



EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON
SOSPECHA CLÍNICA DE DIABETES
MONOGENÉTICA Y ESTUDIO MOLECULAR
REALIZADO EN COSTA RICA DESDE ENERO
2006 A DICIEMBRE 2018

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Endocrinología



DR. BERNY ROLDÁN ABELLÁN
JULIO, 2020
Universidad de Costa Rica

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON
SOSPECHA CLÍNICA DE DIABETES MONOGÉNICA
Y ESTUDIO MOLECULAR REALIZADO EN COSTA
RICA DESDE ENERO 2005 A DICIEMBRE 2018**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología para
optar al grado y título de Especialista en Endocrinología

BERNY ALONSO ROLDÁN ABELLÁN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria

A mi familia

A ella, mi familia, elegida por el corazón

A mi familia, la primera

A ellos, la última

A toda mi familia dedico este trabajo

Agradecimientos

A mi compañera de vida no sé por dónde empezar a agradecerle ni tampoco cómo terminar de hacerlo. A ella le puedo agradecer todos los días y en persona. Aquí en papel solo le diré: Gracias, siempre, por todo

A mis compañeros y amigos, gracias por acompañarme en estos cuatro años.

A mi familia las gracias están siempre presentes y en todo momento

Muchas gracias a la Dra. Delicia Ríos por su colaboración durante proyecto final.

Un agradecimiento al tutor Dr. Fred Cavallo por su guía, y más que guía, asistencia en el proceso. También al equipo de laboratorio de tamizaje neonatal.

Al Dr. Javier Calvo por sus siempre acertados consejos y su disposición inalterable a colaborar en la enseñanza y el crecimiento, así como su asistencia en los diferentes proyectos que surgieron.

Al Dr. Francis Ruiz le agradezco sus enseñanzas, sus aportes a la formación académica y su empatía con el cuerpo de residentes.

Al Dr. Chen y al Dr. Cob les agradezco el poner siempre a disposición su excelencia académica y profesional, que ha motivado, y continuará motivando, a muchos de nosotros en este desarrollo profesional.

Y gracias a todos los que me recibieron hace cuatro años en el que se convirtió en mi hogar y me ayudaron de una u otra manera a alcanzar este objetivo.

A todos ustedes: Gracias.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología.”

**ALEJANDRO
COB SANCHEZ
(FIRMA)**

Digitally signed by ALEJANDRO COB SANCHEZ (FIRMA)
DN: serialNumber=CPF-01-0540-0175, sn=COB SANCHEZ, givenName=ALEJANDRO, c=CR, o=PERSONA FISICA, ou=CIUDADANO, cn=ALEJANDRO COB SANCHEZ (FIRMA)
Date: 2020.07.30 22:15:56 -06'00'

Dr. Alejandro Cob Sánchez

Director

Programa de Posgrado en Endocrinología

**FRED CAVALLO
AITA (FIRMA)**

Firmado digitalmente por FRED CAVALLO AITA (FIRMA)
Fecha: 2020.07.31 23:17:07 -06'00'

Dr. Fred Cavallo Aita

Director de Tesis

**Francis Ruiz
Salazar**

Digitally signed by Francis Ruiz Salazar
Date: 2020.08.01 16:43:49 -06'00'

Dr. Francis Ruiz Salazar

Asesor de Tesis

**JAVIER ROLANDO
CALVO MARIN
(FIRMA)**

Firmado digitalmente por JAVIER ROLANDO CALVO MARIN (FIRMA)
Fecha: 2020.08.02 20:39:50 -06'00'

Dr. Javier Calvo Marín

Asesor de Tesis

**BERNY ALONSO
ROLDAN
ABELLAN
(FIRMA)**

Firmado digitalmente por BERNY ALONSO ROLDAN ABELLAN (FIRMA)
Fecha: 2020.07.29 22:43:53 -06'00'

Berny Alonso Roldán Abellán

Tabla de contenido

1	Resumen.....	viii
	Licencia de publicación Kerwa	xii
2	Lista de Abreviaturas	xiii
3	Introducción.....	19
4	Características del Estudio.....	24
4.1	Objetivos	24
	Objetivo general.....	24
	Objetivos específicos	24
4.2	Diseño del estudio y recolección de casos.	24
4.3	Aspectos Bioéticos	25
4.4	Criterios de Inclusión.....	25
4.5	Criterios de Exclusión	25
4.6	Mediciones y Estimaciones	26
5	Resultados.....	26
5.1	Características generales de los pacientes	27
5.1.1	Sexo.....	27
5.1.2	Edad al diagnóstico	27
5.1.3	Índice de Masa Corporal (IMC).....	29
5.1.4	Provincia de residencia	29
5.1.5	Duración de los síntomas	30
5.1.6	Tratamientos.....	31
5.1.7	Variantes Genéticas	31
5.1.7.1	Variante genética patológica	32
5.1.7.2	Variante genética probablemente patológica.....	33
5.1.7.3	Variante genética significado incierto.....	34
5.1.7.4	Gen afectado y tipo de MODY	34
5.2	Relación entre los pacientes con variante genética detectada vs pacientes sin variante genética detectada	35
5.2.1	Sexo.....	35

5.2.2	Edad al diagnóstico	36
5.2.3	Índice de Masa Corporal (IMC)	37
5.2.4	Provincia de residencia	38
5.2.5	Antecedentes Heredo Familiares (AHF) de Diabetes mellitus	39
5.2.6	Antecedentes Heredo Familiares fuertes de DM.....	39
5.2.7	Enfermedad renal	40
5.2.8	Presión arterial	40
5.2.9	Colesterol total	41
5.2.10	Triglicéridos	42
5.2.11	HDL.....	44
5.2.12	Acantosis nigricans.....	45
5.2.13	Lipodistrofia	45
5.2.14	Cetoacidosis Diabética (CAD).....	46
5.2.15	Hemoglobina glicosilada (HbA1c).....	46
5.2.16	Glicemia en ayunas al Dx.....	51
5.2.17	Glicemia aleatoria al Dx	55
5.2.18	Péptido C	57
5.2.19	Insulinemia.....	58
5.2.20	Anti GAD	59
5.2.21	Anti-insulina	60
5.2.22	Uso de insulina.....	62
5.2.23	Dosis actual de insulina	63
5.2.24	Cambio de medicamento hipoglicemiante.....	64
5.2.25	Complicaciones microvasculares	65
5.3	Modelo de regresión logística para la variable presencia de variante genética vs ausencia de variante genética	67
5.3.1	Análisis Bivariado.....	68
5.3.2	Regresión stepwise	70
5.3.3	Modelo multivariado	70
5.3.3.1	Pruebas de bondad de ajuste	73
5.3.3.2	Efectos marginales de las variables	73

5.4	Relación entre los pacientes con variante genética patológica vs paciente con variante de significancia incierta.....	74
6	Discusión	76
7	Limitaciones del estudio	84
8	Conclusiones.....	85
9	Bibliografía.....	87
10	Anexos	90

1 Resumen

Introducción

Las diabetes monogénicas corresponden un grupo heterogéneo de diabetes que resultan de la herencia de una mutación (dominante o recesiva) o de la mutación de novo en un solo gen. Dentro de este grupo se encuentra la diabetes tipo MODY (Mature Onset Diabetes of the Young), un tipo de diabetes que tiene un pronóstico diferente, determinando un abordaje, un tratamiento y un seguimiento también diferente. Sin embargo, este tipo de diabetes ha cursado históricamente subdiagnosticada y de ahí que con frecuencia se hable de la necesidad de una mejor detección de los pacientes con esta condición.

En Costa Rica, se cuenta con la posibilidad de realizar el estudio molecular por diabetes MODY en sus dos tipos más frecuentes: GCK-MODY y HNF1A-MODY. Sin embargo, existen muy pocos datos de las características epidemiológicas de estos pacientes en nuestro país y de los factores principales que determinen un resultado positivo en el estudio molecular.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos. Se analiza la totalidad de los pacientes referidos para estudio molecular por diabetes MODY al laboratorio de tamizaje neonatal de Costa Rica. Posteriormente se determinan las características de los pacientes MODY positivos (con alguna variante genética reportada) y se compararan estas características y variables con los pacientes MODY negativos (sin variante genética reportada).

Resultados

Se incluyen 236 pacientes en el análisis final. En 134 pacientes se encontró una variante genética, siendo 19% HNF1A-MODY y 81% GCK-MODY. Con una edad promedio de 15 años, los pacientes MODY positivos tuvieron un promedio de glicemia en ayunas de 133 vs 206 en los pacientes negativos, una hemoglobina

glicosilada promedio en 6,7% en MODY positivos y 7,9% en los MODY negativos y, el seguimiento, esta hemoglobina glicosilada no se modificó en los pacientes MODY positivos mientras que en los MODY negativos disminuyó un promedio de 0,8%. Ninguno paciente de los MODY positivos tenía el antecedente de cetoacidosis diabética, y solamente el 15,7% utilizaba insulina.

Conclusiones

Los pacientes estudiados con MODY suelen ser paciente jóvenes, con antecedentes heredofamiliares fuertes de Diabetes mellitus, con glicemias en ayunas y hemoglobina glicosilada mínimamente elevadas. No presentan anticuerpos Anti-GAD, no suelen utilizar insulina y no tienen historia de cetoacidosis diabética.

De todas las características, las dos que se consideraron con mayor poder estadístico para predecir un resultado molecular positivo son el uso de insulina y la estabilidad de la hemoglobina glicosilada 6-12 meses después del diagnóstico.

Abstract

Introduction

Monogenic diabetes is a heterogeneous and rare condition resulting from mutations in a single gene (with a recessive or dominant pattern). MODY (Mature Onset Diabetes of the Young) is one of this type of diabetes with a different prognosis and treatment. Given that this condition remains underdiagnosed it is always very important to properly detect and diagnose this kind of patients.

In Costa Rica, the possibility of the genetic diagnosis of MODY exists in its two more frequent subtypes: GCK-MODY and HNF1A-MODY, however, very few data regarding this patients has been published and no special epidemiological characteristics has been acknowledge as predictors of a positive test.

Methodology

This is an observational, descriptive, retrospective study, based on medical records. All the patients that have been referred to the neonatal screening laboratory in Costa Rica are included in the study. The main characteristics of this populations is going to be determine and after that a comparison between the MODY positives (any genetic variant detected) and MODY negatives (no genetic variant detected) patients will be performed.

Results

236 patients were included, 134 patients were found to be MODY positives, with 19% HNF1A-MODY and 81% GCK-MODY. With an average age of 15 years old, the MODY positive patients had an average fasting glycaemia of 133 mg/dL vs 206 mg/dL in the MODY negative patients, hemoglobin A1C of 6,7% vs 7,9% in MODY negative patients at the time of diagnosis. This A1C did not change 6-12 months after the first evaluation in the MODY positives, but decreased an average of 0,8% in the MODY negatives patients. None of the MODY patients had a history of diabetic ketoacidosis and only 15,7 % of this patients were on insulin.

Conclusion

The patients with MODY tend to be young, with a prominent family history of diabetes, with fasting and hemoglobin A1C only slightly elevated. They don't develop anti-GAD antibodies, the majority of the patients aren't on insulin and don't have a personal history of diabetic ketoacidosis.

Of all the characteristics, the two that turned out to be best predictors of a positive molecular test were: Insulin use and stability of A1C 6-12 months after diagnosis.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Berny Roldán Abellán, con cédula de identidad 113970105, en mi condición de autor del TFG titulado Epidemiología de los pacientes con sospecha de Diabetes monogénica y estudio molecular realizado en Costa Rica de Enero 2005 a Diciembre 2018.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Berny Roldán Abellán

Número de Carné: A85655 Número de cédula: 113970105

Correo Electrónico: roldanabellan@gmail.com

Fecha: 04.08.2020 Número de teléfono: 83425397

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Fred Cavallo Aita

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

2 Lista de Abreviaturas

- MODY: Mature Onset Diabetes of the Young
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
- GCK: Glucokinasa
- HNF1A: Factor de Transcripción Nuclear 1 alfa del Hepatocito
- HNF4A: Factor de Transcripción Nuclear 4 alfa del Hepatocito
- HNF1B: Factor de Transcripción Nuclear 1 beta del Hepatocito
- HNN: Hospital Nacional de Niños
- ADA: American Diabetes Association
- ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- CAD: Cetoacidosis diabética
- CT: Colesterol total
- HDL: High Density Lipoprotein
- LDL: Low Density Lipoprotein
- TG: Triglicéridos
- IMC: Índice de Masa Corporal
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- AHF: Antecedentes Heredofamiliares
- TTGO: Test de tolerancia a la glucosa oral

Índice de gráficos

Gráfico 1: Costa Rica. Sexo de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 236 pacientes)	27
Gráfico 2: Costa Rica. Histograma de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.	28
Gráfico 3: Costa Rica. Edad al diagnóstico (meses) de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 211 pacientes).....	28
Gráfico 4: Costa Rica. Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 190 pacientes).....	29
Gráfico 5: Costa Rica. Provincia de residencia de los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 228 pacientes).....	30
Gráfico 6: Costa Rica. Tratamiento suministrado a los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 180 casos).....	31
Gráfico 7: Costa Rica. Variante Genética en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 236 pacientes)	32
Gráfico 8: Costa Rica. Gen afectado en los pacientes con variante genética reportada en el estudio molecular por diabetes MODY. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 134 pacientes).....	35
Gráfico 9: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por IMC. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=190)	38
Gráfico 10: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por AHF. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=130)	39
Gráfico 11: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por AHF fuertes DM. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n= 128).....	40
Gráfico 12: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de triglicéridos. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=145)	43
Gráfico 13: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de los triglicéridos (mg/dL) por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.	44
Gráfico 14: Costa Rica. Comparación de la HbA1c al diagnóstico y luego entre 6 a 12 meses del diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes	

monogénica según presentación de variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018.	49
Gráfico 15: Costa Rica. Sensibilidad y Especificidad para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.	54
Gráfico 16: Costa Rica. Probabilidades estimadas para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas y diferentes valores de la variable independiente glicemia en ayunas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.	55
Gráfico 17: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia aleatoria al Dx. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=205)	57
Gráfico 18: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del Péptido C por presencia o ausencia de variante genética por MODY en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.	58
Gráfico 19: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti GAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=131)	60
Gráfico 20: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti-insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=125)	61
Gráfico 21: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de mutación en relación a los pacientes que no presentaron ninguna mutación por uso de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018.	63
Gráfico 22: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por dosis actual de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018.	64
Gráfico 23: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética complicaciones microvasculares. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=173)	66
Gráfico 24: Costa Rica. Sensibilidad y Especificidad para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.	73

Índice de cuadros

Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración de los síntomas (días) en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.....	30
Cuadro 2: Costa Rica. Variantes patológicas en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 84 pacientes).....	32
Cuadro 3: Costa Rica. Variantes patológicas en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 26 pacientes).....	34
Cuadro 4: Costa Rica. Variantes significancia incierta en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 24 pacientes).....	34
Cuadro 5: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por sexo. Enero 2005 a Diciembre 2018.	36
Cuadro 6: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por edad. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=211)	37
Cuadro 7: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por presión arterial. Enero 2005 a Diciembre 2018.	41
Cuadro 8: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de colesterol. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=148)	42
Cuadro 9: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de HDL. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=144).....	45
Cuadro 10: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por CAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=157)	46
Cuadro 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la HbA1c al diagnóstico por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.	47
Cuadro 12: Costa Rica. Comparación de la HbA1c al diagnóstico y luego entre 6 a 12 meses del diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes	

monogénica según presentación de variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=207)	49
Cuadro 13: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con HbA1c al Dx y HBA1c a los 6 a 12 meses que presentaron variante genética.	50
Cuadro 14: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con HbA1c al Dx y HBA1c a los 6 a 12 meses que no presentaron variante genética.	51
Cuadro 15: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la Glicemia en ayunas por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.	52
Cuadro 16: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia en ayunas. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=211)	53
Cuadro 17: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.	54
Cuadro 18: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia aleatoria al Dx. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=205)	56
Cuadro 19: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti GAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=131)	59
Cuadro 20: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti-insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=125)	61
Cuadro 21: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por uso de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=213)	62
Cuadro 22: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por cambio de medicamento. Enero 2005 a Diciembre 2018.	65
Cuadro 23: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de mutación en relación a los pacientes que no presentaron ninguna mutación por complicaciones microvasculares.	66
Cuadro 24: Costa Rica. Variable dependiente y variables independientes del modelo de regresión logística.	67
Cuadro 25: Costa Rica. Resultados de la prueba de Wald y sus respectivos valores de probabilidad asociados. Pacientes con sospecha clínica de diabetes	

monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018. Variable dependiente Variante genética.	69
Cuadro 26: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.	71
Cuadro 27: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.	72
Cuadro 28: Costa Rica. Efectos marginales de las variables del modelo Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.	74
Cuadro 29: Costa Rica. Relación entre las variables analizadas entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron variante patológica en relación a los pacientes que presentaron variante genética con significancia incierta. Enero 2005 a Diciembre 2018.	75

3 Introducción

Las diabetes monogénicas corresponden un grupo heterogéneo de diabetes que resultan de la herencia de una variante genética (dominante o recesiva) o de la variante genética de novo en un solo gen. Este tipo de variantes genéticas o variantes producen usualmente disfunción de las células beta del páncreas, sin embargo, existen algunos casos raros en los cuales la variante genética produce resistencia a la insulina severa.¹ Estas comprenden tanto las diabetes neonatales (por ejemplo, las variantes genéticas en el gen que codifica Kir 6.2) como las llamadas MODY que corresponde a las siglas en inglés “Maturity Onset Diabetes of the Young”, en español, Diabetes juvenil de inicio tardío.¹

Es de vital importancia determinar la presencia de una diabetes tipo MODY en el paciente ya que este estudio permitiría no solo optimizar su manejo farmacológico y terapéutico sino también tener un pronóstico más claro, así como hacer estudios en familiares para determinar a otros pacientes que podrían presentar la variante genética pero aún no se ha manifestado clínicamente y brindar consejo genético.¹ Varios estudios han demostrado que un diagnóstico genético comprobado de algún tipo de MODY, permitiría que hasta un 75% tuviera un cambio en su tratamiento.²

Determinar la prevalencia de diabetes tipo MODY no es una tarea sencilla, y de ahí que se han realizado pocos estudios para determinar la prevalencia de diabetes monogénicas a nivel mundial. Uno de los estudios más detallados en el 23% de la población de Polonia indica una incidencia de 4.2–4.6/100,000 niños en la población en general y una prevalencia de MODY entre los niños diabéticos de 3.1-4.2%.³ Debido a que se considera existe un importante subdiagnóstico de este tipo de Diabetes los datos epidemiológicos tienen ciertas diferencias de un lugar a otro dependiendo de los recursos de cada centro y la disponibilidad de las herramientas para un diagnóstico genético.⁴

En todos los estudios realizados en niños se concluye que la variante genética más frecuente encontrada fue la GCK (gen de la glucocinasa), que correspondía a un 83% de los pacientes con diabetes monogénicas en Polonia³ y un 53% en la población de Italia.⁴

A pesar de que se han descrito cerca de 14 variantes genéticas en la diabetes tipo MODY, hay cuatro que son las más frecuentes y por lo tanto, las más estudiadas. Estas corresponden a HNF1A (factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 alfa), HNF4A

(factor de transcripción nuclear del hepatocito 4 alfa), HNF1B (Factor de transcripción nuclear del hepatocito 1 beta) y el GCK (glucocinasa). Para cada uno de estos se ha descrito el cuadro clínico más frecuente, así como su historia natural y con excepción de la afección por variante genética en el gen de la GCK, todos se asocian con una disfunción de la célula beta.⁵

Existen algunas similitudes entre los diferentes tipos de MODY, especialmente en los diabéticos tipo MODY por variantes genéticas en los genes HNF1A (MODY 3) y HNF4A (MODY1). Este grupo de paciente usualmente presentan valores de glicemia normales durante la niñez, pero desarrollan una disfunción gradual de las células beta, con presentación usual de diabetes entre la segunda a la cuarta década de la vida. Los HNF1A tienen un umbral bajo para la glucosuria, por lo que la glucosuria postprandial es positiva en portadores que no son diabéticos, lo cual permite tamizar a los familiares. Los pacientes pueden presentar complicaciones a nivel micro y macrovasculares; sin embargo, tienen una excelente sensibilidad al tratamiento con bajas dosis de sulfonilureas y otros secretagogos prandiales. En estos pacientes la insulina y otros hipoglicemiantes se pueden suspender de manera segura.⁵

Variantes patológicas el gen de la glucocinasa (GCK), previamente denominada MODY 2, son las más frecuentemente encontradas en niños. Esta variante genética aumenta el umbral de la secreción de insulina por parte de la glucosa. Se presenta como leve hiperglicemia en ayunas y elevaciones pequeñas de las glicemias postprandiales. Usualmente para este tipo de DM no se da tratamiento pues tiene una buena evolución y se han presentado en diferentes estudios de seguimiento que presentan pocas complicaciones microvasculares.⁵

La variante genética del factor de transcripción HNF1B presenta un fenotipo más complejo, menos frecuente y diferente de los otros tipos de MODY. Se ha descrito que involucra la enfermedad quística renal, así como anomalías pancreáticas y genitourinarias. Ha sido también llamado el síndrome RCAD (Renal Cysts And Diabetes), y raras veces se encuentra la diabetes aislada de las otras condiciones descritas. Estos pacientes tienen pobre sensibilidad a sulfonilureas, por lo que necesitan utilizar insulina.⁵

Criterios clínicos del diagnóstico de diabetes monogénicas

Previamente se había observado que existían ciertos grupos de pacientes con diagnósticos de diabetes, con herencia familiar importante y que no coincidían dentro de los criterios de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y DM tipo 1, por lo que se hizo una descripción clínica de la enfermedad, sin embargo, no fue hasta 1996 cuando se descubrió la primera variante genética en el gen que codificaba para el HNF alfa 4 como causante de MODY. A partir de ese momento se han encontrado numerosas variantes genéticas relacionadas con diabetes y otras con hiperinsulinemia.⁶

Según las guías de diagnóstico de Diabetes de la American Diabetes Association, los pacientes con MODY deben cumplir los siguientes criterios: instauración a una edad temprana (antes de los 25 años), antecedentes heredofamiliares autosómicos dominantes de DM, persistencia de producción de insulina endógena, ausencia de anticuerpos contra las células beta y ausencia de signos de resistencia a la insulina.⁷

Un estudio realizado en Inglaterra, tomando en cuenta pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1, indica que de la población estudiada, dentro de los pacientes con diabetes tipo 2 encontraron un 4% de prevalencia de MODY y dentro de los tipo 1 un 0.8% de prevalencia de MODY.⁸ Se estima que en este mismo país un 80% de los pacientes con MODY están diagnosticados ya sea como diabetes tipo 1 o tipo 2.²

El Consenso de ISPAD para diagnóstico y manejo de diabetes monogénicas resalta ciertas características dentro de los que han sido diagnosticados con DM tipo 1 y tipo 2 que deben llamar la atención para buscar un estudio genético¹:

Diabetes mellitus tipo 1:

- Diagnóstico antes de los 6 meses
- Antecedentes heredofamiliares de diabetes en uno de los padres
- Producción endógena de insulina fuera del periodo de “luna de miel” con Péptido C mayor de 0.6 ng/dL
- Ausencia de anticuerpos contra los islotes pancreáticos

Diabetes mellitus tipo 2:

- No presentan obesidad marcada o familiares con DM que tienen peso normal
- Ausencia de acantosis nigricans

- Trasfondo étnico con baja prevalencia de DM2
- No evidencia de resistencia a la insulina
- Péptico C normal
- Ausencia de síndrome metabólico

Un grupo de médicos italianos desarrolló una herramienta llamada “Seven-Item Clinical Flowchart”, un cuestionario que amplía los criterios de búsqueda de los pacientes con MODY y permite con una precisión de un 76-80% identificar a los pacientes con la variante genética GCK. Este consiste en las siguientes preguntas de sí y no: ⁹

- Ausencia de autoanticuerpos contra células pancreáticas
- No haber recibido insulina
- Niveles de hemoglobina glicosilada > 6% en al menos una ocasión
- Diabetes o hiperglicemia que inició entre los 6 meses y los 25 años
- Un padre afectado con cualquier tipo de diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional) o intolerancia a los carbohidratos en ayunas con o sin alteración del TTGO
- Ausencia de síntomas o signos sugestivos de otros tipos de diabetes (acantosis nigricans, obesidad, quistes renales, retinopatía)
- Ausencia de otras enfermedades severas o de tratamiento que altere el metabolismo de los carbohidratos.⁹

Dentro de la discusión que plantean estos investigadores, está el incluir a los pacientes con antecedentes heredofamiliares tanto de DM gestacional como de intolerancia a los carbohidratos.⁹ Además indican que al colocar un criterio como una Hb glicosilada en 6%, se podría estar excluyendo a algunos pacientes con MODY que aún no tienen diagnóstico de diabetes mellitus.⁹

Hasta la fecha la mayoría de los estudios realizados en diabetes monogénicas han sido en Europa y Estados Unidos. En Latinoamérica hay algunos artículos científicos publicados, sobretudo en Brasil y México, pero estos son en su mayoría reportes de casos, y algunos estudios familiares.

En un estudio elaborado en el año 2013 por la Dra. Jiménez Somarribas, acerca de niños con diabetes en Costa Rica, se determinó que un 11.7% de los casos de diabetes tipo 1 y 2, entre el 2006 y 2009, presentaba diabetes de difícil clasificación (síndrome de traslape).

De estos, un 60% de los pacientes corresponde a niños en edad adolescente. De éste mismo número, un 46.6% presentaba un péptido C normal o elevado.¹⁰ De estos datos podría inferirse que cerca del 11% de los pacientes descritos, podrían cumplir criterios clínicos y genéticos de diabetes monogénicas.¹¹

Desde hace varios años se cuenta en nuestro país con la posibilidad de realizar el estudio molecular genético por MODY. Previamente, en el 2013, se había realizado un estudio para determinar la prevalencia y las características de la Diabetes MODY en población pediátrica. Este estudio analizó los pacientes con sospecha de diabetes tipo MODY y el estudio molecular realizado en un momento en el que el estudio genético no estaba tan generalizado y solo se realizaba en paciente pediátricos.

En este estudio se encontró una incidencia de diabetes monogénicas de 0.55/100,000 niños de 1 a 13 años, una incidencia levemente menor a la reportada en otros países europeos. Se demostró también que los pacientes con estudio molecular positivo por MODY en su mayoría no necesitaron tratamiento específico debido a que la mayoría de variantes patológicas reportadas correspondieron a GCK-MODY y se consideró que en el estudio preliminar más del 45% de los paciente presentaron variantes patológicas por MODY lo que sugiere que efectivamente los criterios clínicos que se utilizaron en ese momento resultan útiles para la identificación de los pacientes pediátricos en nuestro país con Diabetes tipo MODY.¹²

Este estudio que se plantea es un análisis que incluye todas las muestras recibidas en el laboratorio de tamizaje neonatal de nuestro país hasta el año 2018, incluidos los adultos referidos por lo que se convierte en el primer reporte de diabetes monogénicas en la población general de Costa Rica, esto lo convierte en un estudio diferente, más amplio y más actual que los estudios o análisis realizados.

Este análisis brindará información importante en dos direcciones: La primera en documentar datos epidemiológicos de este tipo de diabetes y del estado actual en relación con presentación clínica y bioquímica con la idea de posterior realizar una elección más apropiada de los pacientes que se someten al estudio molecular. La segunda en que permitirá obtener información de los pacientes en relación con el pronóstico y el desarrollo de su padecimiento y esto podría tener un impacto positivo en la modificación de esquemas terapéuticos con optimización del manejo de estos pacientes.

4 Características del Estudio

4.1 Objetivos

Objetivo general:

- Identificar las características clínicas y moleculares de pacientes con intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus sospechosos de diabetes monogénica tipo MODY en los pacientes referidos al laboratorio nacional de tamizaje neonatal desde Enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2018.

Objetivos específicos:

- Comparar la epidemiología de los pacientes con intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus sospechosos de diabetes monogénica tipo MODY con respecto a las propuestas en la literatura internacional.
- Comparar las características de los pacientes con variantes genéticas (por GCK-MODY o HNF1A-MODY, patológicas, probablemente patológicas y de significado incierto) y el resto de pacientes con muestras moleculares analizadas (pacientes sin variantes detectadas)
- Determinar el cambio del tratamiento que tienen los pacientes con diabetes monogénica posterior al momento del diagnóstico molecular.
- Definir la prevalencia de las diabetes monogénicas más frecuentes con base en los resultados del estudio genético de las variantes genéticas tipo GCK o HNF1 α en la población de costa Rica con corte al 31 de diciembre del 2018

4.2 Diseño del estudio y recolección de casos.

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de registros médicos. No se realizan técnicas de muestreo, se trabaja con población total.

Se recolectan los datos epidemiológicos y las distintas variables de todos los pacientes sometidos a estudio molecular por diabetes tipo MODY en el laboratorio de tamizaje neonatal entre Enero 2005 y Diciembre 2018.

Los datos se obtuvieron a través de un formulario de recolección (anexo 2), donde se anotó la información del paciente así como la evolución clínica.

4.3 Aspectos Bioéticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, con el número de protocolo CEC-HNN-012-2020.

Al ser este un estudio retrospectivo, con riesgo mínimo y basado en registros médicos, no se realizó consentimiento informado completando la documentación correspondiente de excepción.

El riesgo potencial de ruptura de confidencialidad se mitigó al utilizar códigos específicos en la hoja de recolección de datos para cada paciente y se respetaron todos los principios éticos básicos: principio de autonomía, de justicia, de beneficencia y no maleficencia. Los riesgos para los pacientes son menores al mínimo, se trabajó con registros médicos, sin contacto directo con el paciente.

4.4 Criterios de Inclusión

- Rango de edad: De 6 meses a 99 años. Esto debido a que los pacientes con Diabetes Mellitus que inicia antes de los 6 meses de edad, están más relacionadas con otros tipos de diabetes monogénicas con diferentes variantes genéticas y clínica a las que son objeto de este estudio.
- Género: Sin distinción
- Etnia: Sin distinción
- Pacientes referidos al laboratorio de tamizaje neonatal del Hospital Nacional de Niños a quienes se les practicó el estudio molecular por diabetes tipo MODY durante el periodo comprendido de Enero 2005 a 31 Diciembre 2018.

4.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes cuyos estudios se hayan realizado en el contexto de sepsis o uso de medicamentos hiperglicemiantes
- Hoja de recolección de datos con el faltante de más del 50% de la información

4.6 Mediciones y Estimaciones

Las técnicas estadísticas utilizadas fueron:

1. Tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia para las variables cualitativas con la prueba exacta de Fisher para medir asociación.
2. Estadísticas descriptivas para las variables numéricas, medidas de tendencia central (promedios) medidas de posición (cuantiles) y medidas de variabilidad (varianza, desviación estándar, rango y rango intercuartílico) entre otras.
3. Comparación de promedios mediante el análisis de varianza (ANOVA) para comparar una variable numérica con una variable cualitativa.
4. Prueba t pareada para comparación de promedios.
5. Modelo multivariado de regresión logística cuyas variables dependientes serán:
 - a. Tener o no variantes genéticas
 - b. Variante genética patológica contra todo los demás (incluido pacientes sin variantes genéticas)

5 Resultados

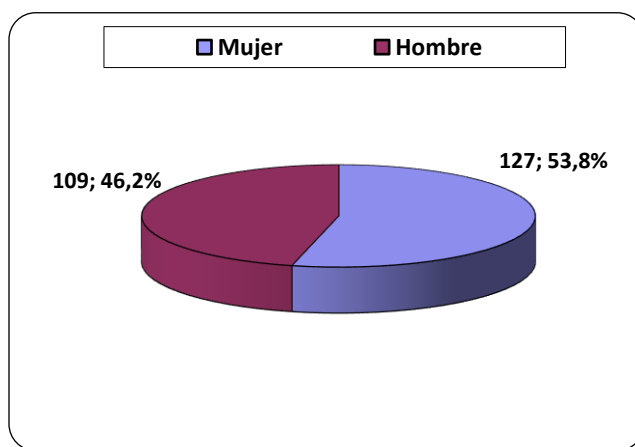
Dentro del análisis inicial se excluyeron 124 pacientes de un total de 360 pacientes con muestras procesadas por estudio molecular por diabetes tipo MODY en el laboratorio de tamizaje neonatal. Estas 124 muestras se excluyeron del análisis por corresponder a pacientes sin diagnóstico de diabetes ni de intolerancia a los carbohidratos y cuyo caso índice no arrojó ningún tipo de variante genética además de no contar con información en el Expediente digital. Se realizó un análisis completo estadístico de 236 pacientes entre pacientes con variantes genéticas encontradas y pacientes sin variantes genéticas encontradas. En el análisis de cada variable muchos pacientes no contaban con la información correspondiente de la variable específica en el expediente por lo que se procedió a excluir a estos pacientes en el análisis de la variable correspondiente.

5.1 Características generales de los pacientes

5.1.1 Sexo

El 53,8% de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica son mujeres. Porcentaje de datos perdidos 0,0%. (Gráfico 1)

Gráfico 1: Costa Rica. Sexo de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 236 pacientes)

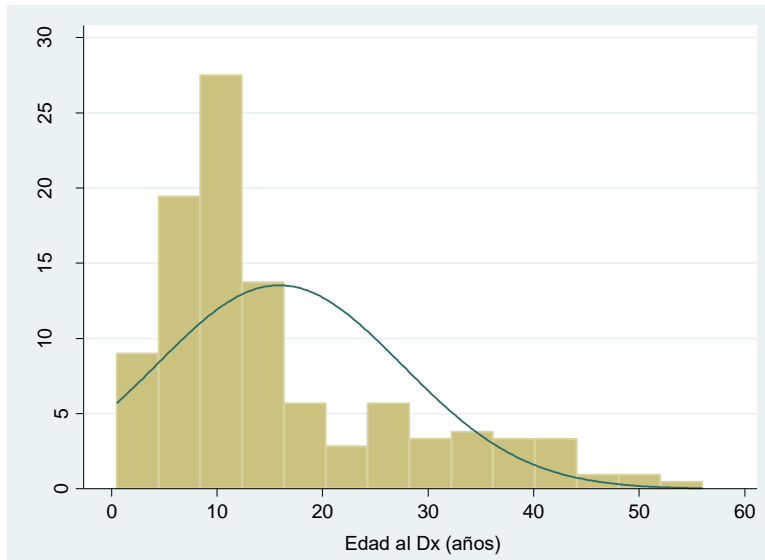


Fuente: Expedientes.

5.1.2 Edad al diagnóstico

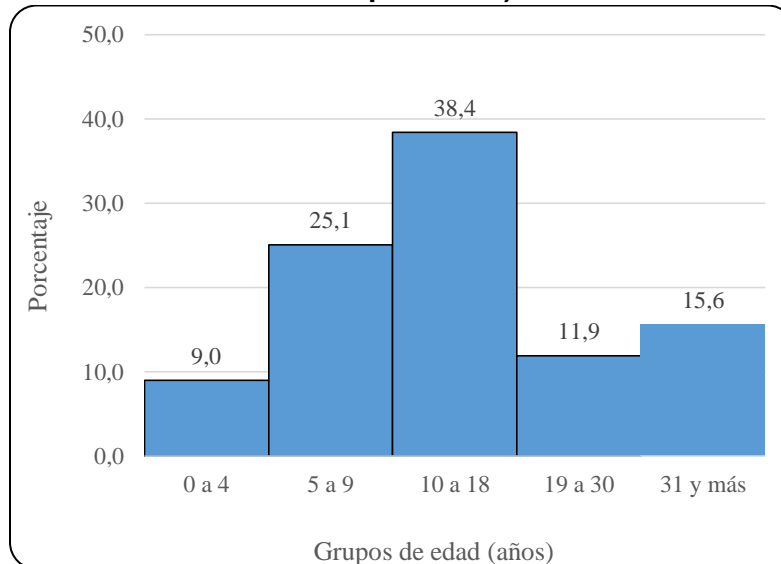
El promedio de la edad al diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica es $15,9 \pm 11,7$ años, con un rango de entre 1,0 año y 56,0 años, en el 75% de los pacientes en estudio la edad al diagnóstico fue 20,0 años o menos, la edad de los pacientes presentan asimetría positiva (coeficiente de asimetría = 1,3) (Gráfico 2) (Cuadro 1) y en el 72,5% de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica, la edad al diagnóstico es menor de 19,0 años. (Gráfico 3)

Gráfico 2: Costa Rica. Histograma de la edad al diagnóstico (años) de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 211 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Gráfico 3: Costa Rica. Edad al diagnóstico (meses) de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 211 pacientes).

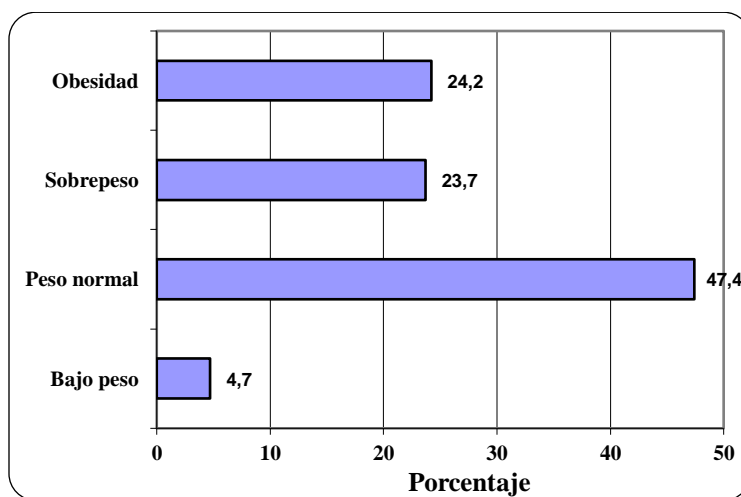


Fuente: Expedientes

5.1.3 Índice de Masa Corporal (IMC)

El 47,4% de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica tiene peso normal y el resto alguna condición de anormalidad. (Gráfico 4)

Gráfico 4: Costa Rica. Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 190 pacientes)

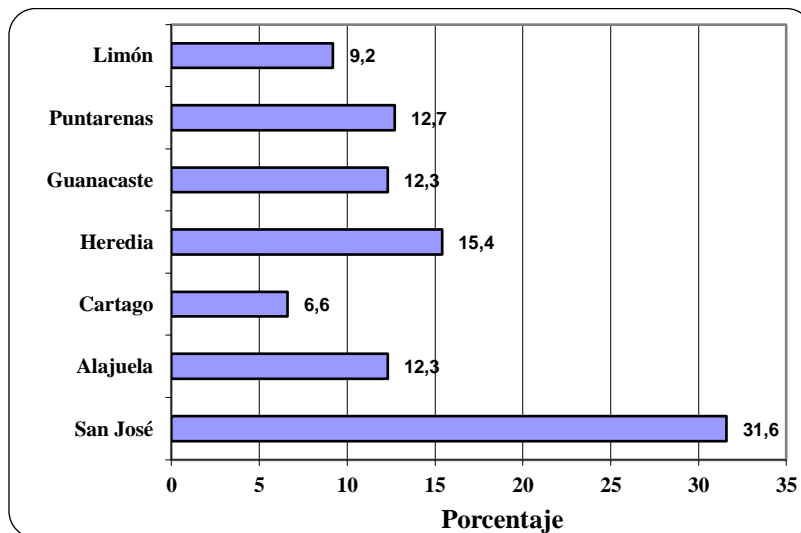


Fuente: Expedientes.

5.1.4 Provincia de residencia

El 65,8% de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica residen en las provincias del valle central. (Gráfico 5)

Gráfico 5: Costa Rica. Provincia de residencia de los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 228 pacientes)



Fuente: Expedientes.

5.1.5 Duración de los síntomas

El promedio de duración de los síntomas en días (en este caso nos referimos a síntomas de hiperglicemia) en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica es $101,2 \pm 99,4$ días, con un rango de entre 3,0 días y 365 días, en el 75% de los pacientes en estudio la duración de los síntomas fue 180,0 días o menos. (Cuadro 1)

Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración de los síntomas (días) en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 22 pacientes)

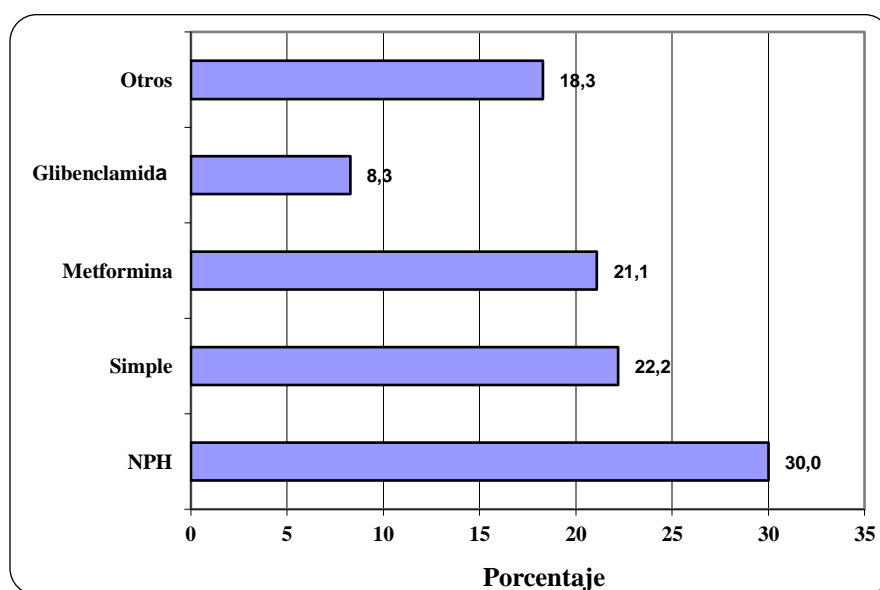
Duración síntomas (días)	Pacientes	Promedio	Desviación n estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
Total	22	101,2	99,4	3,0	365,0	28,0	60,0	180,0

Fuente: Expedientes

5.1.6 Tratamientos

A la tercera parte de los pacientes que recibieron tratamiento les suministraron insulina NPH, sólo el 43,2% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento y el resto (134 pacientes; 56,8%) no recibió tratamiento. Se habla de casos por que un mismo paciente recibió al menos un medicamento. (Gráfico 6)

Gráfico 6: Costa Rica. Tratamiento suministrado a los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 180 casos)

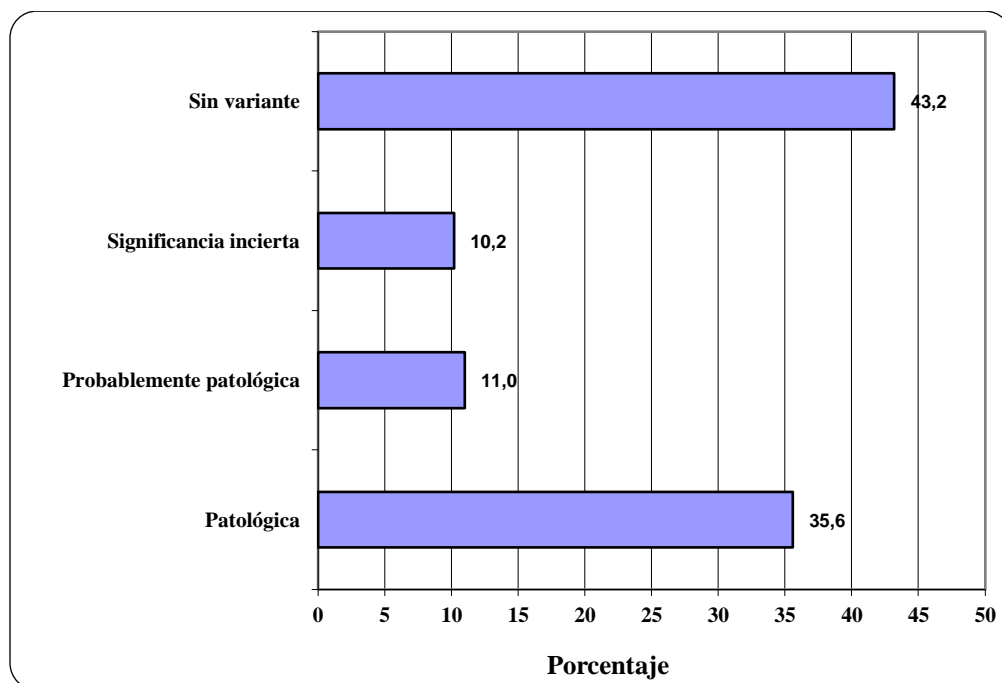


Fuente: Expedientes.

5.1.7 Variantes Genéticas

El 56,8% de los pacientes tuvo alguna variante genética detectada (variantes patológicas, probablemente patológicas o de significancia incierta). (Gráfico 7)

Gráfico 7: Costa Rica. Variante Genética en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 236 pacientes)



Fuente: Expedientes.

5.1.7.1 Variante genética patológica

A continuación se describen las variantes genéticas catalogadas como patológicas. (Cuadro 2)

Cuadro 2: Costa Rica. Variantes patológicas en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 84 pacientes)

Variantes patológicas	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
c.127C>T (p.R43C)	27	32,1	32,1
c.1153G>A (p.G385R)	5	6,0	38,1
c.476 (p.R159Q)	5	6,0	44,0
c.469G>A (p.E157K)	4	4,8	48,8
c.76C>T (p.Q26X)	4	4,8	53,6
c.1748G>A (p.Arg583Gln)	3	3,6	57,1
c.579G>T (p.G193G)	3	3,6	60,7
c.130G>A (p.G44S)	2	2,4	63,1

Variantes patológicas	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
c.1330_1331delCA (p.Gln444Glufs*104)	2	2,4	65,5
c.208+2T>C	2	2,4	67,9
c.476G>A (p.R159Q)	2	2,4	70,2
c.526C>T (p.Q176Ter)	2	2,4	72,6
c.544G>A (p.V182M)	2	2,4	75,0
c.660C>A (p.C220X)	2	2,4	77,4
c.676G>A (p.V226M)	2	2,4	79,8
c.872dupC (p.Gly292Argfs)	2	2,4	82,1
c.815G>A (p.R272H)	1	1,2	83,3
c.1079C>A (p.S360X)	1	1,2	84,5
c.1136_1137delCT	1	1,2	85,7
c.130G>A (p.G44S)	1	1,2	86,9
c.1748G>A (p.R583Q)	1	1,2	88,1
c.370G>A (p.Asp124Asn)	1	1,2	89,3
c.476 (p.R159Q)	1	1,2	90,5
c.485G>A (p.G162D)	1	1,2	91,7
c.524G>C (p.G175A)	1	1,2	92,9
c.571C>T (p.Arg191Trp)	1	1,2	94,0
c.572G>A	1	1,2	95,2
c.766G>A (p.Glu256Lys)	1	1,2	96,4
c.788G>A (p.R263H)	1	1,2	97,6
c.89T>C (p.L30P)	1	1,2	98,8
c.92G>A (p.G31D)	1	1,2	100,0
Total	84	100,0	

Fuente: Expedientes.

5.1.7.2 Variante genética probablemente patológica

A continuación se describen las variantes genéticas catalogadas como probablemente patológicas (cuadro 3)

Cuadro 3: Costa Rica. Variantes patológicas en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 26 pacientes)

Variante probablemente patológicas	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
c.130G>A (p.G44S)	19	73,1	73,1
c.102G>A (p.Met34Ile)	2	7,7	80,8
c.1312T>G (p.F438V)	2	7,7	88,5
c.429C>A, p.H143Q.	2	7,7	96,2
c.26A>T (p.Gln09leu)	1	3,8	100,0
Total	26	100,0	

Fuente: Expedientes.

5.1.7.3 Variante genética significado incierto

A continuación se describen las variantes genéticas catalogadas como de significancia incierta (cuadro 3)

Cuadro 4: Costa Rica. Variantes significancia incierta en los pacientes con sospecha de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 24 pacientes)

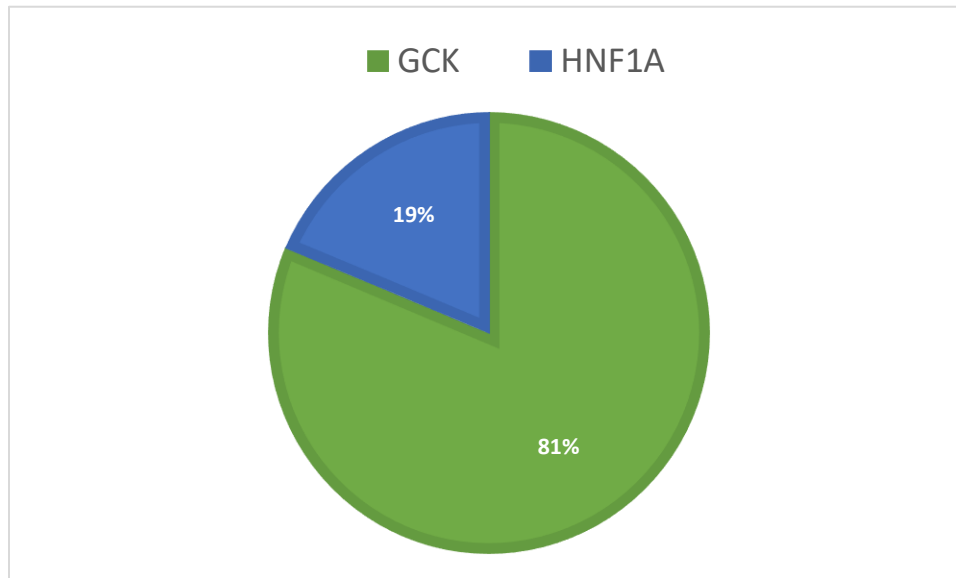
Variante insignificancia incierta	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
c.1312T>G (p.F438V)	13	54,2	54,2
c.1154G>A (p.G38453)	3	12,5	66,7
c.115_117delAAG (p.Lys39del)	2	8,3	75,0
c.614A>G (p.D205G)	2	8,3	83,3
c.771G>A (p.W257X)	2	8,3	91,7
c.102G>A (p.M34I)	1	4,2	95,8
c.614A>T p.D205V	1	4,2	100,0
Total	24	100	

Fuente: Expedientes.

5.1.7.4 Gen afectado y tipo de MODY

Dentro de los pacientes en los que se obtuvo algún tipo de variante genética, denominados entonces como pacientes MODY positivos, la distribución de los genes afectados correspondió a un 81% a GCK y 19% HNF1A. (Gráfico 8)

Gráfico 8: Costa Rica. Gen afectado en los pacientes con variante genética reportada en el estudio molecular por diabetes MODY. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 134 pacientes)



Fuente: Expedientes

5.2 Relación entre los pacientes con variante genética detectada vs pacientes sin variante genética detectada

5.2.1 Sexo

Esta variable fue recolectada en la totalidad de los pacientes estudiados (n=236), con predominancia en las mujeres en el grupo de MODY positivos, sin embargo no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y el sexo de los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,292$). (Cuadro 5)

Cuadro 5: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por sexo. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	Sexo	Pacientes	Porcentaje
Si (134 pacientes; 57,2%)	Femenino	77	57,5
	Masculino	57	42,5
No (102 pacientes; 42,8%)	Femenino	50	49,1
	Masculino	52	50,9
Prueba exacta Fisher	0,292	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.2 Edad al diagnóstico

El promedio de la edad al diagnóstico de las pacientes MODY negativos es $15,9 \pm 10,3$ años, con un rango de entre 1,0 años y 51,0 años; el promedio de la edad al diagnóstico de los pacientes MODY positivos es $15,9 \pm 0$ años, con un rango de entre 2,0 años y 56,0 años. ($p=0,991$)

Para esta variable se recolectaron datos en 211 pacientes y de ellos el 61,1% se encontraba entre 5,0 a 18,0 años. Existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la edad de los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,002$). (Cuadro 6)

Cuadro 6: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por edad. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=211)

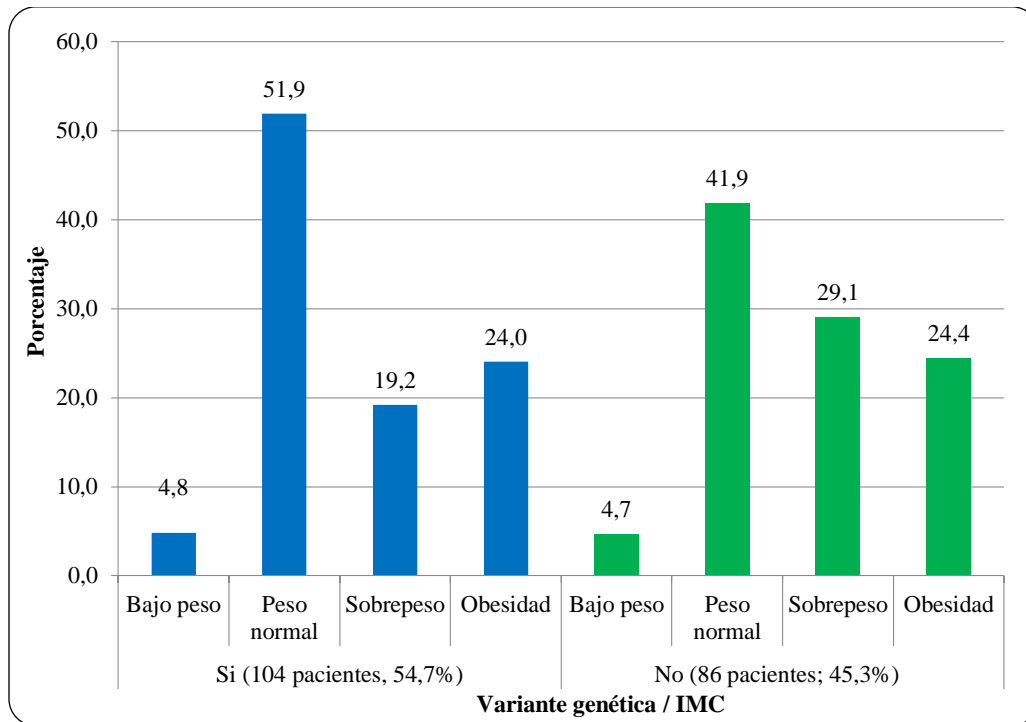
Variante genética	Grupos de edad	Pacientes	Porcentaje
Sí (113 pacientes; 53,6%)	0 a 4	13	11,5
	5 a 9	35	31,0
	10 a 18	34	30,1
	19 a 30	8	7,1
	31 y más	23	20,4
No (98 pacientes; 46,4%)	0 a 4	6	6,1
	5 a 9	18	18,4
	10 a 18	47	48,0
	19 a 30	17	17,3
	31 y más	10	10,2
Prueba exacta Fisher	0,002	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.3 Índice de Masa Corporal (IMC)

De la totalidad de los pacientes que presentaron datos recolectados en esta variable (n=190), el 54,7% de los pacientes presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos más de la mitad con peso normal. No existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y el IMC de los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,397$). (Gráfico 9)

Gráfico 9: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por IMC. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=190)



Fuente: Expedientes

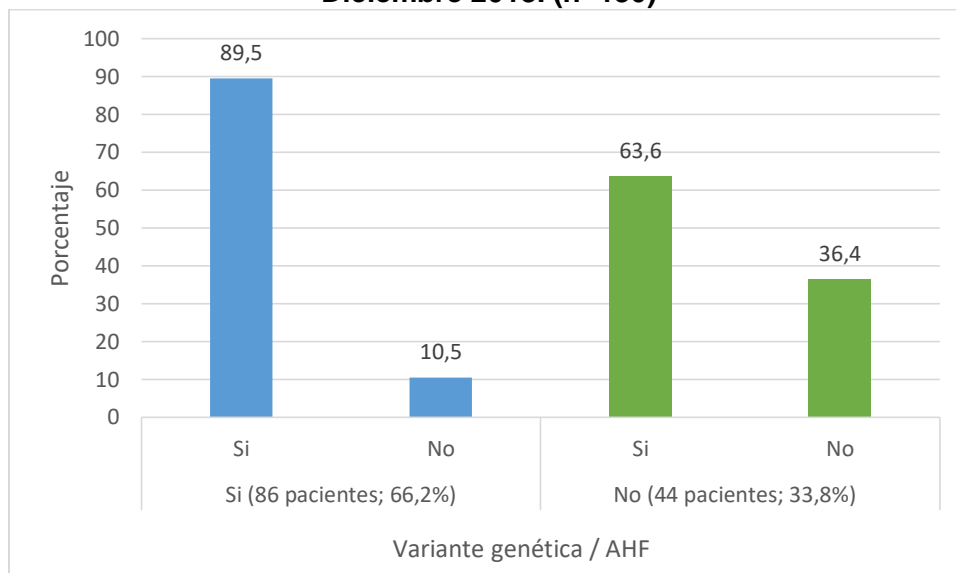
5.2.4 Provincia de residencia

Más de la mitad de los pacientes analizados en esta variable (n=228) residen en provincias del valle central. El 26% de los pacientes con variante genética reside en San José, y el 37,6% de los pacientes sin variante genética reside en San José. En este caso, no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la provincia de residencia de los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,052$).

5.2.5 Antecedentes Heredo Familiares (AHF) de Diabetes mellitus

De la totalidad de los pacientes en los cuales se recolectó datos de AHF (n= 227) un 55,5% presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos el 61,15% contaban con AHF de DM. Existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los AHF de los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. (p = 0,001) (Gráfico 10)

Gráfico 10: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por AHF. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=130)

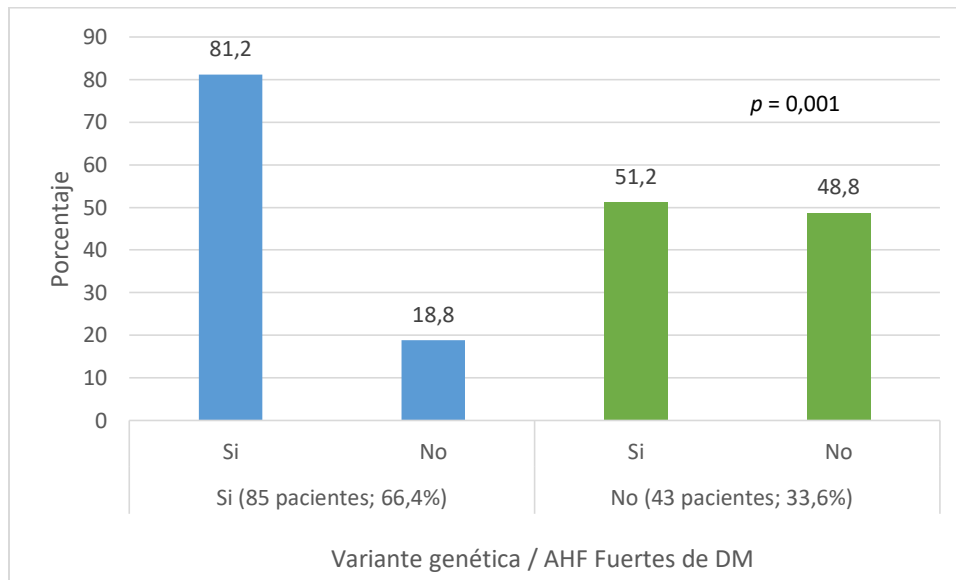


Fuente: Expedientes

5.2.6 Antecedentes Heredo Familiares fuertes de DM

Definida como la presencia de diabetes mellitus en dos o más generaciones, esta variable se recolectó en 227 pacientes. Más de la mitad de los pacientes MODY positivos presentaron AHF fuertes (54,8%) en contraparte con los pacientes MODY negativos (únicamente 21,8%) Existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los AHF fuerte DM de los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. (p = 0,001) (Gráfico 11)

Gráfico 11: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por AHF fuertes DM. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n= 128)



Fuente: Expedientes

5.2.7 Enfermedad renal

De los 227 pacientes analizados en esta variable, el 55,5% presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos el 75,4% sin enfermedad renal. Para esta variable, no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y enfermedad renal en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,260$).

5.2.8 Presión arterial

Los grupos de presión arterial para el análisis estadístico de los pacientes ($n=209$) dependen de la edad y el percentilo respectivo de normalidad (en el caso de los niños), El 70,8% de los pacientes MODY positivos y el 69,8% de los pacientes MODY negativos contaban con presión arterial normal, lo que en este caso determinó que no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la

presión arterial de los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,880$). (Cuadro 7)

Cuadro 7: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por presión arterial. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	Presión arterial (mmHg)	Pacientes	Porcentaje
Si (113 pacientes; 54,1%)	Normal	80	70,8
	Hipertensión	33	29,2
No (96 pacientes; 45,9%)	Normal	67	69,8
	Hipertensión	29	30,2
Prueba exacta Fisher	0,880	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.9 Colesterol total

59,7% de los pacientes MODY positivos se presentaron con niveles de colesterol normales (En mayores de 19 años, colesterol normal: Menos de 200 mg/dL. En menores de 19 años, colesterol normal: Menos de 170 mg/dL). Analizados todos los pacientes en los que se documentaron valores de colesterol total ($n=148$), no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los niveles de colesterol en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,973$). (Cuadro 8)

Cuadro 8: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de colesterol. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=148)

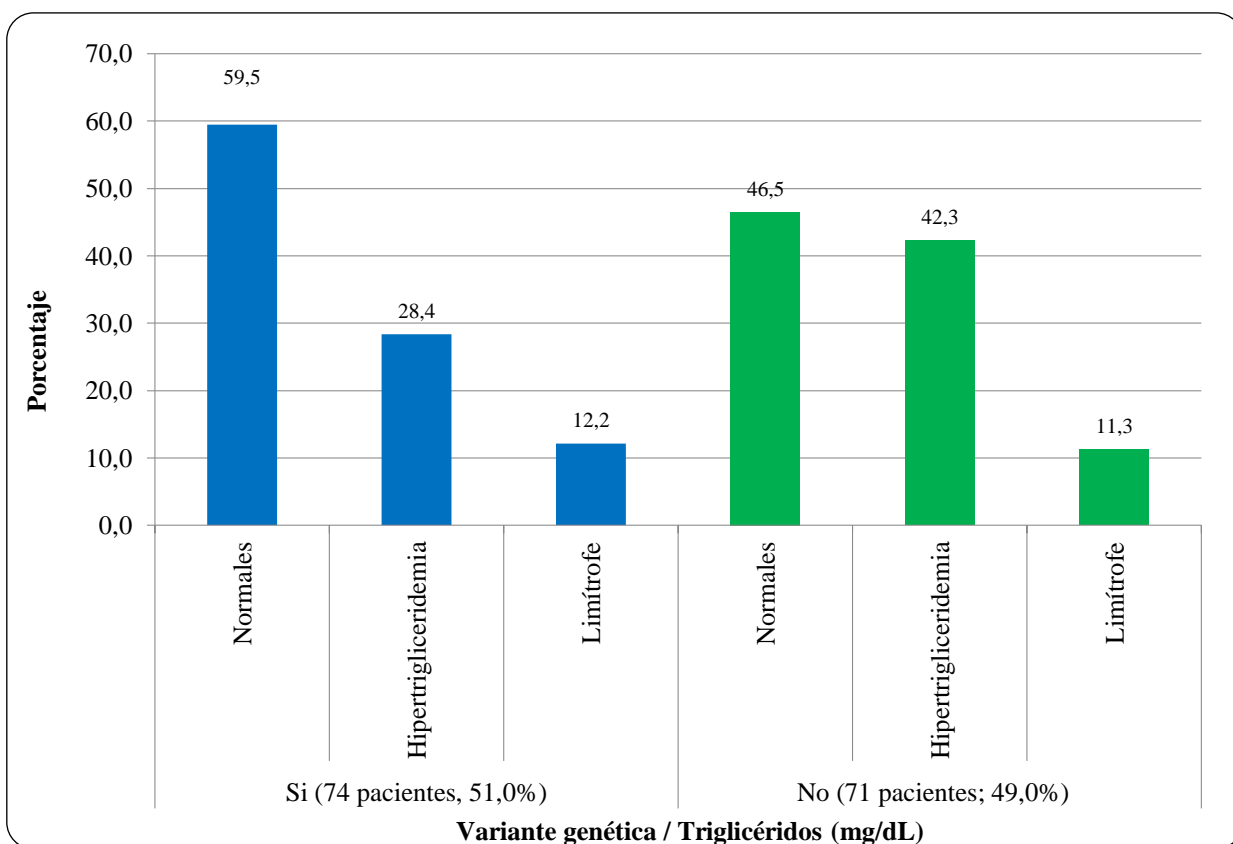
Variante genética	Colesterol (mg/dL)	Pacientes	Porcentaje
Si (77 pacientes; 52,0%)	Normal	46	59,7
	Hipercolesterolemia	19	24,7
	Limítrofe	12	15,6
No (71 pacientes; 48,0%)	Normal	41	57,7
	Hipercolesterolemia	18	25,4
	Limítrofe	12	16,9
Prueba exacta Fisher	0,973	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.10 Triglicéridos

Se recolectaron valores de triglicéridos en 145 de los pacientes, cerca de la mitad presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos el 59,5% contaban con niveles de triglicéridos normales (En mayores de 19 años, triglicéridos normales: Menos 150 mg/dL, de 10-19 años, triglicéridos normales: Menos de 90 mg/dL, limítrofe: 90-129 mg/dL, en menores de 9 años: triglicéridos normales: Menos de 75 mg/dL, limítrofe: 75-99 mg/dL). En este caso las dos variables son independientes ya que no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los niveles de triglicéridos ($p = 0,200$). (Gráfico 12)

Gráfico 12: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de triglicéridos. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=145)



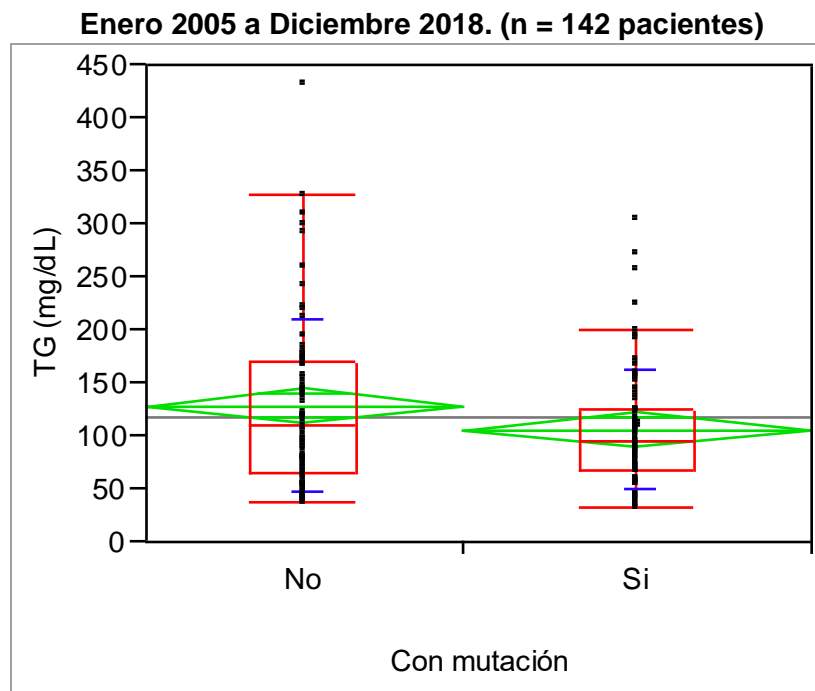
Fuente: Expedientes

El promedio de triglicéridos en los pacientes sin ningún tipo de variante genética es $274,8 \pm 939,9$ mg/dL, con un rango de entre 39,0 mg/dL y 7839,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio los valores de triglicéridos es 176,0 mg/dL o menos; el promedio de triglicéridos en los pacientes con algún tipo de variante genética es $107,1 \pm 56,0$ mg/dL, con un rango de entre 35,0 mg/dL y 307,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes con alguna variante genética en estudio los valores de triglicéridos es 127,0 mg/dL o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de los valores de triglicéridos en los pacientes sin variante genética es

igual estadísticamente que el promedio de los valores de triglicéridos en los pacientes con alguna variante genética. ($p = 0,1278$)

Con el grupo de pacientes sin variante genética se observan tres valores extremos: caso 66 con 1217, caso 177 con 7839 y caso 222 con 1634. Se decidieron excluir y realizar nuevamente el análisis, obteniéndose los mismos resultados finales; es decir no hay diferencias de significancia estadística entre esos dos promedios. ($p = 0,060$) (Gráfico 13)

Gráfico 13: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de los triglicéridos (mg/dL) por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular.



5.2.11 HDL

Se recolectaron datos de HDL en el 144 de los pacientes, con cerca de la mitad con alguna variante genética y de ellos el 62,2% con niveles de HDL normales (En mayores de 19 años, hombres HDL normal: Más de 40 mg/dL, mujeres HDL normal: Más de 50 mg/dL, en menores de 19 años HDL normal: Más de 45 mg/dL). No existe

asociación entre tener algún tipo de variante genética y los niveles de HDL en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,239$). (Cuadro 9)

Cuadro 9: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por niveles de HDL. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=144)

Variante genética	HDL (mg/dL)	Pacientes	Porcentaje
Si (74 pacientes; 51,4%)	Bajo	28	37,8
	Normal	46	62,2
No (70 pacientes; 48,6%)	Bajo	34	48,6
	Normal	36	51,4
Prueba exacta Fisher	0,239	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.12 Acanthosis nigricans

El 56% de la totalidad de los pacientes en los que se recolectaron datos de esta variables (n=157) presentan algún tipo de variante genética, y de ellos solo 2 pacientes (2,3%) presentaron acantosis nigricans, mientras que en el grupo MODY negativos solo 4 (5,8%) pacientes presentaron acantosis nigricans. En el caso de la acantosis nigricans no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la acantosis nigricans; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,406$).

5.2.13 Lipodistrofia

Esta variable se recolectó en 159 pacientes y de los pacientes que presentaron alguna variante genética ninguno presentó lipodistrofia y en solamente 2 en el grupo de MODY negativos se describió lipodistrofia. No existe asociación entre tener algún

tipo de variante genética y la lipodistrofia en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,198$).

5.2.14 Cetoacidosis Diabética (CAD)

De los pacientes en los que se recolectaron datos de CAD ($n=227$) solo 7 pacientes presentaron CAD y todos correspondieron al grupo de pacientes MODY negativos. En el grupo de pacientes MODY positivos el 73,6% no presenta CAD y en el porcentaje restante (26,4%) no se anotó en el expediente, por lo que en realidad el 100% de los pacientes MODY positivos no presentaron CAD ($p = 0,001$). (Cuadro 10)

Cuadro 10: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por CAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. ($n=157$)

Variante genética	CAD	Pacientes	Porcentaje
Si (92 pacientes; 58,5%)	Si	0	0,0
	No	92	100,0
No (65 pacientes; 41,5%)	Si	7	10,8
	No	58	89,2
Prueba exacta Fisher	0,001	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.15 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

El promedio de hemoglobina glicosilada al diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica sin ningún tipo de variante genética es $7,9 \pm 3,1$ %, con un rango de entre 4,6 % y 19,9 %, en el 75% de los pacientes sin

variante genética en estudio el valor de hemoglobina glicosilada al diagnóstico es 9,2 % o menos; el promedio de hemoglobina glicosilada al diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con algún tipo de variante genética es $6,7 \pm 1,0$ %, con un rango de entre 5,2 % y 11,5 %, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio el valor de hemoglobina glicosilada al diagnóstico es 6,8 % o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes sin variante genética es mayor estadísticamente que el promedio de los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes con alguna variante genética. ($p = 0,0002$) (Cuadro 11)

Cuadro 11: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la HbA1c al diagnóstico por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 207 pacientes)

Variante genética	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	I. de C. al 95%		Prueba F
						Límite inferior	Límite superior	Valor de p
Total	207	7,3	2,4	4,6	19,9			
No	99	7,9	3,1	4,6	19,9	7,5	8,4	0,0002
Si	108	6,7	1,0	5,2	11,5	6,3	7,1	

Fuente: Expedientes

El promedio de hemoglobina glicosilada a los 6 a 12 meses en los pacientes MODY negativos es $7,1 \pm 2,5$ %, con un rango de entre 4,8 % y 18,8 %, en el 75% de estos pacientes el valor de hemoglobina glicosilada al diagnóstico es 8,0 % o menos; el promedio de hemoglobina glicosilada al diagnóstico en los pacientes MODY positivos es $6,7 \pm 0,9$ %, con un rango de entre 5,1 % y 10,2 %, en el 75% de estos pacientes en estudio la hemoglobina glicosilada al diagnóstico es 6,8 % o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de los valores de hemoglobina glicosilada a los 6 a 12 meses en los pacientes sin variante genética es igual estadísticamente que el promedio de los valores de hemoglobina glicosilada a los 6 a 12 meses en los pacientes con alguna variante genética.

Las valoraciones de la HbA1c se realizaron al diagnóstico y luego entre los 6 o 12 meses del diagnóstico, es decir, al mismo paciente se le realizaron dos medidas con un intervalo de tiempo entre ellas, son entonces muestras correlacionadas o muestras dependientes, por lo que se analiza la diferencia entre las dos medidas. Las hipótesis a probar son en cada grupo (con variante genética y sin variante genética):

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \geq 0$$

$$H_a : \mu_1 - \mu_2 < 0$$

Donde:

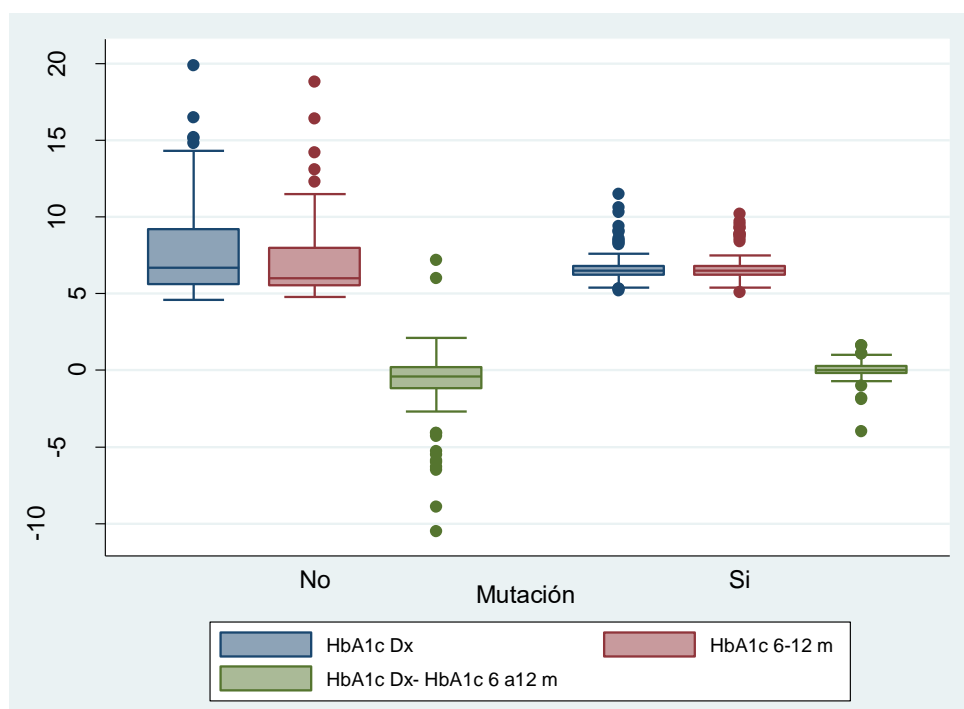
μ_1 : Promedio de la HbA1c al diagnóstico

μ_2 : Promedio de la HbA1c al diagnóstico entre 6 a 12 meses

En el grupo de pacientes MODY positivos la diferencia entre los porcentajes de HbA1c al diagnóstico y a los 6 a 12 meses del diagnóstico es muy cercano a cero, lo que quiere decir que estos porcentajes variaron muy poco entre los dos momentos; es decir, no hay diferencias estadísticas entre los valores promedios de HbA1c en los dos momentos. ($p = 0,8669$) (Gráfico 12) (Cuadro 11)

En el grupo de pacientes MODY negativos la diferencia entre los porcentajes de HbA1c al diagnóstico y a los 6 a 12 meses del diagnóstico es mayor que cero, lo que quiere decir que estos porcentajes disminuyeron entre los dos momentos; es decir, los porcentajes de HbA1c son menores en promedio a los 6 a 12 meses del diagnóstico. ($p = 0,0008$) (Gráfico 14) (Cuadro 12)

Gráfico 14: Costa Rica. Comparación de la HbA1c al diagnóstico y luego entre 6 a 12 meses del diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica según presentación de variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018.



Fuente: Expedientes

Cuadro 12: Costa Rica. Comparación de la HbA1c al diagnóstico y luego entre 6 a 12 meses del diagnóstico en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica según presentación de variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=207)

Variante genética	HbA1c	Observaciones	Promedio	Error Estándar	Desviación Estándar	Intervalo de Confianza 95%		
Si	Dx	108	6,71	0,10	1,03	6,51	6,91	
	6 a 12 meses	108	6,72	0,09	0,93	6,54	6,9	
	Diferencia	108	-0,01	0,06	0,63	-0,13	0,11	
	Diferencia = promedio (Dx - 6 a 12)						Valor de t	.0,11
	Ho: Diferencia = 0						Valor de p	0,8669
No	Dx	99	7,91	0,31	3,11	7,29	8,53	
	6 a 12 meses	99	7,09	0,25	2,53	6,58	7,59	
	Diferencia	99	0,83	0,24	2,37	0,35	1,30	
	Diferencia = promedio (Dx - 6 a 12)						Valor de t	3,4664
	Ho: Diferencia = 0						Valor de p	0,0008

Fuente: Expedientes

El 52,8% de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica presentan HbA1c al Diagnóstico catalogada como Diabetes Mellitus (6,5% o más), y de ellos el 82,5% nuevamente presentan valores de HbA1c por encima de 6,5% a los 6 a 12 meses. Existe asociación entre tener los porcentajes de HbA1c al Dx y los porcentajes de HbA1c a los 6 a 12 meses, en los pacientes con variante genética; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,000$). (Cuadro 13)

Cuadro 13: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con HbA1c al Dx y HbA1c a los 6 a 12 meses que presentaron variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018.

HbA1c Dx (%)	HbA1c (6 a 12 meses)	Pacientes	Porcentaje
	<5,7	4	66,7
<5,7 (6 pacientes; 5,6%)	5,7-6,4	1	16,7
	$\geq 6,5$	1	16,7
	<5,7	0	0,0
5,7-6,4 (45 pacientes; 41,7%)	5,7-6,4	28	62,2
	$\geq 6,5$	17	37,8
	<5,7	0	0,0
$\geq 6,5$ (57 pacientes; 52,8%)	5,7-6,4	10	17,5
	$\geq 6,5$	47	82,5
Prueba exacta Fisher	0,000	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

El 55,6% de los pacientes MODY negativos presentan HbA1c al Diagnóstico catalogada como Diabetes Mellitus, y de ellos el 69,1% valores de HbA1c por encima de 6,5% a los 6 a 12 meses. Existe asociación entre tener los porcentajes de HbA1c al Dx y los porcentajes de HbA1c a los 6 a 12 meses, en los pacientes sin variante genética; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,000$). (Cuadro 14)

Cuadro 14: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con HbA1c al Dx y HbA1c a los 6 a 12 meses que no presentaron variante genética. Enero 2005 a Diciembre 2018.

HbA1c Dx (%)	HbA1c (6 a 12 meses)	Pacientes	Porcentaje
	<5,7	22	73,3
<5,7 (30 pacientes; 30,3%)	5,7-6,4	7	23,3
	≥ 6,5	1	3,3
	<5,7	6	42,9
5,7-6,4 (14 pacientes; 14,1%)	5,7-6,4	6	42,9
	≥ 6,5	2	14,3
	<5,7	8	14,5
≥ 6,5 (55 pacientes; 55,6%)	5,7-6,4	9	16,4
	≥ 6,5	38	69,1
	Prueba exacta Fisher	0,000	Límite inferior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.16 Glicemia en ayunas al Dx

El promedio de los valores de glicemia en ayunas en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica sin ningún tipo de variante genética es $206,8 \pm 128,7$ mg/dL, con un rango de entre 80,0 mg/dL y 783,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio los valores de glicemia en ayunas es 285,3 mg/dL o menos; el promedio de los valores de glicemia en ayunas en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica con algún tipo de variante genética es $133,0 \pm 36,1$ mg/dL, con un rango de entre 62,0 mg/dL y 341,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio los valores de glicemia en ayunas es 139,0 mg/dL o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de los valores de glicemia en ayunas en los pacientes sin variante genética es mayor

estadísticamente que el promedio de los valores de glicemia en ayunas en los pacientes con alguna variante genética.

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas, resulta significativa al 5% ($p < 0,0001$); es decir, no se cumple el supuesto de igualdad de varianzas; por lo que se realizó la prueba Welch Anova para comparación de promedios con varianzas desiguales ($p < 0,0001$). (Cuadro 15)

Cuadro 15: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la Glicemia en ayunas por variante genética de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Estudio molecular. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 210 pacientes)

Variante genética	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	I. de C. al 95%		Prueba F
						Límite inferior	Límite superior	Valor de p
Total	210	167,4	98,7	62,0	783,0			
No	98	206,8	128,7	80,0	783,0	188,5	225,1	<0,0001
Si	112	133,0	36,1	62,0	341,0	115,9	150,1	

Fuente: Expedientes

De la totalidad de los pacientes en los que se recolectó valores de glicemias en ayunas (n=211), el 53,1% de los pacientes presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos el 49,1% presentaron glicemias por encima de 125 mg/dL. No existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la Glicemia en ayunas en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,094$). (Cuadro 16)

Cuadro 16: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia en ayunas. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=211)

Variante genética	Glicemia en ayunas (mg/dL)	Pacientes	Porcentaje
Si (112 pacientes; 53,1%)	<100 mg/dL	8	7,1
	100-125 mg/dL	49	43,8
	>125 mg/dL	55	49,1
No (99 pacientes; 46,9%)	<100 mg/dL	6	6,1
	100-125 mg/dL	30	30,3
	>125 mg/dL	63	63,6
Prueba exacta Fisher	0,094	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

El modelo logístico para predecir la probabilidad de que un paciente presente variantes genéticas a partir del valor de la glicemia en ayunas es:

$$\text{logit}(\text{mutaciones}) = 2,093026 - 0,0124661 * \text{Glicemia en ayunas}$$

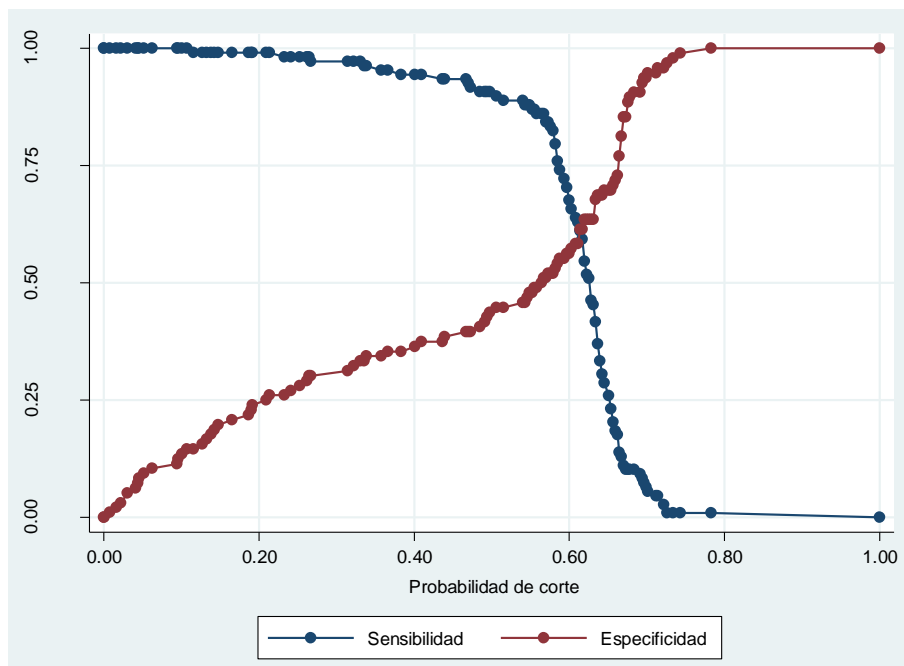
El logaritmo de los odds de que un paciente promedio presente variantes genéticas está negativamente relacionado con el valor de la glicemia en ayunas (coeficiente de regresión = -0,0124661, OR = exp (-0,0124661) = 0,98; es decir, por cada unidad que se incremente en la glicemia en ayunas, el chance de presentar variante genética se incrementa en promedio 0,98 unidades. (Cuadro 17)

Cuadro 17: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	Odds Ratio	Error Estándar	z	P > z	Intervalo de Confianza al 95%	
					L. Inferior	L. Superior
Glicemia en ayunas	0,98	0,003	-4,50	0,000*	0,98	0,99
Constante	7,68	3,24	4,82	0,000*	3,35	17,57

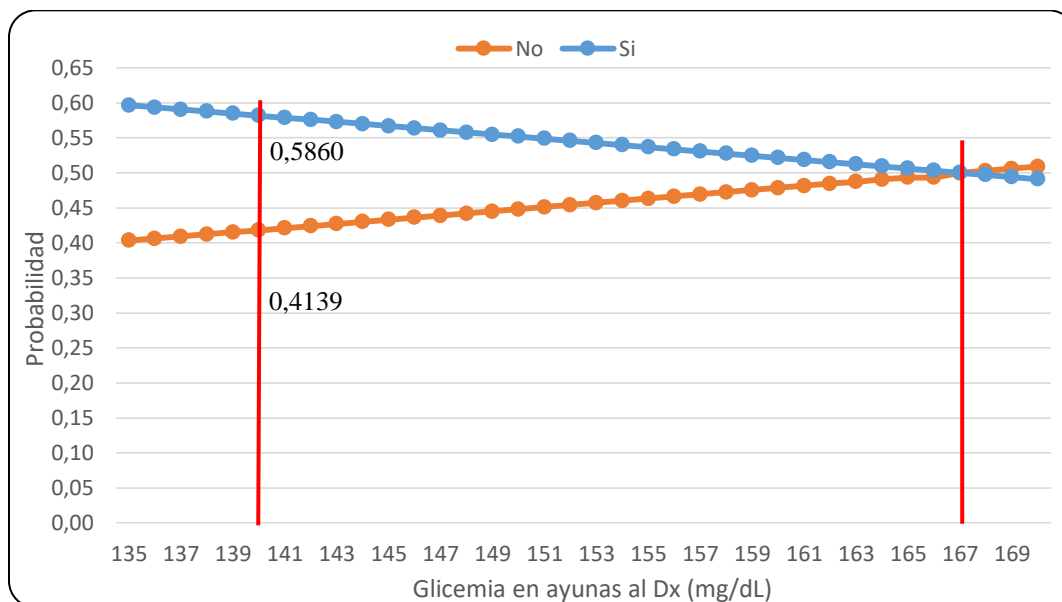
* Odds Ratio significativos al 5%

Gráfico 15: Costa Rica. Sensibilidad y Especificidad para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.



Fuente: Expedientes

Gráfico 16: Costa Rica. Probabilidades estimadas para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas y diferentes valores de la variable independiente glicemia en ayunas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.



5.2.17 Glicemia aleatoria al Dx

El promedio de los valores de glicemia aleatoria en los pacientes MODY negativos es $155,1 \pm 77,5$ mg/dL, con un rango de entre 46,0 mg/dL y 381,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio los valores de glicemia en ayunas es 183,0 mg/dL o menos; el promedio de los valores de glicemia aleatoria en los pacientes MODY positivos es $137,4 \pm 50,6$ mg/dL, con un rango de entre 77,0 mg/dL y 527,0 mg/dL, en el 75% de los pacientes sin variante genética en estudio los valores de glicemia aleatoria es 137,6 mg/dL o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios; es decir, el promedio de los valores de glicemia aleatoria en los pacientes sin variante genética es igual estadísticamente que el promedio de los valores de glicemia aleatoria en los pacientes con alguna variante genética. ($p = 0,0525$)

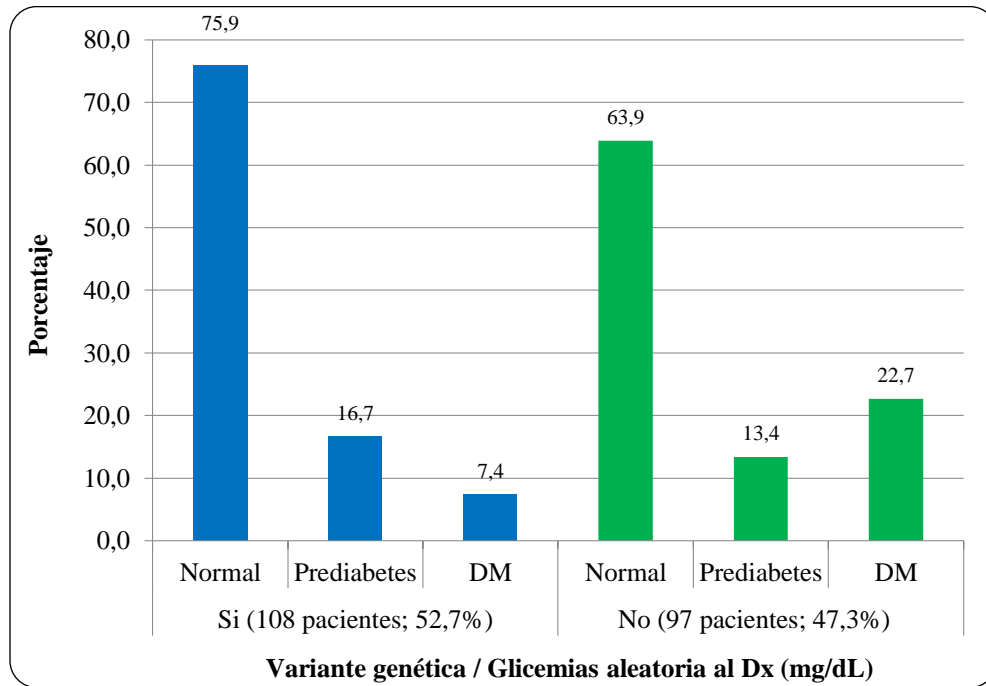
De los pacientes MODY positivos el 75,9% presentaron Glicemia aleatoria al Dx catalogada como normales. Existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la Glicemia aleatoria al Dx en los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,008$). (Cuadro 18) (Gráfico 17)

Cuadro 18: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia aleatoria al Dx. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=205)

Variante genética	Glicemia aleatoria al Dx (mg/dL)	Pacientes	Porcentaje
Si (108 pacientes; 52,7%)	<140 mg/dL	82	75,9
	140-199 mg/dL	18	16,7
	>199 mg/dL	8	7,4
No (97 pacientes; 47,3%)	<140 mg/dL	62	63,9
	140-199 mg/dL	13	13,4
	>199 mg/dL	22	22,7
Prueba exacta Fisher	0,008	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

Gráfico 17: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Glicemia aleatoria al Dx. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=205)



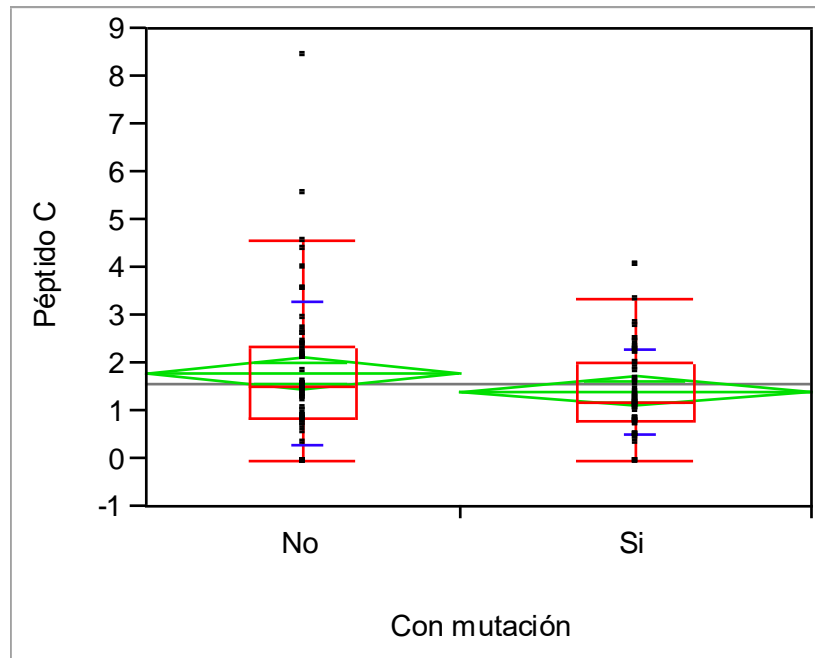
Fuente: Expedientes

5.2.18 Péptido C

Se recolectaron datos del péptido C en 120 pacientes, y el 58,7% de los pacientes MODY positivos presentaron péptidos C con valores de 1,5 y más (ng/mL). No existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los valores de péptidos C en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,612$).

El promedio de los valores de Péptido C en los pacientes MODY negativos es $1,8 \pm 1,5$ ng/mL, con un rango de entre 0,0 ng/mL y 8,5 ng/mL; el promedio de los valores de Péptido C en los pacientes MODY positivos es $1,4 \pm 0,9$ ng/mL, con un rango de entre 0,0 ng/mL y 4,1 ng/mL; No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios. ($p = 0,082$) (Gráfico 18)

Gráfico 18: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del Péptido C por presencia o ausencia de variante genética por MODY en los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n = 121 pacientes)



Fuente: Expedientes

5.2.19 Insulinemia

Para esta variable, del total de los pacientes en los que se documentaron datos de Insulinemia (n=116) El 50,9% de los pacientes presentó algún tipo de variante genética, y de ellos el 62,7% presentaron insulinemia con valores entre 2,0 a 20,0 mg/dL. No existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los valores de insulinemia en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. (p = 0,170).

5.2.20 Anti GAD

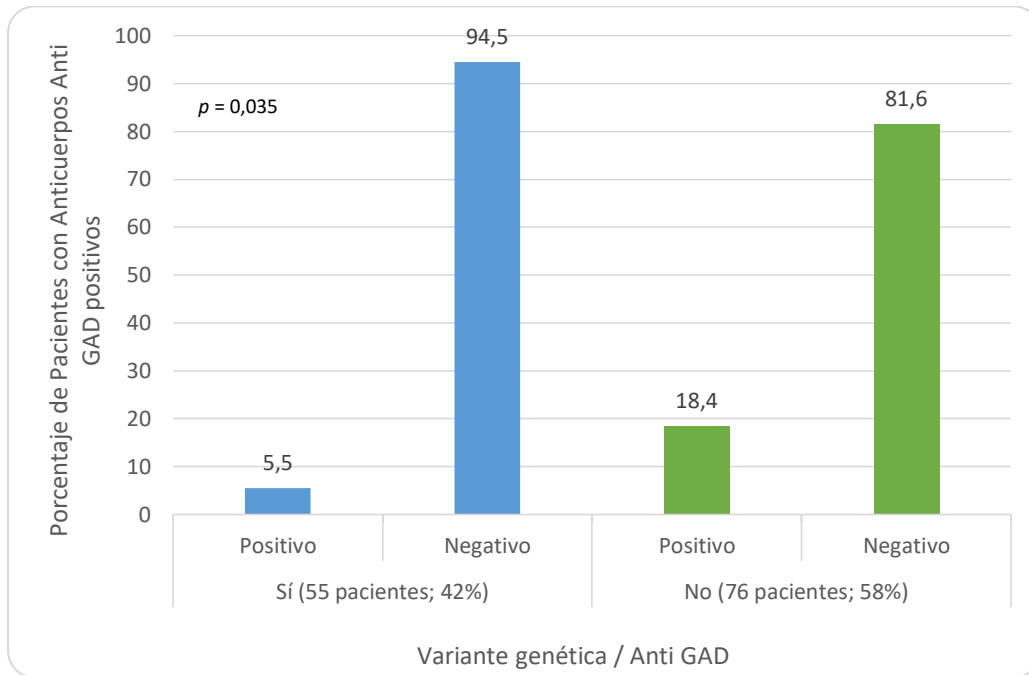
Para la variable de anticuerpos anti GAD se recolectaron datos en 131 pacientes. En los pacientes MODY positivos el 94,5% presentaron valores de Anti GAD negativos y solo 3 pacientes presentaron anticuerpos anti GAD. En este caso, existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los valores de Anti GAD en los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,000$). (Cuadro 19) (Gráfico 19)

Cuadro 19: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti GAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=131)

Variante genética	Anti GAD	Pacientes	Porcentaje
Sí (55 pacientes; 42%)	Positivo	3	5,5
	Negativo	52	94,5
No (76 pacientes; 58%)	Positivo	14	18,4
	Negativo	62	81,6
Prueba exacta Fisher	0,035	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

Gráfico 19: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti GAD. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=131)



Fuente: Expedientes

5.2.21 Anti-insulina

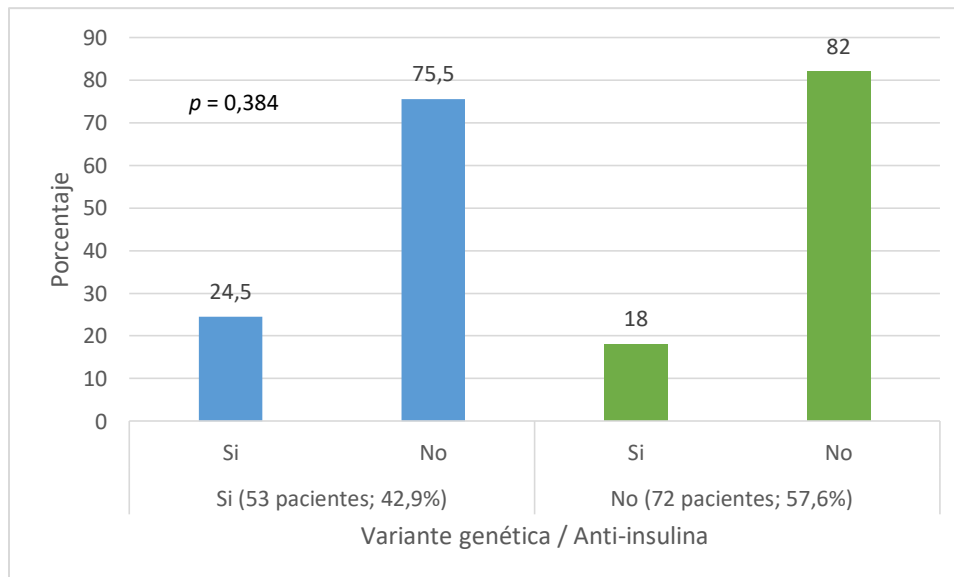
El análisis respectivo de esta variable se realizó con 125 pacientes. 13 paciente en ambos grupos resultados positivos por anti-insulina y de acuerdo al análisis no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y los valores de Anti-insulina en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,384$). (Cuadro 20) (Gráfico 20)

Cuadro 20: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti-insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=125)

Variante genética	Anti-insulina	Pacientes	Porcentaje
Si (53 pacientes; 42,9%)	Si	13	24,5
	No	40	75,5
No (72 pacientes; 57,6%)	Si	13	18,0
	No	59	82,0
Prueba exacta Fisher	0,384	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

Gráfico 20: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por Anti-insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=125)



Fuente: Expedientes

5.2.22 Uso de insulina

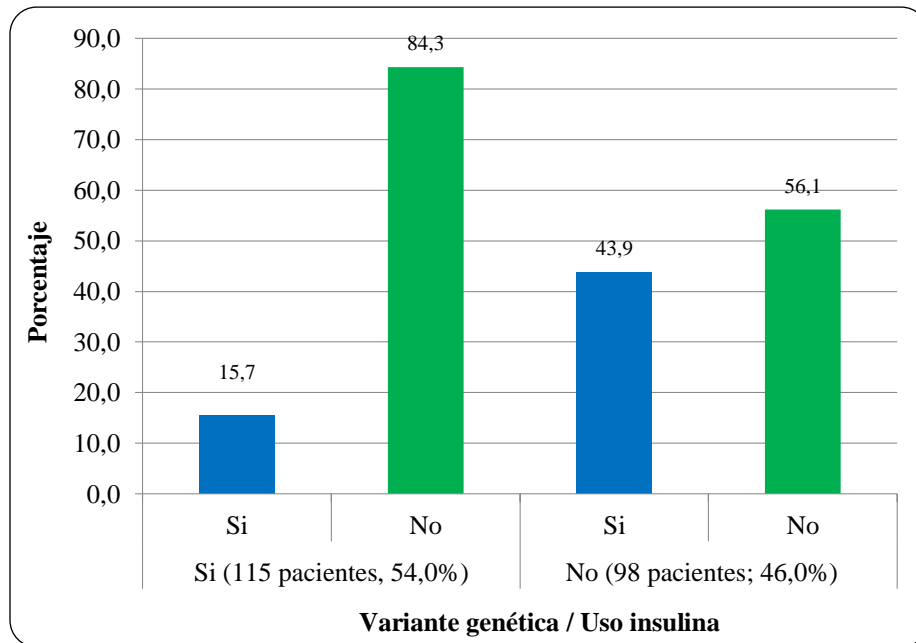
De la totalidad de los pacientes en los que se logró recolectar datos acerca del uso de insulina (n=213) el 54,0% correspondía al grupo de MODY positivos, y de ellos el 15,7% usó insulina. Existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y el uso de insulina en los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. Un paciente promedio que usa insulina, tienen una disminución de la probabilidad de presentar variantes genéticas en el estudio por MODY en un 23% comparado con un paciente promedio que no usa insulina. ($p = 0,000$). (Cuadro 21)

Cuadro 21: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por uso de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=213)

Variante genética	Uso de insulina	Pacientes	Porcentaje
Si (115 pacientes, 54,0%)	Si	18	15,7
	No	97	84,3
No (98 pacientes; 46,0%)	Si	43	43,9
	No	55	56,1
Prueba exacta Fisher	0,000	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	0,23	0,12	0,47

Fuente: Expedientes

Gráfico 21: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de mutación en relación a los pacientes que no presentaron ninguna mutación por uso de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018.



Fuente: Expedientes

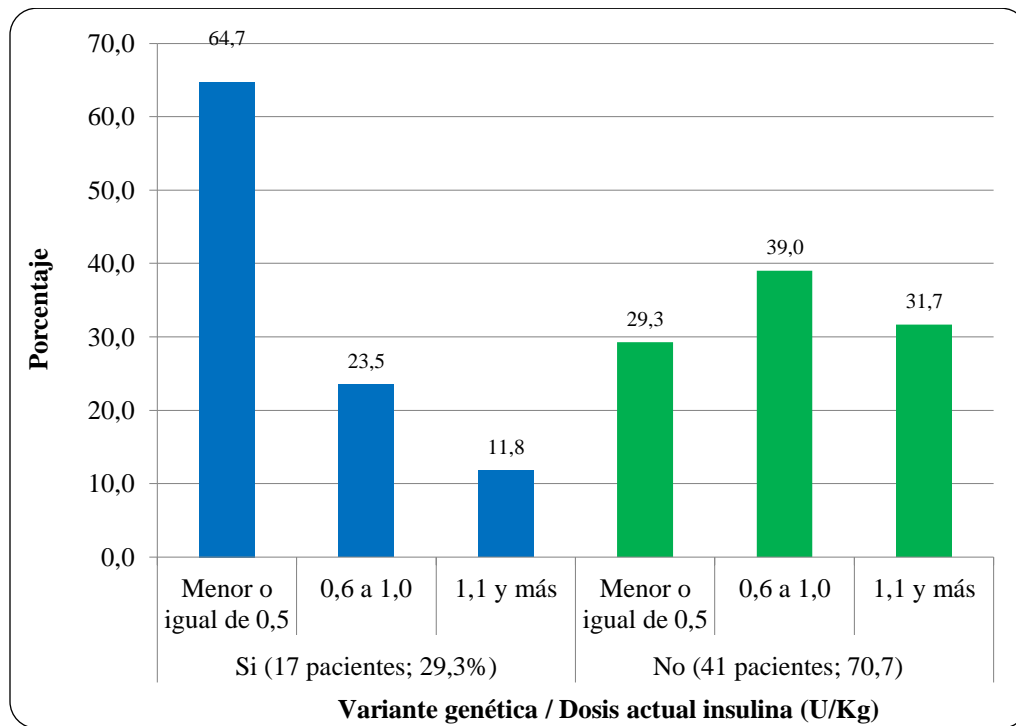
5.2.23 Dosis actual de insulina

Para el análisis de esta variable se incluyeron los pacientes que, por supuesto, se les documentó que utilizaban insulina en la variable previa, pero un paciente MODY positivo no se anotaba en el expediente la dosis por lo que entonces se realizó el análisis con 58 pacientes.

La mayoría de los pacientes MODY positivos que utilizaban insulina se mantenían con una dosis de insulina menor a 0,5 U/Kg de peso. (64,7%)

Sí existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y la dosis actual de insulina en los pacientes; es decir las dos variables son dependientes. ($p = 0,048$). (Gráfico 20)

Gráfico 22: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por dosis actual de insulina. Enero 2005 a Diciembre 2018.



Fuente: Expedientes

5.2.24 Cambio de medicamento hipoglicemiante

Para esta variable se analizaron 202 pacientes que fueron en los que se recolectaron datos relacionados a la variable de cambios en el medicamento hipoglicemiante. Una gran mayoría de los pacientes MODY positivos (93,6%) no requirió cambio de medicamentos. No existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y el cambio de medicamento hipoglicemiante en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,441$). (Cuadro 22)

Cuadro 22: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética por cambio de medicamento. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	Cambio de medicamento	Pacientes	Porcentaje
Si (109 pacientes, 54,0%)	Si	7	6,4
	No	102	93,6
No (93 pacientes; 46,0%)	Si	9	9,7
	No	84	90,3
Prueba exacta Fisher	0,441	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

5.2.25 Complicaciones microvasculares

Dentro de los pacientes en los que se encontraron datos relacionados con esta variable (n=171) el 54,0% de los pacientes presentaron algún tipo de variante genética, y de ellos el 81,7% no presentó complicaciones microvasculares. Y cuando se realizó el análisis comparativo respectivo se determinó que no existe asociación entre tener algún tipo de variante genética y las complicaciones microvasculares en los pacientes; es decir las dos variables son independientes. ($p = 0,110$). (Cuadro 23)

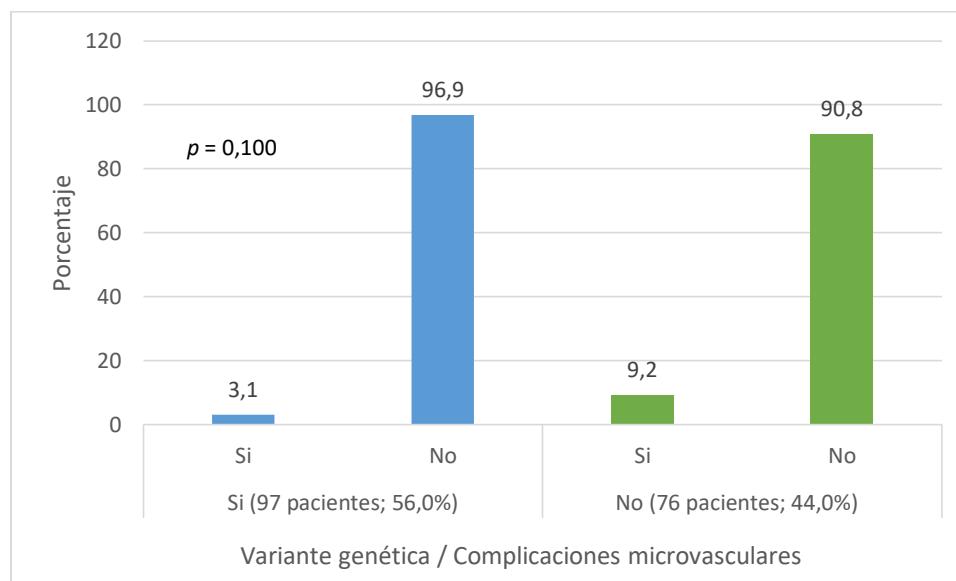
Cuadro 23: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de mutación en relación a los pacientes que no presentaron ninguna mutación por complicaciones microvasculares.

Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=173)

Mutación	Complicaciones microvasculares	Pacientes	Porcentaje
Si (97 pacientes; 56,0%)	Si	3	3,1
	No	94	96,9
No (76 pacientes; 44,0%)	Si	7	9,2
	No	69	90,8
Prueba exacta Fisher	0,100	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	-	-	-

Fuente: Expedientes

Gráfico 23: Costa Rica. Relación entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron algún tipo de variante genética en relación a los pacientes que no presentaron ninguna variante genética complicaciones microvasculares. Enero 2005 a Diciembre 2018. (n=173)



Fuente: Expedientes

5.3 Modelo de regresión logística para la variable presencia de variante genética vs ausencia de variante genética

Cuadro 24: Costa Rica. Variable dependiente y variables independientes del modelo de regresión logística.

Variable	Descripción	Códigos / Valores
Variante genética	Dependiente	1 = Si 0 = No (Referencia)
Sexo	Independiente	1 = Femenino 0 = Masculino (Referencia)
IMC	Independiente (Dummies)	Peso normal Sobrepeso Obesidad Bajo peso (referencia)
Edad al Dx (años)	Independiente	0,5 a 56
Edad (años) agrupada	Independiente	1 = 0 a 17 0 = 18 y más (referencia)
AHF	Independiente	1 = Si 0 = No (Referencia)
AHF fuerte DM	Independiente	1 = Si 0 = No (Referencia)
Presión arterial	Independiente	1 = Hipertensión 0 = Normal (Referencia)
Colesterol	Independiente (Dummies)	Hipercolesterolemia Limítrofe Normal (referencia)
Triglicéridos	Independiente (Dummies)	Hipertrigliceridemia Limítrofe Normal (referencia)
HDL	Independiente	1 = Bajo 0 = Normal (referencia)
Acantosis nigricans	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)
Lipodistrofia	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)

Variable	Descripción	Códigos / Valores
CAD	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)
HbA1c al Dx	Independiente (Dummies)	Diabetes mellitus Prediabetes Normal (referencia)
HbA1c (6 a 12 meses)	Independiente (Dummies)	Diabetes mellitus Prediabetes Normal (referencia)
Glicemias en ayunas al Dx	Independiente (Dummies)	Diabetes mellitus Prediabetes Normal (referencia)
Glicemias aleatoria al Dx	Independiente (Dummies)	Diabetes mellitus Prediabetes Normal (referencia)
Péptido C	Independiente (Dummies)	1,5 y más 0,8 a 1,4 Menos de 0,8 (referencia)
Insulinemia	Independiente (Dummies)	Más de 20 2 a 20 Menos de 2 (referencia)
Anti GAD	Independiente	1 = Positivo 0 = Negativo (referencia)
Anti-insulina	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)
Uso de insulina	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)
Cambio de medicamento hipoglicemiante	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)
Complicaciones microvasculares	Independiente	1 = Si 0 = No (referencia)

Fuente: Expedientes

5.3.1 Análisis Bivariado

Se ajustaron modelos de regresión logística con la variable dependiente (**Variante genética presente o ausente**) y cada una de las variables independientes para evaluar su significancia a un 25%; si alguna variable independiente es dicotómica se codifica con unos y ceros, si es categórica se convierten en variables dummies dejando una categoría como referencia y si son numéricas en su forma original.

Luego de la evaluación de los modelos, las variables sexo, triglicéridos, HDL, CAD, HbA1c al Dx, HbA1c (6 a 12 meses), glicemia aleatoria al Dx, insulinemia, anti-GAD, uso de insulina y complicaciones microvasculares son significativas al 25%; es decir, que estas variables puede explicar la presencia o ausencia de variantes genéticas, las cuales se deben incluir en el modelo; las demás se excluyen del modelo. (Cuadro 25)

Cuadro 25: Costa Rica. Resultados de la prueba de Wald y sus respectivos valores de probabilidad asociados. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018. Variable dependiente Variante genética.

Variable	Prueba z	Valor de p
Sexo	-1,15	0,251*
Edad al Dx (Continua)	-0,01	0,991
Edad al Dx (Dicotómica)	-0,20	0,839
IMC		
Peso normal	0,26	0,796
Sobrepeso	-0,61	0,544
Obesidad	-0,07	0,947
AHF	-	-
AHF fuerte DM	-	-
Presión arterial	-0,26	0,796
Colesterol		
Hipercolesterolemia	-0,16	0,877
Limítrofe	-0,25	0,803
Triglicéridos		
Hipertrigliceridemia	-1,76	0,078*
Limítrofe	-0,32	0,075*
HDL	-1,30	0,195*
Acantosis nigricans	0,53	0,595
Lipodistrofia	0,18	0,858
CAD	1,96	0,050*
HbA1c al Dx		
Diabetes mellitus	3,39	0,001*
Prediabetes	5,12	0,000*
HbA1c (6 a 12 meses)		
Diabetes mellitus	4,75	0,000*

Variable	Prueba z	Valor de p
Prediabetes	4,69	0,000*
Glicemia en ayunas al Dx		
Diabetes mellitus	-0,74	0,458
Prediabetes	0,35	0,730
Glicemia aleatoria al Dx		
Diabetes mellitus	-2,90	0,004*
Prediabetes	0,11	0,909
Péptido C		
1,5 y más	-0,41	0,680
0,8 a 1,4	0,52	0,600
Insulinemia		
Más de 20	-1,78	0,075*
2 a 20	-0,61	0,539
Anti-GAD	-2,06	0,040*
Anti-Insulina	0,88	0,380
Uso de Insulina	-4,80	0,000*
Cambio de medicamento hipoglicemiante	-0,85	0,396
Complicaciones microvasculares	-1,63	0,102*

Fuente: Expedientes

5.3.2 Regresión stepwise

En regresión se puede hallar un modelo más sencillo (con menos variables) que el obtenido con las variables significativas al 25%, pero que a su vez tenga buenos estadísticos de evaluación.

Al ajustar el modelo de regresión logística con las variables independientes significativas al 25% y aplicar el procedimiento stepwise, las variables que explica la ausencia o presencia de variantes genéticas se describen en el Cuadro 26.

5.3.3 Modelo multivariado

Como el valor de LR $\chi^2(3) = 21,68$; quiere decir, que los coeficientes son conjuntamente significativos para explicar la probabilidad de tener variantes

genéticas. El valor de Prob > chi2 = 0,0001, indica que podemos rechazar el 0,0% de la hipótesis de que todos los coeficiente sean iguales a cero. El Pseudo R² = 0,3011, significa que aproximadamente el 30,0% de la variación de la variable dependiente, es explicada por la variación de las variables independientes del modelo.

Regresión Logística.

Número de Observaciones = 52

LR chi2(3) = 21,68

Prob > chi2 = 0,0001

Pseudo R2 = 0,3011

Log verosimilitud = -25,163314

Cuadro 26: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.

Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	Odds Ratio	Error Estándar	z	P > z	Intervalo de Confianza al 95%	
					L. Inferior	L. Superior
HbA1c (6 a 12 meses) >6.5%	33,68	40,03	2,96	0,003*	3,28	345,89
Uso Insulina	0,09	0,08	-2,62	0,009*	0,01	0,54
HbA1c (6 a 12 meses) 5.7 - 6.5%	18,80	22,45	2,46	0,014*	1,81	195,24
Constante	0,11	0,11	2,12	0,034*	0,01	0,85

* Odds Ratio significativos al 5%

Un paciente promedio que presenta HbA1c >6.5% mediante la HbA1c a los 6 a 12 meses, tiene 33,6 veces más riesgo de presentar alguna variante genética, comparado con un paciente promedio que no presentó HbA1c por encima de 6.5% mediante HbA1c a los 6 a 12 meses, ajustando por las demás variables. (Cuadro 26).

Un paciente promedio que presenta valores de HbA1c 5.7-6.4% mediante la HbA1c a los 6 a 12 meses, tiene 18,80 veces más riesgo de tener variantes genéticas, comparado con un paciente promedio que no presentó HbA1c 5.7-6.4% mediante HbA1c a los 6 a 12 meses, ajustando por las demás variables. (Cuadro 26)

Un paciente promedio que usa insulina tiene un 9,0% de probabilidad de no presentar variantes genéticas, comparado con un paciente promedio que no usa insulina, ajustando por las demás variables. (Cuadro 26)

La variable que tuvo mayor efecto sobre la posibilidad de presentar variantes genéticas fue: (e^{β} Estandarizado). (Cuadro 27)

- En los pacientes con HbA1c por encima de 6.5% a los 6 a 12 meses, las otras dos tuvieron efectos muy similares.

Cuadro 27: Costa Rica. Influencia de las variables independientes en la probabilidad de presentar o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica.

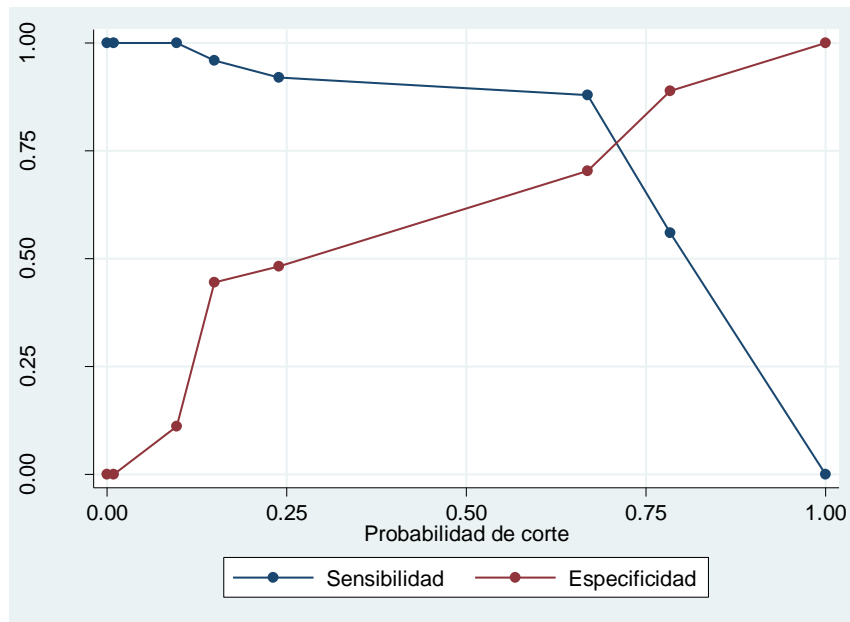
Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variante genética	β	Valor de z	P > z 	e^{β}	e^{β} Estandarizado
HbA1c (6 a 12 meses) >6,5%	3,52	2,96	0,003	33,68	0,5034
Uso Insulina	-2,45	-2,61	0,009	0,09	0,4254
HbA1c (6 a 12 meses) 5,7 – 6,4%	2,93	2,46	0,014	18,80	0,4575

Fuente: Expedientes

5.3.3.1 Pruebas de bondad de ajuste

Gráfico 24: Costa Rica. Sensibilidad y Especificidad para el modelo de regresión logística con variable dependiente tener o no variantes genéticas. Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.



Fuente: Expedientes

Con los modelos estadísticos aplicados, con la curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristics) la correcta clasificación es más alta cuando el punto de corte es 0,50 que 0,73; pero el segundo punto de corte es más óptimo, con una sensibilidad de 56% y especificidad de 88.8%.

5.3.3.2 Efectos marginales de las variables

La probabilidad que de que un paciente tenga variante genética es del 42,0% aproximadamente; si el paciente presentó DM por medio de la HbA1c de 6 a 12 meses, la probabilidad aumenta 70 puntos porcentuales de haber tenido Variantes genéticas reportadas; si el paciente se encuentra en el rango de prediabetes por medio de la HbA1c de 6 a 12 meses, la probabilidad aumenta 12 puntos porcentuales de haber presentar variantes genéticas y si el paciente usa insulina, la

probabilidad disminuye 46 puntos porcentuales de tener variantes genéticas. (Cuadro 28).

Efecto marginal luego de ajustar el modelo logístico, $y = \text{Pr}(\text{Variante genética}) = 0,42$

Cuadro 28: Costa Rica. Efectos marginales de las variables del modelo Pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variable	dx/dy	Valor de z	P > z
HbA1c (6 a 12 meses) >6,5%	0,70	4,79	0,000
Uso Insulina	-0,46	-3,70	0,000
HbA1c (6 a 12 meses) 5,7-6,4%	0,63	3,46	0,001

Fuente: Expedientes

5.4 Relación entre los pacientes con variante genética patológica vs paciente con variante de significancia incierta

De manera exploratoria, y con miras a posteriores publicaciones, se compararon las características epidemiológicas y bioquímicas de los pacientes con variantes genéticas determinadas como patológicas y variantes genéticas de significancia incierta.

En el siguiente cuadro (cuadro 29) se resumen las principales variables analizadas con la prueba exacta de Fisher.

Cuadro 29: Costa Rica. Relación entre las variables analizadas entre los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica que presentaron variante patológica en relación a los pacientes que presentaron variante genética con significancia incierta. Enero 2005 a Diciembre 2018.

Variable analizada	Variante patológica	Variante incierta	significancia	Valor de p
Sexo femenino – no. (%)	45 (53,6)	16 (66,7)		0,351
Edad al Dx – años	15,6 ± 12,9	16,6 ± 12,9		0,813
IMC normal – no. (%)	34 (54,8)	11 (55,0)		0,948
AHF – no (%)	46 (59)	16 (69,9)		0,025*
PA normal – no (%)	47 (68,1)	17 (85,0)		0,168
Hipercolesterolemia – no (%)	13 (30,3)	2 (15,4)		0,317
Hipertrigliceridemia – no (%)	11 (26,2)	2 (16,7)		0,532
HDL bajo – no (%)	12 (28,6)	7 (53,8)		0,314
Acantosis nigricans – no (%)	1 (1,3)	1 (4,3)		0,450
Lipodistrofia – no (%)	0 (0)	0 (0)		0,296
CAD – no (%)	0 (0)	0 (0)		0,174
HbA1c al Dx - %	6,82 ± 1,23	6,30 ± 0,47		-
HbA1c 6-12 m - %	6,77 ± 0,72	6,42 ± 0,72		-
Glicemia ayunas >125 mg/dL – no (%)	34 (50)	8 (40)		0,279
Glicemia aleatoria >200 mg/dL – no (%)	7 (10,6)	0 (0)		0,158
Péptido C > 1,5 ng/mL – no (%)	19 (48,7)	8 (80)		0,078
Anti-GAD – no (%)	1 (1,4)	2 (10,5)		0,176
Anti insulina – no (%)	5 (7,2)	0 (0)		0,696
Uso insulina – no (%)	15 (21,1)	1 (5,0)		0,180
Complicaciones microvasculares	2 (2,8)	0 (0)		0,570

Fuente: Expedientes

6 Discusión

Este análisis de la población con estudio molecular positivo por Diabetes MODY es el primero en involucrar tanto la población adulta como la población menor de edad en Costa Rica. Permite aclarar algunas características de esta población pensando en delimitar mejor los pacientes que serán tributarios de solicitarles un estudio molecular por MODY en el futuro.

Esta elección a la hora de las comparaciones entre grupos de una población con características semejantes para el clínico que solicitó el estudio molecular, permitió determinar con mayor exactitud los factores predictores o diferenciadores en una población ya de por sí muy seleccionada lo que implica que las variables que tuvieron significancia estadística realmente pueden convertirse en factores predictores de diabetes MODY.

La población analizada, todos los paciente referidos al laboratorio de tamizaje por sospecha de diabetes MODY, corresponde a un 53% de sexo femenino. Un porcentaje que nos permite hablar de una distribución equitativa entre ambos sexos a la hora de los análisis.

El promedio de edad de la población estudiada es de $15,9 \pm 11,7$ años. Una edad que se asemeja a la edad descrita clásicamente para los pacientes con sospecha de diabetes tipo MODY, que son paciente jóvenes menores de 25 años.⁵

Si se analiza el IMC de los pacientes sometidos al estudio se podría pensar que el porcentaje de casi 48% con sobrepeso/obesidad es un poco alto para una población en estudio por diabetes MODY, pero hay que tomar en cuenta los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad en Costa Rica, los cuales indican porcentajes similares en la población general.¹³

Sobre la duración de los síntomas es difícil emitir un criterio técnico dada en primera instancia la heterogenicidad de los resultados obtenidos pero también porque la cantidad de datos evaluados en esta variable es muy poca en relación con el total de los pacientes (únicamente 22 pacientes). Sin embargo, se resalta el concepto

prevalente de que la diabetes MODY y los pacientes en los que se sospecha esta enfermedad, suelen tener una presentación más larvada y no tan aguda.¹⁴

Un porcentaje muy importante, cercano al 57%, de los pacientes no estaba recibiendo ningún tratamiento al momento del diagnóstico, y la mayoría de los pacientes que sí estaban recibiendo tratamiento estaban con insulino terapia o metformina, menos del 10% de estos pacientes se encontraba en tratamiento con una sulfonilurea, uno de los tratamientos mencionados como más adecuados para los pacientes con MODY.¹⁵

De toda la población estudiada se encontró que el 56.8% reportó alguna variante de cualquier tipo y correspondientemente un 43.2% no reportó ninguna variante genética lo que determina que en poco más de la mitad de los pacientes referidos para estudio molecular efectivamente se documenta la presencia de una variante genética.

Dentro de todas esas variantes genéticas el 81% fueron variantes en el gen de GCK y solo 19% en el gen de HNF1A (lo que correspondería a lo que previamente se denominaba como MODY 2 y MODY 3 respectivamente), una distribución que se asemeja a otras descritas en otros países¹⁶ pero difiere de los reportes de zonas como Europa, Reino Unido, Asia e inclusive Norteamérica.^{17,18}

En nuestro país, en el análisis realizado hasta el 2015 se había documentado únicamente un caso de HNF1A-MODY y el resto de los estudio moleculares MODY positivos habían sido por variantes en el gen de la GCK.¹² Con el paso de los años en nuestro país la distribución sigue siendo mayoritariamente GCK-MODY pero en este estudio se evidencia una cantidad mayor de pacientes HNF1A-MODY.

Las variaciones individuales entre los subgrupos, más allá de tener el diagnóstico de MODY, corresponderían a un análisis específico que se escapaba de los objetivos de este estudio. Lo que sí es cierto es que ese porcentaje encontrado de 19% de HNF1A-MODY podría corresponder a una cohorte de pacientes con algunas características diferentes a las de clásicamente descritas como MODY ya que suelen presentar glucosuria y mayor tasa de complicaciones microvasculares y con

frecuencia requieren más insulina con el paso de los años por hiperglicemia progresiva¹⁹; las variables anteriores insertan un elemento de sesgo porque a pesar de que son similares desde el punto de vista bioquímico los GCK-MODY y HNF1A-MODY podrían comportarse diferente y esto se conoce recientemente a partir de otros estudios.²⁰

Uno de los aspectos más interesantes de este estudio era comparar la población de pacientes con alguna variante genética detectada y los pacientes en los que no se documentó variante alguna.

A modo de introducción sobre este apartado se debe comentar que solo se reportaron variante genéticas patológicas, probablemente patológicas y variantes de significado incierto, y no se recolectaron variantes benignas o probablemente benignas.

La primera de las variables analizadas indica que la edad en ambos grupos no fue estadísticamente diferente por lo que no podría ayudar en este contexto para definir quién tendrá mayor probabilidad de tener un resultado molecular con alguna variante detectada. Como se mencionó en la introducción, la edad en la sospecha de MODY resulta ser fundamental ya que la edad menor de 25 años es uno de los elementos para sospechar una diabetes monogénica¹¹, sin embargo en ambos grupos estudiados el promedio de edad fue de cerca de los 16 años lo que habla de que ya ese criterio de sospecha se cumplió indirectamente en los pacientes referidos al laboratorio de tamizaje y no se encontró un criterio diferenciador en la edad en este contexto.

Otro elemento que podría considerarse útil es el del IMC, sin embargo esta variable no determinó una diferencia significativa o alguna asociación entre el IMC y la presencia o no de variantes genéticas en nuestro estudio. En este análisis los pacientes MODY positivos tuvieron un IMC muy similar al de los pacientes MODY negativos y en realidad, al de la población general.

Dentro de los criterios de sospecha de diabetes monogénica también se mencionan los antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus¹¹ y este apartado se evaluó

en dos diferentes variables: Antecedentes heredofamiliares en general y antecedentes heredofamiliares fuertes (2 o más generaciones de diabetes mellitus en la familia). En ambas variables se obtuvo el mismo resultado: Hay una asociación con la presencia de alguna variante genética en el reporte molecular, lo que convierte a estas características de los pacientes, así como también se analizaba previamente¹¹, en uno de los elementos claves a considerar a la hora de solicitar el estudio molecular.

Cuando se mencionan los elementos diferenciadores entre diabetes mellitus tipo 2 y las diabetes monogénicas se instruye al clínico a buscar siempre algunos elementos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico¹. De ahí que se recolectaran los datos de algunas variables en esta misma línea de pensamiento: Presión arterial, triglicéridos, colesterol total, HDL y acantosis nigricans, pero en ninguna de estas variables observamos diferencias estadísticamente significativas entre los paciente con alguna variante genética descrita y los paciente negativos. Un elemento adicional importante a resaltar es que en cerca de un tercio de los pacientes con estudio molecular positivo se documentó hipertensión arterial al momento del diagnóstico pero cuando comparamos esto con la población general de nuestro país¹³ es un porcentaje muy similar de hipertensión para el rango de edad de 20 39 años. Otro elemento que hay que rescatar, es que si bien la diferencia entre los promedios de triglicéridos entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, la p tan limítrofe ($p=0,060$) hace pensar que tal vez con un grupo más grande de pacientes se habría alcanzado una diferencia significativa. Aquí definitivamente hay que mencionar la falta de información relacionada con el perfil de lípidos.

Otras de las características clásicas de los pacientes con diabetes MODY es que no entran en cetosis y no suelen presentar cetoacidosis diabética.⁵ En este estudio se demuestra que ninguno de los pacientes con variantes asociadas a MODY presentaron CAD al diagnóstico e inclusive solo el 7% de los pacientes sin variantes detectadas presentaron CAD. Es decir, se confirmó una asociación inversa previamente mencionada en la literatura.

La hemoglobina glicosilada de los pacientes con diabetes tipo MODY suele estar en valores no tan elevados e inclusive muchos se diagnostican con HbA1c en rango de prediabetes¹⁴, en este estudio los pacientes con MODY diagnosticado molecularmente fue de 6,7% muy por debajo del 7,9% que solamente resultaron sospechosos con una diferencia catalogada como significativa. Sobre esta misma variable es fundamental mencionar la evolución de la HbA1c a los 6-12 meses, donde se encontró en los pacientes con MODY que para efectos prácticos no hubo modificación mientras que en los pacientes sin MODY el promedio bajó aproximadamente 0,8%. Esto se podría explicar en primera instancia porque ante la ausencia del diagnóstico molecular y la confirmación de otros diagnóstico de diabetes (tipo 1 o tipo 2) probablemente la terapia haya sido más agresiva (lo que se confirma en el uso de insulina de los pacientes en el cuadro 21) y en segunda instancia porque al presentar niveles más elevados de HbA1c se instauraría el mismo plan de intervención terapéutica más agresiva en relación con los pacientes que presentaron HbA1c más bajas.

Uno de los elementos más importantes y que se quería demostrar en este estudio era el comportamiento de las glicemias en los pacientes con MODY y se lograron documentar algunos elementos importantes. El primero de ellos fue que la glicemia en ayunas de los pacientes con MODY suele estar mínimamente elevada, justo por encima del criterio de Diabetes mellitus alrededor de 135 mg/d. Segundo que en comparación con los pacientes sin MODY (en un contexto igual de sospecha diagnóstica) la glicemia en ayunas al diagnóstico suele estar mucho más baja con diferencia estadísticamente significativa. Tercero que con glicemias en ayunas cercanas a 135 mg/dL al diagnóstico existe una probabilidad de 0,60 de que el paciente tenga diabetes tipo MODY. Cuarto, que la glicemia aleatoria suele estar más elevada en los pacientes con MODY pero sin mostrar valores estadísticamente diferentes entre ambos grupos. Todos estos hallazgos son realmente confirmatorios el comportamiento de los pacientes con MODY^{1,14,15} y se puede afirmar que entonces las glicemias en ayunas mínimamente elevadas al momento del

diagnóstico se convierten en uno de los parámetros predictores de MODY en el estudio molecular.

Sobre el análisis del péptido C podemos determinar que ambos promedios de péptido C son muy similares entre los grupos y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Esto sí que es algo diferente a lo predicho ya que se considera que los pacientes con MODY (principalmente GCK-MODY) no suelen tener insulinopenia, con péptido C detectable mayor a 0.6 ng/mL.⁵ No obstante, se han propuesto otros marcadores relacionados con MODY que involucran el péptido C y este es el caso de la relación entre Péptido C/Creatinina urinario²¹ con valores más bajos en los pacientes con DM1 $<0,2$ nmol/mmol. Esta medición en orina no se realizó en nuestro estudio.

De igual manera, cuando se describe el perfil de los pacientes con MODY siempre se menciona la negatividad en los anticuerpos como una de las principales características diferenciadoras¹⁴ y se trató de comprobar este elemento en el estudio valorando Anti GAD y Anti-insulina. Se demostró que efectivamente los pacientes con MODY no presentan anticuerpos Anti-GAD ya que sólo 3 pacientes de un total de 55 pacientes obtuvieron Anti GAD positivo. Esto es sumamente útil para diferenciar entonces la diabetes monogénica de la diabetes tipo 1 que tiene en su mayoría Anti GAD positivo. Comparamos este resultado con dos poblaciones: La población de pacientes con DM1 y la población general no diabética. En el primer grupo se ha descrito una prevalencia de Anti GAD positivo de aproximadamente 75-90%²² y en el segundo grupo la frecuencia de positividad anti GAD se ha reportado entre 0.5 – 1,7%.²³

Lo anterior marca un elemento importante: Efectivamente la negatividad del Anti GAD resulta un elemento diferenciador con los pacientes con DM1 al punto que en los paciente con MODY la frecuencia de Anti GAD positivo es realmente baja, aunque mayor que en la población general cuando se compara con otros reportes publicados.^{23,24}

Es posible realizar un análisis similar con anticuerpos anti-insulina en los que si bien el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-insulina en el grupo de los MODY

positivos es ligeramente mayor que en los MODY negativos, la prueba exacta Fisher de muestra que no existe asociación entre las dos variables. En la mitad de los pacientes MODY positivos no se conocía el estado de anti-insulina, pero sin embargo se pudo obtener significancia mediante prueba de Fischer, la cual demuestra independencia de anti-insulina y la variante genética. Comparado con la literatura publicada se esperarían porcentajes más bajos de positividad en este parámetro en los pacientes MODY positivos y en nuestro estudio no se demostró esta relación.⁵

Relacionados con la insulina existen dos parámetros que se evaluaron para poder determinar el valor diferenciador o predictivo para obtener un resultado MODY positivo en el estudio molecular.

El primero de ellos fue el uso de insulina, donde se demostró que la insulinoterapia correlaciona inversamente con un estudio molecular positivo con significancia estadística algo que también se ha descrito en la literatura lo que añade un parámetro más de similitud entre nuestra población y las poblaciones con MODY reportadas.^{5,18}

El segundo parámetro evaluado fue el de la dosis de insulina, en ese aspecto se encontró algo que con frecuencia se describe en los pacientes con MODY: Utilizan dosis más bajas de insulina.^{5,17} Un porcentaje muy importante de los pacientes (64,7%) utilizaban una dosis menor o igual de 0,5 U/Kg de peso en comparación con el 29,3% de los pacientes del grupo de los MODY negativos.

Como parte de las justificaciones del estudio se anotaba que uno de los elementos claves de obtener un estudio molecular por diabetes MODY es la probabilidad de modificar la intervención farmacológica o el tratamiento, pero esto no se vio reflejado en el estudio ya que en ambos grupos en menos del 10% de los paciente se modificó el tratamiento después del resultado del estudio molecular. Esto claramente difiere de lo que se ha reportado en la mayoría de la literatura en la que ubican este porcentaje cercano al 75%.²

Entrando a la parte final de la discusión se procedió a analizar los modelos de regresión logística para determinar cuáles eran las variables que mayor poder estadístico tenían como predictores de un estudio molecular positivo.

Estos modelos arrojaron dos variables como las principales a tomar en cuenta: El uso de insulina al diagnóstico y la HbA1c 6-12 meses después del diagnóstico.

Es decir, se puede afirmar de acuerdo al estudio que el uso de insulina correlaciona inversamente con la probabilidad de obtener un estudio molecular positivo. Esto, si bien no se ha determinado específicamente en otros estudios, se ha mencionado como un elemento diferenciador entre los tipos de diabetes, con el uso de insulina como un marcador de insulinopenia, algo que no se ha descrito en diabetes MODY, por lo menos no al momento del diagnóstico.^{1,2,14}

El otro elemento clave a tomar en consideración de acuerdo al modelo aplicado indica que cuando la HbA1c se mantiene en valores elevados por encima de 6,5% la probabilidad de que, en este contexto, el paciente obtenga un resultado positivo en el estudio molecular es alta, de hasta 33,6 veces más. Lo anterior no se había descrito previamente de esta manera tan específica, no obstante de acuerdo a lo publicado, se puede inferir que en la mayoría de los casos de diabetes MODY la HbA1c no suele modificarse demasiado en el tiempo excepto en los casos específicos de HNF1A-MODY en los que inicialmente se describe una buena respuesta a las sulfonilureas.¹⁴

Finalizamos nuestra discusión explicando el último análisis que se hizo con una intención más exploratoria (sin haberse contemplado en los objetivos iniciales) con el propósito de demostrar que las variantes catalogadas como de significancia incierta tienen un perfil epidemiológico muy similar al de las variantes patológicas. En este escenario se determinó que en los pacientes de ambos grupos (variantes patológicas vs variantes de significancia incierta) las diferencias documentadas en algunos parámetros no son estadísticamente significativas, por lo que podemos afirmar que las variables que se analizaron en este apartado son independientes del resultado del estudio molecular y ambos grupos son muy similares.

7 Limitaciones del estudio

Este es un estudio retrospectivo, basa en registros médicos por lo que se depende en su totalidad de las variables recolectadas en los expedientes, las cuales no siempre se documentan de forma adecuada o están del todo ausentes.

Se compararon dos grupos muy similares entre sí, porque todos los pacientes, de ambos grupos, ante el ojo del clínico eran tributarios del estudio molecular. Es decir, era una población, en el papel, muy homogénea en sus características bioquímicas y eso podría haber hecho que las comparaciones entre grupos no arrojaran grandes diferencias. Lo ideal para conocer las diferencias entre los pacientes MODY positivos y otros tipos de diabetes habría sido conocer cómo se catalogaban los pacientes MODY negativos (DM1 o DM2) y realizar comparaciones probablemente separadas con cada tipo de DM. Como se mencionó en la discusión esta comparación también podría haber aportado un elemento positivo en el análisis (Refiérase a los primeros párrafos de la discusión)

Gran parte del análisis estadístico realizado se hizo pensando en agrupar los resultados de las variables y con muchos grupos en algunas variables lo que pudo haber afectado negativamente a la hora de analizar los resultados (la mayoría de estos elementos fueron tomados en cuenta a la hora de la discusión)

Al ser una patología no tan frecuente resulta difícil encontrar grandes grupos de pacientes para estudio y de ahí la decisión de tomar en consideración a todos los paciente sometidos al estudio molecular, pero aun así la población estudiada es limitada, lo cual podría restarle poder estadístico en algunas variables en las que con una muestra mayor se podría haber observado diferencias significativas.

Uno de los elementos que podría resultar útil para un análisis posterior es realizar una comparación entre los diferentes tipos de MODY a partir del gen afectado (GCK-MODY vs HNF1A-MODY) algo que no se realizó en esta investigación porque quedaba fuera de los objetivos. Este elemento no deja de ser un parámetro a considerar en la interpretación de los pacientes MODY positivos.

8 Conclusiones

Los pacientes con sospecha de diabetes tipo MODY tienen un perfil epidemiológico similar definido por el clínico que solicita el estudio molecular.

Estos pacientes suelen ser personas jóvenes, menos de 35 años, con IMC normal, se mantienen sin recibir tratamiento hipoglicemiante, con AHF fuertes por diabetes, un perfil de lípidos normal y una incidencia muy baja de CAD. Además se diagnostican con HbA1c y glicemias ligeramente elevadas

Los pacientes MODY positivos tienen un AHF fuerte de diabetes (2 o más generaciones comprometidas), no suelen presentar CAD, presentan hemoglobina glicosilada apenas por encima del límite diagnóstico de DM, glicemias de igual forma apenas por encima del límite de diagnóstico de DM y sin presencia de autoinmunidad relacionada con diabetes.

Los pacientes MODY positivos no suelen utilizar insulina al momento del diagnóstico, pero si están con insulino terapia suelen recibir dosis bajas.

No hubo diferencias significativas de los elementos del síndrome metabólico entre los pacientes MODY positivos y MODY negativos, aunque los pacientes con MODY presentan una tendencia a tener niveles normales de triglicéridos.

Dentro de todas las variables estudiadas, las que demostraron tener un mayor poder predictivo de estudio molecular positivo fueron la ausencia del uso de insulina y la estabilidad de la HbA1c a los 6-12 meses después.

El resultado del estudio molecular no modificó las pautas del tratamiento en la mayoría de los pacientes del estudio ya que no hubo cambios estadísticamente significativos en el tipo de tratamiento que tenían los pacientes MODY positivos así como tampoco en los pacientes MODY negativos.

Tanto los pacientes MODY positivos como los pacientes MODY negativos presentaron una incidencia muy similar de complicaciones microvasculares al momento del estudio, con tasas de frecuencia mínimas de esta variable en los pacientes MODY positivos.

En Costa Rica, de acuerdo a los estudios procesados en el laboratorio de tamizaje, en los pacientes con MODY el gen más afectado es el gen de la GCK. Cerca de 3 de cada 4 pacientes con MODY diagnosticado a nivel molecular en nuestro país serán GCK-MODY.

9 Bibliografía

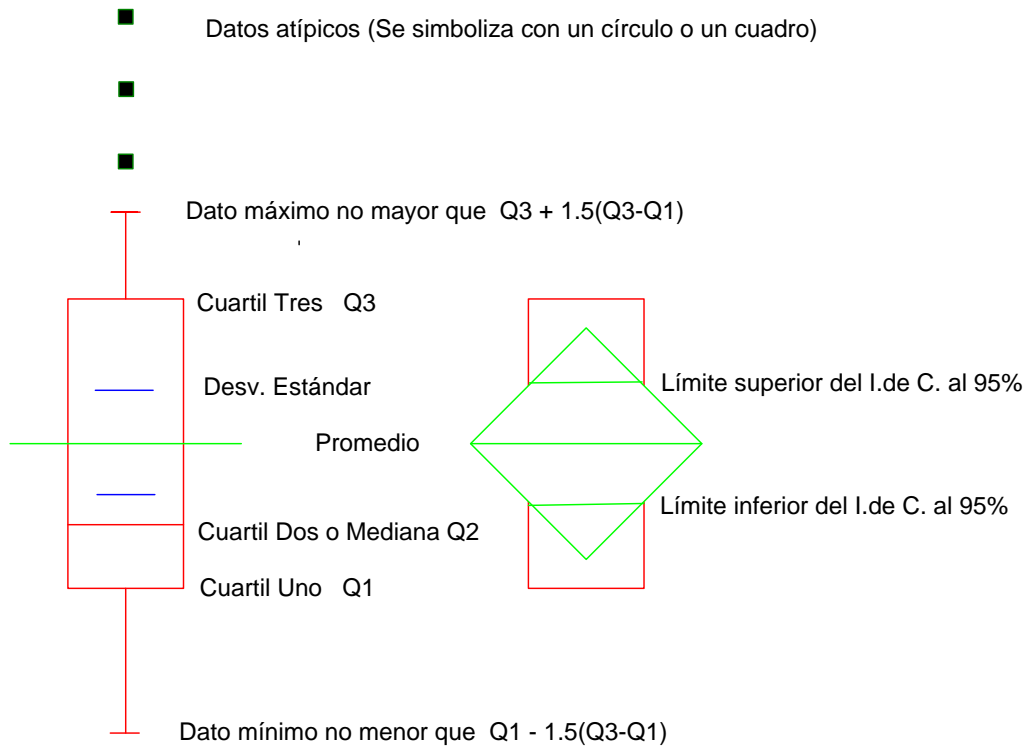
1. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009. 10 Suppl. 12: 33–42.
2. Sheperd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, Hattersley AT, Patel KA. A UK Nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia*. 2018;61:2520-2527
3. W. Fendler, Borowiec M, Baranowska A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012. 55:2631–2635.
4. Tinto N, Zagari A, Capuano M, De Simone A, Capobianco V, Daniele G. Glucokinase Gene Mutations: Structural and Genotype-Phenotype Analyses in MODY Children from South Italy. *PLoS One*. 3 (4):e1870.
5. Urakami, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12: 1047-1056.
6. Fajans S, Bell G. Mody: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes care*. 2011. 34: 1878-1884.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2020. 43 (Suppl 1):s14s31.
8. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood M, Dudley C, Fisher K, Bingley P. Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type 2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care*. 2012. 35:1206–1212.
9. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, Caredda E, Cocozza S, Delvecchio M, et al. Identification of Candidate Children for Maturity-Onset Diabetes of the

- Young Type 2 (MODY2) Gene Testing: A Seven-Item Clinical Flowchart (7-iF). PLoS ONE. 2013. 8(11): e79933.
10. Jiménez S M. Caracterización de los pacientes diabéticos de difícil clasificación en el HNN, del 1 de enero 2006 al 1 enero 2009 [trabajo final de graduación]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Sistema de estudios de Postgrado Pediatría; 2013.
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. Diabetes Care. 2020. 37 (Suppl 1):s14s80.
 12. Aguilar, MJ. Epidemiología de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica en la población pediátrica de Costa Rica desde enero del 2005 a diciembre del 2015. [Tesis final de graduación] Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Sistema de estudios de postgrado Pediatría. 2016
 13. Wong R. Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular, segunda encuesta 2014. EDNASSS-CCSS. 2016
 14. Peixoto-Barbosa R., Reis AF, et al. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the Young (MODY). Diabetol Metab Syndr. 2020: 12-50
 15. Hattersley AT., Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017;60:769-777
 16. Carlsson A., Sheperds M., et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From A 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. Diabetes Care. 2020;43(1):82-89
 17. Anik A., Catli G., et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocr Met. 2015;28(3-4):251-263
 18. Shields BM., Shepperd MH., et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?. Diabetologia. 2010;53:2504-2508
 19. Knebel B., Mack S., et al. Divergent phenotypes in sibling with identical novel mutations in the HNF-1A gene leading to maturity onset diabetes of the young type 3. BMC Medical Genetics. 2017;17:36

20. Karaca E., Onay H., et al. The spectrum of HNF1A gene mutations in patients with MODY 3 phenotype and identification of three novel germline mutations in Turkish Population. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S491-496.
21. Besser RE., Sheppers MH., et al. Urinary C-Peptide Creatinine Ratio is a practical outpatient tool for identifying HNF1A/HNF4A-MODY from long duration type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):286-291
22. Richardson CC., Dromey JA, et al. High frequency of autoantibodies in patients with long standing type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2013;56:2538-2540
23. Sorgjerd EP., Thorsby PM, et al. Presence of anti GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study. *BMJ open Diabetes Res Care.* 2015 Jun 25;3(1):e000076
24. Bingley PJ. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *J Clin Endocrinol Metab,* January 2010, 95(1):25–33

10 Anexos

Anexo 1: Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Epidemiología de los pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica y estudio molecular realizado en Costa Rica desde Enero 2005 a Diciembre 2018

Personas que participan en el estudio como investigadores:

Dr. Berny Roldán Abellán, Dr. Fred Cavallo Aita

Cumple criterios de inclusión:

- Rango de edad de 6 meses a 99 años de edad
- Estudio molecular por MODY realizado en el laboratorio de tamizaje neonatal entre Enero 2005 y Diciembre 2018

Cumple criterios de exclusión:

- Estudios tomados en contexto de sepsis o uso de medicamentos hiperglicemiantes
- Hoja de recolección de datos con más de 50% de datos incompletos
- Puede ser incluido en el estudio

Puede ser incluido en el estudio: Sí _____ No _____

Investigador que recolecta los datos: _____

Fecha de recolección de datos: _____

Firma del investigador que recolecta los datos: _____

1. Código asignado al paciente: _____
2. Sexo del paciente:
 1. Masculino
 2. Femenino
3. Fecha de nacimiento: _____
4. Edad al momento del diagnóstico de DM (años): _____
5. Provincia:
 1. San José
 2. Alajuela
 3. Cartago
 4. Heredia
 5. Guanacaste
 6. Puntarenas

7. Limón
8. Otros
6. Antecedentes heredofamiliares de DM:
 1. Sí
 2. No
7. Antecedentes heredofamiliares fuertes de DM:
 1. Sí
 2. No
8. Presenta enfermedad renal al momento del diagnóstico:
 1. Sí
 2. No
9. Presión Arterial al momento del diagnóstico (mmHg): _____
10. Colesterol total al momento del diagnóstico (mg/dL): _____
11. Triglicéridos al momento del diagnóstico (mg/dL): _____
12. HDL al momento del diagnóstico (mg/dL): _____
13. Duración de los síntomas de hiperglicemia previo al diagnóstico (meses): _____
14. IMC al diagnóstico (Kg/m²): _____
15. Acanthosis nigricans:
 1. Sí
 2. No
16. Lipodistrofia descrita en el expediente:
 1. Sí
 2. No
17. Cetoacidosis diabética al diagnóstico:
 1. Sí
 2. No
18. Severidad de CAD al momento del diagnóstico:
 1. Leve
 2. Moderada
 3. Severa
19. HbA1c al momento del diagnóstico (%): _____
20. HbA1c 6-12 meses posterior al diagnóstico (%): _____
21. Péptido C (mg/dL): _____
22. Insulinemia (mg/dL): _____
23. Glicemia en ayunas al momento del diagnóstico (mg/dL): _____
24. Glicemia aleatoria al momento del diagnóstico (mg/dL): _____
25. Anticuerpos AntiGAD:
 1. Sí
 2. No
26. Anticuerpos Antiinsulina:
 1. Sí
 2. No
27. Uso de Insulina dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de DM:
 1. Sí

1

2

2. No
28. Medicamento actual:
 1. Metformina
 2. Sulfonilureas
 3. Otros
 4. No utiliza medicación hipoglicemiante
29. Cambio en la medicación hipoglicemiante:
 1. Sí
 2. No
30. Dosis actual de insulina (U por día): _____
31. Complicaciones microvasculares de DM:
 1. Sí
 2. No
32. Tipo de complicaciones de DM:
 1. Nefropatía
 2. Retinopatía
 3. Neuropatía
 4. Cardiovascular
33. Presencia de mutación en el gen GCK:
 1. Sí
 2. No
34. Presencia de mutación en el gen HNF 1A:
 1. Sí
 2. No
35. Reporte variante descrita:
 1. Patológica
 2. Probablemente benigna
 3. De significado incierto
 4. Probablemente benigna
 5. Benigna
36. Variante molecular descrita: _____