



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES
MONOGENICA TIPO MODY DIAGNOSTICADA O
SOSPECHADA EN CANTABRIA**

***CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH DIAGNOSED OR
SUSPECTED MONOGENIC MODY DIABETES IN
CANTABRIA***

Autora: Victoria Magide González

Director: Luis Alberto Vázquez Salvi

Santander, junio 2021

INDICE

INTRODUCCIÓN: DIABETES MONOGENICA Y MODY	6
1. PREVALENCIA DE LA DIABETES MODY	7
2. GCK-MODY (MODY 2)	8
3. HNF1A-MODY (MODY 3)	10
4. HNF4A-MODY (MODY 1)	11
5. HNF1B-MODY (MODY 5)	12
6. PDX1-MODY (MODY 4).....	13
7. KCNJ11, ABCC8 y INS-MODY	14
OBJETIVOS	17
METODOLOGÍA	18
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	18
2. ANÁLISIS GENÉTICO	18
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
RESULTADOS	21
1. MODY MÁS PREVALENTE Y MUTACIÓN MÁS REPETIDA	21
2. PREVALENCIA CONOCIDA DE LA DIABETES MODY	22
3. INCIDENCIA CONOCIDA DE LA DIABETES MODY	23
4. ANÁLISIS DE LOS DATOS APORTADOS POR EL LABORATORIO DE GENÉTICA	23
5. ANÁLISIS DE LOS DATOS APORTADOS POR LOS ENDOCRINÓLOGOS	26
6. GCK-MODY	29
7. HNF1A-MODY	32
8. HNF4A-MODY	35
9. HNF1B-MODY.....	37
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	43
AGRADECIMIENTOS	44
BIBLIOGRAFÍA	45

INDICE TABLAS

Tabla 1: Resumen de las características de las Diabetes tipo MODY	16
Tabla 2: Prevalencia de cada tipo de MODY por pacientes y familias.	23
Tabla 3: Número de pacientes diagnosticados de MODY cada año.	23
Tabla 4: Características de los pacientes con estudio genético MODY negativo (análisis sistemático)	24
Tabla 5: Características de los pacientes con estudio genético MODY positivo (análisis sistemático).....	25
Tabla 6: Características de los pacientes con estudio genético MODY negativo (reminiscencia de los endocrinólogos).	27
Tabla 7: Características de los pacientes con estudio MODY positivo (reminiscencia de los endocrinólogos)	28
Tabla 8: Características de los pacientes con mutaciones en el gen GCK.	29
Tabla 9: Mutaciones en el gen GCK en la población de Cantabria.....	30
Tabla 10: Características de los pacientes con mutaciones en el gen HNF1A.	33
Tabla 11: Niveles de colesterol HDL en los pacientes con mutaciones en el gen HNF1A.....	33
Tabla 12: Mutaciones en el gen HNF1A encontradas en Cantabria.....	34
Tabla 13: Características de los pacientes con mutaciones en el gen HNF4A.	35
Tabla 14: Niveles de colesterol HDL y LDL y de triglicéridos en los pacientes con mutaciones en el gen HNF4A.	36
Tabla 15: Mutaciones en el gen HNF4A en Cantabria.....	36

RESUMEN

La Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es una enfermedad monogénica poco frecuente caracterizada por hiperglucemia desde edades tempranas. Su diagnóstico genético se está sistematizando en los últimos años, pero hay un porcentaje de pacientes sin diagnóstico aún, y no existen muchos datos sobre la prevalencia de los distintos tipos.

El objetivo del estudio fue, por un lado, conocer la prevalencia mínima de los pacientes con diabetes MODY en Cantabria y analizar las características clínicas de los distintos tipos.

Metodología: Identificación de los pacientes usando la base de datos del laboratorio de genética molecular del HUMV, y los reportes de los clínicos que atienden a estos pacientes en el SCS, y descripción de sus características clínicas más relevantes.

Se han identificado 49 pacientes MODY pertenecientes a 30 familias distintas (incluyéndose familias de 1 o más integrantes diagnosticados). Los tipos más frecuentes son MODY 2 (60% de las familias), MODY 3 (16,66%) y MODY 1 (16,66%). La clínica más habitual de cada tipo ha sido descrita y comparada con la de la literatura.

Describimos por vez primera la prevalencia de diabetes MODY confirmada en Cantabria. Por el momento es menor que la estimada de forma general. La intención de este trabajo es servir como base para la identificación más exhaustiva posible de pacientes y familias y poder sistematizar e individualizar su atención médica consejo genético de la forma más adecuada.

Palabras clave: diabetes, monogénica, MODY, jóvenes, sulfonilureas.

ABSTRACT

MODY Diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young) is a rare monogenic disease characterized by hyperglycemia from an early age. Its genetic diagnosis is being systematized in recent years, but there is a percentage of patients that haven't been diagnosed yet and there isn't much data on the prevalence of the different types.

The goal of the study was, on the one hand, to know the minimum prevalence of patients with MODY diabetes in Cantabria and to analyze the clinical characteristics of the different types.

Methodology: Identification of patients using the HUMV molecular genetics laboratory database, and the reports of the doctors who attend these patients in the SCS, and the description of their most relevant clinical characteristics.

49 MODY patients belonging to 30 different families (including families with 1 or more diagnosed members) have been identified. The most frequent types are GCK-MODY (60% of families), HNF1A-MODY (16,66%) and HNF4A-MODY (16,66%). The most common symptoms of each type have been described and compared with that in the literature.

We describe for the first time the prevalence of MODY diabetes confirmed in Cantabria. It is less than the estimated in general at the moment. The intention of this work is to serve as a base for a most exhaustive identification possible of patients and families and to be able to systematize and individualize their medical care, genetic counseling in the most appropriate way.

Key words: diabetes, monogenic, MODY, young, sulfonylureas.

INTRODUCCIÓN: DIABETES MONOGENICA Y MODY

La diabetes se caracteriza por la hiperglucemia que es consecuencia de los defectos primarios en la secreción de insulina y/o la acción de la insulina. La mayoría de la diabetes se puede clasificar como diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y ambas son trastornos poligénicos complejos. Las formas monogénicas de diabetes representan un grupo heterogéneo poco común de trastornos de un solo gen que se caracterizan principalmente por defectos funcionales de las células beta pancreáticas que dan como resultado una hiperglucemia que va desde moderada a grave. Las formas monogénicas de diabetes incluyen:

- Diabetes mellitus neonatal
- Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young/ Diabetes de la persona joven de inicio en la madurez)
- Diabetes mitocondrial
- Formas sindrómicas

En la actualidad, hay más de 30 genes asociados con diferentes subtipos de diabetes monogénica, muchos de los cuales han proporcionado un conocimiento considerable de las vías moleculares relevantes para la fisiología de las células beta, la secreción de insulina y la acción. Estos descubrimientos de genes también han conducido a mejoras significativas en la atención al paciente con varios ejemplos de medicina genómica personalizada. (1)

A pesar de la rápida evolución de los métodos de diagnóstico molecular, muchos casos de MODY pueden diagnosticarse erróneamente como DM1 o DM2. El diagnóstico etiológico exacto de la diabetes puede resultar complicado, incluso dentro de una misma familia. En este contexto, existe una tendencia mundial hacia la “Medicina de Precisión”, un enfoque que tiene como objetivo adaptar la prevención y el tratamiento teniendo en cuenta las características de los individuos y/o subpoblaciones.

En MODY, sin embargo, este enfoque es más complejo. La falta de un criterio clínico único, el costo de las pruebas genéticas y el énfasis de los especialistas en el tratamiento en lugar del diagnóstico, son las principales barreras para la difusión de la medicina de precisión en MODY. Con el establecimiento de las sulfonilureas como tratamiento de elección para HNF1A-MODY (MODY 3), el diagnóstico molecular de diabetes monogénica se ha reivindicado como una herramienta clínica necesaria con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas, para formar parte de la rutina clínica de los pacientes con sospecha clínica de MODY. (2,3)

Se debe considerar un diagnóstico de MODY en individuos que tienen diabetes atípica y varios miembros de la familia con diabetes no característica de DM1 o DM2, aunque es

cierto que la "diabetes atípica" se está volviendo cada vez más difícil de definir con precisión en ausencia de un conjunto definitivo de pruebas para cualquier tipo de diabetes. En la mayoría de los casos, la presencia de autoanticuerpos para la DM1 descarta la realización de más pruebas para la diabetes monogénica, aunque se ha informado la presencia de autoanticuerpos en pacientes con diabetes monogénica en un pequeño número de casos.

Es fundamental diagnosticar correctamente una de las formas monogénicas de diabetes porque estos pacientes pueden ser diagnosticados incorrectamente con DM1 o DM2, lo que lleva a regímenes de tratamiento subóptimos, incluso potencialmente dañinos, y retrasos en el diagnóstico de otros miembros de la familia. El diagnóstico correcto es especialmente crítico para aquellos pacientes MODY con mutaciones en el gen de la glucokinasa (GCK), donde múltiples estudios han demostrado que no surgen complicaciones en ausencia de terapia anti-hiperglucemiante. Se recomienda, además, el asesoramiento genético para garantizar que las personas afectadas comprendan los patrones de herencia y la importancia de un diagnóstico correcto.

El diagnóstico de diabetes monogénica debe considerarse en niños y adultos diagnosticados con diabetes en la edad adulta temprana con los siguientes hallazgos:

- Diabetes diagnosticada dentro de los primeros 6 meses de vida (ocasionalmente se puede presentar más tarde, principalmente mutaciones INS y ABCC8).
- Diabetes sin las características típicas de la DM1 o DM2 (autoanticuerpos asociados a diabetes negativos, no obesos, sin otras características de síndrome metabólico asociadas, y especialmente con fuertes antecedentes familiares de diabetes)
- Hiperglucemia en ayunas estable y leve (100-150 mg/dL [5,5 - 8,5 mmol/L]), Hemoglobina A1C estable entre 5,6% y 7,6% (entre 38 y 60 mmol/mol), especialmente si no son obesos. (4)

1. PREVALENCIA DE LA DIABETES MODY

Se estima que al menos el 1 % de las personas con diabetes de Europa son tipo MODY, porcentaje que está aumentando debido a la pericia del clínico y a los avances en los métodos de diagnóstico moleculares. Se calcula que el 10% de los pacientes con DM tipo 1 y el 2-5% de los pacientes con DM tipo 2, corresponden realmente a diabetes MODY. (5) También se estima que la prevalencia es de 1/10 000 en adultos y 1/23 000 en niños, aunque la prevalencia de MODY en diferentes grupos étnicos y raciales puede estar

infrarrepresentada ya que los estudios hasta ahora han involucrado predominantemente a poblaciones blancas europeas. (6)

La prevalencia mínima de MODY en Reino Unido en 2010 se estimó en 108 casos por millón (7). Según un estudio alemán, la prevalencia de MODY en Alemania se estimó en un 0,14% o un 1,8% de los casos de diabetes a partir de estudios de 40.927 y 2.064 pacientes diabéticos, respectivamente. Esto corresponde a entre 70 y 900 casos por millón de población. Los datos más recientes de un registro alemán/austriaco de 40.757 pacientes diagnosticados con diabetes <20 años identificaron un 0,83% de casos MODY definidos por criterios clínicos y un 0,65% confirmados por pruebas genéticas. El estudio HUNT2 evaluó a 1.850 pacientes diabéticos noruegos para detectar tres mutaciones de HNF1A y encontró una prevalencia mínima del 0,4%. No se ha determinado la prevalencia de MODY en otras poblaciones. (8)

Sin embargo, la prevalencia informada de estas causas varía entre países debido a las diferencias en la frecuencia de detección de diabetes. Por ejemplo, en países donde la glucosa se realiza con mayor frecuencia para detectar diabetes en individuos asintomáticos, las mutaciones en GCK (que se manifiestan con hiperglucemia leve) se detectan con mayor frecuencia. La prevalencia de GCK-MODY parece ser más alta en el sur de Europa, mientras que HNF1A-MODY es el subtipo MODY más común en el norte de Europa. Sin embargo, la prevalencia en otras etnias puede estar infrarrepresentada, ya que los pacientes asiáticos representan solo el 0,5% de las derivaciones del Reino Unido para la prueba MODY, a pesar de que existe una prevalencia significativamente mayor de diabetes en pacientes asiáticos. (9,10)

Dentro de la diabetes MODY, generalmente se ha descrito que las mutaciones más frecuentes siendo el MODY 2 (por mutaciones en el gen GCK) el responsable de aproximadamente un 50% de esta enfermedad; después, el MODY 1 y el 4 representan entre el 5-10% de los MODY. El resto de las mutaciones <1%. (1)

Como se ha comentado anteriormente, hay hasta catorce formas de MODY descritas actualmente. A continuación, se va a explicar las formas más frecuentes a nivel global por orden de mayor a menor prevalencia.

2. GCK-MODY (MODY 2)

GCK-MODY es una de las formas MODY más comunes con mutaciones en 1 de cada 1000 individuos (entre el 30 y el 60%). La glucocinasa (codificada por el gen GCK) se expresa predominantemente en los hepatocitos y las células beta pancreáticas y desempeña un papel central en el metabolismo de la glucosa (glucólisis). La GCK, comúnmente conocida como el sensor de glucosa de las células beta pancreáticas, mantiene la homeostasis de la glucosa, al modular la secreción de insulina estimulada por la glucosa

en respuesta a variaciones en las concentraciones de glucosa intracelular. Las mutaciones heterocigotas inactivadoras de GCK conducen a una disminución de la sensibilidad de las células beta pancreáticas en respuesta al aumento de las concentraciones de glucosa y, en consecuencia, dan como resultado un aumento del punto de ajuste para la secreción de insulina estimulada por glucosa. (1,3,6,11–13)

Características clínicas

En la mayoría de los pacientes se descubre de manera incidental durante un examen de rutina, muchas veces durante el embarazo, y presentan hiperglucemia en ayunas leve y no progresiva. La glucosa en sangre en ayunas se encuentra típicamente en el rango de glucosa en ayunas alterada (100-125 mg/dl), y a menudo, pero no siempre, hay un pequeño aumento incremental de la glucosa en sangre tras una prueba de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) (generalmente por debajo de 54 mg/dl sobre la basal). La hemoglobina glucosilada (HbA1c) está levemente elevada y oscila entre el 5,6 y el 7,3% en los ≤ 40 años y entre 5,9–7,6% en >40 años. Los niveles de ácidos grasos libres (AGL) están reducidos, lo que sugiere que puede haber un mecanismo compensador de aumento de la sensibilidad a la insulina en el contexto de hiperglucemia y reducción de la secreción de insulina. Esto contrasta con los pacientes con DM2 cuyos niveles de AGL suelen estar elevados. A pesar de la hiperglucemia de por vida, los pacientes con mutaciones de GCK tienen una prevalencia y gravedad de complicaciones microvasculares y macrovasculares similar a la de las personas sin diabetes. (1,3,6,11–13)

Tratamiento

Dada la hiperglucemia leve, la ausencia de complicaciones a largo plazo y la observación de que el tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina no altera la glucemia, el consenso general sigue siendo que no se requiere tratamiento farmacológico excepto durante el embarazo. Si el feto y la madre tienen mutaciones en GCK, ambos van a tener glucosas basales parecidas, con lo que el feto tendrá un peso normal al nacer sin tratamiento materno; y no se recomienda el uso de insulina debido a que puede afectar al crecimiento del feto. En cambio, si el feto no tiene la mutación, pero la madre sí, estará expuesto a la hiperglucemia materna lo que podría dar lugar a hipoglucemia neonatal, macrosomía y malformaciones; por lo que estaría indicado el tratamiento con insulina en algunas ocasiones (13). El diagnóstico de GCK-MODY mediante pruebas genéticas es fundamental para evitar tratamientos innecesarios e identificar a otros miembros de la familia. (1,3,6,10–12)

3. HNF1A-MODY (MODY 3)

Los factores de transcripción nuclear de los hepatocitos (HNF4A, HNF1A y HNF1B) regulan la expresión de muchos genes esenciales para el desarrollo normal y la función del hígado, intestino, riñones e islotes pancreáticos. En las células beta pancreáticas, estos factores de transcripción regulan la expresión del gen de la insulina, así como la expresión de otros genes implicados en el transporte y el metabolismo de la glucosa.

La secreción de insulina en respuesta a la glucosa se reduce en pacientes con mutaciones heterocigotas de HNF1A, y los defectos de secreción empeoran con el tiempo como resultado de la disfunción progresiva de las células beta. El papel de HNF1A en la regulación positiva de la transcripción y expresión del cotransportador de sodio-glucosa 1 (SGLT2) probablemente ayude a mantener la normoglucemia relativa durante algún tiempo. Esto se debe a una disminución drástica de la expresión de SGLT2 en individuos con mutaciones de HNF1A, lo que reduce la reabsorción de glucosa a través del túbulo proximal del riñón, con la consiguiente aparición de la glucosuria. Las mutaciones en este gen son poco frecuentes, corresponden a menos del 1% de todos los MODY. La edad de aparición de la diabetes varía de una familia a otra, incluso con la misma mutación, y también entre los miembros de la familia. (1,3,6,11–13)

Características clínicas

Las alteraciones de la glucemia están presentes antes del inicio de la diabetes manifiesta, que generalmente se desarrolla en el período pospuberal. El 63% de las personas con mutaciones patógenas de HNF1A presentan diabetes antes de los 25 años. Hay varias características de laboratorio que se ven en HNF1A-MODY. Hay un gran aumento incremental entre las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas y 2 h durante las SOG. Además, debido a la reducción de la reabsorción de glucosa por el riñón, con frecuencia se presenta glucosuria. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) suelen estar elevados debido al papel de HNF1A en el metabolismo de los lípidos. Además de los autoanticuerpos pancreáticos negativos y el péptido C positivo, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) es un biomarcador de HNF1A-MODY que se puede utilizar para distinguirla de la DM1 y DM2 (hsCRP <0,75 mg/l es compatible con HNF1A-MODY). Se ha informado que las mutaciones bialélicas en HNF1A se asocian con adenomas hepatocelulares, ya sea como resultado de dos mutaciones somáticas o como resultado de una línea germinal y una mutación somática. La prevalencia de complicaciones microvasculares en HNF1A-MODY está fuertemente relacionada con el control glucémico. Los pacientes tratados adecuadamente tienen tasas más bajas de complicaciones. (1,3,6,11–13)

Tratamiento

Uno de los rasgos más importantes y característicos de HNF1A-MODY es la sensibilidad a las sulfonilureas (SU), que es el tratamiento de primera línea en HNF1A-MODY. Esto tiene implicaciones significativas, particularmente para aquellos previamente diagnosticados erróneamente con DM1, ya que pueden suspender la terapia con insulina y ser tratados con SU, incluso después de un tratamiento prolongado con insulina. Los niños que reciben agentes hipoglucemiantes orales o dosis de sustitución de insulina, pueden interrumpir el tratamiento con insulina y pasar directamente a las SU en dosis bajas.

Otras opciones de tratamiento incluyen meglitinidas. Se demostró que la nateglinida 30 mg causa menos hipoglucemia en adultos con HNF1A-MODY en comparación con las sulfonilureas (glibenclamida 1,25 mg). También se ha demostrado que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) reducen eficazmente los niveles de glucosa en adultos con HNF1A-MODY con tasas más bajas de hipoglucemia en comparación con las sulfonilureas.

Es posible que algunas personas con HNF1A-MODY no tengan un control glucémico adecuado solo con las SU o que un buen control inicial disminuya con el tiempo. Esto parece estar relacionado con un retraso en el inicio de las SU, así como con el aumento de peso. El mejor régimen de tratamiento alternativo no está claro, pero las opciones incluyen agregar insulina basal, agonistas de GLP-1 o metformina a las SU.

Los individuos con HNF1A-MODY también deben ser tratados con estatinas antes de los 40 años debido al aumento del riesgo cardiovascular. (1,3,6,9–13)

4. HNF4A-MODY (MODY 1)

Las mutaciones en HNF4A son también menos frecuentes que las de GCK, entre un 5 y un 10% de todos los MODY. HNF4A se expresa en gran medida en las células hepáticas, renales, intestinales y en los islotes pancreáticos. Es un regulador clave de la expresión de genes hepáticos y es un activador principal de HNF1A que, a su vez, activa la expresión de un gran número de genes implicados en el metabolismo de la glucosa, el colesterol y los ácidos grasos. (1,3,12,13)

Características clínicas

La presentación clínica de los pacientes con HNF4A-MODY es similar a la de HNF1A-MODY, pero sin glucosuria, y se caracteriza por una disminución progresiva de la función

de las células beta. La penetrancia es variable ya que la mayoría de los portadores desarrollan diabetes en la adolescencia o en la edad adulta temprana (antes de los 25 años), pero algunos portadores afectados no desarrollan diabetes hasta la cuarta década de la vida. Una diferencia clara es que las mutaciones de HNF4A causan hiperinsulinemia en el útero en aproximadamente el 50% de los pacientes, lo que da lugar a macrosomía fetal significativa e hipoglucemia neonatal posterior, mientras que esto rara vez ocurre en HNF1A-MODY. Esto es generalmente transitorio, progresa a una glucemia normal en la infancia y posteriormente a una disminución de la secreción de insulina y diabetes más adelante en la vida.

HNF4A-MODY también presenta características extrapancreáticas únicas, que incluyen niveles reducidos de colesterol HDL, niveles bajos de triglicéridos y niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las complicaciones diabéticas ocurren a tasas similares a las de la DM1 y DM2 y están fuertemente relacionadas con el control glucémico. (1,3,12,13)

Tratamiento

El tratamiento también es con SU en dosis bajas, como se describió anteriormente para HNF1A-MODY. Si bien, hasta donde sabemos, no hay estudios publicados sobre el uso de meglitinidas o GLP-1 en HNF4A-MODY, es razonable suponer que la capacidad de respuesta sería similar a la de HNF1A-MODY. (1,3,10–13)

5. HNF1B-MODY (MODY 5)

Las mutaciones de HNF1B representan menos del 1% de todos los casos MODY. Más del 50% de los casos se deben a grandes reordenamientos genómicos o deleciones de genes completos, por lo que las pruebas genéticas para HNF1B deberían incluir un método para detectar tales deleciones. La diabetes por mutaciones de HNF1B es el resultado tanto de la disfunción de las células beta como de la resistencia a la insulina. HNF1B juega un papel crucial en el desarrollo embrionario temprano y participa en la organogénesis de varios tejidos, incluidos el intestino, páncreas, hígado, pulmón y riñón. Como resultado, los portadores de la mutación HNF1B pueden presentar anomalías del desarrollo en todos estos órganos.

Características clínicas

Las mutaciones en HNF1B tienen un amplio espectro fenotípico y los individuos afectados pueden presentar enfermedad renal aislada, diabetes aislada o ambas. En una serie pediátrica, la afectación renal fue prevalente en los portadores de la mutación HNF1B, mientras que la diabetes fue rara. Debe sospecharse HNF1B-MODY

en niños o adolescentes con diabetes y enfermedad renal incluso en ausencia de antecedentes familiares relevantes, ya que se producen mutaciones espontáneas de novo en el gen HNF1B.

Las mutaciones de HNF1B se asocian con un síndrome caracterizado predominantemente por disfunción renal del desarrollo, diabetes, malformación del tracto genital, función hepática anormal e hiperuricemia. La presencia de quistes es la característica más constante del fenotipo renal, lo que lleva al nombre de quistes renales y síndrome de diabetes (RCAD). También se han encontrado mutaciones en el gen HNF1B en asociación con una variedad de otros trastornos del desarrollo renal como hipoplasia y displasia renal, agenesia renal y riñones en herradura. La afectación renal es a menudo grave y con frecuencia conduce a insuficiencia renal terminal.

También se han informado anomalías de los tractos genitales masculinos y femeninos, que incluyen útero bicornue, atresia de los conductos deferentes y hemi-útero. Las anomalías morfológicas y funcionales del páncreas exocrino incluyen hipoplasia del páncreas, calcificaciones del páncreas y deficiencia exocrina del páncreas. Varios estudios han demostrado que la expresión de HNF1B está asociada con el riesgo de cáncer en varios tumores, incluido el carcinoma hepatocelular, el carcinoma pancreático, el cáncer renal, el cáncer de ovario, el cáncer de endometrio y el cáncer de próstata. El carcinoma cromóforo de células renales (ChRCC) es un tipo raro de cáncer de riñón, y estudios de casos recientes sugirieron que la pérdida de expresión de HNF1B puede exacerbar el desarrollo de ChRCC y, por tanto, puede servir como un buen predictor de diagnóstico.

Otras características de HNF1B-MODY incluyen hiperuricemia (y gota asociada), pruebas de función hepática anormales e hipomagnesemia. También se observó hiperparatiroidismo de inicio temprano en varios pacientes con mutaciones o deleciones de HNF1. Se ha sugerido que el autismo y el deterioro cognitivo son una posible manifestación asociada con las deleciones de HNF1B.

Tratamiento

Algunos pacientes pueden responder bien a las sulfonilureas o las meglitinidas; sin embargo, la mayoría de estos pacientes reciben tratamiento con insulina. (1,3,6,10–13)

6. PDX1-MODY (MODY 4)

El gen del factor 1 del promotor de la insulina (IPF1), también conocido como factor 1 del homeobox duodenal pancreático (PDX1), codifica una transcripción clave que regula de manera crítica el desarrollo pancreático temprano y múltiples aspectos de la

diferenciación, maduración y función de las células beta. PDX1 también regula directamente la expresión del gen de la insulina y otros componentes de la vía de secreción de insulina estimulada por glucosa.

Características clínicas

Las mutaciones en PDX1 representan un subtipo poco común de diabetes monogénica, entre el 5-10% (3), y están asociadas con varios trastornos, que incluyen agenesia pancreática (o hipoplasia pancreática congénita), diabetes neonatal permanente o MODY. La edad de aparición de la diabetes se produce más tarde que la de otras formas de MODY (intervalo de 17 a 67 años) y afecta tanto a pacientes obesos como no obesos. Los fenotipos clínicos van desde la intolerancia a la glucosa hasta la diabetes manifiesta no insulino dependiente con una amplia variedad de respuestas terapéuticas.

Tratamiento

Los pacientes se tratan con dieta sola o con agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina. (1,3,11,13)

7. KCNJ11, ABCC8 y INS-MODY

Las mutaciones en KCNJ11 (MODY 13), ABCC8 (MODY 12) e INS (MODY 10) causan con mayor frecuencia diabetes neonatal, pero pueden ser causas raras de MODY. La diabetes mellitus neonatal es el término comúnmente utilizado para describir la diabetes que comienza antes de los 6 meses de edad. En conjunto, representan menos del 1% de todos los casos MODY.

KCNJ11 Y ABCC8

Los ABCC8 y KCNJ11 genes codifican el receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) y subunidades hacia el interior del canal de potasio rectificador Kir6 (Kir6.2) del potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) de canal en la célula beta pancreática, la regulación de la secreción de insulina. Se han asociado con un espectro de anomalías en la secreción de insulina. Las mutaciones en ABCC8 y en KGNJ11 ocupan cada uno, menos del 1% de todos los MODY.

Características clínicas

Se han notificado mutaciones en KCNJ11 y ABCC8 en pacientes con características clínicas similares a las de HNF1A o HNF4A-MODY.

Tratamiento

Estos pacientes también pueden tratarse con SU. (1,11,12)

INS

El gen INS proporciona las indicaciones para la formación de la hormona insulina, que es necesaria para el control de los niveles de glucosa en la sangre. La insulina se produce en forma de precursor llamado proinsulina, que consta de una sola cadena de componentes proteicos (aminoácidos). La cadena de proinsulina se escinde para formar pequeñas porciones llamadas cadenas A y B, que se unen mediante conexiones, enlaces disulfuro, para formar la insulina. La unión de la insulina a su receptor, INR-S, estimula la captación de glucosa.

Dependiendo de la posición y la naturaleza de las mutaciones heterocigóticas del gen de la insulina, INS, los fenotipos de la enfermedad pueden asociarse con una pérdida lenta y progresiva de la capacidad secretora de insulina que se presenta más tarde en la infancia. La frecuencia de las mutaciones en este gen es menos del 1% del total de MODY.

Características clínicas

Mientras que, en algunos casos los individuos han sido diagnosticados de DM1 con Ac anti-isletos negativos (DM1B); en otras familias se han encontrado mutaciones heterocigóticas sin sentido de INS, que son más congruentes con este fenotipo MODY.

Tratamiento

Algunos pacientes se tratan inicialmente con dieta, pero la insulina es el tratamiento más común

Hay otros genes que se han implicado en MODY y se examinan de forma rutinaria en los paneles de diagnóstico de MODY. Sin embargo, cada uno ha sido reportado en un número limitado de familias y la evidencia genética no siempre es convincente. Aun así, un porcentaje significativo de niños y adolescentes con diabetes autosómica dominante no dependiente de insulina no tiene un gen causante identificado (MODY-X). A medida que mejoran los avances tecnológicos de los métodos de secuenciación de próxima generación mientras que los costos disminuyen constantemente, es de esperar que se identifiquen nuevas formas monogénicas de diabetes en estos pacientes. (1,11,12)

MODY	NOMBRE DE GEN	FUNCIÓN PROTEÍNA	PREVALENCIA	OTRAS CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO
MODY 1	HNF4A	Factor transcripción	5-10%	Hiperinsulinemia e hipoglucemia neonatal con macrosomía asociada, niveles séricos bajos de colesterol	Sensible a las <u>sulfonilureas</u>
MODY 2	GCK	Enzima glucolítica	30-60%	Hiperglucemia en ayunas leve durante toda la vida, a menudo asintomática, diabetes gestacional, bajo peso al nacer (con la madre no afectada)	Ningún tratamiento salvo en embarazadas
MODY 3	HNF1A	Factor transcripción	<1%	Glucosuria	Sensible a las sulfonilureas
MODY 4	PDX1	Factor transcripción	5-10%	Homocigoto: agenesia pancreática	Dieta, hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 5	HNF1B	Factor transcripción	<1%	Diabetes asociada a anomalías renales y genitourinarias	Insulina
MODY 6	NEUROD	Factor transcripción	<1%	Obesidad y resistencia a insulina	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 7	KLF11	Factor transcripción	<1%	Tolerancia deficiente a la glucosa a las manifestaciones de diabetes	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 8	CEL	Enzima lipasa	<1%	Diabetes y páncreas exocrino. Deficiencia endocrina	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 9	PAX4	Factor transcripción	<1%	Diabetes propensa a la cetosis	Dieta, hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 10	INS	Hormona	<1%	Puede resultar en diabetes neonatal, anticuerpos negativos	Hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 11	BLK	Tirosin kinasa	<1%	Obesidad	Dieta, hipoglucemiantes orales, insulina
MODY 12	ABCC8	SUR1 (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Generalmente asociada a diabetes neonatal, causa rara de MODY	Sensible a las <u>sulfonilureas</u>
MODY 13	KCNJ11	Kir 6.2 (KATP channel regulatory subunit)	<1%	Generalmente asociada a diabetes neonatal, causa rara de MODY	Sensible a las sulfonilureas
MODY 14	APPL1	<u>Serin/treonin kinasa</u>	<1%	Diabetes de inicio en la edad adulta	Dieta, hipoglucemiantes orales, insulina

Tabla 1: Resumen de las características de las Diabetes tipo MODY

(1)

OBJETIVOS

1. Estimar de forma preliminar la prevalencia y la incidencia conocida de la enfermedad de Diabetes tipo MODY en Cantabria.
2. Describir los tipos de MODY y las mutaciones dominantes en la población estudiada.
3. Estudiar la clínica presente en cada mutación.
4. Analizar el manejo de estos pacientes en nuestra comunidad.
5. Estudiar la relación entre el fenotipo de pacientes a los que se les solicita estudio genético y el resultado de este.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La recogida de datos para estimar de forma preliminar la prevalencia de los pacientes MODY en Cantabria, se ha llevado a cabo por medio de un doble método:

- Los resultados de los estudios genéticos solicitados desde el Servicio Cántabro de Salud desde Abril de 2016 hasta Abril de 2021. Esto ha sido posible, gracias a la centralización de la solicitud de las pruebas genéticas en el laboratorio de Genética Molecular del Hospital Valdecilla.
- De forma complementaria a lo anterior, se solicitó a los endocrinólogos del Servicio Cántabro de Salud, el número de historia clínica de pacientes sospechados o diagnosticados de Diabetes MODY atendidos en sus consultas. Este procedimiento se llevó a cabo dos veces, a través del correo electrónico, y con una diferencia de tres meses.

Se estableció una prevalencia preliminar global de pacientes y familias afectadas y de cada tipo de MODY mediante estos dos métodos de recogida de datos. Posteriormente se revisaron las historias clínicas de los pacientes para describir las principales características clínicas, y la modificación del manejo de los pacientes tras el diagnóstico. Finalmente, se analizaron las características clínicas de los pacientes a los que se les solicitó el estudio genético desde el año 2016, para describir las diferencias entre las características clínicas relevantes entre los casos con resultados positivos y negativos.

2. ANÁLISIS GENÉTICO

Las muestras de sangre procedentes de pacientes de la base de datos del laboratorio de Genética Molecular del HUMV se han recogido por el personal del propio laboratorio y en sus instalaciones, y la mayoría se han estudiado mediante por el método de secuenciación masiva en paralelo utilizando una biblioteca que incluye 16 genes relacionados con diabetes del Adulto de Presentación Juvenil: AKT2, BLK, CEL, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PDX1, PTF1A, RFX6 Y APPL1.

Los parámetros de calidad son:

- Q30 96.91%
- Cobertura 99.3%
- Profundidad media 276x
- Profundidad >20x 98.9%

Descripción de la metodología: Extracción de ADN de la muestra remitida y cuantificación fluorimétrica (Qubit, Invitrogen). Preparación de librerías con el kit SureSelect QXT (Agilent) mediante captura con sondas de ARN de las regiones exónicas e intrónicas flanqueantes (+ 10 pb). La calidad y tamaño de las regiones capturadas se monitoriza con un sistema de electroforesis capilar en chip (TapeStation, Agilent) y se secuencian en la plataforma MiSeq (Illumina). La llamada de bases se establece con un filtro de calidad Q30>90% y son alineadas frente al genoma de referencia GRCh37. Para el filtrado y análisis de variantes se utiliza la plataforma bioinformática Alissa (Agilent) considerando aquellas que están descritas con relevancia clínica según HGMD® Professional 2019.4 y ClinVar 20180401, variantes con un MAF <2% según las bases de datos poblacionales (ExAC 0.3, gnomAD 2.0.2 y 1000 Genomes Phase 3 v5.20130502) y aquellas que resultan patogénicas según los programas predictivos (PolyPhen, Sift, Mutation Taster y Human Splice Finder). Mediante este análisis es posible identificar sustituciones puntuales (SNVs) y pequeñas Inserciones/deleciones (INDELs) de hasta 20 nucleótidos. Las variantes genéticas identificadas son nombradas siguiendo las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org) y son clasificadas según los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Genetics in Medicine, 17 (5), 2015). El análisis de variaciones en el número de copias se ha realizado con el software DECoN (Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN v1.0.2. Fowler et al. Wellcome Open Res. 2016 Nov 25;1:20. doi: 10.12688/wellcomeopenres.10069.1)

Este estudio tiene como limitación técnica que no excluye la presencia de variantes fuera de las regiones analizadas (regiones intrónicas internas, UTR) ni de mosaicismos en baja proporción. Además, no es posible analizar con fiabilidad variantes en zonas de homopolímeros, o con alto contenido de GC o si existieran pseudogenes. En este estudio no es posible identificar si las variantes encontradas están o no en distintos alelos del mismo gen. Esto es especialmente importante en trastornos con herencia autosómica recesiva que requieren ambos alelos afectados para la expresión del fenotipo.

Algunas muestras más antiguas de la base de datos de pacientes del Laboratorio de Genética Molecular del HUMV y muestras recogidas en los Servicios de Endocrinología del SCS, se han remitido a otros centros que han realizado análisis similares al descrito.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis sistemático (Laboratorio de Genética Moléculas del HUMV)

- Número de pacientes analizados
- Número de casos positivos
- Número de casos negativos

- Año del diagnóstico genético.

Análisis complementario de los pacientes solicitados a los endocrinólogos:

- Número de pacientes recogidos
- Número de pacientes coincidentes y no coincidentes con los de la base de datos del Laboratorio de Genética
- Motivo principal de sospecha (clínica, familiar afecto, otros)

Análisis de todos los pacientes:

- Prevalencia estimada total descubierta
- Frecuencia de cada tipo de MODY
- Características clínicas de interés en el diagnóstico de la diabetes de cada tipo: edad, peso/IMC, motivo del diagnóstico (cómo se sospecha), antecedentes de diabetes en edades precoces, análisis de anticuerpos de DM-1, presencia de familiar afecto de MODY, años de evolución de la diabetes, última HbA1c, glucosuria, triglicéridos, colesterol HDL y LDL, tratamiento.

En este estudio, se aplican solo algunas medidas de estadística descriptiva. En algunas variables cuantitativas se mostrará la mediana y el rango, y en algunas cualitativas, las frecuencias.

RESULTADOS

El número total de pacientes obtenidos por estos dos métodos de recogida de datos fue de 81; de los cuales, 49 pertenecen a los archivos del laboratorio de genética, y 32 pacientes más no incluidos en los anteriores, obtenidos solo por la reminiscencia de los Médicos Endocrinólogos del SCS. De estos 81 pacientes revisados, se encontraron mutaciones asociadas a diabetes monogénicas en 49 pacientes, en 1 de ellos el resultado fue incierto, y en 31 el resultado fue negativo para algún tipo de mutación.

1. MODY MÁS PREVALENTE Y MUTACIÓN MÁS REPETIDA

El tipo de MODY más prevalente en la población cántabra es el GCK-MODY o MODY 2, cuya mutación se encuentra en el gen de la Glucokinasa, con un total de 28 pacientes afectados, 57,14%. En este MODY, se han encontrado hasta 9 mutaciones diferentes, siendo la Val182Leu del exón 5 la más repetida.

Los resultados del Laboratorio de Genética fueron:

- El número de pacientes con algún tipo de diabetes MODY es de 27.
- El número de pacientes de cada tipo de MODY es: GCK-MODY 14 pacientes, HNF1A-MODY 4 pacientes, HNF4A-MODY 4 pacientes, HNF1B-MODY 2 pacientes, APPL1-MODY 2 pacientes, y PDX1-MODY 1 paciente.
- La mutación más repetida en GCK-MODY, y, por lo tanto, en este grupo de pacientes es Val182Leu en el exón 5.

Como consecuencia de los correos enviados, recibimos respuesta de 11 endocrinólogos del Servicio Cántabro de Salud. Los resultados de los datos proporcionados por los endocrinólogos fueron:

- El número de pacientes con algún tipo de Diabetes MODY es de 28, 6 de ellos serán analizados con el grupo del Laboratorio de Genética.
- El número de pacientes de cada tipo de MODY es: GCK-MODY 17 pacientes, HNF1A-MODY 5 pacientes, HNF4A-MODY 3 pacientes, HNF1B-MODY 2 pacientes y APPL1-MODY 1 paciente.
- La mutación más repetida en GCK-MODY, y, por lo tanto, en este grupo de pacientes, es Val182Leu en el exón 5.

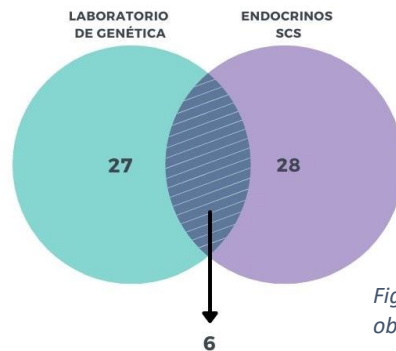


Figura 1: Número total de pacientes obtenidos positivos por las dos vías.

También se encontró, como aparece en la [figura 1](#), que 6 pacientes coincidían en estas dos fuentes de información, los cuales serán analizados dentro de los datos del laboratorio de genética.

2. PREVALENCIA CONOCIDA DE LA DIABETES MODY

Partiendo de una prevalencia en Cantabria de 45.000 personas con diabetes aproximadamente (14), podemos establecer de forma preliminar que la prevalencia mínima conocida de diabetes MODY en nuestra comunidad obtenida con este estudio es de 0,18%. La distribución de las mutaciones encontradas y su frecuencia aparecen en la [figura 2](#); siendo el GCK-MODY el más frecuente. Ésta, es solo la prevalencia y la distribución de los pacientes.

HNF1A-MODY	GCK-MODY	HNF4A-MODY	PDX1-MODY	HNF1B-MODY	APPL1-MODY
• 7 Pacientes • 14,28%	• 28 Pacientes • 57,14%	• 8 Pacientes • 16,32%	• 1 Paciente • 2%	• 3 Pacientes • 6%	• 2 Pacientes • 4%

Figura 2: Prevalencia calculada de los pacientes de cada Diabetes MODY en Cantabria.

De los 49 pacientes con diabetes MODY obtenidos, 34 de ellos pertenecen a 15 familias distintas con más de un integrante diagnosticado; mientras que los otros 15 pertenecen a familias en las que solo un integrante ha sido identificado hasta el momento. En total hay 30 pacientes con mutaciones no emparentados, y teniendo en cuenta esto, podemos calcular la prevalencia de diabetes MODY por familias.

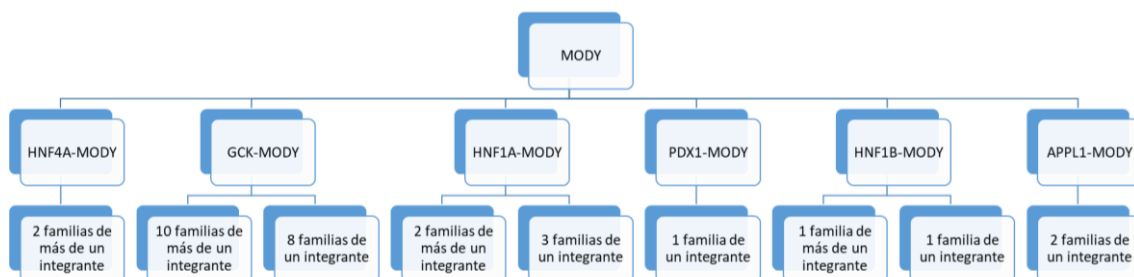


Figura 3: Tipos de MODY identificados en Cantabria: distribución por familias.

En la [figura 3](#), se describe el número de pacientes y familias diagnosticadas con los distintos tipos de MODY.

En la tabla 2, podemos ver como varían las prevalencias de cada MODY si tenemos en cuenta los pacientes, o tenemos en cuenta las familias:

	Nº PACIENTES	Nº FAMILIAS
HNF4A-MODY	7 (14,28%)	2 (6,66%)
GCK-MODY	28 (57,14%)	18 (60%)
HNF1A-MODY	8 (16,32%)	5 (16,66%)
PDX1-MODY	1 (2%)	1 (3,33%)
HNF1B-MODY	3 (6%)	2 (6,66%)
APPL1-MODY	2 (4%)	2 (6,66%)

Tabla 2: Prevalencia de cada tipo de MODY por pacientes y familias.

3. INCIDENCIA CONOCIDA DE LA DIABETES MODY

La incidencia previa a la centralización de los estudios genéticos de diabetes MODY en el Laboratorio de Genética Molecular de Cantabria es difícil de establecer. Desde que esta centralización ha ocurrido, en 2016, podemos calcular que la incidencia de diagnóstico de MODY es de 5,4 pacientes/año. En la tabla 3, vemos el número de pacientes diagnosticados cada año.

AÑO DEL DIAGNÓSTICO	Nº PACIENTES
2016 (desde Abril)	2
2017	6
2018	4
2019	7
2020	7
2021 (hasta Abril)	1

Tabla 3: Número de pacientes diagnosticados de MODY cada año.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS APORTADOS POR EL LABORATORIO DE GENÉTICA

Los datos aportados por el laboratorio de genética del HUMV corresponden al intervalo de tiempo entre abril de 2016 y abril de 2021. Como se ha explicado antes, se obtuvieron 49 pacientes por esta vía, 27 de ellos padecen Diabetes MODY y el resto, 21, padecen otro tipo de diabetes o no tienen diabetes.

Análisis de los pacientes con resultado negativo (n=21): las características clínicas se describen en la tabla 4 e incluyen:

- 4 pacientes sin diabetes con antecedentes familiares de MODY
- 17 pacientes con diabetes

- 2 con antecedentes familiares de MODY y de inicio de la diabetes tras los 25 años
- 9 con inicio de hiperglucemia tras los 25 años y antecedentes familiares de diabetes
- 2 pacientes con diabetes gestacional y antecedentes familiares de diabetes
- 2 pacientes con hiperglucemia de inicio antes de los 25 años, antecedentes familiares de diabetes y sobrepeso
- 2 pacientes con hiperglucemia de inicio antes de los 25 años (3 y 19 años), antecedentes familiares de diabetes y sin sobrepeso

MODY	EDAD INICIO CLÍNICA	AF	¿SOBREPESO?	¿POR QUÉ SE PIDE ESTUDIO?
No	38	si	no	Hiperglucemias desde los 38 años, normopeso y a. familiares
No	59	si	si	Hiperglucemias a los 59 años y antecedentes familiares
No	25	si	no	Hija con MODY
No	33	si	no	Hija con MODY
No	37	si	no	Hiperglucemias a los 37 años, normopeso y a. familiares
No	19	si	no	Hiperglucemias desde los 19 años, normopeso y a. familiares
No	42	si	si	Diabetes gestacional
No	32	si	no	Diabetes gestacional
No	26	si	si	Hiperglucemia desde 26 años y antecedentes familiares
No	73	si	no	Hiperglucemias desde los 73 años, normopeso y a. familiares
No	68	si	no	Hiperglucemias desde los 68 años, normopeso y a. familiares
No	23	si	si	Hiperglucemias desde los 23 años y antecedentes familiares
No	23	si	si	Hiperglucemias desde los 23 años y antecedentes familiares
No	27	si	si	Hiperglucemia desde los 27 años y antecedentes familiares
No	56	si	no	Hiperglucemias desde los 56 años, normopeso y a. familiares
No	4	si	no	Hiperglucemias desde los 3 años, normopeso y a. familiares
No	55	si	no	Hiperglucemias desde los 55 años, normopeso y a. familiares
No	No diabetes	si	no	Madre con MODY
No	No diabetes	si	no	Tía materna con MODY
No	No diabetes	si	no	Hermana con MODY
No	No diabetes	si	no	Hijo con MODY

Tabla 4: Características de los pacientes con estudio genético MODY negativo (análisis sistemático)

En los pacientes con diagnóstico negativo de diabetes MODY, la mediana de edad de inicio de los síntomas es 33 años. En la figura 4, se puede ver la distribución por edades de los 17 pacientes con diabetes. En ella, se puede comprobar que 13 de ellos comenzaron con la clínica a edades superiores a los 25 años.

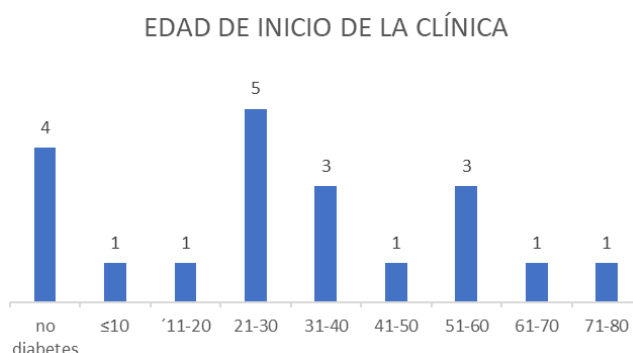
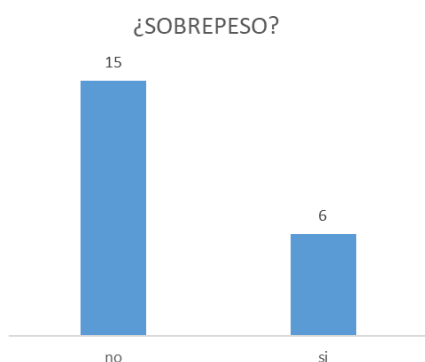


Figura 4: Diagrama de barras de la edad a la que aparece la clínica en cada paciente.



Además, en la **figura 5**, podemos ver que la mayoría de los pacientes, 71,5%, tienen un índice de masa corporal normal.

Figura 5: Diagrama de barras de la distribución del sobrepeso.

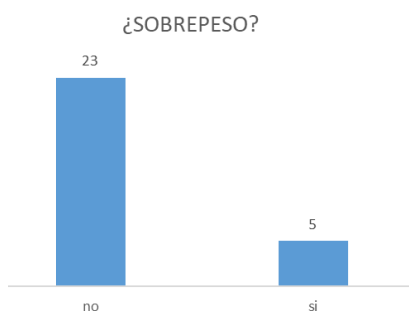
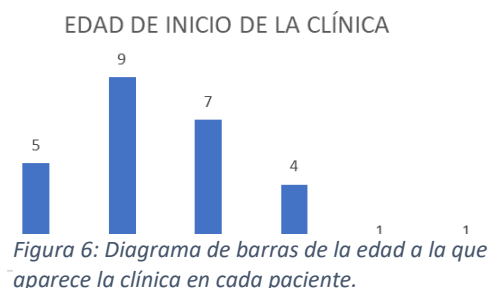
Análisis de los pacientes con resultado positivo (n=27): Los pacientes que padecen Diabetes MODY aparecen en la **tabla 5** y corresponden a:

- 19 pacientes con inicio de hiperglucemias antes de los 25 años y antecedentes familiares de diabetes.
- De estos 19 pacientes, 6 pacientes tienen antecedentes de Diabetes tipo MODY.
- Un paciente con inicio de hiperglucemias antes de los 25 años y sin antecedentes familiares de diabetes.
- 6 con inicio de la clínica después de los 25 años y antecedentes familiares de diabetes.
- De estos 6 pacientes, 3 de ellos tienen antecedentes familiares de diabetes tipo MODY.
- Un paciente con inicio de la clínica después de los 25 años y sin antecedentes familiares.
- 4 pacientes con sobrepeso y antecedentes familiares de diabetes, uno de ellos teniendo antecedentes familiares de MODY.
- 1 paciente con diabetes gestacional, antecedentes familiares y normopeso.

MODY	EDAD INICIO CLÍNICA	AF	¿SOBREPESO?	¿POR QUÉ SE PIDE ESTUDIO?
Si	15	si	no	Hiperglucemia desde los 15 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	11	no	no	Hiperglucemias desde los 10 años, con clínica cardinal y normopeso
Si	23	si	no	Hiperglucemias desde los 23 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	5	si	no	Hiperglucemias desde los 5 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	24	si	no	Hijo con MODY
Si	20	si	si	Hiperglucemias desde los 20 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	55	si	si	Hijo con MODY
Si	18	si	si	Hiperglucemias desde los 18 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	10	si	no	Hiperglucemias desde los 10 años, antecedentes familiares y normopeso
Si	38	si	no	Hija con MODY
Si	31	si	no	Hermana con MODY
Si	9	si	no	Tía materna con MODY
Si	33	si	si	Hiperglucemia en menor de 40 años y fuertes antecedentes familiares
Si	19	si	no	Hiperglucemias desde los 19 años, diabetes gestacional y normopeso
Si	14	si	no	Padre con mody
Si	29	no	no	Hiperglucemias, normopeso y quistes renales
Si	9	si	no	Hiperglucemia desde los 9 años y madre con diabetes gestacional
Si	42	si	no	Diabetes gestacional, antecedentes familiares y normopeso
Si	21	si	no	Hiperglucemia desde los 21 años y normopeso
Si	7	si	no	Madre con MODY
Si	32	si	no	Hiperglucemias, antecedentes familiares y normopeso
Si	20	si	no	Hermana con MODY
Si	16	si	no	Hiperglucemia en 16 años y antecedentes familiares
Si	22	si	no	Hiperglucemias desde los 23 años y antecedentes familiares
Si	22	si	no	Hijo con MODY
Si	16	si	si	Hiperglucemia desde los 16 años y antecedentes familiares
Si	21	si	no	Hiperglucemias a los 21 años y antecedentes familiares

Tabla 5: Características de los pacientes con estudio genético MODY positivo (análisis sistemático).

La mediana de la edad a la que inicia la clínica en los pacientes que sí tienen diabetes MODY es 20. Vemos en la [figura 6](#), que el 67,8% de los pacientes empiezan con la clínica antes de los 25 años.



Y en la [figura 7](#), vemos que 5 de los 28 pacientes estudiados por esta vía, un 18%, tienen sobrepeso; el resto tienen un IMC normal.

Figura 7: Diagrama de barras de la distribución del sobrepeso.

5. ANÁLISIS DE LOS DATOS APORTADOS POR LOS ENDOCRINÓLOGOS

Los datos que se van a analizar a continuación corresponden a la reminiscencia de los endocrinólogos, y corresponden a pacientes diagnosticados entre 2002 y la actualidad. En total son 38 pacientes a los que se les ha hecho el estudio, siendo 28 estudios positivos y 10 negativos. De esos 28 pacientes con la enfermedad, 6 ya han sido analizados con los datos del laboratorio de genética.

Como se hizo con los datos de genética, se analizarán la edad a la que comienza la clínica, si tienen antecedentes familiares de primer o segundo grado, si tienen sobrepeso, y las razones por las que se piden el estudio genético.

Análisis de los pacientes con resultado negativo (n=10)

Vamos a empezar a los pacientes que no tienen diabetes MODY, tenemos 9 pacientes con resultado negativo, y un paciente con resultado de significado incierto, como vemos en la [tabla 6](#). Los datos más importantes de estos pacientes son:

- 7 pacientes tienen antecedentes familiares de MODY (4 de ellos no tienen DM)
- 6 pacientes con DM, normopeso, uno de ellos de inicio antes de los 25 años, y los 5 con inicio después de los 25 años.
- Un paciente con resultado incierto en el estudio genético, sin antecedentes familiares de diabetes y con normopeso.

MODY	EDAD INICIO CLÍNICA	AF	¿SOBREPESO?	¿POR QUÉ SE PIDE ESTUDIO?
no	no diabetes	si	no	Madre con MODY
no	21	si	si	Hiperoglucemias desde los 21 años y antecedentes familiares
no	55	si	no	Hiperoglucemia, normopeso y antecedentes familiares marcados
no	43	si	no	Hija con MODY
no	no diabetes	si	no	Dos hermanas y padre padecen con MODY
no	73	si	no	Nieta con MODY
incierto	39	no	no	Hiperoglucemia en paciente normopeso
no	no diabetes	si	no	Hermana con MODY
no	no diabetes	si	no	Dos hijas con MODY
no	50	si	no	Hija con MODY

Tabla 6: Características de los pacientes con estudio genético MODY negativo (reminiscencia de los endocrinólogos).

La mediana de la edad es 46, vemos en la [figura 8](#), que el 84% de los pacientes empiezan con la clínica a edades superiores a los 25 años.

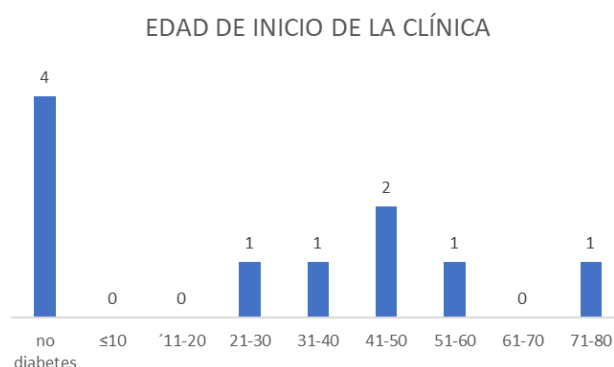


Figura 8: Diagrama de barras de la edad a la que aparece la clínica en cada paciente.



En la [figura 9](#), se ve que solo un paciente de nueve tiene sobrepeso, un 11% aproximadamente, en el que el motivo del estudio son las hiperoglucemias que comienzan a los 21 años y los antecedentes familiares.

Figura 9: Diagrama de barras de la distribución del sobrepeso.

Análisis de los pacientes con resultado positivo (n=22)

Los pacientes que padecen Diabetes MODY aparecen en la [tabla 7](#) a continuación. Tenemos 22 pacientes a los que vamos a ir analizando individualmente. Los resultados más importantes son los siguientes:

- 10 eran familiares de pacientes diabéticos tipo MODY, 9 tenían historia familiar de DM e inicio de la hiperoglucemia antes de los 22 años, y solo 1 paciente no tenía antecedentes familiares de DM, pero sí un inicio de la hiperoglucemia desde los 16 años.
- En 17 pacientes, la clínica inicia antes de los 25 años. Uno de ellos no tiene antecedentes familiares de diabetes, y 7 de ellos tienen sobrepeso.

MODY	EDAD INICIO CLÍNICA	AF	¿SOBREPESO?	¿POR QUÉ SE PIDE ESTUDIO?
si	11	si	si	Hiperglucemias desde los 11, y sospecha de diabetes MODY en la familia
si	19	si	no	Hija con MODY
si	10	si	no	Hiperglucemias desde los 10 años y antecedentes familiares
si	16	si	no	Hiperglucemias a los 16 años y fuerte carga familiar
si	34	si	si	Hijo con MODY
si	10	si	no	Hiperglucemias desde los 10 años y antecedentes familiares
si	13	si	no	Hiperglucemias desde los 13 años y antecedentes familiares
si	27	si	no	Hermana con MODY
si	45	si	no	Hija con MODY
si	9	si	no	Hiperglucemias desde los 9 años y antecedentes familiares
si	53	si	no	Hijo con MODY
si	10	si	no	Hiperglucemias desde los 11 años y antecedentes familiares
si	23	si	si	Hija con MODY
si	11	si	si	Hermana con MODY
si	16	no	no	Hiperglucemia desde los 16 años y normopeso
si	5	si	no	Hiperglucemias desde los 5 años y antecedentes familiares
si	11	si	no	Hiperglucemias desde los 11 años y marcada historia familiar
si	13	si	si	Hermana con MODY
si	20	si	si	Hija con MODY
si	27	si	no	Hermano con MODY
si	22	si	si	Hiperglucemias desde los 22 años, antecedentes familiares marcados y nefropatía
si	22	si	si	Hiperglucemias desde los 22 años y antecedentes familiares

Tabla 7: Características de los pacientes con estudio MODY positivo (reminiscencia de los endocrinólogos)
EDAD DE INICIO DE LA CLÍNICA

La mediana de la edad a la que inicia la clínica en estos pacientes es de 16 años, vamos que son pacientes jóvenes. En la figura 10, se observa que el 63,6% de estos pacientes se encuentran en el rango entre 5-20 años.

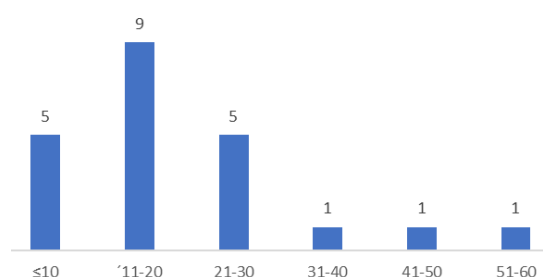
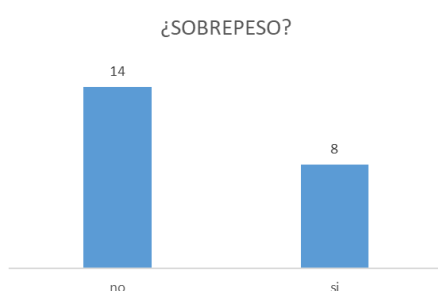


Figura 10: Diagrama de barras de la edad a la que aparece la clínica en cada paciente.



De nuevo, vemos en la figura 11, que el 63,6% de los pacientes tienen un IMC normal. Solo 8 de cada 22, un 36 % tienen un IMC superior.

Figura 11: Diagrama de barras de la distribución del sobrepeso.

6. GCK-MODY (MODY 2)

El número total de pacientes con diabetes tipo GCK-MODY 28 pacientes de 18 familias distintas, el 57% del total de MODY. En la [tabla 8](#), tenemos todos los pacientes con diabetes GCK-MODY. Son pacientes cuya clínica empieza, en el 85,7% de los pacientes, antes de los 25 años. Solo 5 pacientes tienen sobrepeso, un 17%. Un paciente ha desarrollado insuficiencia renal que se haya atribuido a la diabetes. En cuanto al tratamiento farmacológico, vemos que 7 pacientes (25%) reciben tratamiento, 3 pacientes tienen como tratamiento insulina (fiasp o detemir), 2 pacientes son tratados con metformina (biguanida), 1 paciente es tratado con glibenclamida (sulfonilurea) y otro con linagliptina y metformina (biguanida e inhibidor DPP4).

EDAD I.C.	SEXO	SOBREPESO	A. F.	ÚLTIMA HBA1C	COMPLICACIONES	TRATAMIENTO	¿POR QUÉ SE PIDE EL ESTUDIO?
11	M	si	si	6%	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 11 años y sospecha de D. MODY en la familia
19	M	no	si	6.8 %	no	Glibenclamida	Hija con MODY
10	M	no	si	no	no	Insulina	Hiper glucemias desde los 10 años, normopeso y a. familiares.
10	M	no	si	6.1 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 10 años, normopeso y a. familiares.
13	M	no	si	6.3 %	no	Insulina	Hiper glucemias desde los 13 años, normopeso y a. familiares
27	M	no	si	6.7 %	no	Dieta y ejercicio	Hermana con MODY
45	M	no	si	6.5 %	no	Metformina	Hija con MODY
9	V	no	si	6.7 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 9 años, normopeso y a. familiares
23	M	no	si	5.9 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 23 años, normopeso y a. familiares
11	M	no	no	6.1 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 11 años, clínica cardinal y normopeso
23	M	no	si	5.2 %	no	Detemir y Fiasp	Hiper glucemias desde los 23 años, normopeso y a. familiares
5	V	no	si	6.7 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 5 años, normopeso y a. familiares
20	V	no	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 20 años, normopeso y a. familiares
55	V	si	si	7.3 %	no	Linagliptina y metformina	Hijo con MODY
18	V	si	si	6.4 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 18 años, normopeso y a. familiares
10	M	no	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 10 años, normopeso y a. familiares
24	M	no	si	6.9 %	no	Dieta y ejercicio	Hijo con MODY
53	M	no	si	6.8 %	no	Metformina	Hijo con MODY
23	M	si	si	7%	no	Dieta y ejercicio	Hija con MODY
10	M	no	si	6.2 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 10 años, normopeso y a. familiares
11	M	si	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Hermana con MODY
16	M	no	no	6.2 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 16 años, normopeso y a. familiares
19	M	no	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 19 años, normopeso y diabetes gestacional a los 33 años
7	M	no	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Madre con MODY
16	M	no	si	6.7 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 16 años, normopeso y a. familiares
5	M	no	si	6.3 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 5 años, normopeso y a. familiares
20	V	no	si	6.1 %	no	Dieta y ejercicio	Hermana con MODY
21	V	no	si	6.6 %	IR Crónica	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias desde los 21 años, normopeso y a. familiares

Tabla 8: Características de los pacientes con mutaciones en el gen GCK.

Edad I.C: edad a la que inicia la clínica en cada paciente.

Se encontraron 10 mutaciones distintas en este gen, como vemos en la [tabla 9](#):

- La mutación más repetida es el cambio de aminoácido Valina por Leucina en la posición 182, en el exón 5 del gen GCK, con 15 pacientes, el 53,57%.

MUTACIONES EN GCK	NÚMERO DE PACIENTES
Val182Leu, Exón 5	15
Glu256Lys, Exón 7	3
c.679+1G>A	2
Arg191Trp, Exón 5	2
Arg447Gly, Exón 10	1
Glu70Lys, Exón 2	1
Arg43Ser, Exón 2	1
c.208A>G, Exón 2	1
Tyr108His	1
Asp409Asn, Exón 9	1

Tabla 9: Mutaciones en el gen GCK en la población de Cantabria.

Descripción de las familias con más de un integrante afecto:

Tenemos 9 familias con este tipo de MODY, y dentro de cada una de ellas, se ha estudiado a más de un individuo. Vamos a ir analizando cada una de ellas y su mutación.

Familia número 1: tres miembros de esta familia estudiados, dos de ellos afectados. El caso índice es una mujer diagnosticada a los 15 años de diabetes, y posteriores diabetes gestacionales en los dos embarazos. Tiene antecedentes familiares de diabetes, su padre, su abuela paterna, una hermana de su abuela y bisabuela, una tía paterna, y al menos un primo por vía paterna diabéticos. Esta paciente no tuvo clínica, pero en varias ocasiones tuvo glucemias superiores a 114, y la prueba de sobrecarga oral con glucosa fue patológica.

El estudio genético realizado en esta familia tuvo como resultado la mutación 544G>T en el exón 5, lo que conlleva el cambio en la secuencia de aminoácidos de Val182Leu, y la consiguiente mutación en el gen GCK, que da lugar a la Diabetes GCK-MODY.

Familia número 2: 3 miembros fueron estudiados, y solo 2 presentaban la mutación. El caso índice es una niña que comienza a los 10 años con glucemias elevadas. Como antecedentes familiares destaca la DM2 de su padre. La clínica de esta paciente consistía en nicturias en dos ocasiones por semana.

Los resultados del estudio realizado muestran la mutación de 208G>A, lo que causa el cambio de proteína Glu70Lys en el gen GCK, dando lugar a Diabetes MODY 2.

Familia número 3: 2 miembros de esta familia han sido estudiados, siendo los dos positivos. El caso índice es una mujer con hiperglucemias elevadas desde los cinco años. Como antecedentes familiares de interés destacan las hiperglucemias de su madre, abuelo materno y hermano, este último con diagnóstico de diabetes GCK-MODY tras el

estudio del caso índice. Se encuentra asintomática en el momento en el que se le diagnostica de diabetes gestacional, a raíz de la cual se pide el estudio genético.

Los resultados del estudio genético muestran la mutación 766G>A, que causa el cambio en la secuencia de aminoácidos Glu256Lys del gen GCK, dando lugar a la Diabetes GCK-MODY.

Familia número 4: 4 miembros de la familia son estudiados, 3 de ellos son diagnosticados de diabéticos tipo MODY. El caso índice es una mujer de 54 años a la que se le diagnostica MODY hace 10 años, que comienza con hiperglucemias a los 13 años. Su madre y su hermana también son diabéticas MODY.

En esta familia, el resultado del estudio mostró la mutación 544G>T, con el cambio en la secuencia de aminoácidos Val182Leu en el exón 5 del gen GCK, dando lugar a la diabetes GCK-MODY.

Familia número 5: 2 miembros de esta familia han sido estudiados, apareciendo un resultado positivo para diabetes MODY en dos miembros. Aunque solo haya dos pacientes con estudio genético que confirme la enfermedad, se sospecha en otros dos miembros debido a que cumplen las características de sospecha recogidas en la ADA (American Diabetes Association). El caso índice es una mujer de 39 años, a la que se le diagnostica de diabetes MODY a los 16 años. El control glucémico comienza a los 11 años debido a la sospecha de Diabetes MODY en la familia, tras lo que se obtiene glucemias altas, péptido C alto, y varias SOG positivos.

El estudio hecho en esta familia revela una mutación que produce el cambio en la secuencia de aminoácidos Val182Leu en el exón 5 del gen GCK, produciendo una diabetes GCK-MODY.

Familia número 6: en esta familia se ha estudiado a 3 integrantes, estando los tres afectados. El paciente índice es una mujer a la que a los 32 años se le diagnostica Diabetes MODY, que empieza a los 11 años con hiperglucemias. Como antecedentes familiares, tenemos la diabetes MODY de su madre y su hermana.

El resultado del estudio en esta familia muestra la mutación 544G>T, con el cambio en la secuencia de aminoácidos Val182Leu en el exón 5 del gen GCK, dando lugar a la diabetes GCK-MODY.

Familia número 7: se estudian 3 miembros de esta familia, estando 2 afectados. El paciente índice es un varón al que se le diagnostica de diabetes MODY a los 24 años tras

hiperglucemias en una revisión médica de empresa. Su padre también ha sido estudiado y tiene un diagnóstico positivo.

El estudio revela la mutación en el codón 571 C>T, lo que codifica un cambio en la secuencia de aminoácidos de Arg191Trp, en el exón 5 del gen de la GCK, causando una diabetes GCK-MODY.

Familia número 8: 2 integrantes de esta familia son estudiados, estando los dos afectados. El caso índice es un varón de 41 años diagnosticado en 2012 de MODY. Comienza a los 9 años con dolor abdominal y vómitos, y en los análisis se encuentran hiperglucemia y glucosuria. Su madre también ha sido estudiada y tiene un diagnóstico positivo.

El resultado del estudio es la mutación en el codón 679+1G>A en el gen GCK, perdiendo el sitio de splicing y dando lugar a una proteína anómala, lo que conlleva la Diabetes GCK-MODY.

Familia número 9: dos miembros han sido estudiados, y los dos padecen la enfermedad. El caso índice es un varón de 38 años diagnosticado hace 6 años de Diabetes tipo MODY. A los 5 años, comienza con hiperglucemias. Su madre también está afectada.

El resultado del estudio en esta familia muestra la mutación 544G>T, con el cambio en la secuencia de aminoácidos Val182Leu en el exón 5 del gen GCK, dando lugar a la diabetes GCK-MODY.

7. HNF1A-MODY (MODY 3)

Es el segundo más frecuente encontrado en nuestro estudio, siendo 8 el número total de pacientes afectados de 5 familias distintas, un 16%. A continuación, vemos la tabla 10, donde vemos todos los pacientes diabéticos tipo MODY que se han encontrado durante este estudio.

EDAD I.C.	SEXO	SOBREPESO	A.F.	ÚLTIMA HbA1C	GLUCOSURIA	COMPLICACIONES	TRATAMIENTO	¿POR QUÉ SE PIDE EL ESTUDIO?
16	V	no	si	6.1 %	++++	no	Repaglinida	Hiperglucemias a los 16 años, normopeso y fuerte carga familiar
34	V	si	si	9.2 %	++++	nefropatía y retinopatía	Insulina glargina y aspartica	Hijo con MODY
22	V	no	si	6.7 %	no	retinopatía	Sitagliptina y metformina-repaglinida	Hiperglucemias desde los 22 años, normopeso y a. familiares
14	M	no	si	6.3 %	++++	no	Dieta y ejercicio	Padre con MODY
9	M	no	si	6.9 %	no	no	Dieta y ejercicio	Hiperglucemias desde los 9 años, normopeso y a. familiares
22	V	si	si	7.6 %	++++	nefropatía y retinopatía	Insulina glargina y metformina-vildagliptina	Hiperglucemias desde los 22 años y fuerte carga familiar
22	V	si	si	6.3 %	++++	no	Insulina glargina, glulisina y glicazida	Hiperglucemias desde los 22 años y a. familiares
22	M	no	si	7.1 %	no	no	Glimepirida y sitagliptina	Hijo con MODY

Tabla 10: Características de los pacientes con mutaciones en el gen HNF1A.

Edad I.C: edad de inicio de la clínica

La edad a la que inicia la clínica en 7 pacientes es antes de los 25 años, solo uno comienza después. Todos tienen antecedentes familiares, y 3 pacientes tienen sobrepeso. 3 pacientes tienen antecedentes familiares de diabetes MODY. En relación con el control de la diabetes, se puede apreciar que 5 pacientes tienen una HbA1c <7%, y 3 pacientes tienen complicaciones derivadas de la diabetes. El 62,5% de los pacientes tienen glucosuria franca. En cuanto al tratamiento, 2 pacientes controlan su diabetes con dieta y ejercicio; mientras que el resto necesitan mínimo un fármaco:

- 3 pacientes están en tratamiento con sulfonilureas, gliclazida y glimepirida (37,5%).
- 3 pacientes están en tratamiento con 1 o más insulinas (37,5%).
- 2 pacientes están en tratamiento con metformina (25%).
- 2 pacientes están en tratamiento con repaglinida (25%).
- 3 pacientes están con iDPP4, vildagliptina y sitagliptina (37,5%)

Respecto a las complicaciones de la diabetes, 3 pacientes tienen retinopatía (37,5%) y 2 pacientes tienen nefropatía (25%).

En estos pacientes, también se han revisado las últimas analíticas para ver que niveles del colesterol HDL tienen. Los valores normales del laboratorio son 40-60 mg/dl. En la [tabla 11](#), podemos ver los siguientes resultados, siendo la mediana 57,5 mg/dl (rango 36-99 mg/dl), con 3 pacientes con valores por encima del rango de normalidad del laboratorio y 1 por debajo. También se revisaron las prescripciones de estos pacientes, se encontró que 3 pacientes estaban con hipolipemiantes (37,5%), uno de ellos con tratamiento combinado.

EDAD	HDL (mg/dl)	HIPOGLUCEMIANTES
28	55	No
61	45	Atorvastatina
43	62	No
15	47	No
19	61	No
52	99	Atorvastatina 40/Ezetimiba 10
25	36	No
66	60	Rosuvastatina 5

Tabla 11: Niveles de colesterol HDL en los pacientes con mutaciones en el gen HNF1A.

Se han encontrado 4 tipos de mutación en el gen HNF1A, como vemos en la tabla 12:

MUTACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
Arg131Gln, Exón 2	3
Gly292ArgfsX25, Exón 4	2
Arg229Gln	1
Arg203His, missense, Exón 3	2

- La mutación más frecuente es el cambio de aminoácido Arginina por Glicina en la posición 131, en el exón 2 del gen HNF1A, con 3 pacientes, 37,5%.

Tabla 12: Mutaciones en el gen HNF1A encontradas en Cantabria.

Descripción de las familias con más de un integrante afecto:

Tenemos dos familias donde al menos 1 individuo está afectado, y vamos a analizar cada una por separado.

Familia número 1: 4 miembros fueron estudiados, y 3 presentan la mutación. El caso índice es un varón que a los 23 años es diagnosticado con DM tras glucemias elevadas en analíticas de rutina. Su hermano y su padre también son diabéticos tipo MODY, además de tener poliquistosis renal. El paciente en el momento del diagnóstico de DM era asintomático, no tenía clínica metabólica; y en el momento del diagnóstico de Diabetes MODY tenía clínica de hipoglucemias.

El estudio mostró la mutación 392G>A, con el cambio en la secuencia de aminoácidos Arg131Gln en el exón 2 del gen HNF1A, dando lugar a la Diabetes HNF1A-MODY.

Familia número 2: en esta familia, han sido estudiados 2 miembros, estando los dos afectados. El caso índice es un varón de 27 años, al que con 16 años se le diagnostica de diabetes MODY. En una analítica de control, se descubre la hiperglucemia, ya que el paciente era asintomático. Su padre también padece de Diabetes MODY.

El resultado del estudio confirma la mutación en el codón 872, lo que codifica el cambio en la secuencia de aminoácidos Gly292ArgfsX25 en el exón 4 del gen HNF1A, dando lugar a Diabetes HNF1A-MODY.

8. HNF4A-MODY (MODY 1)

Se encontraron 7 pacientes con mutaciones en el gen HNF4A de 2 familias distintas, un 14,28%.

EDAD I.C.	SEXO	SOBREPESO	A. F.	ÚLTIMA HBA1C	COMPLICACIONES	TRATAMIENTO	¿POR QUÉ SE PIDE EL ESTUDIO?
32	M	no	si	5.7 %	no	Dieta y ejercicio	Hiper glucemias a los 32 años, normopeso y marcada historia familiar
38	V	no	si	6%	retinopatía	Metformina, Acarbosa y Repaglinida	Hija con MODY
31	M	no	si	9%	no	Metformina y Vildagliptina	Hermana con MODY
9	V	no	si	5%	no	Dieta y ejercicio	Tia materna con MODY
11	M	no	si	6.3%	no	Glicazida	Hiper glucemias desde los 11 años, normopeso y marca historia familiar
13	M	si	si	6.9 %	no	Dieta y ejercicio	Hermana con MODY
20	V	si	si	8.6 %	retino/nefro/arteriopatía	Insulina degludec y aspártica, Dulaglutida y Metformina	Hija con MODY

Tabla 13: Características de los pacientes con mutaciones en el gen HNF4A.

Edad I.C: edad de inicio de la clínica.

En la tabla 13, se pueden apreciar los pacientes que padecen HNF4A-MODY. Tenemos 4 pacientes que empiezan con las hiper glucemias antes de los 25 años, y otros 3 que empiezan más tarde. La mayoría de estos no tienen sobrepeso, y vemos que todos tienen antecedentes familiares. La Hba1c tiene peor control que en la GCK-MODY, vemos que en dos pacientes supera la cifra de 8,5%. 5 pacientes tienen antecedentes familiares de diabetes tipo MODY. Solo en un paciente se recoge en la historia clínica que tuvo hipoglucemias en el período neonatal.

En cuanto al control de las glucemias, en 3 pacientes es suficiente con dieta y ejercicio; mientras que en 4 necesitan tratamiento farmacológico:

- 1 paciente está en tratamiento con gliclazida (14,28%)
- 3 pacientes están en tratamiento con metformina (42,8%)
- 1 paciente está con 1 o más insulinas (14,28%)
- 1 paciente está con vildagliptina (14,28%)
- 1 paciente está con dulaglutida (14,28%)
- 1 paciente está con repaglinida (14,28%)
- 1 paciente está con acarbosa (14,28%)

Respecto a las complicaciones derivadas de la diabetes, 2 pacientes tienen retinopatía diabética (28,57%), y 1 paciente tiene arteriopatía y nefropatía diabéticas (14,28%).

También se han revisado las últimas analíticas de estos pacientes, estando disponibles de 6 de los 7 pacientes. Teniendo en cuenta como valores de referencia los del laboratorio clínico, HDL 40-60 mg/dl, triglicéridos <150 mg/dl (bajos por debajo de 35 mg/dl) y LDL 65-130 mg/dl; en la tabla 14 podemos ver los resultados:

- Niveles de HDL: 5 pacientes con niveles en el rango de normalidad (71,4%) y 1 paciente con niveles por encima del rango normal del laboratorio (14,28%), siendo la mediana es 56 mg/dl.
- Niveles de triglicéridos: 4 pacientes con niveles en el rango de normalidad (57,14%) y dos pacientes con niveles aumentados respecto al rango normal (28,57%), y la mediana es 60 mg/dl.
- Niveles de LDL: todos los pacientes tienen los niveles en el rango de normalidad, y la mediana es 73 mg/dl.

EDAD	HDL (mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HIPOGLUCEMIANTES
46	60	46	90	No
69	41	47	71	Simvastatina
44	57	195	73	No
11	x	x	x	No
39	85	69	68	No
41	52	51	91	No
63	55	182	70	Rosuvastatina

Tabla 14: Niveles de colesterol HDL y LDL y de triglicéridos en los pacientes con mutaciones en el gen HNF4A.

Dos de estos pacientes están en tratamiento con hipolipemiantes (28,57%).

Se encontraron dos tipos de mutaciones asociadas, como vemos en la [tabla 15](#):

MUTACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
583.2A>G, Intrón 5	4
Gly149Arg, Exón 5	3

- La mutación más repetida es el cambio de Adenosina por Guanina en el codón 583.2 del intrón 5. Un 57,14% de los pacientes tienen esta mutación.

Tabla 15: Mutaciones en el gen HNF4A en Cantabria.

Descripción de las familias con más de un integrante afecto:

Durante la realización del estudio, se han encontrado dos familias con más de un integrante estudiado genéticamente:

Familia número 1: siete miembros de esta familia han sido estudiados, de los cuales 4 están afectados. El caso índice es una mujer de 42 años, diagnosticada de diabetes a los 32 años tras hiperglucemia en dos analíticas realizadas por su Médico de Atención Primaria. Como antecedentes familiares, destaca la diabetes de su padre y de dos hermanas. Las manifestaciones clínicas del inicio de diabetes MODY en esta paciente fueron astenia y somnolencia, no tenía polidipsia, ni poliuria.

El estudio genético realizado en esta familia obtuvo como resultado la mutación 583.2A>G en el intrón 5- exón 6, del gen HNF4A, MODY 1.

Familia número 2: 6 miembros de esta familia han sido estudiados, siendo en 3 el estudio positivo. El caso índice es una mujer de 39 años diagnosticada de DM a los 14 años, y de diabetes MODY a los 39 años. Como antecedentes de interés destacan, las diabetes MODY de su padre y su hermana, y las diabetes no MODY de su hermano y su hijo. Al inicio de las hiperglucemias, no hay clínica de hiperglucemias ni infecciosa.

La mutación en esta familia es 445G>A, lo que conduce al cambio en la secuencia de aminoácidos Gly149Arg en el exón 5 del gen HNF4A, dando lugar a la Diabetes HNF4A-MODY.

9. HNF1B-MODY (MODY 5)

Aunque este tipo de MODY solo esté presente en tres individuos pertenecientes a 2 familias distintas, es interesante destacar la presencia de una familia como se explicará a continuación.

Se estudian dos miembros de esta familia, estando los dos afectados. El caso índice es un varón de 37 años al que se le diagnostica Diabetes MODY con 36 años. En 2005, empieza con hiperglucemias y es seguido por el servicio de Nefrología por insuficiencia renal crónica. Su hermana también padece de MODY y ha sido operada por un trasplante de riñón.

El resultado del estudio es la mutación en el codón 1191dupA, codificando el cambio en la secuencia de aminoácidos Pro398Thrfs en el gen HNF1B, dando lugar a Diabetes HNF1B-MODY.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue medir por primera vez una prevalencia preliminar de la Diabetes MODY en Cantabria.

La prevalencia de diabetes en España y en países semejantes a España está en torno al 14% de la población adulta, unos 5.5 millones de personas. Los datos recogidos por las encuestas nacionales de salud reflejan una tasa de cerca de 8 de cada 100 personas en España (15). Según las estimaciones de la literatura, eso supondría una prevalencia mínima en nuestro país de 60.000 personas con diabetes MODY (1%), mientras que en nuestro estudio confirmamos una prevalencia mínima del 0,18%, menor también que estimaciones en otros países europeos (7,8). Pensamos que probablemente haya todavía un grupo importante de pacientes sin diagnosticar, ya que la centralización del análisis genético en nuestro medio no lleva más de 5 años, y de momento no existe una estrategia proactiva que sistematice la detección de candidatos y diagnóstico genético de los pacientes. Por otro lado, también es probable que existan algunos pacientes diagnosticados pero que los médicos endocrinólogos encargados del cuidado de su diabetes hayan olvidado comunicárnoslo para este trabajo o que incluso no acudan a las consultas habitualmente. Por último, es posible que no todas las familias de un caso índice estén estudiadas de forma exhaustiva en relación con su diabetes o que pacientes con diabetes menos agresivas tampoco busquen atención sanitaria por la misma

Es importante diferenciar la prevalencia obtenida, por una parte, del total de pacientes diagnosticados, y del total de pacientes no emparentados, o sea de distinta familia, como vimos en la [tabla 2](#). El MODY más prevalente es el GCK-MODY (MODY 2) en ambas, el HNF4A-MODY (MODY 1) tiene más prevalencia si la calculamos con los pacientes, el PDX1-MODY (MODY 4) y el APPL1-MODY (MODY 14) tienen más prevalencia si las calculamos con las familias, y el HNF1A-MODY (MODY 3) y el HNF1B-MODY (MODY 5) tienen prevalencias muy parecidas. Esto es importante tenerlo en cuenta para evitar un sesgo al tener una familia con más individuos estudiados que pueda alterar la prevalencia. El abordaje sistematizado de estos pacientes podría ayudar a identificar a más miembros de la familia con protocolos diseñados específicamente para la atención a estos pacientes/familias.

Por otro lado, tampoco hay muchos datos de incidencia de diabetes MODY e nivel general, porque la sistematización de los estudios genéticos depende de la organización de cada área. Con nuestros datos, podemos decir que en los últimos 5 años se hacen en Cantabria unos 10 estudios genéticos por sospecha clínica y tenemos una incidencia de 5,4 pacientes/año, lo que supone el diagnóstico de 1/100.000 habitantes-año. No conocemos por el momento datos en la literatura para poder comparar la magnitud de este dato.

El análisis de los pacientes cuyos tests genéticos resultaron negativos indican que en un número elevado de casos se analizan pacientes con un inicio de diabetes después de los 25 años, e incluso en individuos sin diabetes, aunque fueran familiares de pacientes MODY (en total 13/21 pacientes negativos en los datos del laboratorio de genética), lo que nos hace aconsejar que el ser estrictos con las recomendaciones de la ADA para seleccionar pacientes sospechosos de MODY podría hacer más eficiente el proceso del diagnóstico genético, aunque es cierto que podríamos perder un pequeño número de pacientes positivos, si analizamos los datos de los pacientes con resultados positivos (4/25 pacientes positivos – 16% – iniciaron su diabetes tras los 25 años y no tenían MODY diagnosticado en su familia). Aunque sigue habiendo áreas grises, parece claro que un inicio de la diabetes antes de los 25 años, con historia familiar de diabetes en más de 2 generaciones y con patrón AD, sobre todo en individuos con normopeso (factor menos predictivo de forma aislada), o el tener diabetes y antecedentes familiares de MODY son indicaciones claras para solicitar ese diagnóstico.

Los diabéticos tipo GCK-MODY (MODY 2) cántabros tienen características que se asemejan a las descritas en la literatura (3). Como ya hemos mencionado antes, la prevalencia de GCK-MODY en Cantabria es 57,14%, que está dentro del rango descrito por la literatura (1), 30-60%. En el 85,7% de los pacientes, las hiperglucemias comienzan antes de los 25 años. El 83% de los pacientes tienen un IMC dentro de la normalidad. Las cifras de HbA1c se encuentran entre 5,2% y 7,3%, siendo la mediana 6,5%. Solo hay un paciente (3,57%) que haya atribuido la insuficiencia renal a la diabetes MODY, ya que, las complicaciones en este tipo son poco frecuentes, <1% según Delvecchio et al (13). En un 75% de los pacientes, la diabetes está bien controlada con dieta y ejercicio. El 25% de nuestros pacientes reciben tratamiento farmacológico, casi la mitad de ellos (3 pacientes) con insulina, por lo que probablemente tengan asociado otro tipo de diabetes, aunque en estos casos se recomienda hacer en alguna ocasión una prueba de desescalada del tratamiento insulínico, observando cuidadosamente la evolución de las glucemias. El 25% de nuestros pacientes reciben tratamiento farmacológico, casi la mitad de ellos (3 pacientes) con insulina, por lo que probablemente tengan asociado otro tipo de diabetes, aunque en estos casos se recomienda hacer en alguna ocasión una prueba de desescalada del tratamiento insulínico, observando cuidadosamente la evolución de las glucemias. Mientras que el 25% de nuestros pacientes reciben tratamiento farmacológico, la literatura dice que en la mayoría de los casos no sería preciso (1). Por primera vez, además, en nuestro trabajo contabilizamos todas las mutaciones patógenas del gen GCK encontradas en Cantabria, poniendo de manifiesto que la mutación Val182Leu en el exón 5 es la más frecuente en nuestro medio, estando presente en más de la mitad de los pacientes. También describimos las características clínicas de las familias con más de un componente afecto, ilustrando con ejemplos reales nuestra casuística

En nuestro estudio, respecto al HNF1A-MODY (MODY 3), se ha encontrado una prevalencia intermedia, 16,32%; mientras que en la literatura hay informaciones discordantes, desde que hay <1% (1) hasta que es del 30-70% (3). Como vimos en la tabla 10, la edad de estos pacientes está comprendida entre los 9 y los 34 años, siendo

más frecuente el diagnóstico a los 22 años. Estos pacientes tienen peor control de su hiperglucemia, con mayores cifras de HbA1c que los diabéticos GCK-MODY; entre 6,1-9,2%, siendo la mediana 6,8%. El 62,5% tienen glucosuria, hecho que es descrito por la literatura como frecuente en estos pacientes (3). El 25% parece ser que controlan su diabetes con dieta y ejercicio solo, mientras que en los artículos revisados se utilizan las sulfonilureas desde el momento del diagnóstico, excepto en diabetes poco evolucionadas (13). El tratamiento del otro 75 % de pacientes consiste en insulina, sulfonilureas, inhibidores de DPP4 o biguanidas. Los pacientes con más complicaciones y/o sobrepeso parecen necesitar un tratamiento más intensivo para controlarse y, curiosamente los dos pacientes con peor control, que también tienen complicaciones crónicas y sobrepeso, están con insulina y no con sulfonilureas, por lo que no sería descartable que también tuviesen asociada una DM-2, que es más frecuente. Curiosamente 2 pacientes (25%) están bien controlados sin fármacos, como también lo están los otros 4 (50%) que tienen entre sus tratamientos sulfonilureas o repaglinida. Otros 3 pacientes (37,5%) están en tratamiento con insulina, lo que no es la norma para este tipo de MODY. No descartemos, como se ha comentado previamente, que se pueda sobreañadir DM-2 en algún caso. En estas situaciones, también se puede recomendar un tratamiento de prueba de disminución de la dosis de insulina a la vez que se prueba el uso de sulfonilureas a dosis altas (p.ej. gliclazida a 80 mg/día). (13)

En la revisión de historias clínicas, se buscaron analíticas previas, en las que se vieron que los niveles de HDL ([tabla 11](#)) solo estaban aumentados significativamente en un paciente, en otro estaban por debajo de lo normal, pero la mediana (57,5 mg/dl) es muy cercana al límite superior del intervalo de normalidad del laboratorio (40-60 mg/dl), lo que supone que la mitad de los pacientes tienen un colesterol HDL elevado, mientras que los pacientes con DM-2 tienden a tenerlo así. El manejo lipídico de nuestros pacientes con HNF1A-MODY, no obstante, es asimilable al que se suele hacer en los pacientes con DM-2, estando con tratamiento hipolipemiante los mayores de 50 años y sin tratamiento los menores de 25. También se enumeran y cuantifican las 4 mutaciones halladas en nuestra población y se describen sucintamente las dos familias con más de un miembro afectado.

En relación con el HNF4A (MODY 1), la frecuencia es del 14,28%, ligeramente mayor que la que estima la literatura, pero teniendo en cuenta la baja prevalencia global de MODY identificada en Cantabria todavía, está en un rango no muy alejado del esperable. En la [tabla 13](#), vimos que la edad de inicio de la clínica es muy variada, y curiosamente casi la mitad de los pacientes inician sus síntomas por encima de los 30 años, pero en cualquier caso antes de la edad típica de la presentación de la DM-2 en nuestro medio. Revisando historias clínicas solo un paciente tuvo hipoglucemias registradas al nacer. Respecto a los niveles lipídicos ([tabla 14](#)), se ve que los niveles de triglicéridos están en rangos bajos en la mayoría de los pacientes, como se ha descrito previamente (9), así como los del colesterol LDL. Si bien, un par de pacientes están con tratamiento hipolipemiante; sin embargo, los niveles de colesterol HDL están en valores altos de la normalidad en general, y de forma distinta a la tendencia en DM-2 (1). El tratamiento de estos pacientes es heterogéneo, como también se ha recogido por DelVecchio et al (13), con

pacientes que al principio están bien controlados con dieta y ejercicio (43,8% de nuestros pacientes) y que en un momento dado necesitan farmacoterapia. En este caso, teóricamente se debería preferir una sulfonilurea/repaglinida, que en nuestro caso solo se usa en 2 pacientes (28,5%) y en caso de fallo de la misma pasar a insulina (1 paciente en Cantabria). En cualquier caso, existen fármacos de todas las familias en nuestra muestra y también se ha descrito la eficacia de varios de ellos por otros autores en pacientes individuales. En cualquier caso, y de forma análoga al consejo que se hizo en HNF1A-MODY (MODY 3), se debería contemplar un tratamiento de prueba con sulfonilureas en aquellos pacientes HNF4A (MODY 1) en los que no se haya hecho previamente o no se haya hecho de la manera adecuada. Se pueden observar pacientes que están bien controlados solo con dieta y ejercicio, lo que la diferencia de los pacientes de la literatura, donde la elección es el uso de sulfonilureas (13). En cuanto al tratamiento, 2 pacientes (28,5%) están en tratamiento con sulfonilureas o meglitinidas, 3 (43,8%) sin fármacos y 1 (14,28%) con insulina. Los dos pacientes con tres o más fármacos son los que tienen más complicaciones, y coincide que ninguno tiene una sulfonilurea en su tratamiento y sí que tienen metformina, por lo que sería interesante pensar que han podido desarrollar DM2.

Al igual que en los tipos previos de MODY descritos, se enumeran en HNF4A-MODY (MODY 1) las dos mutaciones encontradas en las 2 familias de Cantabria y se describen clínicamente los cuadros de las mismas. Los otros 3 tipos de MODY encontrados en nuestra población (HNF1B, PDX y APPL1) son hallazgos aislados, que afectan en conjunto a 6 pacientes, por lo que no se pueden extraer muchas conclusiones, a excepción quizá de que en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que coexista con nefropatía se debería descartar la presencia de HNF1B-MODY (MODY 5).

Fortalezas del estudio:

- Este trabajo es la primera aproximación real (no estimada) de la prevalencia e incidencia de la diabetes MODY en Cantabria, y hasta donde sabemos, en una comunidad autónoma completa en nuestro país.
- El estudio está realizado en una Comunidad Autónoma pequeña, pero con población representativa de la población general y en el seno del Servicio Cántabro de Salud, responsable de la atención sanitaria de la mayoría de la población.
- Se hizo una doble aproximación para la detección de casos, con la solicitud de pacientes a todos los endocrinólogos de la comunidad y al único laboratorio de Genética molecular de la misma.
- El laboratorio de Genética molecular centraliza probablemente la gran mayoría. si no todas las solicitudes de estudio genético de toda Cantabria, desde 2016, lo que nos ha permitido de forma pionera, hasta donde sabemos, poder valorar de forma preliminar la incidencia de casos de MODY.

Debilidades

- La inclusión de pacientes “históricos” ha estado influida por la memoria y colaboración de los clínicos en el proyecto, que siempre está sujeta a sesgos, factores de oportunidad y olvidos.
- La sospecha clínica de MODY que justificaba la remisión de pacientes al laboratorio de genética para descartarla, ha sido valorada de forma individual a criterio de cada médico.
- El cambio de historia en papel a historia informática genera sospechas de la pérdida de seguimiento de pacientes, o de la existencia de su estudio.
- La no realización de estudio sistemático a la familia, por deseos de esta, por la dispersión en otras áreas o comunidades, o por problemas de organización puede dejar casos sin diagnóstico.
- No tenemos datos de pediatría, ya que el estudio de las diabetes monogénicas neonatales quedaba fuera de los objetivos de este estudio, pero muchos pacientes MODY se diagnostican en la edad infantil. En el futuro, se debería plantear complementar este trabajo con datos procedentes de pediatría.

CONCLUSIONES

- Existen muy pocos datos en la literatura mundial sobre la prevalencia real de la diabetes MODY en distintas poblaciones, manejándonos hasta el presente solo con estimaciones.
- Este trabajo supone el primer intento de establecer una evaluación inicial de la prevalencia de la diabetes MODY en Cantabria.
- La baja prevalencia encontrada (0,18% del total de personas con diabetes, aproximadamente) sugiere que probablemente quede un número significativo pendiente de diagnosticar.
- Por vez primera, establecemos datos de incidencia de diabetes MODY en nuestro medio con los criterios de sospecha utilizados por los endocrinólogos en su práctica clínica habitual en la actualidad.
- El tipo más frecuente de MODY, con más de la mitad de los casos/familias es GCK-MODY (MODY 2), en consonancia con la literatura. De las 30 familias MODY identificadas en Cantabria, 25 (83,3%) son GCK-MODY, HNF1A-MODY (MODY 3) o HNF4A-MODY (MODY 1), sin muchas diferencias tampoco con las fuentes más aceptadas.
- Solo una minoría de los pacientes con estudio genético negativo cumplían todos los criterios que aconseja la ADA para la solicitud de estudio genético por sospecha de MODY, por lo que adherirse en lo posible a los mismos, parece lo más eficiente para el diagnóstico genético, por lo menos en la actualidad.
- Para una mejora rentabilidad diagnóstica, los resultados de este estudio no parecen aconsejar realizar el test genético a pacientes no diabéticos (aunque tengan familiares con MODY), ni en pacientes que comiencen con la clínica a edades tardías, a excepción de que tengan algún familiar con MODY u otros datos específicos que la pudieran sugerir.
- El manejo clínico de estos pacientes en Cantabria es similar al descrito en la literatura en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con GCK-MODY no requieren tratamiento y un número significativo de pacientes con HNF1A-MODY y HNF4A-MODY utilizan sulfonilureas, como se aconseja.
- La mayoría de los pacientes presentan buen control metabólico y pocos tienen complicaciones relacionadas con la diabetes.
- Aunque la diabetes MODY se considere hoy en día como una “enfermedad rara”, la escasa prevalencia que hemos encontrado en este trabajo probablemente implique que tenemos que hacer más esfuerzos en identificar a pacientes entre aquellos candidatos con mayor sospecha clínica. Probablemente la elaboración de una estrategia común y consensuada por endocrinólogos, pediatras con experiencia en diabetes y genetistas a nivel de nuestra comunidad autónoma con información que se comparta con médicos de familia y pediatras generales, sobre la sospecha, remisión, identificación, diagnóstico clínico y genético y manejo del tratamiento y complicaciones de los pacientes y del consejo genético a las familias, podría ayudar a descubrir la verdadera dimensión del problema y a avanzar en una atención lo más específica y personalizada posible a los pacientes y familias con MODY en Cantabria

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. Ana Fontalba y a los endocrinólogos del SCS su compromiso y su interés en este trabajo, en especial a Luis, gracias por tu paciencia y tu apoyo durante estos meses.

Gracias a mis padres, por darme la oportunidad de estudiar la carrera más bonita del mundo.
Gracias a mi familia y a mis amigos, por creer en mí.

BIBLIOGRAFÍA

1. May Sanyoura, Louis H. Philipson and RN. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep*. 2018;176:100–106.
2. Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, Anderson LK, Ganti U, Harris JE, et al. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2019 Feb 1;20(1):57–64. Available from: <https://doi.org/10.1111/pedi.12766>
3. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
5. Tapia Ceballos L, Córdoba Borrás E, Picazo Angelín B, Ranchal Pérez P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr*. 2008;69(6):565–7.
6. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Jan 1;106(1):237–50. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
7. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia*. 2018;61(12):2520–7.
8. 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;53(12):2504–8.
9. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A, et al. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital. *Diabetes Care*. 2014;37(12):e258–60.
10. Gardner DS, Tai ES. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2012;5:101–8.
11. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):1–11.

12. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:47–63.
13. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther* [Internet]. 2020;11(8):1667–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>
14. Colegio Oficial de Médicos de Cantabria [Internet]. 2019. Available from: <https://www.comcantabria.es/noticias/cantabria-esta-por-debajo-de-la-media-en-prevalencia-de-la-diabetes-con-un-8-por-ciento-de-enfermos-pero-en-los-ultimos-10-anos-hay-15-000-diabeticos-mas/#:~:text=En Cantabria%2C según los registros,de 45.000 diabético>
15. La diabetes en España, en datos y gráficos [Internet]. epdata. 2020. Available from: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>