



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, “DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**“ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE LA DIABETES TIPO
MODY Y LAS VARIANTES GENÉTICAS DE RIESGO EN
CTLA-4, PTPN22, IL2RA, VDR Y TNF A TRAVÉS DE UN
EXOMA COMPLETO EN UNA POBLACIÓN
MEXICANA”.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
KAPY SALVADOR LEÓN WU

TUTOR:
DRA. KEIKO TANIGUCHI PONCIANO

CIUDAD DE MÉXICO, 11 DE 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: “Asociación genética entre la diabetes tipo MODY y las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2RA, VDR y TNF a través de un exoma completo en una población mexicana”.

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: 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: 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

Alumno asociado al proyecto: Kapy Salvador León Wu

Estudiante de especialidad médica

Matrícula: 97385437

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

Teléfono: 556276900 ext. 21553

Correo electrónico: KAPY_L_W@outlook.com

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
1	Resumen	5
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema	14
4	Justificación	14
5	Pregunta de investigación	14
6	Objetivos	14
7	Hipótesis	14
8	Pacientes y métodos	15
9	Criterios de selección	15
10	Diseño del estudio	16
11	Análisis estadístico	16
12	Definición de variables	17
13	Aspectos éticos	23
14	Resultados	27
15	Discusión y análisis	52
16	Conclusiones	54
17	Cronograma de actividades	59
18	Referencias	58
19	Bibliografía	60
20	Anexos	61

Asociación genética entre la diabetes tipo MODY y las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF a través de un exoma completo en una población mexicana

RESUMEN

Introducción: La diabetes tipo MODY, es un grupo de enfermedades caracterizados por alteraciones genéticas heredadas que conducen a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos que terminan en diabetes, sin embargo, con importantes asociaciones sindrómicas que, de reconocerse, tienen implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico del paciente. Si bien, para el diagnóstico de diabetes MODY se requiere tener anticuerpos negativos para diabetes tipo 1, no se tiene establecido con exactitud la asociación de diabetes MODY con ciertos factores de riesgo principalmente genéticos que puedan predisponer a otras enfermedades autoinmunes. Dado que la diabetes tipo 1, al ser una enfermedad de naturaleza autoinmune, se asocia con mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes, también se han visto mayor asociación de enfermedades autoinmunes, particularmente de tiroides, en pacientes con diabetes tipo 2, además de que se habla actualmente de una comunicación entre los sistemas nervioso, endocrinológico e inmunológico. Identificar la posible asociación de polimorfismos de genes que predispongan a enfermedades autoinmunes podría ayudarnos a realizar una detección más específica de ciertas comorbilidades en estos pacientes para así, proponer un abordaje más integral.

Objetivo: Identificar la presencia de polimorfismos con significancia clínica en los genes CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF en pacientes con diabetes MODY

Pacientes y métodos: Se estudiarán pacientes con diabetes MODY, de ambos sexos, mayores de 16 años, en seguimiento por la Clínica de Diabetes y Obesidad del Hospital de Especialidades, Centro Médico nacional Siglo XXI. Utilizando el algoritmo diagnóstico de Diabetes MODY sugerido por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, se obtendrán pacientes con alta probabilidad para diabetes MODY, a los cuales se les realizará la secuenciación de exoma completo para corroborar el diagnóstico. Posteriormente se evaluará la presencia en estos pacientes de polimorfismos con significancia clínica en los genes CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF para determinar si cuentan con un riesgo incrementado para desarrollar enfermedades autoinmunes.

Análisis estadístico: Se describirán las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos.

Resultados: Se observó una adecuada correlación clínico-genética entre pacientes con sospecha de diabetes MODY y el análisis del exoma completo siendo el gen con mayor frecuencia de variantes patogénicas, HNF1A, aunque varios pacientes contaban con más de una variante en genes asociados a diabetes tipo MODY. En los genes CTLA4, PTPN22, IL2RA, VDR y TNF no se encontraron polimorfismos con significancia clínica, aunque se encontraron variantes no reportadas en VDR y TNF.

Conclusiones: No se encontraron polimorfismos con significancia clínica en los genes CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF en pacientes con diabetes MODY, sin embargo, se encontró que la diabetes tipo MODY puede tener un componente poligénico y la población mexicana cuenta con variantes genéticas que no han sido reportadas en la literatura actual.

Asociación genética entre la diabetes tipo MODY y las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF a través de un exoma completo en una población mexicana

Marco teórico

La diabetes de inicio en la madurez en jóvenes (MODY por sus siglas en inglés) es un término utilizado para referirse a ciertas formas monogénicas de la diabetes que desembocan en una secreción inapropiada de la insulina, en las cuales no se debe evidenciar autoinmunidad, para distinguirla de la diabetes tipo 1, con inicio a una edad temprana (1). Representa menos del 5% de los casos de diabetes, con una prevalencia estimada de 1 por cada 10 000 adultos y 1 por cada 23 000 niños, aunque probablemente esté infraestimada (2).

Si bien, existen las variantes genéticas de significado incierto, las cuales son alteraciones en genes con potencial patógeno, sin embargo, con asociación inconsistente para enfermedad, se han descrito más de 15 genes asociados a un fenotipo de diabetes MODY, los cuales tienen importantes implicaciones en la terapéutica a emplear (1). La Asociación Americana de Diabetes recomienda las pruebas genéticas para detección de diabetes MODY en pacientes con diabetes que inicien en la edad adulta temprana, generalmente con hiperglucemia antes de los 35 años, sin características de diabetes tipo 1 ni tipo 2 y que ocurran en generaciones sucesivas que sugieran un patrón de herencia autosómica dominante (3). A diferencia de la diabetes tipo 1, tienen anticuerpos negativos, suelen tener requerimientos bajos de insulina (< 0.5 UI/kg/día), con evidencia de producción endógena de insulina (péptido C más de 0.6 ng/ml con glucosa mayor de 72 mg/dl) por más de 3 a 5 años después del diagnóstico de diabetes, además de no desarrollar cetoacidosis al omitir el tratamiento con insulina (1). Características como el tener un IMC generalmente normal o bajo, sin acantosis nigricans, con hiperglucemia leve y con extrema sensibilidad a las sulfonilureas, la distinguen de la diabetes tipo 2 (1).

La Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos propone como algoritmo inicial cuando se tiene la sospecha clínica, solicitar Hemoglobina glicada (HbA1c), concentraciones de glucosa en ayuno, concentraciones de péptido C y la determinación de al menos 3 anticuerpos para diabetes tipo 1, como los anticuerpos anti antígenos de células de islote (ICA), anti tirosina fosfatasa (IA2), anti descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD-65), anti insulina (IAA) y anti transportador de zinc (ZnT8); además del uso de herramientas clínicas como la calculadora desarrollada por la Universidad de Exeter, que estima la probabilidad de un individuo de tener diabetes MODY (1, 4). Una probabilidad mayor del 36%

con dicha calculadora se considera como criterio para la realización de estudio genético en un paciente con diabetes para la detección de diabetes MODY (4). Este estudio genético, es el que ha permitido la clasificación de los pacientes con diabetes MODY con base en el gen implicado y su tratamiento. Se resumen los principales tipos en la siguiente tabla (1).

Tabla 1. Principales tipos de diabetes MODY y su tratamiento			
Gen	Proteína	Función	Tratamiento
HNF4A (MODY 1)	Factor nuclear de hepatocitos 4 a	Factor de transcripción de células beta del páncreas	Sulfonilureas, insulina o agonistas del receptor de GLP-1
GCK (MODY 2)	Glucocinasa	Enzima limitante en la glucólisis	Dieta
HNF1A (MODY 3)	Factor nuclear de hepatocitos 1 a	Factor de transcripción de células beta del páncreas	Sulfonilureas, meglitinidas, Insulina, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de DPP-4.
PDX1 (MODY 4)	Proteína homeobox de páncreas y duodeno 1	Desarrollo de células pancreáticas en general	Sulfonilureas, insulina
HNF1B (MODY 5)	Factor nuclear de hepatocitos 1 b	Factor de transcripción de células beta del páncreas	Sulfonilureas, insulina
NEUROD1 (MODY 6)	Factor de diferenciación neurogénico 1	Factor de transcripción de células beta del páncreas	Sulfonilureas, insulina
KLF11 (MODY 7)	Factor similar a Krueppel 11	Inhibición de apoptosis de células beta del páncreas	Sulfonilureas, insulina
CEL (MODY 8)	Lipasa de ésteres de carboxilo	Necesario para función exocrina del páncreas	Insulina
PAX4 (MODY 9)	Caja pareada 4	Diferenciación a células endocrinas del páncreas	Sulfonilureas, insulina
INS (MODY 10)	Insulina	Producción de insulina	Sulfonilureas, insulina

BLK (MODY 11)	Proteína tirosina cinasa BLK	Incrementa síntesis de insulina y su secreción	Sulfonilureas, insulina
ABCC8 (MODY 12)	Subunidad del canal de potasio sensible a sulfonilurea en células beta del páncreas	Secreción de insulina	Sulfonilureas, insulina, inhibidores de SGLT-2, insulina
KCNJ11 (MODY 13)	Subunidad del canal de potasio en células beta del páncreas	Secreción de insulina	Sulfonilureas, insulina
APPL1 (MODY 14)	Proteína adaptadora con interacción en fosfotirosina, con dominio PH y cremallera de leucina tipo 1	Señalización de insulina	Sulfonilureas, insulina

Para la búsqueda de genes implicados en la patogenia de las enfermedades, se tienen varias técnicas para búsqueda de alteraciones en el ADN. Se encuentra la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), cuyo fundamento es la conversión del ARN en ADN complementario para analizar una parte del ADN que fue transcrita, ya sin intrones; la secuenciación masiva en paralelo, que permite analizar varias secuencias de nucleótidos e incluso todo el genoma, de forma simultánea; la secuenciación del exoma completo (WES por sus siglas en inglés), la secuenciación de ARN, entre otras (4).

La secuenciación descrita por Sanger, Maxam y Gilbert con sus distintas variantes son consideradas como la primera generación de métodos de secuenciación del ADN, por lo cual se les conoce como los métodos tradicionales o convencionales. Se basa en secuenciar de manera manual o automática fragmentos de ADN de hasta 900 pares de bases y su principal utilidad es para secuenciar un gen en específico. No puede usarse para analizar múltiples genes e incluso se estima que para secuenciar todo el genoma por método de Sanger, se requerirían aproximadamente 60 años. El método original utilizaba marcadores radioactivos, lo cual ya se ha modificado para usar marcadores fluorescentes.

Como su nombre lo dice, estas técnicas de secuenciación requieren ADN, que puede ser obtenido de varias fuentes. Cuando se extrae ADN de los leucocitos, se tiene la ventaja de que es una muestra estéril de ADN, a diferencia de cuando se

extrae de otras muestras no estériles con posibilidad de que se secuencie ADN de la microbiota. Se debe amplificar el ADN con métodos basados en PCR previo a su procesamiento (4).

Recordando que el exoma es la parte del ADN que termina siendo traducida a proteínas, la secuenciación del exoma completo representa una técnica atractiva, dado que añade bastante información ante pacientes con enfermedades o evolución clínica poco frecuente. Dado que alrededor del 85% de las mutaciones que causan enfermedad se encuentran en el exoma, el usar exoma en vez de genoma completo reduce los costos de manera importante, además de que se trabaja con una menor cantidad de datos, lo cual hace más manejable la información e interpretación de datos aunque siempre existe la posibilidad de encontrar variantes de pronóstico de significado incierto en los genes analizados, el cual se ha reportado en un 15 a 20%. Además, a diferencia de la secuenciación por Sanger, que analiza un solo gen, la secuenciación del exoma completo puede analizar una gran cantidad de genes, lo cual resulta particularmente útil cuando se sospecha un componente hereditario en una enfermedad, en donde se desconoce qué genes están implicados o bien, se sospecha una gran cantidad de genes podrían tener implicación. Agregado a esto, cuando la sospecha clínica de una enfermedad con componente genético es alta, pero los paneles genéticos convencionales han salido con resultados negativos, la secuenciación de exoma completo puede aportar información acerca de nuevas alteraciones genéticas. Con esto, se pueden buscar nuevos objetivos para investigación de nuevas enfermedades, nuevas vías de fisiopatogénesis o para desarrollo de fármacos, además de desarrollar estrategias de tamizaje a familiares con alto riesgo (4).

Últimamente, se habla de una interacción neuro-inmuno-endocrinológica, en donde múltiples hormonas tradicionalmente con efectos meramente metabólicos, han demostrado ejercer influencia en el sistema inmune, además de que existen asociaciones entre enfermedades endocrinológicas y autoinmunes (6). Particularmente, en el caso de la diabetes, la diabetes tipo 1, que se caracteriza por autoinmunidad contra antígenos de células beta del páncreas, se ha asociado con otras enfermedades autoinmunes e incluso, se incluye en varios síndromes (7). Destacan el síndrome poliglandular tipo 1, el cual se caracteriza por candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia renal primaria asociado hasta en un 30% a diabetes tipo 1, el síndrome poliglandular tipo 2 el cual se constituye de insuficiencia suprarrenal primario, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes tipo 1 y el síndrome IPEX (por sus siglas en inglés) que incluyen enfermedades autoinmunes y endocrinopatías como la diabetes tipo 1 (7).

El sistema del complejo mayor de histocompatibilidad, que en humanos se conoce como antígeno leucocitario humano (HLA), cuenta con varias asociaciones con enfermedades autoinmunes, sin embargo, también engloba una gran cantidad de polimorfismos de significado clínico incierto (8). Existen otros genes no HLA, la mayoría implicados en la regulación del sistema inmune, que se han encontrado como contribuyentes en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes (9). Dado que la enfermedad tiroidea autoinmune es la más frecuente, también ha sido la más estudiada, en donde hasta un 30% de pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan enfermedad tiroidea autoinmune y se han implicado varias mutaciones o polimorfismos en genes, entre los cuales destacan los siguientes (9):

CTLA4 (Proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4): Se encuentra en el cromosoma 2q33 y se traduce a un receptor expresado en linfocitos T cuya función es regular negativamente la activación de dicha célula. Entre los polimorfismos y mutaciones, las que se asocian a diabetes y enfermedad tiroidea autoinmune son +6230G>A (rs3087243) y 49A>G (rs231775). Estos se caracterizan por producir una menor glucosilación de la proteína en el retículo endoplásmico y menor expresión en la membrana del linfocito de dicha proteína (9).

PTPN22 (Proteína no receptora tirosina fosfatasa tipo 22): Se encuentra en el cromosoma 1p13 y se traduce a una proteína tirosina fosfatasa en linfocitos, lo cual inhibe su activación y su vía de señalización mediada por la unión a antígenos. El polimorfismo / mutación asociado a diabetes y enfermedad tiroidea autoinmune es +1858C>T (rs2476601), lo cual incrementa la activación de los linfocitos T (9).

IL2Ra (Subunidad alfa del receptor de Interleucina 2): Se encuentra en el cromosoma 10p15 y es un factor de diferenciación que suprime la actividad de linfocitos T autorreactivos al interactuar con CD25, además de regular la función de linfocitos B, linfocitos NK y linfocitos T reguladores. La mutación en CD25 (rs10795791) afecta la función de los linfocitos T reguladores, con lo cual incrementa la susceptibilidad a la autoinmunidad (9).

VDR (Receptor de vitamina D): Se encuentra en el cromosoma 12q13.11 y se expresa en células del sistema inmune en general. Inhibe la activación de linfocitos T, además de reducir la producción de citocinas proinflamatorias con Interferón gamma (IFN γ). Polimorfismos y mutaciones como Bsm I (rs1544410), Aps I (rs7975232) y Taq I (rs731236) han sido asociados con mayor activación de linfocitos T (9).

TNF (Factor de necrosis tumoral): Se encuentra en el cromosoma 6p21, dentro de la región que produce HLA. El polimorfismo -308 (rs1800629) aumenta la transcripción y producción de TNF, que es una citocina proinflamatoria (9).

Aunque la diabetes tipo 2 tiene una fisiopatología que clásicamente no se ha relacionado con autoinmunidad, en estos pacientes hay un incremento en la prevalencia de enfermedad tiroidea con sustento autoinmune (10). Aunque no hay muchos estudios de prevalencia recientes, se ha reportado que un 4.4% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen hipertiroidismo (11), mientras que se han reportado prevalencias del 6 al 20% de hipotiroidismo con anticuerpos anti peroxidasa tiroidea positivos en pacientes con diabetes tipo 2 (10). Incluso, un metaanálisis estableció un incremento en el riesgo de hipotiroidismo subclínico de 1.93 veces (IC 95% 1.66 a 2.24) en pacientes con diabetes tipo 2 (12). Incluso, hay aumento en el riesgo de progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto en pacientes con diabetes tipo 2, con una tasa del 5% por año (13).

Los trastornos tiroideos pueden dificultar el control de un paciente con diabetes (10). En el caso del hipertiroidismo, se produce un incremento en la ingesta de alimentos, aumenta la absorción de glucosa y con ello, la glucemia posprandial, incrementa la gluconeogénesis y la síntesis de insulina, así como su aclaramiento, además de que la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido adiposo son considerablemente mayores (10). En situaciones de hipotiroidismo, las condiciones mencionadas previamente se invierten, con una menor absorción de glucosa, menor gluconeogénesis hepática, menor transporte, captación y uso de glucosa por tejidos periféricos, así como menor depuración renal de insulina con mayor riesgo de hipoglucemia (10).

Además, los genes mencionados previamente también tienen asociación con otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas, como vasculitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, dermatomiositis, entre otras (14). Además, el tratamiento de muchas de estas enfermedades implica el uso de glucocorticoides, los cuales producen en un 32.3% hiperglucemia (15) y en un 18.6%, diabetes (16).

En población mexicana, el acceso limitado a las pruebas genéticas dificulta la confirmación diagnóstica de diabetes MODY y generalmente, los estudios de prevalencia se limitan a centros de referencia y no en población general. Si bien, se ha establecido que cuentan con mayor prevalencia de condiciones como resistencia a la insulina, sobrepeso u obesidad (17), la asociación con enfermedades autoinmunes, no se ha establecido para este tipo de diabetes, lo cual

conlleva a la duda acerca de si existe una asociación entre estas 2 entidades, así como se ha demostrado en los tipos más comunes de diabetes.

Planteamiento del problema

Existe una prevalencia incrementada de enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes tipo 1, dada su misma naturaleza autoinmune, sin embargo, también se ha demostrado que pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo y prevalencia de enfermedades autoinmunes, particularmente enfermedad tiroidea autoinmune (10). Los trastornos tiroideos, que tienen una naturaleza autoinmune en su mayoría, pueden dificultar el control de la diabetes, además de que el uso de glucocorticoides para tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, pueden producir importante descontrol glucémico (14). Algunos marcadores genéticos asociados a enfermedades autoinmunes comunes son CTLA4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF (9)

Justificación

No existen estudios que describan la asociación entre diabetes MODY y enfermedades autoinmunes. El determinar si existen ciertos factores de riesgo genéticos que predispongan a estas enfermedades ayudaría a anticipar qué pacientes podrían desarrollar enfermedades autoinmunes que, en un futuro, desembocarían en un descontrol glucémico de no detectarse y tratarse a tiempo.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF que presentan los pacientes con diabetes MODY?

Objetivos

- a) Objetivo general
 - Determinar la prevalencia de las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF en pacientes con diabetes MODY a través de la
- b) Objetivo secundario
 - Determinar si existe correlación entre las variantes genéticas encontradas con características clínicas como hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia y descontrol glucémico.

Hipótesis

- Los pacientes con diabetes MODY tienen variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2Ra, VDR y TNF.

Pacientes 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 autoinmunidad: CTLA-4, PTPN22, ILR2A, VDR y TNF.
5. Se comparó las características clínicas y bioquímicas entre los pacientes con y sin las variantes genéticas en CTLA-4, PTPN22, ILR2A, VDR y TNF.

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 tengan 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

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1 = hombre 2 = mujer
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por	Kilogramo (kg)

Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	Metros (m)
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	Kg/m²
Perímetro de cintura	Cuantitativa Continua	Razón	Medida del punto medio entre la última costilla falsa y la línea imaginaria entre las apófisis espinosas anterosuperiores	Perímetro consignado en la hoja de registro, utilizando la misma cinta flexible, durante la evaluación en la consulta	Centímetros (cm)

Perímetro de cadera	Cuantitativa continua	Razón	Medida del perímetro abdominal tomando como referencia las espinas ilíacas anterosuperiores	Perímetro consignado en la hoja de registro, utilizando la misma cinta flexible, durante la evaluación en la consulta	Cm
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa Continua	Razón	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.	%
Padres afectados con diabetes	Cualitativa dicotómica	Nominal	Antecedente de madre y/o padre con diagnóstico de diabetes.	Registro en el expediente clínico de madre y/o padre con diagnóstico de diabetes.	1: Si 2: No
Mexicano	Cualitativa dicotómica	Nominal	Persona nacida en México, con al menos 2 generaciones ascendentes nacidas en el país.	Nacionalidad registrada en el expediente clínico.	1: Si 2: No
Calculadora EXETER	Cuantitativa Continua	Razón	Modelo matemático que introduce variables del paciente y arroja una probabilidad de	Porcentaje arrojado según las variables del paciente, expresado en porcentaje.	Porcentaje (%)

VARIABLE INDEPENDIENTE			padecer diabetes monogénica.		
Diabetes MODY	Cualitativa dicotómica	Nominal	Alteración monogénica que confiere hiperglicemia de inicio en la juventud.	Cuadro clínico compatible con diabetes MODY y Probabilidad por exeter > 36% registrada en la hoja de recolección de datos.	1: Si 2: No
VARIABLES DEPENDIENTES					
CTLA4	Cualitativa dicotómica	Nominal	Se encuentra en el cromosoma 2q33 y se traduce a un receptor expresado en linfocitos T cuya función es regular negativamente la activación de dicha célula.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo	1: Si 2: No
PTPN22	Cualitativa dicotómica	Nominal	Se encuentra en el cromosoma 1p13 y se traduce a una proteína tirosina fosfatasa en linfocitos, lo cual inhibe su activación y su vía de señalización mediada por la unión a antígenos.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo	1: Si 2: No
IL2Ra	Cualitativa dicotómica	Nominal	Se encuentra en el cromosoma 10p15 y	Presencia de polimorfismo	1: Si 2: No

			es un factor de diferenciación que suprime la actividad de linfocitos T autorreactivos al interaccionar con CD25, además de regular la función de linfocitos B, linfocitos NK y linfocitos T reguladores	de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo	
VDR	Cualitativa dicotómica	Nominal	Se encuentra en el cromosoma 12q13.11 y se expresa en células del sistema inmune en general. Inhibe la activación de linfocitos T, además de reducir la producción de citocinas proinflamatorias con Interferón gamma	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo	1: Si 2: No
TNF	Cualitativa dicotómica	Nominal	Se encuentra en el cromosoma 6p21, dentro de la región que produce HLA. El polimorfismo -308 (rs1800629) aumenta la transcripción y producción de TNF, que es una citocina proinflamatoria.	Presencia de polimorfismo de un solo nucleótido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo	1: Si 2: No
	Cualitativa dicotómica	Nominal	Tasa que relaciona parámetros bioquímicos y	Presencia de polimorfismo de un solo	

clínicos con el desarrollo de resistencia a la insulina

nucléotido comparado con una secuencia de DNA prototipo, por medio de secuenciación de exoma completo

OTRAS VARIABLES

Tiempo de evolución

Cuantitativa

Razón

Diferencia entre la edad de diagnóstico y el momento actual

Años transcurridos desde el diagnóstico hasta el momento de la primera evaluación del paciente

Años

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la presente investigación se considera 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. Mi deber como investigador es solamente hacia el paciente (en este caso el Médico) tal como se norma en el Artículo 2, 3 y 10; el cual participará 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 serán manejados en forma confidencial y únicamente los investigadores tendrán acceso a ellos, el investigador principal será el encargado de la recolección de datos así como del resguardo de los mismos. Dado que se manejarán datos personales y se realizará toma de muestra sanguínea, será 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 pedirá la aprobación del estudio por el Comité Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes se puntualizan en el marco teórico, a manera de resumen el paciente no tendrá 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 rige 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 será una vez identificados los criterios de inclusión y exclusión. El Dr. Kapy Salvador León Wu le

explicará en que consisten los riesgos, beneficios y proceso para incluirse en el protocolo de estudio.

Forma de selección de participante: Se incluirá al personal que cumpla con los criterios de selección y autoricen 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 solicitará la información clínica, se encargará del llenado de datos en la hoja de recolección y colaborará en el laboratorio de Endocrinología, Investigador de laboratorio de endocrinología. Para la planeación del estudio, el análisis estadístico y diseño metodológico, un investigador asociado 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 requieren guantes estériles, torundas de algodón, alcohol, jeringas, cubre bocas y tubos de laboratorio para contener las muestras, sin embargo, nos apoyaremos con el personal de laboratorio central.

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 analizarán polimorfismos en sangre. La toma de muestra de sangre será 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 extrae, centrifuga y separa 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 serán depositados en un contenedor con bolsa roja y el material utilizado para la venopunción (aguja de Vacutainer), será depositado en un recipiente para residuos punzocortantes de 7.57 L de color rojo marca MooreBrand. Las camisas para Vacutainer serán lavadas y desinfectadas con alcohol entre cada toma sanguínea. Tanto el contenedor con bolsa roja como el recipiente rígido para objetos punzocortantes se encuentran debidamente etiquetados y con la señal universal de residuos peligrosos biológico-infecciosos (RBPI), serán 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 llenará la hoja de Envío Interno de Residuos Peligrosos (EIRP). De acuerdo a la norma NOM-CRP-001-ECOL/93 (27), se anotará que se envían residuos con sangre humana (clave RPNE 1.2/01) y punzocortantes usados (clave RPNE 1.2/05).

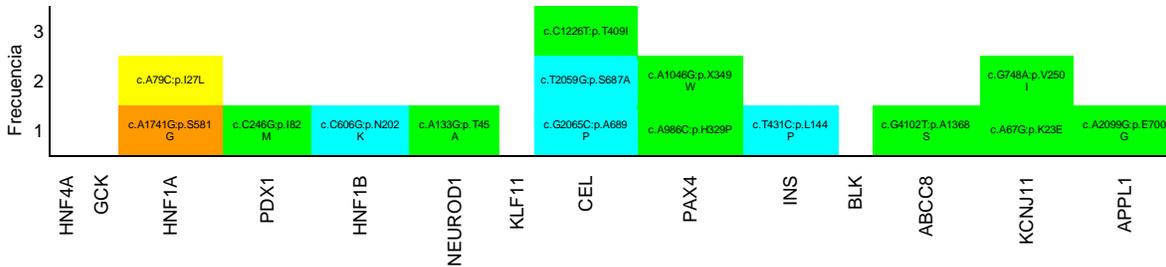
El tubo de EDTA con sangre total, será llevado a la Unidad de Investigación en Enfermedades Endócrinas, donde será procesado para la obtención de DNA y análisis de los polimorfismos. El responsable del registro y custodia de las muestras en esta unidad será el Dr. Aldo Ferreira. El personal que trabajará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

RESULTADOS POR PACIENTE: GENES ASOCIADOS A DIABETES MODY

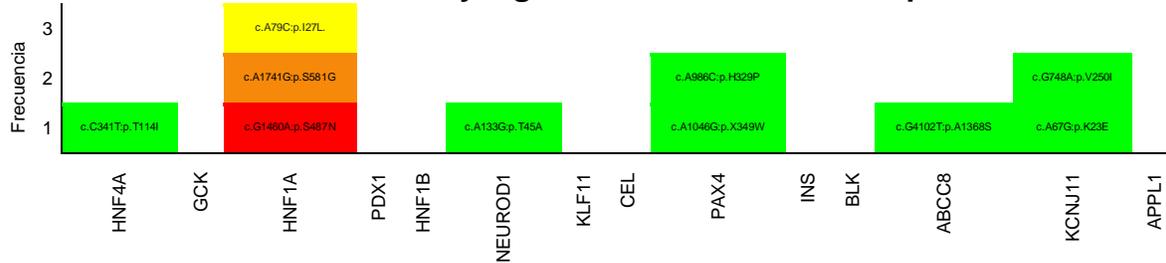
Para el reporte de resultados, se utilizará el siguiente código de colores dependiendo del significado de la variante encontrada. Dicho significado se integró con respecto a la información reportada en bases de datos de ClinVar, dbSNP, LitVar y PubMed en las cuales se tomaban como referencia análisis realizados por laboratorios como Illumina, Invitae, GeneDx, Prevention Genetics, VarSome, LabCorp, Genome Nilou Lab, Universidad de Chicago, Universidad de Groningen, entre otros.

Variante patogénica	
Variante probablemente patogénica	
Variante de significado incierto	
Variante probablemente benigna	
Variante benigna	
Variante no reportada	
Sin mutación	

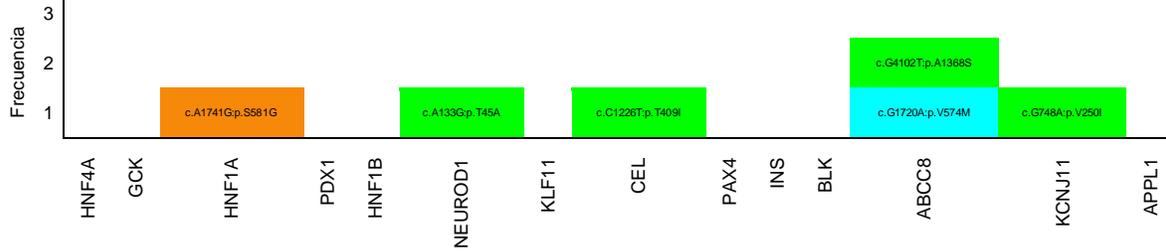
Gráfica 1: Variaciones y significado encontradas en paciente 1



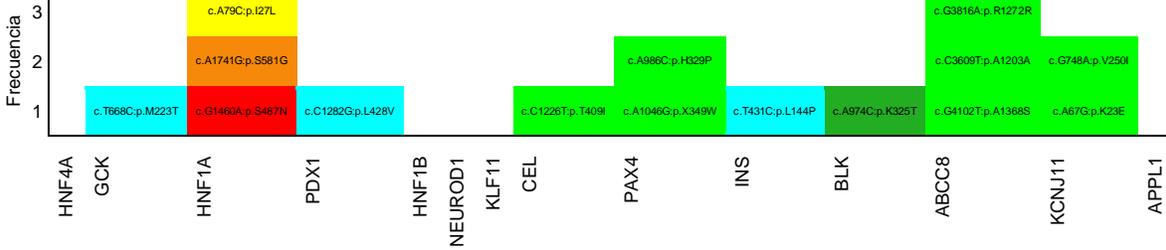
Gráfica 2: Variaciones y significado encontradas en paciente 2



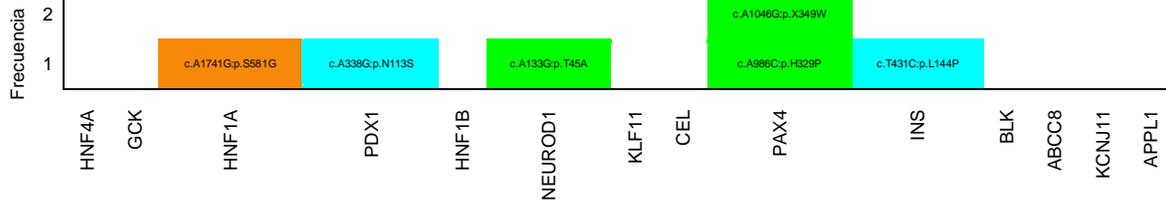
Gráfica 3: Variaciones y significado encontradas en paciente 3



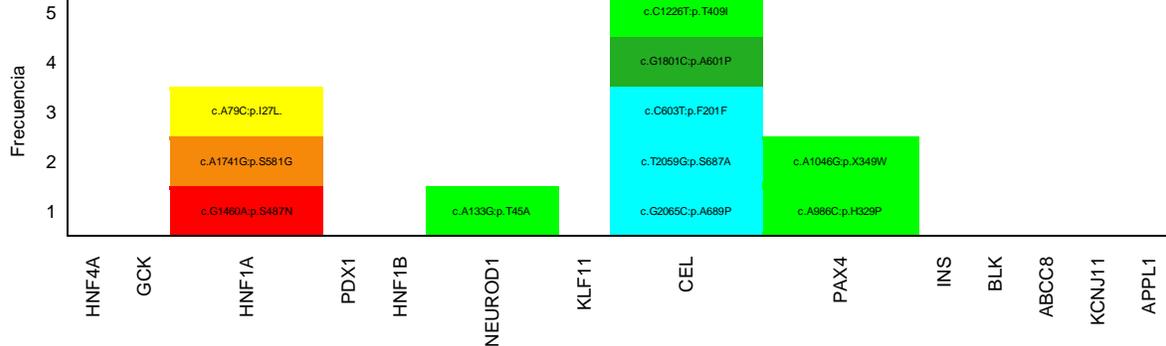
Gráfica 4: Variaciones y significado encontradas en paciente 4



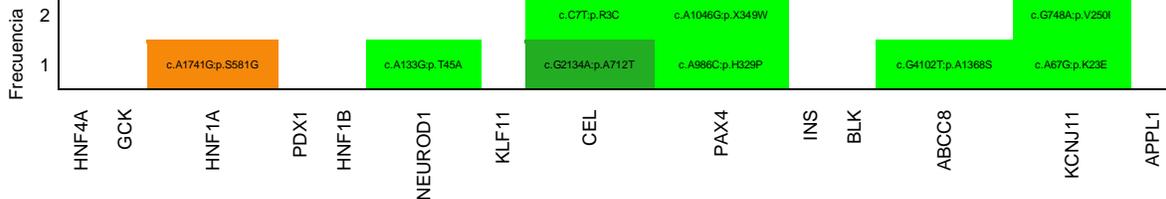
Gráfica 5: Variaciones y significado encontradas en paciente 5



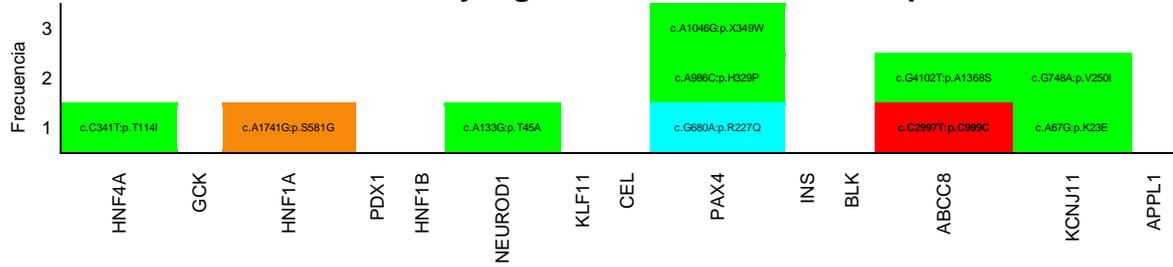
Gráfica 6: Variaciones y significado encontradas en paciente 6



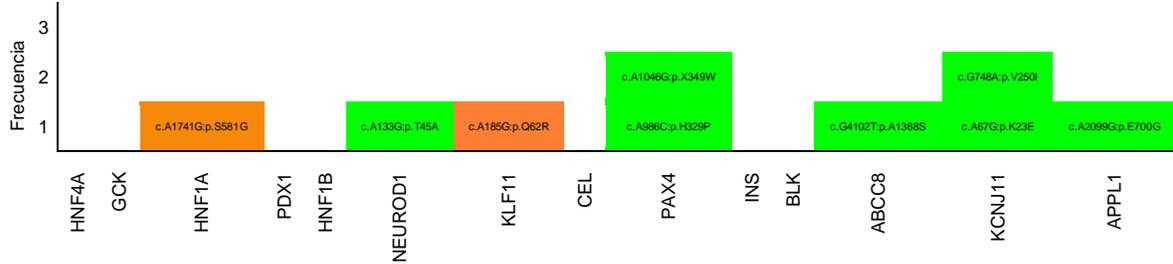
Gráfica 7: Variaciones y significado encontradas en paciente 7



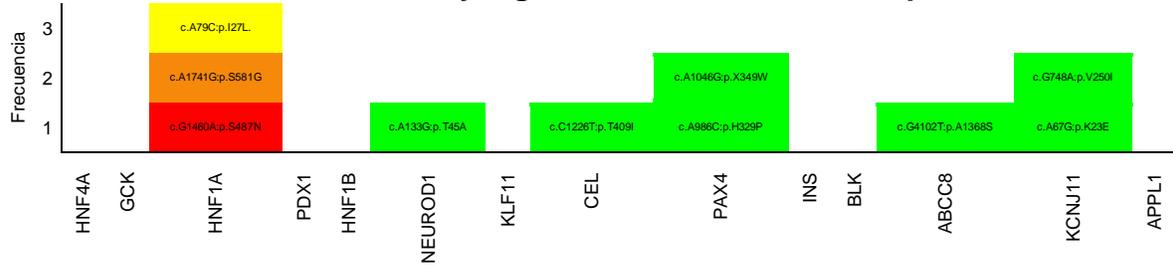
Gráfica 8: Variaciones y significado encontradas en paciente 8



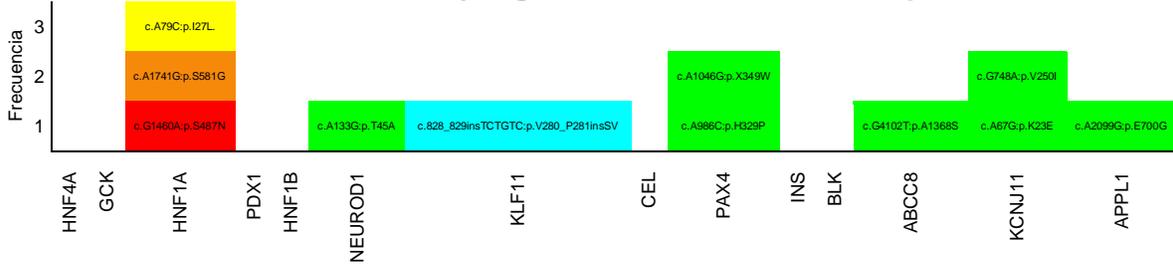
Gráfica 9: Variaciones y significado encontradas en paciente 9



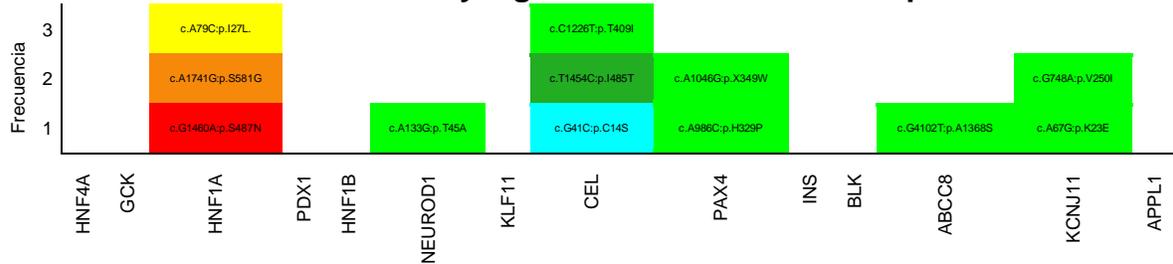
Gráfica 10: Variaciones y significado encontradas en paciente 10



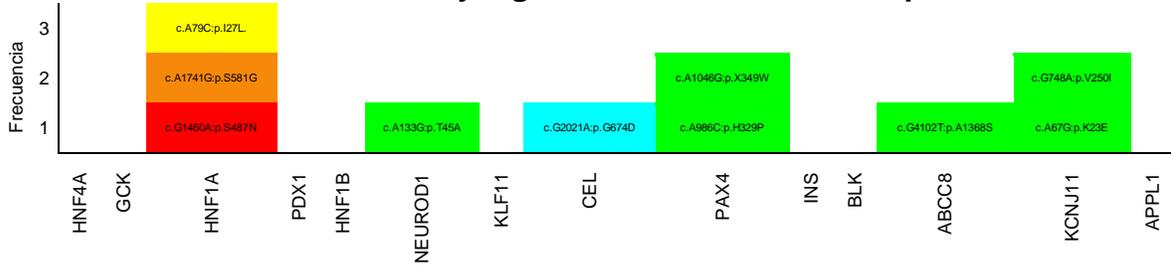
Gráfica 11: Variaciones y significado encontradas en paciente 11



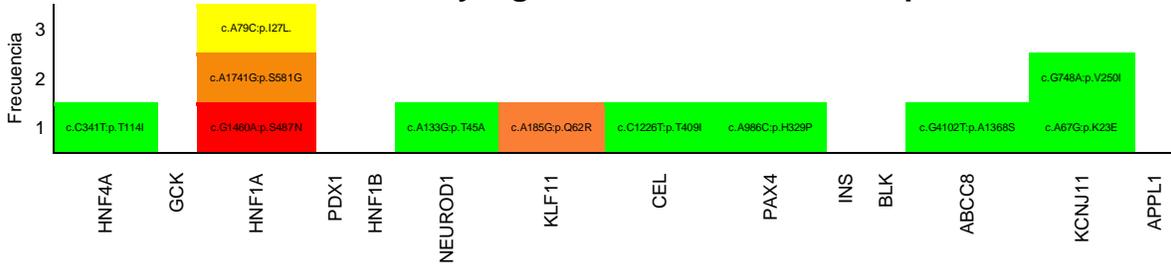
Gráfica 12: Variaciones y significado encontradas en paciente 12



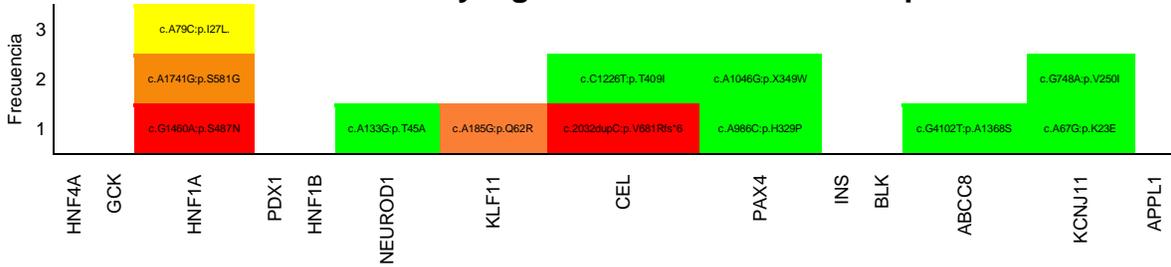
Gráfica 13: Variaciones y significado encontradas en paciente 13



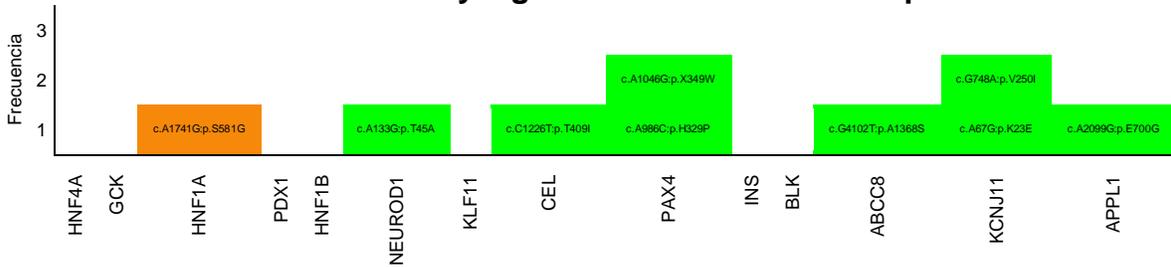
Gráfica 14: Variaciones y significado encontradas en paciente 14



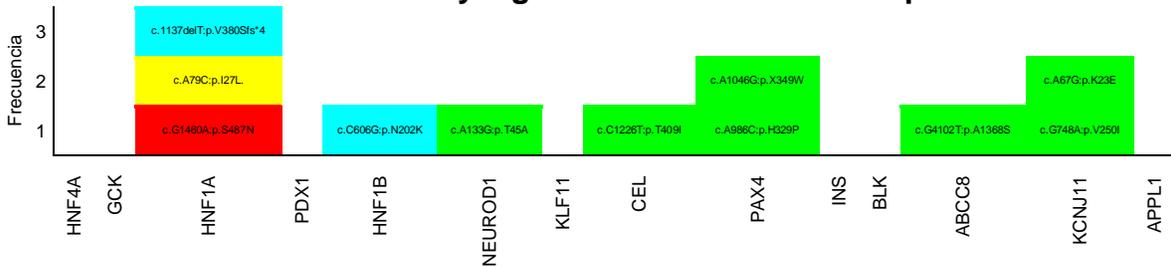
Gráfica 15: Variaciones y significado encontradas en paciente 15



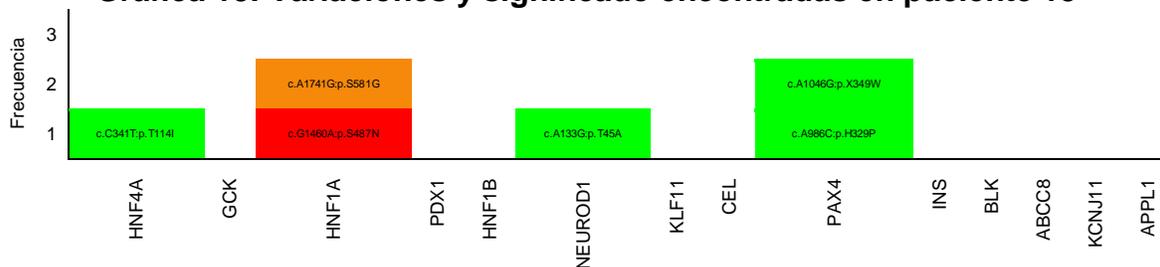
Gráfica 16: Variaciones y significado encontradas en paciente 16



Gráfica 17: Variaciones y significado encontradas en paciente 17



Gráfica 18: Variaciones y significado encontradas en paciente 18



En cuanto al primer paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 62.4%. Se trata de un paciente hombre de 39 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 24 años. El paciente tenía un IMC de 24.77 kg/m², con perímetro de cintura de 80 cm, con HbA1c de 8.7% y péptido C en 2.78 ng/ml, únicamente en tratamiento con insulina. Dentro de sus comorbilidades, únicamente se reportaba con dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, en el gen HNF1A se encontraron variantes probablemente patogénicas y de significado incierto, lo cual concuerda con la sospecha diagnóstica inicial, aunque se observan además variantes no reportadas en genes HNF1B, CEL e INS.

En el segundo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 31 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 16 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 24.69 kg/m², con perímetro de cintura de 96 cm, con HbA1c de 9.6% y péptido C en 3.13 ng/ml, en tratamiento con insulina, metformina y glicemipirida. En comorbilidades, se reportaba con dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, destaca que en el gen HNF1A se encontraron variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto, lo cual concuerda con la sospecha diagnóstica inicial. En el resto de los genes reportados como causantes de diabetes MODY no se observaron mutaciones.

En el tercer paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 54 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 13 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 23.43 kg/m², con perímetro de cintura de 100.5 cm, con HbA1c de 8.3% y péptido C en 1.34 ng/ml, en tratamiento con insulina, metformina, dapagliflozina y liraglutida. En comorbilidades, se reportaba con dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, se reporta una variante probablemente patogénica en el gen HNF1A, además de una variante no reportada en ABCC8.

En el cuarto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.0%. Se trataba de una paciente mujer de 46 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 13 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 20 kg/m², con perímetro de cintura de 73 cm, con HbA1c de 6.6%, sin determinación de péptido C, en tratamiento con metformina. No contaba con comorbilidades. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Además, cuenta con variantes no reportadas en otros genes relacionados a diabetes MODY, como GCK, PDX1 e INS.

En el quinto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en PAX4 con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 33 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 26 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 27.92 kg/m², con perímetro de cintura de 100 cm, con HbA1c de 7.9%, con péptido C en 4.12 ng/ml, en tratamiento con metformina y linagliptina. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, se documentó una variante probablemente patogénica en HNF1A, lo cual difiere de la sospecha clínica inicial. Además, cuenta con variantes no reportadas en otros genes relacionados a diabetes MODY, como PDX1 e INS.

En el sexto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 22 años de edad, con diagnóstico reciente, a la misma edad. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 24.94 kg/m², con perímetro de cintura de 72 cm, con HbA1c 7.4%, con péptido C en 3.09 ng/ml, en tratamiento con metformina y glimepirida. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Además, cuenta con una variante no reportada en el gen CEL, también relacionado a diabetes MODY.

En el séptimo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en GCK con Exeter en 24.4%. Se trataba de una paciente mujer de 38 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 35 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 20.2 kg/m², con perímetro

de cintura de 72 cm, con HbA1c de 7.4%, con péptido C en 1.12 ng/ml, sin necesidad de tratamiento farmacológico. No contaba con comorbilidades. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, no cuenta con variante en GCK, sin embargo, se documenta una variante probablemente patogénica en HNF1A. No se observan variantes patogénicas en otros genes relacionados a diabetes MODY.

En el octavo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 62.4%. Se trataba de un paciente hombre de 26 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 22 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 16.63 kg/m², con perímetro de cintura de 75 cm, con HbA1c de 7.9%, con péptido C en 2.06 ng/ml, en tratamiento glimepirida, semaglutida y pioglitazona. No contaba con comorbilidades. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, se observa una variante probablemente patogénica en HNF1A y una variante patogénica en ABCC8, además de una variante no reportada en PAX4, lo cual difiere con la visión tradicional de la diabetes MODY como enfermedad monogénica.

En el noveno paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en PAX4 con Exeter en 75.5%. Se trataba de un paciente hombre de 22 años de edad con diagnóstico reciente de diabetes, a la misma edad. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 24.94 kg/m², con perímetro de cintura de 85 cm, con HbA1c de 7.9%, con péptido C en 3.09 ng/ml, sin necesidad de tratamiento farmacológico. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha del gen afectado no se documentó, sin embargo, se documentaron variantes probablemente patogénicas en otros genes asociados a diabetes MODY como HNF1A y KLF11.

En el décimo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 32.9%. Se trataba de una paciente mujer de 45 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 30 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 24.03 kg/m², con perímetro de cintura de 80 cm, con HbA1c de 7.4%, con péptido C en 2.13 ng/ml, en tratamiento con metformina, glimepirida y liraglutida. No contaba con comorbilidades. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. No se documentaron variantes en otros genes

relacionados a diabetes MODY. En cuanto a los genes adicionales analizados, cuenta con variantes no reportadas en VDR y TNF.

En el undécimo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 58%. Se trataba de una paciente mujer de 26 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 22 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 25.23 kg/m², con perímetro de cintura de 90 cm, con HbA1c de 5.3%, con péptido C en 6.61 ng/ml, en tratamiento con metformina. No contaba con comorbilidades. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Además, se documentó una variante no reportada en KLF11, el cual es un gen también asociado a diabetes MODY.

En el duodécimo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 30 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 27 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 31.48 kg/m², con perímetro de cintura de 96 cm, con HbA1c de 6.3%, con péptido C en 3.18 ng/ml, en tratamiento con metformina. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Además, cuenta con una variante no reportada en otro gen relacionado a diabetes MODY, que es CEL. En cuanto a los genes adicionales analizados, cuenta con variantes no reportadas en TNF.

En el décimo tercer paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en GCK con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 32 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 19 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 21.95 kg/m², con perímetro de cintura de 78 cm, con HbA1c de 6.2%, con péptido C en 1.23 ng/ml, en tratamiento con metformina. Como comorbilidades se documentó dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Se observa adicionalmente una variante no reportada en CEL, que es un gen relacionado a diabetes MODY.

En el décimo cuarto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 55 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 12 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 25.55 kg/m², con perímetro de cintura de 95 cm, con HbA1c de 6.1%, con péptido C en 3.05 ng/ml, en tratamiento con insulina glargina, insulina lispro y linagliptina. Como comorbilidades contaba con hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Sin embargo, se documentó una variante probablemente patogénica en KLF11, también relacionado a diabetes MODY.

En el décimo quinto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 36.0%. Se trataba de una paciente mujer de 38 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 27 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 25.34 kg/m², con perímetro de cintura de 86 cm, con HbA1c de 7.7%, con péptido C en 3.09 ng/ml, en tratamiento con metformina. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Cabe señalar que cuenta con 2 variantes adicionales relacionadas a la fisiopatología de diabetes MODY, que son una variante probablemente patogénica en KLF11 y una variante patogénica en CEL, lo cual nuevamente contrasta con la percepción clásica de diabetes MODY como enfermedad monogénica.

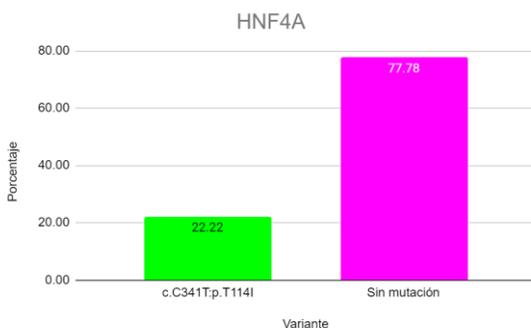
En el décimo sexto paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de un paciente hombre de 22 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 15 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 39.01 kg/m², con perímetro de cintura de 120 cm, con HbA1c de 6.3%, con péptido C en 3.48 ng/ml, en tratamiento con metformina, glimepirida, dapagliflozina y linagliptina. Como comorbilidades se documentó obesidad y dislipidemia. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la presencia de una variante probablemente patogénica en HNF1A corrobora la sospecha diagnóstica inicial. No cuenta con variantes patogénicas en otros genes asociados a MODY.

En el décimo séptimo paciente, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 75.5%. Se trataba de una paciente mujer de 36 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 28 años. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 24.09 kg/m², con perímetro de cintura de 78 cm, con HbA1c de 7.5%, con péptido C en 1.87 ng/ml, en tratamiento con metformina. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica, una variante probablemente patogénica y una variante de significado incierto. Adicionalmente, cuenta con una variante no reportadas en otro gen relacionado a diabetes MODY, que es HNF1B.

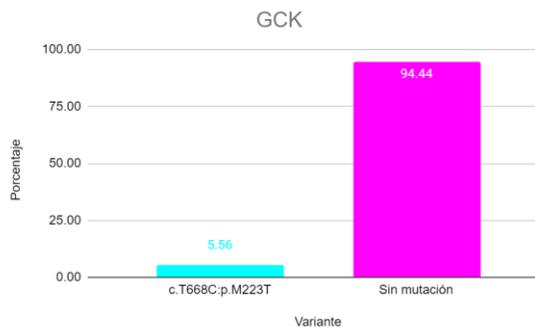
En el décimo octavo GCK, la sospecha diagnóstica era un paciente con diabetes tipo MODY por mutación en HNF1A con Exeter en 49.4%. Se trataba de una paciente mujer de 24 años de edad, con diagnóstico reciente, a la misma edad. En cuanto a su perfil metabólico, el paciente tenía un IMC de 23.14 kg/m², con perímetro de cintura de 80 cm, con HbA1c de 6.2%, con péptido C en 2.24 ng/ml, en tratamiento con metformina. Contaba con dislipidemia como comorbilidad. En cuanto a los genes reportados como causantes de diabetes MODY, la sospecha diagnóstica de mutación en HNF1A se corrobora al encontrarse una variante patogénica y una variante probablemente patogénica. No se observan variantes patogénicas en otros genes relacionados a diabetes MODY. En cuanto a los genes adicionales analizados, cuenta con variantes no reportadas en VDR y TNF.

RESULTADOS POR GEN ANALIZADO: GENES ASOCIADOS A DIABETES MODY

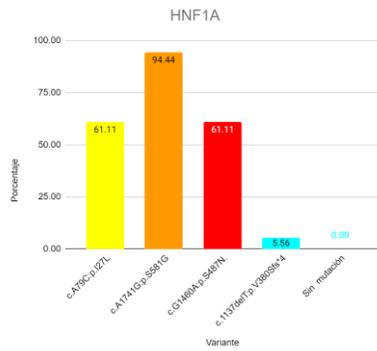
Gráfica 19: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen HNF4A



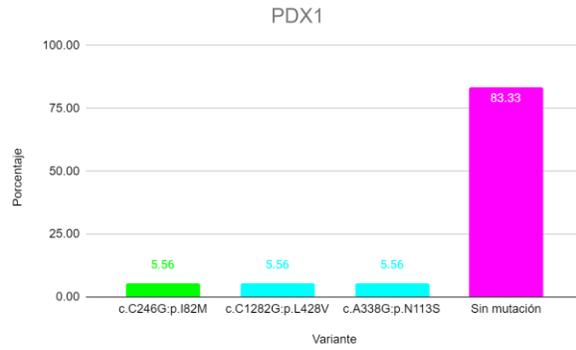
Gráfica 20: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen GCK



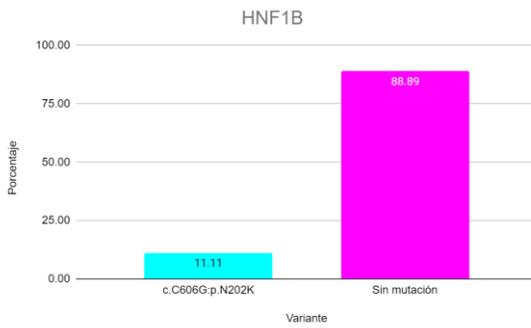
Gráfica 21: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen HNF1A



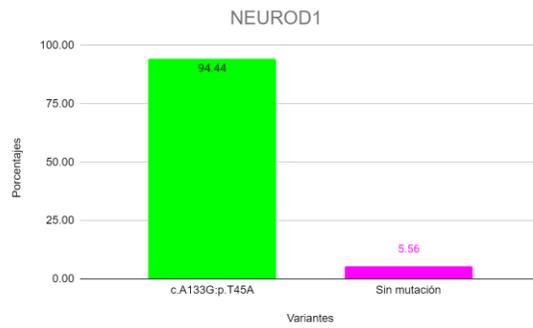
Gráfica 22: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen PDX1



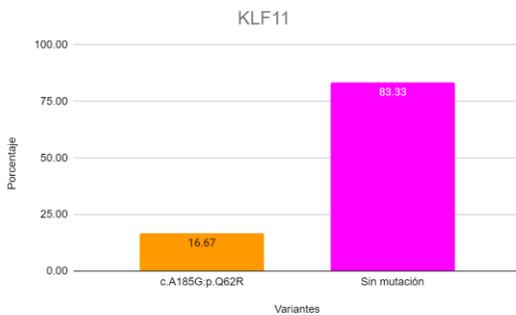
Gráfica 23: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen HNF1B



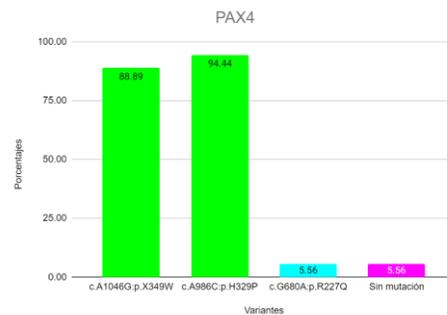
Gráfica 24: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen NeuroD1



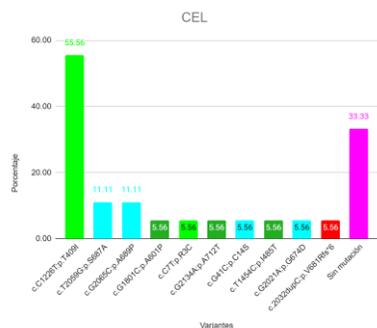
Gráfica 25: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen KLF11



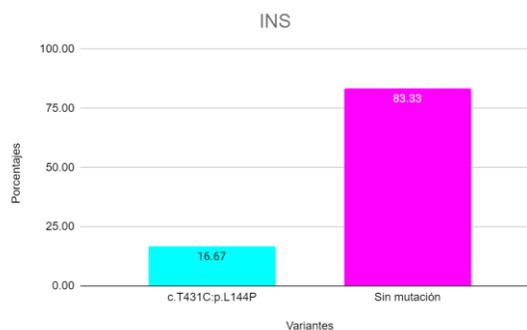
Gráfica 26: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen PAX4



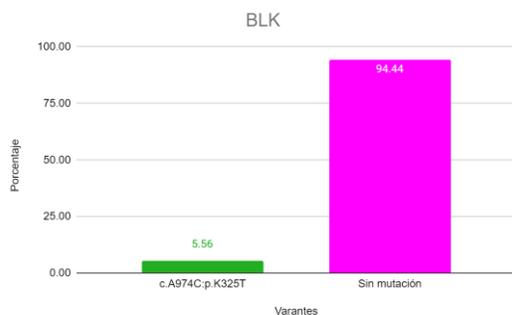
Gráfica 27: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen CEL



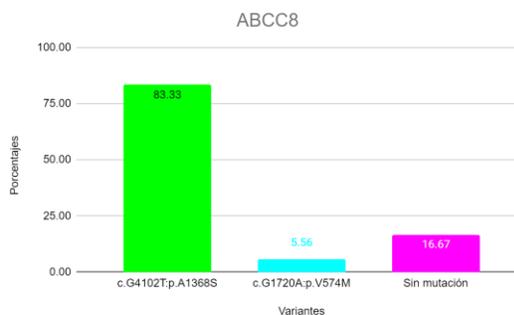
Gráfica 28: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen INS



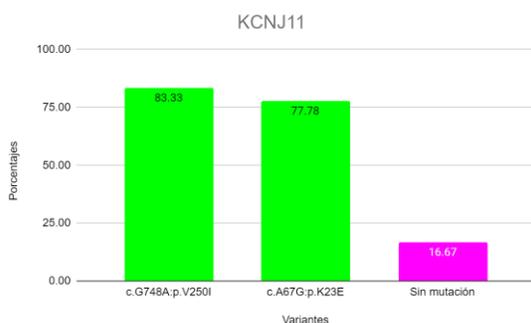
Gráfica 29: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen BLK



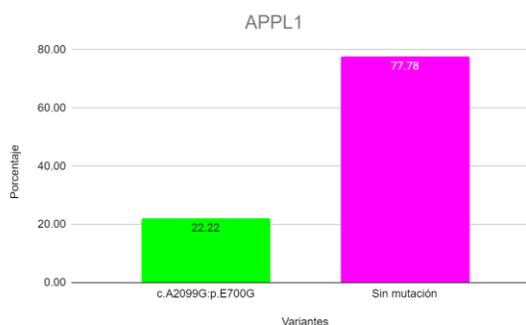
Gráfica 30: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen ABCC8



Gráfica 31: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen KCNJ11



Gráfica 32: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen APPL1



En cuanto al gen HNF4A, se documentó la variante c.C341T:p.T114I en el 22.22% de la población analizada, la cual es considerada una variante benigna. El 100% de la población con esta variante eran mujeres, con una media de Exeter de 66.8% (s: 12.30%) con edad media de 36.6 años (s: 13.27 años) con edad al diagnóstico media de 17.33 años (s: 4.98 años). 66.66% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de normalidad y 33.33% (n=1) de los pacientes tenían IMC en rango de

sobrepeso. 66.66% (n=2) contaban con circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 33.33% (n=1) tenían una circunferencia de cintura en rangos de normalidad. 66.66% (n=2) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 33.33% (n=1) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 100% (n=3) recibían tratamiento con metformina, 33.33% (n=1) tomaban glimepirida, 33.33% (n=1) ingerían iDPP4 y 66.66% (n=2) recibían tratamiento con insulina. 100% (n=3) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 100% (n=3) tenían dislipidemia y 33.33% (n=1) tenían hipertensión arterial sistémica.

Se encontró 1 variante del gen GCK: c.T668C:p.M223T, la cual no se encuentra reportada. Se trata de una paciente mujer, con probabilidad por Exeter del 75.0%, con diagnóstico de diabetes a los 13 años de edad y edad actual de 46 años. Contaba con un IMC y una circunferencia de cintura en rangos de normalidad, en tratamiento con metformina, logrando metas de tratamiento de HbA1c, sin medición de péptido C. No contaba con comorbilidades.

100% de la población analizada contaba con alguna variante en el gen HNF1A, siendo el gen con mayor prevalencia de variantes en la población estudiada. Se encontraron 3 variantes: c.A79C:p.I27L, que se catalogaba como de significado incierto, c.A1741G:p.S581G, la cual se consideraba probablemente patogénica, c.G1460A:p.S487N, reportada como patogénica; y una no reportada: c.1137delT:p.V380Sfs*4.

La variante más prevalente de HNF1A fue c.A1741G:p.S581G, considerada como probablemente patogénica, presente en el 94.44% (n=17) de la población estudiada. 29.41% (n=5) fueron hombres y 70.59% (n=12), mujeres, con una media de Exeter de 65.44% (s: 16.09%) con edad media de 34.29 años (s: 10.75 años) con edad al diagnóstico media de 21.70 años (s: 6.43 años). En cuanto al IMC, 11.76% (n=2) tenían obesidad, 23.53% (n=4), sobrepeso y 64.71% (n=11), con IMC en rangos de normalidad. 41.18% (n=7) tenían circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 52.82% (n=10), no. 52.94% (n=9) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 47.06% (n=8) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 11.76% (n=2) se encontraban sin requerimiento de tratamiento farmacológico, mientras que 70.59% (n=12) se encontraban con uso de metformina, 29.41% (n=5), usaban glimepirida, 17.75% (n=3) iDPP4, 17.75% (n=3) agonista del receptor de GLP-1 y 17.75% (n=3) insulina. 100% (n=17) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 70.59% (n=12) tenían dislipidemia y 5.88% (n=1) tenía hipertensión arterial sistémica.

La variante de HNF1A: c.G1460A:p.S487N, estuvo presente en el 61.11% (n=11) de la población estudiada. 9.09% (n=1) fueron hombres y 90.91% (n=10), mujeres, con una media de Exeter de 67.14% (s: 14.33%) con edad media de 35 años (s: 10.25 años) con edad al diagnóstico media de 21.81 años (s: 6.16 años). En cuanto al IMC, 9.09% (n=1) tenían obesidad, 27.27% (n=3), sobrepeso y 63.64% (n=7), con IMC en rangos de normalidad. 36.36% (n=4) tenían circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 63.64% (n=7), no. 54.55% (n=6) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 45.45% (n=5) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 90.91% (n=10) se encontraban con uso de metformina, 27.27% (n=3), usaban glimepirida, 9.09% (n=1) iDPP4, 9.09% (n=1) agonista del receptor de GLP-1 y 18.18% (n=2) insulina. 100% (n=11) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 9.09% (n=1) tenían hipertensión arterial sistémica y 72.72% (n=8), dislipidemia.

La variante c.A79C:p.I27L se reportó en el 61.11% (n=11) de los pacientes estudiados. 18.18% (n=2) fueron hombres y 81.82% (n=9), mujeres, con una media de Exeter de 68.44% (s: 13.08%) con edad media de 36.36 años (s: 9.62 años) con edad al diagnóstico media de 21.81 años (s: 6.16 años). En cuanto al IMC, 9.09% (n=1) tenían obesidad, 27.27% (n=3), sobrepeso y 63.64% (n=7), con IMC en rangos de normalidad. 36.36% (n=4) tenían circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 63.64% (n=7), no. 45.45% (n=5) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 54.55% (n=6) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 81.82% (n=9) se encontraban con uso de metformina, 27.27% (n=3), usaban glimepirida, 9.09% (n=1) iDPP4, 9.09% (n=1) agonista del receptor de GLP-1 y 27.27% (n=3) insulina. 100% (n=11) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 9.09% (n=1) tenían hipertensión arterial sistémica y 72.72% (n=8), dislipidemia.

La variante c.1137delT:p.V380Sfs*4, únicamente se reportó en un paciente (5.55%). Se trata de una mujer de 36 años con diabetes diagnosticada a los 28 años, con una probabilidad de diabetes MODY por Exeter de 75.5%, con IMC y perímetro de cintura en rangos de normalidad, en tratamiento con metformina, sin embargo, con HbA1c fuera de metas de tratamiento, con péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y con presencia de dislipidemia como comorbilidad.

En PDX1, se encontraron 3 variantes. La variante c.C246G:p.I82M se reportó como benigna, en un paciente hombre de 39 años de edad diagnosticado con diabetes a los 24 años, con probabilidad por Exeter de 62.4%. Su IMC y perímetro de cintura se encontraban en rangos de normalidad, con un péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y en comorbilidades, se reportaba la presencia de dislipidemia.

La variante c.C1282G:p.L428V no ha sido reportada hasta el momento y se documentó en una paciente mujer, con probabilidad por Exeter del 75.0%, con diagnóstico de diabetes a los 13 años de edad y edad actual de 46 años. Contaba con un IMC y una circunferencia de cintura en rangos de normalidad, en tratamiento con metformina, logrando metas de tratamiento de HbA1c, sin medición de péptido C. No contaba con comorbilidades.

La variante c.A338G:p.N113S tampoco había sido reportada y se encontró en un paciente con Exeter en 75.5%, mujer de 33 años de edad diagnosticado con diabetes a los 26 años. Su IMC se encontraba en rangos de sobrepeso y su perímetro de cintura sugería obesidad central. Se encontraba en tratamiento con metformina e iDPP4, con HbA1c fuera de metas de tratamiento y con dislipidemia como comorbilidad. El péptido C sugería adecuada reserva pancreática.

En HNF1B, se documentó una variante no reportada (c.C606G:p.N202K) en el 11.11% (n=2) de la población analizada. 50% (n=1) eran hombres y 50% (n=1), mujeres, con una media de Exeter de 68.95% (s: 9.26%) con edad media de 37.5 años (s: 2.12 años) con edad al diagnóstico media de 26 años (s: 2.82 años). 100% (n=2) tenían IMC y circunferencia de cintura en rangos de normalidad. 100% (n=2) tenían HbA1c fuera de metas de tratamiento. 50% (n=1) se encontraban con uso de metformina y 50% (n=1) usaba insulina. 100% (n=2) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 100% (n=2) tenían hipertensión arterial sistémica.

En NeuroD1, se encontró una variante benigna (c.A133G:p.T45A) en el 94.44% (n=17) de la población. 29.41% (n=5) fueron hombres y 70.59% (n=12), mujeres, con una media de Exeter de 65.48% (s: 16.11%) con edad media de 33.70 años (s: 10.34 años) con edad al diagnóstico media de 22.58 años (s: 6.18 años). En cuanto al IMC, 11.76% (n=2) tenían obesidad, 23.53% (n=4), sobrepeso y 64.71% (n=11), con IMC en rangos de normalidad. 41.18% (n=7) tenían circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 52.82% (n=10), no. 47.06% (n=8) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 52.94% (n=9) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 11.76% (n=2) se encontraban sin requerimiento de tratamiento farmacológico, mientras que 70.59% (n=12) se encontraban con uso de metformina, 29.41% (n=5), usaban glimepirida, 17.75% (n=3) iDPP4, 17.75% (n=3) agonista del receptor de GLP-1 y 23.53% (n=4) insulina. 100% (n=17) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 76.47% (n=13) tenían dislipidemia y 5.88% (n=1) tenía hipertensión arterial sistémica.

3 pacientes de la población analizada (16.67%) contaban con una variante probablemente patogénica en KLF11: c.A185G:p.Q62R. 33.33% (n=1) fueron hombres y 66.67% (n=2), mujeres, con una media de Exeter de 62.33% (s: 22.80%) con edad media de 38.33 años (s: 16.50 años) con edad al diagnóstico media de 20.33 años (s: 7.63 años). En cuanto al IMC, 66.67% (n=2) tenían sobrepeso y 33.33% (n=1), con IMC en rangos de normalidad. 33.33% (n=1) tenían circunferencia de cintura compatible con obesidad central y 66.67% (n=10), no. 66.67% (n=2) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 33.33% (n=1) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 33.33% (n=1) se encontraban sin requerimiento de tratamiento farmacológico, mientras que 33.33% (n=1) se encontraban con uso de metformina, 33.33% (n=1) iDPP4 y 33.33% (n=1) insulina. 100% (n=3) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 100% (n=3) tenían dislipidemia y 33.33% (n=1) tenía hipertensión arterial sistémica.

El gen CEL fue el que más variantes tenía, dando un total de 10 variantes. Destaca la variante c.2032dupC:p.V681Rfs*6, la cual es patogénica y fue encontrada en el 5.56% (n=1) de la población estudiada. Este paciente es una mujer de 38 años de edad con diabetes diagnosticada a los 27 años, con Exeter en 36.0%. Tiene IMC en rangos de sobrepeso y obesidad central por perímetro de cintura. Se encuentra en tratamiento con metformina, sin embargo, con HbA1c fuera de metas de tratamiento, con péptido C que sugiere adecuada reserva pancreática y con dislipidemia como comorbilidad.

11.11% (n=2) tenían dos variantes no reportadas: c.T2059G:p.S687A y c.G2065C:p.A689P. 50% (n=1) fueron hombres y 50% (n=1), mujeres, con una media de Exeter de 68.95% (s: 9.26%) con edad media de 30.5 años (s: 12.02 años) con edad al diagnóstico media de 23 años (s: 1.41 años). En cuanto al IMC y perímetro de cintura, 100% (n=2) se encontraban en rangos de normalidad. 100% (n=2) se encontraban con HbA1c fuera de metas de tratamiento. 50% (n=1) se encontraban con uso de metformina, 50% (n=1) con glimepirida, y 50% (n=1), con insulina. 100% (n=2) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 100% (n=2) tenían dislipidemia.

La variante c.G41C:p.C14S se consideró como no reportada y se encontró en una paciente mujer de 30 años, diagnosticada con diabetes a los 27 años, con Exeter en 75.5%, con IMC en rangos de obesidad y perímetro de cintura con obesidad central. Se encontraba con HbA1c en metas de tratamiento, con uso únicamente de metformina. Contaba con péptido C que sugería adecuada reserva pancreática y dislipidemia como comorbilidad.

La variante c.G2021A:p.G674D, que no ha sido reportada, fue documentada en una mujer de 32 años de edad, con diabetes diagnosticada a los 19 años, con Exeter en 75.5%. Contaba con IMC y perímetro de cintura en rangos de normalidad, con HbA1c en rangos de normalidad en tratamiento con metformina, con dislipidemia como comorbilidad y péptido C en rangos de normalidad.

La variante c.G1801C:p.A601P, catalogada como probablemente benigna, fue reportada en un paciente Exeter en 75.5%, mujer de 22 años de edad, con diagnóstico reciente, a la misma edad, con IMC y perímetro de cintura en rangos de normalidad. Se encontraba en tratamiento con metformina y glimepiride, sin embargo con HbA1c fuera de metas de tratamiento y dislipidemia como comorbilidad, además de péptido C en rangos de normalidad.

La variante c.G2134A:p.A712T, que es probablemente benigna y la variante c.C77T:p.R3C, que es benigna, fueron encontradas en una mujer de 38 años con diabetes diagnosticada a los 35 años, con Exeter en 24.4%. Se midió IMC y perímetro de cintura, los cuales eran normales. Se encontraba de momento sin tratamiento farmacológico, sin lograr metas de HbA1c, con péptido C con valores normales.

La variante c.T1454C:p.I485T, que es probablemente benigna, se encontró en una mujer de 30 años de edad, con diabetes diagnosticada a los 27 años, con Exeter en 75.5%. Tenía IMC con obesidad y perímetro de cintura con obesidad central, en tratamiento con metformina, con HbA1c en metas de tratamiento. Tenía dislipidemia como comorbilidad y péptido C con adecuada reserva pancreática.

Hubo una variante benigna: c.C1226T:p.T409I, que fue reportada en el 55.56% (n=10) de los pacientes. 20% (n=2) fueron hombres y 80% (n=8), mujeres, con una media de Exeter de 67.66% (s: 13.62%) con edad media de 38.7 años (s: 11.71 años) con edad al diagnóstico media de 21.1 años (s: 7.13 años). En cuanto al IMC, 20% (n=2) tenían obesidad, 20% (n=2), sobrepeso y 60% (n=6), IMC en rangos de normalidad. 40% (n=4) tenía obesidad central medida por perímetro de cintura. 40% (n=4) se encontraban con HbA1c fuera de metas de tratamiento y 60% (n=6), con HbA1c en metas de tratamiento. 80% (n=8) se encontraban con uso de metformina, 30% (n=3) con glimepirida, 20% (n=2) con iDPP4, 20% (n=2) con agonista de receptor de GLP-1 y 30% (n=3), con insulina. 100% (n=10) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 80% (n=8) tenían dislipidemia y 10% (n=1), hipertensión arterial sistémica.

En PAX 4 se encontraron 3 variantes, de las cuales 2 fueron descritas como benignas y una como no reportada. Las variantes c.A986C:p.H329P y

c.A1046G:p.X349W, ambas reportadas como benignas, se encontraron de manera simultánea en 88.89% (n=16) de los pacientes. 25% (n=4) fueron hombres y 75% (n=12), mujeres, con una media de Exeter de 64.77% (s: 16.42%) con edad media de 31.87 años (s: 7.93 años) con edad al diagnóstico media de 23.25 años (s: 5.73 años). Por IMC, 12.5% (n=2) tenían obesidad, 18.75% (n=3), sobrepeso y 68.75% (n=11) peso normal. Por circunferencia de cintura, 31.25% (n=5) tenían obesidad central y 68.75% (n=11), no. 50% (n=8) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 50% (n=8), no. 12.5% (n=2) recibían únicamente cambios en el estilo de vida en alimentación y actividad física, 75% (n=12) utilizaban metformina, 31.25% (n=5) glimepirida, 12.5% (n=2) iDPP4, 12.5% (n=2) agonista del receptor de GLP-1 y 12.5% (n=2), insulina. 100% (n=10) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y 68.65% (n=11) tenían dislipidemia.

La variante c.G680A:p.R227Q, no reportada, se encontró en un hombre de 26 años de edad, con diabetes diagnosticada a los 22 años, con Exeter en 62.4%. Su IMC y circunferencia de cintura estaban en rangos de normalidad y se encontraba en tratamiento con glimepirida y agonista del receptor de GLP-1, sin embargo, con HbA1c fuera de metas de tratamiento. No contaba con comorbilidades.

En el gen INS, se encontró una variante: c.T431C:p.L144P, en 3 sujetos (16.67%) de la población estudiada. 33.33% (n=1) eran hombres y 66.67% (n=2), mujeres, con una media de Exeter de 70.97% (s: 7.42%) con edad media de 39.33 años (s: 6.51 años) con edad al diagnóstico media de 21 años (s: 7 años). 33.33% (n=1) de los pacientes tenían IMC en rangos de sobrepeso y con obesidad central por circunferencia de cintura y 66.67% (n=2) con IMC y circunferencia de cintura normales. 33.33% (n=1) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 66.67% (n=2) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 66.67% (n=2) recibían tratamiento con metformina, 33.33% (n=1) tomaban iDPP4 y 33.33% (n=1) recibían tratamiento con insulina. 100% (n=3) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 66.67% (n=2) tenían dislipidemia.

En BLK se reportó una variante probablemente benigna: c.A974C:p.K325T en un paciente mujer de 46 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 13 años, con Exeter en 75.0%, IMC y perímetro de cintura normales, en tratamiento con metformina con HbA1c en rangos de normalidad, sin determinación de péptido C y sin comorbilidades.

En ABCC8 se encontró una variante no reportada: c.G1720A:p.V574M en una mujer de 54 años de edad, con diabetes diagnosticada a los 13 años, Exeter en 75.5%, con IMC en rangos de normalidad, pero circunferencia de cintura con obesidad

central, en tratamiento con metformina y agonista de receptor de GLP-1, con HbA1c fuera de metas de tratamiento y dislipidemia.

La variante benigna c.G4102T:p.A1368S se encontró en el 83.33% (n=15) de la población estudiada. 26.67% (n=4) eran hombres y 73.33% (n=11), mujeres, con una media de Exeter de 65.87% (s: 16.46%) con edad media de 36 años (s: 10.53 años) con edad al diagnóstico media de 21.67 años (s: 6.96 años). 13.33% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 20% (n=3), en rangos de sobrepeso y 66.67% (n=10), normal. 40% (n=6) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 53.33% (n=8) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 46.67% (n=7) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 13.33% (n=2) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 66.67% (n=10) recibían tratamiento con metformina, 26.67% (n=4) glimepirida, 13.33% (n=2), iDPP4, 20% (n=3) agonista del receptor de GLP-1 y 26.67% (n=4), insulina. 100% (n=15) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 66.67% (n=10) tenían dislipidemia y 6.67% (n=1), hipertensión arterial sistémica.

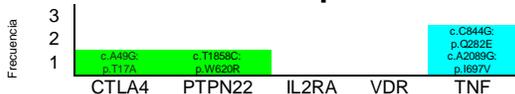
En KCNJ11, se reportaron 2 variantes benignas: c.A67G:p.K23E y c.G748A:p.V250I las cuales estaban presentes de manera simultánea en el 77.78% (n=14) de los sujetos de estudio. 28.57% (n=4) eran hombres y 71.43% (n=10), mujeres, con una media de Exeter de 65.13% (s: 16.89%) con edad media de 34.71 años (s: 9.63 años) con edad al diagnóstico media de 22.29 años (s: 6.78 años). 14.29% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 21.43% (n=3), en rangos de sobrepeso y 64.28% (n=9), normal. 35.71% (n=5) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 57.14% (n=8) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 42.86% (n=6) se encontraba fuera de metas de tratamiento. 14.29% (n=2) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 62.29% (n=9) recibían tratamiento con metformina, 28.57% (n=4) glimepirida, 14.29% (n=2), iDPP4, 14.29% (n=2) agonista del receptor de GLP-1 y 21.43% (n=3), insulina. 100% (n=14) de los pacientes tenían péptido C sugestivo de adecuada reserva pancreática y como comorbilidades, 64.29% (n=9) tenían dislipidemia y 7.14% (n=1), hipertensión arterial sistémica.

22.22% (n=4) de los sujetos estudiados tenían una variante de APPL1 reportada como benigna (c.A2099G:p.E700G). 75% (n=3) eran hombres y 25% (n=1), mujeres, con una media de Exeter de 72.23% (s: 6.55%) con edad media de 27.25 años (s: 8.06 años) con edad al diagnóstico media de 20.75 años (s: 3.95 años). 25% (n=1) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 25% (n=1), en rangos de sobrepeso y 50% (n=2), normal. 50% (n=2) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 75% (n=3) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento

y 25% (n=1), no. 25% (n=1) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 50% (n=2) recibían tratamiento con metformina, 25% (n=1) glimepirida, 25% (n=1), iDPP4, y 25% (n=1), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 75% (n=3) tenían dislipidemia.

RESULTADOS POR PACIENTE: GENES ASOCIADOS A AUTOINMUNIDAD

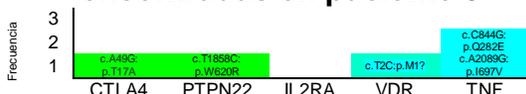
Gráfica 33: Variantes y significado encontradas en paciente 1



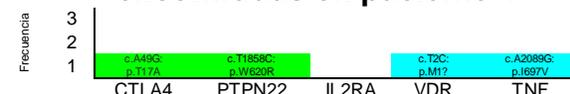
Gráfica 34: Variantes y significado encontradas en paciente 2



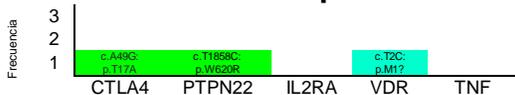
Gráfica 35: Variantes y significado encontradas en paciente 3



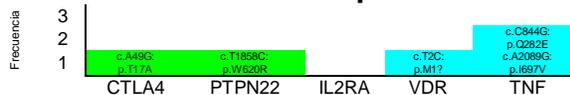
Gráfica 36: Variantes y significado encontradas en paciente 4



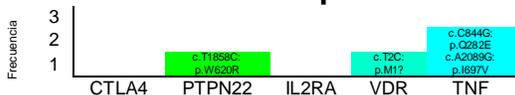
Gráfica 37: Variantes y significado encontradas en paciente 5



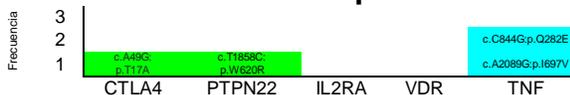
Gráfica 38: Variantes y significado encontradas en paciente 6



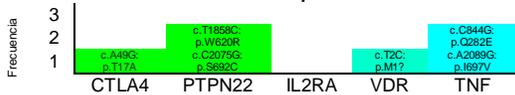
Gráfica 39: Variantes y significado encontradas en paciente 7



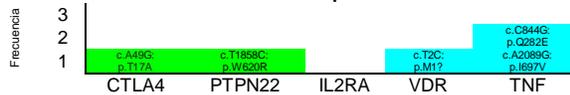
Gráfica 40: Variantes y significado encontradas en paciente 8



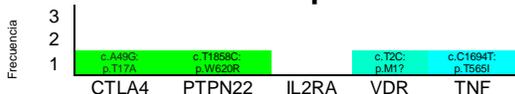
Gráfica 41: Variantes y significado encontradas en paciente 9



Gráfica 42: Variantes y significado encontradas en paciente 10



Gráfica 43: Variantes y significado encontradas en paciente 11



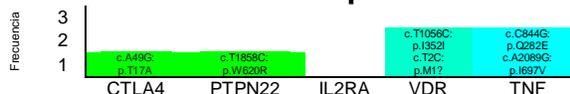
Gráfica 44: Variantes y significado encontradas en paciente 12



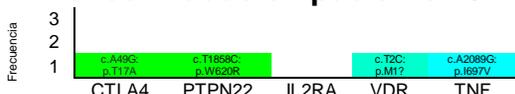
Gráfica 45: Variantes y significado encontradas en paciente 13



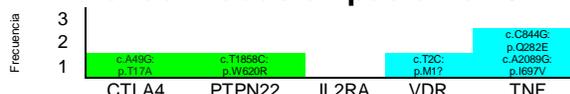
Gráfica 46: Variantes y significado encontradas en paciente 14



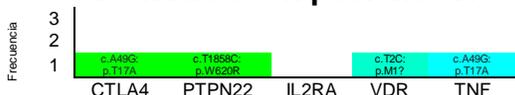
Gráfica 47: Variantes y significado encontradas en paciente 15



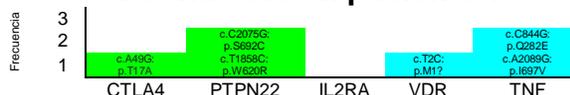
Gráfica 48: Variantes y significado encontradas en paciente 16



Gráfica 49: Variantes y significado encontradas en paciente 17



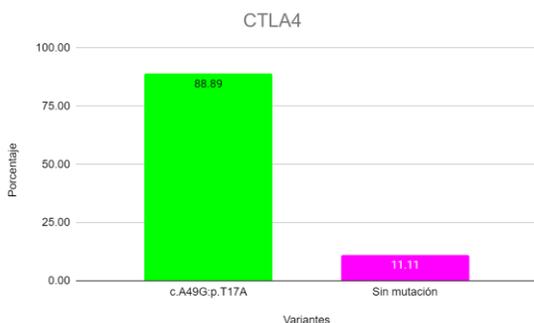
Gráfica 50: Variantes y significado encontradas en paciente 18



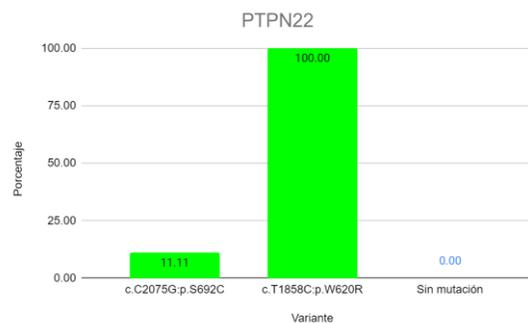
En la población en general, destaca que cuentan con variantes reportadas como benignas en CTLA4 y PTPN22. No se encontraron mutaciones en IL2Ra. En los genes de VDR y TNF, se encontraron variantes no reportadas, las cuales se describirán más adelante.

**RESULTADOS POR GEN ANALIZADO:
GENES ASOCIADOS A AUTOINMUNIDAD**

Gráfica 51: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen CTLA4

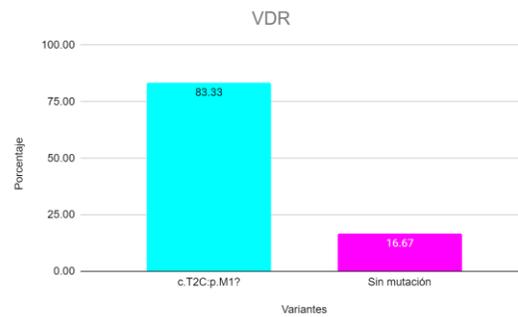
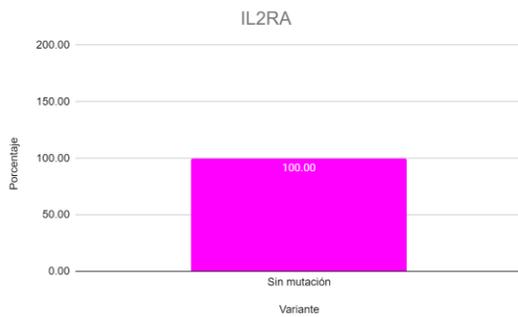


Gráfica 52: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen PTPN22

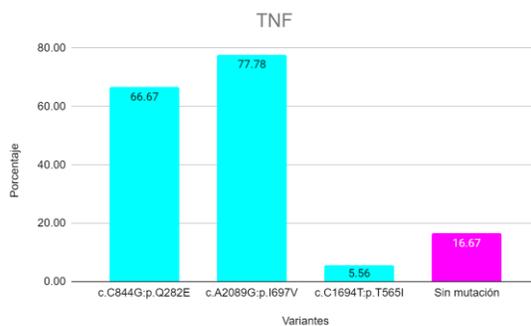


Gráfica 35: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen IL2RA

Gráfica 36: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen VDR



Gráfica 37: Porcentaje de frecuencia y significado de variantes en gen TNF



En cuanto a CTLA4, 88.89% (n=16) coincidían en tener la variante benigna, c.A49G:p.T17A. 25% (n=4) eran hombres y 75% (n=12), mujeres, con una media de Exeter de 68.18% (s: 12.21%) con edad media de 34.31 años (s: 11.06 años) con edad al diagnóstico media de 21.44 años (s: 5.86 años). 12.5% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 25% (n=4), en rangos de sobrepeso y 62.5% (n=10), normal. 43.75% (n=7) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 43.75% (n=7) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 56.25% (n=9), no. 6.25% (n=1) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 75% (n=12) recibían tratamiento con metformina, 31.25% (n=5) glimepirida, 18.75% (n=3), iDPP4, 18.75% (n=3), agonista del receptor de GLP-1 y 25% (n=4), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 75% (n=12) tenían dislipidemia y 6.25% (n=1), hipertensión arterial sistémica. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

Todos los pacientes tenían una variante catalogada como benigna en PTPN22: c.C2075G:p.S692C. 22.22% (n=4) eran hombres y 77.78% (n=14), mujeres, con una media de Exeter de 66.04% (s: 15.77%) con edad media de 38.39 años (s: 10.44 años) con edad al diagnóstico media de 22.06 años (s: 6.41 años). 11.11% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 22.22% (n=4), en rangos de sobrepeso y 66.67% (n=12), normal. 38.89% (n=7) tenían obesidad central por

perímetro de cintura; 50% (n=9) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 50% (n=9), no. 11.11% (n=2) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 72.22% (n=13) recibían tratamiento con metformina, 27.78% (n=5) glimepirida, 16.66% (n=3), iDPP4, 16.66% (n=3), agonista del receptor de GLP-1 y 22.22% (n=4), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 72.22% (n=13) tenían dislipidemia y 5.56% (n=1), hipertensión arterial sistémica. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

La segunda variante de PTPN22 encontrada, c.C2075G:p.S692C, se considera como benigna, se encontró en 11.11% (n=2) de la población analizada. 50% (n=1) eran hombres y 50% (n=1), mujeres, con una media de Exeter de 62.45% (s: 18.46%) con edad media de 23 años (s: 1.41 años) con edad al diagnóstico media de 23 años (s: 1.41 años). 100% (n=2) tenían IMC y circunferencia de cintura en rangos de normalidad. 100% (n=2) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento, de los cuales 50% (n=1) se encontraba sin requerimiento de tratamiento farmacológico y 50% (n=1), únicamente con uso de metformina. 100% (n=2) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 100% (n=2) tenían dislipidemia. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

En ningún paciente se encontraron variantes del gen IL2RA. Por otro lado, se encontró una variante en VDR, la cual no ha sido reportada: c.T2C:p.M1?, en el 83.33% (n=15) de la población estudiada. 13.33% (n=2) eran hombres y 86.67% (n=13), mujeres, con una media de Exeter de 66.19% (s: 17.12%) con edad media de 35.12 años (s: 10.86 años) con edad al diagnóstico media de 21.60 años (s: 6.91 años). 6.67% (n=1) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 26.67% (n=4), en rangos de sobrepeso y 66.66% (n=10), normal. 40% (n=6) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 46.67% (n=7) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 53.33% (n=8), no. 6.67% (n=1) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 80% (n=12) recibían tratamiento con metformina, 33.33% (n=5) glimepirida, 20% (n=3), iDPP4, 20% (n=3), agonista del receptor de GLP-1 y 20% (n=3), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 66.67% (n=10) tenían dislipidemia y 6.67% (n=1), hipertensión arterial sistémica. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

En TNF, se encontraron 3 variantes no reportadas. La variante más frecuente fue c.A2089G:p.I697V, presente en el 77.78% (n=14) de los pacientes. 28.51% (n=4) eran hombres y 71.43% (n=10), mujeres, con una media de Exeter de 63.12% (s: 17.10%) con edad media de 35.14 años (s: 11.65 años) con edad al diagnóstico

media de 21.57 años (s: 6.919años). 14.28% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 14.28% (n=2), en rangos de sobrepeso y 71.43% (n=10), normal. 35.71% (n=5) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 50% (n=7) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 50% (n=7), no. 14.29% (n=2) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 64.29% (n=9) recibían tratamiento con metformina, 35.71% (n=5) glimepirida, 14.29% (n=2), iDPP4, 21.43% (n=3), agonista del receptor de GLP-1 y 28.57% (n=3), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 71.43% (n=10) tenían dislipidemia y 7.14% (n=1), hipertensión arterial sistémica. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

La variante c.C844G:p.Q282E se encontró en el 66.67% (n=12) de los pacientes. 33.33% (n=4) eran hombres y 66.67% (n=8), mujeres, con una media de Exeter de 64.61% (s: 16.17%) con edad media de 34 años (s: 12.15 años) con edad al diagnóstico media de 21.83 años (s: 6.95 años). 16.67% (n=2) de los pacientes tenían IMC en rangos de obesidad, 8.33% (n=1), en rangos de sobrepeso y 50% (n=6), normal. 41.67% (n=5) tenían obesidad central por perímetro de cintura; 50% (n=6) se encontraban con HbA1c en metas de tratamiento y 50% (n=6), no. 16.67% (n=2) se encontraba sin tratamiento farmacológico, 58.33% (n=7) recibían tratamiento con metformina, 41.67% (n=5) glimepirida, 16.67% (n=2), iDPP4, 25% (n=3), agonista del receptor de GLP-1 y 33.33% (n=4), insulina. 100% (n=4) de los pacientes tenían péptido C en rangos de normalidad y como comorbilidades, 75% (n=9) tenían dislipidemia y 8.33% (n=1), hipertensión arterial sistémica. No se reportaron enfermedades autoinmunes en dichos pacientes.

La variante c.C1694T:p.T565I se reportó en un paciente mujer de 26 años de edad el cual fue diagnosticado con diabetes a los 22 años, con Exeter en 58%. Contaba con IMC en rangos de sobrepeso y obesidad central por circunferencia de cintura. Tenía HbA1c en metas de tratamiento, únicamente con uso de metformina, con péptido C en rangos de normalidad y sin comorbilidades, sin diagnóstico de enfermedades autoinmunes.

La relación entre cada variante genética y las características clínicas se resumen en la siguiente tabla:

TABLA 2: FRECUENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS								
Gen	Variante	Edad al diagnóstico		HbA1c		IMC		
		Menor a la media (22.04)	Mayor a la media (22.04)	En metas de tratamiento	Fuera de metas de tratamiento	Normal	Sobrepeso	Obesidad
GCK	c.T668C:p.M223T	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	0% (0)
HNF1A	c.A79C:p.I27L	50% (4)	50% (4)	50% (4)	50% (4)	50% (4)	37.5% (3)	12.5% (1)
	c.G1460A:p.S487N	54.55% (6)	45.45% (5)	54.55% (6)	45.45% (5)	63.64% (7)	27.27% (3)	9.09% (1)
	c.A1741G:p.S581G	58.82% (10)	41.18% (7)	52.94% (9)	47.06% (8)	64.71% (11)	23.53% (4)	11.76% (2)
	c.1137delT:p.V380Sfs*4	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)
PDX1	c.A338G:p.N113S	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
	c.C1282G:p.L428V	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	0% (0)
HFN1B	c.C606G:p.N202K	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)
KLF11	c.A185G:p.Q62R	66.67% (2)	33.33% (1)	66.67% (2)	33.33% (1)	33.33% (1)	66.67% (2)	0% (0)
CEL	c.T2059G:p.S687A	50% (1)	50% (1)	0% (0)	100% (2)	100% (2)	0% (0)	0% (0)
	c.G2065C:p.A689P	50% (1)	50% (1)	0% (0)	100% (2)	100% (2)	0% (0)	0% (0)
	c.G41C:p.C14S	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (1)
	c.2032dupC:p.V681Rfs*6	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
PAX 4	c.G680A:p.R227Q	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)
INS	c.T431C:p.L144P	33.33% (1)	66.67% (2)	33.33% (1)	66.67% (2)	66.67% (2)	33.33% (1)	0% (0)
ABCC8	c.G1720A:p.V574M	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)

TABLA 2: FRECUENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (CONTINUACIÓN)									
Gen	Variante	Obesidad central		Hipertensión		Dislipidemia		Exeter	
		Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Menor a la media (66.04%)	Menor a la media (66.04%)
GCK	c.T668C:p.M223T	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)
HNF1A	c.A79C:p.I27L	37.5% (3)	62.5% (5)	12.5% (1)	87.5% (7)	75% (6)	25% (2)	37.5% (3)	62.5% (5)
	c.G1460A:p.S487N	36.36% (4)	63.64% (7)	9.09% (1)	90.91% (10)	72.73% (8)	27.27% (3)	36.36% (4)	63.64% (7)
	c.A1741G:p.S581G	41.18% (7)	58.82% (10)	5.88% (1)	94.12% (16)	70.59% (12)	29.41% (5)	41.18% (7)	58.82% (10)
	c.1137delT:p.V380Sfs*4	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)
PDX1	c.A338G:p.N113S	100% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)
	c.C1282G:p.L428V	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)
HFN1B	c.C606G:p.N202K	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
KLF11	c.A185G:p.Q62R	33.33% (1)	66.67% (2)	33.33% (1)	66.66% (2)	100% (3)	0% (0)	33.33% (1)	66.67% (2)
CEL	c.T2059G:p.S687A	0% (0)	100% (2)	0% (0)	100% (2)	100% (2)	0% (0)	50% (1)	50% (1)
	c.G2065C:p.A689P	0% (0)	100% (2)	0% (0)	100% (2)	100% (2)	0% (0)	50% (1)	50% (1)
	c.G41C:p.C14S	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
	c.2032dupC:p.V681Rfs*6	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
PAX 4	c.G680A:p.R227Q	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)
INS	c.T431C:p.L144P	33.33% (1)	66.67% (2)	0% (0)	100% (3)	66.67% (2)	33.33% (1)	33.33% (1)	66.67% (2)
ABCC8	c.G1720A:p.V574M	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)	100% (1)	0% (0)	0% (0)	100% (1)

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Es importante destacar que el diagnóstico de diabetes tipo MODY se sospecha a través de una serie de características clínicas mencionadas previamente, sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere una prueba genética en la cual se evidencia una mutación en alguno de los genes descritos en la literatura como causantes de diabetes monogénicas.

Se observó que utilizando los criterios de inclusión previamente mencionados, se logró una adecuada correlación clínico-genética. Si bien, en varias ocasiones no concordó la sospecha clínica del gen mutado con el estudio genético, en todos los pacientes se observó al menos una variante probablemente patogénica o patogénica en genes asociados a diabetes MODY. Debido a recursos económicos, no fue posible reclutar un grupo control, el cual pudiera ser en pacientes con otros tipos de diabetes o bien, pacientes sin diagnóstico de diabetes. Aunque la calculadora de probabilidad para MODY de Exeter no ha sido validada en México y el objetivo de este estudio no consistía en validar dicha calculadora, su uso en la práctica clínica en nuestro país puede ser de bastante utilidad dado que, en toda la población de estudio, el punto de corte establecido se cumplió en el 100% de la población de estudio. Las variantes en las que se observó mayor tendencia a obtener porcentajes de probabilidad de Exeter mayores fueron en las cuatro variantes encontradas en el gen HNF1A y en las variantes encontrada en GCK, PDX1, KLF11, INS y ABCC8.

Para el análisis con respecto a las variables clínicas, se tomarán en cuenta únicamente las variantes patogénicas, las variantes probablemente patogénicas, las variantes de significado incierto y las variantes no reportadas. Como consideraciones de este análisis, se debe tener en cuenta de que no se contó con un grupo control para cálculo de asociaciones de riesgo ni estudios experimentales para determinar el significado clínico de una variante, sobre todo las no reportadas. Además, hubo variantes de baja prevalencia en la población de estudio, incluso con n=1, por lo que se deberá tomar con cautela el impacto clínico de dichas variantes.

En concordancia con la literatura consultada, el gen con mayor frecuencia de variaciones probablemente patogénicas o patogénicas detectadas en la población de estudio fue HNF1A, en 100% de los sujetos de estudio. Se detectó una variante patogénica (c.G1460A:p.S487N), una probablemente patogénica (c.A1741G:p.S581G), una variante de significado incierto (c.A79C:p.I27L) y una variante no reportada (c.1137delT:p.V380Sfs*4), aunque sea probablemente patogénica dado que implica una delección con cambio en el marco de lectura del gen. Además, varios pacientes tenían dos o más de estas variantes en HNF1A.

Varios pacientes contaban con más de una variante en genes asociados a diabetes tipo MODY, aunque el número de variantes con las que contaba cada paciente, no correlacionó con variables como la edad al diagnóstico, el control de la diabetes y las comorbilidades asociadas como obesidad, hipertensión o dislipidemia. Únicamente un paciente tenía variación en un solo gen asociado a MODY. El mayor número de variantes en genes asociados a diabetes tipo MODY encontradas en un paciente fueron seis.

Es interesante el hecho de que incluso en un paciente se observó la presencia de dos variantes patogénicas en genes asociados a diabetes tipo MODY: HNF1A y CEL, además de que en dos pacientes, se encontró una variante probablemente patogénica en KLF11 asociada a variantes en HNF1A mencionadas previamente. Adicionalmente, múltiples pacientes tenían variantes en HNF1A y variantes no reportadas en otros genes asociados a diabetes MODY, lo cual podría considerarse como un hallazgo con el cual se debería reconsiderar la concepción habitual de la diabetes tipo MODY como diabetes monogénica.

La edad de diagnóstico de diabetes tipo MODY suele ser mayor en comparación a los pacientes con diabetes tipo 1 y menor con respecto a los pacientes con diabetes tipo 2. Dentro de la población estudiada, la media de edad al diagnóstico fue de 22.05 años. Ninguna variante genética demostró una inclinación clara asociada a una edad al diagnóstico menor al promedio, sin embargo, la variante que se asoció más a un diagnóstico temprano de diabetes fue en el gen KLF11 (c.A185G:p.Q62R), con el doble de personas diagnosticadas con diabetes antes del promedio en comparación a las personas diagnosticadas después de la media. Entre las variantes en el gen HNF1A, la variante en la que se observó una mayor tendencia a un diagnóstico a edades menores que el promedio fue c.A1741G:p.S581G, la cual es considerada como probablemente patogénica. Otras variantes encontradas en pacientes con diagnóstico de diabetes previo a la edad media de la población de estudio fueron en el gen GCK (c.T668C:p.M223T), en PDX1 (c.C1282G:p.L428V) y en ABCC8 (c.G1720A:p.V574M), aunque cada una de estas variantes fue encontrada en un solo sujeto de estudio.

Para determinar si un paciente con diabetes se encuentra en control, uno de los parámetros, si bien tiene sus deficiencias, es la hemoglobina glucosilada, la cual da un estimado de la glucosa promedio de los últimos 3 meses. Aunque hay muchos factores que pueden determinar que un paciente llegue o no a las metas de tratamiento, entre los cuales se encuentran los biológicos, los psicológicos y los sociales, se buscó determinar si hay alguna asociación entre alguna variante con un mejor control glucémico. Nuevamente, la variante en KLF11 (c.A185G:p.Q62R)

demostraba el doble de población con metas de hemoglobina glucosilada en comparación a la población fuera de metas de hemoglobina glucosilada. En este caso, las variantes en HNF1A no demostraron una clara inclinación a un mejor control glucémico. Únicamente ciertas variantes encontradas en un sujeto de estudio tenían un buen control glucémico, como en GCK (c.T668C:p.M223T), en PDX1 (c.C1282G:p.L428V) y en CEL (c.G41C:p.C14S). Por otro lado, las variantes más asociadas a descontrol glucémico fueron en el gen CEL: c.T2059G:p.S687A y CEL c.G2065C:p.A689P. Otras variantes con tendencia al descontrol glucémico fueron en los genes INS (c.T431C:p.L144P), CEL (c.2032dupC:p.V681Rfs*) y ABCC8 (c.G1720A:p.V574M).

El control del peso corporal, con el cual se influyen en variables como el IMC y la presencia o ausencia de obesidad central por circunferencia de cintura, también depende de múltiples factores, los cuales no solo se limitan a los biológicos y en cuanto a la parte genética, solo en algunas variantes se observó mayor tendencia al IMC incrementado y a la obesidad central, sin embargo, también en variantes con una baja prevalencia global, dentro de las cuales se encuentran en KLF11 (c.A185G:p.Q62R) y en CEL (c.G41C:p.C14S).

La presencia de hipertensión arterial, solo se encontró en una paciente, por lo que el determinar si una variante genética o no se encuentra asociada resulta no recomendable. Sin embargo, en cuanto a la dislipidemia, la mayoría de las variantes demostraron una tendencia al desarrollo de dislipidemia, excepto en GCK (c.T668C:p.M223T), en PDX1 (c.C1282G:p.L428V) y en PAX 4 (PAX 4 c.G680A:p.R227Q). La mayor asociación entre variantes genéticas y la presencia de dislipidemia fue en el gen HNF1A, observando en todas las variantes al menos el doble de población con dislipidemia en comparación a la población sin dislipidemia.

Con respecto a los genes adicionales analizados en este estudio, si bien en los genes CTLA4 y PTPN22 no se encontraron variantes patogénicas, se encontraron variantes con alta prevalencia en la población mexicana, como la variante c.A49G:p.T17A de CTLA4, ausente únicamente en el 11.11% de la población estudiada y la variante c.T1858C:p.W620R, presente en el 100% de los sujetos de análisis. No se encontraron variantes en el gen IL2RA, sin embargo, se encontraron variantes de alta prevalencia no reportadas en los genes VDR y TNF, presentes en más del 60% de la población de estudio. Aunque en este estudio se seleccionaron estos genes con la intención de hallar asociación con enfermedades autoinmunes que podrían propiciar a un descontrol glucémico en un paciente con diabetes; si bien, no se encontraron variantes patogénicas ni pacientes con alguna de estas enfermedades, los hallazgos pueden servir como posible referencia para un exoma en población mexicana dada la alta prevalencia de las variantes encontradas.

CONCLUSIONES

En este protocolo de investigación se buscó explorar varios temas no tan explorados en la literatura reportada: la genética de la población mexicana con ciertas características particulares y la correlación clínico-genética de estos hallazgos. Si bien, este protocolo cuenta con varias debilidades, se pueden rescatar los siguientes puntos:

- El diagnóstico de diabetes tipo MODY, si bien es altamente recomendable la realización de pruebas genéticas, las herramientas clínicas con las que contamos, particularmente la calculadora de probabilidad de Exeter, son útiles para la evaluación de pacientes con sospecha de diabetes tipo MODY en población mexicana.
- La diabetes tipo MODY se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad monogénica, sin embargo, en la población estudiada, se encontraron variantes patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto y no reportadas en múltiples genes reportados como causantes de diabetes tipo MODY, por lo que se pone en duda que dicha entidad sea una enfermedad monogénica y, probablemente como los demás tipos de diabetes, sea una enfermedad multifactorial y poligénica.
- Dada la vasta cantidad de contribuyentes asociados a variables clínicas como edad al diagnóstico, control glucémico y comorbilidades, el atribuir una variante genética en específico a una condición clínica resulta sumamente complicado y se plantea que se requiere una serie de componentes no solo genéticos que terminan desembocando en el desenlace clínico conocido como enfermedad.
- La genética de la población mexicana es una situación poco estudiada y esto se pone en evidencia dado que se encontraron varias variantes genéticas no reportadas en los genes analizados y queda pendiente determinar el significado clínico de dichas variantes, aunque es de utilidad documentarlas dado que no en pocas ocasiones, hay variantes no reportadas presentes en un porcentaje nada despreciable de la población analizada.
- En cuanto a los genes asociados con autoinmunidad, si bien las variantes encontradas en CTLA 4 y PTPN22 se reportaron como benignas, es remarcable el hecho de que dichas variantes se encuentren en una gran cantidad de la población analizada, por lo que podrían tratarse de variantes propias de una región geográfica, aunque faltan estudios de genética en miembros de la familia para corroborar dicha sospecha.
- No se encontraron variantes genéticas en IL2RA, aunque sí variantes no reportadas en VDR y TNF, las cuales podrían o no ser patogénicas y se deberá

determinar durante el seguimiento de dichos pacientes si se desarrolla alguna de las enfermedades descritas asociadas con otras variantes en dichos genes.

- Los estudios genéticos continúan siendo una herramienta valiosa en el estudio de los pacientes y vale la pena continuar realizando análisis clínico-genéticos para encaminar la medicina a una terapéutica más personalizada.

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														
Autorización de la Comisión Nacional de investigación en salud														
Estandarización de técnicas de laboratorio														
Entrenamiento del personal encargado de la toma de medidas y pruebas														
Reclutamiento de pacientes														
Toma y procesamiento de muestras														
Procesamiento de datos y análisis estadístico														
Análisis de resultados														
Extracción de conclusiones														
Publicación de resultados														

REFERENCIAS

1. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.
2. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010 Dec;53(12):2504-8. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4. Epub 2010 May 25. PMID: 20499044
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
4. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012 May;55(5):1265-72. doi: 10.1007/s00125-011-2418-8. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22218698; PMCID: PMC3328676.
5. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet.* 2014 Jan;59(1):5-15. doi: 10.1038/jhg.2013.114. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24196381.
6. Schiller M, Ben-Shaan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol.* 2021 Jan;21(1):20-36. doi: 10.1038/s41577-020-0387-1. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32811994.
7. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301. PMID: 29562162; PMCID: PMC6007870.
8. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Nov;15(11):635-650. doi: 10.1038/s41574-019-0254-y. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31534209.
9. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 10;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213. PMID: 33776915; PMCID: PMC7988207.
10. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
11. Mohammed Hussein SM, AbdElmageed RM. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus.* 2021 Dec

- 25;13(12):e20697. doi: 10.7759/cureus.20697. PMID: 35106234; PMCID: PMC8787293.
12. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 13;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233. PMID: 26270348; PMCID: PMC4535849.
 13. Gray RS, Borseley DQ, Irvine WJ, Seth J, Clarke BF. Natural history of thyroid function in diabetics with impaired thyroid reserve: a four year controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 Oct;19(4):445-51. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb00018.x. PMID: 6627698.
 14. Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Ordóñez-Sánchez ML, Torres MA, Ramírez-Jiménez S, Domínguez-López A, Martínez-Francois JR, Velasco-Pérez ML, Alpizar M, García-García E, Gómez-Pérez F, Rull J, Tusié-Luna MT. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the mexican population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):220-6. doi: 10.1210/jcem.86.1.7134. PMID: 11232004.
 15. Shah P, Kalra S, Yadav Y, Deka N, Lathia T, Jacob JJ, Kota SK, Bhattacharya S, Gadve SS, Subramaniam KAV, George J, Iyer V, Chandratreya S, Aggrawal PK, Singh SK, Joshi A, Selvan C, Priya G, Dhingra A, Das S. Management of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 May 23;15:1577-1588. doi: 10.2147/DMSO.S330253. PMID: 35637859; PMCID: PMC9142341.
 16. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324-32. doi: 10.1159/000365892. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25402408.
 17. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. *J Gen Intern Med*. 2002 Sep;17(9):717-20. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.10649.x. PMID: 12220369; PMCID: PMC1495107.

BIBLIOGRAFÍA

Yolanda, D.C.A., Sibaja, C.M. and Aguirre, A.U. (2016) Endocrinología Clínica de Dorantes Y martínez (5a. Ed.). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno.

Williams, R. H., & Melmed, S. (2017). Tratado de endocrinología. (13ª. Ed.). Barcelona, España, Elsevier

Anexo 1. 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:	Asociación genética entre la diabetes tipo MODY y las variantes genéticas de riesgo en CTLA-4, PTPN22, IL2RA, VDR y TNF a través de un exoma completo en una población mexicana
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:	<p>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.</p> <p>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 en CTLA-4, PTPN22, IL2RA, VDR y TNF a través de un exoma completo en una población mexicana 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.</p>
Procedimientos:	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 autoinmunidad 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):				
<table border="0"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">No a Autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>		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.
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 derechohabientes (si aplica):	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 Responsable:	Dra. Kieko Taniguchi Ponciano, 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: keiko.taniguchi@hotmail.com ;			
Colaboradores:	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.nagisa@gmail.com Dr. Daniel Marrero Rodríguez. 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: dan.mar57@gmail.com ; Dr. Mario Molina Ayala. Médico adscrito al servicio de Endocrinología , 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 ; Dr. Kapy Salvador León Wu, Médico residente de Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21551, correo KAPY_L_W@outlook.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				
<hr/> Nombre y firma del sujeto Testigo 1 <hr/> Nombre, dirección, relación y firma	<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 <hr/> Nombre, dirección, relación y firma			
Clave: 2810-009-013				

Anexo 2. Carta de consentimiento informada



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: _____