

Diabetes, genética y epigenética: cómo aplicar la medicina personalizada de precisión

Antonio Jesús Blanco Carrasco

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS

RESUMEN

El conocimiento sobre diabetes ha sufrido un avance notable en estos últimos años gracias a la incorporación de conocimientos derivados de la genética, la epigenética, el análisis de biomarcadores, los estudios mecanísticos y la información derivada de grandes ensayos clínicos. Sin embargo, la práctica clínica asistencial adolece aún en la actualidad de carencias notables que hacen ver lejos la posibilidad de aplicar en este campo una verdadera medicina personalizada de precisión. Todas las ciencias básicas mencionadas deben jugar un papel destacado en salvar dichas dificultades, pero posiblemente sea la genética la primera en aportar avances tangibles. De hecho, hoy en día sabemos que la primera manifestación de la aplicación efectiva de conceptos de farmacogenómica en diabetes lo constituye el diagnóstico y la selección específica de las mejores alternativas terapéuticas conocidas en las diferentes formas monogénicas de diabetes. Además de actualizar estas, en esta revisión intentaremos poner al día el conocimiento en este campo desde la perspectiva de la aplicación práctica en la consulta de atención primaria, si no para hoy, al menos sí para un futuro cercano.

Palabras clave: diabetes mellitus, genética, medicina de precisión, diabetes de inicio en la edad madura en jóvenes.

Keywords: diabetes mellitus, genetics, precision medicine, Maturity-Onset Diabetes of the Young.

INTRODUCCIÓN

La práctica clínica cotidiana en los cuidados de la persona con diabetes nos genera a todos la impresión de tratar varios procesos fisiopatológicos bajo un mismo término académico: diabetes mellitus. El diagnóstico se fundamenta en la detección de hiperglucemia, la cual refleja únicamente el desenlace común de distintas alteraciones metabólicas anómalas que conducen a la elevación de la concentración de glucosa en sangre.

Podríamos comentar la posibilidad y la importancia clínica de distinguir entre diabetes mellitus tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), monogénica, secundaria, etc., pero rápidamente seríamos conscientes de que ni siquiera esta distinción resulta sencilla en nuestro día a día. Y es que el tipo más frecuente de diabetes, es decir, la DM2, carece de criterios diagnósticos específicos siendo necesario, por tanto, realizar un diagnóstico de exclusión¹. Sin embargo, cotidianamente, lo más habitual es que se haga un diagnóstico por defecto. Es decir, a la diabetes de la mayoría de las personas adultas que atendemos en nuestras consultas se le asigna la etiqueta de DM2 haciendo pocas, o

ninguna, pruebas complementarias que ayuden a su correcta filiación. Los otros tipos de diabetes cuentan con criterios diagnósticos o de sospecha, pero todos ellos tienen limitaciones evidentes, como los resultados falsos positivos y negativos en la determinación de autoanticuerpos, la limitación en su disponibilidad, la reducción de su valor en función del tiempo de evolución, la escasa sensibilidad de los criterios clásicos de sospecha de diabetes monogénicas...

En este contexto de dificultad de filiación y de diagnóstico certero, no debería sorprendernos que los esquemas terapéuticos hasta la fecha se basen, generalmente, en aplicar una serie de criterios que prácticamente nunca tienen relación con la fisiopatología de la enfermedad. Entre estos destacaría la presencia de comorbilidades —sobre todo, el riesgo cardiovascular—, los efectos secundarios esperados y la eficiencia desde una perspectiva económica. Parece obvio que, con el fin de hacer la mejor elección farmacológica posible, rara vez prestamos atención a los mecanismos fisiopatológicos que generan la hiperglucemia

en cada persona. En la atención de quien padece DM2 no solemos valorar si la enfermedad se debe a un déficit de insulina o si predomina la resistencia a la misma; así, en el caso de presentar insuficiencia, no evaluamos si esta se debe a defectos en la síntesis y/o secreción de la molécula o si, por el contrario, existe una alteración en el desarrollo de las células β , o bien se trata de una noxa exógena o endógena... En la propia valoración de resistencia a la insulina, que asumimos sin realmente constatarla en cada uno de los pacientes con DM2, no suele discriminarse si está debida a un exceso global de adiposidad o a formas más específicas de resistencia a la insulina como, por ejemplo, por depósitos grasos ectópicos. Dicho de otro modo: estamos lejos de aplicar paradigmas de tratamientos enfocados a causas moleculares de esta patología, modelos que, en cambio, sí forman parte de la sistemática de otras disciplinas médicas, como la oncología.

Por todo lo expuesto anteriormente, la diabetología precisa de un cambio sustancial en los próximos años y necesita apoyarse de disciplinas que le ayuden a enfocar su manejo en lo que hoy conocemos como medicina personalizada de precisión (MPP)². Esta consiste en la integración de los datos genómicos y de otras ómicas con el conjunto de datos clínicos de la persona y su entorno para aplicar una práctica clínica adaptada a dichas características individuales. En el futuro, en esta estrategia de MPP entrarán en juego muchas otras ómicas, pero creo no equivocarme al apostar por la genómica como la primera de todas en llegar. Por ello centraremos esta revisión en el impacto que la genética y le epigenética podrían llegar a tener en la atención a personas con diabetes en el futuro más inmediato.

DIABETES MONOGENÉTICAS: APLICANDO HOY LA MPP

Del 1 al 3 % de las personas con diabetes mellitus presentan una forma monogénica de DM³, es decir, en nuestras consultas todos atendemos a varias personas con diabetes monogénicas. Sin embargo, la mayoría de ellas están incorrectamente etiquetadas de DM1 o DM2. Sorprende este hecho, ya que hace más de 20 años que los estudios genéticos específicos para su correcta filiación están disponibles en la mayoría de nuestros entornos clínicos. Y aún es más llamativo si reparamos en la idea de que estas formas relativamente infrecuentes de DM representan de manera paradigmática la primera aplicación de la MPP en esta patología.

Tales formas de diabetes, anteriormente conocidas como MODY por su acrónimo en inglés *Maturity-Onset Diabetes of the Young*, constituyen realmente un conjunto más amplio

que abarcaría también las modalidades neonatales de diabetes, otras formas sindrómicas e incluso diabetes por alteraciones genéticas en otros tejidos más allá de la célula β (como el adiposo), y que no desglosaremos en nuestra revisión por ser poco frecuentes y alejarse de sus objetivos.

Para quien aplica la diabetología desde la perspectiva de la atención primaria, sugiero que preste atención a las 4 o 5 formas más habituales de diabetes monogénicas que, con toda seguridad y debido a su prevalencia, tendrá la posibilidad de diagnosticar certeramente en su propia consulta. Y apuesto por desglosar aquí el fenotipo esperado de estas formas más que por seguir insistiendo, como se ha venido haciendo hasta ahora, en los criterios clásicos de sospecha de diabetes monogénica (edad de diagnóstico inferior a 25 años, patrón de herencia autosómico dominante con más de 2 generaciones afectas y ausencia de requerimientos de insulina al diagnóstico), dado que se han demostrado de muy baja sensibilidad⁴. Las formas monogénicas de diabetes solo tienen en común un origen genético concreto, pero poco más a nivel clínico, por lo que soy partidario de describir algunos criterios clínicos de sospecha que deberían despertar nuestra atención en personas con diabetes diagnosticada antes de los 40 años:

- Diagnóstico de DM2 sin fenotipo claro de sobrepeso/obesidad ni adiposidad de distribución central, junto con antecedentes familiares con fenotipo semejantes, sobre todo si el diagnóstico en ellos también se ha realizado antes de los 40 años.
- Sospecha de DM1 y determinación negativa de autoanticuerpos.
- Glucemia basal alterada de manera persistente y no evolutiva en el tiempo con escasa respuesta a la instauración de tratamientos farmacológicos o pérdida de peso.
- Cualquier persona con diabetes diagnosticada en los primeros 6 meses de vida.
- Presencia de comorbilidades poco habituales en personas jóvenes como poliquistosis renal, otras malformaciones urogenitales, sordera, atrofia óptica o hipoglucemias neonatales.

Estos escenarios clínicos suelen recoger la mayoría de los casos de los subtipos más frecuentes de diabetes monogénicas que detallo a continuación:

- **Diabetes neonatal:** definida como aquella que se diagnostica en los 6 primeros meses de vida de la persona. En el campo de la pediatría se ha conseguido generalizar la idea de que cualquier persona con diabetes diagnosticada antes de los 6 meses presenta una forma monogénica de diabetes a menos que se demuestre lo contrario. De hecho, son pocos ya los laboratorios de diagnóstico genético molecular

que no abordan el estudio de estos casos mediante paneles de genes, es decir, mediante el estudio sincrónico y no secuencial de diferentes genes habitualmente implicados en la génesis de estas formas extremadamente precoces de diabetes. Sin embargo, no es del todo infrecuente conocer casos adultos con una supuesta DM1 de larga evolución en los que, tras una anamnesis dirigida, destaca el diagnóstico en estos primeros meses de vida. Dichos casos son los que hoy podemos aspirar a reclasificar en nuestras consultas. El valor clínico de tal reenfoque radica en la posibilidad de realizar un diagnóstico genético familiar, un consejo genético preconcepcional y la instauración de tratamientos personalizados, como el uso de fármacos secretagogos en aquellas formas secundarias a alteraciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican las subunidades del canal de potasio-ATP dependiente de la célula β (diana farmacológica, a su vez, de las sulfonilureas y glinidas)⁵.

- **Glucemia basal alterada de forma persistente:** en nuestro entorno, la forma más frecuentemente diagnosticada de diabetes monogénica es conocida como DM-GCK (anteriormente, MODY 2). La alteración de la funcionalidad de la enzima glucoquinasa debida a alteraciones genéticas en heterocigosis del gen *GCK* provoca una forma leve de alteración del metabolismo hidrogenado caracterizada por la presencia congénita de unos niveles de glucemia basal anormales 100-126 mg/dl (no suelen llegar al rango diagnóstico de diabetes mellitus) y una elevación de hemoglobina glicada (HbA1c) que oscila en 5,7-7 %, al menos en las primeras décadas de la vida. A nivel diagnóstico puede ser útil la realización de una prueba estándar de sobrecarga oral de glucosa con 75 g en la que no son esperables elevaciones superiores a los 40-60 mg/dl a las 2 horas. No lo es tanto la descripción de casos familiares, ya que, aunque suele ser habitual diagnosticar a otros familiares con fenotipo semejante, el hecho de ser una alteración tan sutil puede hacer que pase desapercibida y la propia familia niegue antecedentes de diabetes en la generación coetánea o previas. Es una forma peculiar de diabetes que, como hemos mencionado, no siempre alcanza niveles diagnósticos de la misma, pero lo más relevante es que ha demostrado no estar asociada a complicaciones crónicas⁶. Por este motivo, se aconseja no tratar con fármacos hipoglucemiantes. Estos, por otra parte, tienen escasa capacidad para modular unos valores de glucemia basal que vienen definidos por la modificación genética de la actividad enzimática de la glucoquinasa, que actúa a modo de glucosensor en la célula β y que provoca que el proceso de secreción de insulina, que funciona sin más alteraciones, simplemente comience

a partir de valores de glucemia algo más altos. A nivel clínico, quizás el aspecto más relevante, junto con la aceptación de la falta de motivos para instaurar tratamiento hipoglucemiante, es conocer que el manejo de la hiperglucemia durante la gestación de una paciente diagnosticada de DM-GCK es muy peculiar. Y es que la decisión de tratar o no y de cómo hacerlo va a depender del grado de sospecha de que el feto haya heredado (tiene un 50 % de posibilidades) la misma forma de alteración del metabolismo hidrogenado. Tanto no tratar a la madre, si el feto es no portador de la mutación, como hacerlo, en caso de que lo sea, puede generar macro o microsomía, respectivamente, y complicaciones obstétrico-neonatales en ambos casos.

- **Diabetes joven con marcada agregación familiar:** las formas más clásicas de diabetes MODY fueron, de hecho, las primeras en describirse ya en la década de 1970 del siglo pasado⁷; están provocadas por alteraciones genéticas en dos genes codificantes de sendos factores de transcripción nuclear: *HNF4A* (MODY 1) y *HNF1A* (MODY 3). Ambas comparten algunas características fundamentales como el fenotipo y la respuesta con extrema sensibilidad al tratamiento con fármacos secretagogos⁸. Debemos sospecharlas en familias en las que se diagnostiquen casos de diabetes con menos de 30-35 años en varias generaciones y, sobre todo, carezcan de características típicas de DM2 (sobrepeso/obesidad u otros rasgos sugerentes de resistencia a la insulina) o DM1 (dependencia evidente de terapia con insulina y estudio inmunológico concordante) en todos los miembros afectados. Otras sutilezas como la presencia de unos niveles anormalmente altos de glucosuria con discreta hiperglucemia (DM-HNF1A) o la presencia de macrosomía e hipoglucemias neonatales (DM-HNF4A) pueden también despertar nuestra sospecha clínica.
- **Diabetes con manifestaciones extrapancreáticas:** el diagnóstico concomitante de comorbilidades como sordera neurosensorial, miopatía, poliquistosis, malformaciones urogenitales o atrofia óptica en personas con diabetes diagnosticada antes de los 40 años debe hacernos sospechar siempre la posibilidad de encontrarnos ante casos secundarios a alteraciones en los genes *MT-TL1* (diabetes de origen mitocondrial), *HNF1B* (DM-HNF1B o MODY 5) o *WSF1* (síndrome de Wolfram).

Me gustaría señalar que las diabetes monogénicas no solo han sido la punta de lanza de la MPP en diabetes, sino que también constituyen la primera demostración de que, a nivel clínico, aún nos queda por explorar un campo emergente como el de la epigenética. Como se sabe, todas las alteraciones

que comentamos en este apartado se encuentran en el *exoma*, es decir, en las regiones genéticas codificantes. Sin embargo, el genoma es mucho más amplio y, anteriormente, gran parte de lo que no eran exones se consideraba como material genético “basura”. Desde hace años ya sabemos que esa otra parte no codificante del genoma merece más bien el calificativo de *reguloma* que, lejos de carecer de utilidad fisiológica, juega un papel fundamental en la regulación de la expresión de los genes en diferentes tejidos y circunstancias. El estudio de lo concerniente a dicho reguloma es lo que conocemos como **epigenética**. La descripción detallada de dicha función es de especial complejidad dadas las interacciones entre genes y regiones reguladoras, que vienen determinadas por la cercanía en la configuración tridimensional del ADN que no coincide con la posición lineal en la secuencia de pares de bases. Actualmente se está avanzando mucho en esta línea y cada vez conocemos más alteraciones. Volviendo al campo de la diabetes monogénica, la primera vez en la que se describió que la alteración de una región reguladora (epigenética) podía generar un fenotipo raro, pero concreto, como la agenesia pancreática, fue tras la descripción del potencial patogénico de mutaciones en un activador “enhancer” del gen *PTF1A*⁹.

Finalmente, se debe señalar que las nuevas técnicas de edición genómica tipo *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (en español, Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas), también conocidas como CRISPR, comienzan a ensayarse ya a nivel clínico en patologías genéticas graves¹⁰; esta tecnología podría constituir un abordaje terapéutico curativo en algunas —si no todas— de las formas de diabetes monogénicas. Para ello, claro está, deberíamos comenzar a realizar un diagnóstico preciso de las mismas en nuestras consultas.

NO TODAS LAS DIABETES MELLITUS TIPO 1 SON IGUALES

Por lo que respecta a la DM1, asumimos que todos los casos están originados por la destrucción selectiva de las células β por una respuesta celular autoinmune. Sin embargo, a nivel clínico es apreciable una heterogeneidad en el curso evolutivo, siendo posible distinguir al menos 2 escenarios, que han venido a denominarse en los últimos años *endotipos*¹¹.

De una manera muy resumida, podemos decir que el estudio histológico de donantes con diagnóstico reciente de diabetes ha encontrado un par de prototipos más característicos: aquel que se produce antes de los 13 años (endotipo 1) y otro a edades

más avanzadas (endotipo 2). En el primero puede apreciarse insulinitis rica en células T CD8+, con pocas células β residuales y un procesado anormal de la insulina en el remanente de células β. El endotipo 2 presenta insulinitis pobre en CD20+ y con pocas células T CD8+, con mayor cantidad de células β residuales y un procesado normal de la insulina. Ello tiene como correlato clínico la persistencia de secreción residual de insulina (que puede ser suficiente para que la persona pueda considerarse “insulino-independiente”) en personas con DM1 que se diagnostican a partir de la adolescencia y, por ende, el hecho no infrecuente de catalogarlos clínicamente como DM2. Pero, además, tiene también un paralelismo genético: las personas con endotipo 2 tienen de forma más frecuente el haplotipo HLA-DR3 (DRB1*03:01), en lugar del HLA-DR4 más característico del endotipo 1.

DISECCIONANDO LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: EL VERDADERO FUTURO DE LA MPP

Hemos visto la dificultad que podemos encontrar para sumar argumentos suficientes de cara a hacer un diagnóstico certero de cualquiera de los subtipos de diabetes. Sin embargo, llegar a completar este proceso, pese a reconocer sus dificultades, no hace sino abrirnos la puerta a otra gran pregunta: una vez concluido el diagnóstico de DM2 en un grupo de personas ¿podemos decir que subyacen las mismas circunstancias etiológicas, curso natural y respuesta a fármacos? Poco de esto se recoge en las guías de práctica clínica, pero nuestra experiencia nos devuelve una respuesta clara: no. Lo que hoy conocemos como DM2 es un conjunto de procesos fisiopatológicos diversos.

No ha sido hasta muy recientemente cuando han comenzado a plantearse las primeras aproximaciones hacia una verdadera subclasificación práctica desde el punto de vista clínico de la DM2. Estas, en rasgos generales, se pueden dividir en aquellas que emplean singularidades clínico-fenotípicas y las que se basan en determinantes de índole genético. Entre las primeras, quizás la más comentada en los últimos años sea la publicada en 2018 por Ahlqvist *et al.*¹². Está basada en 6 características clínico-fenotípicas: título de anticuerpos anti-GAD, edad en el momento del diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), HbA1c, datos de función beta y resistencia a la insulina basados en HOMA-2. Mediante el análisis de estas, subclasificaron en 5 grupos a pacientes adultos que presentaban diferentes características clínicas y riesgo de complicaciones:

- Clúster 1: diabetes autoinmune.
- Clúster 2: diabetes con insulinopenia grave.

- Clúster 3: diabetes con resistencia grave a la insulina.
- Clúster 4: diabetes relacionada con obesidad sin franca resistencia a la insulina.
- Clúster 5: diabetes secundaria al envejecimiento.

Este modelo, que los mismos autores reconocen como no etiológico, tiene como fortaleza su capacidad de predecir un curso evolutivo diferente en lo que respecta a complicaciones. Son, por ejemplo, claramente más frecuentes las complicaciones cardiorrenales en los clústeres 3 y 5 (en este último caso probablemente por su asociación a la edad y sin grandes diferencias con respecto a la población sin diabetes de sus mismas características)¹³.

Por el contrario, sobre la aplicabilidad de este modelo, surgen dificultades patentes si entendemos que es necesario establecerlo en el momento del diagnóstico y que emplea datos procedentes de pruebas complementarias no siempre disponibles en este momento en la mayoría de los casos de diabetes.

Otros grupos han propuesto un modelo de clasificación basado en rasgos genéticos¹⁴. Basándose en datos procedentes de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) identificaron 94 variantes genéticas de DM2 y 47 rasgos relacionados con diabetes con lo que pudieron construir un modelo compuesto por 5 subtipos de DM2. Dos de ellos, contenían elementos sugestivos de una reducción de la capacidad secretora de la célula β , diferenciándose en los niveles de proinsulina. Otros tres presentaban rasgos de resistencia a la insulina, que podía ser mediada por obesidad, con características semejantes a las lipodistrofias o por alteraciones en el metabolismo lipídico a nivel hepático. Este enfoque, aunque complejo inicialmente y limitado por el momento a personas de origen europeo, salva un importante escollo de la propuesta anterior al basarse en información genética, invariable para cada paciente a lo largo de su vida.

Si nos parece aún lejana la posibilidad de aplicar en la clínica estos abordajes de subclasificación, quizás estemos más cerca de usar los conocidos como *polygenic risk scores* (PRS). El análisis e interpretación de los estudios de secuenciación del genoma (GWAS) han permitido modelar un conjunto de variantes analizables en paneles sencillos y poco costosos que pueden llegar a predecir en un grupo reducido de personas un riesgo genético semejante al que conllevan los rasgos monogénicos¹⁵. Estas personas serían claras candidatas para beneficiarse de programas de prevención y diagnóstico precoz.

Finalmente, subrayar en este apartado que todas estas posibles vías de avances han surgido del estudio de variantes genéticas

relacionadas con el exoma, pero, como decíamos anteriormente, el estudio de las regiones reguladoras está abriendo una nueva vía de conocimiento que estamos seguros de que no tardará en incorporarse a la estrategia de MPP en diabetes. Estamos cada vez más cerca de poder hacer un mapeo de las regiones que regulan la expresión de genes clave en los mecanismos de la DM2 y predecir cómo sus variantes genéticas van a afectar a rasgos de predisposición y su fisiopatología.

LA GENÉTICA DE LA PREDISPOSICIÓN A LAS COMPLICACIONES

Si la genética de la predisposición y la fisiopatología de enfermedades comunes, pero complejas, ha ido avanzando en estos últimos años, con dificultades derivadas de la complejidad de su génesis, la asociación de rasgos genéticos con un mayor o menor riesgo de complicaciones relacionadas con las diabetes no podría correr mejor suerte. De hecho, en diversos trabajos actuales, multitud de variantes se han asociado a una modificación del riesgo basal de complicaciones¹⁶. Sin embargo, pocas (o ninguna) de ellas cuenta con evidencia robusta para otorgarle un potencial de translacionalidad a la práctica clínica cotidiana. Por decirlo de alguna manera, nos encontramos en este campo igual que hace 15-20 años respecto a la predicción del riesgo genético de la DM2 por GWAS: estudios con muestras relativamente pequeñas y de potencia limitada y que han generado multitud de alteraciones asociadas que cuestan replicar y validar posteriormente.

ALGUNOS AVANCES SOBRE FARMACOGENÉTICA EN DIABETES

Como apartado final, no quiero dejar pasar la oportunidad de revisar algunos de los últimos avances en farmacogenética en diabetes. Comenzábamos en la introducción comparando cuán diferente es la selección de tratamientos en el campo de la diabetes con respecto a otras disciplinas médicas como la oncología. De hecho, la ausencia de aplicabilidad práctica de estos avances farmacogenómicos es lo que nos devuelve esta sensación de aplicar tratamientos hipoglucemiantes según un esquema de ensayo-error o, en todo caso, aplicando criterios que poco tienen que ver con rasgos fisiopatológicos o de previsión de respuesta a familias farmacoterapéuticas concretas.

La investigación en esta línea comenzó estudiando la repercusión en la efectividad del tratamiento hipoglucemiante de diferentes variantes genéticas en genes codificantes de proteínas que

son dianas terapéuticas de diversas familias de fármacos. No es sorprendente el hallazgo de que variantes en *KCNJ11/ABCC8* o *PPARG* producen cambios en la eficacia de las sulfonilureas o tiazolidionas¹⁷. Estudios posteriores mediante GWAS han encontrado cómo cambios en *SLC2A2* se asocian a una mayor respuesta al tratamiento con metformina¹⁸. Podemos, además, ampliar esta información con detalles sobre rasgos genéticos que modulan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de otros grupos terapéuticos. No obstante, como bien sabéis, ninguno de ellos se aplica en nuestra práctica cotidiana. Ello es debido a que estos estudios cuentan con más evidencias para las familias terapéuticas clásicas (menos costosas), pero no tanto para los nuevos tratamientos para la DM2. Por otra parte, la valoración de su capacidad hipoglucemiante está limitada, sabiendo que parte del beneficio clínico de las

nuevas terapias farmacológicas puede ser independiente de este aspecto. Así, me decantaría por afirmar que los mayores avances en farmacogenética están por llegar todavía de la mano de los *polygenic risk scores* (PRS), sobre todo, de sus versiones particionadas¹⁹. Estas últimas consisten, al contrario que los PRS globales, en puntuar la predisposición a alteraciones metabólicas concretas (por ejemplo, déficit de secreción de insulina, resistencia hepática a la misma...), por lo que buscan valorar si en un paciente concreto predomina algún rasgo fisiopatológico específico. Por tanto, según el conocimiento de la relativa predominancia de unas u otras características patogénicas, podríamos llegar a tener la capacidad de elegir las familias terapéuticas más eficaces, no solo en la reducción de los valores de glucemia sino en el control del riesgo de complicaciones crónicas a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jan 17];40(1):10-38. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/1/10/139035/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2022>
2. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Jul 1;43(7):1617-35.
3. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, Carette C, Castano Gonzalez L, de Nanclares Leal G, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Jan 17];51(4):546-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297260/>
4. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Jan 17];55(5):1265-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22218698/>
5. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, Shepherd MH, Sánchez J, Piccini B, et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonilurea-Treated *ABCC8* Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 17];44(1):35-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184150/>
6. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2022 Jan 17];311(3):279-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24430320/>
7. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2001 Sep 27 [cited 2022 Jan 17];345(13):971-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11575290/>
8. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 Oct 18 [cited 2022 Jan 17];362(9392):1275-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14575972/>
9. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, Flanagan SE, de Franco E, Caswell R, et al. Recessive mutations in a distal *PTF1A* enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nature genetics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jan 17];46(1):61-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212882/>
10. Solomon A. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2022 Jan 17];385(18):1721-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34706179>
11. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 17];43(1):5-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753960/>
12. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jan 17];6(5):361-9. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2213858718300512/fulltext>
13. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2022 Jan 17];139(19):2228-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955347/>

14. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS medicine* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jan 17];15(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240442/>
15. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature genetics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jan 17];50(9):1219-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104762/>
16. Ahlqvist E, van Zuydam NR, Groop LC, McCarthy MI. The genetics of diabetic complications. *Nature reviews Nephrology* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2022 Jan 17];11(5):277-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825086/>
17. Zhou K, Pedersen HK, Dawed AY, Pearson ER. Pharmacogenomics in diabetes mellitus: insights into drug action and drug discovery. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 12:6 [Internet]. 2016 Apr 11 [cited 2022 Jan 17];12(6):337-46. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.51>
18. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nature genetics* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Jan 17];48(9):1055. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007158/>
19. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocrine reviews* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 17];40(6):1500-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322649/>