



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEXICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TITUTLO:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y METABÓLICA DE PACIENTES CON FENOTIPO CLÍNICO DE DIABETES TIPO MODY SEGÚN EL VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA CALCULADORA DE EXETER.

T E S I S

Para obtener el título de especialidad en:

P E D I A T R I A

P R E S E N T A

DR JORGE ALEJANDRO MOTOLINÍA POTENCIANO

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS.

TUORES ASOCIADOS:

DRA ALICIA ROJAS ZACARIAS.

DRA IRENE DIAZRODRÍGUEZ.

DR OSCAR OCHOA ROMERO.

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-042

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, FEBRERO 2024.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Tesis: "Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter"

Registro: R-2022-3502-042




Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de Educación e Investigación en Salud

Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza

Centro Médico Nacional La Raza

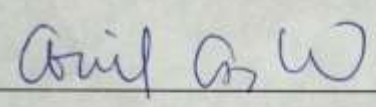


Dra. Silvia Graciela Moysen Ramirez

Profesor Titular del Curso de Pediatría

Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza

Centro Médico Nacional La Raza




Dra. Abril Adriana Arellano Llamas

Tutor de la tesis "Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter"

Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza

Centro Médico Nacional La Raza



Dr. Jorge Alejandro Motolonia Potenciano

Tesista de la especialidad de Pediatría



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CE1 027 2017101**

FECHA **Jueves, 09 de junio de 2022**

Mtra. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-042

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Caréaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

Título del protocolo

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y METABÓLICA DE PACIENTES CON FENOTIPO CLÍNICO DE DIABETES TIPO MODY SEGÚN EL VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA CALCULADORA DE EXETER

Investigador responsable

ARELLANO LLAMAS ABRIL, ADRIANA

Afiliación

DIVISION DE GINECO-OBSTETRICIA, HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: R-2022-3502-050

Número de registro: R-2022-3502-042

Tema prioritario asignado (Secretario): Diabetes mellitus, Obesidad y Sobrepeso, Diabetes Mellitus Tipo 2

Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención Secundaria

Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Cuarto Semestre

Dictamen: Aprobado

Resumen del protocolo

Marco teórico

La diabetes MODY se transmite genéticamente de forma autosómico-dominante, se debe a alteración en la secreción de la insulina por diversas alteraciones genéticas y se reconocen por lo menos 6 tipos diferentes. El más común de los 25 años (baja tasa de insulina, tres o más generaciones afectadas, son características clínicas que permiten sospechar este tipo de DM. El diagnóstico definitivo es por la documentación de la mutación, pero esta técnica es muy cara. Algunos tipos de MODY responden a sulfonilureas o solo requieren vigilancia. Hasta en 54% de los casos de pacientes con MODY son diagnosticados erróneamente como DM1 o DM2 y requieren un

INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTOR):

Nombre:	Dra. Abril Adriana Arellano Llamas
Área de adscripción:	Adscrita al Área de Endocrinología Pediátrica
Domicilio:	Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	5517315237
Correo electrónico:	abrilarellano@yahoo.com.mx
Matrícula IMSS	99386396

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Nombre:	Dr. Motolinía Potenciano Jorge Alejandro
Área de adscripción:	Residente 3er año de Pediatría Medica
Domicilio:	Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	9675931940
Correo electrónico:	cemech.vicepresidencia@gmail.com
Matrícula IMSS	97163096

Nombre:	Dra. Rojas Zacarías Ada Alicia
Área de adscripción:	Adscrita al Área de Endocrinología Pediátrica
Domicilio:	Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular:	5724-5900 Ext 23499
Correo electrónico:	Aliciarojas1022@gmail.com
Matrícula IMSS	99383196

Nombre: Dra. Díaz Rodríguez Irene

Área de adscripción: Adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica.

Domicilio: Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono celular: 5724-5900 Ext 23499

Correo electrónico: Irediro7@yahoo.com" Irediro7@yahoo.com

Matrícula IMSS 991411835

Nombre: Dr. Ochoa Romero Oscar

Área de adscripción: Adscrito al Área de Endocrinología Pediátrica

Domicilio: Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono celular: 5724-5900 Ext 23499

Correo electrónico: oscaritoochoa@live.com.mx

Matrícula IMSS 99366316

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad: UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN La Raza

Delegación: Norte DF

Dirección: Calzada Vallejo. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono: 5724-5900

INDICE

<u>RESUMEN</u>	10
<u>MARCO TEÓRICO</u>	12
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	22
<u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	22
<u>JUSTIFICACION</u>	23
<u>OBJETIVOS</u>	24
<u>HIPOTESIS</u>	24
<u>MATERIAL Y METODOS</u>	24
<u>VARIABLES</u>	27
<u>RESULTADOS</u>	41
<u>CONCLUSIONES</u>	57
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	58

Título: Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter.

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes MODY se transmite genéticamente de forma autosómico-dominante, se debe a alteración en la secreción de la insulina por diversas alteraciones genéticas y se reconocen por lo menos 6 tipos diferentes. El inicio antes de los 25 años, dosis baja de insulina, tres o más generaciones afectadas, son características clínicas que permiten sospechar este tipo de DM. El diagnóstico definitivo es por la documentación de la mutación, pero esta técnica es muy cara. Algunos tipos de MODY responden a sulfonilureas o sólo requieren vigilancia. Hasta en 54% de los casos los pacientes con MODY son diagnosticados erróneamente como DM1 o DM2 y reciben un tratamiento inapropiado. La herramienta de la calculadora de Exeter, permite aumentar la sospecha de MODY a través de características clínicas y seleccionar, en otros países, a qué paciente se le realiza prueba genética. En nuestro medio, aplicar esta clinimetría permitiría seleccionar pacientes con mayor posibilidad de MODY e intentar una prueba diagnóstico-terapéutica y aproximar el costo de su estudio.

Objetivo. Describir en pacientes pediátricos atendidos por diabetes en el Hospital General de La Raza entre 2018 a 2019, que cumplen criterios clínicos de sospecha de diabetes tipo MODY cuántos pacientes tienen valor predictivo positivo en la calculadora de Exeter superior de 12, y describir sus características clínicas y metabólicas.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se incluyeron todos los casos que cumplan sospecha clínica de MODY (Paciente con diagnóstico de diabetes (glucosa en ayuno >126mg/dL en ayuno, o más de 200mg/dL después de una carga estandarizada de glucosa, o >200mg/dL en cualquier momento), que contaron con antecedente de tres generaciones directas afectadas con diabetes que se hayan diagnosticado antes de los 25 años; que se manejaron con dosis bajas de

insulina o sólo dieta y ejercicio o sólo metformina, sin síndrome metabólico completo, se describieron las características metabólicas de resistencia a la insulina, edad de inicio, manejo actual. Análisis en SPSS, variables descriptivas por medias, medianas, frecuencias; comparación por U de Mann Whitman, chi cuadrada según variables cuantitativas o cualitativas.

Recursos: Aportados por los investigadores.

Resultados: De una clínica que atiende 391 pacientes, por fenotipo clínico clásico de MODY se localizaron a 40 personas. Por calculadora de Exeter, tuvieron VPP menor de 12 19 (48%) personas y 11 personas mayor de 12 (52%). Las diferencias entre los grupos se manifestaron en la edad de presentación (15 vs 13 años, $p = 0.048$), el Tanner al seguimiento ($p = 0.047$), la mediana de triglicéridos al diagnóstico (174 vs 114 mg/dL, $p = 0.19$), y al seguimiento (166 vs 116 mg/dL, $p = 0.024$), la frecuencia de hipertrigliceridemia al diagnóstico y al seguimiento, una concentración menor de LDL (94 vs 70 mg/dL $p = 0.039$), la HbA1c al seguimiento (10.5 vs 6.6, $p = 0.0001$), menor frecuencia de uso de insulina al diagnóstico (93 vs 47%, $p = 0.003$), menos posibilidad de haber probado glibenclamida (5.9 vs 4.8%, $p = 0.024$), fue menos frecuente la rama materna como origen de la herencia (94 vs 33%, $p = 0.039$). La frecuencia de otros datos de resistencia a la insulina como obesidad, no estuvieron asociados al valor de VPP en una población con un fenotipo compatible con MODY.

Conclusión. Un valor predictivo de la calculadora de Exeter mayor de 12, diferencia entre pacientes con fenotipo compatible con MODY en nuestra clínica de atención de diabetes pediátrica, a pacientes de menor edad, y menos posibilidad de hipertrigliceridemia. Aproximadamente el 5.3% de personas atendidas, podrían beneficiarse de un estudio genético que determine con mayor precisión el tipo de MODY que presentan los pacientes. No es suficiente la ausencia de características metabólicas relacionadas con resistencia a la insulina, ni la obesidad, para diferenciar la posibilidad de MODY.

MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación.

La diabetes es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia. Dependiendo de la fisiopatología que la origine será el tratamiento y el pronóstico del manejo. Actualmente la Asociación Americana de Diabetes clasifica la diabetes en¹:

- Diabetes tipo 1. Debida a destrucción autoinmune de la célula beta que condiciona deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2. Debida a la pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células beta del páncreas asociada a resistencia a la insulina.
- Diabetes gestacional. Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no siempre revierte tras el término del embarazo.
- Otros tipos de diabetes también llamado diabetes de causa específica: donde se encuentran los síndromes de diabetes monogénica como la diabetes de los jóvenes de inicio en la adultez (MODY), diabetes debidas a lesiones del páncreas exocrino (fibrosis quística, pancreatitis), diabetes inducida por sustancias químicas (glucocorticoides, antiretrovirales y post trasplante de órgano)¹.

Dentro de los “otros tipos de diabetes” se encuentra el grupo de diabetes tipo MODY, este grupo es de particular interés, pues el origen monogénico de la enfermedad y la posibilidad de presentar una herencia autosómico dominante, provocan que puedan ser sospechadas por los antecedentes heredofamiliares y el comportamiento clínico que difiere de los tipos más frecuentes como el 1 y 2¹.

Epidemiología de la diabetes tipo MODY.

En 1960 en la Universidad de Michigan se informó acerca una diabetes asintomática que ocurría en niños, adolescentes y adultos jóvenes no obesos, cuya tolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayuno se normalizaba con el uso de sulfonilureas ². En el V Congreso de la Federación Internacional de la Diabetes en Toronto, en 1964, se utilizó por primera vez el término Maturity Onset Diabetes of Childhood or of the Young, hasta la década de 1970 se acuñó el acrónimo MODY y su base molecular se reconoció hasta 1990³. Este tipo de diabetes no es una entidad genética aislada, ya que hasta el momento se han identificado 13 tipos de genes

involucrados que condicionan diferentes edades de inicio, patrones de hiperglucemia, respuesta al tratamiento y manifestaciones extrapancreáticas ³. Además, existen pacientes con diagnóstico clínico de MODY, pero sin mutaciones detectables en los genes conocidos (causa genética indefinida); este grupo se designa como MODY-X y comprende hasta un 40% de los pacientes con dicho diagnóstico ^{4,5}.

Actualmente se reconocen tantos tipos de diabetes tipo MODY ⁶.

MODY 1: Es causada por una mutación en el gen HNF-4 α , que codifica el factor nuclear de hepatocito 4 α HNF-4 α) localizado en el cromosoma 20q12q13.1. Es menos prevalente que los pacientes con MODY 2 y 3, y más frecuente en la población caucásica ⁶. Se caracteriza clínicamente por una deficiencia temprana en la insulinos secreción con la consiguiente hiperglucemia, que empeora con el paso del tiempo. Se asocia de forma habitual con complicaciones microvasculares, y rara vez a la obesidad ⁷. El diagnóstico se realiza mayoritariamente en adolescentes. Requiere tratamiento con insulina en el 30-50 % de los casos, de manera similar al diabético tipo 1. Este tipo de DM representa el 0,25 % de los diagnosticados inicialmente como DM 2 y el 1-5 % de todos los pacientes con MODY⁸.

MODY 2: Prevalece en las 2 primeras décadas de la vida, sigue en orden de frecuencia al MODY 3. La mutación causante de esta entidad se encuentra en el gen que codifica la enzima glucoquinasa, localizado en el cromosoma 7p15-p13. Es considerada como el sensor glucémico de la célula β pancreática. Parece ser la forma menos severa de la enfermedad, porque causa solo hiperglucemia leve o reducida tolerancia a la glucosa con buen pronóstico clínico ⁹. El diagnóstico se hace con mayor frecuencia en la infancia y la adolescencia. Los pacientes se controlan fácilmente con dieta, lo que hace pensar que este subtipo de DM podría ser más frecuente de lo que se diagnostica. Aparece en cada generación, lo que hace pensar que los individuos afectados son hijos de padres afectados (excepto en mutaciones de novo), y el descendiente tiene el 50 % de probabilidades de nacer con la enfermedad. Cuando los 2 progenitores son portadores de mutaciones en el gen GK, la probabilidad se eleva a 75 %¹⁰. Los grupos étnicos más afectados son

caucásicos (con una distribución de 12,5 % entre familias británicas y 63 % en familias francesas), asiáticos (raro en japoneses) e isleños del Océano Pacífico, y es poco frecuente el hallazgo de obesidad y de complicaciones, no tiene predominio por sexo. Presentan una respuesta adecuada a los secretagogos, lo que permite intentar el tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales ¹¹.

MODY 3: Constituye la variedad más frecuente. Se asocia a mutaciones en el gen HNF-1 α (factor nuclear del hepatocito-1 α), codificado por el cromosoma 12q24.2, y se caracteriza por un defecto primario de la secreción de insulina. La pérdida de la función del HNF-1 α lleva a defectos severos en las respuestas secretoras de insulina a la glucosa y leucina. Es el tipo más frecuente en la población adulta de procedencia hospitalaria. Se suele diagnosticar entre los 14 y 30 años, con mayor incidencia durante la adolescencia. La hiperglucemia y el déficit insulínico son severos. Predomina en caucásicos y japoneses. La obesidad no es común. Los afectados presentan glucemias normales hasta los 10 años, con deterioro posterior de la función β pancreática, de tal forma que a los 30 años tienen una evidente disminución de la secreción de insulina, que determina la necesidad de tratamiento: dieta, compuestos orales o insulina (pueden requerir tratamiento con insulina de forma muy similar a la DM 1). Las complicaciones microvasculares y neuropáticas son frecuentes y severas ⁸. Los pacientes con MODY 3 son más sensibles a las sulfonilureas que los diabéticos tipo 2, hecho observado en familias con mutaciones diferentes. En individuos con diagnóstico de MODY 3 se han encontrado valores muy bajos, alrededor de 0,20 mg/L (rango 0,03 a 1,14 mg/L), de proteína C reactiva cardiospecífica (hs-CRP). En la actualidad esta técnica pudiera representar una forma efectiva de screening para este tipo de MODY, pues se encuentra la alteración en el 80 % de los casos¹².

MODY 4: Causada por mutaciones en el factor promotor del gen de la insulina 1 (IPF-1), localizado en el cromosoma 13q12.1, implicado en la regulación de la transcripción de insulina, así como en la organogénesis pancreática. Tienen menor riesgo de complicaciones crónicas, al compararlos con los subtipos MODY 1, 3 y 5 ¹³. El diagnóstico se realiza generalmente en adultos jóvenes, y representa por lo

menos el 1 % de todos los casos MODY. Tiene prevalencia y penetrancia baja, y solo requiere tratamiento con insulina en el 30 % de los casos ¹⁴.

MODY 5: Relacionada con mutaciones en el factor nuclear del hepatocito 1 β (HNF-1 β), que se localiza en el cromosoma 17q21.3. Representa alrededor del 1 % de los casos MODY. Las características clínicas son variables y se pueden asociar a quistes renales (mutaciones de este gen son una causa importante de enfermedad renal), disgenesia biliar y agenesia gonadal. La mutación R177X en HNF-1 β se asocia frecuentemente con nefropatía y con retinopatía diabética proliferativa, y eventualmente requiere insulina para el control metabólico. Algunos estudios sugieren que HNF-1 β es importante para el desarrollo normal de la unidad anatómico-funcional renal (nefrona) en el feto humano, y cuando se presenta una mutación, tiene como consecuencia el desarrollo de enfermedad renal progresiva. El tratamiento es a base de insulina ^{15,16}.

MODY 6: Se relaciona con mutaciones en el NEUROD1/ β 2, un factor de transcripción con dos exones, cuyo locus ha sido mapeado en el cromosoma 2q32. Todos los afectados tenían niveles bajos de insulina sérica. Todos los portadores de la mutación fueron obesos, y tenían niveles relativamente altos de insulina sérica en ayuna y 2 horas después de una sobrecarga oral de glucosa niveles más elevados. La frecuencia es muy rara, se diagnostica en la juventud, la hiperglucemia puede ser progresiva y severa, aun se estudian las complicaciones y el tratamiento es a base de insulina ¹³.

MODY en México

Se estima que 150 millones de personas están afectadas en todo el mundo por la diabetes. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 de medio camino, la prevalencia de diabetes de cualquier tipo, diagnosticada fue de 9.4% y fue mayor en la población femenina (10.5%) que en la masculina (8.2%).

No hay hasta el momento una estimación exacta de la prevalencia de diabetes tipo MODY en nuestro país; sin embargo, se considera que representa entre el 1 y el 2% de todos los pacientes adultos con diagnóstico de diabetes⁹ y hasta un rango

del 2 al 4% de todos los casos de diabetes en niños. Los tipos de MODY de mayor prevalencia en el mundo son MODY-HNF1alfa (antes MODY-3) y MODY-GCK (glucocinasa, antes MODY-2). Las mutaciones de HNF1A demuestran una alta penetrancia con el 63% de portadores, que desarrollan diabetes a los 25 años de edad, 79% a los 35 años de edad y 96% a los 55 años de edad ³.

El 80% de los pacientes con MODY son diagnosticados erróneamente con otros tipos de diabetes, representan hasta 5% de los individuos diagnosticados con diabetes antes de los 45 años⁹.

Un estudio que incluyó 47 niños en quienes se demostró diabetes tipo MODY (mutaciones típicas en GCK, HNF1alfa y HNF4alfa, la ausencia de autoanticuerpos y la determinación de péptido C detectable en ayunas), hubo diagnóstico correcto previo al estudio genético en solo tres niños (6%), mientras que 17 niños (36%) fueron clasificados con diabetes tipo 1 y 24 niños (51%) con diabetes tipo 2. En otros estudios se han identificado mutaciones en HNF1alfa en un rango del 5 al 10% de individuos que fueron diagnosticados con diabetes tipo 1, pero que tenían antecedentes familiares de diabetes y datos clínicos inconsistentes⁹.

En un estudio realizado en México por un grupo multicéntrico se incluyó a pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y de otros hospitales de tercer nivel. En los análisis genéticos se comprobó que 8% de los pacientes tenían anticuerpos anti-GAD 64 positivos en forma transitoria y que 100% tenían defectos en la secreción de insulina. Los genes fueron HNF-1a, HNF-4a, IPF-1, HNF-1b y NEUROD-1 y los tipos, MODY 1, 3 y 5; no se detectó ningún caso de MODY 2. Se trabajó con 60 familias y se observó que había mutaciones de estos factores, las que siempre afectaban la carga polar del gránulo de secreción o el tamaño de la cadena lateral, por lo que la secreción de insulina era extremadamente baja, a pesar de una síntesis normal, ya que no se anulaban las cargas negativas de los gránulos de secreción, de modo que no se podían fusionar a la membrana ni ser secretados. Ningún medicamento mejoraba estas alteraciones; sólo el poner al paciente en acidosis metabólica intensa mejoraba la secreción de insulina en forma transitoria, por 24 a

48 horas, pero después volvía a disminuir¹⁷.

Diagnóstico de la diabetes tipo MODY

La sospecha diagnóstica de las diabetes tipo MODY se establece con los siguientes criterios: aparición antes de los 25 años en al menos un familiar de primer grado, herencia autosómica dominante con penetrancia elevada y ausencia de evidencia de déficit severo de insulina en los primeros estadios de la enfermedad¹⁷.

A pesar de ello, es frecuente que en nuestro medio, no se plantee el diagnóstico de este tipo de diabetes ni siquiera como una posibilidad. En la tesis de la Dra. Briza Barrios, se observó que un 11.9% de pacientes que cumplía con los criterios, fueron diagnosticados erróneamente con otros tipos de diabetes ¹⁸.

Los estudios de laboratorio que apoyan la posibilidad del diagnóstico dentro de protocolos de identificación requieren una preselección basada en características clínicas: antecedentes familiares, edad de inicio, fenotipo incluyendo características sindrómicas y pruebas no genéticas (autoanticuerpos de islotes, péptido C y Proteína C Reactiva ultrasensible) ¹²

El tratamiento de la diabetes MODY difiere de la diabetes tipo 1 en que pueden llegar a responder a sulfonilureas en lugar de usar permanentemente insulina, y en algunos casos, sólo ameritan vigilancia. En este sentido el diagnóstico de precisión tiene trascendencia terapéutica ya que el conocer las características clínicas y la frecuencia de este tipo de diabetes permitirá gestionar mejores medios de diagnóstico y tratamiento.

Respecto el consejo genético, el establecimiento del diagnóstico de diabetes tipo MODY permite mejorar la oportunidad de instalar el manejo metabólico que teniendo en cuenta que podría resolverse con vigilancia y responder a sulfonilureas evitaríamos posibles complicaciones como cetoacidosis o sobre exposición a insulina y pronostico del mismo ⁹.

El diagnóstico definitivo de la diabetes tipo MODY se establece con el estudio genético, que consiste en un test genético basado en un análisis de sangre. Es además útil para el screening de familiares, que puede detectar mutaciones asociadas al MODY en individuos todavía no diabéticos, en los que el incremento de la vigilancia y cambios en el estilo de vida pueden ayudar a prevenir la persistencia de una hiperglucemia no reconocida, además de facilitar la selección de un tratamiento específico con mejor pronóstico¹⁹. La metodología que se sigue se basa en aislar el ADN de leucocitos y amplificar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) los exones a estudiar. Estos fragmentos amplificados se analizan, teniendo el inconveniente de un 5 % de falsos negativos. Los fragmentos mutados se secuencian a posteriori para conocer exactamente la mutación que provoca el fenotipo observado. A menudo es difícil el diagnóstico del gen implicado, ya que los factores de transcripción afectados pueden estar interrelacionados. Por ejemplo, HNF-3 beta regula a HNF-4 alfa, IPF-1 y NEUROD1, que tienen distintas dianas que afectan el metabolismo, el desarrollo de células beta o el recambio proteico, y por eso pueden ser causantes de MODY²⁰.

El estudio genético representa una carga económica elevada. En nuestro país el costo del análisis de un panel realizado por un centro especializado en genética dirigido que incluye HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B y PDX1 asciende a 31,950 pesos mexicanos, con un tiempo de entrega de hasta 60 días²¹.

En el medio clínico de nuestro instituto no se cuenta con el recurso puesto que generan un alto coste y las pruebas universales no son rentables.

Sin embargo, ninguna combinación de datos clínicos y biomarcadores puede identificar todos los casos y hay que establecer un equilibrio entre estudiar a muchos incluso casos poco probable y la necesidad de controlar los costes aplicando los tests solo a grupos muy selectos.

Clinimetría y calculadora de Exeter.

Los altos costos de los análisis genéticos han promovido el uso de herramientas de clinimetría para seleccionar a los pacientes en quienes se tiene mayor probabilidad de diagnosticar genéticamente, para evitar la sobrecarga presupuestal, al mejorar

la posibilidad de detectar casos. Ante esto la universidad de Exeter desarrolló la calculadora de posibilidad de MODY contempla las variables de: Edad al diagnóstico, sexo, tratamiento actual con insulina o sulfonilureas, tiempo del tratamiento con insulina, Índice de masa corporal (kg/m²), HbA1c % o mmol/mol, edad actual, padres afectados con diabetes, etnicidad y factores asociados como quistes renales, sordera, lipodistrofia parcial, resistencia severa a la insulina en ausencia de ²²).

El estudio que dio lugar a esta calculadora por el grupo de Hattersley en Exeter, Reino Unido, quienes han desarrollado un modelo de predicción MODY fácil de usar que puede ayudar a identificar los casos apropiados para las pruebas genéticas, es decir el desarrollo y validación de un modelo de predicción clínica para determinar la probabilidad de MODY en pacientes con diabetes de inicio joven²²

Se ha estudiado el uso de esta calculadora logrando encontrar diferencias para MODY, en comparación con la diabetes tipo 1, entre las cuales destacan: menor HbA1c, padre con diabetes, sexo femenino y mayor edad al momento del diagnóstico; MODY se discriminó de la diabetes tipo 2 por: IMC más bajo, edad más joven al momento del diagnóstico, sexo femenino, HbA1c más baja, padre con diabetes y no estar en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

Por lo que ahora se cuentan con un modelo de predicción clínica que calcula la probabilidad de que un individuo tenga MODY. Esto permite un enfoque mejorado y más racional para determinar quién debe someterse a pruebas genéticas moleculares.

En nuestro medio, consideramos relevante calcular la posibilidad de tener MODY con el uso de la herramienta clínica, con miras de contemplar el presupuesto necesario para realizar el estudio, así como, considerar la realización de una prueba diagnóstico-terapéutica con sulfonilurea. El diagnóstico de diabetes tipo MODY rara vez es considerado aun cuando cumplen los criterios de sospecha. Como manifestaciones iniciales, se ha observado que 44% de los pacientes presentan pérdida de peso, 82% presentan poliuria y polidipsia, y hasta 23% pueden desarrollar cetoacidosis diabética en los primeros seis meses de evolución. Esta

sintomatología varía de acuerdo con el tipo de MODY; por ejemplo, entre el 40 y el 50% de los niños con MODY-GCK son asintomáticos debido a que mantienen glucemias de ayuno moderadamente elevadas, HbA1c por debajo del 8% y ausencia de complicaciones microvasculares;⁹ mientras que los pacientes con MODY-HNF1beta desarrollan de forma prematura enfermedad renal (quistes renales, displasia renal, malformaciones del tracto renal o enfermedad renal glomeruloquística hipoplásica), aun en ausencia de nefropatía diabética³.

Dificultad diagnóstica.

Diferenciar el diagnóstico de MODY de diabetes tipo 1 o 2 permite optimizar el tratamiento del paciente, predecir el curso de la enfermedad, la identificación oportuna de otras comorbilidades y permite realizar pruebas predictivas para familiares de primer grado que tienen un riesgo del 50% de heredar la mutación.²²

Este tipo de diabetes puede sospecharse en pacientes cuya edad de diagnóstico sea menor a los 25 años, con al menos tres generaciones afectadas (debido a su carácter autosómico dominante), con ausencia de datos clínicos de resistencia a la insulina y obesidad (para diferenciarlos de pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano), con ausencia de otras enfermedades autoinmunes y ausencia de autoanticuerpos característicos de la diabetes tipo 1 y en aquellos pacientes con evidencia de producción endógena de insulina, a pesar de una larga evolución de la enfermedad (que puede evaluarse mediante la determinación del péptido C)³.

También se han descrito otros marcadores que permiten identificar ciertos fenotipos específicos de MODY; por ejemplo, las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad son menores en los pacientes con MODY-HNF1A en comparación con otros tipos de diabetes, mientras que la relación péptido C/urinario/creatinina es mayor en los pacientes con MODY-HNF1A y MODY-HNF4A. Sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico es la determinación de mutaciones puntuales en los genes relacionados. Desafortunadamente la genotipificación es costosa y no está disponible en todos los centros de atención médica⁹.

Tratamiento.

El tratamiento depende del tipo de MODY identificado. En estudios aleatorizados se evaluó la respuesta glucémica a la sulfonilurea gliclazida y a la metformina en pacientes con diabetes con mutaciones en HNF1alfa y en pacientes con diabetes tipo 2, apareados por glucemia en ayuno e IMC. En dicho estudio se observó que los efectos de la metformina y la gliclazida fueron similares en aquellos con diabetes tipo 2, pero la respuesta fue cinco veces mayor con la gliclazida en aquellos con mutaciones en HNF1alfa. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con MODY-HNF4A requieren tratamiento con sulfonilureas a dosis bajas (12.5% o menos de la dosis máxima autorizada). En ambos tipos la eficacia del tratamiento con sulfonilureas parece mantenerse incluso después de tres décadas. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con MODY-GCK no requieren tratamiento, excepto durante el embarazo, que es cuando el uso de insulina puede prevenir el exceso de crecimiento fetal ²³⁾

En el año 2021 aún sigue siendo un reto difícil el diagnóstico de diabetes de tipo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La diabetes MODY se sospecha pobremente en el medio clínico, y aun cuando se sospecha, no se realizan pruebas genéticas para comprobar el diagnóstico. Actualmente se cuenta con una herramienta clínica que reúne criterios que permiten calcular la posibilidad de que un paciente padezca diabetes tipo MODY, esta herramienta es la calculadora de Exeter.

Conocer si un paciente tiene una posibilidad aumentada ($VPP > 12$) de padecer diabetes MODY, permitirá realizar una primera aproximación de sus características clínicas. Además permite diferenciar dos poblaciones que cumplen criterio de MODY la de más y la de menos de VPP de 12, lo que nos permitiría compararlas.

Es por lo anterior que nos planteamos la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes pediátricos atendidos por diabetes en el Hospital General de La Raza entre 2018 a 2019, que cumplen criterios clínicos de sospecha de diabetes tipo MODY, ¿cuáles son sus características clínicas, de control metabólico, y valor predictivo positivo por calculadora de Exeter?

JUSTIFICACION.

Cada población tiene una representación diferente de los tipos de MODY, es frecuente que los pacientes con esta afección sean diagnosticados con otros tipos de diabetes y tengan un tratamiento excesivo con insulina o inadecuado con metformina. Contar con una herramienta clínica que aumente la posibilidad de tener el diagnóstico de MODY, aún sin la prueba genética permitirá definir más claramente la epidemiología a priori de esta población, además, permitirá conocer el número de pacientes que podrían beneficiarse del estudio genético.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Describir en pacientes pediátricos atendidos por diabetes en el Hospital General de La Raza entre 2018 a 2019, que cumplen criterios clínicos de sospecha de diabetes tipo MODY cuántos pacientes tienen valor predictivo positivo en la calculadora de Exeter superior de 12, y describir sus características clínicas y metabólicas

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Medir la frecuencia de pacientes con VPP mayor de 12 en la calculadora Exeter han probado tratamiento con sulfonilurea y cuál fue la respuesta
- Describir la frecuencia de pacientes con VPP mayor de 12 en la calculadora Exeter cuentan con estudio genético
- Medir y comparar el control metabólico medido por hba1c de los pacientes con un VPP de 12 o más respecto los de VPP de 11 o menos en la calculadora Exeter
- Medir y comparar el szIMC tienen VPP de 12 o más respecto los de VPP de 11 o menos en la calculadora Exeter
- Medir y comparar las características al debut (edad, presentación con cetoacidosis) tienen los de VPP12 o más respecto los de VPP de 11 o menos
- Medir y comparar las características metabólicas (colesterol, triglicéridos, ácido úrico, ast) tienen los de VPP12 o más respecto los de VPP de 11 o menos en la calculadora Exeter

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Al ser un estudio epidemiológico inicial en esta unidad no se planteó una hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y comparativo entre los pacientes con sospecha de MODY de acuerdo al VPP calculado por fórmula de Exeter.

Lugar donde se desarrolló el estudio: Se analizaron los casos que se atendieron durante el año 2019 en la consulta externa de endocrinología pediátrica bajo el

diagnóstico de diabetes que cumplieron los criterios de sospecha de diabetes tipo MODY.

Universo de trabajo: De todos los expedientes de pacientes que se detectaron con el diagnóstico de diabetes, se clasificaron de acuerdo al fenotipo propuesto para:

a. Probable diabetes MODY. Expediente de un paciente con diagnóstico de diabetes (glucosa en ayuno $>126\text{mg/dL}$ en ayuno, o más de 200mg/dL después de una carga estandarizada de glucosa, o $>200\text{mg/dL}$ en cualquier momento), que cuenten con antecedente de tres generaciones directas afectadas con diabetes que se hayan diagnosticado antes de los 25 años; que se manejen con dosis bajas de insulina o sólo dieta y ejercicio o sólo metformina, sin síndrome metabólico completo).

Ya que se incluyeron todos los casos prevalentes, no se realizaron un muestreo, esto con el fin de incluir todos los casos de posible MODY las cuales son raras.

Descripción general del estudio: Después de que aceptó el comité local de ética la realización del estudio, se generó una base de datos de todos los expedientes de pacientes bajo el diagnóstico de diabetes de las hojas de productividad de los médicos adscritos al servicio. Con los números de afiliación se buscó en el sistema electrónico los datos al diagnóstico, y las variables de interés para el estudio.

En cada caso, de acuerdo a lo descrito en el expediente, se definió si cumplió con los criterios clínicos de sospecha de diabetes MODY. En cada caso, se aplicó la fórmula de Exeter para calcular el VPP de cursar con diabetes tipo MODY.

Se clasificó a los datos de los expedientes de pacientes con posible MODY según el VPP en mayor o menor de 12.

Se analizó los datos en el programa SPSS para establecer las características clínicas de los tipos de diabetes que se atienden en la unidad y la frecuencia de los "otros tipos de diabetes".

Procedimientos

Se buscó en las hojas de productividad los expedientes de todos los expedientes de pacientes con diagnósticos de la clasificación internacional de las enfermedades como diabetes, diabetes sin clasificar, alteraciones de la glucosa, diabetes insulino dependiente, diabetes asociada a desnutrición, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes, MODY, diabetes neonatal, otros tipos de diabetes, diabetes secundaria a medicamentos, diabetes secundaria a pancreatitis.

De contar con criterios de inclusión se incluyeron en el estudio

Criterios de inclusión

1. Expedientes de todos los casos catalogados en las hojas de productividad del servicio de endocrinología pediátrica entre Enero de 2019 a Enero de 2020 como "diabetes" de cualquier tipo (diabetes, anomalías de glucosa, diabetes asociada a desnutrición, diabetes sin complicaciones, diabetes insulinoquiriente, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, MODY, hiperglucemia, diabetes neonatal, otros tipos de diabetes)
2. Expedientes de pacientes atendidos en endocrinología pediátrica con edades de 0 a 16 años de edad entre enero de 2018 y diciembre 2019.
3. Expedientes de pacientes de cualquier género
4. Expedientes de pacientes que cumplieron con criterios de sospecha de diabetes tipo MODY: glucosa en ayuno >126mg/dL en ayuno, o más de 200mg/dL después de una carga estandarizada de glucosa, o >200mg/dL en cualquier momento), que cuenten con antecedente de tres generaciones directas afectadas con diabetes que se hayan diagnosticado antes de los 25 años; que se manejen con dosis bajas de insulina o sólo dieta y ejercicio o sólo metformina, sin síndrome metabólico completo.

Criterios de exclusión

1. Expedientes de casos que se han clasificado como diabetes en las hojas de productividad pero que al evaluar el expediente clínico no correspondieron al diagnóstico de diabetes
2. Expedientes de pacientes que no cumplieron con criterios completos de sospecha de MODY

Criterios de eliminación

1. Expedientes de pacientes que tuvieron el diagnóstico de diabetes en una sola nota, pero que en el seguimiento adquirieran un diagnóstico diferente por un error en una nota.

La recolección de los datos se realizó en hojas de recolección y posteriormente en una computadora en sistemas de base de datos, las cuales fueron encriptados los datos de identificación de los expedientes de los pacientes. Se obtuvieron los datos del expediente electrónico, sólo en caso de que no se completó la información de esta fuente, se solicitó acceso al expediente físico del paciente.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del desenlace	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Lo consignado en el expediente electrónico	Cualitativa dicotómica	Hombre/mujer
Tiempo de seguimiento	Cantidad de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última cita registrada en el expediente electrónico	Cantidad de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última cita registrada en el expediente electrónico	Cuantitativa continua	Meses
Dosis de insulina al diagnóstico	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la primera cita	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la primera cita	Cuantitativa continua	UI/Kg
Dosis de insulina actual	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la última cita	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la última cita	Cuantitativa continua	UI/Kg
Tratamiento con insulina al diagnóstico	Existencia de tratamiento con insulina al diagnóstico	Existencia de tratamiento con insulina al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Si/no
Tratamiento con insulina a la cita actual	Existencia de tratamiento con insulina a la cita actual	Existencia de tratamiento con insulina a la cita actual	Cualitativa dicotómica	Si/no

Tratamiento con metformina diagnóstico al	Existencia de tratamiento con metformina diagnóstico al	Existencia de tratamiento con metformina diagnóstico al	Cualitativa dicotómica	Si/no
Tratamiento con metformina actual	Existencia de tratamiento con metformina en la última cita	Existencia de tratamiento con metformina en la última cita	Cualitativa dicotómica	Si/no
Dosis de metformina	Cantidad en mg al día de metformina indicada	Cantidad en mg al día de metformina indicada	Cuantitativa continua	Mg/día
Tratamiento con sulfonilurea diagnóstico al	Existencia de tratamiento con sulfonilurea diagnóstico al	Existencia de tratamiento con sulfonilurea diagnóstico al	Cualitativa dicotómica	Si/no
Tratamiento con sulfonilurea actual	Existencia de tratamiento con sulfonilurea en la última cita	Existencia de tratamiento con sulfonilurea en la última cita	Cualitativa dicotómica	Si/no
Dosis de sulfonilurea	Cantidad en mg al día de sulfonilurea indicada	Cantidad en mg al día de sulfonilurea indicada	Cuantitativa continua	Mg/día
IMC ajustado por la edad y sexo al diagnóstico	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Cuantitativa continua	Sz

IMC ajustado por la edad y sexo actual	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Cuantitativa continua	Sz
Obesidad diagnóstico al	DE acuerdo a la AAP percentil de IMC igual o mayor al 95	DE acuerdo a la AAP percentil de IMC igual o mayor al 95	Cualitativa dicotómica	Si/no
Obesidad a la cita actual	DE acuerdo a la AAP percentil de IMC igual o mayor al 95	DE acuerdo a la AAP percentil de IMC igual o mayor al 95	Cualitativa dicotómica	Si/no
Acantosis	Aparición de una mancha hiperocrómica que puede existir limitada o no al cuello, axilas, pliegues inguinales, cara	Aparición de una mancha hiperocrómica que puede existir limitada o no al cuello, axilas, pliegues inguinales, cara	Cualitativa ordinal	No, I, II, III, IV
Estadio de Tanner al diagnóstico	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner mamario para mujeres, testicular para hombres	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV
Estadio de Tanner actual	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner mamario para mujeres, testicular para hombres	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV

Hipertrigliceridemia al diagnóstico	Concentración sérica de triglicéridos en sangre medidos en mg/dL al diagnóstico	Concentración sérica de triglicéridos en sangre medidos en mg/dL al diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
Hipercolesterolemia LDL	Concentración sérica de colesterol hdl en sangre medidos en mg/dL al diagnóstico	Concentración sérica de colesterol hdl en sangre medidos en mg/dL al diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
Hipoalfaproteinemia	Concentración sérica de HDL menor de 40 mg/dL en hombre o de 50mg/dL en mujeres	Concentración sérica de HDL menor de 40 mg/dL en hombre o de 50mg/dL en mujeres	Cuantitativa continua	Si/no
Circunferencia de cintura al dx	Medición en centímetros de la circunferencia de cintura de acuerdo a técnica de CDC ajustado para edad y sexo de acuerdo a Fernández	Medición en centímetros de la circunferencia de cintura de acuerdo a técnica de CDC ajustado para edad y sexo de acuerdo a Fernández	Cuantitativa continua	Percentiles
Tipo de insulina basal	Tipo de insulina que cubre el requerimiento basal de insulina del paciente, en el instituto NPH o glargina	Tipo de insulina que cubre el requerimiento basal de insulina del paciente, en el instituto NPH o glargina	Cualitativa policotómica	NPH/Glargina/ninguno
Dosis de insulina basal	Cantidad de insulina en unidades internacionales que el paciente recibe al día de insulina basal	Cantidad de insulina en unidades internacionales que el paciente recibe al día de insulina basal	Cuantitativa continua	Unidades/día

Hba1c primera vez	Medición de hemoglobina glucosilada medida por primera vez	Medición de la hemoglobina glucosilada medida por primera vez	Cuantitativa continua	%
Hba1c última cita	Medición de hemoglobina glucosilada medida en la última cita	Medición de la hemoglobina glucosilada medida en la última cita	Cuantitativa continua	%
Peso en última cita	Cantidad de masa medida en kilogramos que tiene un paciente en la última cita	Cantidad de masa medida en kilogramos que tiene un paciente en la última cita	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla en última cita	Talla medida en centímetros en la última cita del paciente	Talla medida en centímetros en la última cita del paciente	Cuantitativa continua	Cm
Diagnóstico en el momento de captar el caso	Diagnóstico establecido por el médico tratante en la primera cita o al conocer al paciente	Diagnóstico establecido por el médico tratante en la primera cita o al conocer al paciente	Cualitativa policotómica	DM1 DM2 MODY Otros tipos A clasificar
Diagnóstico en la última cita	Diagnóstico de tipo de diabetes del paciente descrito en la última nota del expediente	Diagnóstico de tipo de diabetes del paciente descrito en la última nota del expediente	Cualitativa policotómica	DM1 DM2 MODY Otros tipos A clasificar
Fecha del diagnóstico	Fecha establecida en la primera nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Fecha establecida en la primera nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Cuantitativa discreta	Fecha
Fecha de última cita	Fecha establecida en la última nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Fecha establecida en la última nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Cuantitativa discreta	Fecha

Clasificación por VPP	LA calculadora de Exeter	El VPP calculado	Cualitativa	Menor de 12 Mayor de 12
AST actual	Nivel de enzima aspartato transferasa que se libera principalmente del hígado al suero	Nivel de enzima aspartato transferasa que se libera principalmente del hígado al suero medido en la última cita o la última vez que se midió	Cuantitativa continua	mUI/dL
Ácido úrico actual	Nivel de ácido úrico producto del metabolismo de las purinas y que elevado es un marcador de riesgo metabólico	Nivel de ácido úrico producto del metabolismo de las purinas y que elevado es un marcador de riesgo metabólico medido en la última cita o la última vez que se midió	Cuantitativa continua	mg/dL

Procesamiento de datos: Una vez detectado un caso se incluye bajo un código alfanumérico encriptado en una base de datos de SPSS en donde se recolectaron todas las variables propuestas.

Encriptación: Se tomó la letra inicial del primer, segundo apellido y primer nombre, y el año de nacimiento para generar la clave.

Se clasificó a los datos de los expedientes de pacientes por el valor predictivo positivo obtenido por calculadora de Exeter para comparar sus características.

El cálculo del valor predictivo positivo se obtuvo de la calculadora de Exeter, (esquema 1), donde a través de diversos datos que modifican la posibilidad de ser MODY establecen un valor de predictividad positiva, que cuando es superior a 12%, se propone como un punto de corte probabilístico suficiente para clasificar el caso como potencial MODY.

Aspectos estadísticos:

Se clasificó las variables de acuerdo a lo referido en el apartado de variables en cualitativas, de estas se subclasificaron en nominales u ordinales, y en variables cuantitativas, las cuales se dividirán en discretas y continuas.

a. Variables nominales

De las variables nominales se generó de cada una un código numérico que las representará en el programa de SPSS, donde en la ventana de variables se clasificaron como nominales.

Una vez realizado este paso, se hizo un análisis descriptivo a través de frecuencias y porcentajes, obtenidos del total de casos observados, excluyendo los perdidos o donde haya ausencia del dato. En caso de datos perdidos o ausentes, se verificó la recolección del dato en la base de datos y en ausencia se realizó una nueva búsqueda directo en el expediente que corresponda, para determinar la verdadera ausencia del dato o bien, que se capte correctamente.

Las variables nominales se representaron en tablas y en casos de interés particular, en gráficas pertinentes.

b. Variables cuantitativas.

Las variables cuantitativas fueron trasladadas al programa de SPSS en las unidades de medición que se planteó en el apartado de variables.

Se clasificó la variable en SPSS como cuantitativa o de escala.

Se realizó un rastreo inicial de la base de datos en búsqueda de datos outliers e implausibles, los cuales fueron sometidos a una segunda revisión directa del expediente clínico del cual procedan, cuando se constató la veracidad del dato, se mantuvo así para el análisis, cualquier error en la captura se corrigió.

Una vez depurada y validada la base de datos, se analizó la distribución de cada una de las variables por técnica de Bonferroni, y por curtosis. Si se estableció un comportamiento normal de la variable ($p > 0.05$), se determinó como normal, pero ante una $p < 0.05$ para esta prueba se consideró de distribución azarosa o no normal.

Las variables cuantitativas de distribución normal se describió por su media y su intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas de distribución diferente a la normal, se describirán por mediana y rango intercuartílico.

Análisis inferencial

Se dividió la base de datos por el valor de VPP $>/< 12\%$, y se compararon las variables de interés entre los dos grupos.

a. Variables nominales. Se comparó por prueba de Chi cuadrada, a través de tablas de contingencia, si los valores críticos de p son menores de 0.05, se consideró que hay diferencia sustantiva entre los grupos y por lo tanto una diferencia significativa que podría atribuirse a la mayor posibilidad de padecer MODY.

b. Variables cuantitativas. Se comparó de acuerdo a la distribución de la variable en cada uno de los grupos.

- a. Distribución normal: Se utilizó la prueba de T de Student, de observarse medias diferentes y obtener una $p < 0.05$, se consideró una diferencia significativa y por lo tanto un atributo que pudo deberse a la posibilidad de MODY. Además se describió el intervalo de confianza de la prueba estadística.
- b. Distribución no normal. Se utilizó prueba de U de Mann Whitman, se observaron medianas diferentes y obtener una $p < 0.05$, se consideró una diferencia significativa y por lo tanto atribuible al riesgo diferente de MODY. Además se describió el intervalo de confianza de la prueba estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

Es un estudio retrospectivo en el que los datos se obtuvieron directamente de los expedientes, no hubo contacto con los pacientes con el fin de este protocolo, todos los datos se encriptaron para que sólo el responsable del estudio pueda acceder a ellos.

El protocolo se apegó a los principios éticos de investigación de la declaración de Helsinki, a la Ley General de Salud en materia de investigación. En este sentido es una investigación de riesgo menor al mínimo.

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales del Hospital General de La Raza, con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo se clasifica como Investigación sin riesgo

La realización de este estudio tiene una trascendencia institucional y nacional pues no hay registros fidedignos de la epidemiología de la diabetes tipo MODY en la etapa pediátrica ni en tesis ni en documentos de divulgación científica.

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio).

Debido a que sólo se revisaron expedientes clínicos y no implicó riesgo para el paciente por lo que es categoría I. investigación sin riesgo, y se mantuvo la confidencialidad de los pacientes.

Este es un estudio de la población atendida, y no del funcionamiento o atención que reciben los pacientes, por lo que no se recabaron datos que puedan identificar a los médicos que atienden directa o indirectamente a este grupo de pacientes.

Por otro lado, el Comité de Ética autorizó, no se solicitará carta de consentimiento informado a los pacientes de quienes provienen los datos del expediente, considerando que se trata de una investigación sin riesgo.

En caso de que el Comité de Ética exija carta de consentimiento informado, se generará un formato (anexo), se buscará al paciente el día que tenga una cita programada y después de su consulta, se le preguntará si es posible que su información sea incluida en el estudio clínico. Se entregará la carta de consentimiento, en caso de que el tutor no pueda leerla, se le leerá. Se resolverán preguntas y cuestionamientos y en caso de aceptar, se solicitará firma autógrafa. Que en nuestro caso no fue requerido.

Este estudio generará un beneficio para la ciencia y para la unidad al reconocer un número con potencial diagnóstico de diabetes MODY, en este sentido, se hará de conocimiento del médico tratante con una nota en el expediente de su resultado de la prueba de Exeter, para que se conozca la posibilidad de MODY y sea el médico tratante del paciente quien decida si tomará alguna decisión diagnóstico-terapéutica al respecto.

De forma directa no genero beneficio económico o ventaja en su manejo dentro del instituto para el paciente en particular.

Los involucrados en el estudio declararon que no tienen conflicto de intereses en este tema ni para la realización de este estudio.

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Variable
Edad al diagnóstico
Sexo
Tiempo de seguimiento
Dosis de insulina al diagnóstico
Dosis de insulina actual
Tratamiento con insulina al diagnóstico
Tratamiento con insulina a la cita actual
Tratamiento con metformina al diagnóstico
Tratamiento con metformina actual
Dosis de metformina

Tratamiento con sulfonilurea al diagnóstico
Tratamiento con sulfonilurea actual
Dosis de sulfonilurea
IMC ajustado por la edad y sexo al diagnóstico
IMC ajustado por la edad y sexo actual
Obesidad al diagnóstico
Obesidad a la cita actual
Acantosis
Estadio de Tanner al diagnóstico
Estadio de Tanner actual
Hipertriglicéidemia al diagnóstico
Hipercolesterolemia LDL
Hipoalfaproteinemia
Circunferencia de cintura al dx
Tipo de insulina basal
Dosis de insulina basal
Hba1c primera vez
Hba1c última cita
Peso en última cita
Talla en última cita
Diagnóstico en el momento de captar el caso
Diagnóstico en la última cita
Fecha del diagnóstico
Fecha de última cita
Clasificación por VPP

AST actual
Ácido úrico actual

Atentamente

Abril Adriana Arellano Llamas

Investigador Responsable

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Caracterización clínica y metabólica de pacientes con fenotipo clínico de diabetes tipo MODY según el valor predictivo positivo de la calculadora de Exeter", cuyo propósito es tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigente y aplicable.

Atentamente

Nombre: Abril Adriana Arellano Llamas

Investigador(a) Responsable

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se contó con los recursos humanos de cinco investigadores. La Dra. Irene Díaz, y Dr. Oscar Ochoa detectaron casos y determinaron si se incluyeron en el estudio, incluyeron casos y sus variables, en caso necesario solicitaron al archivo clínico los expedientes físicos.

La Dra. Alicia Rojas y el Doctor Alejandro Motolinía se encargaron de la codificación de la base de datos y su depuración, hicieron los análisis estadísticos iniciales y buscaron inconsistencias de los datos para depurarlos.

La Dra. Abril Arellano, ha generado y proyectado la idea. Participo en la selección de los casos, el diseño de la base de datos, en su análisis intermedio y final.

Todos los investigadores participaron en la generación de documentos de divulgación apropiados a partir de esta investigación.

El estudio es factible en términos de encontrarse laborando diariamente en el área de endocrinología pediátrica donde se pudieron captar los casos, además todos tuvieron preparación formal en la investigación clínica y epidemiológica. Si bien hubo que realizar un trabajo duro al encontrar los casos, todos ellos estuvieron dispuestos a realizar esta tarea.

En el hospital se contó con un expediente electrónico del que se pudo encontrar la mayoría de las variables de interés, además se contó con un expediente físico salvaguardado en el archivo clínico, al cual se recurrió de ser necesario. Finalmente existió un expediente electrónico de los resultados de laboratorio de los pacientes de donde también hay acceso.

El equipo digital usado para la investigación es propiedad de los investigadores. Con los objetivos del proyecto, consideraron aportar contribución financiera de su propiedad.

Resultados: De una clínica que atiende 391 pacientes, por fenotipo clínico clásico de MODY se localizaron a 40 personas. Por calculadora de Exeter, tuvieron VPP menor de 12 19 (48%) personas y 11 personas >21 (52%). Las diferencias entre los grupos se manifestaron en la edad de presentación (15 vs 13 años, $p=0.048$), el Tanner al seguimiento ($p=0.047$), la mediana de triglicéridos al diagnóstico (174 vs 114 mg/dL, $p=0.19$), y al seguimiento (166 vs 116 mg/dL, $p=0.024$), la frecuencia de hipertrigliceridemia al diagnóstico y al seguimiento, una concentración menor de LDL (94 vs 70 mg/dL $p=0.039$), la HbA1c al seguimiento (10.5 vs 6.6, $p=0.0001$), menor frecuencia de uso de insulina al diagnósticos (93 vs 47%, $p=0.003$), menos posibilidad de haber probado glibenclamida (5.9 vs 4.8%, $p=0.024$), fue menos frecuente la rama materna como origen de la herencia (94 vs 33%, $p=0.039$). La frecuencia de otros datos de resistencia a la insulina como obesidad, no estuvieron asociados al valor de VPP en una población con un fenotipo compatible con MODY.

RESULTADOS

Previamente (Barrios-Díaz, Arellano-Llamas) habían localizado pacientes con alta posibilidad de vivir con diabetes tipo MODY atendidos en nuestra unidad. En breve, de 391 pacientes pediátricos atendidos por cualquier tipo de diabetes, se seleccionaron por un “fenotipo estandarizado” que para el caso de MODY consistió en pacientes con glucosa en ayuno >126mg/dL o en cualquier momento >200mg/dl o hemoglobina glucosilada >6.5% que además contaron con antecedente en línea directa de tres generaciones afectadas por diabetes antes de los 25 años de edad. Con esta perspectiva se localizaron 40 personas con fenotipo compatible con MODY.

Para este estudio se incluyeron 40 personas, con una distribución similar entre sexos (hombres 47.5%), el resto de sus características generales se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1

Variable	
Masculino, años. Mediana (ric)	19 (47.5)
Insulina >5 años. n (%)	29 (72.5)
Edad, años. mediana (RIC)	14.4 (13.2 a 15.8)
Tiempo evolución, años. mediana (RIC)	2.11 (0.87 a 4.02)
Edad al diagnóstico años. mediana (RIC)	11.7 (8.3 a 13.5)
Número de CAD	0 (0 a 0)
Glucosa al diagnóstico, mg/dl. Mediana (RIC)	300 (205 a 326)
Sz IMC al diagnóstico, DE. Mediana (RIC)	1.2 (0.48 a 1.83)
Centíl IMC al diagnóstico, percentil. Mediana (RIC)	88 (68.7 a 96.7)
Triglicéridos al diagnóstico mg/dL. Mediana (RIC).	144 (98 a 175)
LDL al diagnóstico, mg/dL. Mediana (RIC).	83 (66 a 108)
HDL al diagnóstico, mg/dL. Mediana (RIC).	41.5 (33 a 47)
Ácido úrico al diagnóstico, mg/dL. Mediana (RIC).	5.2 (2.8 a 6.4)
HbA1c al diagnóstico, mg/dL. Mediana (RIC).	9.6 (7.4 a 11.3)

Dosis ponderal insulina seguimiento, UI/Kg/dia. Mediana (RIC).	0.52 (0 a 0.77)
Dieta indicada, Kcal/dia. Mediana (RIC)	1800 (1700 a 2100)
Porcentaje insulina basal, porcentaje, Mediana (RIC).	76 (55.8 a 100)
Valor predictivo predictivo calculadora EXETER, Mediana (RIC).	31 (6.4 a 75)
AST al seguimiento, mg/dL Mediana (RIC).	18.3 (14.8 a 23.8)
ALT seguimiento mg/dL Mediana (RIC).	17 (12 a 27.8)
Acantosis al dx	15/32 (37.5)
Hipertrigliceridemia al diagnóstico. Frecuencia (%)	15/32 (37.5)
Hiperuricemia al diagnóstico Frecuencia (%)	2/11 (5)
Resistencia a la insulina al diagnóstico Frecuencia (%)	18/38 (45)
Uso de insulina al diagnóstico, Frecuencia (%)	27/39 (67.5)
Uso de metformina al diagnóstico, Frecuencia (%)	19/38 (47.5)
Dosis metformina	500 mg
Uso de glibenclamida al diagnóstico.	0/38 (0)
Tratamiento actual, n(%)	100
Dieta	1/40 (2.5)
Glibenclamida	2 (5)
Glibenclamida mas insulina	3 (7.5)
Insulina basal	4 (10)
Basal-bolo	11 (27.5)
Metformina	9 (22.5)
MEtformina más insulina	10 (25)
Diagnóstico inicial, n(%)	97.5

Tipo 1	10 (25)
Tipo1 en luna de miel	1 (2.5)
1 vs MODY	4 (10)
2	17 (42.5)
2 vs mody	1 (2.5)
Secundaria	1 (2.5)
Intolerancia a carbohidratos	3 (5)
MODY	3 (7.5)
Obesidad al diagnóstico n(%)	7 (17.5)
Sobrepeso al diagnóstico n(%)	7 (17.5)
IMC normal al diagnóstico, n(%)	22 (55)
Tanner al diagnóstico n(%)	72.5
I	10 (25)
II	2 (5)
III	5 (12.5)
IV	10 (25)
V	4 (10)
Tipo de insulina basal	67.5
Glargina	14 (35)
NPH	13 (32.5)
Tipo de insulina prandial	
Lispro	17 (42.5)
Rápida	4 (10)
Lipodistrofia, n(%)	13 (32.5)
Hipotiroidismo primario, n(%)	2 (5)
Medición de anticuerpos, n(%)	0 (0)
Automonitoreo, n(%)	60

Sin reporte	15 (37.5)
Intensivo (más de 5/24)	2 (5)
Menos de 5/24	7 (17.5)
Hiperuricemia (>6.5 mg/dL), n(%)	7 (17.5)
LDL elevada >100mg/dL, n(%)	10 (25)
Buen control (HbA1c <7%), n(%)	17 (42.5)
VPP >12, n(%)	21 (52.5)
ALT elevada (>22 en mujeres, >26 hombres), n(%)	11 (27.5)
Quiste renal, n(%)	0/5 (0)
Sordera, n(%)	1/40 (2.5)
DM madre, n(%)	31 (77.5)
DM padre, n(%)	23 (57.5)
DM abuela materna, n(%)	31 (77.5)
DM abuelo materno, n(%)	29 (72.5)
DM abuela paterna, n(%)	21 (52.5)
DM abuelo paterno, n(%)	21 (52.5)
DM hermanos, n(%)	2 (5)
Antecedente sólo rama materna, n(%)	31 (77.5)
Antecedente sólo rama paterna, n(%)	9 (22.5)
Antecedente en ambas familias, n(%)	12 (30)

Se calculó la posibilidad de requerir un estudio genético por la fórmula de Exeter, y se dividió a la muestra según un valor predictivo positivo igual o mayor de 12 o menor de dicha cifra, para conocer sus características diferenciales (tabla 2) hubo 19 personas con un valor VPP>12 y 21 con un valor menor de 12. De las cuales aquellas con VPP>12 presentaron una menor edad cuyo promedio fue de 13.88 años comparadas con aquellas con VPP<12 presentando mayor edad en promedio 15.78 años.

En cuanto a la maduración sexual, encontramos que quienes contaron con un VPP<12 predominantemente se encontraban en un estadio IV tanto al diagnóstico

como al seguimiento, y aquellas con un VPP>12 al diagnóstico la mayoría se encontraba en un estadio I y al seguimiento predominó aquellos con un estadio IV.

Tabla 2.

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Masculino, n(%)	7 (41.2)	11 (52.4)	0.492
Edad años, mediana (RIC)	15.78 (14.06 a 15.94)	13.88 (12.71 a 14.99)	0.048
Tiempo evolución, años. Mediana (RIC)	2.5 (1.80 a 4.48)	2.11 (0.87 a 3.93)	0.352
Edad al diagnóstico, años. mediana (RIC)	11.6 (9.6 a 13.4)	11.90 (8 a 13.5)	0.931
Número de CAD	0	0	0.505
Glucosa al diagnóstico, mg/dL. mediana (RIC)	296	274	0.652
Sz IMC al diagnóstico, DE mediana (RIC)	1.52 (0.75 a 2.04)	1.09 (0.21 a 1.67)	0.230
Sz IMC seguimiento 2DE, mediana (RIC)	-1.71 (-2.24 a -0.77)	-1.22 (-1.81 a 0.21)	0.908
Sz talla seguimiento DE, mediana (RIC)	-1.66 (-1.2 a 0.9)	-1.33 (-1.90 a 0.67)	0.107
Tanner al diagnóstico n(%)			0.413
I	2 (18.2)	8 (42.1)	
II	1 (9.1)	1 (5.3)	
III	2 (18.2)	3 (15.8)	

IV	3 (27.3)	6 (31.6)	
V	3 (27.3)	1 (5.3)	
Tanner seguimiento, n(%)			0.047
I	1 (5.9)	0	
II	0	4 (19)	
III	2 (11.8)	3 (14.3)	
IV	8 (47.1)	13 (61.9)	
V	6 (35.3)	1 ((4.8)	

Dentro de la tabla 3, sobresale que quienes contaron con un VPP>12 presentaron menos frecuentemente hipertrigliceridemia tanto al diagnóstico como al seguimiento, una concentración menor de triglicéridos al diagnóstico (114 vs 171) y al seguimiento 116 vs 166 mg/dL.

Asimismo se observó que quienes contaron con un VPP>12 presentaron frecuentemente menos niveles de LDL elevada al seguimiento, a pesar que hubo un incremento en el nivel de dentro de este mismo grupo, con niveles de LDL al diagnóstico (60 vs 90) y al seguimiento 67 vs 100 mg/dL.

Respecto al control metabólico en el seguimiento fue mejor en quienes tuvieron un VPP>12 (6.60 vs 10.75), menor frecuencia de requerir insulina al diagnóstico (47vs93%)

Encontramos que dentro de nuestro grupo las personas con un VPP>12 mayormente el 52.4 % no usaba ningún tipo de insulina basal, comparadas con el resto que de forma correspondiente a un 23.8% usaban Insulina basal tipo Glargina y el otro 23.8% requería insulina NPH.

Tabla 3.

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Triglicéridos al diagnóstico, mg/dL mediana (RIC)	171 (134 a 194)	114 (97 a 145)	0.019
Triglicéridos al seguimiento,	166 (101 a 221)	116.9 (92.3 a 140)	0.024

mg/dL mediana (RIC)			
Hipertrigliceridemia al diagnóstico, n (%)	10 (71)	4 (23)	0.008
Hipertrigliceridemia al seguimiento, n (%)	10 (58.8)	3 (14.3)	0.004
Hiperuricemia al diagnóstico, n (%)	0	2 (9.5)	0.152
Hiperuricemia seguimiento, n (%)	2 (11.8)	5 (23.8)	0.364
LDL al diagnóstico mg/dL mediana (RIC)	94 (74 a 122)	70 (60 a 90)	0.039
LDL seguimiento, mg/dL . mediana (RIC)	99 (65 a 111)	84 (67 a 100)	0.246
LDL elevada seguimiento n(%)	6 (35.5)	4 (19)	0.5
HDL al diagnóstico, mg/dL mediana (RIC)	42 (33.2 a 45.5)	40 (33 a 43)	0.769
HDL seguimiento mg/dL mediana (RIC)	41.5 (37.9 a 45.3)	38.3 (33 a 42.9)	0.237
Insulina medición MUI/mL. mediana (RIC)	22 (22 a 22)	20 (15 a 89)	1
Péptido C mg/dL. mediana (RIC)	2 (1 a 2)	3 (3 a 3)	1
Ácido úrico al diagnóstico mg/dL mediana (RIC)	6 (5 a 6)	5 (3 a 7)	0.711

Ácido úrico al seguimiento mg/dL mediana (RIC)	4 (4 a 6)	5 (4 a 6)	0.308
Resistencia a la insulina al diagnóstico n(%)	9 (56)	9 (45)	0.450
HbA1c al diagnóstico, %. mediana (RIC)	10.13 (8.13 a 12.34)	8.53 (6.73 a 10.9)	0.095
HbA1c al seguimiento % mediana (RIC)	10.57 (9.72 a 11.96)	6.60 (6.25 a 7.12)	0.0001
Tipo de insulina basal, n (%)			0.032
Glargina	7 (41.2)	5 (23.8)	
NPH	8 (47.1)	5 (23.8)	
Ninguna	2 (11.8)	11 (52.4)	
Tipo de insulina prandial, n (%)			0.124
Lispro	10 (58.8)	6 (28.6)	
Rápida	2 (11.8)	2 (9.5)	
Ninguna	5 (29.4)	13 (61.9)	
Lipodistrofia, n(%)	1 (6.3)	0	0.225
Hipotiroidismo primario, n(%)	1 (5.9)	1 (4.8)	0.878
Automonitoreo n(%)			0.076
Sin reporte	5 (45)	10 (66)	
Intensivo (más de 5/24)	1 (9.1)	1 (6.7)	
Menos de 5/24	5 (45.5)	1 (6.7)	

En cuanto el manejo en general es diferente entre los grupos, predominando la insulina en el de VPP<12, y metformina en el de VPP>12.

El uso de glibenclamida fue igual para ambos grupos.

Para el tratamiento actual se destaca que se requirió un ajuste en el tratamiento con Metformina + insulina en aquellos con VPP<12, sin embargo se mantuvo el uso de solo metformina en el grupo con VPP>12.

Tabla 4

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Dosis insulina ponderal seguimiento UI/Kg/día mediana (RIC)	0.43 (0.33 a 0.59)	0.73 (0.49 a 0.78)	0.085
Porcentaje insulina basal seguimiento % mediana (RIC)	1 (0.57 a 1)	0.70 (0.56 a 0.78)	0.426
ALT seguimiento mg/dL mediana (RIC)	16.1 (14.7 a 21)	19.2 (11.45 a 34.4)	0.752
Resistencia a la insulina al diagnóstico n(%)	9 (56.3)	9 (45)	0.738
Uso de insulina al diagnóstico n(%)	15 (93)	10 (47)	0.003
7	8 (53)	11 (52)	0.003
Uso de metformina al seguimiento n (%)	7 (41.2)	10 (47.6)	0.691
Dosis metformina al seguimiento mg/día	2550 (2550 a 2550)	2125 (1275 a 2550)	0.230

Uso de glibenclamida al diagnóstico n(%)	0	0	0.995
Uso de glibenclamida al seguimiento, n (%)	1 (5.9)	1 (4.8)	0.024
Glibenclamida dosis al seguimiento mg/día mediana (RIC)	15 (15 a 15)	10 (10 a 10)	1.00
Tratamiento actual n(%)			0.025
Dieta	0	1 (4.8)	
Glibenclamida	0	2 (9.5)	
Glibenclamida mas insulina	2 (11.8)	1 (4.8)	
Insulina basal	2 (11.8)	1 (4.8)	
Basal-bolo	6 (35.3)	4 (19)	
Metformina	0	9 (42.9)	
Metformina más insulina	7 (41.2)	3 (14.3)	

Dentro de nuestro grupo, se observó un diagnóstico inicial igual entre los grupos para diabetes tipo 2 en el de VPP<12, y en el de VPP>12. En lo que respecta a diabetes MODY solo se observó 1 paciente en el grupo de alta probabilidad de MODY.

Tabla 5

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Diagnóstico inicial. n(%)			0.323
Tipo 1	5 (29.4)	4 (19)	

Tipo1 en luna de miel	0	1 (4.8)	
1 vs MODY	3 (17.7)	1 (4.8)	
2	7 (41.2)	10 (47.6)	
2 vs mody	1 (5.9)	0	
Intolerancia a carbohidratos		3 (17.7)	
MODY	1 (5.9)	2 (9.5)	

Fue más frecuentemente observada DM en la madre y abuela materna del grupo con baja probabilidad de MODY.

Tabla 6

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Quiste renal, n (%)	0/2	0/3	0.819
Sordera, n (%)	0/17	1(17 (4.8)	0.362
DM madre, n (%)	16 (94.1)	7 (33.3)	0.039
DM padre, n (%)	8 (47.1)	14 (66.7)	0.224
DM abuela materna, n (%)	17(100)	13 (61)	0.004
DM abuelo materno, n (%)	14 (82)	14 (66)	0.275
DM abuela paterna, n (%)	8 (47)	12 (57)	0.536
DM abuelo paterno, n (%)	9 (52)	12 (57)	0.796
DM hermanos, n (%)	1 (5.9)	7 (33.3)	0.878
Antecedente sólo rama materna, n (%)	10 (58.8)	8 (38.1)	0.114

Antecedente sólo rama paterna, n (%)	1 (5.9)	7 (33.3)	
Antecedente en ambas familias, n (%)	6 (35.3)	6 (28.6)	

Y en el seguimiento se sospechó por fenotipo la posibilidad de MODY más frecuentemente en pacientes con VPP menor de 12 que mayor de 12 (19 vs 23).

Tabla 7

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Diagnóstico última cita, n (%)			0.662
Tipo 1	2 (11.8)	4 (19)	
Tipo1 en luna de miel	0	0	
1 vs MODY	2 (11.8)	1 (4.8)	
2	8 (47.1)	12 (57.1)	
2 vs mody	1 (5.9)	0 (0)	
Secundaria	0	0	
Intolerancia a carbohidratos	0	0	
MODY	4 (23.5)	4 (19)	

En cuanto al estado nutricional se observó que no hubo diferencias entre los grupos para la frecuencia de obesidad (19vs23%).

Tabla 8

Variable	VPP<12	VPP>12	P
Nutrición seguimiento, n (%)			0.876

Normal	14 (58.8)	12 (57.1)	
Sobrepeso	3 (17.6)	5 (23.8)	
Obesidad	4 (23.5)	4 (19)	

Bajo la perspectiva de la calculadora de riesgo para MODY de Exeter, se hubiera tenido que muestrear a 27% de las personas en quien se sospechó diabetes MODY. En el grupo de menos de VPP 12, se podría sugerir la medición de anticuerpos para orientar sobre la posibilidad de diabetes 1 vs 2, sobre todo en quienes usan insulina.

DISCUSION

Cuál es la heredabilidad de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es una entidad clínica y genéticamente heterogénea, producida por la interacción entre factores genéticos poligénicos y factores ambientales, así como susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.

Determinar la influencia de los factores genéticos, permitiría un adecuado asesoramiento sobre factores ambientales como el estilo de vida, antes de que la patología se manifieste clínicamente²⁴.

En general se presenta un patrón de herencia multifactorial, rara vez autosómico dominante o mitocondrial ²⁵.

La DM tipo 2 se produce por el efecto de múltiples alelos combinados de manera diferente en cada población, esto hace difícil establecer criterios universales de diagnóstico y tratamiento. Por su carácter multifactorial, la diabetes representa el fenotipo final de problemas metabólicos crónicos y asintomáticos que pueden iniciar desde las primeras etapas de vida y cuyo desarrollo se podría evitar modificando los factores ambientales.

Las prevalencias más bajas (0%) se presentan en comunidades indígenas en el Norte de México (Durango) y 7,2 % siendo la más alta en el centro del país ²⁴.

Este tipo de diabetes es de carácter no insulino dependiente. En nuestro país, la incidencia alcanza el 8%, donde aproximadamente uno de cada 10 pacientes manifiestan la enfermedad antes de los 40 años de edad, catalogándola como de inicio temprano ²⁶.

Existen cuatro hipótesis sobre la etiología de DM tipo 2, hipótesis del genotipo ahorrativo, hipótesis de que la resistencia a la insulina es el genotipo no tan ahorrativo, hipótesis del fenotipo ahorrativo e hipótesis de comidas genéticamente desconocidas ²⁴.

Por su carácter multifactorial, la diabetes representa el fenotipo final de problemas metabólicos crónicos y asintomáticos que pueden iniciar desde las primeras etapas de vida y cuyo desarrollo se podría evitar modificando los factores ambientales.

Mutaciones en el gen de la glucocinasa y de los factores transcripcionales HNF-1 α , HNF-4 α , IPF-1, HNF-1 β y HNF-3 β han sido demostradas como causa de la diabetes tipo MODY, resultando en un defecto en la síntesis o la secreción de insulina. Cinco de estos genes codifican para factores transcripcionales positivos del gen de insulina y otros genes específicos de la célula β pancreática.

El estudio estructural y funcional de estos genes así como de otros factores transcripcionales expresados en páncreas ha permitido su reconocimiento como posibles genes candidato involucrados en la susceptibilidad a desarrollar el padecimiento en las formas poligénicas de la diabetes del adulto principalmente tipo 2 ²⁶.

Aunque existen formas monogénicas de diabetes que pueden representar hasta el 5 a 10% de los casos, en la mayoría de las familias afectadas no se reconoce un patrón de herencia mendeliano que sugiera la participación de un único gen sino la interacción de múltiples genes ²⁶.

Existe evidencia molecular que sugiere que distintos genes o diversas combinaciones de éstos pueden dar como resultado un mismo fenotipo diabético y que estos genes son distintos entre distintas poblaciones y aún entre distintas familias de una misma población. En sentido estricto para la forma poligénica del adulto se han encontrado ocho regiones de susceptibilidad. Cinco de ellas en población México-americana, ubicadas en los cromosomas 2, 6, 10, 11 y 15 y tres regiones adicionales en población caucásica en los cromosomas 1, 12 y 20 ²⁷.

El reconocimiento de estos genes hace suponer que estos u otros factores de transcripción, así como mutaciones en las regiones promotoras de distintos genes involucrados en la homeostasis de glucosa pudieran explicar, al menos parcialmente, el componente genético de la diabetes tipo 2 del adulto.

Mientras que en los sujetos MODY las mutaciones identificadas en los seis genes MODY son suficientes para desencadenar el proceso fisiopatológico de la diabetes, variantes alélicas de estos genes podrían conferir susceptibilidad al desarrollo de la diabetes del adulto. En este sentido se han descrito cambios de secuencia en el gen de la glucocinasa en pacientes con diabetes tipo 2 del adulto con frecuencias menores al 10% ²⁸.

En nuestra población, la idea general es que la diabetes tipo 2 se debe más bien a resistencia periférica a la insulina. Sin embargo la diabetes en sujetos tipo 2 se desarrolla como consecuencia de una falla en la síntesis de insulina. Esta hormona regula positivamente su secreción. Resistencia a la insulina en la célula β por alteraciones en su receptor o en cualquiera de las proteínas involucradas en su señalización condiciona eventualmente un defecto secretorio.

Como en sujetos con obesidad extrema y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo, pero de forma aislada es incapaz de elevar los niveles de glucosa por arriba del rango normal. En las formas más comunes, poligénicas, de la diabetes tipo 2 deben existir genes de susceptibilidad que condicionen un defecto secretorio de insulina ²⁸.

En nuestra población la expresión de la diabetes ocurre en forma más temprana, pudiéndose explicar debido a que la dosis de genes de susceptibilidad es muy alta. En México es frecuente encontrar familias con diabetes tipo 2 donde existen individuos afectados tanto en rama materna como en paterna. Los sujetos jóvenes de estas familias han heredado una doble carga de genes de susceptibilidad que puede resultar en un desarrollo más prematuro de la enfermedad. Sin dejar de lado la adquisición de estilos de vida distintos (Sedentarismo, modificación de dieta).

Cuál es el costo de la realización de pruebas genéticas

Siendo 29 de Enero del 2024, acudí a un centro especializado en Ciudad de México, "GENOS MEDICA" Tel 5555840521, (DX GEN S.A DE C.V), donde por método de secuenciación, tipo de muestra sanguínea con EDTA se realiza estudio para MODY 2 (Gen GCK), MODY 3 (Gen HFN1A), MODY 4 (Gen PDX1) y MODY 5 (Gen HNF1B), con un costo de 14, 800 pesos por gen. Con rango de entrega de resultados en 30 a 45 días hábiles. Por lo tanto representa un gasto elevado para las personas de forma individual. Considerando que algunos pacientes podrían beneficiarse del diagnóstico preciso, sobre todo en el cambio del tratamiento y el consejo genético podrían considerar las instituciones hacer el gasto.

Por qué es importante hacer el diagnóstico de diabetes MODY

Teniendo en cuenta que la DM tipo 2 es un problema de salud mundial, llama la atención por el incremento masivo en el número de afectados, alrededor el tres por ciento de la población mundial tiene DM tipo 2 y se dice que este número se duplicará en los próximos años ²⁵.

La Diabetes tipo 2, por lo general ocurre en adultos, sin embargo hay reportes de inicio temprano entre los 18 y 40 años. Por lo que es de suma importancia diagnosticar y clasificar adecuadamente los tipos de diabetes de inicio temprano y dar un adecuado tratamiento ya que este tipo de padecimiento presenta

predisposición al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares principalmente.

En la actualidad hay mutaciones en alguno de los genes asociados a MODY que podrían contribuir o determinar la insuficiencia en la síntesis o secreción de insulina observada frecuentemente en los individuos que desarrollan diabetes de inicio temprano.

Recalca la importancia para dar seguimiento a aquellos estudios que han tratado de definir la participación de distintos genes relacionados con el metabolismo y la homeostasis de la glucosa en la patogénesis de la diabetes tipo 2, e inclusive realizar más estudios de asociación, de ligamiento genético o el desarrollo de estrategias para la búsqueda de mutaciones. Así podríamos establecer diabetes MODY como un modelo para el estudio genético de la diabetes tipo 2 así como reconocer la participación de distintos factores transcripcionales pancreáticos como diabetogenes.

Teniendo en cuenta que la diabetes tipo MODY, es un subtipo de diabetes no insulino dependiente caracterizado por edad de aparición temprana (menor a 25 años) y herencia autosómica dominante (monogénica), asociada a un defecto secretorio de insulina ²⁸. Estas características han permitido investigación en múltiples familiares multigeneracionales para identificar por medio de ligamiento genético, distintos genes implicados en el proceso fisiopatológico de la enfermedad.

El fenotipo variable de pacientes MODY sugirió inicialmente que este desorden era genéticamente heterogéneo, lo que se ha demostrado al identificar mutaciones en seis distintos genes en distintas familias.

Además de los 6 genes MODY descritos hasta la fecha, existen familias con este subtipo de diabetes (incluyendo familias mexicanas) donde el gen responsable es distinto, por lo que estas familias representan un modelo valioso para la identificación de nuevos genes ²⁹.

Creemos que a través del estudio de estas familias tendrán una contribución parcial aunque significativa en la expresión de la diabetes del adulto.

La identificación de cuántos y cuáles son los genes que predisponen o condicionan el desarrollo de diabetes en nuestra población es fundamental no sólo para el reconocimiento de la enfermedad como una entidad heterogénea con causas genéticas distintas, sino también para el diseño y la implementación de mejores herramientas diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

CONCLUSIONES

En pacientes con VPP mayor de 12 por calculadora de Exeter, se ha probado sulfonilurea y se utiliza en el manejo en 4.8% de los pacientes

Ningún paciente con VPP mayor de 12 tiene un estudio genético

En el seguimiento, los pacientes con VPP mayor de 12 tienen un mejor control metabólico que los pacientes con un VPP menor de 12

El IMC medido por sz entre los grupos no fue diferente

La edad al diagnóstico no fue diferente entre los grupos

La concentración de triglicéridos es menor en el grupo de VPP mayor de 12. Las concentraciones de colesterol, ácido úrico y ast fueron similares entre los grupos

El diagnóstico más común para atender a estos pacientes es diabetes tipo 2, se considera MODY solamente en 20% de los casos, y se duda del diagnóstico contra tipo 1 en 10%, y contra tipo 2 en 2.5%. la mitad del grupo se clasifica en el seguimiento como diabetes tipo 2.

Las características bioquímicas o clínicas en conjunto o aisladamente no logran diferenciar los grupos de mayor probabilidad de alteración genética medidas por la calculadora de Exeter. Por lo que nuestra propuesta es que se valore la pertinencia de realizar un estudio genético en las personas con el mayor riesgo genético, y en busca de diabetes que sean susceptibles de recibir un tratamiento especial como sulfonilurea. Por otro lado, no se descarta que dentro de estos grupos estemos observando personas con diabetes tipo 2 muy agresivas que tienen una alta heredabilidad y que requieren un manejo muy intensivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. PMID: 29222373
2. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1878-1884. PMCID: PMC3142024
3. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2012;5:101-108. PMCID: PMC3363133
4. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW, DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009 May;26(5):466-473. PMID: 19646184
5. Fernández EB. [Monogenic forms of diabetes mellitus]. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2006;123(1):211-217; discussion 218. PMID: 17172221
6. Lindner T, Gragnoli C, Furuta H, Cockburn BN, Petzold C, Rietzsch H, Weiss U, Schulze J, Bell GI. Hepatic function in a family with a nonsense mutation (R154X) in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *J Clin Invest*. 1997 Sep 15;100(6):1400-1405. PMCID: PMC508318
7. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes*. 2000 May;49(5):832-837. PMID: 10905494
8. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J Biol Chem*. 2000 Nov 17;275(46):35953-35959. PMID: 10967120
9. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2015 Mar;28(3-4):251-263. PMID: 25581748

10. Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol*. 2005;4(1):9-18. PMID: 15649097
11. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000 Jul;17(7):543-545. PMID: 10972586
12. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, Farmer AJ, McCarthy MI, Gloyn AL. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):1919-1924. PMCID: PMC2928334
13. Sánchez-Reyes L, Fanghänel G, Márquez-Cid ME, Rocha RS, Labastida-Sánchez C, Solís-Pérez A, Luna MTT. Actualización en los diferentes subtipos de. *Rev Endocrinol Nutr*. 2001;9(1):5-11.
14. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet*. 1997 Oct;17(2):138-139. PMID: 9326926
15. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. 1997 Dec;17(4):384-385. PMID: 9398836
16. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, Tomura H, Sho K, Horikawa Y, Bell GI, Takeuchi T, Takeda J. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes*. 1998 Aug;47(8):1354-1355. PMID: 9703339
17. Gómez A-E. Diabetes tipo MODY: la diabetes del adulto en la etapa infanto-juvenil. *Medwave* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2022 Feb 15];10(2). Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/4415>
18. Barrios-Díaz B, Arellano Llamas A. Frecuencia y características clínicas de “otros tipos de diabetes” atendidas en el año 2019 en la población pediátrica del Hospital General de La Raza [Internet]. [México]: UNAM; 2021. Available from: <http://132.248.9.195/ptd2021/febrero/0809575/Index.html> Texto completo
19. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):971-980. PMID: 11575290
20. *Genomics and Clinical Medicine*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2008.

21. Inicio Genosmedica [Internet]. GENOS MÉDICA. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.genosmedica.com/>
22. What is Maturity-Onset Diabetes of the Young? // Diabetes Genes [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.diabetesgenes.org/what-is-mody/>
23. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013 Sep;50(Pt 5):403-415. PMID: 23878349
24. Carrillo, Carmen, Panduro Cerda Arturo. Genetica de la diabetes mellitus tipo 2, *Investifacion en salud.* 2001, iii (99), 27-34 1. Carrillo, Carmen, Panduro Cerda Arturo. Genetica de la diabetes mellitus tipo 2, *Investifacion en salud.* 2001, iii (99), 27-34.
25. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>)
26. Bergman R, Prager R, Volund A et al. Minimal model IVGTT derived insulin sensitivity in diabetics. *J Clin Invest* 1987; 79: 790-800.
27. Hattersley AT. Genetic factors in the etiology of non-insulin-dependent diabetes. In: Leslie RDG (ed.) *Molecular pathogenesis of diabetes mellitus.* 1ª ed. London: Karger, 1997: 157-178.
28. Tusie Luna, Ma. La genética de la diabetes mellitus tipo 2: genes implicados en la diabetes de aparición temprana, *La Revista de Investigacion clínica,* / Vol 52. Num 3. Mayo-Junio 2000.
29. Sepulveda J et al. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas.* Direccion General de Epidemiologia, SSA, 1993.