



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO: EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DE RIESGO PARA DIABETES TIPO 2 (SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2) EN PACIENTES MEXICANOS CON DIABETES TIPO MODY POR MEDIO DE EXOMA COMPLETO.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
REGINA DE MIGUEL IBÁÑEZ

TUTOR PRINCIPAL:
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO: Evaluación de la frecuencia de variantes genéticas de riesgo para diabetes tipo 2 (SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2) en pacientes mexicanos con diabetes tipo MODY por medio de exoma completo.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Nombre: Aldo Ferreira Hermosillo

Investigador Asociado C

Matrícula: 99387513

Adscripción: Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5556276900 ext. 21913

E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Nombre: Keiko Taniguchi Ponciano

Investigador Asociado B

Matrícula: 311094215

Adscripción: Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tel: 5556276900 ext. 21913

Correo electrónico: keiko.taniguchi@hotmail.com

Nombre: Daniel Marrero Rodríguez

Investigador Asociado B

Matrícula: 99096754

Adscripción: Laboratorio de Endocrinología Experimental. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tel: 5556276900 ext. 21913

Correo electrónico: dan.mar57@gmail.com

Nombre: Mario Antonio Molina Ayala

Especialista en Endocrinología. Médico Responsable de la Clínica de Diabetes Mellitus y Obesidad

Matrícula: 8094993

Adscripción: Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 21551

Correo electrónico: mmol_17@yahoo.com.mx

Alumna asociada al proyecto: Regina de Miguel Ibáñez

Estudiante de especialidad médica

Matrícula: 98231697

Adscripción: Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 556276900 ext. 21553

Correo electrónico: reginadm94@gmail.com

Índice

	Tema	Página
1	Resumen	4
2	Marco teórico	6-9
3	Planteamiento del problema	9-10
4	Justificación	10
5	Pregunta de investigación	11
6	Objetivos	11
7	Hipótesis	11
8	Pacientes y métodos	11
9	Diseño del estudio	11-12
10	Criterios de selección	12
11	Análisis estadístico	12
12	Definición de variables	12-15
13	Aspectos éticos	15
14	Resultados	22-24
15	Discusión	25-28
16	Conclusiones	28
14	Cronograma de actividades	29
15	Bibliografía	30-33
16	Anexos	34-41

RESUMEN

Introducción: La diabetes del adulto de inicio juvenil, conocida por sus siglas en inglés MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es un grupo clínicamente heterogéneo de mutaciones en un solo gen, en la mayoría con herencia autosómica dominante, de inicio temprano (entre la segunda y la tercera década de la vida), en ausencia de inmunidad contra la célula beta pancreática. Se estima que únicamente el 3% de los pacientes con MODY cuentan con un diagnóstico preciso, el resto son erróneamente clasificados con otro tipo de diabetes, principalmente con diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2) en un 36% y 51%, respectivamente. Estas últimas con un origen multifactorial y patrón de herencia poligénico. Ante la baja sospecha de MODY en la práctica clínica, se han desarrollado modelos matemáticos con el fin de predecir la probabilidad pre-prueba de tener la enfermedad y seleccionar a aquellos pacientes que se verán beneficiados de realizarles estudios genéticos confirmatorios. La población mexicana tiene una alta prevalencia de DM2, de hasta 10.3% en las encuestas del año 2018. Esto provoca que el diagnóstico adecuado de diabetes tipo MODY sea difícil de realizar, ya que a pesar de que los pacientes debutan a una corta edad, suelen presentar características como sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina, que están más relacionadas con DM2. Esto nos hace cuestionarnos si existe asociación genética entre la diabetes tipo MODY y mutaciones en los loci más comunes para DM2 que expliquen la coexistencia de manifestaciones clínicas de ambas entidades en nuestra población. Su identificación, permitirá aumentar la sospecha para realizar un diagnóstico preciso, proporcionar un tratamiento adecuado y brindar consejo genético.

Objetivo: Evaluar la posible asociación genética entre diabetes tipo MODY y las variantes de riesgo para diabetes tipo 2: *SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, *TCF7L2* a través del análisis de exoma completo en una población mexicana.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, se estudiaron a 18 pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con alta probabilidad de MODY identificados con la calculadora de Exeter (valor > 36%) pertenecientes a la clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó análisis genómico amplio (GWAS), mediante la secuenciación del exoma completo, en búsqueda de las variantes de riesgo para DM2: *SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, *TCF7L2*.

Resultados:

Encontramos que *HNF1A* fue el subtipo de MODY presente en el 100% de los pacientes, con más de una variante en todos los casos. El 55% presentó al menos 2 variantes patogénicas para *HNF1A* y 11% con al menos 1 variante patogénica para *HNF1A*, mientras que solo el 11% presentaron variantes patogénicas adicionales a *HNF1A*, estas se encontraron en los genes *ABCC8* y *CEL* con frecuencia de 5.5% cada uno. En el 94% de los casos se encontró una variante probablemente patogénica en *HNF1A*, c.A1741G:p.S581G, ausente únicamente en 1 paciente. Para el resto de genes, el 38.8% de los pacientes tuvieron al menos 4 variantes no reportadas en genes distintos a *HNF1A*, 22% con 3 variantes no reportadas, 11% con al menos 1 variante no reportada, mientras que 5.5% de los casos tuvieron 6 variantes, 5 variantes y 1 variante no reportada, respectivamente. No encontramos variantes patogénicas en los 5 genes de interés para DM2, únicamente variantes no reportadas.

Discusión: La diabetes MODY estuvo presente en el 100% de los pacientes estudiados, encontrándose mutación en el gen *HNF1A*, hallazgo similar a lo reportado en estudios de población mexicana, donde resulta ser la variante más frecuente, distinto a lo publicado en la literatura mundial. Al no encontrar las variantes patogénicas propuestos para diabetes tipo 2, proponemos ampliar el grupo de estudio con grupos control para dilucidar el significado de las variantes no reportadas en nuestro estudio. Destacó la excelente correlación entre la calculadora Exeter y la presencia de diabetes MODY confirmada por evaluación genética, por lo que recomendamos el uso aún en población no caucásica, para pacientes con sospecha clínica de MODY.

INTRODUCCIÓN

La diabetes del adulto de inicio juvenil, conocida por sus siglas en inglés MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es un grupo clínicamente heterogéneo (14 fenotipos), caracterizado por mutaciones en un solo gen, en la mayoría con herencia autosómica dominante, de inicio temprano (entre la segunda y la tercera década de la vida), en ausencia de inmunidad contra la célula beta pancreática¹. Las mutaciones causales se asocian con alteración en la secreción de insulina, defecto en el sensor de glucosa en las células beta o en la activación de los canales de potasio dependientes de ATP, con baja probabilidad de desarrollo de cetoacidosis².

La prevalencia reportada de MODY proviene de cohortes europeas estimando que representan del 1 al 5% de todas las causas de diabetes, con incidencia de 2.4% en menores de 15 años³. La prevalencia varía según el país debido al escaso acceso a las pruebas moleculares para su confirmación. Al momento no se ha identificado alguna etnia con mayor predisposición para el desarrollo de diabetes tipo MODY en estudios que han incluido poblaciones de entre 20 a 40 años, pero las mutaciones en *HNF4a* y *HNF1a* se reportan con mayor frecuencia⁴.

Se estima que únicamente el 3% de los pacientes con MODY cuentan con un diagnóstico preciso, el resto de los pacientes son erróneamente clasificados con otro tipo de diabetes, principalmente con diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2) en un 36% y 51% respectivamente². Esto se debe a que comparten algunas características clínicas. Los pacientes con DM1 coinciden en el normopeso y porque inician con las manifestaciones de hiperglucemia en etapas tempranas de la vida; mientras que se asemejan a los pacientes con DM2 al tener preservada la reserva de las células beta (con la presencia de péptido C e insulina sérica detectable), por la ausencia de autoanticuerpos contra el páncreas y por presentar grados variables sobrepeso u obesidad⁴. Debido a esta dificultad diagnóstica, se han desarrollado modelos matemáticos con el fin de predecir la probabilidad pre-prueba de tener diabetes tipo MODY y

seleccionar a aquellos pacientes que se verán beneficiados de realizarles pruebas genéticas confirmatorias³.

En el siglo pasado se propusieron unos criterios diagnósticos que ayudaban a identificar a aquellos pacientes con sospecha de MODY, los cuales consistían en: inicio de la diabetes antes de los 25 años y la presencia de al menos un padre afectado con diabetes. Estos criterios carecían de sensibilidad y solamente identificaban al 50% de los pacientes con MODY. Fue por esta razón que en 2012 la Universidad de Exeter en Inglaterra, publicó un modelo analítico para predecir la probabilidad pre-prueba de tener MODY tomando en cuenta nueve características: edad al diagnóstico, sexo, tratamiento actual con insulina o medicamentos orales, tiempo al inicio de insulina, índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glucosilada (HbA1c), edad actual, etnia y la presencia de padre o madre con diabetes. El punto de corte del 25%, tiene un valor predictivo positivo del 65.2% y negativo del 70.3% para el diagnóstico de MODY⁵. Sin embargo, en el año 2022 da Silva Santos *et al.* evaluaron la utilidad de la calculadora Exeter para predecir la probabilidad de MODY y seleccionar a los pacientes para pruebas genéticas, encontrando que al incrementar el punto de corte de la probabilidad pre-prueba a mayor o igual de 36% de los pacientes previamente clasificados con DM2, se incrementaba el valor predictivo positivo a 74.4% y el valor predictivo negativo a 73.5%, en comparación con el estudio original⁶.

El mismo año la universidad de Oxford realizó un estudio sistemático para conocer la etiología de la diabetes en pacientes de inicio temprano (menores de 30 años), que habían sido clasificados como DM1 o DM2. En esta población, algunas características clínicas hacían sospechar la presencia de diabetes MODY ⁷. En dicho estudio, se logró reclasificar a los pacientes por medio de pruebas genéticas, encontrando que la presencia de sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico, anticuerpos anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) positivos y ausencia de familiares con diabetes no eran factores para descartar diabetes monogénica⁷. Además, concluyen la importancia de no excluir la realización de pruebas genéticas a pacientes con alta sospecha diagnóstica de MODY a pesar de que presenten características inusuales para esa población,

permitiendo así ampliar los criterios de selección e identificar a más pacientes portadores de MODY, erróneamente clasificados con otros tipos de diabetes ^{7,8}.

Tanto DM1 como DM2 son enfermedades con origen multifactorial y patrón de herencia poligénica, mientras que MODY presenta mutaciones de un solo gen que pueden producir trastornos en la regulación de la transcripción, alteraciones enzimáticas, cambios en el plegamiento de proteínas, disfunción de canales iónicos y trastorno en la transducción de señales que llevan a una disfunción de las células beta, defecto en el sensor de glucosa, disfunción endócrina y exocrina del páncreas, defecto en la biosíntesis de insulina y defecto en la secreción de insulina⁹.

Clásicamente, desde la primera descripción de las diabetes MODY en 1974, se hablaba de una transmisión autosómica dominante; sin embargo, existen ciertas mutaciones *de novo* que se pueden escapar de los modelos predictivos actuales. También es importante mencionar que pueden existir MODY con patrón de herencia autosómico recesivo, particularmente en algunos casos de diabetes neonatal ¹⁰.

Conforme se fueron describiendo los genes responsables de este tipo de diabetes se denominaron con número del 1 al 14, pero en la actualidad se prefiere clasificarlas por su defecto genético. Las mutaciones más comunes son en el factor nuclear hepatocítico 1 alfa (*HNF1a*) con frecuencia del 30 al 60%, seguido por el defecto en la glucocinasa (*GCK*) con frecuencia del 30 al 50%, mutación en el gen del factor nuclear hepatocítico 4 alfa (*HNF4a*) en el 5 al 10%, mutación en el gen del factor nuclear hepatocítico 1 beta (*HNF1b*) en menos del 5%, mientras que el resto de los genes descritos tienen muy baja frecuencia, reportados en menos del 1% de los casos (tabla 1) ¹¹.

Dentro del estudio de los pacientes con MODY en la población mexicana, llama la atención que presentan resistencia a la insulina, sobrepeso u obesidad ⁴, lo que lleva a cuestionarse si existe asociación genética entre la diabetes tipo MODY y mutaciones en los genes relacionados con DM2 que expliquen la

coexistencia de manifestaciones clínicas de ambas entidades en nuestra población.

En 2022 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó una prevalencia del 18.3% de la población¹². La prevalencia de la DM2 difiere según la etnia, siendo casi del doble de personas afectadas en latinos con un 14.4%, comparado con población caucásica, con tan sólo 7%. Aún cuando existen condiciones epigenéticas que expliquen la diferencia de personas afectadas en los distintos países, relacionadas con hábitos como una vida sedentaria y una dieta alta en carbohidratos, la influencia genética parece contribuir para este fenómeno de agregación poblacional¹³.

Varios autores han investigado acerca de las variaciones genéticas que predisponen a una población a manifestar DM2. En el estudio ProDiGY, Progress in Diabetes Genetics in Youth por sus siglas en inglés, realizaron secuenciación del genoma y del exoma completo en búsqueda de las mutaciones más comunes en DM2 de inicio en la juventud¹⁴. Los estudios GUARDIAN, Genetics Underlying Diabetes in Hispanics¹⁵, y el consorcio SIGMA¹⁶, Studies from the Slim initiative for Genomic Medicine, por sus siglas en inglés, realizaron investigaciones de las variantes hispanas que influyen en el riesgo de DM2, encontrando varios polimorfismos de un solo nucleótido asociados a este riesgo. Los estudios coinciden en que las variantes en *SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, y *TCF7L2*, incrementan el riesgo de DM2 en nuestra población¹⁴⁻¹⁶.

SLC16A11: Es un haplotipo localizado en el cromosoma 17p13.1 encontrado en el 30% de la población mexicana, en comparación con el 10% en asiáticos, siendo muy raro en europeos y afroamericanos. Este gen incrementa el riesgo de DM2 en un 25% al tener la mutación en un solo alelo, llegando al 50% de riesgo con ambas copias mutadas¹³. La expresión del *SLC16A11* codifica para un transportador de monocarboxilato acoplado a protones, cuya mutación genera cambios en el metabolismo de los ácidos grasos en el hígado causando aumento en los niveles de triglicéridos intracelulares y su acumulación, condicionando resistencia a la insulina. De igual forma se ha asociado con DM2

infantil en población mexicana lo que lo hace un gen de particular interés en nuestro estudio¹⁶.

HNF1A: Es un factor de homeodominio nuclear hepatocítico 1 A, localizado en el cromosoma 12q24 que regula la expresión de *PDX1*, esencial para el desarrollo pancreático y el mantenimiento de la función de las células beta, además de tener implicaciones gastrointestinales, renales y hepáticas. La mutación con cambio de sentido en este gen es responsable de MODY 3, pero también se han observado polimorfismo de un solo nucleótido que predisponen al desarrollo de DM2, principalmente en 2 variantes rs483353044 y rs7305618. El fenotipo de los pacientes con DM2 con estas variantes presentan una adecuada respuesta a sulfonilureas, y suelen ser indistinguibles de los no portadores, por lo que es necesario utilizar métodos genéticos para identificarlos¹⁷.

CDKAL1: codifica la proteína 1 asociada a la subunidad reguladora de la cinasa 5 dependiente de ciclina, es una proteína cinasa, serina/treonina que contribuye a la liberación de insulina dependiente de glucosa, localizado en el cromosoma 6p22.3. Los polimorfismos de un solo nucleótido en este gen incrementan el riesgo de DM2 en varias poblaciones, incluyendo la mexicana¹⁸.

MTNR1B: gen del receptor de melatonina 1B localizado en el cromosoma 11q14.3; se cree que inhibe la secreción de insulina estimulada por glucosa al unirse su ligando (la melatonina), disminuyendo los niveles de AMPc. El polimorfismo de un solo nucleótido observado en este gen provoca una ganancia de función en el receptor, potenciando el efecto inhibitor de la melatonina en la liberación de la insulina y por lo tanto, aumento en los niveles de glucosa en ayuno y mayor riesgo de DM2¹⁹.

TCF7L2: el gen del factor de transcripción 7 similar al 2 se encuentra en el cromosoma 10q25.2–25.3, codifica un factor de transcripción asociado dentro de la vía de señalización de la Wnt. Tiene múltiples acciones en el páncreas como activar la expresión del GLP-1, intervenir en la diferenciación de los islotes de Langerhans y en el metabolismo del colesterol²⁰. Fue el primer polimorfismo de

un solo nucleótido asociado a la DM2 descubierto en Islandia, replicándose el estudio de genoma completo en varios países, con incremento en el riesgo de DM2 en poblaciones europeas, norteamericanos y en nuestra población²¹.

En la práctica médica es importante identificar las características clínicas que nos orienten a clasificar a las diabetes en subtipos; sin embargo, algunos casos son un reto por la ambigüedad del cuadro clínico. Debe considerarse el realizar pruebas genéticas amplias como la secuenciación del exoma completo que permita dilucidar las variantes genéticas y sus posibles asociaciones con los polimorfismos de un solo nucleótido encontrados en la DM2 en nuestra población²¹. Todo esto con el fin de comprender la herencia, interacción genética y progresión de la enfermedad, así como la influencia que representa el ser originario de cierta etnia en el curso de la diabetes²³⁻²⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes tipo MODY es una enfermedad poco identificada, debido a la falta de conocimiento de sus características clínicas y el poco acceso a las pruebas moleculares que permiten su confirmación genética. En México existe una alta prevalencia de DM2 lo que ha llevado a investigar a la población mexicana con secuenciación de genoma y de exoma completo encontrado ciertos genes que predisponen al desarrollo de la enfermedad. Existe una subpoblación con diagnóstico de diabetes de inicio temprano (principalmente menores de 30 años) clasificados como DM2 que no cumplen con el perfil propio de este subtipo, lo que hace sospechar que tienen diabetes monogénica. No obstante, tienen un cuadro clínico ambiguo debido a la presencia de sobrepeso, obesidad, acantosis nigricans, dislipidemia y ausencia de familiares con diabetes, lo que dificulta aún más el diagnóstico de una entidad monogénica, disminuyendo su búsqueda intencionada, la realización de pruebas moleculares y por ende su correcta detección.

Es por esto por lo que, buscar la asociación entre diabetes MODY y las variantes genéticas más comúnmente reportadas para DM2 en población mexicana a través del exoma permitirá responder la interrogante de si existe una asociación entre diabetes MODY y DM2 que explique la heterogeneidad de características clínicas observadas.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de una asociación genética entre diabetes monogénica y los genes encontrados más frecuentemente en DM2 en población mexicana ayudará a comprender si es que pertenecer a cierta etnia modifica las características clínicas de la enfermedad (MODY) con fin de ampliar la sospecha diagnóstica. No existen estudios que describan la asociación entre diabetes MODY y DM2 en población mexicana, por lo que resulta importante investigar esta brecha en el campo de diabetes, al ser un país con alta prevalencia de diabetes de inicio en la juventud.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de las variantes genéticas de riesgo para diabetes tipo 2 (*SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, *TCF7L2*) en pacientes mexicanos con diabetes tipo MODY evaluadas mediante exoma completo?

OBJETIVOS

- a) Principal: Describir la frecuencia de variantes genéticas en *SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, *TCF7L2*, que habitualmente son un factor de riesgo para diabetes tipo 2, en pacientes mexicanos con diabetes tipo MODY utilizando exoma completo.

- b) Secundarios: Evaluar si las variantes genéticas encontradas se relacionan con características clínicas como: hipertensión, obesidad, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, elevación de c-LDL, disminución de c-HDL, descontrol glucémico (HbA1c >7%), resistencia a la insulina y síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo MODY.

HIPÓTESIS

Las variantes genéticas de riesgo para diabetes tipo 2 (*SLC16A11*, *HNF1A*, *CDKAL1*, *MTNR1B*, *TCF7L2*) se encontrarán en el 50% de los pacientes mexicanos con diabetes tipo MODY.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizará el estudio: Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas y Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Tipo de estudio: transversal, observacional.

Población de estudio:

- Universo de estudio: pacientes con alta probabilidad de diabetes tipo MODY por Calculadora de Exeter (> 36%) pertenecientes a la clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Periodo de estudio: de enero del 2023 a enero 2024
- Lugar de estudio: Ciudad de México, México.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de pacientes con diabetes tipo MODY que acepten participar.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con alta probabilidad de MODY por Calculadora de Exeter con puntaje mayor del 36%, en caso de requerir insulina, con bajos requerimientos (<1 U/kg/día) y dosis estable en los últimos tres meses.
2. Pacientes con anticuerpos anti-GAD 65 negativos y anticuerpos anti-insulina negativos.
3. Con seguimiento regular en consulta externa (asistencia a sus últimas tres citas en el último año)
4. Que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acepten la toma de muestras.
2. Pacientes con péptido C <0.62 ng/ml

Criterios de eliminación

1. Pacientes con muestra inadecuada para la medición y procesamiento del exoma completo
2. Pacientes a quienes después de realizar el exoma, se detecten sin variantes en los genes relacionados con MODY (Anexo 1)

Diseño del estudio:

1. Se invitó a participar a todos los pacientes con sospecha de diabetes tipo MODY de la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyó a aquellos cuyo puntaje en la calculadora de Exeter sea mayor a 36%.

Previo a cualquier procedimiento, se solicitó la carta de consentimiento informado (Anexo 2 y 3).

2. Del expediente clínico se obtuvo los datos antropométricos y clínicos: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, tiempo de diagnóstico de diabetes, presencia de otras comorbilidades, tratamiento actual de diabetes (tipo y dosis); así como las variables bioquímicas: glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, péptido C, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL.
3. Se obtuvo 8 ml de sangre total para extraer glóbulos blancos y realizar secuenciación de exoma completo.
4. Se buscaron los genes de MODY descritos del 1 al 14 (Anexo 1) y los genes asociados a DM2: SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2.
5. Se comparó las características clínicas y bioquímicas entre los pacientes con y sin las variantes genéticas en SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2.

Cálculo del tamaño de la muestra

Considerando que nuestra hipótesis es que la prevalencia de MODY es del 5% en una población finita de 100 pacientes de la clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando la fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$ (valor de confianza para $\alpha = 0.05$)

$p_0 = 0.05$

$q_0 = 0.95$

$d^2 = 8\%$

$n = 15$ pacientes

Análisis estadístico

Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución que tuvieron los datos. Debido a que no se encontró variantes genéticas en los genes propuestos, no se realizó el análisis comparativo utilizando las pruebas inicialmente planeadas. Para el análisis de los datos se usó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25.0

Metodología del laboratorio

La purificación del DNA se realizará utilizando el kit DNAeasy blood and tissue Kit. Se lizará el tejido utilizando proteinasa K para posteriormente el lisado celular transferirlo a las columnas DNAeasy. Una vez capturado el DNA en las columnas se realizarán lavados con buffers específicos del kit para posteriormente realizar la elución del DNA con agua grado biología molecular. El DNA de alto peso molecular será evaluado para encontrar los de mayor calidad y pureza mediante el NanoDrop2000 y el TapeStation (Agilent). Se utilizó el kit SureSelect Human All exón v7 (Agilent). El DNA purificado se amplificará utilizando cebadores que capturan el 99.8% de la región codificante del genoma humano (Exoma). El total de los amplicones será purificado por medio de columnas. A los amplicones purificados se les adicionara una secuencia conocida como código de barras mediante una segunda PCR. Una vez que se obtengan los productos conjugados serán purificados por medio de perlas magnéticas y estos productos serán secuenciados utilizando los equipos de Illumina que se encuentran disponibles en la Unidad de Secuenciación de la Coordinación de Investigación en Salud.

Definición de variables

Nombre	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Variables demográficas					
Edad al diagnóstico	Cuantitativa Continua	Razón	años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de diabetes	Número de años a los que el paciente fue diagnosticado con diabetes, registrado en el expediente clínico.
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: Mujer 1: Hombre	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Sexo registrado en el expediente clínico.

Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Kilogramo (Kg)	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano	Kilogramos obtenidos en la báscula de la consulta externa (misma báscula).
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Metros (m)	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada con estadiómetro en la primera consulta (mismo estadiómetro)
IMC	Cuantitativa continua	Razón	Kg/m ²	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Resultado de la división del peso en Kg entre la talla al cuadrado en metros, obtenidos del primer registro.
Perímetro de cintura	Cuantitativa continua	Razón	cm	<i>índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal</i>	Se realiza a nivel la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, con una cinta métrica no deformable, con el paciente en posición de pie, y al final de una espiración normal.
Hb1Ac *actual? Inicial?	Cuantitativa Continua	Razón	Porcentaje (%)	Es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina, formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica.
Resistencia a la insulina	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	En pacientes sin uso de insulina se realizará con el cálculo de HOMA-IR: $\frac{\text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (mU/ml)}}{405}$. En los usuarios de insulina se utilizará el eGDR $< 7.32 \text{ mg/kg/min}$, calculado con la fórmula: $24.31 - (12.22 \times \text{relación cintura-cadera [WHR]}) - (3.29 \times \text{hipertensión [definida como 0 = no, 1 = si]}) - (0.57 \times \text{HbA1c [\%]})$.	Cálculo con HOMA-IR (en no usuarios de insulina) o eGDR (usuarios de insulina).
Descontrol glucémico	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Al tratarse de población joven, se considera descontrol si la HbA1c es mayor a 7%	Valor de HbA1c registrado en el expediente del paciente.

Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: no 1: si	Cifras de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg	Se registra en cada consulta si el paciente padece hipertensión arterial sistémica
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: no 1: si	Condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas séricas	Hipercolesterolemia, colesterol mayor a 200 mg/dl Hipertrigliceridemia, triglicéridos mayores a 150 mg/dl Dislipidemia mixta Presencia de las dos anteriores
Obesidad central	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: no 1: si	Perímetro de cintura >80 cm en mujeres y >90 cm en hombres	Dato registrado en el expediente clínico
Obesidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: no 1: si	IMC >30 kg/m ²	Dato registrado en el expediente clínico
Padres afectados con diabetes	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Antecedente de madre y/o padre con diagnóstico de diabetes.	Registro en el expediente clínico de madre y/o padre con diagnóstico de diabetes.
Tipo de Diabetes MODY	Cualitativa policotómica	Nominal	1 al 14	Alteración monogénica que confiere hiperglicemia de inicio en la juventud.	Se clasificará dependiendo de las características clínicas y se confirmará con la evaluación de variantes genéticas en los genes descritos en el Anexo 1.
SLC16A11	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Haplotipo localizado en el cromosoma 17p13.1, que al presentar SNP está asociado al desarrollo de DM2 en población mexicana.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo.
HNF1A	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Factor de homeodominio nuclear hepatocítico 1 A, localizado en el cromosoma 12q24 que al presentar SNP incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo.
CDKAL1	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Gen que codifica la proteína 1 asociada a la subunidad reguladora de la cinasa 5 dependiente de ciclina, localizado en el cromosoma	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio

				6p22.3, al presentar SNP incrementa el riesgo de DM2 en población mexicana.	de secuenciación de exoma completo.
MTNR1B	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	Gen del receptor de melatonina 1B localizado en el cromosoma 11q14.3, que al presentar SNP está asociado al desarrollo de DM2	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo.
TCF7L2	Cualitativa dicotómica	Nominal	0: No 1: Si	El gen del factor de transcripción 7 similar al 2 se encuentra en el cromosoma 10q25.2–25.3, polimorfismo de un solo nucleótido asociado a la diabetes tipo 2.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la presente investigación se consideró con riesgo mínimo.

La ética de esta investigación respeta de forma primordial los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la Asamblea de Brasil en 2013, tomando como principio básico el Artículo 8 que se basa en el respeto por el individuo, su derecho de autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) tal como se menciona en los Artículos 20, 21 y 22, incluyendo la participación en la investigación, así como el lineamiento del Comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Nuestro deber como investigador fue solamente hacia el paciente (en este caso el Médico) tal como se norma en el Artículo 2, 3 y 10; el cual participó en mi investigación de manera voluntaria y sin presión o chantaje de ningún tipo como lo estipula el artículo 16 y 18, siempre y cuando exista la necesidad de llevar a cabo una investigación como se garantiza en el artículo 6, el bienestar del paciente debe estar siempre por encima de los intereses científicos o sociales según lo dictado en el artículo 5, y por último se respetará el artículo 9 donde se comenta que las consideraciones éticas deben tomarse de acuerdo a las leyes y regulaciones. Los documentos que conforman la base de datos fueron

manejados en forma confidencial y únicamente los investigadores tendrán acceso a ellos, el investigador principal fue el encargado de la recolección de datos así como del resguardo de los mismos. Dado que se manejaron datos personales y se realizó toma de muestra sanguínea, fue necesario solicitar una carta de consentimiento informado del Médico (anexo 1), en la cual se incluye fecha y nombre de quien lo solicita, así como los beneficios de su participación. Se pidió la aprobación del estudio por el Comité Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, obteniéndose el número de registro R-2023-3601-003.

Las contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes se puntualizaron en el marco teórico, a manera de resumen el paciente no tuvo beneficios directos. El beneficio indirecto es la confirmación de su diagnóstico de diabetes tipo MODY y la contribución científica de conocer si los genes relacionados con riesgo de diabetes tipo 2, también se presentan en pacientes con MODY y si se asocian con algunas características clínicas.

El procedimiento para garantizar la confidencialidad de la información obtenida se rigió por los estándares de ética profesional en donde solo los investigadores tendrán acceso a esta información para su análisis.

El proceso para la obtención del consentimiento informado fue que una vez identificados los criterios de inclusión y exclusión la Dra. Regina de Miguel Ibañez le explicó en que consistían los riesgos, beneficios y proceso para incluirse en el protocolo de estudio.

Forma de selección de participante: Se incluyó al personal que cumplió con los criterios de selección y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Financiamiento

No se contó con financiamiento para la realización de este protocolo.

Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS que es responsable de la atención directa de los pacientes con DM1. Un médico pasante del servicio social de la Universidad Anáhuac México Norte quien solicitó la información clínica, se encargó del llenado de datos en la hoja de recolección y colaboró en el laboratorio de Endocrinología, a cargo del investigador de la unidad de investigación de endocrinología. Para la planeación del estudio, el análisis estadístico y diseño metodológico, tres investigadores asociados a la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Para la toma de exámenes de laboratorio se requirió guantes estériles, torundas de algodón, alcohol, jeringas, cubre bocas y tubos de laboratorio para contener las muestras.

Recursos físicos

Las instalaciones de hospital como área de captura de datos, toma de muestras sanguíneas y el laboratorio para el procesamiento de las mismas.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

En este estudio se analizó polimorfismos en sangre. La toma de muestra de sangre fue realizada por el técnico responsable del área designada "Laboratorio de Endocrinología", ubicada en el cuarto piso del edificio B del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. El técnico extrajo, centrifugó y separó el suero utilizando guantes desechables y antes y después de la toma de muestras del día, desinfecta el área con fenol al 5%. De conformidad con la norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002 (26), una vez obtenido el suero, el tubo de plástico y el coágulo restante fueron depositados en un contenedor con bolsa roja y el material utilizado para la venopunción (aguja de Vacutainer), fue depositado en un recipiente para residuos punzocortantes de 7.57 L de color rojo marca MooreBrand. Las camisas para Vacutainer fueron lavadas y desinfectadas con alcohol entre cada toma sanguínea. Tanto el contenedor con bolsa roja como el recipiente rígido para objetos punzocortantes se encontraban debidamente etiquetados y con la señal universal de residuos peligrosos biológico-infecciosos (RBPI), fueron llenados hasta el 80% de su capacidad y

enviados a incineración cada 30 días por el servicio de recolección del Hospital, para lo cual se llenó la hoja de Envío Interno de Residuos Peligrosos (EIRP). De acuerdo con la norma NOM-CRP-001-ECOL/93 (27), se anotó que se enviaron residuos con sangre humana (clave RPNE 1.2/01) y punzocortantes usados (clave RPNE 1.2/05).

El tubo de EDTA con sangre total, fue llevado a la Unidad de Investigación en Enfermedades Endócrinas, donde fue procesado para la obtención de DNA y análisis de los polimorfismos. El responsable del registro y custodia de las muestras en esta unidad fue el Dr. Aldo Ferreira. El personal que trabajará con las muestras utilizó bata de laboratorio, guantes y lentes para evitar el contacto de las sustancias con la piel y los ojos. Se siguieron las recomendaciones de los “Lineamientos generales recomendados para la utilización de sustancias químicas y peligrosas” del IMSS (28). Una vez utilizados, los materiales usados para la realización de los ensayos fueron depositados en un contenedor con bolsa roja y enviados a incineración.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de las variantes genéticas obtenidas en el exoma en las bases de datos de dbSNP, ClinVar, PubMed y LitVar.

Dentro de las mutaciones encontradas de MODY (tabla 3), el 22% de nuestro pacientes presentaron una variante benigna c.C341T:p.T114I en *HNF4A*. En el gen de *GCK* se encontraron 2 variantes no reportadas c.T668C:p.M223T y c.C642T:p.Y214Y con frecuencia de 5.56% cada una.

HNF1A fue el subtipo de MODY presente en todos los pacientes, encontrando más de una variante en todos los casos. El 66% fue positivo para c.C51G:p.L17L, variante sinónima reportada como patogénica, 61% con c.G1460A:p.S487N, variante no sinónima patogénica, 94.4% con c.A1741G:p.S581G, variante no sinónima reportada como probablemente patogénica, 61% con c.A79C:p.I27L, una variante de significado incierto no sinónima y 3 variantes no reportadas en las bases de datos, c.1137delT:p.V380Sfs*4, c.G864C:p.G288G, c.C1375T:p.L459L, siendo la primera no sinónima y las 2 restantes sinónimas, con frecuencia de 5.56%, 50% y 55.56% respectivamente.

En los pacientes se encontró que el 55% presentó al menos dos variantes patogénicas para *HNF1A* y 11% con al menos una variante patogénica para

HNF1A, mientras que solo el 11% presentaron variantes patogénicas adicionales a *HNF1A*, estas se encontraron en los genes *ABCC8* y *CEL* con frecuencia de 5.5% cada una, es decir un paciente en cada variante. De las variantes probablemente patogénicas en *HNF1A*, el 94% presentó la misma variante, solo un paciente tuvo ausente c.A1741G:p.S581G. El 61% presentó al menos una variante de significado incierto en *HNF1A*. Mientras que en *HNF1A* el 66% presentó al menos una variante no reportada, y 22% dos variantes no reportadas. Para el resto de genes, el 38.8% de los pacientes tuvieron al menos cuatro variantes no reportadas en genes distintos a *HNF1A*, 22% con tres variantes no reportadas, 11% con al menos una variante no reportada, mientras que 5.5% de los casos tuvieron seis variantes, cinco variantes y una variante no reportada, respectivamente.

En el gen *PDX1* encontramos una variante benigna c.C246G:p.I82M, en el 5.56%, y dos variantes no reportadas c.C1282G:p.L428V, c.A338G:p.N113S en el 5.56% de los casos cada una.

HNF1B estuvo ausente en el 88.89% de los casos, encontrando una variante no reportada c.C606G:p.N202K con frecuencia de 11.11%. En el gen de *NEUROD1* encontramos en el 94.44% una variante benigna c.A133G:p.T45A y una no reportada c.A1185T:p.V395V, en el 5.56% de los casos. En *KLF11*, el 16.67% de los casos presentó una variante probable patogénica, c.A185G:p.Q62R, el 100% presentaron una variante benigna c.A1185T:p.V395V y el 5.56% presentaron una variante no reportada c.828_829insTCTGTC:p.V280_P281insSV. En el gen *CEL* se encontraron un total de 14 mutaciones, en el 5.56% fue una variante patogénica c.2032dupC:p.V681Rfs*6, 5 variantes benignas c.C1164T:p.T388T, c.C1710T:p.P570P, c.C2064G:p.G688G, c.C1226T:p.T409I, c.C7T:p.R3C, con frecuencia de 22.2%, 22.2%, 5.56%, 55.56% y 5.56% respectivamente, 3 variantes probables benignas c.G1801C:p.A601P, c.G2134A:p.A712T, c.T1454C:p.I485T, con frecuencia de 5.56% en cada variante y 5 variantes no reportadas c.T2059G:p.S687A, c.G2065C:p.A689P, c.C603T:p.F201F, c.G41C:p.C14S, c.G2021A:p.G674D con frecuencia del 11.11% en las dos primeras y 5.56% en las últimas 3.

En el gen *PAX4* encontramos una variante no reportada c.G680A:p.R227Q en el 5.56%, además de 3 variantes benignas, c.A986C:p.H329P, c.A1046G:p.X349W, c.A543G:p.Q181Q con frecuencia de 94.4%, 88.89% y 5.56%.

Para *INS* el 83.33% no presentaron mutación, mientras que el 16.67% presentó una variante no reportada c.T431C:p.L144P. *BLK* únicamente presentó una variante probablemente benigna c.A974C:p.K325T en el 5.6% de los casos, y 94.44% sin mutación. *ABBC8* presentó únicamente 8 variantes benignas c.G4102T:p.A1368S, c.T207C:p.P69P, c.C1683T:p.H561H, c.G3816A:p.R1272R, c.C3609T:p.A1203A, c.G1944A:p.K648K, c.C2482T:p.L828L, c.C2274T:p.T758T con frecuencia de 83.3%, 83.3%, 66.67%, 61.1%, 44.4%, 22.2%, 5.56%, 5.56% respectivamente y 1 no reportada c.C2997T:p.C999C. *KCNJ11* y *APPL1* únicamente presentaron variantes benignas. Para el gen *KCNJ11* en c.G748A:p.V250I, c.A67G:p.K23E, c.C309T:p.A103A con frecuencia de 83.33%, 77.78% y 27.78%, y para *APPL1* en c.A2099G:p.E700G, c.A69G:p.L23L, c.T256C:p.L86L con frecuencia de 22.22% la primera y 11.1% las últimas dos.

En cuanto a las variantes de riesgo de diabetes tipo 2 en población mexicana (tabla 3), encontramos 4 variantes no reportadas para *SLC16A11*, c.C1255A:p.P419T, c.G265A:p.V89I, c.G946A:p.G316S, c.G238T:p.A80S con frecuencia de 61.1%, 50%, 33.33%, 5.56% respectivamente. Las 2 variantes en el gen *HNF1A* asociadas a diabetes tipo 2 en población mexicana, rs483353044 y rs7305618, estuvieron ausentes en el 100% de nuestros pacientes. Para *CDKAL1*, *MTNR1B* y *TCF7L2*, no se encontraron variantes patogénicas, para *CDKAL1* y *MTNR1B* se encontró una variante no reportada para cada gen, en c.C1226T:p.P409L y c.T725C:p.L242P, con frecuencia de 5.56% en ambas. En *TCF7L2* únicamente se encontraron variantes reportadas como benignas en c.C1498A:p.P500T y c.C1535A:p.P512H con frecuencia del 11.1 y 5.56%.

Las características demográficas de los pacientes se enlistan en la tabla 4.

Dentro de los 18 pacientes analizados, la edad media al diagnóstico fue de 22 ± 6.4 años, con predominio de mujeres sobre hombres en 2.5:1. El 89% sin presencia de obesidad, con tan solo 39% de obesidad central. El 67% de los

pacientes sin resistencia a la insulina, encontrándose con descontrol glucémico al 39% de los casos, con una HbA1c promedio de $6.7 \pm 1.13\%$. Únicamente el 6% con presencia de hipertensión arterial sistémica al contrario de la dislipidemia, donde 72% presentaron algún tipo de alteración en el perfil de lípidos. Con respecto a la calculadora Exeter, el puntaje más frecuente fue de 75.5%, con una media de $64.19 \pm 17.1\%$, llamando la atención que el 17% de los casos, no contaban con antecedentes de padres con diabetes.

DISCUSIÓN

Para realizar una adecuada interpretación de las variantes y lograr un diagnóstico genético, se debe de comprender el método de clasificación, el cual está basado en los estándares del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG). Las variantes se dividen en 6 categorías, basadas en el impacto funcional del gen en el fenotipo de la enfermedad, el impacto de la variación basado en estudios *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, la asociación variante enfermedad, así como la importancia y prevalencia de la mutación en la población. Todo esto se toma en cuenta al considerar una variante como patogénica ²⁹.

Las variantes se clasifican en: patogénicas, probables patogénicas, benignas, probables benignas, variantes de riesgo y de significado incierto ²⁹.

Se denomina patogénica aquella variante que pueda causar pérdida de la función de la proteína, alterar la interacción proteína-proteína y variantes que producen una proteína truncada. Probablemente patogénica se considera aquellas variantes ubicadas en dominios funcionales de la proteína, además de presentar una alta prevalencia en el fenotipo de enfermedad comparado con población sana. Son consideradas benignas aquellas que no cambian la secuencia de la proteína, y no modifican su función, además de que se han observado en población sana. Aquellas consideradas probablemente benignas son consideradas variaciones de bajo impacto o toleradas. Las variantes de riesgo son las que por la localización de la mutación incrementan la susceptibilidad de enfermedad y por último, las de significado incierto, son aquellas variantes con evidencia insuficiente, o con resultados opuestos ^{29,30,31}.

En el análisis de los resultados, todos los pacientes presentaron al menos 1 variante de MODY en el gen *HNF1A*, con significado clínico patogénico o probablemente patogénico. Además de 3 pacientes (16%) con mutación probable patogénica en *KLF11* y un paciente con una variante patogénica en el gen *CEL* (5.56%).

La variante c.C51G:p.L17L en el gen *HNF1A*, se considera patogénica a pesar de ser sinónima, debido que provoca un cambio en el marco de lectura en el codón 15, agregando 15 aminoácidos antes de encontrarse con un codón de paro, provocando una pérdida de función de la proteína, de tal forma que ha sido considerada por el panel de expertos como patogénica, reconocida en la base de datos de la FDA³². Otra de las variantes de *HNF1A* reportada como patogénica c.G1460A:p.S487N, fue evaluada en un metaanálisis que incluyó población mexicana, con resultados estadísticamente significativos para patogenicidad, utilizando las pruebas de Cochran, estimación del factor de inflación genómica, prueba exacta de Fisher e I2 para el análisis estadístico de la variante³⁰. Por último, la mutación de *HNF1A* c.A1741G:p.S581G, también provoca un cambio en el marco de lectura en el codón 578, agregando 82 aminoácidos nuevos antes de encontrar un codón de terminación, sin embargo al no existir evidencia funcional para esa variante, continúa clasificada como probable patogénica³³.

La variante c.A185G:p.Q62R para *KLF11*, presenta interpretaciones contradictorias de patogenicidad, al carecer de suficiente información. El gen *KLF11* codifica un factor de transcripción de dedos de zinc, que funciona como un regulador inducible por glucosa del gen de la insulina. Esta variante se ha asociado a disfunción de la célula beta, sin embargo carece de evidencia funcional, además de que otras fuentes la han considerado benigna por su frecuencia en análisis genéticos poblacionales (1000 Genomes Project o global ESP)³⁴.

La variante del gen *CEL* c.2032dupC:p.V681Rfs*6, se considera patogénica al cambiar el marco de lectura, sin embargo continúa sin haber suficiente información reportada acerca de esta variante.

Con esto observamos que el tipo de MODY predominante en nuestra población fue *HNF1A*, como se ha observado en trabajos previos, con nula frecuencia en mutaciones de la glucocinasa a diferencia de lo que se reporta en países anglosajones^{1,3,4}.

Por otro lado, al encontrar únicamente variantes benignas y no reportadas, en los genes que seleccionamos como predisponentes para desarrollo de diabetes tipo 2 en población mexicana, no fue posible realizar asociaciones con las características clínicas de interés como hipertensión, obesidad, obesidad central, dislipidemia, descontrol glucémico (HbA1c >7%), resistencia a la insulina y síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo MODY.

Ahora que conocemos que todos nuestros pacientes presentan MODY tipo 3, la literatura reporta una adecuada respuesta al tratamiento con sulfonilureas (SU), probablemente mediado por una mayor sensibilidad a la insulina, sin embargo, recientemente se han propuesto a las incretinas como parte del tratamiento de MODY, tanto solas, o en conjunto con SU, promoviendo una mayor liberación de insulina por dos mecanismos distintos. La monoterapia con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) o los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4) pueden lograr un control glucémico con riesgo mínimo de hipoglucemia a diferencia de las SU. Debido a la respuesta observada ante el tratamiento con SU e incretinas, en MODY 3, se considera que la vía de secreción de insulina no está afectada posterior a la despolarización de la membrana de la célula beta. *HNF1A* parece alterar la formación de los gránulos secretores de insulina³⁵.

Por lo tanto, nuestros pacientes se beneficiarían de agregar una sulfonilurea al tratamiento, teniendo en consideración que un criterio de inclusión en nuestro estudio fue tener valores de péptido C que nos hablaran de reserva pancreática (mayor a 0.62 ng/ml).

Otra consideración importante por tener con nuestros pacientes es el consejo genético, al tener una herencia autosómica dominante con alta penetrancia².

Una de las grandes limitaciones de nuestro trabajo fue no contar con información genética de grupos control de población mexicana, tanto pacientes con diabetes tipo 2, como pacientes sin antecedentes familiares ni personales de diabetes.

Esto es necesario para diferenciar entre polimorfismos asociados a población hispana-mexicana, contra variantes patogénicas que posteriormente puedan ser evaluadas en estudios funcionales.

Una de las fortalezas de nuestro estudio fue el número de muestra, al incluir 18 pacientes, encontrando al menos una variante patogénica o probable patogénica en el 100% de los casos para *HNF1A*. Considerando la baja prevalencia de la enfermedad a nivel mundial (1-5%)³, y la escasa información acerca de MODY en la población mexicana⁴, nuestro estudio establece un precedente para incrementar la sospecha de diabetes MODY, aún cuando existen características clínicas no clásicas de diabetes monogénica, como la presencia de obesidad central en 39%, resistencia a la insulina en 33%, dislipidemia en 72% y padres sin antecedentes de diabetes en el 17%. Corroborando lo observado en el estudio de la Universidad de Oxford, donde la presencia de obesidad, síndrome metabólico y ausencia de familiares con diabetes no eran factores para descartar MODY⁷.

Otra de las fortalezas fue utilizar secuenciación de exoma completo debido a que este método nos permitió identificar variaciones en los genes diana, en lugar de solo unos pocos genes seleccionados.

Por último, acerca de la calculadora Exeter, corroboramos el gran valor predictivo positivo para predecir diabetes monogénica, al encontrar en el 100% de nuestros pacientes MODY 3. Esto establece un precedente para utilizar Exeter en población no caucásica, con sospecha clínica de MODY, aun cuando existe una consideración al utilizarse en población hispana³⁵. Uno de los argumentos publicados en la página de la calculadora para utilizar la calculadora con cautela en población hispana, es que disminuye la probabilidad de presentar MODY, debido a la mayor prevalencia de DM2 de inicio en la juventud en poblaciones distintas a los caucásicos³⁶. Siendo la edad y el nivel de IMC las dos variables con más peso para diferenciar entre pacientes con DM2 y MODY.

Sin embargo, un estudio realizado en Brasil validó el uso de la calculadora Exeter en una cohorte de 391 pacientes, encontrando una adecuada correlación clínica patológica, con un valor de corte de 40% en la calculadora para obtener una

sensibilidad del 97% y especificidad del 96%³⁷. Con todo esto proponemos continuar las investigaciones en el campo de diabetes monogénica con la validación de la calculadora Exeter en nuestra población.

CONCLUSIÓN

La diabetes MODY estuvo presente en el 100% de los pacientes estudiados, encontrándose mutación en el gen *HNF1A*, hallazgo similar a lo reportado en estudios de población mexicana, donde resulta ser la variante más frecuente, distinto a lo publicado en la literatura mundial. No encontramos las variantes patogénicas en los genes propuestos para diabetes tipo 2, sin embargo, no tuvimos la suficiente información genética de grupos control para dilucidar el significado de las variantes no reportadas en las bases de datos. Es importante destacar la excelente correlación entre la calculadora Exeter y la presencia de diabetes MODY confirmada por evaluación genética, por lo que recomendamos el uso aún en población no caucásica, para pacientes con sospecha clínica de MODY, con el fin de incrementar los estudios genéticos realizados en estos pacientes, y lograr así una medicina individualizada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Primer semestre				Segundo semestre			Tercer semestre			Cuarto semestre		
	Mes 0	Mes 1-2	Mes 3-4	Mes 5-6	Mes 7-8	Mes 9-10	Mes 11-12	Mes 13-14	Mes 15-16	Mes 17-18	Mes 19-20	Mes 21-22	Mes 23-24
Revisión de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Autorización de la Comisión Nacional de investigación en salud	X												
Estandarización de técnicas de laboratorio		X	X	X									
Entrenamiento del personal encargado de la toma de medidas y pruebas		X	X	X									
Reclutamiento de pacientes		X	X	X	X	X	X						
Toma y procesamiento de muestras		X	X	X	X	X	X						
Procesamiento de datos y análisis estadístico					X	X	X	X	X				
Análisis de resultados								X	X	X			
Extracción de conclusiones										X	X		
Publicación de resultados												X	X

REFERENCIAS

1. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jun 8;12:50. doi: 10.1186/s13098 020-00557-9.
2. Gaya Thanabalasingham, 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. *Diabetes Care* 1 June 2012; 35 (6): 1206–1212.
3. Nkonge et al. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY) .*Clinical Diabetes and Endocrinology* (2020) 6:20
4. Aguilar-Salinas CA, Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the mexican population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):220-6.
5. Shields BM, The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1265-72.
6. da Silva Santos T, MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022 Sep;5(5):e00332.
7. Gaya Thanabalasingham, 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. *Diabetes Care* 1 June 2012; 35 (6): 1206–1212.
8. Cameron FJ. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2096-106.
9. Hoffman LS, Fox TJ, Anastasopoulou C, Jialal I. Maturity Onset Diabetes in the Young. 2022 Jul 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL)
10. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jul 8;12:1047-1056.
11. Nkonge KM, The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov 4;6(1):20.
12. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) ,Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), México 2019.

<http://www.codajic.org/node/4182> Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2018.

13. Mercader JM and Florez JC (2017) The Genetic Basis of Type 2 Diabetes in Hispanics and Latin Americans: Challenges and Opportunities. *Front. Public Health* 5:329.
14. Srinivasan S. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes*. 2021 Apr;70(4):996-1005.
15. Palmer ND, Goodarzi MO, Langefeld CD, et al. Genetic variants associated with quantitative glucose homeostasis traits translate to type 2 diabetes in Mexican Americans: The GUARDIAN (Genetics Underlying Diabetes in Hispanics) Consortium. *Diabetes*. 2015;64(5):1853–66. Largest study to date of Hispanic variants influencing type 2 diabetes risk, focused on risk via quantitative measures of metabolic health.
16. Below, J.E., Parra, E.J. Genome-Wide Studies of Type 2 Diabetes and Lipid Traits in Hispanics. *Curr Diab Rep* **16**, 41 (2016).
17. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Estrada K, Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA*. 2014 Jun 11;311(22):2305-14.
18. Palmer C. Cdkal1, a type 2 diabetes susceptibility gene, regulates mitochondrial function in adipose tissue. Volume 6, Issue 10, October 2017, Pages 1212-1225
19. Hassan S. Dashti. Assessment of MTNR1B Type 2 Diabetes Genetic Risk Modification by Shift Work and Morningness-Eveningness Preference in the UK Biobank. *Diabetes* 1 February 2020; 69 (2): 259–266
20. del Bosque-Plata L, The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1 June 2021; 70 (6): 1220–1228.
21. Huang Z. Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *BIOTECHNOLOGY & BIOTECHNOLOGICAL EQUIPMENT* 2018, VOL. 32, NO. 4, 830–834

22. García-Chapa EG, Leal-Ugarte E, Peralta-Leal V, Durán-González J, Meza-Espinoza JP. Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3937893.
23. Todd JN, Srinivasan S, Pollin TI. Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018 Jun 22;18(8):57
24. Johansson s. Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY. *May 2012, Volume 7, Issue 5, e38050.*
25. Kwak SH. Clinical whole exome sequencing in early onset diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Dec;122:71-77.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. In: Naturales SdMAyR, ed. *Diario Oficial de la Federación* 2002.
27. NORMA oficial mexicana NOM-CRP-001-ECOL/93, que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. In: Social SdD, ed. *Diario Oficial de la Federación.*
28. Varios. Manual de Procedimientos para el manejo y control de Residuos Biológico-Infecciosos Tóxico-Peligrosos en unidades de atención médica. In: Dirección de Prestaciones Médicas DA, ed.: IMSS; 1996.
29. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019 Sep;103(1):e93.
30. Richards, S, Aziz, N et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* (2015) 17: 405-423.
31. Preston et al. ClinGen Variant Curation Interface: a variant classification platform for the application of evidence criteria from ACMG/AMP guidelines. *Genome Medicine* (2022) 14:6 <https://doi.org/10.1186/s13073-021-01004-8>.
32. ClinGen Monogenic Diabetes Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines Version 1.1. Disponible en <https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50016>

33. Behl, R., Malhotra, N., Joshi, V. *et al.* Meta-analysis of HNF1A-MODY3 variants among human population. *J Diabetes Metab Disord* 21, 1037–1046 (2022).
34. Moalla M, Safi W, Babiker Mansour M, Hadj Kacem M, Mahfood M, Abid M, Kammoun T, Hachicha M, Mnif-Feki M, Hadj Kacem F, Hadj Kacem H. Tunisian Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Short Review and a New Molecular and Clinical Investigation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 29;12:684018.
35. Miyachi, Y.; Miyazawa, T.; Ogawa, Y. HNF1A Mutations and Beta Cell Dysfunction in Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3222. <https://doi.org/10.3390/ijms23063222>
36. Misra S, Shields B, Colclough K, Johnston DG, Oliver NS, Ellard S, Hattersley AT. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate than white European people. *Diabetologia*. 2016 Oct;59(10):2262-5.
37. Augusto Cezar Santomauro Junior, Áurea Luiza Fernandes Magalhães, Flávia Tedesco Motta et al. The performance of the MODY calculator in a non-Caucasian, mixed-race population diagnosed with diabetes mellitus before age 35 years, 11 November 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2252587/v1>]

ANEXOS

Tabla 1. Tipos de MODY. Se observa el gen afectado, fisiopatología y opciones de tratamiento.

SUBTIPO DE MODY	FISIOPATOLOGÍA	OPCIONES DE TRATAMIENTO
Trastorno en la regulación de transcripción		
HNF4A (MODY 1)	Disfunción de la célula beta (DCB)	Dieta, sulfonilureas, insulina
HNF1A (MODY 3)	DCB	Dieta, sulfonilureas, insulina, GLP1
PDX1/IPF1 (MODY 4)	DCB	Dieta, antidiabéticos orales, insulina
HNF1B (MODY 5)	DCB	Insulina
NEUROD1 (MODY 6)	DCB	Dieta, antidiabéticos orales, insulina
KLF11 (MODY 7)	DCB	Antidiabéticos orales, insulina
PAX4 (MODY 9)	DCB	Dieta, antidiabéticos orales, insulina
BLK (MODY 11)	Defecto en la secreción de insulina	Dieta, antidiabéticos orales, insulina
Afección enzimática		
GCK (MODY 2)	Defecto en el sensor de glucosa	Usualmente no requieren tx, en embarazo insulina.
Alteración en plegamiento de proteínas		
CEL (MODY 8)	Disfunción endócrina y exocrina del páncreas	Antidiabéticos orales, insulina
INS (MODY 10)	Defecto en la biosíntesis de insulina	Dieta, antidiabéticos orales, insulina
Alteración de canales iónicos		
ABCC8 (MODY 12)	Defecto en la secreción de insulina	Sulfonilureas
KCNJ11 (MODY 13)	Defecto en la secreción de insulina	Sulfonilureas
Trastorno en la transducción de señales		
APPL1 (MODY 14)	Defecto en la secreción de insulina	Dieta, antidiabéticos orales, insulina.

Tabla 2.VARIANTE, FRECUENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE GENES MODY

GENES MODY	VARIANTE	SIGNIFICADO CLÍNICO	SINÓNIMA/ NO SINÓNIMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
HNF4A	c.C341T:p.T114I	Benigna	No sinónima	4	22.22	
	Sin mutación			14	77.78	
GCK	c.T668C:p.M223T	No reportada	No sinónima	1	5.56	
	c.C642T:p.Y214Y	No reportada	Sinónima	1	5.56	
	Sin mutación			16	88.89	
HNF1A	c.C51G:p.L17L	Patogénica	Sinónima	12	66.67	
	c.A79C:p.I27L.	Significado incierto	No sinónima	11	61.11	
	c.A1741G:p.S581G	Probable patogénica	No sinónima	17	94.44	
	c.G1460A:p.S487N.	Patogénica	No sinónima	11	61.11	
	c.1137delT:p.V380Sfs*4	No reportada	No sinónima	1	5.56	
	c.G864C:p.G288G	No reportada	Sinónima	9	50.00	
	c.C1375T:p.L459L	No reportada	Sinónima	10	55.56	
	Sin mutación			0	0.00	
	PDX1	c.C246G:p.I82M	Benigna	No sinónima	1	5.56
		c.C1282G:p.L428V	No reportada	No sinónima	1	5.56
c.A338G:p.N113S		No reportada	No sinónima	1	5.56	
	Sin mutación			15	83.33	
HNF1B	c.C606G:p.N202K	No reportada	No sinónima	2	11.11	
	Sin mutación			16	88.89	
NEUROD1	c.A133G:p.T45A	Benigna	No sinónima	17	94.44	
	c.A1185T:p.V395V	No reportada	Sinónima	1	5.56	

	Sin mutación			1	5.56
KLF11	c.A1185T:p.V395V	Benigna	Sinónima	18	100.00
	c.828_829insTCTGTC;p.V280_P281ins SV	No reportada	Sinónima	1	5.56
	c.A185G:p.Q62R	Probable patogénica	No sinónima	3	16.67
	Sin mutación			0	0.00
CEL	c.C1164T:p.T388T	Benigna	Sinónima	4	22.22
	c.C1710T:p.P570P	Benigna	Sinónima	4	22.22
	c.C2064G:p.G688G	Benigna	Sinónima	1	5.56
	c.C603T:p.F201F	No reportada	Sinónima	1	5.56
	c.C1226T:p.T409I	Benigna	No sinónima	10	55.56
	c.T2059G:p.S687A	No reportada	No sinónima	2	11.11
	c.G2065C:p.A689P	No reportada	No sinónima	2	11.11
	c.G1801C:p.A601P	Probablemente benigna	No sinónima	1	5.56
	c.C7T:p.R3C	Benigna	No sinónima	1	5.56
	c.G2134A:p.A712T	Probablemente benigna	No sinónima	1	5.56
	c.G41C:p.C14S	No reportada	No sinónima	1	5.56
	c.T1454C:p.I485T	Probablemente benigna	No sinónima	1	5.56
	c.G2021A:p.G674D	No reportada	No sinónima	1	5.56
	c.2032dupC:p.V681Rfs*6	Patogénica	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			6	33.33
PAX4	c.A1046G:p.X349W	Benigna	No sinónima	16	88.89
	c.A986C:p.H329P	Benigna	No sinónima	17	94.44
	c.A543G:p.Q181Q	Benigna	Sinónima	1	5.56
	c.G680A:p.R227Q	No reportada	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			1	5.56
INS	c.T431C:p.L144P	No reportada	No sinónima	3	16.67
	Sin mutación			15	83.33
BLK	c.T330C:p.S110S	Benigna	Sinónima	9	50.00
	c.T843C:p.F281F	Benigna	Sinónima	17	94.44
	c.A974C:p.K325T	Probablemente benigna	No sinónima	1	5.56
	c.C570T:p.S190S	Benigna	Sinónima	1	5.56
	c.C711T:p.P237P	Probablemente benigna	Sinónima	1	5.56
	Sin mutación			0	0.00
ABCC8	c.G4102T:p.A1368S	Benigna	No sinónima	15	83.33
	c.G1944A:p.K648K	Benigna	Sinónima	4	22.22
	c.C1683T:p.H561H	Benigna	Sinónima	12	66.67
	c.T207C:p.P69P	Benigna	Sinónima	15	83.33
	c.G3816A:p.R1272R	Benigna	Sinónima	11	61.11
	c.G1720A:p.V574M	No reportada	No sinónima	1	5.56
	c.C3609T:p.A1203A	Benigna	Sinónima	8	44.44
	c.C2997T:p.C999C	No reportada	Sinónima	1	5.56
	c.C2482T:p.L828L	Benigna	Sinónima	1	5.56
	c.C2274T:p.T758T	Benigna	Sinónima	1	5.56



	Sin mutación			0	0.00
KCNJ11	c.C309T:p.A103A	Benigna	Sinónima	5	27.78
	c.G748A:p.V250I	Benigna	No sinónima	15	83.33
	c.A67G:p.K23E	Benigna	No sinónima	14	77.78
	Sin mutación			3	16.67
APPL1	c.A2099G:p.E700G	Benigna	No sinónima	4	22.22
	c.A69G:p.L23L	Benigna	Sinónima	2	11.11
	c.T256C:p.L86L	Benigna	Sinónima	2	11.11
	Sin mutación			10	55.56

Tabla 3. VARIANTE, FRECUENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE GENES PARA DM2

GENES DM2	VARIANTE	SIGNIFICADO CLÍNICO	SINÓNIMA/ NO SINÓNIMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SLC16A11	c.C1255A:p.P419T	No reportada	No sinónima	11	61.11
	c.G946A:p.G316S	No reportada	No sinónima	6	33.33
	c.A308G:p.D103G	Benigna	No sinónima	10	55.56
	c.G265A:p.V89I	No reportada	No sinónima	9	50.00
	c.G238T:p.A80S	No reportada	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			7	38.89
HNF1A	c.G1522T:p.Glu508Ter	Patogénica	No sinónima	0	0
	Sin mutación			18	100
	rs7305618	Patogénica	No sinónima	0	0
	Sin mutación			18	100
CDKAL1	c.C1226T:p.P409L	No reportada	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			17	94.44
MTNR1B	c.T725C:p.L242P	No reportada	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			17	94.44
TCF7L2	c.C1498A:p.P500T	Benigna	No sinónima	2	11.11
	c.C1535A:p.P512H	Benigna	No sinónima	1	5.56
	Sin mutación			15	83.33

Anexo 2. Calculadora de Exeter

(<https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/>)



MODY Probability Calculator

Age at diagnosis (years)

Sex Male Female

Currently treated with insulin or tablets Yes No

Time to insulin treatment (if currently treated with insulin) Not currently treated with insulin
 Within 6 months of diagnosis
 Over 6 months after diagnosis

BMI (kg/m²)

HbA1c (%) or

HbA1c mmol/mol

Current Age (years)

Parent affected with diabetes Yes No

Ethnicity White Non-white

Other Renal cysts
 Deafness
 Partial lipodystrophy
 Severe Insulin Resistance in absence of obesity
 Severe obesity with other syndromic features

Anexo 3. Carta de consentimiento informada



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Evaluación de la frecuencia de variantes genéticas de riesgo para diabetes tipo 2 (SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2) en pacientes mexicanos con diabetes tipo MODY.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas y Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.F. C. P. 06720
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	La diabetes mellitus es una enfermedad en la que el nivel de azúcar en la sangre (llamada glucosa) se encuentra alta. Existen diferentes tipos de diabetes mellitus y es importante saber cuál tipo tiene cada paciente para darles el tratamiento apropiado. En la actualidad se ha demostrado que algunos de los pacientes diagnosticados como tipo 1 (generalmente pacientes diagnosticados en la infancia) o tipo 2 (diagnosticados en etapa adulta) que utilizan dosis altas de insulina sin mejorar sus niveles de glucosa tienen en realidad otro tipo de diabetes llamado MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil). Estos pacientes logran bajar sus niveles de azúcar al iniciar medicamentos tomados, como la glibenclamida, además de continuar con su insulina. El estudio de exoma completo es una secuenciación de las porciones codificantes del ADN que nos permitirán conocer cuál de las mutaciones para MODY presenta, y si además presenta alguna variante de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, dentro de las más prevalentes en la población mexicana.
Procedimientos:	El objetivo del este estudio es buscar a través de un exoma completo la asociación genética de diabetes tipo MODY y variantes genéticas de riesgo SLC16A11, HNF1A, CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2 para diabetes tipo 2 a través de un exoma completo en una población mexicana y si estas variantes se relacionan con el desarrollo de elevación de la presión arterial, grasas altas en sangre o el desarrollo de obesidad. Su participación en este estudio consistirá en dejarnos obtener una muestra de sangre donde se estudiará el ADN para realizar una secuenciación genética de exoma completo (los cambios en su material genético) con el fin de buscar las mutaciones más comunes asociadas a diabetes tipo 2 en la población mexicana con el tipo de diabetes que sospechamos que tiene.
Posibles riesgos y molestias:	La toma de muestra de sangre puede ocasionar dolor en el sitio donde se coloca la aguja o generar un moretón (llamado médicamente hematoma). Ninguno de estos riesgos se considera severo, no requiere internamientos, ni incapacidades y tampoco pone en riesgo su vida.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los resultados de esta investigación pueden ser útiles para saber realmente cual es su tipo de Diabetes Mellitus y en todo caso, modificar su tratamiento para lograr que tenga mejor control de su azúcar y evitar y/o disminuir las complicaciones propias de la enfermedad a largo plazo, además de poder conocer el tipo de variante genética y saber si existe riesgo de que sus descendientes la presenten. También serán de utilidad para tomar decisiones en otros pacientes similares a usted que acudan en el futuro a nuestro hospital. Usted no recibirá un beneficio directo ni económico derivado de este estudio.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Usted será informado de los resultados de los estudios que tomemos y en la consulta le explicaremos cuáles son las opciones de tratamiento que podemos darle. Los tratamientos se encuentran disponibles en el hospital por lo que usted no tendrá que hacer ningún gasto para este estudio ni su tratamiento. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos. Los datos no serán transferidos a ninguna otra persona ni compañía sin su consentimiento.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no o bien retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte a su tratamiento y sin ninguna represalia. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción ni modificación.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y para el ser analizados se utilizarán claves en lugar de su nombre con la intención de que la persona que los revise no tenga conocimiento de su información, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No a Autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en Si aplica

derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Al finalizar el estudio tendremos conocimiento de si presenta variantes genéticas de riesgo para diabetes tipo 2 y si presenta alguna de las mutaciones para diabetes MODY, que nos permita diferenciar entre los tipos de diabetes y con esto dar un tratamiento adecuado.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Dr Aldo Ferreira Hermosillo. Investigador Asociado, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 1er piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21913, correo electrónico: aldo.naqisa@gmail.com

Responsable: [Dra. Keiko Taniguchi Ponciano. Investigador](mailto:keiko.taniguchi@hotmail.com) Asociado, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 1er piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21913, correo electrónico: keiko.taniguchi@hotmail.com; [Dr. Daniel Marrero Rodríguez. Investigador](mailto:dan.mar57@gmail.com) Asociado, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 1er piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21913, correo electrónico: dan.mar57@gmail.com; Dr. Mario Molina Ayala. [Médico adscrito al servicio de Endocrinología](mailto:mmol_17@yahoo.com.mx). Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21551, correo mmol_17@yahoo.com.mx; [Dra Regina de Miguel Ibáñez. Médico residente de Endocrinología](mailto:reginadm94@gmail.com). Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21551, correo reginadm94@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
Hoja de Registro Pacientes MODY

Ficha de identificación

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____

Antecedentes heredofamiliares

Padre o madre con DM _____ edad al dx _____

Abuelos con dx de DM _____ edad al dx _____

Alteraciones renales: _____ biliares: _____

ginecológicas: _____

Antecedentes personales patológicos:

Tipo de diabetes: _____

Edad al diagnóstico: _____

Tratamiento inicial: _____

Tratamiento actual: _____

Malformaciones renales: _____ ginecológicas: _____

biliares: _____

Complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía): _____

Complicaciones macrovasculares (EVC, IAM, insuficiencia arterial periférica): _____

Comorbilidades: Dislipidemia tipo y tratamiento. Hipertensión arterial: año de diagnóstico y tratamiento actual. _____

Otros: sordera _____

Exploración física

Peso: _____

Talla: _____

IMC: _____

Acantosis nigricans: _____

Paraclínicos: _____

Anticuerpos anti GAD: _____

Anticuerpos anti insulina: _____

Péptido C: _____

Glucosa en ayuno: _____

Hb1Ac: _____