabetes autoinmune latente de la juventud (70,71).

No hay un criterio universal para definir este subtipo de diabetes pero hay tres características que la intentan caracterizar: la positividad para los autoanticuerpos GAD, la edad al diagnóstico mayor de 35 años y la ausencia de insulinización 6-12 meses después del diagnóstico. Entre los sujetos con diagnóstico clínico de DM2 la prevalencia de autoanticuerpos antiGAD es variable en distintas regiones y etnias estando en torno al 5-14% en Europa, Norte América y Asia. La distribución de los autoanticuerpos en aquellos individuos positivos es la siguiente: 90% tienen antiGAD, y 18-24% tienen antiIA2 o antiZnT8. Los autoanticuerpos antiGAD tienen un porcentaje de seroconversión negativa del 41% en 10 años (72). Sin embargo como en la mayoría de sujetos con DM tipo 1 de evolución rápidamente progresiva los antiGAD van a ser detectables 10 años después del diagnóstico (73).

Si esta forma autoinmune lentamente progresiva es un subtipo diferenciado de DM o simplemente es una etapa evolutiva de la DM tipo 1 es motivo de amplio debate (74). Por un lado se ha contemplado que la categorización como un subtipo adolece de una base consistente, ya que los datos epidemiológicos tienen numerosos errores metodológicos, y que además su valor diagnóstico no ha sido demostrado (67) mientras que otros grupos de expertos reclaman la nueva definición que englobe a la diabetes mellitus autoinmune con resistencia a la insulina (75). Otras diferencias observadas en la forma autoinmune lentamente progresiva respecto a la DM tipo 1 son la mayor prevalencia de obesidad, la expresión de un autoanticuerpo positivo aislado (habitualmente GAD), la tendencia a preservar la función de la célula beta y la presencia del polimorfismo del gen TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) (76).

b.3.2 Diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis

Durante los últimos 15 años ha emergido una forma de diabetes mellitus con tendencia a la cetosis (77,78). Ha sido clasificada tanto como DM tipo 1 como DM2. Incluso se ha sugerido que todos los diagnósticos de DM tipo 1b se reclasifiquen como DM2 con tendencia a la cetosis (79,80).

La diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis se describió por primera vez en afroamericanos jóvenes del distrito de Flatbush (New York) (77,80) aunque posteriormente fenotipos similares se han descrito también en el África subsahariana (78). El curso clínico típico es su presentación con cetosis e insulinoopenia severa transitoria que tras su remisión no requiere tratamiento insulínico seguida de una posibilidad de reaparición de la cetosis en un 90% de los sujetos en el transcurso de 10 años.

En los países con nivel socioeconómico elevado los varones obesos parecen ser más susceptibles de padecer esta forma de DM pero también se ha descrito en individuos delgados en países poco desarrollados. Se observa en todas las poblaciones y etnias pero es menos frecuente en europeos. Tras su presentación con cetoacidosis su curso evolutivo es muy similar a la DM2 (81). La patogénesis subyacente no está clara. Hay un defecto secretor transitorio en la célula beta con llamativa recuperación posterior (78) pero no existen marcadores genéticos ni autoinmunes descritos. La DM2 con tendencia a la cetosis puede diferenciarse de la DM2 clásica y de la DM1 por la epidemiología específica y por la evolución clínica e historia natural característica. La glucotoxicidad se ha valorado como un factor relacionado con el fallo descrito en la célula beta (78).

c.DM monogénica

c.1. Definición y clasificación

La diabetes monogénica es un término que engloba grupo heterogéneo de causas de diabetes que afectan a la función de la célula beta, al desarrollo del páncreas endocrino o a la acción de la insulina. Se producen por una variante mutacional en determinados genes habitualmente heredados de forma autosómica dominante. La diabetes mitocondrial o la Maturity-onset diabetes of the young (MODY) son algunos de los subtipos de diabetes monogénica. Se caracterizan por una mayor sensibilidad a terapias concretas como las sulfonilureas y a una mayor perdurabilidad de la reserva de insulina en comparación con la DM tipo 1.

Los genes principalmente implicados en la diabetes tipo MODY son HNF4A (MODY 1), GCK(MODY 2), HNF1A (MODY 3), PDX1/IPF (MODY 4), HNF1B (MODY 5), NEUROD1 (MODY 6), CEL (MODY 8), INS (MODY 10) ABCC8 (MODY 12) y KCNJ11 (MODY 13).

BLK, PAX 4 y KLF11, pese a estar clasificadas como MODY 11,9 y 7 respectivamente no se incluyen en las clasificaciones recientes como causantes de MODY por haberse objetivado relaciones gen-enfermedad conflictivas (82). Por otro lado variantes mutacionales detectadas en el gen APPL1 se han propuesto como causantes de MODY 14 por los hallazgos en dos familias, con evidencia aún limitada (83). RFX6 todavía no tiene número MODY en OMIM pero se incluye en las clasificaciones porque variantes con pérdida de función de este gen se han asociado a fenotipos muy similares a otros MODY pero con menor penetrancia (84).

| PRINCIPALES GENES ASOCIADOS A DIABETES MONOGÉNICA |
|--|
| GCK |
| HNF1A |
| HNF4A |
| HNF1B |
| mtDNA 3243 |
| KCNJ11 |
| 6q24 |
| ABCC8 |
| NEUROD1 |
| CEL |
| INS |
| RFX6 |
| INS |
| WFS1 |
| FOXP3 |
| EIF2AK3 |
| INSR |
| LMNA |
| PPARG |
| AGPAT2 |
| BSCL2 |

Adaptado de la clasificación de la OMS 2021 y Zhang et al “Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes (2021)” (4,82).

c.2 DM monogénicas más frecuentes en el adulto (tipo MODY)

DM asociadas a HNF1A y HNF4A

La proteína codificada por el gen HNF1A es un factor de transcripción esencial para la expresión de muchos genes hepáticos. Funciona como un homodímero y se une al palíndromo invertido 5'-GTTAATNATTAAC-3'. Las alteraciones en este gen son causa de MODY 3 al intervenir en la regulación del desarrollo de la célula beta y se asocian a la aparición de adenomas hepáticos.

La proteína codificada por el gen HNF4A también es un factor de transcripción nuclear que se une al ADN como un homodímero. Controla la expresión de distintos genes, entre ellos el factor hepatocitario nuclear tipo 1 (HNF1A), el cual es un factor de transcripción que regula la expresión de múltiples genes hepáticos. Este gen tiene un papel esencial en el desarrollo hepático, renal y del aparato digestivo. Las mutaciones de este gen se han asociado con la diabetes MODY no dependiente de insulina tipo 1 y el síndrome de Fanconi renotubular tipo 4. La DM asociada a la variante HNF1A es la DM MODY más frecuente con más de 400 variantes descritas. Los pacientes con mutación HNF1A y HNF4A tienen elevada sensibilidad a las sulfonilureas incluso a dosis bajas, apareciendo hipoglucemias con las dosis habituales en la DM2 (85-88).

Las sulfonilureas se unen a la subunidad específica del canal de potasio K_{ATP} despolarizando la célula beta y estimulando la liberación de insulina. El mejor control con sulfonilureas en estos pacientes ha sido contrastado al compararlo con el tratamiento con metformina(89). Los aGLP1 en monoterapia y las sulfonilureas en combinación con iDPP4 también han demostrado buen control glucémico en HNF1A (90,91).

Localización genómica del gen HNF1A (86)

Último ensamblaje

chr12:120,977,683-121,002,512

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

24,830 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico

P20823-HNF1A_HUMAN

Nombre recomendado

Hepatocyte nuclear factor 1-alpha

Localización genómica del gen HNF4A (86)

Último ensamblaje

chr20:44,355,699-44,434,596

(GRCh38/hg38)

Tamaño

78,898 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P41235-HNF4A_HUMAN

Nombre recomendado:

Hepatocyte nuclear factor 4-alpha

DM asociada a GCK

El gen GCK codifica una proteína de la familia de las hexoquinasas. Las hexoquinasas fosforilan la glucosa para producir glucosa-6-fosfato, primer paso de la mayoría de vías del metabolismo de la glucosa. En contraste con otras formas de hexoquinasa esta enzima no se inhibe por el producto glucosa-6-fosfato y persiste activo en abundancia de la glucosa. El uso de múltiples promotores y el splicing alternativo producen distintas isoformas proteicas con expresión específica en tejido pancreático y hepático. En el páncreas la enzima desempeña una importante función en la secreción de insulina estimulada por la glucosa mientras que en el hígado interviene en la captación de la glucosa y su transformación en glucógeno. Las mutaciones de este gen se ha asociado con distintos tipos de DM e hipoglucemia hiperinsulinémica.

La enzima cataliza la fosforilación de hexosas (D-glucosa, D-fructosa y D-manosa a hexosas 6-fosfato→D-glucosa 6-fosfato, D-fructosa 6-fosfato y D-manosa 6-fosfato). Comparado con otras

hexoquinasas tiene baja afinidad por la D-glucosa por lo que sólo se activa cuando la glucosa es abundante (86).

GCK actúa como un sensor de glucosa en la célula beta y tiene un papel relevante en la modulación de la secreción insulínica(92-94).

En el Reino Unido la prevalencia de hiperglucemia asociada a variante GCK se estimó en un 0.1% en europeos blancos. Esto supondría una mayor prevalencia que la DM HNF1A; la infraestimación posiblemente se debe a que la ausencia de síntomas hace que muchos pacientes no soliciten atención médica. En el registro americano de 2019 las variantes patogénicas de GCK representaban la causa más frecuente de MODY, con un 57% de los casos, siendo concordante con lo descrito en otros países. España registra un 25-80% de los casos según las fuentes (95-97).El fenotipo en portadores de la variante es poco heterogéneo con HbA1c que raramente supera el 7.5% (93,94). Los niveles de glucosa suelen ser bastante resistentes al uso de hipoglucemiantes orales e insulina y habitualmente no se asocian al desarrollo de complicaciones vasculares crónicas (98-101). La medicación hipoglucemiante no es necesaria salvo en la gestación en la que el feto no es portador de mutación GCK por el riesgo de macrosomía secundaria a la hiperglucemia. En el caso de madre y feto portadores de una variante GCK está contraindicado el tratamiento por el riesgo de bajo peso fetal (102). Se recomienda la monitorización estrecha del feto mediante ecografía y si está disponible el estudio de variante GCK mediante análisis de ADN fetal (103).

Localización genómica del gen GCK (86)

Último ensamblaje

chr7:44,143,213-44,198,170

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

54,958 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P35557-HXK4_HUMAN

Nombre recomendado:

Hexokinase-4

DM asociada a HNF1B

El gen HNF1B codifica una proteína que forma parte de la super familia de factores de transcripción portadoras de un homeodominio .Esta proteína se une al ADN como un homodímero o como un heterodímero junto a HNF1A. Parece relacionarse con el desarrollo de las nefronas y del páncreas embrionario. Las mutaciones en el gen producen el síndrome de DM no dependiente de insulina y quistes renales. También parecen relacionarse con la aparición de algunos tipos de cáncer (86).

Las variantes asociadas a HNF1b suponen menos de un 1% de los casos de MODY. Pueden desarrollar sólo DM o asociar afectación pancreática, quistes renales, quistes hepáticos, alteraciones en desarrollo cognitivo e hipomagnesemia. Estas características sindrómicas en ocasiones aparecen sin diabetes (104,105). El descenso del FG es más significativo en las variantes sin delección que en las que la tienen (106).Algunos pacientes responden inicialmente a sulfonilureas pero a largo plazo suelen necesitar insulina (107).

Localización genómica del gen HNF1B (86)

Último ensamblaje

chr17:37,686,431-37,745,059

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

58,629 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P35680-HNF1B_HUMAN

Nombre recomendado:

Hepatocyte nuclear factor 1-beta

c.3 Diabetes mellitus neonatal

La Diabetes neonatal es aquella diagnosticada en los primeros 6 meses de vida, pudiendo ser permanente (Diabetes Mellitus Neonatal Permanente o DMNP) o transitoria (Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria o DMNT). Sus rasgos clínicos incluyen el crecimiento intrauterino retardado (CIR), el fallo de medro, la poliuria y la deshidratación severa (108,109). Dependiendo del gen implicado algunos pacientes pueden tener alteraciones congénitas y patología de la esfera neurológica (110). Afecta a 1/90000-260000 nacidos vivos, 50% de los cuales serán DMNP (111,112). El 60-70% de los casos de DMNT están causados por la sobreexpresión de genes con imprinting paterno en 6q24 (DMNT 6q24) (113). El resto de los casos se asocian a mutaciones KCNJ11 (114) y ABCC8 (115).

Con menos frecuencia se atribuye la causa de DMN a variantes en el gen INS (codificante del precursor de la insulina preproinsulina), en HNF1B y en otros genes(115–117). Aún hay que aclarar por qué algunas DMN reaparecen años más tarde aunque hay teorías que lo asocian a la resistencia a la insulina propia de la pubertad (118).

Algunos de los genes implicados en la DMNT como ABCC8, KCNJ11 e INS tienen variantes que también causan DMNP. También puede producirla el gen GCK en situación de homocigosis o heterocigosis compuesta inactivante(100). La DMNP puede formar parte del complejo IPEX (alteración del sistema inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X), causada por variantes en el gen FOXP3 o como parte del síndrome de Wolcott-Rallison por variantes del gen EIF2AK3 y otros genes . En todo caso la causa genética de la DMN ha sido encontrada en el 83% de los casos por lo que aún hay que seguir investigando; los estudios recientes del exoma implican YIPF5 en la aparición de la DMN con microcefalia AR (116,117,119-123).

Se recomienda que los pacientes diagnosticados de diabetes en los primeros 6 meses de vida realicen estudio genético para identificar su subtipo ya que la DM tipo 1 es extremadamente rara en esta edad. Aproximadamente el 80-85% de los casos de DMN tienen causas genéticas identificables, siendo la mitad de ellas diabetes asociadas a K_{ATP} causadas por variantes ABCC8 y KCNJ11. La manera en la que estas mutaciones patogénicas activantes causan la enfermedad se debe que reducen por distintas vías el efecto del ATP para cerrar los canales de potasio (122). El desarrollo de DMNP o DMNT depende de la severidad de la mutación y del gen implicado, estando KCNJ11 más asociado a DMNP y ABCC8 más a DMNT (112,124). Sin embargo se han descrito en la misma familia portadores de la misma mutación con manifestaciones clínicas totalmente distintas por lo que se cree que otros factores deben estar implicados en la evolución de la diabetes mellitus.

La pérdida de función en ambos genes en homocigosis o heterocigosis compuesta puede aumentar la secreción de insulina y presentarse como un hiperinsulinismo congénito. También puede aparecer en heterocigosis si la pérdida de función es dominante (125-129).

Las manifestaciones no diabéticas de las variantes asociadas a K_{ATP} incluyen debilidad muscular, retrasos en el desarrollo y epilepsia de aparición temprana (síndrome DEND). Es controvertido si el tratamiento de las variantes ABCC8 o KCNJ11 con sulfonilureas a dosis altas mejora las manifestaciones neurológicas, aunque son fármacos seguros en este contexto (130-133). En función de la severidad y la duración de la diabetes el 90% de los pacientes tratados con insulina pueden sustituirla por sulfonilureas (134-139). En aquellos en los que no se puede hacer la transición completa el uso combinado de insulina y sulfonilureas tiene buenos resultados (140).

Localización genómica del gen ABCC8 (86)

Último ensamblaje:

chr11:17,392,498-17,476,894

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

84,397 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q09428-ABCC8_HUMAN

Nombre recomendado:

ATP-binding cassette sub-family C member 8

El gen ABCC8 codifica una proteína que forma parte de la superfamilia ABC de transportadores dependientes de ATP. Las proteínas ABC transportan diversas moléculas a través de las membranas intra y extracelulares. Los genes ABC se dividen en 7 subfamilias distintas (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). En concreto la proteína del gen ABCC8 forma parte de la subfamilia MRP, asociada la resistencia a múltiples sustancias o fármacos. Su función consiste en modular los canales de potasio ATP dependientes y la secreción de insulina (86).

Localización genómica del gen KCNJ11 (86)

Último ensamblaje

chr11:17,365,172-17,389,346

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

24,175 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q14654-KCJ11_HUMAN

Nombre recomendado:

ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11

Las mayoría de las células de los mamíferos tienen canales de potasio que participan en diversos procesos fisiológicos. El producto del gen KCNJ11 es una proteína integral de membrana y canal de potasio inward-rectifier (que rectifica hacia el interior). La proteína codificada favorece el flujo de potasio hacia el interior de la célula, siendo controlada por proteínas G. El potasio extracelular produce el viraje a voltajes positivos y la activación del canal. Puede formar canales KATP con ABCC9 en músculo liso y cardíaco. KCNJ11 forma el poro del canal y ABCC9 modula su activación y regulación.

Se asocia al receptor de sulfonilureas SUR. La familia de los canales de potasio inward-rectifier (también llamados canales 2-TM) incluye el canal Kir2.x, el canal activado por proteína G Kir3.x y el canal sensible a ATP Kir.x. Todos ellos se relacionan con los receptores de sulfonilureas (86).

c.4. Causas sindrómicas

DM asociada a Síndrome de Wolfram

El síndrome de Wolfram tipo 1 se asocia a mutación WFS1. Sus rasgos clínicos incluyen diabetes insípida, atrofia óptica y sordera por lo que también se conoce por el acrónimo DIDMOAD (Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy y Deafness). También pueden causar sordera AD tipo 6, también conocida como DFNA14 o DFNA38. Es una enfermedad AR poco frecuente causada por alteraciones en la proteína transmembrana del RE llamada wolframina aunque también se han comunicado casos severos AD (141). Algunos pacientes WFS1 sólo desarrollan diabetes mellitus, dependiendo de la penetrancia de la variante afectada (141-143).

El síndrome de Wolfram tipo 2 no se asocia a mutación WFS1. Sí parecen estar implicadas variantes mutacionales que modifican el dominio de puentes de sulfuro tipo 2 (CISD2). Las manifestaciones clínicas son parecidas a las del tipo 1 pero sin diabetes insípida y presentando úlceras pépticas hemorrágicas y alteraciones en la agregación plaquetaria (144).

Localización genómica del gen WFS1 (86).

Último ensamblaje:

chr4:6,260,368-6,303,265

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

42,898 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

O76024-WFS1_HUMAN

Nombre recomendado:

Wolframin

El gen WFS1 codifica una proteína transmembrana (wolframina) que se localiza principalmente en el retículo endoplasmático (RE) y que se expresa con niveles especialmente elevados en cerebro, páncreas e islotes de células beta y corazón. Interviene en la regulación de la homeostasis del calcio celular al modular el contenido de los depósitos del RE. Regula negativamente el estrés del RE y de

forma positiva regula la estabilidad de las subunidades de la V-ATPasa ATP6V1A y ATP1B1 al prevenir la degradación a través de un mecanismo desconocido independiente de proteosomas (86).

DM asociada a síndromes de resistencia a la insulina por defectos del receptor

Se caracterizan por tener resistencia a la insulina en ausencia de obesidad, sin alteraciones en el perfil lipídico (145).

El más frecuente es el síndrome de resistencia a la insulina tipo A, el cual afecta principalmente a mujeres no obesas con resistencia a la insulina extrema, acantosis nigricans, hirsutismo y SOP (146,147). El síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM) es una forma intermedia de resistencia a la insulina con herencia AR. Los pacientes con SRM tienen resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans, hirsutismo, dentición precoz, engrosamiento de uñas, hiperplasia pineal, engrosamiento genital masculino y femenino, distensión abdominal y otros rasgos (148,149).

La forma más severa es el síndrome de Donohue (SD), un trastorno AR que se asocia a fallo de medro, hiperinsulinemia severa e hipoglucemia de ayuno. Estos pacientes raramente sobreviven tras la infancia (150) . Las variantes con pérdida de función del dominio de fibronectina tipo III se asocian a SD severo. Se ha demostrado la correlación genotipo-fenotipo en portadores INSR (151).

Localización genómica del gen INSR (86)

Último ensamblaje

chr19:7,112,255-7,294,414

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

182,160 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P06213-INSR_HUMAN

Nombre recomendado:

Insulin receptor

Este gen codifica un componente de la familia de proteínas vinculadas al receptor de la tirosin quinasa. Esta pre proteína es procesada para formar las subunidades alfa y beta del receptor heterotetramérico. La unión de la insulina u otros ligandos activa la vía de señalización de la insulina, la cual regula la captación y secreción de glucosa, así como la síntesis y el depósito de hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

La unión de la insulina al receptor de la tirosin quinasa induce la fosforilación de diversos sustratos intracelulares como los receptores IRS (1, 2, 3, 4), SHC, GAB1, CBL y otros mediadores de señal. Cada una de estas proteínas fosforiladas sirven de anclaje a otras proteínas de señal que tienen dominios homólogos de SRC (SH2), las cuales reconocen específicamente los residuos de fosfotirosina, entre ellos la subunidad p85 reguladora de PI3K y SHP2.

La fosforilación de las proteínas IRS activan dos vías principales de señalización: la vía PI3K-AKT/PKB, la cual es responsable de la mayoría de acciones metabólicas de la insulina, y la vía Ras-MAPK, la cual regula la expresión de distintos genes y colabora con la vía PI3K para controlar el crecimiento y la diferenciación celular.

La unión de los dominios SH2 de PI3K a las fosfotirosinas de IRS1 producen la activación de PI3K y la generación de fosfatidilinositol-(3, 4, 5)-trifosfato(PIP3), un mensajero secundario de lípidos que activa múltiples quinasas serina/treonina PIP3-dependientes como PDK1 y secundariamente AKT/PKB. El efecto final de esta vía es la traslocación del transportador de glucosa SLC2A4/GLUT4 desde las vesículas citoplasmáticas a la membrana celular para facilitar el transporte de glucosa.

Además bajo la estimulación insulínica el AKT/PKB activado es responsable de la acción antiapoptótica de la insulina al inducir la fosforilación de BAD; regula la expresión de las enzimas de la gluconeogénesis y de la lipogénesis al controlar la actividad de los factores de transcripción del tipo “forkhead” (FOX) o “winged hélix”. Otra vía regulada por la activación de PI3K-AKT/PKB es mTORC1, la cual regula la proliferación celular y el metabolismo e integra las señales insulínicas. AKT media la síntesis de proteínas dependiente de insulina al fosforilar TSC2 y secundariamente la vía mTORC1.

La vía Ras/RAF/MAP2K/MAPK está implicada fundamentalmente en la modulación del crecimiento y la supervivencia celular y en la diferenciación celular dependiente de la insulina. La fosforilación de IRS1 recluta el complejo GRB2/SOS, el cual induce la activación de la vía Ras/RAF/MAP2K/MAPK. Además de la insulina, el receptor INSR puede unirse a IGF1 e IGF2. La isoforma Short tiene mayor afinidad por IGF2. Cuando forma parte de un receptor híbrido con IGF1R

se une a IGF1. Los receptores híbridos compuestos por IGF1R y la isoforma de INSR Long son activados con alta afinidad por IGF1, con baja afinidad por IGF2, y residualmente por la insulina mientras que los receptores híbridos compuestos por IGF1R y la isoforma de INSR Short tiene alta afinidad por IGF1, IGF2 e insulina. Por el contrario otros estudios describen que ambos receptores híbridos tienen similar alta afinidad por IGF1 y baja por la insulina. En adipocitos ambos inhiben la lipólisis (86).

Lipodistrofia.

La lipodistrofia monogénica engloba un grupo de patologías que presentan una pérdida parcial o total del tejido adiposo, lo cual produce resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas. A diferencia de las alteraciones en el receptor de la insulina la falta de tejido adiposo produce dislipemia y resistencia a la insulina por la distribución ectópica de la grasa, paradójicamente con consecuencias metabólicas similares a las descritas en la obesidad (145). En función de la pérdida de tejido adiposo las lipodistrofias congénitas o familiares se dividen en parciales (LDFP) o generalizadas (LDFG). La LDFG es una enfermedad AR relacionada con variantes patogénicas en los genes AGPAT2 y BSCL2 (síndrome de Berardinelli-Seip) y con menos frecuencia por mutaciones en los genes CAV1 y PTRF. La LDFP se asocia a mutaciones en LMNA y PPARG y en menor medida con variantes de PLIN1, AKT2 y LIPE (152,153).

Localización genómica del gen LMNA (86)

Último ensamblaje

chr1:156,082,573-156,140,081

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

57,509 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P02545-LMNA_HUMAN

Nombre recomendado

Prelamin-A/C

La lámina nuclear es una matriz proteica bidimensional situada cerca de la membrana nuclear interna. Durante la mitosis la lámina se fragmenta de forma reversible al fosforilarse la matriz proteica. Las proteínas de la lámina parecen intervenir en la estabilidad nuclear, en la estructura de la cromatina y en la expresión génica. Es necesaria para el desarrollo normal del sistema nervioso periférico y el músculo esquelético así como para la proliferación de las células de la musculatura satélite. También previene la infiltración grasa del músculo y la médula ósea, ayudando a mantener el volumen y la fuerza del músculo esquelético y el hueso. Las mutaciones en este gen producen distintas enfermedades: la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, la lipodistrofia familiar parcial, la miocardiopatía dilatada 1A, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y el síndrome de progeria Hutchinson-Gilford(86).

Localización genómica del gen PPARG (86)

Último ensamblaje

chr3:12,287,368-12,434,356

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

146,989 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P37231-PPARG_HUMAN

Nombre recomendado:

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

Este gen codifica una proteína que forma parte de la subfamilia de receptores nucleares PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Los PPARs forman heterodímeros con los receptores retinoides X (RXRs), los cuales regulan la transcripción de varios genes. Existen 3 subtipos de PPARs: PPAR-alfa, PPAR-delta, y PPAR-gamma. La proteína codificada por este gen es PPAR-gamma, un regulador de la diferenciación del adipocito. Se ha relacionado con la aparición de distintas patologías como la obesidad, la DM, la lipodistrofia familiar tipo 3, la aterosclerosis y el cáncer. El splicing alternativo produce variantes de transcripción que codifican distintas isoformas. Es un receptor que se une a activadores de la proliferación de los peroxisomas, entre ellos los ácidos grasos y algunos hipolipemiantes. Una vez que se ha activado por su ligando el receptor nuclear se une a ADN específico modulando la transcripción de distintos genes, como la acil-CoA oxidasa, controlando en los

peroxisomas la vía de la beta-oxidación de los ácidos grasos. Se trata de un regulador clave de la diferenciación del adipocito y de la homeostasis de la glucosa (86).

Localización genómica del gen AGPAT2 (86)

Último ensamblaje

chr9:136,673,143-136,687,457

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

14,315 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

O15120-PLCB_HUMAN

Nombre recomendado:

1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase beta

Este gen codifica una proteína que forma parte de la familia 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasas. Esta proteína se localiza en la membrana del RE y transforma el ácido lisofosfatídico en ácido fosfatídico, segundo paso en la biosíntesis de fosfolípidos. Las mutaciones en este gen se asocian a la lipodistrofia congénita generalizada (LCG) o síndrome de Berardinelli-Seip, una enfermedad caracterizada por la ausencia casi absoluta de tejido graso y resistencia a la insulina severa (86).

Localización genómica del gen BSCL2 (86)

Último ensamblaje

chr11:62,689,289-62,709,845

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

20,557 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q96G97-BSCL2_HUMAN

Nombre recomendado:

Seipin

Este gen codifica una proteína multipaso transmembrana llamada seipina. Esta proteína se localiza en el RE y tiene un importante papel en la morfología micelar y en el desarrollo de los adipocitos. Las mutaciones en este gen se han asociado a la aparición de lipodistrofia congénita generalizada tipo 2 o síndrome de Berardinelli-Seip (86).

Diabetes mitocondrial

También conocida como diabetes heredada vía materna con sordera (Maternally Inherited Diabetes and Deafness-MIDD) es causada por variantes en el ADN mitocondrial, en la mayor parte de los casos en el ARNt m.3243A>G. La diabetes se presenta habitualmente en edad adulta pero algunos casos aparecen en la infancia. La pérdida de audición es bilateral, neurosensorial, progresiva y habitualmente precede a la aparición de diabetes mellitus. Otros rasgos clínicos poco frecuentes son la distrofia macular, la nefropatía y la clínica neurológica. Para el cribaje es fundamental valorar la hipoacusia y la presencia de DM en rama materna (154–156).

d.La diabetes monogénica como ejemplo de medicina de precisión

d.1 El diagnóstico de la diabetes monogénica

Estudios poblacionales han determinado que hasta un 6.5 % de los niños con DM y autoinmunidad negativa tienen variantes funcionales en genes asociados a diabetes monogénica, aunque definir los grupos de riesgo en adultos es más complejo. Uno de los avances más importantes de los últimos años ha sido la implementación de las técnicas de secuenciación masiva o “de nueva generación”, las cuales han tenido una influencia crucial tanto en nuestra comprensión de la variabilidad genética en diabetes mellitus. Actualmente no podemos trazar una frontera genética rígida entre la diabetes monogénica y la diabetes tipo 1 y 2 ya que determinadas mutaciones asocian fenotipos diabéticos “sutiles” o intermedios. Al mismo tiempo la importancia del diagnóstico de la diabetes monogénica es cada vez más aceptada entre los clínicos por su potencial para realizar cambios terapéuticos relevantes. Actualmente las guías de práctica clínica para la detección de la diabetes monogénicas tienen limitaciones. La sociedad internacional de diabetes pediátrica y adolescente (ISPAD) ha recomendado realizar estudio genético en todos los pacientes con diabetes con diagnóstico antes de los 6 meses de edad y también en todos los pacientes con diagnóstico antes de los 12 meses de edad y autoinmunidad pancreática negativa. Esto no sólo mejora de forma individual el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con diabetes K_{ATP} sino que también ha demostrado ser coste efectivo en este grupo poblacional. Sin embargo el diagnóstico de diabetes monogénica en población adulta y pediátrica diagnosticada como DM1 y DM2 supone un reto más complejo, sobre todo para los médicos con experiencia limitada en esta área (157).

Se necesitan herramientas de screening avanzadas basadas en la edad de diagnóstico, la historia familiar, la secreción endógena de insulina, la ausencia de obesidad y la negatividad de los anticuerpos pancreáticos para alcanzar un mejor coste efectividad de los estudios y un equilibrio en la sensibilidad y la especificidad (158–160).

Siguiendo la tendencia de la ISPAD la ADA en 2022 contempla algunos escenarios en los que está indicada la solicitud de estudio genético para detectar diabetes monogénica (3,161), aunque es necesaria la evolución y el desarrollo de esta área. El protocolo utilizado en 2012 en el estudio del grupo británico de Thanabalasingham y colaboradores sigue sirviendo de referencia en el cribaje de la diabetes monogénica (194).

Los biomarcadores y los sistemas de Score derivados de su aplicación minimizan el sesgo del juicio clínico y los puntos de corte arbitrarios, permitiendo además su evaluación cuantitativa, lo cual facilita su validación y su replicación. El estudio Swedish Better Diabetes Diagnosis describió que la negatividad de los anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), el antígeno de islotes tipo 2 (IA-2), el transportador de Zinc tipo 8 (ZnT8) y la insulina pueden ser un buen discriminador en el diagnóstico ya que en este estudio la diabetes MODY sólo se identificó en el 15% de los pacientes incluidos en el grupo con anticuerpos negativos (160). Sin embargo otros estudios muestran que el 1-2% de pacientes diagnosticados con MODY son antiGAD positivos, reduciendo por tanto la sensibilidad de los anticuerpos como screening (162).

Además el tipo de anticuerpo medido puede cambiar en los distintos centros sanitarios por lo que es pertinente su estandarización si queremos usar la autoinmunidad como método de screening. Otros biomarcadores utilizados e incluidos en algoritmos de cribaje son los niveles de péptido C plasmáticos detectables 3 años después del diagnóstico en ayunas o estimulados. También se han propuesto como biomarcadores la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el 5-anhidroglucitol, el HDL, el cociente péptido C/Cr en orina y el glicano GP30 (82).

Además de los biomarcadores Shields et al desarrollaron en 2011 una calculadora de predicción de diagnóstico para diabetes mellitus tipo MODY. Para la configuración y el diseño de su algoritmo diagnóstico se estudió una cohorte de europeos de raza blanca con diagnóstico de DM antes de los 35 años de edad. Se estableció el punto de corte de probabilidad del 40% con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 91% para diferenciar MODY de DM tipo 2; en este punto de corte se calculó una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88% para diferenciar MODY de DM tipo 1 (163). Pese a estos resultados prometedores esta calculadora requiere validación en otras cohortes de distinta procedencia étnica (82).

d.2 Selección de la técnica y de los genes a analizar

Los primeros genes MODY fueron identificados en los 1990s utilizando técnicas de linkage o ligamiento en familias con MODY clínico diagnosticado. En los años 2000 la disponibilidad de la técnica Sanger permitió el estudio individual de uno o varios genes relacionados con la función de la célula beta en función de la sospecha clínica. El algoritmo diagnóstico consistía en iniciar el estudio del gen más frecuentemente mutado asociado a la enfermedad y en caso de detectar la variante patogénica confirmar el diagnóstico. Si no era así se continuaba con la secuenciación de los diferentes genes candidatos hasta detectar o no la mutación causante de la enfermedad (164). Este procedimiento es

poco eficiente cuando se aplica a una patología genéticamente heterogénea en la que no existe un gen candidato, sino varios (165). Aunque es altamente precisa y tiene una sensibilidad del 99,9%, tiene una limitada capacidad para generar otros datos en comparación con otras opciones tecnológicas de análisis de ADN, especialmente la NGS. Por ello, el estudio de una extensión amplia del genoma es un proceso caro y laborioso. Sin embargo esta tecnología sigue siendo de referencia para el análisis de regiones conocidas del genoma y de extensión moderada, como pueden ser las enfermedades monogénicas o las provocadas por un número pequeño de genes. Con el desarrollo de la secuenciación masiva o Next Generation Sequencing (NGS) todos los genes conocidos causantes de diabetes monogénica o incluso el exoma completo de un sujeto puede ser analizado de forma simultánea. La mayoría de paneles incluyen todos los genes MODY o al menos los más comunes así como los genes causantes de DMN y de las formas sindrómicas de DM. Existen ventajas e inconvenientes en el uso de paneles NGS. Su bajo precio permite la secuenciación paralela de genes asociados a formas sindrómicas de diabetes. Esto es útil porque estos tipos de DM habitualmente no se analizarían en ausencia de un fenotipo sindrómico evidente. Por otra parte, la interpretación de las alteraciones que se descubren es más sencilla y se minimizan los hallazgos accidentales (166). La aplicación de paneles de secuenciación masiva al diagnóstico genético requiere del estudio de los genes asociados a la patología, del diseño bioinformático del panel y de su validación, que permita evaluar los parámetros de calidad del panel, como la reproducibilidad, cobertura media, sensibilidad, especificidad, detección de deleciones e indels (“inserción o deleción”), previa a su aplicación en el diagnóstico de enfermedades genéticas (167,168). Una de las principales limitaciones de los paneles de genes es la dificultad para detectar determinadas alteraciones, especialmente las variaciones en el número de copias (CNVs, Copy Number Variation), o alteraciones en regiones con número insuficiente de lecturas o con menor cobertura. Esta cobertura menor al 100% ocurre sobre todo en los primeros exones de genes con regiones ricas en G y C (169). Por otra parte, de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics), solo aquellos genes que han sido científicamente asociados con una enfermedad deben ser incluidos en el panel de genes (168). Por ello, el resultado para un paciente concreto puede no ser concluyente, y requerir de otro panel de genes, otro método adicional como los arrays de hibridación genómica comparada (aCGH, Comparative Genomic Hybridization) para la detección de CNVs o el análisis genético mediante WES o WGS.

Dada la rapidez con la que se identifican nuevos genes asociados a una enfermedad, es necesaria la actualización de los paneles, especialmente en aquellas enfermedades en las que las bases moleculares no están del todo definidas. Incluir nuevos genes en el “pool” que va a amplificarse mediante NGS evitaría tener que secuenciar todos los genes conocidos mediante WES o WGS (170).

Sin embargo es importante que los paneles no incluyan genes con asociación débil o discutible con la diabetes monogénica; en caso de estar incluidos por supervisión o calibración se recomienda no informarlos. Los paneles no sólo facilitan el diagnóstico molecular; además permiten detectar nuevas variantes que servirán de base para futuros estudios. Sin embargo en ocasiones la confirmación por Sanger es necesaria para el estudio adecuado de regiones complejas del genoma.

En ocasiones es necesario ampliar el estudio genético mediante WES o WGS. El 85% de los genes causantes de enfermedad se encuentran en el exoma, lo cual corresponde a un 2 % del genoma total. (171). El análisis del exoma completo no solo incluye los exones de aquellos genes asociados al fenotipo en estudio, sino que también permite la identificación de nuevos genes en enfermedades con base molecular desconocida. Pueden plantearse dos opciones diferenciadas. La técnica llamada exoma dirigido limita el análisis a los genes de interés, pudiendo ampliarse más adelante si es preciso. Se indica cuando se pretende estudiar el mayor número de genes asociados a un fenotipo concreto, en enfermedades de una heterogeneidad media o alta y en aquellas con diagnóstico diferencial complicado o con características clínicas solapantes. Por otro lado existen los exomas comerciales o “exomas clínicos” que suelen incluir unos 5000 genes, aproximadamente un 20% del completo. Estos exomas “parciales” pueden ampliarse si es preciso durante el estudio de la enfermedad (172). Un paso más sería la secuenciación del genoma completo (WGS). La identificación de variantes a lo largo de todo el genoma permite detectar variantes no exónicas, mejorar la detección de las CNVs y un mayor rendimiento sobre WES (169,173,174). Independientemente de la metodología cada vez está más extendida la observación de que el análisis aislado de los exones puede obviar el diagnóstico de diabetes monogénica en las regiones intrónicas no codificantes (por ejemplo la región 5'- y 3'-UTRs) (175,176).

La búsqueda de diabetes monogénica mediante la secuenciación de exomas o genomas permite descubrir nuevos variantes pero estos hallazgos requieren precaución (177,178). La cobertura del exoma puede ser incompleta, lo cual es causa de falsos negativos. Además se pueden detectar variantes con implicación en la salud o la reproducción que no están relacionadas con la indicación de estudio genético y que deben ser informadas según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (179). Con estas limitaciones estas herramientas diagnósticas pueden ser muy efectivas en la detección de genes asociados a la diabetes monogénica en las que las pruebas anteriores en genes conocidos han sido negativas (180).

d.3 Clasificación de las variantes

En 2015 la ACMG y la Association for Molecular Pathology (AMP) publicó de forma conjunta recomendaciones de consenso para la interpretación de las variantes descritas en los estudios genéticos. El documento sugería que las variantes podían clasificarse mediante un sistema de 5 ramas: (a) patogénica, (b) probablemente patogénica, (c) de significado incierto, (d) probablemente benigna, o (e) benigna. Desde su publicación la clasificación ha sido implementada para aumentar su rigor incluyendo recomendaciones para evaluar la evidencia de la pérdida de función, criterios para realizar estudios funcionales y la aplicación de un sistema de puntuación cuantitativa bayesiano (181–183). El panel de expertos en diabetes monogénica Monogenic Diabetes Expert Panel (MDEP) formado en 2017 aporta información para adaptar la ACMG/AMP a los informes de diagnóstico molecular de diabetes monogénica aumentando la fiabilidad en la clasificación de las variantes y por tanto mejorando la precisión en el diagnóstico de diabetes monogénica (184).

d.4 La medicina de precisión

Las pruebas de diagnóstico de diabetes monogénica cumplen casi todos los criterios que exige la medicina de precisión al definir a un subgrupo concreto de pacientes al que se le aporta información relevante acerca de su etiología, pronóstico y respuesta específica a un tratamiento (119,185). Posiblemente el mejor ejemplo de medicina de precisión en diabetes es la respuesta efectiva a sulfonilureas a largo plazo que tienen los pacientes con diabetes neonatal asociada a variantes mutacionales que afectan a los canales de potasio (112,122,132,184,185). Otros ejemplos son la DM-GCK, en la cual está establecido que los paciente no requieren medicación (97,188) o los diagnósticos de MODY HNF1A y HNF4A, también muy sensibles a las sulfonilureas (88,189).

Sin embargo la mayoría de casos de diabetes monogénica no son diagnosticados y si el diagnóstico no es preciso estos beneficios terapéuticos se pierden. Por las evidentes ventajas del diagnóstico de precisión es importante acabar con las barreras que dificultan su implementación en la diabetes monogénica.

El coste de los test genéticos es elevado y el cribado universal no es coste efectivo. Por ello es necesario limitar los estudios genéticos a aquellos sujetos que puedan tener un diagnóstico más probable. Al mismo tiempo es necesario implementar los protocolos de identificación de posibles candidatos con un pre-screening exhaustivo basado en características clínicas (por ejemplo historia

familiar, edad al diagnóstico de DM o identificación de fenotipos con rasgos sindrómicos). Igualmente necesarias son las pruebas de laboratorio no genéticas, que incluyen entre otras la determinación de autoanticuerpos de islotes pancreáticos y el péptido C como marcador de la reserva pancreática de insulina .

Se consideran ejemplos de la correcta aplicación de la medicina de precisión en la diabetes monogénica 1) realizar estudio genético a todos los niños diagnosticados con diabetes mellitus en los primeros 6 meses de edad ya que el 80% de las diabetes neonatales tienen una causa monogénica, 2) utilizar una calculadora MODY para identificar a aquellos sujetos con alta probabilidad de tener diabetes monogénica (www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator) y 3) estudiar a todos las personas con diagnóstico de diabetes en edad pediátrica si al menos 3 autoanticuerpos anti-islotes son negativos (190,163). El uso adecuado de de estos criterios de selección pregenéticos debería aumentar de forma considerable la probabilidad de diagnosticar correctamente la diabetes monogénica evitando screening de coste muy elevado.

Los diagnósticos genéticos moleculares también tienen limitaciones pese a analizar el ADN en línea germinal que previsiblemente permanecerá inalterable a lo largo de la vida. Uno de los principales problemas es la interpretación errónea de la información genética, lo cual lleva a la indentificación incorrecta de variantes mutacionales tanto en la práctica clínica diaria como en los estudios de investigación (166).

La caracterización y verificación correcta de las variantes patogénicas se está realizando por parte de grupos de consenso internacionales. El desarrollo de los avances tecnológicos permite actualmente mediante técnicas de nueva generación de secuenciación masiva la detección de múltiples causas de diabetes monogénicas. Esto supone un gran avance ya que podemos identificar variantes sindrómicas en pacientes sólo afectados por diabetes mellitus, lo cual permitirá diagnosticar y tratar otros rasgos del síndrome, incluso antes de su manifestación clínica.

Entre los ejemplos que corroboran lo anterior están la diabetes neonatal, la DM monogénica HNF1B, el síndrome de Wolfram y la diabetes mitocondrial (122,191–193). Para estos pacientes el diagnóstico genético de diabetes tendrá implicaciones más allá del tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado detectando precozmente alteraciones en el desarrollo, enfermedad renal progresiva, enfermedad neurológica, fallo hepático , sordera o cardiomiopatía, entre otras alteraciones (190).

El diagnóstico molecular tiene importantes implicaciones en el tratamiento de la diabetes precisando

cada mutación un manejo y un seguimiento específico.(190) . Por este motivo,con este trabajo se pretende determinar la utilidad clínica del estudio genético y las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

2. JUSTIFICACIÓN

Según el estudio epidemiológico di@bet la prevalencia de diabetes en la población adulta de Andalucía (18 años o más) es del 15.3%, siendo estos datos similares a los registrados en otras zonas de España(1).

La mayoría de casos de diabetes mellitus se agrupan tradicionalmente y de forma muy simplificada en dos vías etiopatogénicas. En una de ellas, causante de diabetes tipo 1, existe un déficit insulínico absoluto. Los sujetos con riesgo de este tipo de diabetes pueden ser frecuentemente identificados por la presencia de marcadores serológicos de un proceso patológico autoinmune que afecta a los islotes de las células beta pancreáticas y otros marcadores genéticos.

En la diabetes tipo 2, mucho más prevalente, la causa es la combinación de la resistencia a la insulina y una inadecuada secreción insulínica compensatoria . En esta variante el grado de hiperglucemia es suficiente para causar cambios funcionales y patológicos no sintomáticos años antes del diagnóstico de diabetes. Durante este periodo asintomático se puede confirmar la anormalidad en el metabolismo de los hidratos de carbono mediante la determinación de la HbA1c, de la glucemia plasmática en ayunas o tras una sobrecarga oral de glucosa.(3)

La diabetes monogénica tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) es un subtipo de diabetes con herencia autosómica dominante, diagnóstico en la juventud (entre la segunda y cuarta década) y preservación de la secreción endógena de insulina a largo plazo. Las causas más frecuentes son mutaciones en los genes responsables de la transcripción de los factores nucleares hepatocitarios 1 alfa (HNF1A) y 4 alfa (HNF4A) y de la enzima glucocinasa (GCK).

El diagnóstico correcto es crucial para aplicar tratamientos adecuados pero supone un reto incluso para los clínicos más expertos. Un estudio reflejó que en Inglaterra hasta el 15% de los pacientes diabéticos estaba incorrectamente diagnosticado, tanto tipo 1 como tipo 2 (194) En otro estudio el seguimiento durante 11 años de una cohorte pediátrica de sujetos diabéticos mostró errores en la clasificación hasta en un 20% de los casos.

La medicina de precisión intenta ajustar el tratamiento a las características moleculares y celulares específicas de distintos grupos de pacientes. Éstas pueden estar afectadas por factores ambientales y relacionados con el estilo de vida. Esta área médica está en constante desarrollo, fundamentalmente por la evolución de las técnicas genéticas y moleculares(7)

El desarrollo en los últimos años de la secuenciación masiva o ensayos de nueva generación (Next Generation Sequencing-NGS) ha permitido el análisis simultáneo de múltiples genes y la identificación de nuevas mutaciones asociados al desarrollo de diabetes tipo monogénica.(195)

Este diagnóstico molecular tiene importantes implicaciones en el tratamiento de la diabetes precisando cada mutación un manejo y un seguimiento específico.(190). Por este motivo, con este trabajo se pretende determinar la utilidad clínica del estudio genético y las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

3.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

a. HIPÓTESIS:

El estudio genético y las técnicas de secuenciación masiva facilitan la correcta clasificación de los pacientes con diabetes mellitus y tienen impacto en su evolución y tratamiento.

b. OBJETIVOS:

b.1. Objetivo principal:

Determinar el impacto clínico de los estudios genéticos en el diagnóstico y el plan terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus.

b.2. Objetivos secundarios:

- Caracterización de los pacientes a los que se les solicita estudio de diabetes monogénica tipo MODY
- Descripción y comunicación de las variantes mutacionales detectadas en los estudios genéticos.
- Estudiar la asociación entre la edad al diagnóstico de la diabetes mellitus y la posible modificación en el plan terapéutico tras la realización del estudio genético.
- Estudiar la asociación entre la clasificación de DM previa al estudio genético molecular y la modificación terapéutica post test.

4. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

b. POBLACIÓN

Pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado o DM que acuden a consultas de endocrinología y nutrición del AGSSS durante el periodo 2017-2021.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

c.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o DM mayores de 18 años atendidos en el servicio de Endocrinología y Nutrición del AGSSS a los que se les ha solicitado, tras firma de consentimiento informado, estudio genético de diabetes monogénica en el periodo comprendido desde el inicio del año 2017 hasta octubre de 2021.

c.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o DM.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes no atendidos en el servicio de Endocrinología y Nutrición del AGSSS durante el periodo de estudio (inicio de 2017-octubre de 2021).
- Pacientes a los que no se les ha solicitado estudio genético de diabetes monogénica.
- Pacientes que no han firmado el consentimiento informado previo a la solicitud de estudio genético.
- Pacientes que han participado en un ensayo clínico durante el periodo de estudio.

c. VARIABLES

c.1. VARIABLES CUALITATIVAS

1. SEXO

-Hombre o mujer

-Variable independiente cualitativa dicotómica (Sí/No)

2. TIPO DE DIABETES AP

-Diagnóstico de sospecha o tipo de diabetes establecido antes de la solicitud del estudio genético:

-Variable independiente cualitativa politómica (DM1, agrupación DM2/DG o DM Monogénica)

3. TIPO DM TRAS PANEL

-Diagnóstico o tipo de diabetes establecido tras recibir la información del estudio genético:

-Variable independiente cualitativa politómica (DM1, agrupación DM2/DG o DM Monogénica)

4. RECLASIFICACION

-Reclasificación diagnóstica de la DM tras realizar el estudio genético. Pacientes que han cambiado su diagnóstico de DM tras realizar el panel genético.

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

5. VALOR DCO FINAL

-Pacientes que cumplen alguno de estos supuestos :

a. Nuevo diagnóstico de DM monogénica tras estudio genético

b. Confirmación de DM monogénica tras estudio genético

c. Cambio de diagnóstico de DM tras estudio genético (aunque la mutación sea negativa)

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

6. AF DM 2 GEN

-Presencia de antecedentes familiares de DM que afectan al menos a 2 generaciones siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante, sin incluir al paciente en estudio.

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

7. AUTOINMUNIDAD

-Presencia de autoinmunidad antiislotes de células beta pancreáticas (al menos Ac antiGAD y/o antiIA2).

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

8. HLA RIESGO

-Presencia de HLA asociado a DM tipo autoinmune

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

9. PÉPTIDO C DETECTABLE > 3AÑOS

-Valoración de reserva pancreática de insulina estimada mediante determinación de Péptido C en ayunas o tras ingesta detectable ($>0,15$ nmol/l) 3 años después del diagnóstico de DM

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

10. CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

-Presencia de características sindrómicas sospechosas de diabetes monogénica (quistes renales, deterioro cognitivo, diagnóstico de diabetes con edad menor de un año, insuficiencia pancreática exocrina, resistencia insulínica extrema, hipoacusia neurosensorial y otras) antes de solicitar el estudio genético

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

11. TRATAMIENTO PREPANEL

-Tratamiento realizado por el paciente antes de solicitar el estudio genético

- a. Sin tratamiento farmacológico (ninguno, dieta, ejercicio) o tratamiento farmacológico no insulínico
- b. Insulinización no completa (menos que insulinización completa)
- c. Insulinización completa (Bolus basal o 3 mezclas de insulina)

-Variable independiente cualitativa politómica

12. TRATAMIENTO POSTPANEL

-Tratamiento realizado por el paciente tras valorar la información del estudio genético

- a. Sin tratamiento farmacológico (ninguno, dieta, ejercicio) o tratamiento farmacológico no insulínico
- b. Insulinización no completa (menos que insulinización completa)
- c. Insulinización completa (Bolus basal o 3 mezclas de insulina)

-Variable independiente cualitativa politómica

13. IMPACTO MODIFICACION

-Variable principal del estudio. Determina el impacto clínico de la información aportada por el estudio genético (el resultado positivo del estudio genético induce al médico a realizar cambios en el plan terapéutico)

-Variable dependiente cualitativa dicotómica Sí/No

14. VARLAB A

-Tipo de variante (mutación A, portadores de una sola mutación, se correlaciona con variante descrita A) informada por el laboratorio referente para el estudio genético.

- a. VSI (variante de significado incierto)
- b. probablemente patogénica
- c. patogénica

-Variable independiente cualitativa politómica

15. VARLAB B

-Tipo de variante (mutación B, segunda mutación detectada, se correlaciona con variante descrita B) informada por el laboratorio referente para el estudio genético.

- a. VSI (variante de significado incierto)
 - b. probablemente patogénica
 - c. patogénica
- Variable independiente cualitativa politómica

16. VARLAB C

- Tipo de variante (mutación C, tercera mutación detectada, se correlaciona con variante descrita C) informada por el laboratorio referente para el estudio genético.
- a. VSI (variante de significado incierto)
 - b. probablemente patogénica
 - c. patogénica
- Variable independiente cualitativa politómica

17. VARLAB D

- Tipo de variante (mutación D, cuarta mutación detectada, se correlaciona con variante descrita D) informada por el laboratorio.
- a. VSI (variante de significado incierto)
 - b. probablemente patogénica
 - c. patogénica
- Variable independiente cualitativa politómica

18. VARAGRUPLAB

- Diagnóstico molecular realizado por el laboratorio** referente en genética
- a. VSI: El paciente sólo es portador de variantes de significado incierto
 - b. El paciente es portador de variantes patogénicas o probablemente patogénicas
 - c. No se detecta variante por parte del laboratorio
- Variable dependiente** cualitativa politómica

19. VARIANTE MOD

-Diagnóstico clínico propuesto por el endocrinólogo tras integrar la información molecular o genética con parámetros clínicos

- a. VSI: El endocrinólogo mantiene la categorización de la variantes como de significado incierto
- b. El endocrinólogo sospecha que el paciente es portador de variantes patogénicas o probablemente patogénicas
- c. No se detecta variante por parte del laboratorio. El endocrinólogo no conoce la existencia de variante mutacional

-Variable dependiente cualitativa politómica

20. DESCRITA A

-La variable o mutación A está descrita en la literatura o en las bases de datos consultadas en el momento en el que el laboratorio realiza el informe molecular

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

21. DESCRITA B

-La variable o mutación B está descrita en la literatura o en las bases de datos consultadas en el momento en el que el laboratorio realiza el informe molecular

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

22. DESCRITA C

-La variable o mutación C está descrita en la literatura o en las bases de datos consultadas en el momento en el que el laboratorio realiza el informe molecular

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

23. DESCRITA D

-La variable o mutación D está descrita en la literatura o en las bases de datos consultadas en el momento en el que el laboratorio realiza el informe molecular

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

24. IMC DCO

-Índice de masa corporal extraído de la fórmula (Peso/Talla²) expresado en kg/m². Se agrupa en menor de 25 kg/m² (peso normal o bajo peso) o mayor o igual a 25 kg/m² (sobrepeso u obesidad) según clasificación de la SEEDO.

-Variable independiente cualitativa dicotómica Sí/No

d.2. VARIABLES CUANTITATIVAS

1. EDAD PANEL

-Edad en el momento en que se solicita el estudio genético, medida en años

-Variable independiente cuantitativa continua

2. EDAD DIAGNÓSTICO DM

-Edad de diagnóstico de DM medida en años

-Variable independiente cuantitativa continua

3. T EV DM

-Tiempo de evolución de la diabetes en el momento en que se solicita el estudio genético, medida en años

-Variable independiente cuantitativa continua

4. PÉPTIDO C PANEL

-Niveles de Péptido C en ayunas o tras ingesta registrados antes de la solicitud del estudio genético, medidos en nmol/l.

-Variable independiente cuantitativa continua

e. FUENTES DE LOS DATOS.

La recogida de datos se realiza durante el periodo 2020-2021 por parte del investigador principal. Los datos proceden de la historia clínica de los pacientes así como de los informes de genética realizados en el periodo 2017-2021 por la Unidad de Gestión Clínica de laboratorios del Hospital Universitario Virgen del Rocío y en menor medida por laboratorio IMEGEN de Valencia y el laboratorio del Hospital Clinic de Barcelona.

f. METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

f.1. TAMAÑO DE MUESTRA

En una población diabética de 100 pacientes, para estimar el impacto de modificación de tratamiento producido al sumar la información del estudio genético del paciente a la de su estudio clínico, se considera un porcentaje esperado de cambios de tratamiento del 25%, un nivel de confianza del 95%, una imprecisión máxima aceptable del 5% y una pérdida estimada del 5%, resultando necesario analizar un mínimo de 76 pacientes.

La selección de pacientes se realizará mediante muestreo consecutivo bajo el cumplimiento de criterios de inclusión.

f.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se resumen con medias y desviaciones típicas o medianas y cuartiles si se trata de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para comparar características numéricas entre dos subgrupos de pacientes se aplica la prueba t de Student para dos muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para más de dos subgrupos, se realiza un modelo ANOVA de la varianza o se utiliza la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas se cuantifican con intervalos de confianza al 95% y se acompañan con gráficos de Box and Whisker. Las asociaciones entre características cualitativas independientes se estudian mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de Montecarlo y la prueba exacta. Para analizar muestras relacionadas se aplica el test de Wilcoxon para variables cuantitativas y el test de McNemar o McNemar-Bowker en el caso de ser cualitativas. Finalmente, se intenta generar un modelo de regresión logística binaria para identificar el efecto independiente del tipo de diabetes y la edad al diagnóstico, ajustado por otras

características, en el riesgo de que se produzca un cambio en el tratamiento de la diabetes al incorporar la información genética.

El análisis de los datos se realiza con el software estadístico IBM SPSS 28.0.

g. ETAPAS Y CALENDARIO

| FASES DEL ESTUDIO | DISEÑO | RECO-GIDA DE DATOS | ANÁLISIS E IN-TERPRETACIÓN DE DATOS | RESULTA-DOS | DIVULGA-CIÓN |
|--|---------------|---------------------------|--|--------------------|---------------------------|
| FECHA ESTI-MADA DE REALIZA-CIÓN | 2018-2019 | 2020-2021 | Enero-febrero 2022 | Marzo 2022 | A partir de abril de 2022 |

h. GESTIÓN DE LOS DATOS Y CONTROL DE CALIDAD

Los datos se codifican respetando la confidencialidad, el anonimato y la intimidad de todos los pacientes

Se asegura la calidad de los datos con una codificación clara de las variables incluyendo la codificación para posibles valores ausentes y por la elección de una sola persona para su recogida. Se realiza una prueba piloto con datos iniciales para detectar errores inesperados.

Los datos se recogen en hoja de cálculo Excel, la cual se verifica periódicamente para detectar errores u omisiones y poder corregirlos. La base de datos y muestras de los registros son revisadas por el tutor y directores de tesis y por otros colaboradores del estudio.

Se utiliza la estadística descriptiva (tablas de frecuencias, mínimos y máximos, valores fuera de los criterios de inclusión...etc) para detectar valores de datos no habituales o ilógicos por errores en la transcripción o codificación.

i. LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio unicéntrico: se minimiza esta limitación por las fuentes de datos seleccionadas. La elaboración de las historias clínicas y de los informes genéticos de diagnóstico en el ámbito asistencial debe cumplir las recomendaciones a nivel nacional e internacional. Esto aumenta la posibilidad de generalización y la validez externa de los resultados. Al mismo tiempo la población en estudio (pacientes con DM) tiene características generales similares en los distintos centros sanitarios.

Aspecto retrospectivo: La información es recogida en la historia clínica por lo que evitamos el sesgo de información por parte de los pacientes al no ser capaces de recordar si estuvieron expuestos o no a ciertos factores.

Seguimiento clínico de los pacientes por distintos profesionales: La posible inexactitud en la codificación diagnóstica o falta de alguna variable que pudiera influir en los resultados finales se ha paliado por la recogida de datos por un solo profesional y por las medidas para controlar la calidad en la recogida y codificación de los datos.

5. PROTECCIÓN DE LAS PERSONAS SOMETIDAS AL ESTUDIO

El estudio es realizado cumpliendo y respetando las normas éticas y jurídicas universales incluidas en el Código de Nuremberg de 1947(196), la Declaración de Helsinki en su última actualización de 2013(197), el informe Belmont de 1978(198), la Declaración Universal sobre Bioética y derechos Humanos de la UNESCO de 2005(199) y el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina en vigor en España.

a. EVALUACIÓN DEL BENEFICIO/RIESGO

No hay un aumento del riesgo respecto a la práctica clínica habitual

Se han respetado los principios éticos y legales básicos:

- Principio de beneficencia
- Garantía de no explotación
- Principio de respeto a la dignidad humana o autonomía

b. CONSIDERACIONES SOBRE LA INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes firman un consentimiento informado en el momento en el que se solicita el estudio genético. Se refuerza el consentimiento con un anexo específico que informa de las peculiaridades de los estudios de múltiples genes con tecnología NGSS o secuenciación masiva. Se adjunta dicho documento (Anexo 2).

c. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Respeto al principio de justicia: derecho al trato justo y derecho a la privacidad,

Se establecen las medidas habituales en la práctica clínica diaria.

Codificación de los datos de filiación, de la historia clínica y de los informes de genética.

Se recopilan los datos sin utilizar información personal

Si en algún momento se requiere información personal se retira la identificación de los datos después de la recolección.

No se transmiten electrónicamente ni por ninguna otra vía datos personales no cifrados

6. PLAN DE TRABAJO

1º Curso académico 2018-2019

- Diseño del estudio
- Elaboración de tabla con programa Excel

2º Curso académico 2019-2020

- Redacción de Introducción de tesis
- Inicio de recogida de datos

3º Curso académico 2020-2021

- Finalización la recogida de datos

4º Curso académico 2021-2022

- Análisis de datos
- Redacción de discusión de tesis doctoral
- Redacción de bibliografía
- Depósito y lectura de tesis doctoral

5º A partir de abril de 2022

- Divulgación

7. PLANES DE DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE RESULTADOS.

Exposición y depósito de tesis doctoral en abril de 2022

Presentación del estudio en congresos regionales, nacionales e internacionales en el periodo 2022-2023

8. APLICABILIDAD

Realización de un protocolo de uso local en el servicio de Endocrinología y Nutrición para aumentar la rentabilidad diagnóstica y terapéutica de los estudios genéticos en diabetes.

9. RESULTADOS

a. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

a.1 Descripción general del grupo en estudio

VARIABLES CUALITATIVAS

| | | Recuento | % válido |
|------------------------------|---------------------------------|----------|----------|
| SEXO | hombre | 34 | 31,2% |
| | mujer | 75 | 68,8% |
| TIPO DE DIABETES AP | DM1 | 40 | 36,7% |
| | DM2/DG | 29 | 26,6% |
| | DM monogénica | 40 | 36,7% |
| TIPO DM TRAS PANEL | DM1 | 37 | 33,9% |
| | DM2/DG | 22 | 20,2% |
| | DM monogénica | 50 | 45,9% |
| RECLASIFICACION | sí | 25 | 22,9% |
| | no | 84 | 77,1% |
| VALOR DCO FINAL | sí | 52 | 47,7% |
| | no | 57 | 52,3% |
| AF DM 2 GEN | sí | 63 | 58,9% |
| | no | 44 | 41,1% |
| AUTOINMUNIDAD | sí | 6 | 5,9% |
| | no | 96 | 94,1% |
| HLA RIESGO | sí | 11 | 78,6% |
| | no | 3 | 21,4% |
| PÉPTIDO C DETECTABLE | sí | 54 | 71,1% |
| | no | 22 | 28,9% |
| CARACTERÍSTICAS SIN-DRÓMICAS | sí | 14 | 12,8% |
| | no | 95 | 87,2% |
| TRATAMIENTO PREPANEL | sin tto f/tto f no ins | 39 | 36,8% |
| | ins no completa | 16 | 15,1% |
| | ins completa | 51 | 48,1% |
| TRATAMIENTO POSTPANEL | sin tto f/tto f no ins | 45 | 42,5% |
| | ins no completa | 17 | 16,0% |
| | ins completa | 44 | 41,5% |
| IMPACTO MODIFICACION | sí | 23 | 22,5% |
| | no | 79 | 77,5% |
| VARLAB A | VSI | 47 | 87,0% |
| | prob patog | 4 | 7,4% |
| | patog | 3 | 5,6% |
| VARLAB B | VSI | 9 | 90,0% |
| | prob patog | 1 | 10,0% |
| | patog | 0 | 0,0% |
| VARLAB C | VSI | 2 | 66,7% |
| | prob patog | 0 | 0,0% |
| | patog | 1 | 33,3% |
| VARLAB D | VSI | 1 | 100,0% |
| | prob patog | 0 | 0,0% |
| | patog | 0 | 0,0% |
| VARAGRUPLAB | VSI | 45 | 41,2% |
| | prob patog o patog | 9 | 8,3% |
| | no info detcc var | 55 | 50,5% |
| VARIANTE MOD | VSI | 13 | 11,9% |
| | prob patog o patog | 41 | 37,6% |
| | no info detcc var/sigue inf lab | 55 | 50,5% |
| DESCRITA A | sí | 32 | 59,3% |
| | no | 22 | 40,7% |

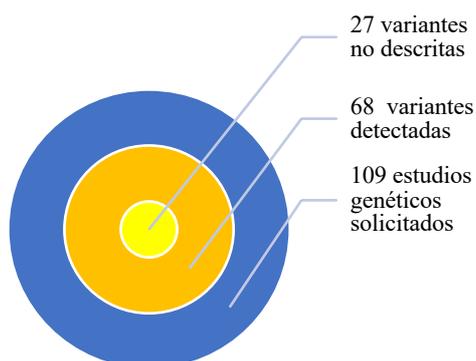
| | | | |
|------------|------|----|--------|
| DESCRITA B | sí | 5 | 50,0% |
| | no | 5 | 50,0% |
| DESCRITA C | sí | 2 | 100,0% |
| | no | 0 | 0,0% |
| DESCRITA D | sí | 1 | 100,0% |
| | no | 0 | 0,0% |
| IMC.dco.25 | <25 | 20 | 55,6% |
| | >=25 | 16 | 44,4% |

VARIABLES CUANTITATIVAS

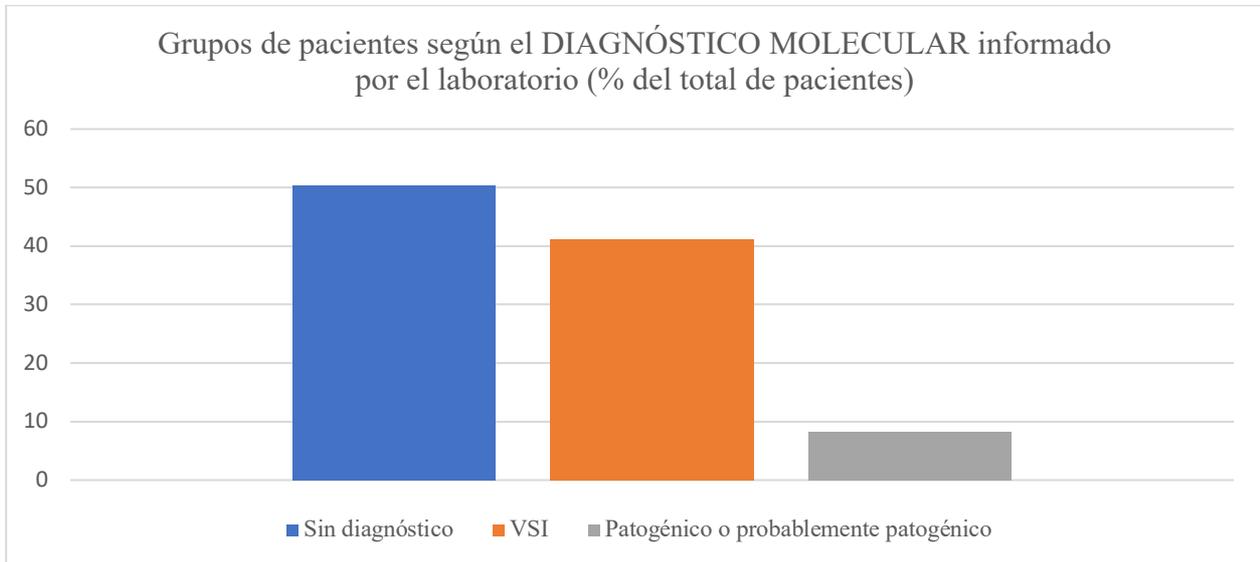
| | N | | Media | Desviación típica | Mínimo | Máximo | Percentiles | | |
|-----------------|--------|----------|-------|-------------------|--------|--------|-------------|---------|-------|
| | Válido | Perdidos | | | | | 25 | mediana | 75 |
| EDAD PANEL | 109 | 0 | 41,85 | 14,29 | 16 | 83 | 32,00 | 40,00 | 54,50 |
| EDAD DCO | 108 | 1 | 26,99 | 12,33 | ,9 | 58,1 | 17,64 | 27,73 | 35,66 |
| T EV DM | 88 | 21 | 15,65 | 12,45 | 1 | 59 | 5,00 | 13,00 | 25,00 |
| PÉPTIDO C PANEL | 76 | 33 | | | ,02 | 5,61 | ,02 | 1,26 | 1,94 |

Se han incluido en el estudio 109 pacientes diabéticos o con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado atendidos en el Área Sanitaria Sur de Sevilla durante el periodo 2017-2021. Fueron en su mayoría mujeres (68,8% M vs 31,2% H) con una edad media de 41,85 +/- 14,29 años y una mediana de tiempo de evolución de la DM de 13 años. Antes del estudio genético el 37,6 % estaban clasificadas como DM tipo 1, el 26,6% como DM2 o relacionadas (alteración del metabolismo hidrocarbonado o diabetes gestacional) y el 36,7% como DM monogénica. La media de edad de diagnóstico de DM era 26,99 +/- 12,33 años, la mayoría tenía péptido C detectable (el 71,1%) y ausencia de autoinmunidad pancreática (el 94,1%). El 58,9% tenían antecedentes familiares de DM en al menos 2 generaciones.

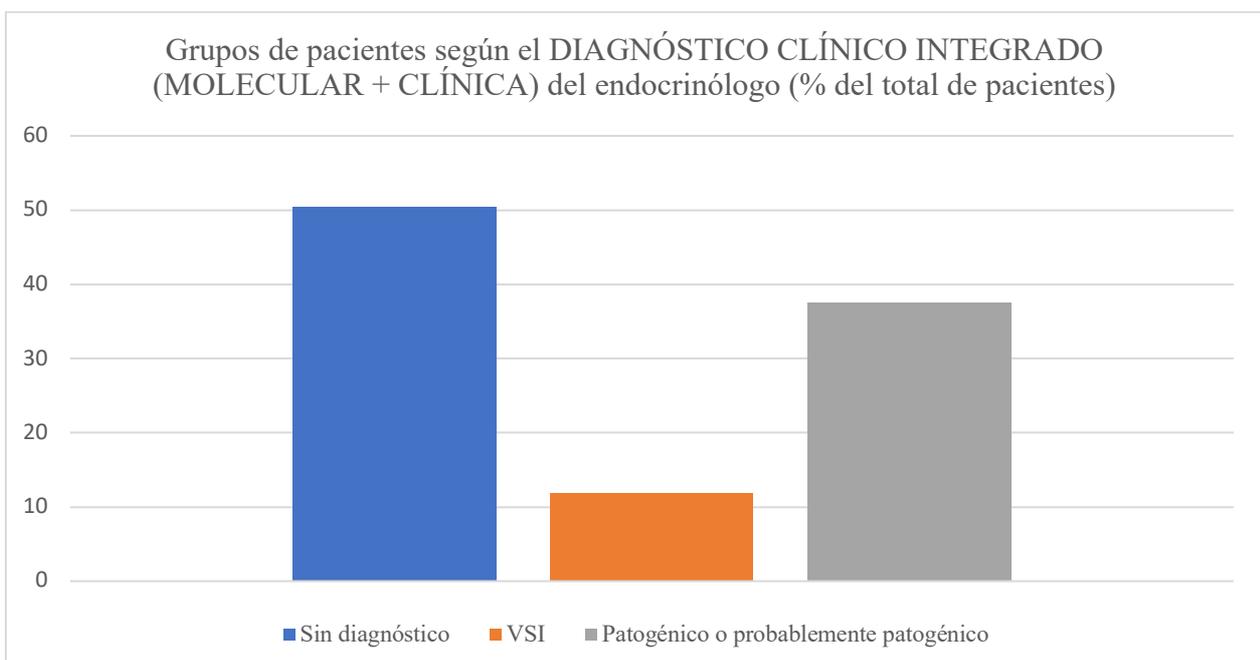
En los 109 estudios en casos índices se detectaron en 54 pacientes 68 variantes asociadas a diabetes monogénica. 27 de esas variantes no estaban descritas en la literatura ni en las bases de datos consultadas en el momento de redacción del informe del laboratorio referente en el diagnóstico molecular. Fueron categorizadas como variantes de significado clínico incierto el 86,75%, como probablemente patogénicas el 7,35% y patogénicas el 5,9%.



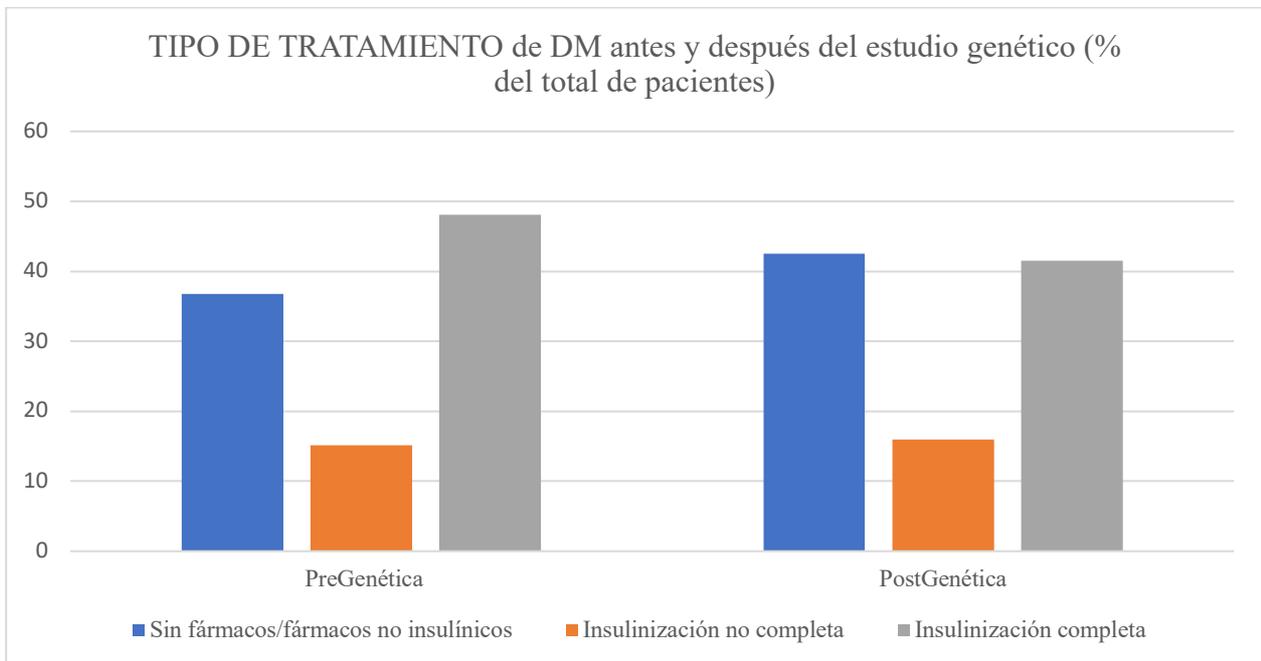
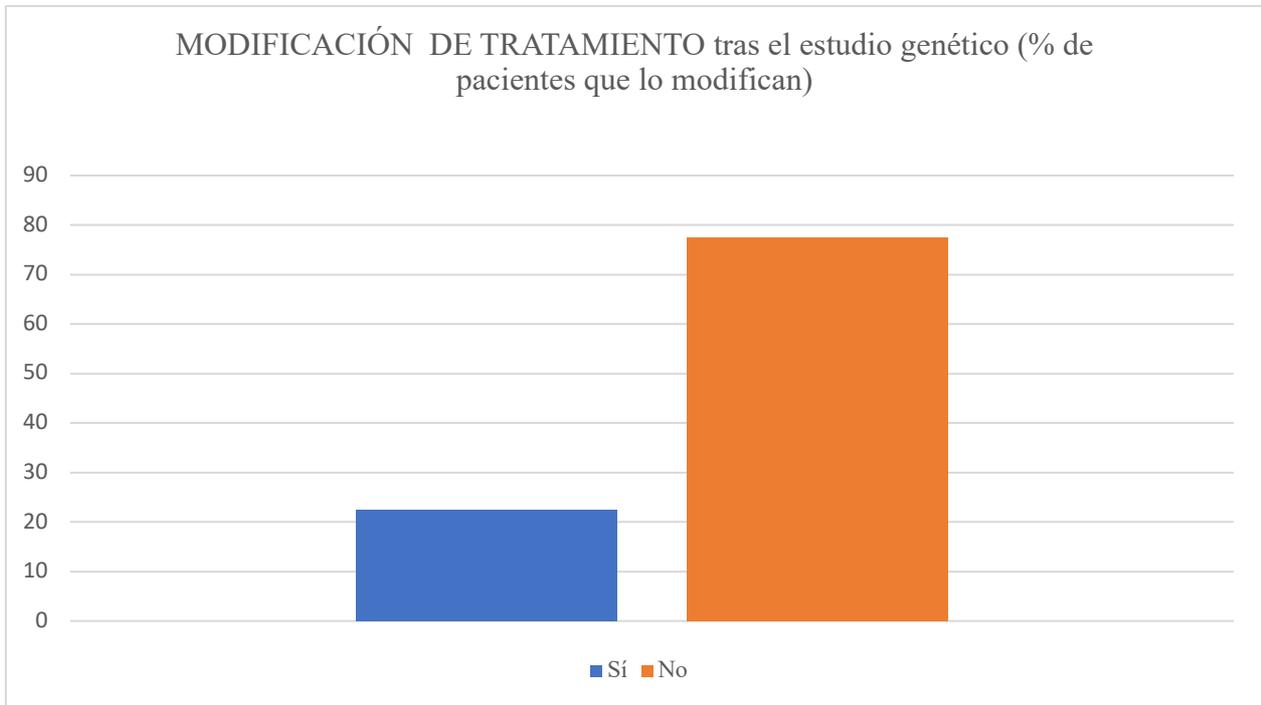
Los 109 pacientes del grupo en estudio, según el diagnóstico molecular informado por el laboratorio se agruparon en distintos subgrupos: sin diagnóstico o sin detectarse variante mutacional el 50,5% (n=55), con variantes de significado incierto el 41,3% (n=45), y con variante patogénica o probablemente patogénica el 8,3% (n=9).



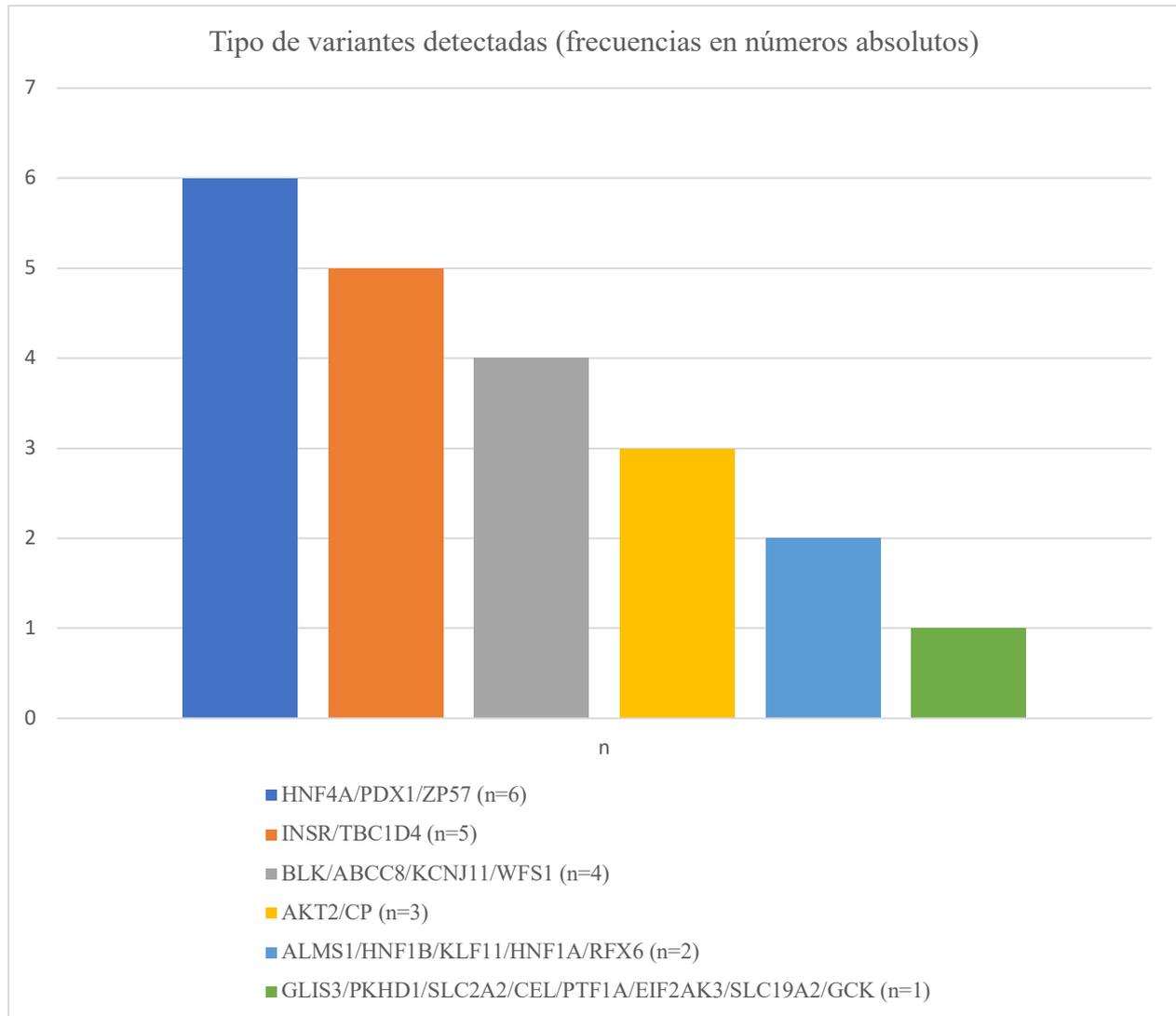
Según el diagnóstico clínico propuesto por el endocrinólogo tras integrar la información molecular o genética con parámetros clínicos los 109 pacientes del grupo en estudio se agruparon de la siguiente manera: sin diagnóstico o sin detectarse variante mutacional el 50,5% (n=55), con variantes de significado incierto el 11,9% (n=13), y con variante patogénica o probablemente patogénica el 37,6% (n=41).



El cambio de tratamiento o plan terapéutico tras recibir la información genética o molecular del laboratorio se pudo valorar en 102 pacientes. 23 de ellos (22,5%) modificaron su tratamiento mientras que los 79 restantes (77,5%) no tuvieron modificación.



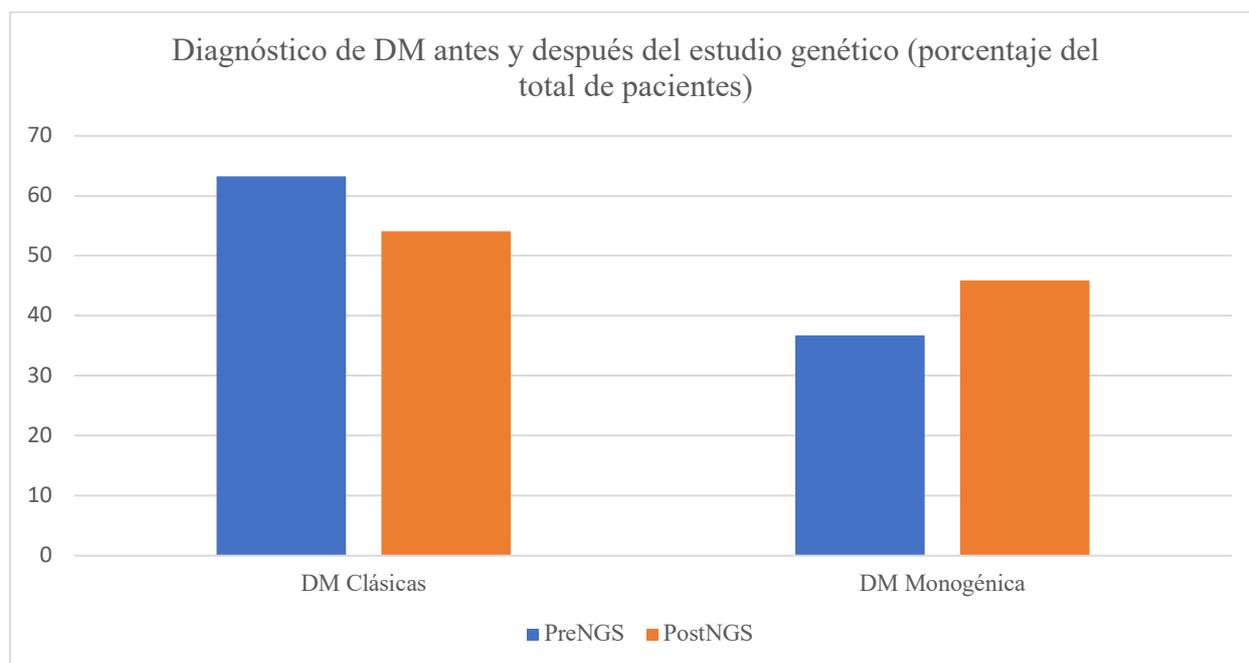
Entre las variantes detectadas en los genes asociados a diabetes monogénicas destacaron por su frecuencia los cambios observados en HNF4A (n=6), PDX1 (n=6), ZP57 (n=6), INSR (n=5), TBC1D4 (n=5), BLK (n=4), ABCC8 (n=4), KCNJ11 (n=4), WFS1 (n=4), AKT2 (n=3) y CP (n=3).



a.2 Clasificación diagnóstica de la DM antes y después de la realización del estudio genético

| | | | DM.TP.2 | | Total |
|---------|---------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | DM clásica | DM monog. | |
| DM.AP.2 | DM clásica | Recuento | 53 | 16 | 69 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 76,8% | 23,2% | 100,0% |
| | | % del total | 48,6% | 14,7% | 63,3% |
| | DM monog. | Recuento | 6 | 34 | 40 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 15,0% | 85,0% | 100,0% |
| | | % del total | 5,5% | 31,2% | 36,7% |
| Total | Recuento | | 59 | 50 | 109 |
| | % dentro de DM.AP.2 | | 54,1% | 45,9% | 100,0% |
| | % del total | | 54,1% | 45,9% | 100,0% |

Tras el estudio genético 16 de los 69 pacientes con diabetes categorizada como clásica son clasificados como diabetes monogénica. Entre los 40 pacientes con sospecha de diabetes monogénica, tras la realización del estudio molecular, 34 pacientes confirman el diagnóstico mientras que 6 pacientes se reclasifican a diabetes clásicas. Globalmente tras el estudio genético o NGS un 9,2 % de la DM clasificada como clásica pasa a ser monogénica, sin significación estadística.



b. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

b.1. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO CON LA MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO O EL PLAN TERAPÉUTICO TRAS EL ESTUDIO GENÉTICO O NGS (Variable dependiente IMPACTO MODIFICACIÓN)

b.1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUALITATIVAS

Resumen de procesamiento de casos

| | Casos | | |
|---|--------|----------|-------|
| | Válido | Perdidos | Total |
| | N | N | N |
| SEXO * IMPACTO MODIFICACION | 102 | 7 | 109 |
| TIPO DE DIABETES AP * IMPACTO MODIFICACION | 102 | 7 | 109 |
| AF DM 2 GEN * IMPACTO MODIFICACION | 100 | 9 | 109 |
| AUTOINMUNIDAD * IMPACTO MODIFICACION | 96 | 13 | 109 |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS * IMPACTO MODIFICACION | 75 | 34 | 109 |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS * IMPACTO MODIFICACION | 102 | 7 | 109 |
| TRATAMIENTO PREPANEL * IMPACTO MODIFICACION | 101 | 8 | 109 |

b.1.1.1. Asociación de la variable SEXO (hombre o mujer) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio genético o NGS.

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|-------|--------|-------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | no | |
| SEXO | Hombre | Recuento | 7 | 26 | 33 |
| | | % dentro de SEXO | 21,2% | 78,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,2 | ,2 | |
| | Mujer | Recuento | 16 | 53 | 69 |
| | | % dentro de SEXO | 23,2% | 76,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,2 | -,2 | |
| Total | | Recuento | 23 | 79 | 102 |
| | | % dentro de SEXO | 22,5% | 77,5% | 100,0% |

No se observa en el grupo de pacientes incluidos en el estudio relación entre el sexo y la modificación del tratamiento farmacológico o el plan terapéutico de la diabetes mellitus.

b.1.1.2. Asociación del diagnóstico de DM establecido antes del estudio genético con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio genético o NGS (objetivo principal de la tesis doctoral).

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|---------------------|---------------|---------------------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | No | |
| TIPO DE DIABETES AP | DM1 | Recuento | 3 | 35 | 38 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 7,9% | 92,1% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -2,7 | 2,7 | |
| | DM2/DG | Recuento | 3 | 23 | 26 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 11,5% | 88,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,6 | 1,6 | |
| | DM monogénica | Recuento | 17 | 21 | 38 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 44,7% | 55,3% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 4,1 | -4,1 | |
| Total | | Recuento | 23 | 79 | 102 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 22,5% | 77,5% | 100,0% |

En la tabla 3x2 se observa asociación entre el diagnóstico de diabetes mellitus establecido antes de la realización del estudio genético de diabetes monogénica y la modificación del tratamiento o el plan terapéutico ($p < 0,001$). La sospecha inicial de diabetes monogénica muestra un mayor número de modificaciones terapéuticas respecto a la DM tipo 1 y a la agrupación DM2/DG (17 vs 3 y 3 pacientes, respectivamente). Por otro lado el diagnóstico inicial de DM tipo 1 y la agrupación DM2/DG se relaciona con un mayor número de tratamientos o planes terapéuticos no modificados al compararlo con el diagnóstico de diabetes monogénica (35 y 23 vs 21 pacientes, respectivamente).

Tabla cruzada DM.AP.2*IMPACTO MODIFICACION

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|---------|------------|---------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | No | sí | |
| DM.AP.2 | DM clásica | Recuento | 58 | 6 | 64 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 90,6% | 9,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 4,1 | -4,1 | |
| | DM monog. | Recuento | 21 | 17 | 38 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 55,3% | 44,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -4,1 | 4,1 | |
| Total | | Recuento | 79 | 23 | 102 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 77,5% | 22,5% | 100,0% |

Se sigue estudiando esta asociación agrupando las DM tipo 1 y las DM2/DG en una variable denominada DM clásica y elaborando una tabla comparativa 2x2. Se sigue observando la relación entre el diagnóstico de diabetes establecido antes de la realización del estudio genético y la modificación posterior del tratamiento farmacológico o el plan terapéutico ($p < 0,001$). El diagnóstico inicial de diabetes monogénica sigue mostrando un mayor número de modificaciones terapéuticas respecto a las diabetes mellitus denominadas clásicas (17 vs 6 pacientes, OR 7,8 con IC 95% [2,72; 22,49]). Por otro lado el diagnóstico inicial de diabetes clásica parece relacionarse con una mayor posibilidad de no cambiar el tratamiento (58 vs 21 pacientes en la sospecha inicial de diabetes monogénica).

b.1.1.3. Asociación de la presencia de antecedentes familiares de DM en al menos 2 generaciones con patrón autosómico dominante (sin incluir al propio paciente) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|-------------|----|-------------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | No | |
| AF DM 2 GEN | sí | Recuento | 17 | 42 | 59 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 28,8% | 71,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,7 | -1,7 | |
| | no | Recuento | 6 | 35 | 41 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 14,6% | 85,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,7 | 1,7 | |
| Total | | Recuento | 23 | 77 | 100 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 23,0% | 77,0% | 100,0% |

No se encuentra asociación estadística entre tener antecedentes familiares de DM en al menos dos generaciones con patrón de herencia autosómica dominante y el cambio o modificación del tratamiento tras la realización del estudio genético. Pese a esto sí parece existir una tendencia ya que prácticamente se triplica el número de modificaciones terapéuticas si hay antecedentes familiares de diabetes mellitus frente a no tenerlos (17 vs 6 pacientes).

b.1.1.4. Asociación de la presencia de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas (al menos GAD y/o IA2) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|---------------|----|---------------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | no | |
| AUTOINMUNIDAD | sí | Recuento | 1 | 4 | 5 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 20,0% | 80,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,2 | ,2 | |
| | no | Recuento | 21 | 70 | 91 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 23,1% | 76,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,2 | -,2 | |
| Total | | Recuento | 22 | 74 | 96 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 22,9% | 77,1% | 100,0% |

No se observan diferencias entre la presencia o no de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas y la modificación del tratamiento farmacológico o el plan terapéutico tras la realización del estudio genético.

b.1.1.5. Asociación de la reserva pancreática de insulina preservada 3 años después del diagnóstico de DM medida mediante péptido C (en ayunas o tras ingesta) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|-----------------------------|----|---|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | no | |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | sí | Recuento | 11 | 42 | 53 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 20,8% | 79,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,2 | -1,2 | |
| | no | Recuento | 2 | 20 | 22 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 9,1% | 90,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,2 | 1,2 | |
| Total | | Recuento | 13 | 62 | 75 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 17,3% | 82,7% | 100,0% |

No se encuentra relación entre tener reserva pancreática de insulina 3 años después del diagnóstico (péptido C detectable) y la modificación del tratamiento farmacológico o el plan terapéutico tras la realización del estudio genético de diabetes. En todo caso sí se observa tendencia a favor de la modificación en el grupo con péptido C detectable (11 pacientes con cambio de tratamiento vs 2 pacientes en el grupo sin péptido C detectable).

b.1.1.6. Asociación de la presencia de características sindrómicas asociadas a DM monogénica (hipoacusia, quistes renales, atrofia del nervio óptico, retraso psicomotor, diagnóstico de DM antes del primer año de edad, resistencia a la insulina extrema, insuficiencia renal de aparición precoz y otros) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|-----------------------------|---|---|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | no | |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | sí | Recuento | 4 | 10 | 14 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 28,6% | 71,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,6 | -,6 | |
| | no | Recuento | 19 | 69 | 88 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 21,6% | 78,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,6 | ,6 | |
| Total | Recuento | | 23 | 79 | 102 |
| | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | | 22,5% | 77,5% | 100,0% |

Pese a que no observa la relación sí se obtiene un mayor porcentaje de cambios en el tratamiento en el grupo con características sindrómicas frente a aquellos pacientes que no las tenían (28,6% vs 21,6%).

b.1.1.7. Asociación del tratamiento antidiabético realizado por el paciente antes del panel genético (sin tratamiento o con fármacos no insulínicos/insulinización no completa/insulinización completa) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

Tabla cruzada

| | | | IMPACTO MODIFICACION | | Total |
|----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------|-------|--------|
| | | | sí | no | |
| TRATAMIENTO PREPANEL | sin tto f/tto f no ins | Recuento | 10 | 26 | 36 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 27,8% | 72,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,9 | -,9 | |
| | ins no completa | Recuento | 4 | 12 | 16 |

| | | | | | |
|--------------|--------------|----------------------------------|-------|-------|--------|
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 25,0% | 75,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,2 | -,2 | |
| | ins completa | Recuento | 9 | 40 | 49 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 18,4% | 81,6% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,0 | 1,0 | |
| Total | | Recuento | 23 | 78 | 101 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 22,8% | 77,2% | 100,0% |

El tratamiento farmacológico utilizado antes de realizar el estudio genético no se relaciona en nuestro grupo de estudio con la modificación del plan terapéutico tras la prueba molecular.

b.1.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUANTITATIVAS

Asociación de las variables numéricas (edad en el diagnóstico de la DM, edad de realización del estudio NGS, IMC en el momento del diagnóstico de DM, tiempo de evolución de la DM) con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

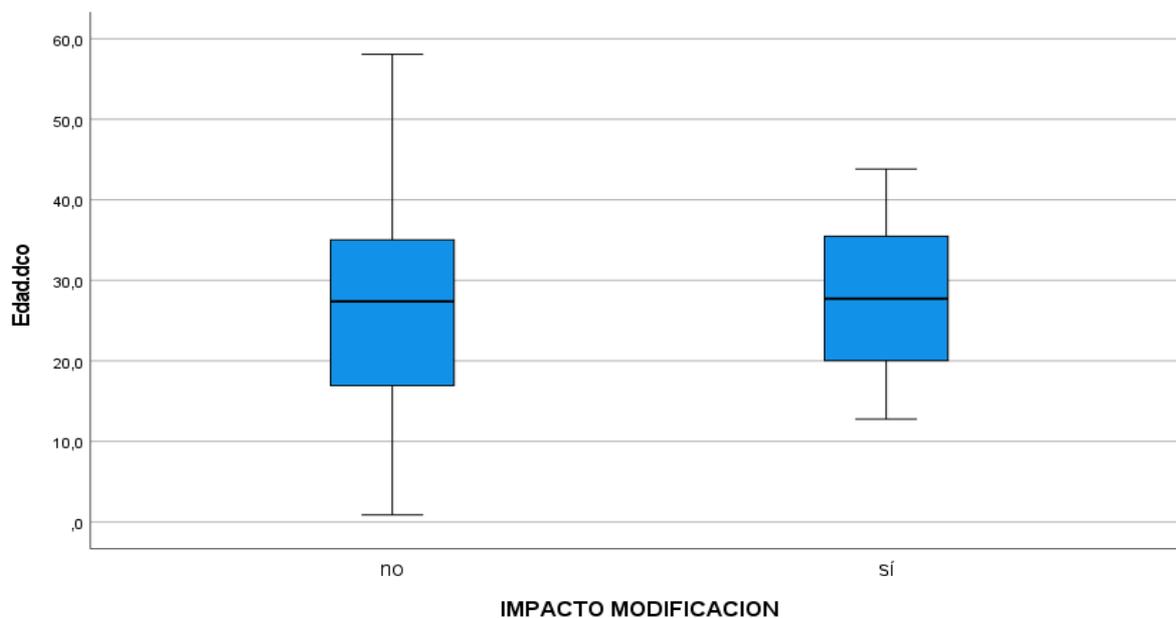
Resumen de procesamiento de casos

| | IMPACTO MODIFICACION | Casos | | |
|-------------------|----------------------|--------|----------|-------|
| | | Válido | Perdidos | Total |
| | | N | N | N |
| Edad.dco | sí | 23 | 0 | 23 |
| | no | 78 | 1 | 79 |
| EDAD PANEL | sí | 23 | 0 | 23 |
| | no | 79 | 0 | 79 |
| IMC DCO | sí | 11 | 12 | 23 |
| | no | 24 | 55 | 79 |
| T EV DM | sí | 19 | 4 | 23 |
| | no | 64 | 15 | 79 |

b.1.2.1. Asociación de la edad en el diagnóstico de la DM medida en años con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.

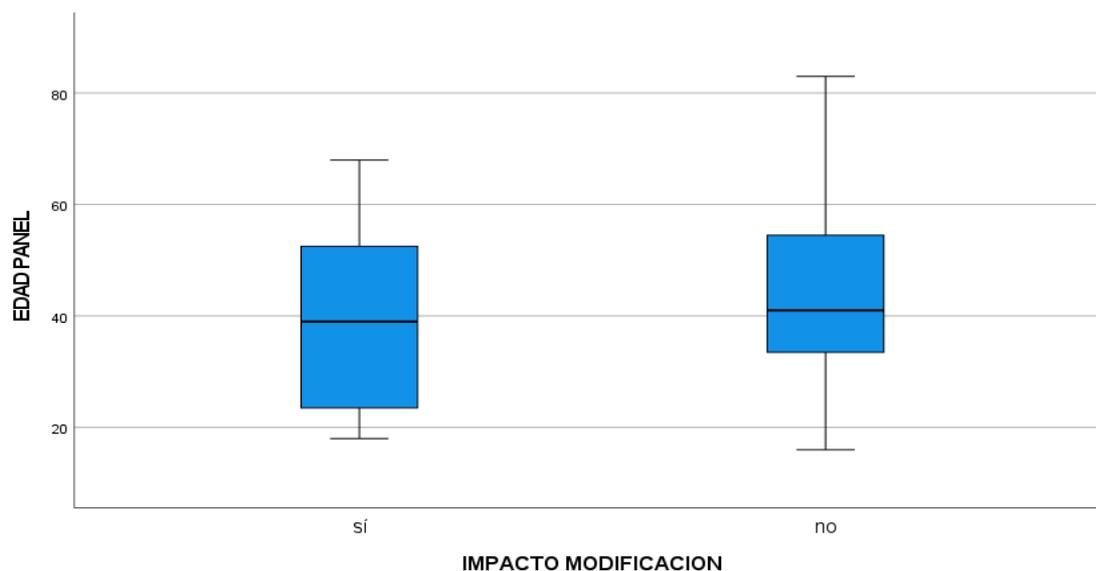
Estadísticas de grupo

| | IMPACTO MODIFICACION | N | Media | Desviación estándar | Media de error estándar |
|-----------------|----------------------|----|--------|---------------------|-------------------------|
| Edad.dco | no | 78 | 26,641 | 13,0678 | 1,4796 |
| | sí | 23 | 27,351 | 9,5855 | 1,9987 |



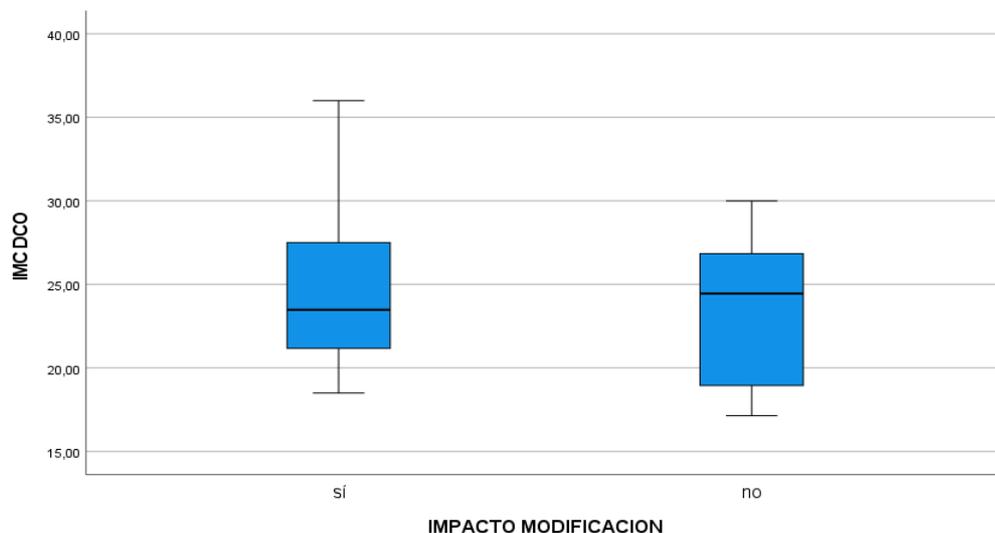
No se encuentra asociación entre la edad de diagnóstico de la diabetes mellitus y la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras la realización del estudio genético.

b.1.2.2. Asociación de la edad en el momento de realización del panel genético medida en años con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.



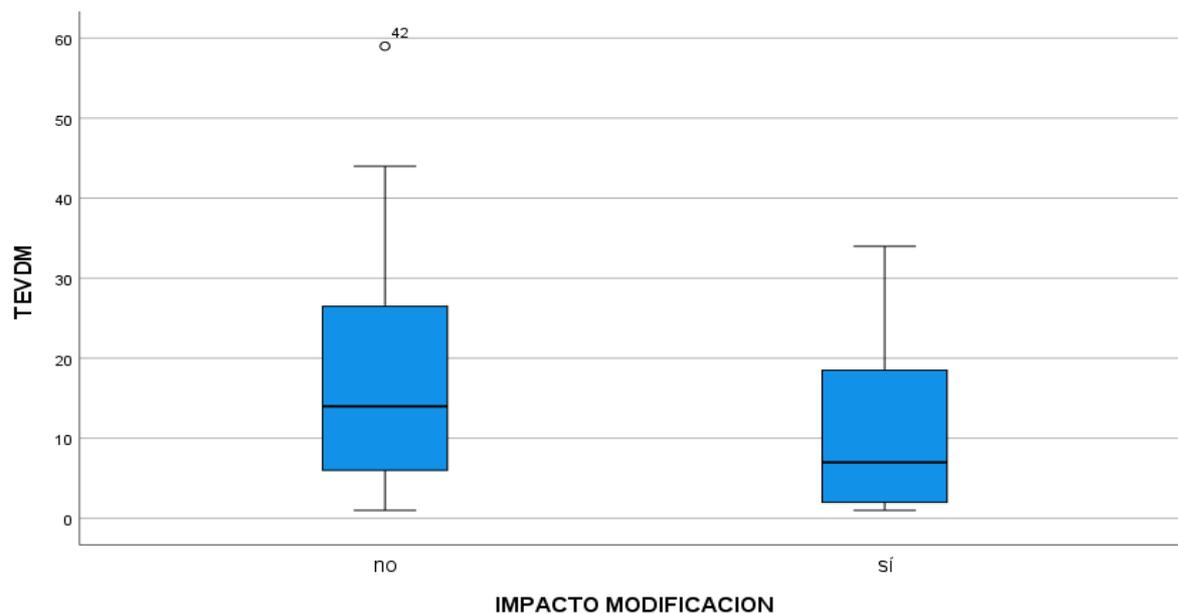
No se encuentra asociación entre la edad con la que se hace el panel NGS y la modificación del tratamiento o el plan terapéutico de la diabetes tras la realización del estudio genético.

1.2.3 Asociación del IMC en el momento del diagnóstico de DM con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.



No se encuentra asociación entre el IMC y la modificación del tratamiento o el plan terapéutico de la diabetes tras la realización del estudio genético.

1.2.4. Asociación del tiempo de evolución de la DM en el momento de la solicitud del panel genético con la modificación del tratamiento o el plan terapéutico tras el estudio NGS.



Se observa asociación entre el tiempo de evolución de la DM y el cambio de tratamiento tras las realización del estudio genético ($p=0,043$). Se estima una mediana de 5 años (rango 0-11 años) menos de tiempo de evolución de la DM en el grupo de pacientes que ha tenido modificaciones en el tratamiento que en el grupo que no lo ha modificado.

b.1.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para confirmar la asociación entre la clasificación diagnóstica de la DM antes del estudio genético y la modificación del plan terapéutico posterior en presencia de otros factores se crea un modelo multivariante (**diseño multivariante 1**). En un segundo paso se reduce el número de variables que pudieran ser confusoras o poco informativas (**diseño multivariante 2**).

Diseño multivariante 1

| | | Variables en la ecuación | | | | | | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|----------------|--------------------------|----------------|-------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | Inferior | Superior |
| Paso 1 | DM.AP.2(1) | 1,453 | ,585 | 6,164 | 1 | ,013 | 4,277 | 1,358 | 13,468 |
| | AF DM 2 GEN(1) | ,811 | ,630 | 1,656 | 1 | ,198 | 2,249 | ,654 | 7,731 |
| | EDAD PANEL | -,015 | ,024 | ,383 | 1 | ,536 | ,985 | ,939 | 1,033 |
| | T EV DM | -,041 | ,034 | 1,412 | 1 | ,235 | ,960 | ,898 | 1,027 |
| | Constante | -1,284 | 1,001 | 1,645 | 1 | ,200 | ,277 | | |

Diseño multivariante 2

| | | Variables en la ecuación | | | | | | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|----------------|--------------------------|----------------|-------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | Inferior | Superior |
| Paso 1 | DM.AP.2(1) | 1,474 | ,585 | 6,353 | 1 | ,012 | 4,365 | 1,388 | 13,730 |
| | AF DM 2 GEN(1) | ,810 | ,628 | 1,668 | 1 | ,197 | 2,249 | ,657 | 7,692 |
| | T EV DM | -,052 | ,029 | 3,199 | 1 | ,074 | ,949 | ,897 | 1,005 |
| | Constante | -1,765 | ,657 | 7,216 | 1 | ,007 | ,171 | | |

| | | Variables en la ecuación | | | | | | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|------------|--------------------------|----------------|--------|----|-------|--------|----------------------|----------|
| | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | Inferior | Superior |
| Paso 1 | DM.AP.2(1) | 1,539 | ,563 | 7,472 | 1 | ,006 | 4,658 | 1,546 | 14,040 |
| | Constante | -1,969 | ,436 | 20,423 | 1 | <,001 | ,140 | | |

Según lo observado en el análisis multivariantes el tipo de diabetes establecido o la sospecha diagnóstica de DM antes del panel NGS se asocia de forma independiente a un cambio en el tratamiento farmacológico o en el plan terapéutico tras conocer el estudio genético (OR 4,66 IC95%[1,55;14,04]).

b.2. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON EL TIPO DE VARIANTE MUTACIONAL INFORMADA POR EL LABORATORIO QUE REALIZA EL TEST GENÉTICO. DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO (Variable VARAGRUPLAB)

b.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUALITATIVAS

| | N | N | N |
|--|-----|----|-----|
| SEXO * VARAGRUPLAB | 109 | 0 | 109 |
| TIPO DE DIABETES AP * VARAGRUPLAB | 109 | 0 | 109 |
| AF DM 2 GEN * VARAGRUPLAB | 107 | 2 | 109 |
| AUTOINMUNIDAD * VARAGRUPLAB | 102 | 7 | 109 |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS * VARAGRUPLAB | 76 | 33 | 109 |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS * VARAGRUPLAB | 109 | 0 | 109 |
| TRATAMIENTO PREPANEL * VARAGRUPLAB | 106 | 3 | 109 |

b.2.1.1. Asociación de la variable SEXO (hombre o mujer) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|-------|--------|-------------------|-------------|--------------------|-------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var | |
| SEXO | hombre | Recuento | 13 | 2 | 19 | 34 |
| | | % dentro de SEXO | 38,2% | 5,9% | 55,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,4 | -,6 | ,8 | |
| | mujer | Recuento | 32 | 7 | 36 | 75 |
| | | % dentro de SEXO | 42,7% | 9,3% | 48,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,4 | ,6 | -,8 | |
| Total | | Recuento | 45 | 9 | 55 | 109 |
| | | % dentro de SEXO | 41,3% | 8,3% | 50,5% | 100,0% |

No se encuentra relación entre el sexo (hombre o mujer) y la clasificación de las variantes por parte del laboratorio.

b.2.1.2. Asociación del diagnóstico de DM establecido ANTES del estudio genético con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detccc var | |
| TIPO DE DIABETES AP | DM1 | Recuento | 14 | 0 | 26 | 40 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 35,0% | 0,0% | 65,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,0 | -2,4 | 2,3 | |
| | DM2/DG | Recuento | 11 | 2 | 16 | 29 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 37,9% | 6,9% | 55,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -4 | -3 | ,6 | |
| | DM monogénica | Recuento | 20 | 7 | 13 | 40 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 50,0% | 17,5% | 32,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,4 | 2,7 | -2,9 | |
| Total | Recuento | 45 | 9 | 55 | 109 | |
| | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 41,3% | 8,3% | 50,5% | 100,0% | |

Se observa asociación significativa entre el tipo de diabetes establecido antes de la realización del panel NGS y la clasificación de las variantes por parte del laboratorio ($p=0,010$) tras la realización del estudio genético. Según se visualiza en la tabla cruzada 3x3 en el grupo con sospecha inicial de diabetes monogénica 7 pacientes se clasificaron como patogénicas o probablemente patogénicas en contraste con lo observado en los filiados como DM tipo 1 y DM2/DG (0 y 2 pacientes respectivamente). Por otro lado en el grupo con DM1 inicial no se detectó variante mutacional en 26 pacientes frente a los 16 en el grupo DM2/DG y los 13 pacientes en el grupo con DM monogénica en el diagnóstico inicial.

Tabla cruzada DM.AP.2*VARAGRUPLAB

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|---------|---------------------|---------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detccc var | |
| DM.AP.2 | DM clásica | Recuento | 25 | 2 | 42 | 69 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 36,2% | 2,9% | 60,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,4 | -2,7 | 2,9 | |
| | DM monog. | Recuento | 20 | 7 | 13 | 40 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 50,0% | 17,5% | 32,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,4 | 2,7 | -2,9 | |
| Total | Recuento | 45 | 9 | 55 | 109 | |
| | % dentro de DM.AP.2 | 41,3% | 8,3% | 50,5% | 100,0% | |

Se profundiza en el estudio de esta asociación agrupando las DM1/DM2/DG en la variable DM clásica, detectando también la relación entre el tipo de diabetes establecido antes de la

realización del panel NGS y la clasificación de las variantes por parte del laboratorio ($p=0,030$). La tabla 2x3 obtenida muestra en el grupo con sospecha de DM monogénica prepanel NGS 7 pacientes con variables patogénicas o probablemente patogénicas frente a los 2 pacientes diagnosticados en el grupo de diabetes clásicas. Por otro lado en el grupo de diabetes clásicas destacan los 42 pacientes en los que no se ha encontrado variante mutacional frente a los 13 en el grupo con sospecha de diabetes monogénica.

b.1.2.3. Asociación de los antecedentes familiares de DM en al menos dos generaciones con patrón de herencia autosómica dominante (sin incluir al paciente) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|-------------|----|-------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detccc var | |
| AF DM 2 GEN | sí | Recuento | 26 | 9 | 28 | 63 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 41,3% | 14,3% | 44,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,2 | 2,6 | -1,3 | |
| | no | Recuento | 19 | 0 | 25 | 44 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 43,2% | 0,0% | 56,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,2 | -2,6 | 1,3 | |
| Total | | Recuento | 45 | 9 | 53 | 107 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 42,1% | 8,4% | 49,5% | 100,0% |

Los antecedentes familiares de DM en al menos dos generaciones con patrón de herencia autosómica dominante se han relacionado con la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético ($p=0,029$). Destaca el hallazgo de 9 pacientes con variantes probablemente patogénicas o patogénicas en el grupo con antecedentes familiares de diabetes respecto a ningún paciente en el grupo que no los tiene.

b.1.2.4. Asociación de la presencia de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas (al menos GAD y/o IA2) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|---------------|----|---------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detccc var | |
| AUTOINMUNIDAD | sí | Recuento | 2 | 0 | 4 | 6 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 33,3% | 0,0% | 66,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,3 | -,7 | ,7 | |

| | | | | | | |
|--|-----------|----------------------------------|-------|------|-------|--------|
| | no | Recuento | 38 | 8 | 50 | 96 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 39,6% | 8,3% | 52,1% | 100,0% |

No se observan diferencias entre la presencia o no de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético. No obstante sí hay tendencia para la detección de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el grupo no autoinmune frente al grupo con autoinmunidad anti-islotos positiva (8 vs 0 pacientes).

b.1.2.5. Asociación de la reserva pancreática de insulina preservada 3 años después del diagnóstico de DM medida mediante péptido C (en ayunas o tras ingesta) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio que realiza el estudio NGS (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|---|-----------|---|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detecc var | |
| PÉPTIDO C DETECTABLE &gt; AÑOS | sí | Recuento | 19 | 4 | 31 | 54 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE &gt; AÑOS | 35,2% | 7,4% | 57,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,8 | 1,3 | ,2 | |
| | no | Recuento | 10 | 0 | 12 | 22 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE &gt; AÑOS | 45,5% | 0,0% | 54,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,8 | -1,3 | -,2 | |
| Total | | Recuento | 29 | 4 | 43 | 76 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE &gt; AÑOS | 38,2% | 5,3% | 56,6% | 100,0% |

La presencia de reserva pancreática funcionante medida mediante péptido C no se relaciona con la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético. Pese a esto existe una cierta tendencia que parece aumentar la posibilidad de clasificar la variante en patogénica o probablemente patogénica en el grupo con péptido C detectable en comparación con el que no lo tiene (4 vs 0 pacientes).

b.1.2.6. Asociación de la presencia de características sindrómicas asociadas a DM monogénica (hipoacusia, quistes renales, atrofia del nervio óptico, retraso psicomotor, diagnóstico de DM antes del primer año de edad, resistencia a la insulina extrema,

insuficiencia renal de aparición precoz y otras) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|-----------------------------|---|---|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detecc var | |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | sí | Recuento | 8 | 2 | 4 | 14 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 57,1% | 14,3% | 28,6% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,3 | ,9 | -1,8 | |
| | no | Recuento | 37 | 7 | 51 | 95 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 38,9% | 7,4% | 53,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,3 | -,9 | 1,8 | |
| Total | Recuento | | 45 | 9 | 55 | 109 |
| | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | | 41,3% | 8,3% | 50,5% | 100,0% |

No se encuentra asociación entre las características sindrómicas y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético. Sí existe una tendencia que parece sugerir que los pacientes sin características sindrómicas tienen más posibilidades de que no se informe la presencia de variables mutacionales en los informes del laboratorio frente al grupo de pacientes con características sindrómicas (51 vs 4 pacientes).

b.1.2.7. Asociación del tratamiento antidiabético realizado por el paciente antes del panel genético (sin tratamiento o con fármacos no insulínicos/insulinización no completa/insulinización completa) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Tabla cruzada

| | | | VARAGRUPLAB | | | Total |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detecc var | |
| TRATAMIENTO PREPANEL | sin tto f/tto f no ins | Recuento | 18 | 6 | 15 | 39 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 46,2% | 15,4% | 38,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,6 | 1,9 | -1,7 | |
| | ins no completa | Recuento | 4 | 1 | 11 | 16 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 25,0% | 6,3% | 68,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,5 | -,3 | 1,7 | |
| | ins completa | Recuento | 23 | 2 | 26 | 51 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 45,1% | 3,9% | 51,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,5 | -1,6 | ,4 | |
| Total | Recuento | | 45 | 9 | 52 | 106 |
| | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | | 42,5% | 8,5% | 49,1% | 100,0% |

No se observa relación entre el tratamiento antidiabético realizado por los pacientes antes del panel NGS y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético. Aún así existe una clara tendencia en la que aquellos pacientes sin tratamiento farmacológico (con tratamiento dietético por ejemplo) o con tratamiento no insulínico tienen un mayor número de casos informados con variantes patogénicas o probablemente patogénicas frente a los insulinizados parcialmente o de forma completa (6 vs 1 y 2 pacientes, respectivamente). Por otro lado los grupos insulinizados parecen tener más posibilidades de que no se detecte variante alguna en el informe de laboratorio (68,8% en insulinización parcial y 51% en insulinización completa) en contraste con lo observado en el grupo no insulinizado (38,5%).

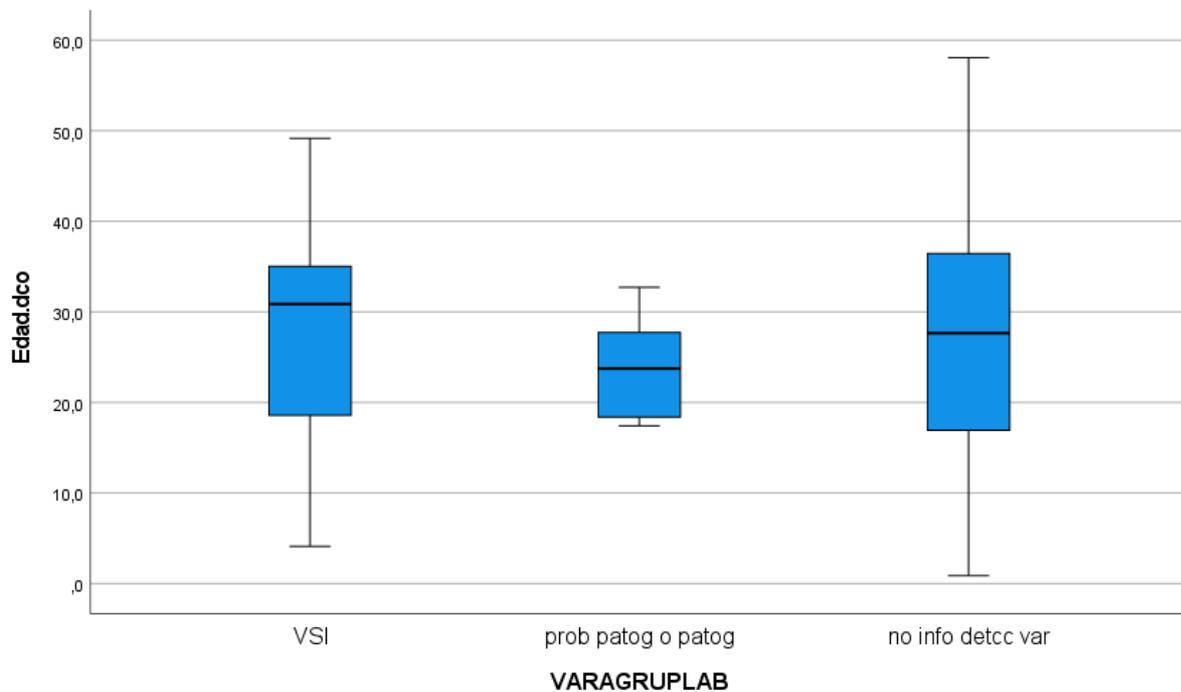
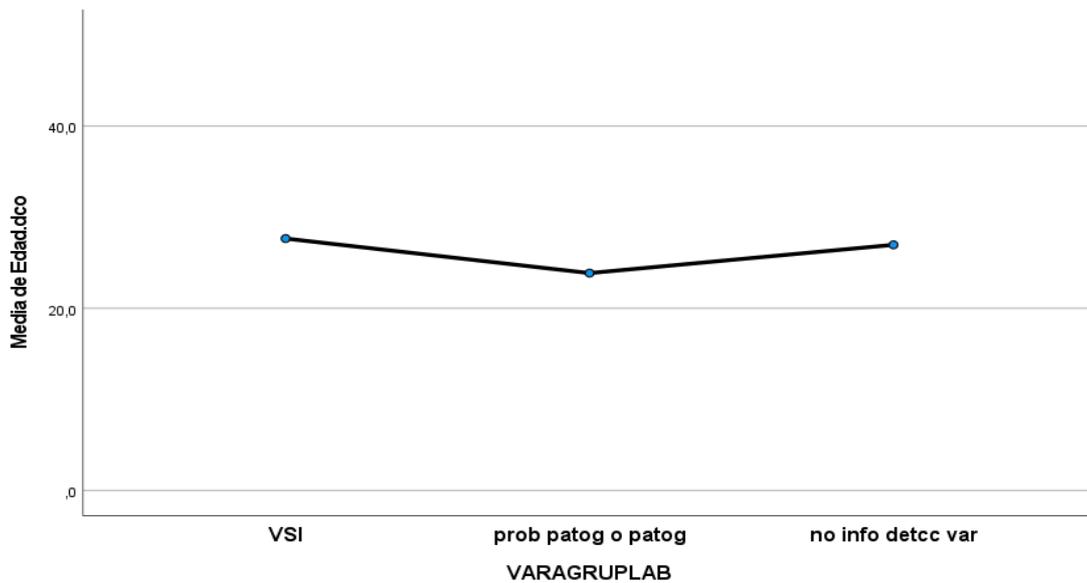
b.2.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUANTITATIVAS

Asociación de las variables numéricas (edad en el diagnóstico de la DM, edad de realización del estudio NGS, IMC en el momento del diagnóstico de DM, tiempo de evolución de la DM) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).

Resumen de procesamiento de casos

| | VARAGRUPLAB | Casos | | |
|-------------------|--------------------|--------|----------|-------|
| | | Válido | Perdidos | Total |
| | | N | N | N |
| Edad.dco | VSI | 45 | 0 | 45 |
| | prob patog o patog | 9 | 0 | 9 |
| | no info detcc var | 54 | 1 | 55 |
| EDAD PANEL | VSI | 45 | 0 | 45 |
| | prob patog o patog | 9 | 0 | 9 |
| | no info detcc var | 55 | 0 | 55 |
| IMC DCO | VSI | 15 | 30 | 45 |
| | prob patog o patog | 4 | 5 | 9 |
| | no info detcc var | 17 | 38 | 55 |
| T EV DM | VSI | 37 | 8 | 45 |
| | prob patog o patog | 8 | 1 | 9 |
| | no info detcc var | 43 | 12 | 55 |

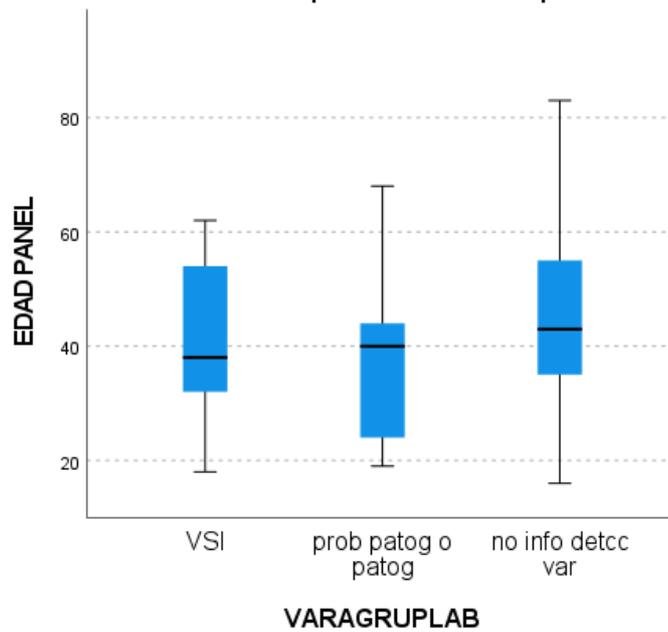
b.2.2.1. Asociación de la edad en el diagnóstico de la DM medida en años con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante).



La edad de diagnóstico de DM no se relaciona con la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético.

b.2.2.2. Asociación de la edad con la que se realiza el panel genético con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante) que realiza el estudio NGS.

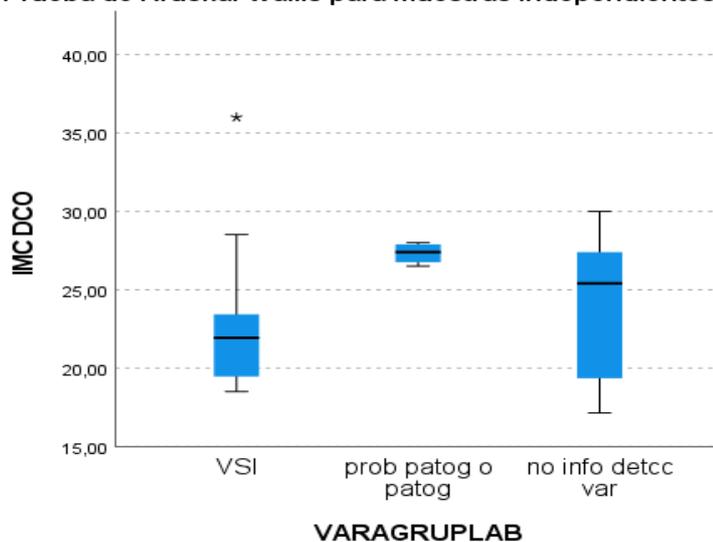
Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



No se encuentra relación entre la edad con la que se realiza el panel NGS y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético.

b.2.2.3. Asociación del IMC en el momento del diagnóstico de DM (kg/m^2) con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante) que realiza el estudio NGS.

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes



Inicialmente no se encuentra asociación entre el IMC y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético

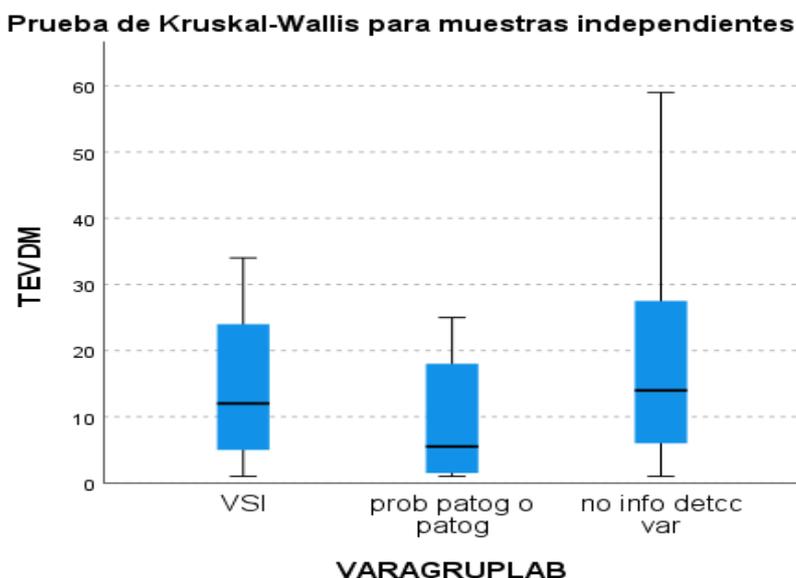
Tablas cruzadas

Tabla cruzada IMC.dco.25*VARAGRUPLAB

| | | VARAGRUPLAB | | | Total | |
|------------|------------------------|------------------------|--------------------|-------------------|--------|--------|
| | | VSI | prob patog o patog | no info detec var | | |
| IMC.dco.25 | <25 | Recuento | 13 | 0 | 7 | 20 |
| | | % dentro de IMC.dco.25 | 65,0% | 0,0% | 35,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 3,2 | -2,4 | -1,6 | |
| | >=25 | Recuento | 2 | 4 | 10 | 16 |
| | | % dentro de IMC.dco.25 | 12,5% | 25,0% | 62,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -3,2 | 2,4 | 1,6 | |
| Total | Recuento | 15 | 4 | 17 | 36 | |
| | % dentro de IMC.dco.25 | 41,7% | 11,1% | 47,2% | 100,0% | |

Sin embargo cuando se realiza la tabla 2x3 con la variable IMC agrupada (pacientes con <25 kg/m² y pacientes con > ó = 25 kg/m²) sí se encuentra asociación con la clasificación de las variantes informadas por el laboratorio (p=0,01). Llamativamente 4 de los pacientes con IMC > ó = a 25 kg/m² ha tenido variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas frente ningún paciente en el grupo con IMC < 25 kg/m². Por otro lado 13 pacientes con IMC < 25 kg/m² tienen variantes clasificadas como VSI mientras que en aquellos pacientes que tienen un IMC > ó = a 25 kg/m² el número baja a 2 pacientes. Es también relevante que el número de pacientes en el que no se detecta variante mutacional es mayor en el subgrupo con IMC > ó = a 25 kg/m² respecto a lo observado en los que tienen IMC <25 kg/m² (10 vs 7 pacientes).

b.2.2.4. Asociación del tiempo de evolución de la diabetes medido en años en el momento en el que se realiza el panel genético con la clasificación de las variantes por parte del laboratorio (en VSI, patogénicas o probablemente patogénicas o sin detección de variante) que realiza el estudio NGS.



No se observa asociación entre el tiempo de evolución de la DM antes del panel NGS y la clasificación de las variantes (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) en el informe del laboratorio que realiza el estudio genético. Sin embargo se estima una mediana del tiempo de evolución de 5,5 años (rango 1,25-20 años) en el grupo de pacientes que han tenido variantes patogénicas o probablemente patogénicas, menor que en el grupo VSI y el grupo en el que no se detecta variante (12 y 14 años respectivamente).

b.3. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO CON LA CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES POR PARTE DEL ENDOCRINÓLOGO TRAS LA INTEGRACIÓN DE LOS DATOS GENÉTICOS DEL PANEL NGS Y LA INFORMACIÓN CLÍNICA->DIAGNÓSTICO CLÍNICO (VARIABLE MOD)

b.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUALITATIVAS

Resumen de procesamiento de casos

| | Casos | | |
|---|--------|----------|-------|
| | Válido | Perdidos | Total |
| | N | N | N |
| SEXO * VARIANTE MOD | 109 | 0 | 109 |
| TIPO DE DIABETES AP * VARIANTE MOD | 109 | 0 | 109 |
| AF DM 2 GEN * VARIANTE MOD | 107 | 2 | 109 |
| AUTOINMUNIDAD * VARIANTE MOD | 102 | 7 | 109 |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS * VARIANTE MOD | 76 | 33 | 109 |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS * VARIANTE MOD | 109 | 0 | 109 |
| TRATAMIENTO PREPANEL * VARIANTE MOD | 106 | 3 | 109 |
| IMC.deo.25 * VARIANTE MOD | 36 | 73 | 109 |

b.3.1.1. Asociación de la variable SEXO (hombre o mujer) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|-------|--------|-------------------|--------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| SEXO | hombre | Recuento | 4 | 11 | 19 | 34 |
| | | % dentro de SEXO | 11,8% | 32,4% | 55,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,0 | -,8 | ,8 | |
| | mujer | Recuento | 9 | 30 | 36 | 75 |
| | | % dentro de SEXO | 12,0% | 40,0% | 48,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,0 | ,8 | -,8 | |
| Total | | Recuento | 13 | 41 | 55 | 109 |
| | | % dentro de SEXO | 11,9% | 37,6% | 50,5% | 100,0% |

No se observa relación entre el sexo (ser hombre o mujer) y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica.

b.3.1.2. Asociación del diagnóstico de DM establecido antes del estudio genético con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| TIPO DE DIABETES AP | DM1 | Recuento | 8 | 6 | 26 | 40 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 20,0% | 15,0% | 65,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 2,0 | -3,7 | 2,3 | |
| | DM2/DG | Recuento | 3 | 10 | 16 | 29 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 10,3% | 34,5% | 55,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -3 | -4 | ,6 | |
| | DM monogénica her | Recuento | 2 | 25 | 13 | 40 |
| | | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 5,0% | 62,5% | 32,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,7 | 4,1 | -2,9 | |
| Total | Recuento | 13 | 41 | 55 | 109 | |
| | % dentro de TIPO DE DIABETES AP | 11,9% | 37,6% | 50,5% | 100,0% | |

Se detecta asociación entre el diagnóstico de diabetes establecido antes de la realización del estudio genético y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica ($p < 0,001$). En el grupo de pacientes con diagnóstico de sospecha prepanel de DM monogénica en 25 pacientes se detectaron variantes que fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas por el endocrinólogo frente a los 6 pacientes en el grupo con diagnóstico inicial de DM tipo 1 y los 10 pacientes en el grupo DG/DM2. Destacan también los 26 pacientes en los que no se encontró mutación en el grupo de DM tipo 1 pre-panel frente a los 13 pacientes en el grupo categorizado inicialmente como diabetes monogénica.

Tabla cruzada DM.AP.2*VARIANTEMOD

| | | | VARIANTEMOD | | | Total |
|---------|---------------------|---------------------|-------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| DM.AP.2 | DM clásica | Recuento | 11 | 16 | 42 | 69 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 15,9% | 23,2% | 60,9% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,7 | -4,1 | 2,9 | |
| | DM monog. | Recuento | 2 | 25 | 13 | 40 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 5,0% | 62,5% | 32,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,7 | 4,1 | -2,9 | |
| Total | Recuento | 13 | 41 | 55 | 109 | |
| | % dentro de DM.AP.2 | 11,9% | 37,6% | 50,5% | 100,0% | |

Se sigue profundizado en esta relación diseñando una tabla 2x3 agrupando el tipo de diabetes establecido antes del panel NGS en DM clásicas (DM1/DM2/DG). Se sigue observando asociación con la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente

patogénicas o patogénicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica ($p < 0,001$). En el grupo de pacientes con diagnóstico de sospecha prepanel de DM mogénica en 25 pacientes se detectaron variantes que fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas por el endocrinólogo frente los 16 pacientes en el grupo con diabetes denominadas clásicas. De forma coherente con lo descrito en el anterior párrafo, en 42 pacientes del grupo con diabetes clásicas no se encontró mutación frente a los 13 pacientes en el grupo con diagnóstico de DM monogénica previo al panel.

Tabla cruzada DM.AP.2*VARIANTEMOD.2

| | | | VARIANTEMOD.2 | | Total |
|---------|---------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI+no dete var+si-gue inf lab | prob patog o patog | |
| DM.AP.2 | DM clásica | Recuento | 53 | 16 | 69 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 76,8% | 23,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 4,1 | -4,1 | |
| | DM monog. | Recuento | 15 | 25 | 40 |
| | | % dentro de DM.AP.2 | 37,5% | 62,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -4,1 | 4,1 | |
| Total | Recuento | 68 | 41 | 109 | |
| | % dentro de DM.AP.2 | 62,4% | 37,6% | 100,0% | |

Se sigue estudiando la asociación entre el diagnóstico de diabetes establecido antes de la realización del estudio genético y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica. Se elabora una tabla 2x2 al agrupar VSI y la no detección de variante mutacional en una variable y se sigue observando la asociación ($p < 0,001$).

Tras el estudio molecular en el grupo de pacientes con diagnóstico de sospecha prepanel de DM mogénica en 25 pacientes se detectaron variantes que fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas por el endocrinólogo frente a los 16 pacientes en el grupo diabetes clásicas. Por otro lado en 53 pacientes con categoría inicial de diabetes clásica no se encontró mutación o fue VSI frente a los 15 pacientes en el grupo categorizado inicialmente como diabetes monogénica.

b.3.1.3. Asociación de los antecedentes familiares de DM en al menos dos generaciones con patrón de herencia autosómica dominante (sin incluir al paciente) con con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|--------------|----|-------------------------|--------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| AF DM 2 GEN | sí | Recuento | 7 | 28 | 28 | 63 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 11,1% | 44,4% | 44,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,4 | 1,6 | -1,3 | |
| | no | Recuento | 6 | 13 | 25 | 44 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 13,6% | 29,5% | 56,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,4 | -1,6 | 1,3 | |
| Total | | Recuento | 13 | 41 | 53 | 107 |
| | | % dentro de AF DM 2 GEN | 12,1% | 38,3% | 49,5% | 100,0% |

No se encuentra asociación entre los antecedentes familiares de DM en al menos 2 generaciones con patrón autosómico dominante y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica. No obstante se observa tendencia al obtener 28 pacientes con variantes probablemente patogénicas o patológicas en el grupo con antecedentes familiares frente a los 13 pacientes en el grupo que no los tiene.

b.3.1.4. Asociación de la presencia de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas (al menos GAD y/o IA2) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|---------------|----|---------------------------|--------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| AUTOINMUNIDAD | sí | Recuento | 0 | 2 | 4 | 6 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 0,0% | 33,3% | 66,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,9 | -,1 | ,7 | |
| | no | Recuento | 12 | 34 | 50 | 96 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 12,5% | 35,4% | 52,1% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,9 | ,1 | -,7 | |
| Total | | Recuento | 12 | 36 | 54 | 102 |
| | | % dentro de AUTOINMUNIDAD | 11,8% | 35,3% | 52,9% | 100,0% |

No se observa relación entre la presencia o no de autoinmunidad anti-islotos de células beta pancreáticas y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente patogénicas o patológicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica

b.3.1.5. Asociación de la reserva pancreática de insulina preservada 3 años después del diagnóstico de DM medida mediante péptido C (en ayunas o tras ingesta) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|--------------------------------|----|--|--------------|--------------------|----------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/si-gue inf lab | |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | sí | Recuento | 4 | 19 | 31 | 54 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 7,4% | 35,2% | 57,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -2,7 | 1,9 | ,2 | |
| | no | Recuento | 7 | 3 | 12 | 22 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 31,8% | 13,6% | 54,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 2,7 | -1,9 | -,2 | |
| Total | | Recuento | 11 | 22 | 43 | 76 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 14,5% | 28,9% | 56,6% | 100,0% |

Se observa asociación entre la reserva pancreática de insulina detectable más de 3 años después del diagnóstico de DM medida mediante péptido C y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica ($p=0,011$). 19 pacientes con péptido C detectable han tenido variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas frente a los 3 pacientes del grupo con péptido C no detectable. Por otro lado el número de pacientes con VSI ha sido mayor en el grupo sin reserva pancreática frente al grupo con péptido C detectable (7 vs 4).

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD.2 | | Total |
|--------------------------------|----|--|-----------------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI+no detc var+sin inf lab | prob patog o patog | |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | sí | Recuento | 35 | 19 | 54 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 64,8% | 35,2% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,9 | 1,9 | |
| | no | Recuento | 19 | 3 | 22 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 86,4% | 13,6% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,9 | -1,9 | |
| Total | | Recuento | 54 | 22 | 76 |
| | | % dentro de PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 71,1% | 28,9% | 100,0% |

Se investiga dicha asociación agrupando la variable resultado en 2 (ver tabla 2x2 arriba). En este caso no se encuentra la relación estadística pese a observar la tendencia (19 pacientes con

variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas en el grupo con reserva pancreática preservada frente a los 3 pacientes en el grupo con péptido C indetectable).

b.3.1.6. Asociación de la presencia de características sindrómicas asociadas a DM monogénica (hipoacusia, quistes renales, atrofia del nervio óptico, retraso psicomotor, diagnóstico de DM antes del primer año de edad, resistencia a la insulina extrema, insuficiencia renal de aparición precoz y otras) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|-----------------------------|----|---|--------------|--------------------|---------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detcc var/sigue inf lab | |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | sí | Recuento | 1 | 9 | 4 | 14 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 7,1% | 64,3% | 28,6% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,6 | 2,2 | -1,8 | |
| | no | Recuento | 12 | 32 | 51 | 95 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 12,6% | 33,7% | 53,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | ,6 | -2,2 | 1,8 | |
| Total | | Recuento | 13 | 41 | 55 | 109 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 11,9% | 37,6% | 50,5% | 100,0% |

En la tabla 2x3 inicial no se observa la asociación entre las características sindrómicas y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica. Sin embargo sí observamos una tendencia ya que casi se dobla el porcentaje de pacientes con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en el grupo con características sindrómicas frente al grupo de pacientes que no las tienen (64,3% vs 33,7%).

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD.2 | | Total |
|-----------------------------|----|---|--------------------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI+no detcc var+sigue inf lab | prob patog o patog | |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | sí | Recuento | 5 | 9 | 14 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 35,7% | 64,3% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -2,2 | 2,2 | |
| | no | Recuento | 63 | 32 | 95 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 66,3% | 33,7% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 2,2 | -2,2 | |
| Total | | Recuento | 68 | 41 | 109 |
| | | % dentro de CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | 62,4% | 37,6% | 100,0% |

Para estudiar dicha tendencia se agrupa VSI y la no detección de variante mutacional en una única variable. Se elabora una tabla 2x2 y se encuentra la asociación ($p=0,027$) sospechada anteriormente con las variables no agrupadas (tabla 2x3). Se obtiene en el grupo con características sindrómicas un 64,3% de variantes patogénicas o probablemente patogénicas frente al 33,7% en el grupo que no las tiene. Se estima que un paciente con características sindrómicas tiene más de tres veces más riesgo de VARIANTEMOD patogénica o probable patogénica (OR 3,55 con IC 95% [1,09; 11,5]).

En consonancia con esto el grupo que no tiene características sindrómicas tiene un 66,3% de variantes VSI o no detectadas frente al 35,7% en el grupo con características sindrómicas.

b.3.1.7. Asociación del tratamiento antidiabético realizado por el paciente antes del panel genético (sin tratamiento o con fármacos no insulínicos/insulinización no completa/insulinización completa) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD | | | Total |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------|----------------------------------|--------|
| | | | VSI | prob patog o patog | no info detecc var/sigue inf lab | |
| TRATAMIENTO PREPANEL | sin tto f/tto f no ins | Recuento | 2 | 22 | 15 | 39 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 5,1% | 56,4% | 38,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,7 | 2,9 | -1,7 | |
| | ins no completa | Recuento | 1 | 4 | 11 | 16 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 6,3% | 25,0% | 68,8% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -,8 | -1,2 | 1,7 | |
| | ins completa | Recuento | 10 | 15 | 26 | 51 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 19,6% | 29,4% | 51,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 2,2 | -1,9 | ,4 | |
| Total | Recuento | 13 | 41 | 52 | 106 | |
| | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 12,3% | 38,7% | 49,1% | 100,0% | |

El tratamiento antidiabético utilizado antes de la relación panel NGS ha demostrado relación con la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI, probablemente patogénicas o patogénicas y no detectadas) tras la integración de los datos genéticos con la información clínica ($p=0,021$). 22 de los pacientes sin tratamiento farmacológico (dieta por ejemplo) o con tratamiento farmacológico no insulínico tiene variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas frente a los pacientes con insulinizaciones no completas y completas (4 y 15 pacientes respectivamente). Por otro lado 10 pacientes con insulinización completa tiene VSI frente a los 2 pacientes con terapias no insulínicas y 1 paciente en el grupo con insulinización no completa.

Tabla cruzada

| | | | VARIANTE MOD.2 | | Total |
|----------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI+no dete yar+sigue inf lab | prob patog o patog | |
| TRATAMIENTO PREPANEL | sin tto f/tto f no ins | Recuento | 17 | 22 | 39 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 43,6% | 56,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -2,9 | 2,9 | |
| | ins no completa | Recuento | 12 | 4 | 16 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 75,0% | 25,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,2 | -1,2 | |
| | ins completa | Recuento | 36 | 15 | 51 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 70,6% | 29,4% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,9 | -1,9 | |
| Total | | Recuento | 65 | 41 | 106 |
| | | % dentro de TRATAMIENTO PREPANEL | 61,3% | 38,7% | 100,0% |

Se elabora una tabla 3x2 al agrupar VSI y la no detección de variante mutacional en una variable y se sigue observando la relación ($p=0,016$).

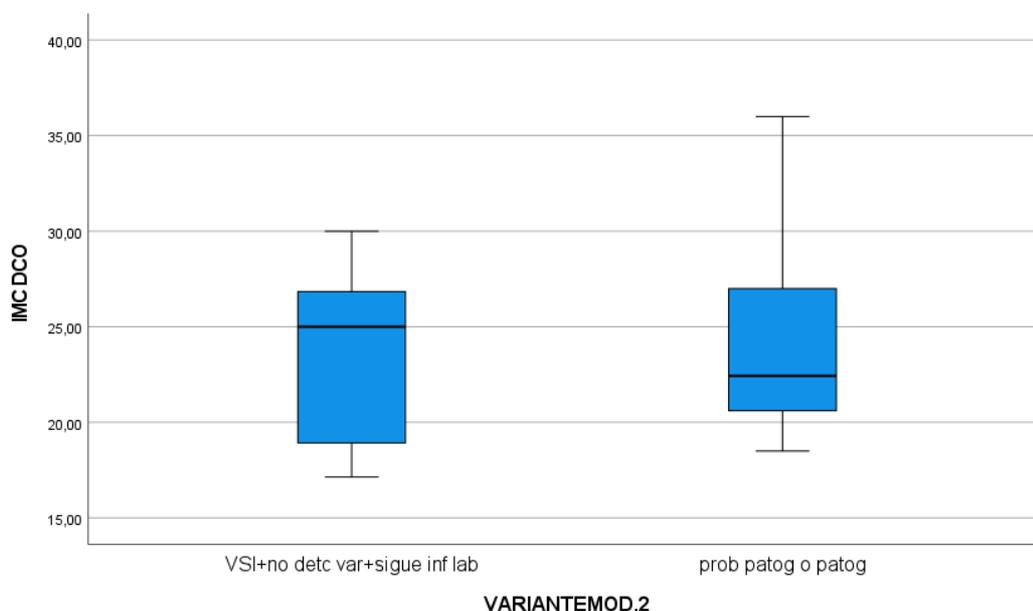
b.3.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE CON LAS VARIANTES CUANTITATIVAS

Asociación de las variables numéricas (edad en el diagnóstico de la DM, edad de realización del estudio NGS, IMC en el momento del diagnóstico de DM, tiempo de evolución de la DM) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO.

b.3.2.1. Asociación del IMC en el momento del diagnóstico de DM (kg/m²) con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO.

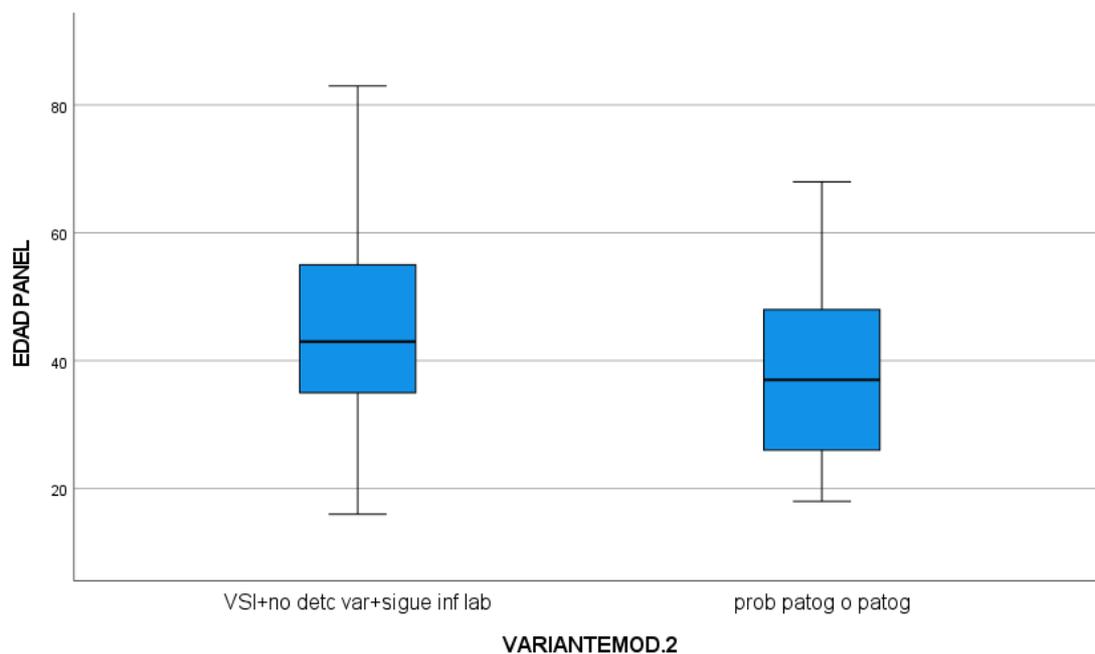
Tabla cruzada

| | | | VARIANTEMOD.2 | | Total |
|------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------|--------|
| | | | VSI+no dete var+sigue inf lab | prob patog o patog | |
| IMC.dco.25 | <25 | Recuento | 9 | 11 | 20 |
| | | % dentro de IMC.dco.25 | 45,0% | 55,0% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | -1,0 | 1,0 | |
| | >=25 | Recuento | 10 | 6 | 16 |
| | | % dentro de IMC.dco.25 | 62,5% | 37,5% | 100,0% |
| | | Residuo corregido | 1,0 | -1,0 | |
| Total | Recuento | | 19 | 17 | 36 |
| | % dentro de IMC.dco.25 | | 52,8% | 47,2% | 100,0% |



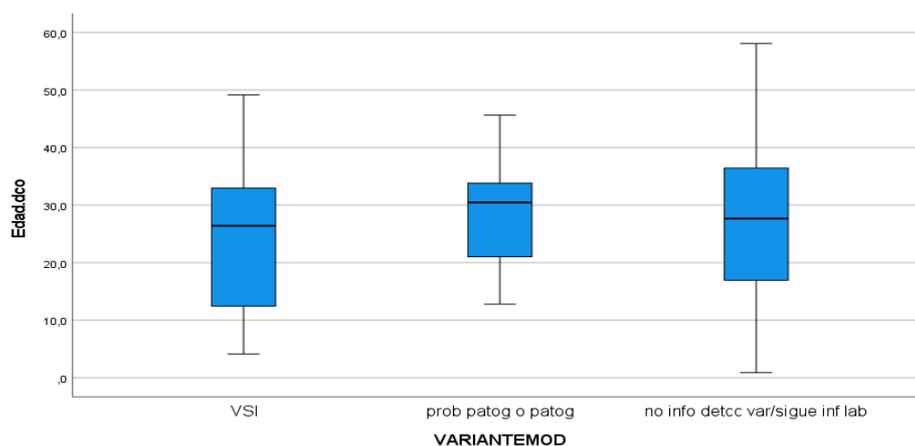
No se encuentra relación entre el IMC < 25 kg/m² o > ó = a 25 kg/m² y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI/no detectadas o probablemente patogénicas o patogénicas) tras la integración de los datos genéticos con la información clínica. No obstante existe un mayor número de pacientes con variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas en el grupo con IMC < 25 kg/m² frente al grupo con IMC > ó = a 25 kg/m² (11 vs 6 pacientes).

b.3.2.2. Asociación de la edad medida en años en el momento de la petición del estudio genético con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO.



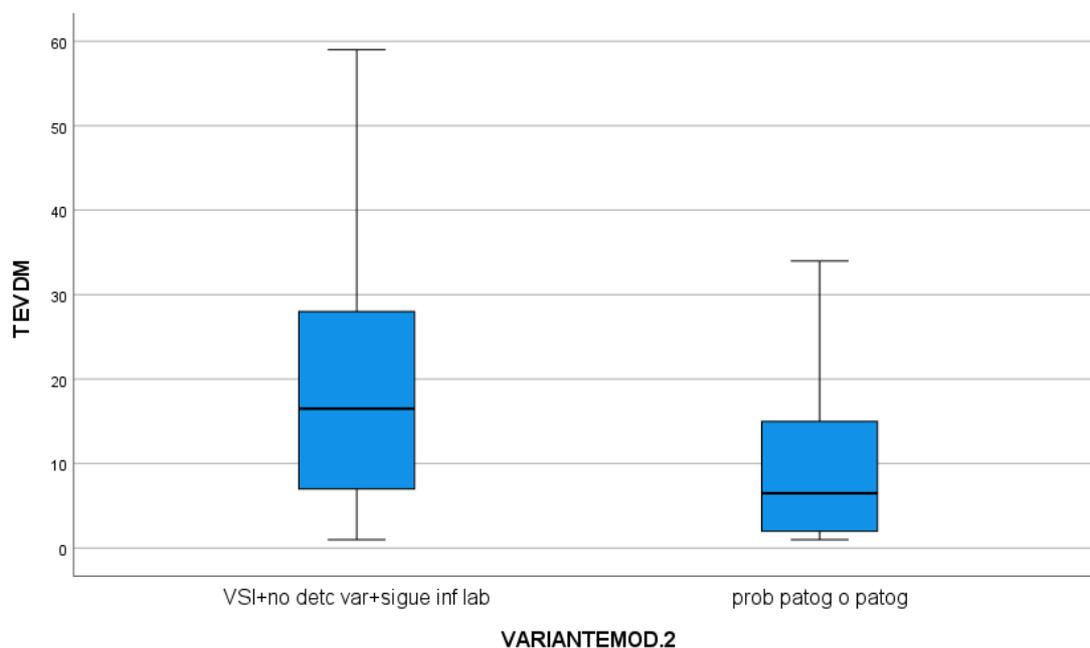
La edad con la que se realiza el panel NGS muestra relación en la prueba de muestras independientes con la clasificación de la variante en patogénica o probablemente patogénica por parte del endocrinólogo ($p=0,037$). Se estima una diferencia de 5,86 años de media entre el grupo con mutación patogénica o probablemente patogénica (38,20 +/- 13,72 años) y el grupo que agrupa VSI/no detección de variante ((44,06 +/- 14,26 años).

b.3.2.3. Asociación de la edad con la que se diagnostica la DM medida en años con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO.



No se encuentra relación entre la edad de diagnóstico de la DM y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI/no detectadas o probablemente patogénicas o patogénicas) tras la integración de los datos genéticos con la información clínica

b.3.2.4. Asociación del tiempo de evolución de la diabetes medido en años en el momento en el que se realiza el panel genético con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO.



Se observa asociación entre el tiempo de evolución de la DM y y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo (VSI/no detectadas o probablemente patogénicas o patogénicas) tras la integración de los datos genéticos con la información clínica ($p=0,001$). Se estima una mediana de 8 años de diferencia menor (rango 3-13 años) entre el grupo de pacientes con variantes clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas y el grupo con variantes VSI/no detectadas.

b.3.3. Análisis multivariante

Para confirmar las asociaciones detectadas en el análisis univariante se crea un modelo multivariante (**diseño multivariante 1**). Incluso en un segundo paso se reduce el número de variables que pudieran ser confusoras o poco informativas (**diseño multivariante 2**).

Multivariante 1

Variables en la ecuación

| Paso 1 | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|-----------------------------------|--------|----------------|-------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| | DM.AP.2(1) | 1,197 | ,803 | 2,222 | 1 | ,136 | 3,310 | ,686 | 15,965 |
| | AF DM 2 GEN(1) | ,405 | ,685 | ,350 | 1 | ,554 | 1,499 | ,392 | 5,735 |
| | PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS(1) | 1,626 | 1,077 | 2,279 | 1 | ,131 | 5,084 | ,616 | 41,974 |
| | CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS(1) | 2,148 | 1,044 | 4,236 | 1 | ,040 | 8,569 | 1,108 | 66,261 |
| | TRATAMIENTOPREPA-NEL | | | 2,920 | 2 | ,232 | | | |
| | TRATAMIENTOPREPA-NEL(1) | -1,742 | 1,264 | 1,901 | 1 | ,168 | ,175 | ,015 | 2,085 |
| | TRATAMIENTOPREPA-NEL(2) | ,287 | ,853 | ,113 | 1 | ,736 | 1,333 | ,250 | 7,093 |
| | Edad.dco | -,002 | ,032 | ,003 | 1 | ,954 | ,998 | ,938 | 1,063 |
| | T EV DM | -,078 | ,041 | 3,570 | 1 | ,059 | ,925 | ,852 | 1,003 |
| | Constante | -1,849 | 1,392 | 1,766 | 1 | ,184 | ,157 | | |

Variables en la ecuación

| Paso 1 | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|------------|--------|----------------|--------|----|-------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| | DM.AP.2(1) | 1,263 | ,575 | 4,824 | 1 | ,028 | 3,535 | 1,146 | 10,911 |
| | Constante | -1,358 | ,374 | 13,205 | 1 | <,001 | ,257 | | |

En el análisis multivariante 1 se vuelve a encontrar la relación entre el diagnóstico de diabetes establecido antes de la realización del estudio genético y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica ($p < 0,028$). También se encuentra asociación entre la presencia de características sindrómicas y el diagnóstico modificado (integración de clínica y molecular) por parte del endocrinólogo.

Multivariante 2

Variables en la ecuación

| | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|--------------------------------|--------|----------------|-------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| Paso 1 | DM.AP.2(1) | 1,292 | ,696 | 3,445 | 1 | ,063 | 3,639 | ,930 | 14,236 |
| | PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS(1) | 1,335 | ,958 | 1,941 | 1 | ,164 | 3,800 | ,581 | 24,849 |
| | CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS(1) | 2,249 | 1,019 | 4,874 | 1 | ,027 | 9,478 | 1,287 | 69,805 |
| | T EV DM | -,078 | ,039 | 3,937 | 1 | ,047 | ,925 | ,856 | ,999 |
| | Constante | -1,567 | ,938 | 2,789 | 1 | ,095 | ,209 | | |

Variables en la ecuación

| | | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|--------|------------|--------|----------------|--------|----|-------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| Paso 1 | DM.AP.2(1) | 1,291 | ,574 | 5,054 | 1 | ,025 | 3,636 | 1,180 | 11,207 |
| | Constante | -1,386 | ,373 | 13,837 | 1 | <,001 | ,250 | | |

Según lo observado en el análisis multivariante 2 (depurado, con eliminación de variables confusoras) el tipo de diabetes establecido o la sospecha diagnóstica de DM antes del panel NGS se asocia de forma independiente a la modificación del diagnóstico por parte del endocrinólogo tras integrar la información clínica y la molecular (OR 3,636 IC95%[1,18;11,20], p=0,025).

La presencia de características sindrómicas (p=0,027) y el tiempo de evolución de la DM (p=0,047) antes de la solicitud del estudio genético también se asocian de forma independiente en el análisis multivariante a la modificación del diagnóstico clínico integrado.

b.4. TABLAS DE RESUMEN DE LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Asociación de las variables con la MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO tras el estudio genético

| | Univariante Paso 1 | Univariante Paso 2 | Multivariante 1 | Multivariante 2 |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| DM.AP. | <0,001 | <0,001 | 0,006 | 0,006 |
| AF DM 2 GEN | NS | | NS | NS |
| EDAD PANEL | NS | | NS | |
| T EV DM | 0,043 | | NS | NS |

Asociación de las variables con el DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO tras el estudio genético

| | Univariante Paso 1 | Univariante Paso 2 |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| DM.AP. | 0,010 | 0,030 |
| AF DM 2 GEN | 0,029 | |
| IMC | NS | 0,01 |

Asociación de las variables con el DIAGNÓSTICO CLÍNICO INTEGRADO tras el estudio genético

| | Univariante Paso 1 | Univariante Paso 2 | Univariante Paso 3 | Multivariante 1 | Multivariante 2 |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| DM.AP. | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,028 | 0,025 |
| AF DM 2 GEN | NS | | | NS | |
| PÉPTIDO C DETECTABLE > AÑOS | 0,011 | NS | | NS | NS |
| CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS | NS | 0,027 | | 0,040 | 0,027 |
| TRATAMIENTO PREPANEL | 0,021 | 0,016 | | NS | |
| EDAD DCO | NS | | | NS | |
| T EV DM | 0,001 | <0,001 | | NS | 0,047 |

c. DESCRIPCIÓN INDIVIDUAL DE LOS PACIENTES

1. Paciente número 1

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes pregestacional diagnosticada con 40 años. Fenotipo delgado y DM familiar en varias generaciones con patrón de herencia autosómica dominante. Glucemia no progresiva.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen GLIS3 (NM_001042413.1) se detecta una variante tipo SNP heterocigota en la posición chr9:3937028 que no produce cambio en la lectura de la proteína c.1872C>T. No descrita en ClinVar. Al analizarla in silico en el programa predictor mutation Taster la cataloga como posible causante de enfermedad.

2. Paciente número 2

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus no progresiva. DM familiar en varias generaciones con patrón de herencia autosómica dominante. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico. Fenotipo delgado. Quistes renales y hepáticos, bajo peso al nacer. Baja talla en tratamiento con GH hasta los 16 años.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el análisis molecular directo de la región codificante del gen PKHD1, hemos detectado los cambios de secuencia c.9689delA y c.737T>C en heterocigosis.

a. Variante c.9689delA (p.Asp3230Valfs*33, rs398124502) se ha descrito previamente como mutación patogénica asociada a PQAR y se encuentra registrada en la base de datos ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/96444/>).

b. Variante c.737T>C (p.Ile246Treo, rs1037991711), también está registrada en la base de datos ClinVar, pero se encuentra catalogada como una variante de significado clínico incierto (VUS) en el contexto de PQAR (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000667175>, fecha de última actualización: 12 de mayo de 2017).

3. Paciente número 3

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus filiada inicialmente como tipo 1. Diagnóstico a los 19 años, con autoinmunidad antiGAD positiva e IMC 29 kg/m². Marcada resistencia a la insulina con requerimientos de 3-4 unidades de insulina por kilogramo. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Parto por cesárea electiva a las 29+6 semanas de gestación por CIR severo. Recién nacido con hiperglucemia en primera semana de vida que precisa insulina. Posteriormente y en pocos días tiene normoglucemia sin precisar insulina.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen ALMS1 se ha detectado un cambio en heterocigosis que consiste en una transición de C por una T(c.5459C>T) que a nivel de la proteína produce presumiblemente el cambio de la prolina de la posición 1822 por una leucina (p.P1822L). Este cambio es considerado por la base de datos del ClinVar(ID:241003) como un cambio de significado clínico incierto por 4 laboratorios, ya que su frecuencia en las bases de datos poblacionales es baja. Sin embargo ha sido en la base de datos HGMD (CM1212148) asociado al síndrome de Alstrom, ya que ha sido descrito, de novo y en heterocigosis, en un paciente afecto, aunque no se detectó un segundo cambio patogénico ni se han realizado estudios funcionales del cambio (Piñeiro-Gallego T et al. Mol Vis. 2012;18;1794-802). Además el análisis in silico con la mayoría de programas utilizados predice que probablemente se trate de un cambio benigno. De ahí que, en base a la información disponible actualmente y a que las evidencias no son suficientes, consideramos este cambio de significado incierto.

4. Paciente número 4

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus filiada como probable diabetes monogénica no confirmada mediante estudio Sanger. Diagnóstico de DM a los 13 años. Fenotipo delgado. Autoinmunidad negativa anti-isletos de células beta pancreáticas. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Retirada de tratamiento insulínico bolus-basal con sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Clasificada como variante de significado incierto con matizaciones: Variante heterocigota tipo SNP en el gen HNF1B(NM_000458.3) intrónica, en la posición chr17:36091574: c.1045+12T>C descrita en ClinVar como variante con conflicto de interpretación de resultados

5. Paciente número 5

-Resumen clínico:

Varón con diabetes mellitus filiada inicialmente como tipo 1 con diagnóstico a los 16 años. Fenotipo delgado. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Diagnóstico de trastorno del espectro autista (síndrome de Asperger). Debut con cetoacidosis diabética. HLA con hapotipo de riesgo de DM autoinmune.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Clasificada como variante de significado incierto con matizaciones: variante heterocigota tipo SNP en el gen KCNJ11 (NM_000525.3) en la posición c.1105C>T que produce cambio en la lectura de la proteína p.Arg369Cys. No descrita en ClinVar pero el predictor “in silico” Polyphen 2 la considera probablemente patológica

6. Paciente número 6

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus diagnosticada a los 22 años. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico. Hijo con DM diagnosticada a los 12 años. Temblor familiar. Padre con DM y parkinsonismo. Hipoacusia bilateral neurosensorial y atrofia óptica bilateral en grado leve.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Portadora del cambio de significado clínico incierto c.835C>T (p.R285C) en el gen WFS1 que a nivel de la proteína produce presumiblemente el cambio de la arginina de la posición 285 por una cisteína (p.R285C). Este cambio aunque ha sido descrito en la base de datos dbSNP, ha de ser considerado de significado clínico incierto ya que no ha sido descrito previamente en las bases de datos poblacionales, ni hay evidencias acerca de su implicación clínica. El análisis in silico es contradictorio ya que unos consideran que se trata de un cambio probablemente patogénico mientras que otros que es un cambio benigno.

7. Paciente número 7

-Resumen clínico:

DM diagnosticada a los 29 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiisletos de células beta pancreáticas. Fenotipo delgado. Respuesta rápida y efectiva a dosis bajas de sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

La paciente es portadora en heterocigosis de una delección de al menos los exones 4 y 5 del gen HNF4A según el NM_175914.4 (según el NG_009818.1). Esta delección es out of frame por lo que debido al presumible efecto deletéreo que se produce en la proteína ha de ser considerado como patogénico

Se informan adicionalmente otras variantes consideradas de significado incierto:

KLF11 heterocigosis NM_003597.4:c.1382G>A NP_003588.1:p.R461Q VSI

SLC2A2 heterocigosis NM_000340.1:c.158G>A NP_000333.1:p.R53Q VSI

8. Paciente número 8

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus filiada inicialmente como tipo 2. Fenotipo no obeso. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Portadora en heterocigosis del cambio c.1691A>G (p.K564R) en el gen TBC1D4 que a nivel de la proteína produce presumiblemente el cambio de la lisina de la posición 564 por una arginina (p.K564R). Este cambio, aunque ha sido descrito en la base de datos dbSNP ha de ser considerado de significado clínico incierto ya que su frecuencia en las bases de datos poblacionales es baja y no hay evidencias acerca de su implicación clínica. El análisis in silico predice que probablemente se trate de un cambio benigno.

9. Paciente número 9

-Resumen clínico:

Varón con DM con diagnóstico a los 17 años. Hiperglucemia en ayunas no progresiva. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico de DM.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se han encontrado dos variantes de significado incierto:

- a. Variante heterocigota tipo SNP en el gen BLK (NM_001715.2) en la posición c.1084C>T que produce un cambio en la lectura de la proteína p.Arg362Trp. No descrita en ClinVar, pero en el predictor in silico Polyphen2 la describe como potencialmente patológica
- b. Variante heterocigota tipo SNP en la posición chr20:43052808 en el gen HNF4A (NM_001287182.1) en la posición c.968C>T que produce un cambio en la lectura de la proteína p.Thr323Ile. No descrita en las bases de datos consultadas, pero por el cambio de aminoácidos es reconocida en Polyphen2 para otras versiones del gen: en la posición 348 para los NM_178849; NM_178850 (exón 8) siendo p.Thr348Ile y descrita como probablemente patológica.

10. Paciente número 10

-Resumen clínico:

Mujer con diabetes mellitus pregestacional. Marcada resistencia a la insulina en paciente delgada. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Durante el embarazo su feto tiene biometría aproximadamente 2 semanas por debajo del tiempo de amenorrea, lo cual sugiere que el feto pudiese ser portador de la misma mutación que su madre; esto orienta a un control glucémico menos estricto manteniendo sólo la dieta diabética.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante de significado incierto heterocigota tipo SNP en el gen AKT2(NM_001626.5) en la posición chr19:40745994 que no produce cambio en la lectura de la proteína c.597C>T. No descrita en ClinVar pero según el predictor in silico Human Splicing Finder, podría alterar el splicing

11. Paciente número 11

-Resumen clínico:

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico de DM. Fenotipo delgado. Buena respuesta a sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante de significado incierto:

Variante heterocigota tipo delección sin frameship en el gen HNF4A (NM_001287182.1) en la posición c.947_949delTGC que produce un cambio en la lectura de la proteína a partir del amino ácido 316. Dado que la delección afecta a dos tripletes de bases, a partir de ahí la lectura del ADNc queda alterada. No está descrita en las bases de datos consultadas, pero por el cambio de lectura existe la posibilidad de que tenga implicación clínica. Se recomienda ampliar el estudio familiar.

12. Paciente número 12

-Resumen clínico

Mujer con diagnóstico de diabetes mellitus a los 21 años. 30 años después mantiene péptido C detectable y control óptimo de la DM con metformina. Siempre con fenotipo delgado. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detectan 4 variantes en heterocigosis de significado incierto de ZP57 (c.1472C>G; p.Thr 491 Ser), (c.1033G>C;p.Ala345Pro), (c.843C>T;p.His281=), (c.475A>T;p.Thr159Ser).

13. Paciente número 13

-Resumen clínico

Mujer con DM no progresiva controlada con dosis bajas de sulfonilureas durante más de tres décadas. Esteatorrea sugestiva de insuficiencia pancreática exocrina leve. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante categorizada como de significado incierto:mutación en gen CEL en heterocigosis NM_001807.4:(c.1714_1716delinsGCC)--> NP_001798.2:p.T572A.

14. Paciente número 14

-Resumen clínico

Varón con DM filiada inicialmente como tipo 1 con diagnóstico a los 15 años. Marcada resistencia a la insulina y tendencia al sobrepeso. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante descrita como significado incierto: variante heterocigota tipo SNP en el gen ALMS1 (NM_015120.4) en la posición c.5915C>A que produce cambio en la lectura de la proteína p.Pro1972Gln. Descrita en ClinVar como variante de significado incierto.

15. Paciente número 15

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Respuesta subóptima a glipizida.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detecta variante heterocigota en el gen KCNJ11 en posición c.730G>A que produce cambio en la lectura de la proteína p.Val244Met. Se considera una variante causante de enfermedad de significado incierto. Se recomienda realizar estudio familiar para confirmar patogenicidad.

16. Paciente número 16

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Marcada respuesta a sulfonilureas y glinidas que permite retirar la insulina basal.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen ABCC8 (NM_000352.4) en la posición c.102G>A que no produce cambio en la lectura de la proteína. No descrita en ClinVar pero el predictor Mutation Taster considera esta variante como disease causing por lo que la interpretamos como variante de significado incierto.

17. Paciente número 17

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Retirada de insulina prandial tras la introducción de sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen HNF4A (NM_001287182.1) en la posición chr20:43034842 que produce un cambio en la lectura de la proteína c.185G>A;p.Ser62Asn. No descrita en las bases de datos consultadas, pero por el cambio de aminoácidos es reconocido por el predictor Polyphen2 como posiblemente patológico

18. Paciente número 18

-Resumen clínico

Mujer con diabetes mellitus pregestacional. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Excelente respuesta a gliclazida.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se observa cambio en heterocigosis de significado clínico incierto en el gen HNF1A. NM_000545.6:c.619G>A NP_000536.5:p.G207S . Los resultados del presente estudio no son

concluyentes ya que son necesarias pruebas complementarias que permitan determinar la implicación que tiene en el desarrollo de la enfermedad.

19. Paciente número 19

-Resumen clínico

Varón con diabetes mellitus filiada inicialmente como tipo 2 de curso atípico, poco progresiva. HLA de riesgo de DM autoinmune negativo. Autoinmunidad reciente negativa antiislotes de células beta pancreáticas aunque hace años los ac antiGAD fueron levemente positivos.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigótica tipo SNP en la posición cromosómica chr4:6290847, en el gen WFS1 en la posición c.449C>T;p.Ala150Val descrita en ClinVar de forma conflictiva: Likely benign; Uncertain significance

Se ha encontrado otra variante heterocigota tipo SNP en la posición cromosómica chr6:117250084 en el gen RFX6 en la posición c.2561C>T; p.Ser854Leu, descrita en ClinVar de forma conflictiva: Likely benign; Uncertain significance

20. Paciente número 20

-Resumen clínico

Varón con DM con diagnóstico a los 16 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Evolución temporal de la enfermedad atípica. Valores de HbA1c inferiores a lo esperado tras muchos años desde el diagnóstico y escasa frecuencia de autocontroles. Retirada de insulina prandial con sulfonilureas. Diagnóstico de su padre con prácticamente la misma edad (sobre los 16 años) y una evolución muy similar durante más de 30 años.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado variante heterocigota tipo SNP en el gen KCNJ11 (NM_000525.3) en la posición c.568G>A que produce cambio en la lectura de la proteína p.Ala190Thr. No descrita en ClinVar pero

el predictor Mutation Taster considera esta variante como disease causing por lo que la interpretamos como variante de significado incierto.

Otra variante encontrada es heterocigota tipo SNP en el gen TBC1D4 (NM_014832.4) en la posición c.1529A>G que produce cambio en la lectura de la proteína; p.Glu510Gly. No descrita en ClinVar pero el predictor Mutation Taster considera esta variante como disease causing por lo que la interpretamos como variante de significado incierto.

21. Paciente número 21

-Resumen clínico

Varón con diagnóstico de DM a los 25 años. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Péptido C detectable 3 años después del diagnóstico. Siempre se ha mantenido en normopeso. Aparición precoz de ERC Estadio G4.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen ABCC8 (NM_000352.4) en la posición c.354C>T que no produce cambio en la lectura de la proteína. <descrita en ClinVar con conflicto de interpretación de resultados. El predictor “Mutation Taster” considera esta variante como disease causing por lo que la interpretamos variante de significado incierto.

22. Paciente número 22

-Resumen clínico

Mujer con diabetes mellitus conocida desde los 27 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Tratamiento inicial con hipoglucemiantes orales por tener reserva insular e insulinizada poco tiempo después. Mal control crónico.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se han encontrado tres variantes de significado incierto asociadas a su patología:

- a. Variante heterocigota tipo SNP en el gen

- TBC1D4 (NM_014832.4) en la posición chr13:75884250 que no produce cambio en la lectura de la proteína c.2421C>G. No descrita en ClinVar pero según el predictor “in silico” “Mutation Taster”, podría alterar el splicing y la considera Disease causing.
- b. Variante heterocigota tipo SNP en el gen WFS1 (NM_006005.3) en la posición chr4:6303423 que produce un cambio en la lectura de la proteína c.1901A>G; p.Lys634Arg . No descrita en ClinVar pero según el predictor “in silico” “Polyphen2”, podría ser patológica
 - c. Variante heterocigota tipo SNP en el gen BLK (NM_001715.2) en la posición chr8:11418856 que produce cambio en la lectura de la proteína c.1075C>T; p.Arg359Cys. Descrita en ClinVar como probablemente benigna en base a la frecuencia poblacional, no obstante, la informamos para su valoración pues solo hay un suscriptor y el predictor polyphen2 la considera posiblemente patológica.

23. Paciente número 23

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Fenotipo no obeso. Buena respuesta a sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

HNF4A heterocigosis NM_175914.4:c.467C>T NP_787110.2:p.A156V VSI

PTF1A heterocigosis NM_178161.2:c.780_784+6del Probablemente patogénica

Los resultados del presente estudio no permiten confirmar ni descartar el diagnóstico. Son necesarias pruebas complementarias que permitan segregar dichos cambios y determinar la implicación que tienen en el desarrollo de la enfermedad. En el caso del gen PTF1A, al estar asociado a una enfermedad recesiva, sería necesario otro cambio patogénico para confirmar el diagnóstico.

24. Paciente número 24

-Resumen clínico

Mujer con autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas en momento del diagnóstico de diabetes mellitus. Glucemia basal no progresiva. Fenotipo delgado.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen INSR (NM_000208.3) en la posición c.3399T>C que no produce cambio en la lectura de la proteína. No descrita en ClinVar ni en dbSNP. Al utilizar el predictor de afectación de splicing “Human Splicing Finder” clasifica la variante como potencialmente capaz de alterar el splicing.

25. Paciente número 25

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Durante su embarazo y pese a la hiperglucemia sostenida la biometría fetal se mantiene por debajo del p50.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

La paciente es portadora de cambio de significado clínico incierto en el gen ALMS1: Cambio en heterocigosis de una C por una T (c.5403 C>T) que a nivel de proteína produce, presumiblemente, un cambio sinónimo en posición 1803 (p.T1803T).

26. Paciente número 26

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiisletos de células beta pancreáticas. Fenotipo delgado. Marcada resistencia a la insulina.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha detectado una variante de significado incierto- aunque posiblemente patogénica- en el gen AKT2 del cromosoma 19. El cambio consiste en una transversión de una A por una C (c.1234A>C) que a nivel de proteína produce presumiblemente, el cambio de isoleucina de la posición 412 por una leucina (p.I412L). Este cambio aunque ya ha sido descrito en la base de datos dbSNP, no ha sido previamente descrito in en las bases de datos clínicas ni poblacionales. Este cambio se localiza hacia la región C terminal y el análisis in silico de los programas utilizados es contradictorio, ya que unos consideran que se trata un cambio probablemente deletéreo, mientras que otros lo consideran neutral.

27. Paciente número 27

-Resumen clínico

Mujer con diabetes mellitus diagnosticada con 26 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante tipo SNP, heterocigota, en el gen TBC1D4 (NM_014832.4) que no produce cambio en la lectura de la proteína c.2043G>A no descrita en ClinVar. En el predictor de alteraciones del splicing Human Splicing Finder valora una posible afectación del splicing.

28. Paciente número 28

-Resumen clínico

DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante heterocigota tipo SNP en el gen PDX1 (NM_000209.3) en la posición chr13:28494501 que produce un cambio en la secuencia de aminoácidos c.226G>A; p.Asp76Asn. Descrita en la base de datos ClinVar con distintas interpretaciones. El sistema de análisis in silico Mutation Taster considera esta variante disease causing por lo que la interpretamos como variante de significado incierto.

29. Paciente número 29

-Resumen clínico

Mujer con DM filiada como tipo 1. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Hija con DM diagnosticada a los 11 meses de edad.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante de significado incierto: Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen BLK (NM_001715.2) en la posición chr8:11420604 que no produce cambio en la lectura de la proteína c.1297C>A. No descrita en ClinVar pero según el predictor "in silico" "Human Splicing Finder", podría alterar el splicing.

30. Paciente número 30

-Resumen clínico

Mujer con DM con diagnóstico a los 12 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Hermana con DM filiada como tipo1.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detecta variante de significado incierto en el gen CP en heterocigosis NM_000096.3:c.2684G>C NP_000087.1:p.G895A.

31. Paciente número 31

-Resumen clínico

Mujer con DM diagnosticada a los 13 años de edad. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico. Buena respuesta a introducción de sulfonilureas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante heterocigota tipo SNP en el gen WFS1 (NM_006005.3) en la posición c.2452C>T que produce un cambio en la lectura de la proteína p.Arg818Cys. Descrita en ClinVar como variante de significado incierto.

Se ha encontrado otra variante homocigota tipo SNP en el gen HNF4A (NM_001287182.1) en la posición c.666T>A que produce un cambio en la lectura de la proteína p.Asn222Lys. No descrita en las bases de datos consultadas, pero por el cambio de aminoácidos existe la posibilidad de que tenga implicación clínica, a valorar o descartar por su médico especialista.

32. Paciente número 32

-Resumen clínico

Varón con DM filiada como tipo 1 con diagnóstico a los 28 años. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Aparente refractariedad a la producción de cetosis. Hermano también con DM filiada como tipo 1 y autoinmunidad negativa

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha detectado un cambio en heterocigosis en el gen RFX6 (Regulatory Factor X 6) que consiste en una transversión de una C por una A (c.2039C>A) que a nivel de proteína produce presumiblemente el cambio de treonina por lisina en posición 680 (p.T680K). Este cambio es considerado de significado clínico incierto.

33. Paciente número 33

-Resumen clínico

Mujer con DM diagnosticada con 22 años de edad. Comportamiento poco progresivo a lo largo de los años, con péptido C detectable de forma persistente. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen PDX1 se ha detectado un cambio en heterocigosis NM_000209.3:c.178G>T NP_000200;p.G60C. Este cambio no ha sido descrito previamente en la literatura ni en las bases de datos consultadas por lo que ha de ser considerada de significado clínico incierto. El análisis in silico en la mayoría de programas utilizados predice que probablemente se trate de un cambio patogénico.

34. Paciente número 34

-Resumen clínico

Mujer con DM con diagnóstico a los 9 años. Fenotipo delgado. Disfunción cognitiva leve. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Hermana con anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral y trastornos mnésicos.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen CP se ha detectado un cambio en heterocigosis NM_000096.3:c.2684G>C NP_000087.1:p.G895A. Este cambio es considerado por la base de datos del ClinVar como un cambio de significado clínico incierto por seis laboratorios y en la base de datos HGMD ha sido asociado a aceruloplasminemia, ya que ha sido descrito un individuo afecto de deficiencia hereditaria de ceruloplasmina (Kono S. et al. Biol Res. 2006;39(1):15-23). Además el análisis in silico con todos los programas utilizados predice que probablemente se trate de un cambio patogénico, aunque estas predicciones no han sido confirmadas por estudios funcionales publicados . De ahí que en base a la información disponible actualmente y a que las evidencias no son suficientes, consideremos este cambio de significado incierto.

35. Paciente número 35

-Resumen clínico

Varón con DM con autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Ausencia de resistencia insulínica u obesidad. Excelente respuesta a gliclazida.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante de significado incierto EIF2AK3 heterocigosis NM_004836.5:c.1611 G>A NP_004827:p.T537T. El análisis in silico no predice que este cambio de lugar a la creación de un nuevo sitio críptico de splicing, por lo que podría tratarse de una variante rara sin significado clínico.

36. Paciente número 36

-Resumen clínico

Varón con DM filiada como tipo 1 con diagnóstico a los 11 años de edad. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas. Dificultad para las relaciones sociales y trastornos afectivos.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se han encontrado dos variantes de significado incierto:

- a. Variante heterocigota tipo SNP en el gen INSR (NM_000208.3) en la posición c.3034G>A que produce cambio en la lectura de la proteína p.Val1012Met . Descrita en ClinVar como conflicto de interpretación de resultados (aunque muchas descripciones la consideran benigna)
- b. Variante heterocigota tipo SNP en el gen KLF11 (NM_003597.4) en la posición c.358A>G que produce cambio en la lectura de la proteína p.Arg120Gly. Descrita en ClinVar como de Significado Incierto. Este gen tiene un gap en el exón 1, si consideran que pueda ser causa de su enfermedad recomendamos encargar su secuenciación por tecnología Sanger.

37. Paciente número 37

-Resumen clínico

Varón con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante heterocigota de significado incierto tipo SNP en gen ZFP57 en posición c.112C>T con cambio en proteína p.Arg38Trp.

38. Paciente número 38

-Resumen clínico

Mujer con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detecta variante tipo SNP heterocigota en el gen PDX1 (NM_000209.3) en la posición chr13:28494501, que produce un cambio en la secuencia de aminoácidos c.226G>A; p.Asp76Asn. Esta variante está descrita en ClinVar con distintas interpretaciones mientras el sistema de análisis in silico Mutation taster la considera disease causing.

39. Paciente número 39

-Resumen clínico

Mujer con DM con diagnóstico a los 31 años. Abundantes antecedentes familiares de diabetes con diagnóstico a edad temprana

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante de significado incierto en heterocigosis del cambio c2913A>T (p.G971G) en el gen TBC1D4.

40. Paciente número 40

-Resumen clínico

Varón con diabetes mellitus diagnosticada a los 38 años con normopeso. Marcadores de autoinmunidad pancreática negativos. Péptido C normal 8 años después del diagnóstico.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detecta variante heterocigota tipo SNP en el gen INSR (NM_000208.3) en la posición c.3399T>C que no produce cambio en la lectura de la proteína. No descrita en ClinVar ni en dbSNP. Al utilizar el predictor de afectación de splicing Human Splicing Finder clasifica la variante como potencialmente capaz de alterar el splicing.

41. Paciente número 41

-Resumen clínico

Mujer con DM diagnosticada a los 15 años. Autoinmunidad negativa antiisletos de células beta pancreáticas. Péptido C detectable tras más de 4 años del debut de la diabetes. Antecedentes familiares de diabetes en padre y abuela paterna. Reducción de dosis insulínica con metformina, incluso con retirada transitoria de la insulina prandial.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen AKT2 se ha detectado un cambio en heterocigosis NM_001626.5:c.1008G>A NP_001617;p.L336L. Este cambio, aunque ha sido descrito en la base de datos dbSNP ha de ser considerado de significado clínico incierto ya que su frecuencia en las bases de datos poblacionales es muy baja y no hay datos sobre su implicación clínica. El análisis insilico con el software Human

Splicing Finder predice la activación de un nuevo sitio aceptor del splicing críptico, lo que podría producir alteración del splicing.

42. Paciente número 42

-Resumen clínico

Mujer con diabetes mellitus en madre y prima hermana con diagnóstico a edad temprana. Fenotipo delgado. Temblor familiar.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha detectado una variante de significado clínico incierto en heterocigosis en el gen CP . La variante asociada consiste en una transición de una C por una T (c.1409C>T) que a nivel de proteína produce presumiblemente el cambio de alanina por valina en posición 470 (p. A470V). El análisis in silico es contradictoria ya que algunos software predictores (Svm, Fathmm y Lr Pred) consideran que se trata de una cambio probablemente deletéreo y otros lo consideran como cambio neutral.

43. Paciente número 43

-Resumen clínico

Mujer con DM con autoinmunidad negativa antiislotos de células beta pancreáticas con dco a los 36 años. Fenotipo siempre delgado. Alta sensibilidad a la insulina. Péptido C detectable 23 años después del diagnóstico. HLA de riesgo de DM autoinmune. Insulinizada 6 meses después del diagnóstico. DM en progenitor muy anciano.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante encontrada en el gen INSR en heterocigosis NM_000208.3: c.3228G>A NP_000199.2:p.S10765. Este cambio, aunque ha sido descrito en la base de datos dbSNP ha de ser considerado de significado clínico incierto ya que su frecuencia en las bases de datos poblacionales es muy baja y no hay datos sobre su implicación clínica. El análisis in silico con el software Human Splicing Finder no predice un impacto sobre los sitios canónicos del splicing, ni indica que eeste cambio dé lugar creación de un nuevo sitio críptico de splicing, por lo que podría tratarse de una variante rara sin significado clínico.

44. Paciente número 44

-Resumen clínico

Varón con DM con autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas, incluidos anticuerpos antiZnt8. Diagnóstico de DM a los 24 años. Fenotipo delgado. Péptido C detectable 3 años después del diagnóstico. Retirada de insulina bolus-basal con sulfonilureas y persistencia de control glucémico óptimo.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Variante heterocigota tipo SNP en el gen PDX1 (NM_000209.3) en la posición chr13:28494501, que produce un cambio en la secuencia de aminoácidos c.226G>A; p.Asp76Asn. Esta variante está descrita en ClinVar con distintas interpretaciones (benigna, probablemente benigna, probablemente patogénica o de significado incierto) mientras el sistema de análisis in Silico Mutation taster la considera disease causing.

Variante heterocigota tipo inserción en el gen ZFP57 (NM_001109809.2) en la posición chr6:29643875, esta inserción es intrónica pudiendo afectar al splicing: c.124-39T>CACACACACACACACAT.

45. Paciente número 45

-Resumen clínico

Mujer con DM con autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Diagnóstico de DM a los 32 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Normopeso. Hijo nacido PEG.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen HNF1B (NM_000458.3) intrónica, en la posición chr17:36047404; c.1654-9T>A. Descrita en ClinVar como variante de significado incierto. Para valorar su benignidad o patogenicidades necesario ampliar el estudio a la familia directa.

46. Paciente número 46

-Resumen clínico

Varón con DM con autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas con diagnóstico a los 14 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se encuentra variante en el gen BLK en heterocigosis NM_001715.2:c.52_54del.NP_001706.2:p.K18del. Este cambio no ha sido descrito previamente en las bases de datos consultadas ni en la literatura ni reportadas variantes patogénicas en residuos cercanos en el HGMD asociados con la enfermedad, por lo que ha de ser considerado de significado clínico incierto. El análisis in silico con el programa Mutation Taster predice que probablemente se trate de un cambio patogénico.

Se encuentra variante en el gen SLC19A2 en heterocigosis NM_006996.2:c.-7G>T. Este cambio, aunque ha sido descrito en la base de datos dbSNP ha de ser considerado de significado clínico incierto ya que su frecuencia en las bases de datos poblacionales es muy baja y no hay datos sobre su implicación clínica

47. Paciente número 47

-Resumen clínico

Mujer con DM con autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas y diagnóstico a los 33 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Durante sus embarazos tiene escasa respuesta hiperglucémica a las sobrecargas orales de glucosa. Pese a la hiperglucemia detectada en gestación tiene recién nacidos no macrosómicos.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se detecta variante tipo SNP heterocigota en el gen PDX1 (NM_000209.3) en la posición chr13:28494501, que produce un cambio en la secuencia de aminoácidos c.226G>A; p.Asp76Asn. Esta variante está descrita en ClinVar con distintas interpretaciones (benigna, probablemente benigna, probablemente patogénica o de significado incierto) mientras el sistema de análisis in Silico Mutation taster la considera disease causing.

48. Paciente número 48

-Resumen clínico

Mujer con DM poco progresiva en paciente joven con normopeso y autoinmunidad pancreática negativa. Buena respuesta a sulfonilureas. Un hermano delgado con retraso cognitivo y DM filiada como tipo 1 de más de 5 años de evolución con dosis llamativamente bajas de insulina prandial y buen control metabólico.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha detectado un cambio en el gen KCNJ11 en heterocigosis NM_000525.3: c.481G>A NP_000516:p.A161T. Este cambio no ha sido descrito previamente en la literatura ni en las bases de datos consultadas, aunque sí hay descrito un cambio en la misma posición a nivel de la proteína que lo asocian con el hiperinsulinismo (Kapoor RR. Et al. Eu J Endocrinol. 2013, 15;168(4):557-64). Además el análisis in silico con la mayoría de los programas utilizados predice que probablemente se trate de un cambio patogénico. Por lo tanto en base a la información disponible hasta el momento, este cambio ha de ser considerado probablemente patogénico.

49. Paciente número 49

-Resumen clínico

Varón con DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiisletos de células beta pancreáticas. Excelente control glucémico y péptido C muy elevado pese al diagnóstico hace 40 años. Fenotipo delgado

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado Una variante heterocigota tipo SNP en el gen ABCC8 (NM_000352.4) en la posición c.579+2T>A, que afecta a la zona donadora del splicing GT>AT en el exón 4. Esta variante está descrita en ClinVar como probablemente patogénica y descrita en Varsome como patogénica. El gen ABCC8 tiene gap al inicio del exón 14 del aa 642 al 658.

50. Paciente número 50

-Resumen clínico

Mujer con diabetes mellitus diagnosticada a los 25 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

En el gen PDX1 se ha detectado un cambio en heterocigosis que consiste en una delección de 89 nucleótidos (c.536_624del) que a nivel de la proteína produce, presumiblemente, un cambio en la pauta de lectura y la aparición de un codón de parada prematuro (p.L179Pfs*16). Este cambio no ha sido descrito previamente en la literatura ni en las bases de datos consultadas, incluidas las bases de datos poblacionales. Se encuentra localizado en el último exón que tiene el gen y hace que presumiblemente, a nivel de la proteína, se pierdan los últimos 105 aminoácidos. De ahí que, en base a la información disponible actualmente y a que han sido descritos cambios patogénicos en la base de datos del HGMD, en posiciones posteriores, asociados con diabetes mellitus, clasificamos este cambio como patogénico.

51. Paciente número 51

-Resumen clínico

Varón con DM con diagnóstico a los 18 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas con dco a los 36 años. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico
Fenotipo no obeso con buen control metabólico pese a dosis bajas de insulina sólo basal.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen ABCC8 (NM_000352.4) en la posición c.4267A>G que produce cambio en la lectura de la proteína p.Ile1423Val. Descrita en ClinVar como variante patogénica sin criterios de seguridad asociando a la misma posición cromosómica: NM_001287174.2(ABCC8):c.4273A>G (p.Ile1425Val). El gen ABCC8 tiene gap al inicio del cromosoma 14 del aa 642 al 658. Si creen que pueda ser este gen la causa del fenotipo del paciente se recomienda completar por tecnología Sanger la secuenciación de la zona no cubierta del gen. Ante la incertidumbre de patogenicidad, se recomienda completar estudio familiar

52. Paciente número 52

-Resumen clínico

Mujer con DM con diagnóstico a los 27 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Hermana con DM diagnosticada a edad temprana. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable más de 3 años después del diagnóstico. Normopeso. Buen control metabólico con dieta diabética y posteriormente con antidiabéticos orales (inicialmente sulfonilureas y posteriormente glinidas)

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha detectado variante heterocigota tipo deleción en la posición cromosómica chr12:121432114 del gen HNF1A (NM_000545.6) que produce una ruptura en la secuencia de lectura de la proteína en el exón 4: c.864delG, p.Pro291fs. Descrita en la base de datos ClinVar como patogénica.

53. Paciente número 53

-Resumen clínico

Mujer con DM con diagnóstico a los 18 años. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas. Péptido C detectable tras años de evolución de su DM. Fenotipo delgado. Glucemia no progresiva. Retirada de bolus basal con buena respuesta a ADOs.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Heterocigosis GCK en una transición de una G por una A (c.184G>A) que a nivel de la proteína produce presumiblemente el cambio de la Valina de la posición 62 por una metionina (p.Val62Met). Este cambio ha sido descrito como patogénico.

54. Paciente número 54

-Resumen clínico

Mujer con DM con resistencia a la insulina muy marcada. DM en varias generaciones de su familia con patrón de herencia autosómica dominante. Autoinmunidad negativa antiislotes de células beta pancreáticas.

-Informe del laboratorio que realiza el estudio genético:

Se ha encontrado una variante heterocigota tipo SNP en el gen INSR (NM_000208.3) en la posición c.779T>G que produce cambio en la lectura de la proteína p.Leu260Arg . Descrita en ClinVar como patológica pero sin proporcionar criterios de afirmación.

10. DISCUSIÓN

Los estudios genéticos han cambiado la manera en la que nos enfrentamos a nuestros pacientes con diabetes. En los últimos años los estudios NGS mediante secuenciación masiva (paneles de genes seleccionados, exomas completos o parciales y genomas completos) han revolucionado nuestras posibilidades diagnósticas (200). Sin embargo posiblemente aún es pronto para generalizar su uso en las diabetes mellitus clasificadas tradicionalmente como tipo 1 o como tipo 2 por su carácter poligénico y por la posibilidad de que su etiopatogenia esté relacionada con factores externos poco controlables o epigenéticos (12,14,58,64).

Sin embargo la diabetes monogénica se postula como un ejemplo de la llamada medicina de precisión o medicina personalizada y “a medida”, siendo esencial el estudio genético para la confirmación de esa causa “única” de enfermedad que es la variante mutacional de un gen concreto (7,85,190). Salvo en el caso de las diabetes mellitus asociadas a mutación del gen GCK o algunas diabetes monogénicas asociadas a otros rasgos sindrómicos (como por ejemplo las diabetes asociadas a mutación HNF1B, WFS1 o ALMS), en las cuales posiblemente podríamos solicitar el estudio aislado del gen mediante Sanger, es recomendable realizar estudios de secuenciación masiva que incluyan todos los genes conocidos implicados en la aparición de la diabetes monogénica (165,200).

En el año 2017 en el servicio de endocrinología del Hospital Universitario de Valme comenzamos a solicitar estudios de diabetes monogénica con tecnología de NGS o secuenciación masiva, inicialmente en laboratorios externos como el centro Imegen de Valencia. Es en el año 2019 cuando comienzan a realizarse estos estudios en nuestro centro de referencia, el laboratorio del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Desde esa fecha y hasta la actualidad el aumento en el número de estudios genéticos de diabetes monogénica realizados por nuestro servicio ha sido exponencial.

Esto motivó el diseño de un estudio que permitiera evaluar cómo la información procedente de las técnicas moleculares y genéticas permitía la correcta clasificación de los pacientes con diabetes mellitus. Al mismo tiempo queríamos valorar su repercusión en la evolución y el tratamiento de nuestros pacientes, así como describir y caracterizar las variantes mutacionales encontradas.

Este estudio descriptivo longitudinal retrospectivo incluye 109 pacientes con diabetes mellitus o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado a los que se les ha realizado estudios de diabetes monogénica mediante técnicas NGS o de secuenciación masiva.

Tras el estudio hemos observado que un 9,2% de las diabetes mellitus clasificadas como clásicas (DM1/DM2/DG) pasaban a clasificarse como monogénicas. Los diagnósticos de diabetes monogénica previos a la realización de estudio NGS pasaron por tanto del 36,7% al 45,9%. Pese a que estas cifras pueden no ser especialmente llamativas sí que es importante el impacto clínico. En el caso de una diabetes clásica conocer que se trata de una diabetes monogénica puede condicionar cambios drásticos en el tratamiento, por ejemplo la retirada de la dosis de insulina total o parcialmente en una DM tipo 1 o tipo 2. También es importante dentro de las formas clásicas gestacionales o pregestacionales conocer la presencia de una determinada mutación como pudiera ser GCK o AKT2 en las cuales se podría ser permisivo con la hiperglucemia materna si la biometría fetal es normal y pudiendo causar hipoglucemias la insulinización e incluso yatrogenia en el recién nacido (201,202). En algunas diabetes clásicas conocer el estado de portador de una variante asociada a diabetes monogénica ha permitido poner en marcha herramientas de cribaje para detectar rasgos sindrómicos asociados a DM (por ejemplo hipoacusia o atrofia retiniana en WFS1) (144).

En el caso del 45,9% de diabetes monogénicas o probablemente monogénicas categorizadas tras la realización del estudio genético y la integración de los datos clínicos por parte del endocrinólogo se podría discutir si la subida diagnóstica es poco reseñable respecto a la sospecha de diabetes monogénica descrita antes de realizar el panel NGS (36,7%). Sin embargo en este estudio hemos demostrado de forma estadísticamente significativa que el tipo de diagnóstico de diabetes establecido antes del estudio NGS y concretamente el diagnóstico de sospecha inicial de diabetes monogénica se asocia tras el estudio genético y de forma independiente a un mayor porcentaje de modificaciones en el tratamiento farmacológico o en el plan terapéutico de la diabetes mellitus respecto a las diabetes mellitus denominadas clásicas (44,7%, n=17 vs 9,4%, n=6, OR 7,8 con IC 95% [2,72; 22,49]). Esto se podría explicar por distintas razones. Por un lado, el endocrinólogo cuando se detecta una variante que es patogénica o probablemente patogénica actúa con mayor seguridad para iniciar fármacos específicos para una mutación concreta, para subir la dosis de la medicación o por supuesto para retirar medicación no indicada o inespecífica (89). Mención aparte merecen los casos de diabetes gestacional en los que es fundamental conocer el gen afectado para maximizar la seguridad en el manejo de la gestación tanto para la madre como para el feto (201,202). El conocimiento del gen específico ha permitido diagnosticar a dos hermanas que teníamos en seguimiento con sospecha de diabetes monogénica. Sin embargo, una es portadora de mutación WFS1 (paciente 6, ver descripción individual de pacientes) mientras que la otra es portadora de una variante de HNF1A (paciente número 52, ver descripción individual de pacientes) lo cual modifica su seguimiento, evolución y tratamiento. Gracias a conocer la mutación KCNJ11 en la paciente número 48 (ver descripción individual de

pacientes) hemos podido realizar el estudio familiar en su hermano con DM con bolus-basal y retraso psicomotor y sustituir la insulinización por sulfonilureas a dosis bajas.

En los resultados se ha comentado la ausencia de asociación estadística entre los antecedentes familiares de diabetes en al menos dos generaciones con patrón de herencia autosómico dominante, la presencia de péptido C detectable más de tres años después del diagnóstico y las características sindrómicas y el posible cambio en el tratamiento tras el estudio genético. Pensamos que la relación estadísticamente significativa podría obtenerse aumentando el tamaño muestral. Esta afirmación parece particularmente evidente en el caso de los antecedentes familiares y el péptido C detectable ya que aunque la asociación no tuviera significación, sí mostraba tendencia.

Es llamativo también que la autoinmunidad negativa anti-islotos de células beta pancreáticas no haya demostrado relación con la posibilidad de modificaciones en el plan terapéutico. Pensamos que esto se debe a la propia naturaleza de la población en estudio y al carácter retrospectivo. En la mayoría de pacientes el diagnóstico de diabetes mellitus se estableció hace muchos años (en algún caso incluso décadas). El momento ideal para pedir la autoinmunidad pancreática es el momento del diagnóstico. Es conocido que a lo largo de los años los distintos anticuerpos pueden negativizarse (34,42,70), lo cual explicaría los numerosos casos de pacientes con autoinmunidad negativa y ausencia de detección de variante mutacional en el estudio NGS. Por otro lado los anticuerpos se han realizado con distintas técnicas, incluso a veces en distintos laboratorios, lo cual aconseja interpretar sus informes con cautela. En nuestra opinión y tal como sugieren distintas guías y revisiones de la diabetes monogénicas debemos ampliar nuestro panel de anticuerpos con los anti Znt8, para aumentar la precisión diagnóstica (32,36).

El tratamiento utilizado por los pacientes antes de la realización del estudio NGS no ha demostrado asociación estadística con el cambio en el tratamiento o en el plan terapéutico. Hay una tendencia leve con un mayor porcentaje de modificaciones en el tratamiento en el grupo tratado con terapias no insulínicas y concordante con la evidencia científica existente que pensamos que podría tener significación aumentando el tamaño muestral.

La edad de diagnóstico tampoco se ha asociado a variaciones en el tratamiento o el plan terapéutico. Posiblemente en una población en estudio como la nuestra mayor de 18 años y una mediana de edad al diagnóstico de 27,7 años la edad al diagnóstico no es un factor determinante (probablemente sí lo sería una población pediátrica que incluyera niños menores de un año) y sí lo es el tiempo de evolución de la DM, variable que sí ha mostrado asociación estadísticamente significativa con el cambio

en el tratamiento ($p=0,043$). Se ha estimado una mediana de 5 años menor (rango 0-11 años) en el grupo de pacientes que han tenido modificaciones en el tratamiento respecto a los que no lo han modificado. Es presumible que los pacientes con más años de evolución tienen más riesgo de haber agotado la reserva de insulina pancreática y por tanto pueden utilizar una batería de fármacos más reducidas, excluyendo en muchos casos la posibilidad de usar sulfonilureas incluso en mutación claramente sensible a este grupo farmacológico (por ejemplo, en HNF1A o KCNJ11) (88,186).

La ausencia de asociación del IMC en el debut de DM con la modificación del tratamiento puede relacionarse por un lado por la ausencia de datos de esta variable en el estudio retrospectivo (por ejemplo en pacientes de larga evolución no tenemos registros del IMC en el momento del diagnóstico) o porque conscientemente no se han reflejado en la historia al no ser valorable en determinadas etapas de la vida (por ejemplo paciente que tiene su primera visita por el endocrinólogo durante la gestación). En todo caso se reitera en la literatura científica reciente que por los cambios sociodemográficos el fenotipo delgado o con sobrepeso deja de ser un marcador fiable para la clasificación diagnóstica de la DM. Filiar a un diabético delgado como probablemente tipo 1 o MODY o a un obeso como probablemente tipo 2 nos puede llevar a un error en el diagnóstico (4,203).

El diagnóstico de DM establecido antes del panel NGS se asocia a la clasificación de las variantes por parte del laboratorio ($p=0,030$) tras la realización del estudio genético. En el grupo con diagnóstico de DM monogénica pre-panel NGS se ha obtenido un porcentaje de un 17,5% de variables patogénicas o probablemente patogénicas frente al 2,9% obtenido en el grupo de diabetes clásicas. Por otro lado en el grupo de diabetes clásicas destaca un 60,9% pacientes en los que no se ha encontrado variante mutacional frente al 32,5% en el grupo con sospecha de diabetes monogénica. Esto pensamos que se relaciona con el buen criterio clínico de los endocrinólogos que han estado siguiendo a los pacientes ya que su sospecha clínica, incluso desde años antes de poder disponer de una técnica genética molecular, se ha confirmado en un número elevado de los casos. Aunque no se haya utilizado la calculadora de riesgo MODY se han valorado todas las variables recogidas en esta herramienta de estimación antes de solicitar el estudio molecular. Al mismo tiempo estos resultados recomiendan valorar con sumo detalle los pacientes con diabetes clásicas antes de plantear la solicitud del estudio genético, asegurando la petición racional de estos recursos costosos en la situación de incertidumbre económica en la que nos encontramos. En nuestro estudio sólo un 9.2% de las diabetes clasificadas como clásicas modificaron el tratamiento tras la realización del estudio NGS. Sin embargo estas modificaciones en una diabetes clásica tienen una gran magnitud clínica, por ejemplo al retirar la insulinización en un paciente diagnosticado como tipo 1 (pacientes números 4 y 44, ver descripción individual de pacientes), por lo que merece la pena valorar el estudio genético en situaciones concretas.

En nuestra opinión sería razonable solicitarlo en pacientes jóvenes con DM con algún rasgo sindrómico sospechoso. Puede servir como ejemplo nuestra paciente número 3 (ver descripción individual de pacientes) con DM filiada como tipo 1 y mal control en gestación que tiene un recién nacido con CIR severo, en el que también se confirmó que era portador de variante WFS1 (no está incluido en el estudio por ser menor de 18 años). La detección de una variante mutacional en el gen ALMS 1 permitió introducir metformina mejorando el control glucémico y la reducción de la dosis insulínica. En cualquier caso son necesarios más estudios con análisis de costes que apoyen el uso de las técnicas genéticas en adultos con diabetes mellitus tal como ocurre en las diabetes diagnosticadas en menores de 6 meses de edad (157).

Los antecedentes familiares de DM con patrón autosómico dominante sí han mostrado asociación con el diagnóstico molecular por parte del laboratorio. Esto es concordante con el tipo de herencia predominante en la diabetes monogénica (82,161,185,163,190,194).

En nuestro estudio el péptido C detectable, la autoinmunidad anti-islotos pancreática, el tipo de tratamiento utilizado y las características sindrómicas no han mostrado asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de DM monogénica o probablemente monogénica en el informe molecular. Todas ellas son variables clásicas relacionadas con el diagnóstico de diabetes monogénica (82,161,185,163,190,194) y muestran tendencia que las podría relacionar estadísticamente con el diagnóstico de DM monogénica o probablemente monogénica en el informe de genética si aumentáramos el tamaño muestral.

La edad de diagnóstico de la DM no ha mostrado relación con la clasificación de las variantes o la ausencia de detección de éstas por parte del laboratorio. De nuevo esto es esperable en el grupo de estudio de pacientes mayores de 18 años con una mediana de edad en el diagnóstico de DM de 27,7 años. El IMC $> \geq$ a 25 kg/m² curiosamente sí tiene asociación con el diagnóstico de DM monogénica o probablemente monogénica, aunque no tenemos claro que sea una relación casual. Sin embargo el IMC por las razones expuestas anteriormente es un dato que se ha recogido de forma incompleta y que va perdiendo peso en el diagnóstico de la diabetes monogénica (203).

Uno de las variables recogidas en nuestro estudio ha sido denominada variante modificada, que recoge la reclasificación de las variantes mutacionales tras la integración de la información de los estudios genético y la información recogida en la actividad clínica habitual por el endocrinólogo. Esta actuación no menoscaba la labor de nuestros referentes el laboratorio clínico sino que intenta complementarla con nuestra experiencia clínica. En todo caso y tal como recoge la reciente Monografía

de Genética y Diabetes de la SED es fundamental la comunicación estrecha entre el clínico y el genetista para optimizar el rendimiento de los test moleculares y la correcta interpretación de las variantes de significado incierto (204).

En nuestro grupo de estudio el análisis multivariante demuestra la relación entre el diagnóstico de diabetes establecido antes de la realización del estudio genético y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos del panel NGS con la información clínica ($p < 0,028$). Esto se traduce que en nuestro grupo de estudio tener previamente al panel NGS diagnóstico de DM monogénica respecto a la DM clásica (DM1/DM2/DG) multiplica por más de 3 (hasta 11) el riesgo de tener una variante patogénica o probablemente patogénica tras integrar el endocrinólogo los datos clínicos y moleculares. El aumento de diagnósticos de DM probablemente monogénicas tras sumar la información clínica se ha establecido tras un minucioso examen de las distintas historias clínicas, determinando que un gran porcentaje de las variantes de significado incierto son probablemente patogénicas. El porcentaje de DM probablemente patogénicas o patogénicas identificadas tras el cribaje clínico es superior al informado por el laboratorio (45,9% vs 17,5%) y se aproxima al diagnóstico pre-panel de diabetes monogénica (36,7%), variable que como se ha comentado anteriormente se ha asociado a la modificación del tratamiento o el plan terapéutico de la DM de forma estadísticamente significativa.

Se ha demostrado la asociación entre las características sindrómicas y la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo en patogénicas o probablemente patogénicas tras la integración de los datos genéticos ($p=0,027$). Se estima que un paciente con características sindrómicas tiene más de tres veces más riesgo de clasificación patogénica o probablemente patogénica por parte del endocrinólogo (OR 3,55 con IC 95% [1,09; 11,5]). La presencia de características sindrómicas (hipoacusia, retraso psicomotor, atrofia del nervio óptico, diagnóstico antes de los 6 meses, gran resistencia a la insulina y otras) constituye un marcador ampliamente reconocido por su asociación al diagnóstico de DM monogénica, lo cual es concordante con la significación estadística pese al bajo número de pacientes con características sindrómicas.

El tiempo de evolución de la diabetes sí se ha asociado al diagnóstico clínico de diabetes monogénica o probablemente monogénica tras integrar los datos moleculares ($p=0,047$). Se estima una mediana de 8 años de diferencia menor (rango 3-13 años) en el grupo de pacientes con variantes clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas y respecto al grupo con variantes VSI/no detectadas. Se puede explicar por la posibilidad de aprendizaje y la mejor interpretación de los parámetros de laboratorio y las variables clínicas por parte de los endocrinólogos de nuestra unidad desde que se

iniciaron los paneles NGS en el año 2017, lo cual ha permitido seleccionar mejor a los pacientes que pudieran tener una mutación patogénica o probablemente patogénica.

El tratamiento no insulínico se ha asociado a la posibilidad de detección de variante patogénica por el endocrinólogo tras la integración de la información genética y clínica, lo cual está recogido en la literatura (139). No se ha confirmado en el análisis multivariante posiblemente por la pérdida de datos en el diseño.

Los antecedentes familiares de DM no han demostrado asociación con la clasificación de las variantes por parte del endocrinólogo tras la integración de los datos genéticos con la clínica. La tendencia observada, sin embargo, orienta a que probablemente el aumento del tamaño muestral logre alcanzar la significación. La ausencia de asociación estadísticamente significativa de la autoinmunidad podría explicarse por la pérdida de positividad de los anticuerpos en DM de larga evolución y por requerirse mayor tamaño muestral. La significación estadística del péptido C no demostrada al agrupar variables podría solventarse también con una mayor n en el grupo en estudio.

11. CONCLUSIONES

-La detección de variantes mutacionales asociadas a diabetes monogénica en los estudios genéticos NGS o secuenciación masiva permite realizar modificaciones precisas y personalizadas en el tratamiento o el plan terapéutico de los pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

-La detección de estas variantes tiene impacto clínico en los pacientes y en sus familiares facilitando la detección precoz de complicaciones metabólicas y otras manifestaciones no diabéticas asociadas a un gen específico.

-El diagnóstico clínico de diabetes monogénica previo a la realización del panel NGS se asocia en nuestro grupo de estudio y de forma independiente a un diagnóstico molecular de diabetes monogénica más preciso y eficiente, y a una mayor posibilidad de modificar el tratamiento o el plan terapéutico.

-El menor tiempo de evolución de la diabetes mellitus se asocia de forma significativa en nuestro grupo de estudio a la posibilidad de modificar el tratamiento o el plan terapéutico.

-La presencia de características sindrómicas en nuestro grupo de estudio antes de la realización del panel NGS, se asocia de forma independiente a un diagnóstico de diabetes monogénica más preciso y eficiente.

-No hemos demostrado la asociación entre la edad al diagnóstico de la diabetes mellitus y la posible modificación en el plan terapéutico de la diabetes mellitus.

-En pacientes con diagnóstico establecido de diabetes clásica (DM1, DM2 o DG) debe solicitarse el estudio genético si hay datos de alta sospecha de diabetes monogénica.

-Los estudios genéticos con tecnología NGS o secuenciación masiva pueden ser asumibles en población adulta si se realiza un cribaje clínico adecuado antes de su petición. Es necesario que se hagan estudios con análisis de coste que lo confirmen.

-La comunicación fluida y bidireccional entre los clínicos y el laboratorio de genética es fundamental para la correcta interpretación de las variantes mutacionales detectadas.

-Son necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y con un tamaño muestral más elevado que confirmen lo observado en nuestro estudio retrospectivo

12 BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55:88–93. Doi: 10.1007/s00125-011-2336-9. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21987347; PMCID: PMC3228950.
2. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Mar 19];45(Suppl 1):S8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964872/>
3. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Apr 9];45(Suppl 1):S17–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964875/>
4. Adler A, Bennett P, Colagiuri Chair S, Gregg E, Venkat Narayan K, Inês Schmidt M, et al. RE-PRINT OF: CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Mar 5];108972. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343595/>
5. Farmer A, Fox R. Diagnosis, classification, and treatment of diabetes. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 24 [cited 2022 Mar 12];342(7824). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21659368/>
6. Tripathi A, Rizvi AA, Knight LM, Jerrell JM. Prevalence and impact of initial misclassification of pediatric type 1 diabetes mellitus. *South Med J* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Mar 12];105(10):513–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23038480/>
7. Bowman P, Flanagan SE, Hattersley AT. Future Roadmaps for Precision Medicine Applied to Diabetes: Rising to the Challenge of Heterogeneity. *J Diabetes Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 19];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30599002/>
8. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Translational Research*. 2014;164(2):110–21.
9. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 May 22 [cited 2022 Mar 12];314(21):1360–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3517648/>
10. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Mar 18];11(6):533–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912932/>

11. Steck AK, Wong R, Wagner B, Johnson K, Liu E, Romanos J, et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DR,DQ genotypes. *Diabetes* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Mar 18];61(3):753–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315323/>
12. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Mar 18];12(11):781–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005987/>
13. Buse JB, Eisenbarth GS. Autoimmune endocrine disease. *Vitam Horm* [Internet]. 1985 Jan 1 [cited 2022 Mar 6];42(C):253–314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3913121/>
14. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 May;19(3):346–353.doi:10.1111/pedi.12597.Epub 2017 Nov 2. PMID: 29094512; PMCID:PMC5918237
15. Cudworth AG, Woodrow JC. HL-A ANTIGENS AND DIABETES MELLITUS. *The Lancet*. 1974 Nov 9;304(7889):1153.
16. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2016 Jun 4 [cited 2022 Mar 19];387(10035):2331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302272/>
17. Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Mar 19];14(12):1131–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253381/>
18. Fujimoto H, Hirase T, Miyazaki Y, Hara H, Ide-Iwata N, Nishimoto-Hazuku A, et al. IL-27 inhibits hyperglycemia and pancreatic islet inflammation induced by streptozotocin in mice. *Am J Pathol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Mar 19];179(5):2327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21925473/>
19. Wang R, Han G, Wang J, Chen G, Xu R, Wang L, et al. The pathogenic role of interleukin-27 in autoimmune diabetes. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Mar 19];65(23):3851–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931971/>
20. Doerflinger M, Glab JA, Puthalakath H. BH3-only proteins: a 20-year stock-take. *FEBS J* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 19];282(6):1006–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565426/>

21. Gurzov EN, Eizirik DL. Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of β -cell death and dysfunction. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Mar 19];21(7):424–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21481590/>
22. Danial NN, Walensky LD, Zhang CY, Choi CS, Fisher JK, Molina AJA, et al. Dual role of proapoptotic BAD in insulin secretion and beta cell survival. *Nat Med* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Mar 19];14(2):144–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18223655/>
23. González-Amaro R, Cortés JR, Sánchez-Madrid F, Martín P. Is CD69 an effective brake to control inflammatory diseases? *Trends Mol Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Mar 19];19(10):625–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954168/>
24. Flyøel T, Brorsson C, Nielsen LB, Miani M, Bang-Berthelsen CH, Friedrichsen M, et al. CTSH regulates β -cell function and disease progression in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2022 Mar 19];111(28):10305–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982147/>
25. Kaur S, Mirza AH, Brorsson CA, Fløyel T, Størling J, Mortensen HB, et al. The genetic and regulatory architecture of ERBB3-type 1 diabetes susceptibility locus. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2016 Jan 5 [cited 2022 Mar 19];419:83–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450151/>
26. Davidson LJ, Wallace C, Cooper JD, Cope NF, Wilson NK, Smyth DJ, et al. Long-range DNA looping and gene expression analyses identify DEXI as an autoimmune disease candidate gene. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Mar 19];21(2):322–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989056/>
27. Wang H, Jin Y, Reddy MVPL, Podolsky R, Liu S, Yang P, et al. Genetically dependent ERBB3 expression modulates antigen presenting cell function and type 1 diabetes risk. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 19];5(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668683/>
28. Soleimanpour SA, Gupta A, Bakay M, Ferrari AM, Groff DN, Fadista J, et al. The diabetes susceptibility gene *Clec16a* regulates mitophagy. *Cell* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2022 Mar 19];157(7):1577–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949970/>
29. Zouk H, D’Hennezel E, Du X, Ounissi-Benkalha H, Piccirillo CA, Polychronakos C. Functional evaluation of the role of C-type lectin domain family 16A at the chromosome 16p13 locus. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Mar 19];175(3):485–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237155/>
30. Mattila TK, de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 19];70(17):2229–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080740/>

31. O'Sullivan-Murphy B, Urano F. ER stress as a trigger for β -cell dysfunction and autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Mar 18];61(4):780–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22442299/>
32. Wenzlau JM, Frisch LM, Hutton JC, Davidson HW. Mapping of conformational autoantibody epitopes in ZNT8. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Mar 18];27(8):883–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069278/>
33. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Mar 18];32(12):2269–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19741189/>
34. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Mar 18];57(2):168–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127152/>
35. Pietropaolo M, Yu S, Libman IM, Pietropaolo SL, Riley K, LaPorte RE, et al. Cytoplasmic islet cell antibodies remain valuable in defining risk of progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Mar 18];6(4):184–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16390386/>
36. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Oct 23 [cited 2022 Mar 18];104(43):17040–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17942684/>
37. Yu L, Boulware DC, Beam CA, Hutton JC, Wenzlau JM, Greenbaum CJ, et al. Zinc transporter-8 autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes in relatives positive for the standard biochemical autoantibodies. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Mar 18];35(6):1213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446173/>
38. Schlosser M, Mueller PW, Achenbach P, Lampasona V, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: First evaluation of assays for autoantibodies to IA-2 β . *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Mar 18];34(11):2410–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926293/>
39. Ziegler R, Alper CA, Awdeh ZL, Castano L, Brink SJ, Soeldner JS, et al. Specific association of HLA-DR4 with increased prevalence and level of insulin autoantibodies in first-degree relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1991 [cited 2022 Mar 18];40(6):709–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2040387/>

40. Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 18];51(5):1346–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978629/>
41. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlsen AE, Sundkvist G, et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 18];95(4):1505–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706455/>
42. Bonifacio E, Shattock M, Dean BM, Bottazzo GF, Bingley PM, Gale EAM, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* [Internet]. 1990 Jan 20 [cited 2022 Mar 18];335(8682):147–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1967440/>
43. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte MT, et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 18];43(11):1304–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7926304/>
44. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlsen AE, Sundkvist G, et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 18];95(4):1505–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706455/>
45. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review HHS Public Access. *Transl Res*. 2014;164(2):110–21.
46. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539–53.
47. Kahn SE, Cooper ME, del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 16];383(9922):1068–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315620/>
48. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* [Internet]. 2005 Apr 9 [cited 2022 Mar 16];365(9467):1333–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823385/>
49. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* [Internet]. 1985 [cited 2022 Mar 16];248(3 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883799/>

50. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 16];18(9):1270–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8612442/>
51. Ma RCW, Chan JCN. Type 2 diabetes in East Asians: Similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):64–91.
52. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom prospective diabetes study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 1996 Jan 1;124(1 II):136–45.
53. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* [Internet]. 2006 Nov 11 [cited 2022 Mar 16];368(9548):1681–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098087/>
54. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Mar 16];36(12):3863–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846814/>
55. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D’Agostino RB, Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 16];37(12):3336–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414389/>
56. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* [Internet]. 2001 Dec 13 [cited 2022 Mar 16];414(6865):782–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742409/>
57. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 27 [cited 2022 Mar 16];164(17):1925–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451769/>
58. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* [Internet]. 2016 Jul 11 [cited 2022 Mar 16];536(7614):41–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398621/>
59. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Scott Clark W, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 16];44(7):790–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7789647/>

60. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Mar 16];37(11):3124–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342831/>
61. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020 Jul 1;16(7):349–62.
62. Echouffo-Tcheugui JB, Dieffenbach SD, Kengne AP. Added value of novel circulating and genetic biomarkers in type 2 diabetes prediction: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Mar 19];101(3):255–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647943/>
63. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 19];50(11):1505–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297969/>
64. McCarthy MI, Mahajan A. The value of genetic risk scores in precision medicine for diabetes. <https://doi.org/10.1080/2380899320181510732> [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2022 Mar 19];3(5):279–81. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23808993.2018.1510732>
65. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Mar 19];27S(Suppl):S139–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500825/>
66. Zhang IX, Raghavan M, Satin LS. The Endoplasmic Reticulum and Calcium Homeostasis in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Apr 9];161(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796960/>
67. Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Mar 16];48(11):2195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193287/>
68. Zimmet P, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 16];11(3):299–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033530/>
69. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 16];383(9922):1084–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315621/>

70. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Mar 16];33(9):1970–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20519658/>
71. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Mar 16];91(6):473–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449253/>
72. Sørgerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Mar 16];55(5):1310–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22297581/>
73. Williams GM, Long AE, Wilson I v., Aitken RJ, Wyatt RC, McDonald TJ, et al. Beta cell function and ongoing autoimmunity in long-standing, childhood onset type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Mar 16];59(12):2722–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591853/>
74. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014;383(9911):69–82.
75. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Mar 16];62(2):339–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349539/>
76. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Mar 16];57(5):1433–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310307/>
77. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Feb 5 [cited 2022 Mar 16];316(6):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3543673/>
78. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Mar 16];53(3):645–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14988248/>
79. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone Type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 16];45(2):283–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11935161/>

80. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 16];28(1):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11938022/>
81. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 16];43(6):741–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8194658/>
82. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: A gateway to precision medicine in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Feb 1;131(3).
83. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 12];97(1):177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26073777/>
84. Patel KA, Kettunen J, Laakso M, Stančáková A, Laver TW, Colclough K, et al. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance. Available from: <http://gnomad.broadinstitute.org>
85. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocrine Regulations*. 2019 Apr 1;53(2):110–34.
86. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.genecards.org/>
87. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Mar 12];26(4):437–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19388975/>
88. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 12];17(7):543–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10972586/>
89. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* [Internet]. 2003 Oct 18 [cited 2022 Mar 12];362(9392):1275–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14575972/>

90. Fantasia KL, Steenkamp DW. Optimal Glycemic Control in a Patient With HNF1A MODY With GLP-1 RA Monotherapy: Implications for Future Therapy. 2019; Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/3/12/2286/5580052>
91. Christensen AS, Haedersdal S, Støy J, Storgaard H, Kampmann U, Forman JL, et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2025-2033. Doi: 10.2337/dc20-0408. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661107; PMCID: PMC7440905.
92. Byrne MM, Sturis J, Clément K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, et al. Insulin Secretory Abnormalities in Subjects with Hyperglycemia Due to Glucokinase Mutations. *J Clin Invest*. 1994 Mar;93(3):1120-30. doi:10.1172/JCI117064. PMID: 8132752; PMCID: PMC294056.
93. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné -Chantelot C, Ellard S, et al. Human Mutation MUTATION UPDATE Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. 2009; Available from: www.interscience.wiley.com
94. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37:1230–6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc13-2248/-/DC1>.
95. Sanyoura M, Letourneau L, Knight Johnson AE, del Gaudio D, Greeley SAW, Philipson LH, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Mar 12];151:231. Available from: [/pmc/articles/PMC6544496/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
96. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 12];87(6):2532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050210/>
97. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetologica* [Internet]. 53. Available from: <http://monogenicdiabetes.com>
98. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. Available from: www.hb1c.nu/eng/

99. Cuesta-mu AL, Tuomi T, Cobo-vuilleumier N, Koskela H, Odili S, Stride A, et al. Clinical Heterogeneity in Monogenic Diabetes Caused by Mutations in the Glucokinase Gene (GCK-MODY). 2010; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
100. Szopa M, Wolkow J, Matejko B, Skupien J, Klupa T, Wybrańska I, et al. Prevalence of Retinopathy in Adult Patients with GCK-MODY and HNF1A-MODY. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2015 Aug 4 [cited 2022 Mar 12];123(9):524–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240958/>
101. Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. *Med J Aust*. 2016 Nov 21;205(10):480-485. doi: 10.5694/mja16.00458. PMID: 27852188.
102. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Mar 12];19(3):268–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9662401/>
103. Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL, Chakera AJ, Shepherd MH, Laver TW, et al. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/66/7/958/5856842>
104. Edghill EL, Stals K, Oram RA, Shepherd MH, Hattersley AT, Ellard S. HNF1B deletions in patients with young-onset diabetes but no known renal disease. *Diabet Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Mar 12];30(1):114–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587559/>
105. Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Charles P, Jacquette A, Larger E, Ciangura C, et al. Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Metab* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Mar 12];43(1):89–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838256/>
106. Tomura H, Nishigori H, Sho K, Yamagata K, Inoue I, Takeda J. Loss-of-function and dominant-negative mechanisms associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations in familial type 2 diabetes mellitus. *J Biol Chem* [Internet]. 1999 May 7 [cited 2022 Mar 12];274(19):12975–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10224045/>
107. Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, Coste J, Bellanné-Chantelot C, Timsit J. Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Molecular Defects. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Mar 12];40(11):1436–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420700/>
108. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. 2007; Available from: <http://www.OJRD.com/content/2/1/12>

109. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus. 2008; Available from: www.endo-society.org
110. Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, Bonnefond A, Simon A, Flechtner I, et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study [corrected]. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Mar 12];1(3):199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622368/>
111. Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C, Iughetti L, Bizzarri C, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol*. 2012;49:405–8.
112. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruining GJ, Noordam K, Gach A, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. Available from: <http://esa.un.org/>
113. Temple IK, Mackay DJ. Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal. *GeneReviews*® [Internet]. 1993 [cited 2022 Apr 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301706/>
114. Gloyne AL, Phil D, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes [Internet]. Vol. 18, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
115. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating Mutations in the ABCC8 Gene in Neonatal Diabetes Mellitus From the Departments of Molecular and Cellular Biology (A A BS TR AC T [Internet]. Vol. 355, *N Engl J Med*. 2006. Available from: www.nejm.org
116. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. 2010;107(7).
117. Bonnefond A, Lomberk G, Buttar N, Busiah K, Vaillant E, Lobbens S, et al. Disruption of a novel krüppel-like transcription factor p300-regulated pathway for insulin biosynthesis revealed by studies of the c.-331 INS mutation found in neonatal diabetes mellitus. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2011 Aug 12 [cited 2022 Mar 12];286(32):28414–24. Available from: <http://www.jbc.org>
118. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Current Diabetes Reports*. 2016 Jul 1;16(7).

119. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Mar 12];4(10):862–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474216/>
120. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 9];1417(1):5–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26918796/>
121. Rubio-Cabezas O, Patch A-M, Minton JAL, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison Syndrome Is the Most Common Genetic Cause of Permanent Neonatal Diabetes in Consanguineous Families. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(11):4162–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/11/4162/2596272>
122. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, Allen HL, MacKay DJG, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* [Internet]. 2015 Sep 5 [cited 2022 Mar 12];386(9997):957–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231457/>
123. De Franco E, Lytrivi M, Ibrahim H, Montaser H, Wakeling MN, Fantuzzi F, et al. YIPF5 mutations cause neonatal diabetes and microcephaly through endoplasmic reticulum stress. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 12];130(12):6338–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164986/>
124. Vaxillaire M, Line Populaire C, Busiah K, Lè Ne Cavé H, Gloyn AL, Hattersley AT, et al. Brief Genetics Report Kir6.2 Mutations Are a Common Cause of Permanent Neonatal Diabetes in a Large Cohort of French Patients [Internet]. Vol. 53, *Diabetes*. 2004. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/53/10/2719/373323/zdb01004002719.pdf>
125. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Apr 9];98(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23275527/>
126. Ashcroft FM, Puljung MC, Vedovato N. Neonatal Diabetes and the K ATP Channel: From Mutation to Therapy. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Mar 12];28(5):377–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262438/>
127. Patch AM, Flanagan SE, Boustred C, Hattersley AT, Ellard S. Mutations in the ABCC8 gene encoding the SUR1 subunit of the KATP channel cause transient neonatal diabetes, permanent neonatal diabetes or permanent diabetes diagnosed outside the neonatal period. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 9];9 Suppl 2(Suppl 2):28–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919176/>

128. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, et al. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Apr 9];90(6):3174–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784703/>
129. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Vol. 5, *Human Molecular Genetics*. Oxford University Press; 1996
130. Mlynarski W, Tarasov AI, Gach A, Girard CA, Pietrzak I, Zubcevic L, et al. Case study Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. 2007; Available from: www.nature.com/clinicalpractice/neuro
131. Sumnik Z, Kolouskova S, Wales JKH, Komarek V, Cinek O. Sulphonylurea treatment does not improve psychomotor development in children with KCNJ11 mutations causing permanent neonatal diabetes mellitus accompanied by developmental delay and epilepsy (DEND syndrome). *Diabet Med* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Mar 12];24(10):1176–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888143/>
132. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, Flanagan SE, Jukema JW, Meiners LC, et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Mar 12];25(3):277–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307455/>
133. Masia R, Koster JC, Tumini S, Chiarelli F, Colombo C, Nichols CG, et al. An ATP-Binding Mutation (G334D) in KCNJ11 Is Associated With a Sulfonylurea-Insensitive Form of Developmental Delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2007;56:328–36. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/56/2/328/387054/zdb00207000328.pdf>
134. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement IV JP, Boyd AE, González G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 12];268(5209):423–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716547/>
135. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Mar 12];54(9):2503–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123337/>
136. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 3 [cited 2022 Mar 12];355(5):467–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885550/>

137. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Mar 12];6(8):637–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880308/>
138. Rafiq M, Flanagan SE, Patch A-M, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT. Effective Treatment With Oral Sulfonylureas in Patients With Diabetes Due to Sulfonylurea Receptor 1 (SUR1) Mutations THE NEONATAL DIABETES INTERNATIONAL COLLABORATIVE GROUP*. 2008; Available from: <http://care.diabetesjournals.org>
139. Babiker T, Vedovato N, Patel K, Thomas N, Finn R, Männikkö R, et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Mar 12];59(6):1162–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033559/>
140. Misra S, Vedovato N, Cliff E, de Franco E, Hattersley AT, Ashcroft FM, et al. Permanent neonatal diabetes: combining sulfonylureas with insulin may be an effective treatment. *Diabet Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 9];35(9):1291–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29896782/>
141. De Franco E, Flanagan SE, Yagi T, Abreu D, Mahadevan J, Johnson MB, et al. Dominant ER Stress-Inducing WFS1 Mutations Underlie a Genetic Syndrome of Neonatal/Infancy-Onset Diabetes, Congenital Sensorineural Deafness, and Congenital Cataracts. *Diabetes* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Mar 12];66(7):2044–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468959/>
142. Bansal V, Boehm BO, Darvasi A. Identification of a missense variant in the WFS1 gene that causes a mild form of Wolfram syndrome and is associated with risk for type 2 diabetes in Ashkenazi Jewish individuals. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4690-3>
143. Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, Huyghe JR, Swift AJ, Heikinheimo P, et al. Autosomal Dominant Diabetes Arising From a Wolfram Syndrome 1 Mutation. Available from: <http://www.novocraft>
144. Rigoli L, di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 12];24(4):512–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790102/>
145. Semple RK, Sleigh A, Murgatroyd PR, Adams CA, Bluck L, Jackson S, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. Available from: <http://www.jci.org> Volume

146. O’Rahilly S, Moller DE. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1992 [cited 2022 Apr 9];36(2):121–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568345/>
147. Hegele RA. Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 [cited 2022 Mar 12];14(8):371–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516935/>
148. Al-Gazali LI, Khalil M, Devadas K. A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents. *J Med Genet* [Internet]. 1993;30:470–5. Available from: <http://jmg.bmj.com/>
149. Kadowaki H, Takahashi Y, Ando A, Momomura K, Kaburagi Y, Quin JD, et al. Four mutant alleles of the insulin receptor gene associated with genetic syndromes of extreme insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1997 Aug 28 [cited 2022 Mar 12];237(3):516–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9299395/>
150. Kirkwood A, Stuart G, Harding L. Donohue syndrome: A review of literature, case series, and anesthetic considerations. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Mar 12];28(1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29148123/>
151. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, et al. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes* [Internet]. 2017;66:2713–23. Available from: <https://doi.org/10.2337/db17-0301>
152. Van Maldergem L, Magré J, Khallouf TE, Gedde-Dahl T, Delépine M, Trygstad O, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. Available from: www.jmedgenet.com
153. Sekizkardes H, Cochran E, Malandrino N, Garg A, Brown RJ. Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPAR γ vs LMNA Pathogenic Variants. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2022 Mar 12];104(8):3068–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194872/>
154. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Mar 12];25(4):383–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294221/>
155. Decoux-Pouillot AG, Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Vialettes B, et al. Clinical phenotype of mitochondrial diabetes due to rare mitochondrial DNA mutations. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 12];81(2–3):68–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409007/>

156. Tian LH, Han XY, Huang XT, Zhang SM, Gong SQ, Ma YM, et al. A Screening Approach for Mitochondrial tRNA Leu(UUR) A3243G Mutation in a Hospital-Based Population with Diabetes. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Mar 12];131(9):1117–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692387/>
157. Naylor R. Economics of Genetic Testing for Diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Mar 20];19(5):23. Available from: </pmc/articles/PMC6886700/>
158. Naylor RN, John PM, Winn AN, Carmody D, Atma S, Greeley W, et al. Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing: Translating Genomic Advances Into Practical Health Applications. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37:202–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc13-0410/-/DC1>.
159. Ra Thomas E, Brackenridge A, Kidd J, Kariyawasam D, Carroll P, Colclough K, et al. Diagnosis of monogenic diabetes: 10-Year experience in a large multi-ethnic diabetes center. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2016;7:332–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/jdi>
160. Marcus C, Hattersley AT, Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, 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* [Internet]. 2020;43. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/>
161. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Mar 5];19 Suppl 27:47–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225972/>
162. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Mar 12];28(9):1028–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395678/>
163. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. 2012;55:1265–72. Available from: www.diabetesgenes.org.
164. Schully SD, Lam TK, Dotson WD, Chang CQ, Aronson N, Birkeland ML, et al. Evidence synthesis and guideline development in genomic medicine: current status and future prospects. *Genet Med* [Internet]. 2015 Jan 10 [cited 2022 Mar 19];17(1):63. Available from: </pmc/articles/PMC4272332/>
165. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum*

- Mutat [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 19];34(7):1035–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568810/>
166. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Mar 19];23(12):1601–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036857/>
 167. Yohe S, Hauge A, Bunjer K, Kemmer T, Bower M, Schomaker M, et al. Clinical validation of targeted next-generation sequencing for inherited disorders. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Mar 19];139(2):204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611102/>
 168. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Mar 19];15(9):733–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23887774/>
 169. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 19];135(3):359–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742503/>
 170. Caspar SM, Dubacher N, Kopps AM, Meienberg J, Henggeler C, Matyas G. Clinical sequencing: From raw data to diagnosis with lifetime value. *Clin Genet* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Mar 19];93(3):508–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206278/>
 171. Clamp M, Fry B, Kamal M, Xie X, Cuff J, Lin MF, et al. Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2022 Mar 19];104(49):19428–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040051/>
 172. Eldomery MK, Coban-Akdemir Z, Harel T, Rosenfeld JA, Gambin T, Stray-Pedersen A, et al. Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases. *Genome Med* [Internet]. 2017 Mar 21 [cited 2022 Mar 19];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327206/>
 173. Tattini L, D’Aurizio R, Magi A. Detection of Genomic Structural Variants from Next-Generation Sequencing Data. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 19];3(JUN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161383/>
 174. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2022 Mar 19];112(17):5473–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827230/>

175. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Mar 12];34(5):669–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348805/>
176. Carmody D, Park SY, Ye H, Perrone ME, Alkorta-Aranburu G, Highland HM, et al. Continued lessons from the INS gene: an intronic mutation causing diabetes through a novel mechanism. *J Med Genet* [Internet]. 2015 Jun 22 [cited 2022 Mar 12];52(9):612–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101329/>
177. Kwak SH, Jung C hyeon, Ahn CH, Park J, Chae J, Jung HS, et al. Clinical whole exome sequencing in early onset diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Mar 12];122:71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810688/>
178. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J. Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY. *PLoS ONE* [Internet]. 2012;7(5):38050. Available from: <http://agvgd.iarc.fr>
179. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Mar 12];19(2):249–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854360/>
180. Shim YJ, Kim JE, Hwang SK, Choi BS, Choi BH, Cho EM, et al. Identification of Candidate Gene Variants in Korean MODY Families by Whole-Exome Sequencing. *Hormone research in paediatrics* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2022 Mar 12];83(4):242–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765181/>
181. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, Oza A, Rehm HL, Biesecker LG, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 12];39(11):1517–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30192042/>
182. Brnich SE, Abou Tayoun AN, Couch FJ, Cutting GR, Greenblatt MS, Heinen CD, et al. Recommendations for application of the functional evidence PS3/BS3 criterion using the ACMG/AMP sequence variant interpretation framework. *Genome Med* [Internet]. 2019 Dec 31 [cited 2022 Mar 12];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892348/>
183. Tavigian S v., Harrison SM, Boucher KM, Biesecker LG. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines. *Hum Mutat* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Mar 12];41(10):1734–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720330/>

184. Rivera-Muñoz EA, Milko L v., Harrison SM, Azzariti DR, Kurtz CL, Lee K, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. *Hum Mutat* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 12];39(11):1614–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311389/>
185. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Mar 12];60(5):769–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314945/>
186. Sagen J v., Ræder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Bævre H, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Mar 12];53(10):2713–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448106/>
187. Thomas NJ, Lynam AL, Hill A v., Weedon MN, Shields BM, Oram RA, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Mar 12];62(7):1167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969375/>
188. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2022 Mar 12];311(3):279–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24430320/>
189. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Mar 12];48(5):878–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830177/>
190. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 12];63(9):1671–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556613/>
191. Ellard S, Colclough K, Patel KA, Hattersley AT. The Journal of Clinical Investigation Prediction algorithms: pitfalls in interpreting genetic variants of autosomal dominant monogenic diabetes. 2020;130. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI133516>.
192. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2022 Mar 12];11(2):102–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536396/>

193. Tranebjærg L, Barrett T, Rendtorff ND. WFS1 Wolfram Syndrome Spectrum Disorder. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2022 Mar 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301750/>
194. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type 2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young. 2012; Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/35/6/1206/613322/1206.pdf>
195. Ellard S, Lango Allen H, de Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Apr 9];56(9):1958–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771172/>
196. Grodin MA. The Nuremberg Code and medical research. *Hastings Cent Rep* [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 7];20(3):4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11650360/>
197. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013 Nov 27;310(20):2191–4.
198. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951677/>
199. Universal Draft Declaration on Bioethics and Human Rights. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Mar 7];5(3):197–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16128849/>
200. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2022 Mar 19];155(1):27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074859/>
201. Urbanová J, Brunerová L, Nunes MA, Brož J. MODY diabetes and screening of gestational diabetes. *Ceska Gynekologie*. 2020;85(2):124–30.
202. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Current Diabetes Reports*. 2018 Mar 1;18(3).
203. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, Haymond MW, Levitsky LL, Linder B, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Apr 2];20(6):583–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758564/>

204. Monografía Diabetes y Genética - SED [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: https://www.sediabetes.org/consensos_guias_reco/monografia-diabetes-y-genetica/
205. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: Critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017 Nov 2;8(1).

13. ANEXO

a. OTROS GENES RELACIONADOS CON LA DIABETES MONOGÉNICA

1. PDX1

Localización genómica para el gen PDX1 (86)

Último ensamblaje

chr13:27,919,982-27,926,313

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

6,332 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P52945-PDX1_HUMAN

Nombre recomendado:

Pancreas/duodenum homeobox protein 1

La proteína codificada por este gen activa la transcripción de múltiples genes como el de la insulina, somatostatina, glucoquinasa, el polipéptido amiloide de islotes y el transportador de glucosa tipo 2. Interviene en el desarrollo temprano del páncreas y tiene un importante papel en la expresión del gen de la insulina dependiente de glucosa. Los defectos en este gen causan agenesia pancreática y DM dependiente de insulina así como diabetes MODY tipo 4.

Como componente del complejo PDX1:PBX1b:MEIS2b de las células acinares pancreáticas el gen PDX1 está involucrado en la activación transcripcional del potenciador ELA1. Este complejo se une a la fracción B del potenciador y colabora con el factor de transcripción 1 (PTF1) de la fracción A del potenciador. Se une preferentemente al ADN accesorio 5'-[CT]TAAT[TG]-3'. Durante el desarrollo facilita la selección del epitelio pancreático primordial permitiendo su proliferación, ramificación y posterior diferenciación. En edad adulta es necesario para mantener la producción hormonal de la célula beta.

“En las células beta maduras la depleción y reducción de PDX1 produce intolerancia a la glucosa, lo cual sugiere un papel crítico de PDX1 en mantener la función de la célula beta. Esto está hipotetizado

se refrenda con la identificación de MODY4 en portadores de mutación heterocigota en PDX1. En humanos y ratones con DM tipo 1 no obesos se detectan anticuerpos antiPDX1 lo cual sugiere que PDX1 puede ser un autoantígeno para la DM1. En la DM2 los niveles de PDX también están descendidos (82,86,205).

2. TBC1D4

Localización genómica del gen TBC1D4 (86)

Último ensamblaje

chr13:75,283,503-75,483,144

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

199,642 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

O60343-TBCD4_HUMAN

Nombre recomendado:

TBC1 domain family member 4

El gen TBC1D4 forma parte de la familia de dominios Tre-2/BUB2/CDC16. Codifica una proteína activadora Rab-GTPasa con dos dominios de unión a fosfotirosina (PTB1 y PTB2), un dominio de unión a calmodulina(CBD), un dominio Rab-GTPasa y múltiples residuos fosforilados relacionados con AKT. Esta proteína parece desempeñar un papel importante en la homeostasis glucídica al regular el paso de glucosa dependiente de insulina a través del transportador de glucosa tipo 4(GLUT4)., importante en el movimiento de la glucosa desde el plasma al músculo esquelético y tejido graso.

La expresión reducida del gen produce un aumento de GLUT 4 en la membrana plasmática, lo cual sugiere que favorece la retención intracelular de GLUT4 en circunstancias basales. Cuando se expone a insulina esta proteína es fosforilada, se disocia de las vesículas GLUT4, aumenta la presencia de GLUT4 en la superficie celular y potencia el transporte de glucosa. La fosforilación adecuada de la proteína por AKT es necesaria para la translocación de GLUT4 a la superficie celular. Las personas portadoras de mutación de este gen en homocigosis tienen un riesgo elevado de desarrollo de DM

tipo 2 y tienen niveles elevados de insulina y glucemia tras ingesta de glucosa. El splicing alternativo del gen produce múltiples variantes de transcripción que codifican distintas isoformas (86).

3. BLK

Localización genómica del gen BLK (86)

Último ensamblaje

chr8:11,486,894-11,564,599

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

77,706 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P51451-BLK_HUMAN

Nombre recomendado:

Tyrosine-protein kinase Blk

El gen BLK codifica una proteína tirosin quinasa de la familia de proto-oncogenes src, los cuales se relacionan con la proliferación y la diferenciación celular. Esta proteína tienen un papel en la señalización del receptor de las células B y en el desarrollo de este grupo celular. También estimula la síntesis y secreción de insulina en respuesta a la glucosa y potencia la expresión de múltiples factores de transcripción de la célula beta pancreática. Son enfermedades asociadas a mutación BLK la diabetes MODY tipo 11 y el lupus eritematoso sistémico (LES).

En los islotes pancreáticos actúa como modulador de la función de la célula beta a través de la up-regulation de PDX1 y NKX6, estimulando la secreción de insulina en respuesta a la glucosa (86).

4. ZFP57

Localización genómica del gen ZFP57 (86)

Último ensamblaje

chr6:29,672,392-29,681,155

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

8,764 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q9NU63-ZFP57_HUMAN

Nombre recomendado:

Zinc finger protein 57 homolog

El gen ZFP57 codifica una proteína de tipo Zinc Finger, la cual tiene un dominio KRAB. Los estudios realizados en ratones sugieren que tal vez funcione como represor de la transcripción.

Es necesario para mantener el imprinting maternal y paternal, proceso por el cual la expresión génica se restringe a uno de los progenitores de forma específica por modificaciones epigenéticas del ADN y la cromatina. Controla la metilación del ADN en múltiples regiones de control del imprinting(ICRs) durante las fases tempranas del desarrollo multicelular. Actúa de forma conjunta con ZNF445, el cual parece tener un papel más relevante que ZFP57.

Las mutaciones en este gen se han relacionado con diabetes mellitus neonatal transitoria tipo 1

5. ALMS1

Localización genómica del gen ALMS1 (86)

Último ensamblaje

chr2:73,385,758-73,625,166

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

239,409 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

Q8TCU4-ALMS1_HUMAN

Nombre recomendado:

Alstrom 183índrome protein 1

El gen ALMS 1 codifica una proteína que tiene un dominio con un gran número de repeticiones en tándem y otras regiones adicionales no tan complejas. Interviene en el funcionamiento de los microtúbulos, particularmente en la formación y mantenimiento ciliar de las células epiteliales. Su mutación causa el síndrome de Almstrom (86).

6. GLIS3

Localización genómica del gen GLIS3 (86)

Último ensamblaje

chr9:3,824,127-4,348,392

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

524,266 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q8NEA6-GLIS3_HUMAN

Nombre recomendado:

Zinc finger protein GLIS3

Este gen forma parte de la familia de proteínas GLI-similar zinc finger y codifica una proteína nuclear con 5 dominios “zinc finger” del tipo C2H2. Esta proteína funciona tanto como activador como represor de la transcripción y está especialmente relacionado con el desarrollo de las células beta pancreáticas, el tiroides, el ojo, el hígado y el riñón. Las mutaciones en este gen se han asociado con diabetes neonatal e hipotiroidismo congénito. El splicing alternativo del gen produce múltiples variantes de transcripción que codifican distintas isoformas (86).

7. PKHD1

Localización genómica del gen PKHD1 (86)

Último ensamblaje

chr6:51,614,685-52,087,625

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

472,941 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P08F94-PKHD1_HUMAN

Nombre recomendado:

Fibrocystin

El gen PKHD1 codifica una proteína con un dominio de expansión transmembrana (TM) y múltiples copias de un dominio factor de transcripción de plexina similar a inmunoglobulina. El splicing alternativo produce dos variantes de la transcripción que codifican diferentes isoformas. Algunas de ellas son formas truncadas que carecen de TM y son secretadas. Las mutaciones del gen producen enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, con afectación hepática.

El gen promueve la ciliogénesis en las células del epitelio renal y por tanto colabora en la formación tubular y el mantenimiento de la arquitectura luminal. Tiene impacto en la simetría celular al asegurar la una correcta división celular bipolar a través de la regulación de la duplicación del centrosoma y la formación del huso mitótico y también al mantener la división celular orientada durante la elongación tubular por la vía de la polaridad planar celular.

Durante la morfogénesis de las células epiteliales regula la adhesión célula-célula y célula-matriz así como la motilidad celular. Promueve el contacto célula-célula por medio de la regulación positiva de la actividad quinasa PTK2, la cual puede activar la proliferación celular epitelial por la vía HRAS/RAF1 o inhibir la apoptosis por la vía PDK1/AKT1. Podría intervenir en la diferenciación de los túbulos colectores y la diferenciación biliar y en la regulación e la proliferación de los colangiocitos y la producción de CCN2 dependiente de CXCL8 (86).

8. KLF11

Localización genómica del gen KLF11 (86)

Último ensamblaje

chr2:10,042,849-10,054,836

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

11,988 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

O14901-KLF11_HUMAN

Nombre recomendado:

Krueppel-like factor 11

El gen KLF11 codifica una proteína factor de transcripción del tipo finger zinc que se une a secuencias similares a SP-1 en promotores del gen globinas epsilon y gamma. Esta unión inhibe el crecimiento celular y produce apoptosis. La DM MODY tipo 7 es causada por mutaciones en este gen. Para este gen se han descrito tres variantes de la transcripción que codifican dos isoformas distintas (86).

9. SLC2A2

Localización genómica del gen SLC2A2 (86)

Último ensamblaje

chr3:170,996,341-171,026,743

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

30,403 bases

Orientación:

Minus strand

Símbolo proteico:

P11168-GTR2_HUMAN

Nombre recomendado:

Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2

Este gen codifica una glucoproteína integral de membrana localizada fundamentalmente en hígado, islotes de células beta del páncreas, intestino y epitelio renal. La proteína facilita el transporte bidireccional de glucosa, siendo considerada un sensor de glucosa. Las mutaciones en este gen se asocian a la aparición de diversas enfermedades como el síndrome de Fanconi-Bickel y la DM no insulín-dependiente. Está involucrado en la regulación del desarrollo de la célula beta y de los marcadores embrionarios e inducidos de las células pluripotenciales y de las líneas celulares específicas. El splicing alternativo produce múltiples variantes transcripcionales del gen.

Es un transportador hexosa que media el flujo de glucosa y fructosa. Probablemente interviene en el paso bidireccional de glucosa a través de la membrana del hepatocito y es responsable de la captación de glucosa por las células beta pancreáticas. También colabora con el cotransportador Na⁺/glucosa en el transporte transmembrana de glucosa intestinal y renal (86).

10. AKT2

Localización genómica del gen AKT2 (86)

Último ensamblaje

chr19:40,230,317-40,285,536

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

55,220 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P31751-AKT2_HUMAN

Nombre recomendado:

RAC-beta serine/threonine-protein kinase

AKT2 es un oncogen que codifica una proteína que pertenece a la subfamilia de quinasas serina/treonina que contienen dominios similares a SH2 (homólogos de Src) e intervienen en distintas vías de señalización celular como TP53 y la respuesta a daño del ADN dependiente de ATM. Está relacionado con la tumorigénesis de distintos cánceres, entre ellos el carcinoma ductal pancreático. La

ptoteína quinasa codificada es capaz de fosforilar múltiples proteínas conocidas y también se relaciona con las vías de señalización de la insulina.

AKT2 es una de los tres tipos de quinasas del tipo AKT descritas (AKT1, AKT2 y AKT3), las cuales regulan variados procesos como el metabolismo, la proliferación, la supervivencia celular, el crecimiento y la angiogénesis. Éstos son mediados mediante fosforilación de residuos de serina o tronina en diversos sustratos. AKT es responsable de la regulación de la captación de glucosa al intervenir en la translocación inducida por insulina de SLC2A4/GLUT4 a la superficie celular.

La fosforilación de PTPN1 en Ser-50 inhibe su actividad fosfatasa al impedir la defosforilación del receptor de insulina y atenuando su acción. La fosforilación de TBC1D4 activa su unión con las proteínas 14-3-3, paso necesario para el transporte de glucosa estimulado por la insulina. AKT también regula el almacenaje de glucógeno al fosforilar GSK3A en 'Ser-21' y GSK3B en 'Ser-9', lo cual inhibe su actividad quinasa.

La fosforilación de las isoformas GSK3 por AKT es uno de los mecanismos por los que se regula la proliferación celular. AKT también modula su supervivencia por la fosforilación de MAP3K5 (quinasa relacionada con la apoptosis). La fosforilación de 'Ser-83' reduce la actividad MAP3K5 inducida por el estrés oxidativo y por tanto inhibe la apoptosis. Por otra vía AKT estimula la síntesis proteica al fosforilar TSC2 en 'Ser-939' y 'Thr-1462' lo cual provoca la activación de la vía mTORC1 que desencadena la fosforilación de 4E-BP1 y la inactivación de RPS6KB1.

Uno de los sustratos específicos de AKT2 identificados recientemente es PITX2. Su fosforilación dificulta su unión al complejo de estabilización de ARN CCND1 al acorta su vida media. AKT también parece ser la principal isoforma que regula la captación de glucosa. Fosforila C2CD5 en 'Ser-197' influyendo en las vías de activación dependientes de insulina de los adipocitos y tiene un papel en la diferenciación muscular (86).

11. CEL

Localización genómica del gen CEL (86)

Último ensamblaje

chr9:133,061,981-133,071,861

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

9,881 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

P19835-CEL_HUMAN

Nombre recomendado:

Bile salt-activated lipase

La proteína codificada por el gen CEL es una glucoproteína secretada por el páncreas al tracto digestivo y por la glándula mamaria a la leche materna. Promueve la hidrólisis y la absorción de colesterol y otros lípidos de la dieta y de las vitaminas liposolubles, estimulando la producción de quilomicrones en el intestino. Por otro lado su presencia en plasma sugiere su interacción con el colesterol y lipoproteínas para modular la progresión de la aterosclerosis. El gen tiene un polimorfismo con un número considerable de repeticiones en tándem que podrían afectar al funcionamiento de la proteína. La mutación del gen se asocia a la aparición de MODY 8 con disfunción exocrina (86).

12. RFX6

Localización genómica del gen RFX6 (86)

Último ensamblaje

chr6:116,877,212-116,932,163

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

54,952 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

Q8HWS3-RFX6_HUMAN

Nombre recomendado:

DNA-binding protein RFX6

El gen RFX6 codifica una proteína que forma parte de la familia de factores de transcripción RFX (regulatory factor X). Los estudios realizados en ratones sugieren que este gen tiene un papel esencial

en la diferenciación de los islotes de células beta para la producción de insulina. Regula factores de transcripción relacionados con la maduración de la célula beta y su función. Las mutaciones en este gen se han asociado a la aparición del síndrome de Mitchell-Riley, el cual cursa con hipoplasia pancreática, atresia duodenal y yeyunal y agenesia de la vesícula biliar (84,86).

13. PTF1A

Localización genómica del gen PTF1A (86)

Último ensamblaje

chr10:23,192,312-23,194,245

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

1,934 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

Q7RTS3-PTF1A_HUMAN

Nombre recomendado:

Pancreas transcription factor 1 subunit alpha

El gen PTF1A codifica una proteína que forma parte del complejo factor transcripción 1 del páncreas (PTF1) e interviene en el desarrollo pancreático de los mamíferos. Determina si las células localizadas en los esbozos pancreáticos continúan la organogénesis del páncreas o pasan a localización duodenal. Colabora en el mantenimiento de los genes específicos del páncreas exocrino como elastasa 1 y amilasa pero también interviene en las vías de regulación del desarrollo de las células beta. Las mutaciones en este gen causan agenesia cerebelosa y su pérdida de expresión se observa en algunos tipos de carcinoma ductal pancreático (86).

14. CP

Localización genómica del gen CP (86)

Último ensamblaje

chr3:149,162,410-149,222,008

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

59,599 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P00450-CERU_HUMAN

Nombre recomendado:

Ceruloplasmin

La proteína codificada por el gen CP es una metaloproteína que se une a la mayor parte del cobre plasmático e interviene en la peroxidación de transferrina Fe(II) a transferrina Fe(III). Las mutaciones en este gen causan aceruloplasminemia , la cual desencadena la acumulación de hierro y daño tisular y es asociada a diabetes y alteraciones neurológicas (86).

15. EIF2AK3

Localización genómica del gen EIF2AK3 (86)

Último ensamblaje

chr2:88,556,741-88,691,518

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

134,778 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q9NZJ5-E2AK3_HUMAN

Nombre recomendado:

Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3

El gen EIF2AK3 codifica una proteína que fosforila la subunidad alfa del factor 2 de la iniciación de la traslación eucariota, llevando a su inactivación y a la rápida reducción la iniciación de la traslación reprimiendo la síntesis proteica global. Es una proteína de membrana tipo I que modula la función mitocondrial y que se localiza en el retículo endoplasmático(RE). Es activada por el estrés del RE provocado por el acúmulo de proteínas mal plegadas. Las mutaciones del gen se asocian al síndrome de Wolcott-Rallison y a enfermedades como la displasia epifisaria múltiple con DM de aparición temprana y la DM neonatal permanente (86).

16. SLC19A2

Localización genómica del gen SLC19A2 (86)

Último ensamblaje

chr1:169,463,909-169,485,970

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

22,062 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

O60779-S19A2_HUMAN

Nombre recomendado:

Thiamine transporter 1

El gen SLC19A2 codifica una proteína transportadora de tiamina. Su mutación causa la anemia megaloblástica sensible a tiamina, trastorno AR caracterizado por DM, anemia megaloblástica y sordera neurosensorial. Se han descrito para este gen dos variantes de transcripción codificantes de diferentes isoformas (86).

17. NEUROD 1

Localización genómica del gen NEUROD1 (86)

Último ensamblaje

chr2:181,668,295-181,680,827

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

12,533 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q13562-NDF1_HUMAN

Nombre recomendado:

Neurogenic differentiation factor 1

Este gen codifica una proteína que forma parte de la familia NeuroD de factores de transcripción bHLH(basic hélix-loop-helix). Esta proteína forma heterodímeros con otras proteínas bHLH y activa la transcripción de genes que contienen una secuencia específica de ADN llamada E-box. Regula la expresión del gen de la insulina.

Las enfermedades asociadas a NEUROD 1 son la DM MODY 6 y la DM2. Se relaciona con las vías de señalización que regulan el desarrollo de la célula beta y de las células madre pluipotenciales y sus líneas celulares específicas.

Actúa como un activador de la transcripción al unirse a la secuencia de consenso 5'-CANNTG-3' del promotor asociado a E-box. Se une al complejo coactivador de la transcripción p300/CBP para estimular la transcripción del gen de la secretina así como el inhibidor de la quinasa ciclina dependiente CDKN1A. Contribuye a la regulación de múltiples vías de diferenciación celular, como las que promueven la formación de las células ganglionares retinianas, las neuronas sensoriales del oído interno, las células granuladas que forman el cerebelo o áreas del hipocampo, las células de los islotes endocrinos del páncreas y las células enteroendocrinas del intestino delgado (86).

18. INS

Localización genómica del gen INS (86)

Último ensamblaje

chr11:2,159,779-2,161,221

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

1,443 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

P01308-INS_HUMAN

Nombre recomendado:

Insulin

El gen de la insulina codifica una hormona peptídica que tiene una función esencial en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Tras la eliminación del péptido de señal el precursor se transforma en proinsulina que es posteriormente fragmentada en 3 péptidos: la cadena B y la cadena A que se unen de forma covalente mediante puentes disulfuro para formar insulina, y el péptido C. La unión de la insulina al receptor INSR estimula la captación de glucosa. Se han identificado una multitud de alelos mutantes con efectos fenotípicos que incluyen el desarrollo de DM insulín-dependiente, de DM neonatal permanente, de la DM MODY tipo 10 y la hiperproinsulinemia (86,116).

19. FOXP3

Localización genómica del gen FOXP3 (86)

Último ensamblaje

chrX:49,250,436-49,270,477

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

20,042 bases

Orientación:

Cadena negativa

Símbolo proteico:

Q9BZS1-FOXP3_HUMAN

Nombre recomendado:

Forkhead box protein P3

La proteína codificada por este gen forma parte de la familia de reguladores transcripcionales tipo forkhead/winged-helix. Las alteraciones en este gen son causa de inmunodeficiencia,

poliendocrinopatía, y enteropatía, síndrome ligado al X(IPEX) también llamado síndrome de inmunodeficiencia autoinmune ligado al X.

Este regulador de la transcripción es crucial para el desarrollo y la función inhibitoria de las células T-reguladoras. Juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune al permitir la adquisición de la función de supresión y la estabilización de las líneas T_{reg} y directamente modulando la expansión y la función de las células T-convencionales. Puede actuar tanto como un activador o como un represor de la transcripción a través de su interacción con otros factores de transcripción, con las acetilasas de histonas y las deacetilasas.

La actividad supresora de las T_{reg} incluye la activación coordinada de diversos genes como CLTA4 y TNFRSF18 y la represión de los genes RELA y NFATC2 codificantes de las citoquinas interleuquina-2 (IL2) y el interferón-gamma(86).

20. APPL1

Localización genómica del gen APPL1 (86)

Último ensamblaje

chr3:57,227,726-57,278,105

(GRCh38/hg38)

Tamaño:

50,380 bases

Orientación:

Cadena positiva

Símbolo proteico:

Q9UKG1-DP13A_HUMAN

Nombre recomendado:

DCC-interacting protein 13-alpha

La proteína codificada por este gen interviene en las vías de regulación de la proliferación celular y la respuesta inmune y tiene función mediadora entre las vías de señalización de la adiponectina y de la insulina. Se une a distintas proteínas, incluyendo a RAB5A, DCC, AKT2, PIK3CA, receptores de adiponectina y proteínas del complejo NuRD/MeCP1. Se suele asociar a endosomas de membranas pero los factores de crecimiento epiteliales (EGF) también pueden activarla y translocarla al núcleo. Funciona como un regulador positivo de la respuesta inmune innata al activar la vía AKT1 (82,83,86).

b. Documento de consentimiento informado para la solicitud de estudio genético

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado

| | |
|--|---------------------------------|
| HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO | U.G.C. DE LABORATORIOS CLÍNICOS |
|--|---------------------------------|

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE: Estudio genético del exoma para analizar la presencia de alteraciones genéticas que puedan estar asociadas a patologías

CÓMO SE REALIZA: Se realizará mediante la técnica de Secuenciación Masiva (NGS) que permite, en un mismo paso, secuenciar un elevado número de genes. Esto es muy útil en aquellas enfermedades o trastornos genéticos que pueden estar causados por diversos genes. También es necesario en situaciones donde no se dispone de una orientación clínica concreta y el abanico de genes es mucho más elevado.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ: En la mayoría de los casos se necesitará muestra de sangre (3 ml). Ésta se obtiene mediante una extracción sanguínea a través de una punción de una vena (sangre periférica) de la parte interior del codo. No es necesario acudir en ayunas. A continuación, se procede a extraer el ADN de las células (de glóbulos blancos) para el estudio genético.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ: Identificar la alteración genética causante de una enfermedad o de un trastorno genético no solamente permite confirmar el diagnóstico, sino que también puede aportar información sobre el pronóstico y posibilitar el diagnóstico prenatal y el estudio de otros miembros de la familia.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO: Para el análisis específico de mutaciones puntuales, que son la mayoría de las asociadas a enfermedades genéticas, la técnica de secuenciación *Sanger* que es mucho más lenta y costosa.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

• **LOS MÁS FRECUENTES:** Los riesgos asociados con la punción venosa son leves e infrecuentes (hematoma en el punto de punción, desmayo o sensación de mareo).

• **LOS MÁS GRAVES:**

• **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA: (A rellenar por el médico que solicita el permiso, si procede)

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS: (A considerar por el/ la profesional)

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

¿Qué genes se estudian?

En la mayoría de los casos el estudio se limita inicialmente al análisis de un grupo o **panel de genes** relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que ha motivado el estudio. En el caso de no identificar ninguna alteración, si existe indicación médica, es posible ampliar el estudio a otros genes, si el paciente lo autoriza.

En determinados casos en los que no se disponga de una orientación diagnóstica específica es posible que se opte desde un principio por realizar el exoma completo (**secuenciación del exoma**) y analizar única los genes que se haya demostrado causantes de alguna enfermedad. La estrategia idónea dependerá de cada caso y se explicará con detalle antes de iniciar el estudio.

En cualquier caso, y a pesar de la exhaustividad de estos estudios, **es posible que no se logre encontrar la causa** de la enfermedad o del trastorno genético, ya que la sensibilidad de estas pruebas no es del 100%.

¿Qué limitaciones tiene esta técnica?

Los estudios de secuenciación masiva generan una gran cantidad de datos y es preciso distinguir los que puedan ser relevantes de los que puedan no serlo. Existen además ciertas limitaciones técnicas que conviene conocer para interpretar los resultados con precisión:

- Existen ciertas regiones en los genes que pueden resultar difíciles de analizar. Si esto sucediera en el análisis, se indicaría en el informe.
- Si el estudio se limita al análisis de un grupo o panel de genes, únicamente se podrán detectar mutaciones en estos genes. Por tanto, mutaciones de interés en otros genes no incluidos en el panel no van a ser detectadas. El informe incluirá la lista exacta de genes analizados, así como el diseño de panel específico empleado para el estudio.

¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio de secuenciación masiva?

- 1) *Que se detecte una o más alteraciones considerada/s como causante/s de la enfermedad o del trastorno genético* que indicó el estudio, lo que confirmaría o aclararía el diagnóstico. En esta situación, se comentará con el paciente el alcance y las implicaciones del resultado.
- 2) *Que se detecte una o más alteraciones **de significado incierto***. En este caso puede ser necesario solicitar exploraciones complementarias o estudiar a otros miembros de la familia con el fin de intentar confirmar si los hallazgos se relacionan o no con la enfermedad o el trastorno genético que motivó el estudio.
- 3) *Que no se detecten alteraciones* que puedan explicar la enfermedad o el trastorno genético.
- 4) *Que, en el caso de que se analicen todos los genes (secuenciación del exoma), se detecten **hallazgos incidentales o fortuitos 1***. Estos se definen como alteraciones detectadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y/o de sus familiares.

¿Qué hallazgos se informan al paciente y cuáles no? Se informan:

- Hallazgos causantes o relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio.

- **Si el paciente o el tutor legal lo solicita y lo autoriza**, hallazgos incidentales o fortuitos no relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio pero que pudieran tener consecuencias importantes para la salud del paciente o de sus familiares (por ejemplo, mutaciones en genes causantes de enfermedades cardiovasculares que predisponen a muerte súbita y en genes que predisponen al desarrollo de cáncer hereditario).

No se informan:

- Hallazgos de significado incierto sin relación causal aparente con el motivo del estudio.

La necesidad de revisar los resultados de los estudios de secuenciación masiva según avance el conocimiento en genética

El conocimiento sobre la función de los genes y su papel en determinadas enfermedades y trastornos genéticos avanza de forma rápida y progresiva. Por ello, si el médico responsable de su seguimiento lo cree oportuno, una alteración genética identificada y considerada de significado incierto en la actualidad se podría revisar por si existiese nueva información que modificase la interpretación inicial del hallazgo.

| | |
|--|--|
| HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO | U.G.C. DE LABORATORIOS CLÍNICOS |
|--|--|

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión.

Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE DNI / NIE

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE FECHA FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

Deseo que el ADN extraído de mí / mi hijo / la persona bajo mi tutela legal sea analizado mediante técnicas de secuenciación masiva para el siguiente problema médico, y que se realice el siguiente tipo de análisis:

- Problema médico:
- Tipo de análisis:

Opción 1: Análisis de grupo o panel de genes
Análisis exclusivamente de los genes conocidos y relacionados con la enfermedad motivo del estudio

Opción 2: Análisis ampliado
Análisis de los genes conocidos y relacionados con la enfermedad y, en el caso de no encontrar alteraciones genéticas asociadas a dicha enfermedad, ampliar el análisis a otros genes, si existe indicación médica

Entiendo que en cualquiera de las dos opciones es posible encontrar hallazgos de significado incierto.

Si he optado por la opción 2 (análisis ampliado), entiendo que existe además la posibilidad de encontrar hallazgos incidentales o fortuitos no relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que ha indicado el estudio.

___SI ___NO Deseo ser informado de los hallazgos que confirman la condición de portador (sano) de una mutación causante de una enfermedad o trastorno genético

___SI ___NO Deseo ser informado de los hallazgos incidentales o fortuitos que se puedan detectar y que pudieran tener consecuencias importantes para mi salud o la de mis familiares. Específicamente, los que afecten a los genes que tienen relevancia clínica.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco

___SI___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

En a de de

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA

2.4 RECHAZO DEL ESTUDIO GENÉTICO

Yo, D/Dña., no autorizo a la realización de este estudio genético. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento este estudio genético. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.: