

## DIABETES MELLITUS

# Impacto del avance de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus

## Impact of advances in genetics on the diagnosis, treatment and prevention of diabetes mellitus

Luis Castaño, Inés Urrutia, Laura Saso

*Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España).*

### Introducción

El término diabetes mellitus describe un complejo trastorno metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica como resultado de la insuficiente secreción de insulina y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la misma, lo que provoca anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. La etiología de la enfermedad es muy diversa, y los factores de riesgo, tanto los genéticos como los ambientales que intervienen en su desarrollo, son muy diferentes para cada tipo de diabetes <sup>(1)</sup>.

Desde el punto de vista genético podemos hablar de diabetes poligénicas, como es el caso de la diabetes tipo 1, en la que se produce una destrucción autoinmune de la célula  $\beta$ -pancreática productora de insulina, y la diabetes tipo 2, asociada a la obesidad y a la resistencia a la insulina. También existen diabetes monogénicas, que parecen ser menos frecuentes que las anteriormente citadas, y que están causadas por una alteración específica en un gen concreto que puede afectar a la síntesis de insulina, a su secreción o a su función. Dado que la mayor parte de las características clínicas de la diabetes monogénica no son específicas, se estima que un alto porcentaje de casos permanecen sin diagnosticar o se diagnostican erróneamente como diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 <sup>(2-5)</sup>.

### Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es un trastorno autoinmune que causa la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas productoras de insulina, lo que conduce a una deficiencia absoluta de esta hormona en el paciente. En este tipo de diabetes, la presencia de autoanticuerpos en la sangre se considera un marcador predictivo y diagnóstico de autoinmunidad. Supone alrededor del 10% de los casos de diabetes en la población general, pero es la forma más frecuente en la edad

pediátrica, en la que alcanza más del 90% de los casos <sup>(6)</sup>.

### Genes HLA

La región HLA de clase II contribuye en un 40-50% al riesgo genético a desarrollar diabetes tipo 1 <sup>(7,8)</sup>. Sin embargo, los mecanismos biológicos exactos implicados siguen siendo difíciles de interpretar <sup>(9)</sup>. Tanto la susceptibilidad como la protección a desarrollar diabetes tipo 1 están asociadas fundamentalmente con las secuencias altamente polimórficas de los genes HLA de clase II, concretamente los genes DR y DQ. En poblaciones caucásicas, los haplotipos que confieren el mayor riesgo a desarrollar diabetes tipo 1 son el DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 (también conocido como DR3-DQ2), y el DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (también conocido como DR4-DQ8) principalmente los haplotipos portadores de los alelos DRB1\*04:05, \*04:01 y \*04:02. Hasta el 90% de las personas con diabetes tipo 1 son portadores de uno de los dos haplotipos de alto riesgo y alrededor del 30% de los pacientes portan los dos haplotipos de riesgo en heterocigosis, comparado con el 2% de la población general. De hecho, la combinación de los dos haplotipos en un individuo confiere el mayor riesgo a desarrollar diabetes <sup>(10-12)</sup>. Por otro lado, también se han descrito haplotipos que disminuyen el riesgo a desarrollar diabetes, como es el caso del haplotipo DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 (también conocido como DR2) y en menor medida del DRB1\*1401-DQA1\*0101-DQB1\*0503 y DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303 <sup>(10,13)</sup>.

### Genes no-HLA

En 1984, el gen de la insulina, gen *INS*, fue identificado como el segundo locus asociado con la diabetes tipo 1 <sup>(14)</sup> y después de la región HLA es el que presenta mayor asociación. La susceptibilidad a desa-

rollar la patología se asocia a una región polimórfica localizada en el extremo 5' del gen, que se origina por la repetición en tándem de un oligonucleótido de 14-15 pb (VNTR del inglés *Variable Number of Tandem Repeats*). El *locus* VNTR regula la expresión de dos genes que podrían ser relevantes en la patogénesis de la enfermedad, el propio gen de la insulina y el gen del factor de crecimiento insulínico tipo 2, *IGF2* <sup>(15)</sup>. Los alelos VNTR de menor tamaño (clase I) se asocian con una menor transcripción del gen *INS* y por tanto una menor expresión de la insulina en el timo. Los niveles bajos de insulina en el timo se asocian con una disminución de la tolerancia hacia la hormona, lo que aumentaría la susceptibilidad a la enfermedad <sup>(16,17)</sup>.

Más tarde, se reconoció la implicación de los genes *CTLA4*, *PTPN22*, *IL2RA* y *IFIH1* en la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1 <sup>(18-25)</sup>. Posteriormente, gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) se ha hecho grandes progresos en el descubrimiento de otros genes o *loci* asociados con el riesgo a diabetes tipo 1, llegando a identificarse más de 60 <sup>(9,12,26)</sup>.

Sin embargo, en comparación con el HLA o incluso con el gen *INS*, la contribución de todos ellos a la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1 es claramente menor. Por otro lado, se desconocen en gran medida los mecanismos de acción de estos loci en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, lo que limita la aplicación clínica <sup>(26)</sup>.

## Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se debe a la coexistencia de cierto grado de resistencia a la acción de la insulina y a un defecto funcional en las células  $\beta$ -pancreáticas que no permite compensar completamente la situación mediante un incremento de la secreción de insulina. En adultos, este tipo de diabetes representa alrededor del 90% de todos los casos <sup>(27)</sup>. La etiología de la enfermedad se explica por la interacción entre factores genéticos y ambientales todavía no bien definidos. Los más importantes son la edad, el sexo, la obesidad (especialmente la obesidad abdominal), la baja actividad física y los antecedentes familiares de diabetes <sup>(28)</sup>.

Debido a los complejos patrones hereditarios y a la interacción con el ambiente, la identificación de los genes implicados en la diabetes tipo 2 es una tarea difícil. Hasta el año 2007 sólo se habían asociado de modo consistente con la diabetes tipo 2 tres genes: *PPARG*, *KCNJ11* y *TCF7L2*. Estudios de genes candidato encontraron la asociación con la diabetes tipo 2 de los polimorfismos rs1801282 del gen *PPARG* <sup>(29)</sup> y rs5219 del gen *KCNJ11* <sup>(30)</sup> y los hallazgos fueron confirmados en estudios posteriores <sup>(31)</sup>. Seguidamente, estudios de ligamiento identificaron cuatro

polimorfismos, rs4506565, rs12243326, rs7903146 y rs7903146, del gen *TCF7L2* que, hasta la fecha, son los más fuertemente asociados con la diabetes tipo 2 <sup>(32)</sup>.

Posteriormente, los GWAS han permitido identificar más de 80 *loci* de susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 2 <sup>(28,31)</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible indica que la capacidad de predicción de los marcadores genéticos para diabetes tipo 2 es débil y se ve poca mejora significativa cuando se agrega información genética a los modelos desarrollados con factores de riesgo convencionales. La identificación de variantes causales, así como posibles modificaciones epigenéticas, interacciones entre genes y con el ambiente, mejorarán la utilidad clínica de los marcadores genéticos de predicción a desarrollar diabetes tipo 2 <sup>(31)</sup>.

## Diabetes monogénica

Las formas monogénicas de diabetes representan un grupo heterogéneo de alteraciones en un solo gen, caracterizadas principalmente por defectos funcionales de las células  $\beta$  del páncreas que dan lugar a cuadros de hiperglucemia de carácter moderado a grave. Hasta el momento se han descrito más de 30 genes en los que se han identificado variantes patogénicas asociadas a cuadros clínicos monogénicos que pueden afectar bien a la síntesis de la insulina (alteraciones en factores de transcripción o de la propia insulina), a su secreción (alteraciones en los canales de potasio), o a su función (alteraciones en el receptor de la insulina) <sup>(2,33,34)</sup>.

Hoy en día, gracias al avance de los estudios moleculares, el término diabetes monogénica incluye la diabetes de inicio en la adolescencia o adultos jóvenes, clásicamente conocida como tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), la diabetes de comienzo neonatal, así como otras formas monogénicas menos frecuentes como la diabetes mitocondrial, cuadros de insulinoresistencia severa y otros síndromes multisistémicos. Estas alteraciones suponen cerca del 5 % de todas las diabetes, y su correcta identificación es clave para realizar un diagnóstico preciso, un tratamiento adecuado y un correcto pronóstico de la enfermedad <sup>(35)</sup>.

### Diabetes monogénica de inicio en la adolescencia o en adultos jóvenes (MODY)

La diabetes tipo MODY representa un grupo clínicamente heterogéneo de desórdenes autosómicos dominantes, causados por mutaciones en genes implicados tanto en el desarrollo de las células  $\beta$  del páncreas como en la secreción de insulina. Aunque se han descrito al menos 14 genes asociados a esta patología, las variantes patogénicas en los genes *GCK*, *HNF1A* y *HNF4A* suponen las causas más frecuentes,

representando en la población caucásica aproximadamente entre el 85-90 % de los casos MODY <sup>(36,37)</sup>.

Mutaciones inactivantes en heterocigosis en el gen de la glucoquinasa, *GCK*, clásicamente conocido como MODY 2, provocan una desregulación en la secreción de insulina causando hiperglucemias leves que permanecen estables a lo largo de la vida. Salvo que la mutación sea *de novo*, en las familias suelen existir varias generaciones afectadas con diagnóstico de hiperglucemia o de diabetes leve, que no asocia complicaciones ni precisa tratamiento. Por el contrario, aunque son mucho menos frecuentes, mutaciones en homocigosis en *GCK* pueden dar lugar a diabetes neonatal permanente con evolución más severa <sup>(2)</sup>.

Los factores de transcripción nucleares *HNF4A*, *HNF1A* y *HNF1B*, regulan la expresión de genes esenciales para el desarrollo de los islotes pancreáticos <sup>(2)</sup>. Las variantes patogénicas en heterocigosis del gen *HNF1A* (MODY 3), representan entre el 30-60% de las diabetes monogénicas. Causan una reducción en la secreción de insulina, lo que provoca una alteración de la glucemia antes de la aparición de la diabetes franca. Con el tiempo, los defectos de la secreción empeoran como resultado de la disfunción progresiva de las células  $\beta$  del páncreas desencadenando una diabetes clara, que puede confundirse con una diabetes tipo 1 o tipo 2 <sup>(36)</sup>. Las variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *HNF4A* (MODY 1), son menos comunes. La clínica de estos pacientes es muy similar a aquellos con alteraciones en el gen *HNF1A*. Sin embargo, aproximadamente un 50% de las de variantes patogénicas en *HNF4A* causan hiperinsulinemia intrauterina, lo que conduce a una macrosomía fetal significativa y a la subsiguiente hipoglucemia neonatal; en la adolescencia estas personas pueden desarrollar diabetes <sup>(38)</sup>. Finalmente, mutaciones en el gen *HNF1B* (MODY 5), representan menos del 10% de todos los casos MODY, y tienen un espectro clínico amplio y heterogéneo, incluyendo anomalías renales como quistes o displasia renal, y malformaciones genitales. A menudo, las alteraciones del gen *HNF1B* son *de novo* y más del 50% de los casos se pueden deber a una delección parcial o total del gen <sup>(39)</sup>.

Se han descrito alteraciones en heterocigosis en otros genes (*PDX1*, *NEUROD1*, *KLF11*, *PAX4*, *BLK*, *CEL*, *APPL1*, etc.) asociados a diabetes MODY, sin embargo, su frecuencia es menor al 1 % <sup>(2,40-47)</sup>.

### Diabetes monogénica neonatal

Cuando la diabetes se presenta antes de los 6 meses de vida, se denomina diabetes mellitus de comienzo neonatal. Este tipo de diabetes se asocia en la mayoría de casos a alteraciones monogénicas, y hasta el presente se han asociado más de 20 genes a esta patología. La clínica suele aparecer antes de los 6 meses de edad y la causa puede atribuirse a una alteración

en el desarrollo del páncreas o a una disfunción temprana de las células  $\beta$  productoras de insulina <sup>(48-50)</sup>. Se diferencian dos tipos de diabetes neonatal que son clínica y genéticamente muy heterogéneas: una forma permanente, que requiere tratamiento continuado desde el diagnóstico y una forma transitoria, que remite pocos meses después de su aparición, pero que recidiva en la pubertad o más tarde (por ej.: en el embarazo en forma de diabetes gestacional) y podría confundirse con una diabetes tipo 2.

Las causas genéticas más frecuentes (alrededor del 60%) se asocian a mutaciones en los genes que codifican los canales de potasio sensibles a ATP ( $K_{ATP}$ ), *ABCC8* o *KCNJ11*, y que a menudo se acompañan de alteraciones neurológicas, o a alteraciones en el gen de la insulina (*INS*); clínicamente pueden ser formas permanentes o transitorias <sup>(50-53)</sup>. Aunque las alteraciones en estos genes se han asociado generalmente a diabetes neonatal, también pueden manifestarse en edades más tardías y estar asociadas a diabetes monogénica de inicio en el adulto <sup>(54,55)</sup>. Existe una forma de diabetes siempre transitoria asociada a anomalías en el *locus* 6q24 (por pérdida de *imprinting* materno, o isodisomía/duplicación del alelo paterno). Otras causas más raras de diabetes neonatal permanente son alteraciones en genes como *GATA6/GATA4*, *GLIS3* o *PAX6* asociadas a cuadros sindrómicos <sup>(56-59)</sup>.

### Diabetes monogénica asociada a síndromes complejos

Existen diabetes raras asociadas a síndromes multisistémicos, que pueden manifestarse en edades tempranas o más avanzadas <sup>(60)</sup>. Entre estos síndromes podemos señalar la diabetes mitocondrial, causada por alteraciones en el ADN mitocondrial, que puede cursar con diabetes leve de herencia materna acompañada por sordera neurosensorial (MIDD, *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) o formas más graves (MELAS, *Myoclonus, Epilepsy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) <sup>(61)</sup>. Otros ejemplos son: el síndrome de Wolfram, conocido por el acrónimo DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), asociado a mutaciones en el gen *WFS1* y en menor frecuencia en el gen *CISD2* <sup>(62)</sup>, y los cuadros de insulinoresistencia grave asociada a alteraciones en el gen del receptor de la insulina (*INSR*), como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall o el síndrome de Resistencia a la insulina tipo A <sup>(63)</sup>. También se incluyen en este tipo de diabetes monogénica cuadros de lipodistrofias congénitas que constituyen un amplio grupo de enfermedades del tejido adiposo y suelen cursar con resistencia a insulina y/o diabetes. Pueden ser lipodistrofias generalizadas o parciales y algunos de los genes implicados en su aparición son *AGPAT2* y *BSCL* o los genes *LMNA* y *PPARG* <sup>(64)</sup>.

Generalmente una característica de la diabetes monogénica es la ausencia de autoanticuerpos pancreá-

tics. Sin embargo, se han descrito formas raras de diabetes monogénica autoinmune con autoanticuerpos positivos <sup>(65)</sup>. Dos de los más frecuentes son el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 causado por alteraciones patogénicas en el gen *AIRE*, y el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X) causado por alteraciones en el gen *FOXP3*. Otros genes asociados a diabetes monogénica autoinmune son los genes *IL2RA*, *STAT3*, *CTLA4*, *LRBA* y *STAT1* <sup>(66)</sup>.

### Genética en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la diabetes

Establecer correctamente el tipo de diabetes que padece un paciente es importante para elegir el mejor tratamiento, anticipar las complicaciones derivadas de la patología y predecir el riesgo de enfermedad en los familiares. Sin embargo, la existencia de una superposición clínica entre la diabetes monogénica y la diabetes tipo 1 y tipo 2, trae como consecuencia frecuentes diagnósticos erróneos.

El fenotipo clásico de diabetes monogénica incluye una diabetes no insulino dependiente, sin cetoacidosis, con un debut de la enfermedad antes de los 25 años, sin autoinmunidad y un progenitor afectado. Sin embargo, varios estudios han demostrado que un número sustancial de individuos con un diagnóstico genético confirmado de diabetes monogénica no encajan en la descripción clínica clásica, y se estima que más del 80% de los casos de MODY están aún sin diagnosticar <sup>(3)</sup>. Así, por ejemplo, aunque la mayoría de los casos diagnosticados de MODY no son obesos, el estudio estadounidense TODAY sobre la diabetes tipo 2 juvenil, encontró que en una cohorte de niños y adolescentes con obesidad/sobrepeso, el 4,5% tenía cambios patogénicos en los genes MODY, lo que sugiere que la diabetes monogénica debería considerarse en niños pequeños y adolescentes independientemente del índice de masa corporal <sup>(65)</sup>. Respecto a la historia familiar, mientras que por sí sola no discrimina la diabetes monogénica de otras formas de diabetes, se podría sospechar MODY en los niños con más de dos generaciones consecutivas afectadas. Un progenitor con diabetes está presente en el 60-90% de los casos de diabetes monogénica comparado con un 10% de los niños con diabetes tipo 1. Pero el hecho de tener un progenitor con diabetes, tampoco es un factor de discriminación entre MODY y diabetes tipo 2 ya que un progenitor afectado está presente en más del 50% de los casos de diabetes tipo 2 de inicio juvenil. Aun así, la sospecha de una forma monogénica de diabetes debería ser mayor si hay historia familiar de diabetes y los afectados no son obesos o carecen de características metabólicas propias de insulinoresistencia.

La ausencia de autoinmunidad pancreática al debut y el péptido-C detectable después de 3 a 5 años del

diagnóstico, son características compatibles con una diabetes tipo MODY y son biomarcadores que se utilizan para la identificación de este tipo de diabetes. En el estudio SEARCH sobre la diabetes juvenil realizado en Estados Unidos, 586 niños con diabetes, autoanticuerpos negativos y niveles de péptido-C en ayunas  $\geq 0,8$  ng/mL fueron examinados para detectar alteraciones patogénicas en los tres genes MODY más comunes: *GCK*, *HNF1A* y *HNF4A*. Se encontró que el 8% (47/586) de los niños con estas características tenían una alteración compatible con MODY. De estos pacientes con alteración genética sólo el 6% (3/47) habían sido correctamente diagnosticados de MODY previamente, mientras que más del 90% de los casos (40/47) tenían un diagnóstico incorrecto de diabetes tipo 1 (36%) o diabetes tipo 2 (51%) <sup>(67)</sup>. En el Reino Unido, una revisión sistemática en población pediátrica con diabetes usando los mismos biomarcadores confirmó una prevalencia de diabetes monogénica del 2,5% (20/808) y además sugirió que la mitad de todos los pacientes MODY no tenían un diagnóstico genético <sup>(4)</sup>.

El diagnóstico correcto del tipo de diabetes es de suma importancia ya que tanto la estrategia terapéutica, como el consejo genético dependen del tipo de diabetes que tenga el paciente. Así, por ejemplo, una diabetes tipo 1 o tipo 2 se transmite en un 10% a los familiares de primer grado (algo superior en el caso de diabetes tipo 2), frente a una probabilidad de transmisión del 50% en el caso de la diabetes monogénica. Asimismo, la detección temprana de la diabetes monogénica en niños y adolescentes permite una medicina personalizada desde el inicio de la enfermedad. Se ha demostrado que un tratamiento dirigido a la causa genética da lugar a mejor control de la glucemia, a menos complicaciones relacionadas con la diabetes y a una disminución del costo del tratamiento y mejora de la calidad de vida del paciente <sup>(68-70)</sup>. Además, distinguir entre diabetes monogénica y diabetes tipo 1 o tipo 2 también tiene importantes repercusiones en lo que respecta al control de los trastornos extra-pancreáticos relacionados con ciertos subtipos de MODY y a la identificación de los familiares afectados y en situación de riesgo <sup>(71)</sup>.

En relación al tratamiento, la diabetes tipo 1 requiere de insulina inyectable durante toda la vida, mientras que la diabetes tipo 2 responde al menos inicialmente a antidiabéticos orales. En el caso de la diabetes monogénica, como se muestra en la Tabla 1, el diagnóstico genético de cada subtipo de diabetes es clave a la hora de personalizar el tratamiento del paciente.

Respecto a la diabetes neonatal, tanto en el caso de alteraciones en *ABCC8* como en *KCNJ11* el tratamiento recomendado son las sulfonilureas (los canales  $K_{ATP}$  son la diana de las sulfonilureas), mejorando no solo el metabolismo hidrocabonado, sino también las alteraciones neurológicas secundarias a los

Tabla 1. Características clínicas de los diferentes subtipos de MODY.

Gen ( <i>locus</i> )	Función de la proteína	Prevalencia	Otras características	Tratamiento
<i>HNF4A</i> (20q12)	Factor de transcripción	5-10%	Hiperinsulinemia en útero, macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal. Alteraciones lipídicas.	Sensible a las sulfonilureas
<i>GCK</i> (7p13)	Enzima de la glucólisis	30-60%	Leve hiperglucemia de por vida. A menudo asintomático. Diabetes gestacional.	Sin tratamiento excepto en el embarazo
<i>HNF1A</i> (12q24.2)	Factor de transcripción	30-60%	Glucosuria. HDL-colesterol elevado	Sensible a las sulfonilureas
<i>PDX1</i> (13q12.1)	Factor de transcripción	<1%	En homocigosis provoca agenesia pancreática	Dieta, ADOs o insulina
<i>HNF1B</i> (17q21)	Factor de transcripción	5-10%	Diabetes asociada con anomalías renales y genito-urinarias	Insulina
<i>NEUROD1</i> (2q31.3)	Factor de transcripción	<1%	En homocigosis puede causar diabetes neonatal permanente, anomalías neurológicas y dificultades de aprendizaje	ADOs o insulina
<i>KLF11</i> (2p25)	Factor de transcripción	<1%	Similar a diabetes tipo 2	ADOs o insulina
<i>CEL</i> (9p34)	Enzima Lipasa	<1%	Disfunción del páncreas endocrino y exocrino	ADOs o insulina
<i>PAX4</i> (7q32)	Factor de transcripción	<1%	Diabetes propensa a la cetosis	Dieta, ADOs o insulina
<i>INS</i> (11p15.5)	Hormona	<1%	Puede ocasionar diabetes neonatal y MODY	ADOs o insulina
<i>BLK</i> (8p23)	Tirosina quinasa	<1%	Frecuente obesidad	Dieta, ADOs o insulina
<i>ABCC8</i> (11p15.1)	SUR1 (Subunidad del canal KATP)	<1%	Generalmente asociado a diabetes neonatal pero también es una forma poco frecuente de MODY	Sensible a las sulfonilureas
<i>KCNJ11</i> (11p15.13)	Kir6.2 (Subunidad del canal KATP)	<1%	Generalmente asociado a diabetes neonatal pero también es una forma poco frecuente de MODY	Sensible a las sulfonilureas
<i>APPL1</i> (3p14.3)	Serina/Treonina quinasa	<1%	Diabetes de debut en edad adulta	Dieta, ADOs o insulina

ADOs: antidiabéticos orales. Adaptado de Sanyoura, Philipson & Naylor, 2018<sup>(2)</sup>

canales alterados<sup>(50)</sup>. Asimismo, los pacientes con trastornos en la región 6q24 requieren de bajas dosis de insulina, pero hoy en día se plantea que podrían responder bien al tratamiento con sulfonilureas<sup>(72)</sup>. Sin embargo, las alteraciones patogénicas en el gen *INS* y otras alteraciones en diferentes genes requieren un tratamiento con insulina de forma precoz<sup>(73)</sup>.

Dado que la diabetes monogénica es un grupo genéticamente heterogéneo, la capacidad de utilizar la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) para secuenciar varios genes simultáneamente, es un medio potencialmente rentable de aumentar la tasa de diagnóstico molecular en los pacientes afectados<sup>(74)</sup>. Asimismo, estudios recientes han logrado

avances considerables en la identificación de variantes genéticas asociadas a la diabetes tipo 1 y tipo 2. Actualmente se trabaja en un método para convertir estos datos genéticos en una medida predictiva de la susceptibilidad a los diferentes tipos de diabetes. El método se basa en añadir el riesgo de estas variantes en una única puntuación de riesgo genético o GRS (*Genetic Risk Score*). La puntuación o *score* indicaría la susceptibilidad genética de un individuo a desarrollar diabetes tipo 1 y/o diabetes tipo 2<sup>(75)</sup>, interesante a tener en cuenta para la prevención de ciertas formas de diabetes como puede ser la inmunointervención primaria en la diabetes autoinmune, o adoptando hábitos de vida saludables que eviten la obesidad ante una genética de riesgo a diabetes tipo 2.

En conclusión, la genética, junto con otros parámetros clínicos y bioquímicos como la presencia de autoanticuerpos, nos van a permitir mejorar el control de la diabetes, evitando tratamientos innecesarios y efectuando un consejo genético adecuado a las familias caminando hacia una medicina más personalizada <sup>(73)</sup>.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

### Referencias Bibliográficas

1. Atkinson M, Eisenbarth G, Michels A. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9911):69–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
2. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):58.
3. 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.
4. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening , Using Biomarkers and Genetic Testing , Identifies 2.5 % of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;39(11):1879–88. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc16-0645>
5. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, Haymond MW, Levitsky LL, Linder B, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial. *Genet Med* [Internet]. 2018;20(6):583–90. Available from: <http://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
6. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):7–19.
7. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449–62.
8. Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. 1973;22(6):429–32. Available from: <https://doi.org/10.2337/diab.22.6.429>
9. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type

- 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018;477:70–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.06.002>
10. Erlich H, Valdes A, Noble J, Carlson J, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes* [Internet]. 2008;57(4):1084–92. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/4/1084.long>
11. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19(3):346–53. Available from: <https://doi.org/10.1111/pedi.12597>
12. Lee HS, Hwang JS. Genetic aspects of type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;24(3):143–8. Available from: <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.143>
13. Redondo MJ, Kawasaki E, Mulgrew CL, Noble JA, Erlich HA, Freed BM, et al. DR- and DQ-associated protection from type 1A diabetes: Comparison of DRB1\*1401 and DQA1\*0102-DQB1\*0602. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000;85(10):3793–7. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.85.10.3793>
14. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. 1984;33(2):176–83. Available from: <https://doi.org/10.2337/diab.33.2.176>
15. Kennedy GC, German MS, Rutter WJ. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription. *Nat Genet*. 1995;9(3):293–8.
16. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, et al. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature*. 2005;435(7039):224–8.
17. Zhang L, Nakayama M, Eisenbarth GS. Insulin as an autoantigen in NOD/human diabetes. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2008;20(1):111–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.11.005>
18. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Auwera B Van Der, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1996;5(7):1075–80. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.1075>
19. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* [Internet]. 2000;1(3):170–84. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363655>

20. Wing K, Onishi Y, Prieto-martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 Control over FOXP3 Regulatory T Cell Function. *Science* (80- ) [Internet]. 2008;322(5899):271–5. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1160062>
21. Tang S tao, Tang H qin, Zhang Q, Wang C jiang, Wang Y min, Peng W jia. Association of cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene* [Internet]. 2012;508(2):165–87. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.044>
22. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 2004;36(4):337–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng1323>
23. Vella A, Cooper JD, Lowe CE, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. Localization of a Type 1 Diabetes Locus in the IL2RA/CD25 Region by Use of Tag Single-Nucleotide Polymorphisms. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2005;76(5):773–9. Available from: <https://doi.org/10.1086/429843>
24. Yang JHM, Cutler AJ, Ferreira RC, Reading JL, Cooper J, Wallace C, et al. Natural variation in IL-2 sensitivity influences regulatory T cell frequency and function in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2015;64(11):3891–902. Available from: <https://doi.org/10.2337/db15-0516>
25. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* [Internet]. 2006;38(6):617–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng1800>
26. Bakay M, Pandey R, Grant SFA, Hakonarson H. The Genetic Contribution to Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):116.
27. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
28. Stančáková A, Laakso M. Genetics of Type 2 Diabetes. *Endocr Dev* [Internet]. 2016;31:203–20. Available from: <https://doi.org/10.1159/000439418>
29. Stumvoll M, Haring H. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Pro12Ala Polymorphism. *Diabetes*. 2002;51(8):2341–7.
30. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):568–72.
31. Wang X, Strizich G, Hu Y, Wang T, Kaplan RC, Qi Q. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. *J Diabetes*. 2016;8(1):24–35.
32. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 diabetes mellitus: A large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2009;10:15.
33. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes : The clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metabolism* [Internet]. 2014;113(4):315–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.09.007>
34. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD 2018 Consensus Guidelines: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19(Suppl. 27):47–63. Available from: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
35. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep*. 2018;18(141):1–11.
36. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(253).
37. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes*. 2016;8(6):782–95.
38. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4  $\alpha$  mutations in a large European collection. *Diabetologia* [Internet]. 2005;48(5):878–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1738-y>
39. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease - An expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(2):102–12. Available from: <http://doi.org/10.1038/nrneph.2014.232>

40. Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, Von Preussenthal GM, Thomas MK, Habener JF. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metabolism* [Internet]. 2005;54(8):983–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.037>
41. Kristinsson SY, Thorolfsson ET, Talseth B, Steingrímsson E, Thorsson A V, Helgason T, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1 a and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* [Internet]. 2001;44(11):2098–103. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001250100016>
42. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. *Diabetes* [Internet]. 2010;59(9):2326–31. Available from: <https://doi.org/10.2337/db10-0011>
43. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;92(7):2821–6. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1927>
44. Lorenzo PI, Juárez-Vicente F, Cobo-Vuilleumier N, García-Domínguez M, Gauthier BR. The diabetes-linked transcription factor PAX4: From gene to functional consequences. *Genes (Basel)* [Internet]. 2017;8(3):101. Available from: <https://doi.org/10.3390/genes8030101>
45. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and  $\beta$ -cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(34):14460–5.
46. Torsvik J, Johansson S, Johansen A, Ek J, Minton J, Ræder H, et al. Mutations in the VNTR of the carboxylester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. *Hum Genet* [Internet]. 2010;127(1):55–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0740-8>
47. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2015;97(1):177–85. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.011>
48. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2017;60(5):769–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>
49. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: An expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2011;11(6):519–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0234-7>
50. Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, et al. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8(540718):1–9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.540718>
51. Flanagan SE, Patch A, Mackay DJG, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* [Internet]. 2007;56(7):1930–7. Available from: <https://doi.org/10.2337/db07-0043>
52. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2006;14(7):824–30. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201629>
53. Clark RH, McTaggart JS, Webster R, Mannikko R, Iberl M, Sim XL, et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science (80- )* [Internet]. 2010;329(5990):458–61. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1186146>
54. Bonnefond A, Philippe J, Durand, Emmanuelle Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(6):e37423. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037423>
55. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia* [Internet]. 2012;55(1):123–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2319-x>
56. Dimitri P. The role of GLIS3 in thyroid disease as part of a multisystem disorder. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;31(2):175–82. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.007>
57. De Franco E, Shaw-smith C, Flanagan SE, Shepherd MH, Ndm I, Hattersley AT, et al. GATA6 Mutations Cause a Broad Phenotypic Spectrum of Diabetes From Pancreatic Agenesis to Adult-Onset Diabetes Without Exocrine Insufficiency. *Diabetes* [Internet]. 2013;62(3):993–7. Available from: <https://doi.org/10.2337/db12-0885>
58. Shaw-Smith C, Franco E De, Allen HL, Battle M, Sarah E, Borowiec M, et al. GATA4 mutations are a



- cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2014;63(8):2888–94. Available from: <https://doi.org/10.2337/db14-0061>
59. Naylor RN, Greeley SAW, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2011;2(3):158–69. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00106.x>
60. Barrett T. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2007;8(Suppl 6):15–23. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x>
61. Robinson KN, Terrazas S, Giordano-Mooga S, Xavier NA. The role of heteroplasmy in the diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness. *Endocr Pract* [Internet]. 2020;26(2):241–6. Available from: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0270>
62. Rigoli L, Bella C Di. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2012;24(4):512–7. Available from: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328354ccdf>
63. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, Rahilly SO. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Rev* [Internet]. 2011;32(4):498–514. Available from: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>
64. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2019;42(1):61–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
65. Strakova V, Elblova L, Johnson MB, Dusatkova P, Obermannova B, Petruzelkova L, et al. Screening of monogenic autoimmune diabetes among children with type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases: is it worth doing? *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;32(10):1147–53. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0261>
66. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(10):862–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30095-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30095-X)
67. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;98(10):4055–62. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
68. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycaemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* [Internet]. 2003;26(11):3191–2. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3191-a>
69. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M, et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A – MODY cohort. *Diabet Med* [Internet]. 2016;33(7):976–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.12992>
70. Johnson SR, Carter HE, Leo P, Hollingworth SA, Davis EA, Jones TW, et al. Cost-effectiveness Analysis of Routine Screening Using Massively Parallel Sequencing for Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Pediatric Diabetes Cohort: Reduced Health System Costs and Improved Patient Quality of Life. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(1):69–76. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-0261>
71. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2015;15(12):110. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7>
72. Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, Fauret-Amsellem AL, Le Bourgeois F, Vaivre-Douret L, et al. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):663–9.
73. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population- Based Precision in Care. *Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum*. *Diabetes Care*. 2020;43(9):3117–28.
74. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* [Internet]. 2013;56(9):1958–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5>
75. Padilla-Martinez F, Collin F, Kwasniewski M, Kretowski A. Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1703):1–17.