



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

“CARACTERIZACIÓN CLINICA Y METABLICA DE PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 ATENDIDOS EN EL INNCNSZ. RELACION DE LA
VARIANTE R230C DEL GEN ABCA1 CON LA PRESENCIA DE
COMPLICACIONES”

Tesis

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

POR:

JOSÉ DANIEL VELÁZQUEZ CISNEROS

ASESORES:

DR. ISRAEL LERMAN GARBER

ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

DR. FRANCISCO J. GÓMEZ PEREZ

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

MÉXICO, D.F. 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN A. RULL RODRIGO:

DIRECTOR MEDICO Y COORDINADOR DEL CURSO ENDOCRINOLOGIA.

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ:

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INNCSZ.

DR. ISRAEL LERMAN GARBER:

ASESOR DE TESIS Y ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO DEL INNCSZ.

DEDICATORIAS.

Dedico de manera especial este trabajo a mi esposa que es el amor de mi vida, gracias a su apoyo he logrado todos los proyectos que me he planteado en esta especialidad.

A toda mi familia con cariño que aunque se encuentran lejos de mi me transmiten su apoyo a la distancia.

Al Dr. Israel Lerman por su apoyo para llevar acabo este trabajo.

RESUMEN.

Objetivo; investigar la prevalencia de DT2 de inicio temprano en la clínica de diabetes del Instituto, describir sus características clínicas y metabólicas y la relación de la variante R230C del gen ABCA1 con la presencia de diabetes y sus complicaciones.

Métodos; se revisaron los expedientes de todos los pacientes que se atienden en la clínica de diabetes durante 6 semanas, 241 pacientes (27.8%) tenían DT2 de inicio temprano (diagnóstico antes de los 40 años de edad). Se incluyeron en forma consecutiva 102 de estos pacientes. A todos se les realizó una historia clínica, cuestionarios y análisis de laboratorio.

Resultados: La edad media fue de 51 ± 12 años, 55.9% eran mujeres, 86.3% tenían antecedentes familiares de diabetes y 72.5% habían sido obesos. La duración promedio de la diabetes fue de 18 ± 11 años y la HbA1c de $10 \pm 2.4\%$. Eran hipertensos 56.9%, 62.7% tenían hipertrigliceridemia y 61.8% hipoalfalipoproteinemia. El 79.4% se aplicaban insulina, que se inicio en promedio 9 ± 9 años después de establecido el diagnóstico La depresión fue más frecuente en las mujeres (47.4% vs. 20% $p=0.006$). El 76.6% presentaban complicaciones; neuropatía periférica sintomática (28.4%), disfunción eréctil (66.7%), retinopatía proliferativa (30.4%), microalbuminuria (52%), insuficiencia renal en fase terminal (12.7%), cardiopatía isquémica (9.8%) e historia de pie diabético (15.7%). Ajustado por la duración de la diabetes, no se demostró mayor prevalencia de complicaciones en pacientes con inicio de la diabetes en edades más tempranas (<30 años), la duración de la diabetes (>20 años) fue la variable mas importante asociada al desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares ($p<0.001$). Pocos pacientes (9.8%), tuvieron HbA1c < 7%. La frecuencia de los genotipos R230C/C230C, portadores del alelo de riesgo, fue elevada (26.5%), estos pacientes se caracterizaron por un inicio más temprano en la aplicación de insulina. (5.5 ± 1.6 vs. 10.9 ± 1.0 años, $p= 0.01$) y una menor prevalencia de complicaciones microvasculares (RR 0.287, IC 1.04-12.27, $p=0.04$) y acantosis nigricans (RR 0.339, $p= 0.038$).

Conclusiones: La aparición temprana y la larga evolución de la enfermedad, aunado al descontrol crónico contribuyen a la alta frecuencia de complicaciones y muy probablemente a tasas elevadas de mortalidad en pacientes con DT2 de inicio temprano. Los genotipos R230C/C230C constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de DT2 de inicio temprano y pudieran asociarse a un defecto en la secreción de insulina. Se requieren en forma urgente medidas que ayuden a frenar la epidemia de obesidad.

INDICE.

INTRODUCCION.....	(1)
MARCO TEORICO.....	(2)
JUSTIFICACION.....	(7)
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	(8)
HIPOTESIS.....	(9)
OBJETIVOS.....	(10)
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	(11)
MATERIAL Y METODOS.....	(12)
RESULTADOS.....	(16)
DISCUSION.....	(22)
CONCLUSIONES.....	(27)
REFERENCIAS.....	(28)
ANEXOS.....	(32)

INTRODUCCION.

Estamos experimentando una epidemia de diabetes tipo 2 en aumento, principalmente atribuida a la obesidad de la sociedad moderna (1-5). En México en la última década, la obesidad se ha incrementado dramáticamente en paralelo con la diabetes tipo 2, haciendo que los adultos jóvenes sean el grupo que crece con mayor rapidez, tanto para obesidad como para diabetes tipo 2 (1-3).

La Diabetes mellitas tipo 2, es uno de los mayores problemas socio-económicos y de salud en México, con una prevalencia tan alta como del 14.1%. En un estudio nacional basado en población 14% de los individuos con DM2 se diagnosticaron antes de los 40^a de edad (enfermedad de inicio temprano). Ellos tienen una mayor prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones lipídicas, comparado con controles pareados para su edad (8). Estos sujetos exhiben una forma más agresiva de la enfermedad, requiriendo tratamiento con insulina de manera más temprana y sufriendo de complicaciones crónicas severas (9).

La causa de la DM2 es heterogénea, incluyendo factores de riesgo, sociales, ambientales y de comportamiento, en suma a un fuerte componente hereditario. Aunque se han identificado pocos genes de susceptibilidad hasta el momento, el componente genético de la DM2 es evidenciado por la fuerte heredabilidad de la enfermedad. Una fuerte historia familiar de DMT2 está presente en casi la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano sin importar el origen étnico (10-12).

MARCO TEÓRICO.

La diabetes mellitas tipo 2 (DM2) o no insulino dependiente es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, el 14% de los pacientes con diabetes son menores de 40 años, este grupo tiene mayor riesgo de desarrollo de complicaciones crónicas debido a los largos periodos de hiperglucemia a los que están expuestos y el deficiente control metabólico que se logra aun con tratamiento. Se caracterizan por requerir en forma más temprana insulina y tienen un riesgo muy alto de desarrollar con el transcurso de los años complicaciones de la enfermedad.

El actual incremento en la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes en muchas partes del mundo ha llevado a un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en estos grupos de edad. En Estados Unidos la prevalencia de DM2 en niños se espera que exceda la de diabetes mellitas tipo 1 en los siguientes 10 años (31).

La diabetes tipo 2 en jóvenes es frecuente en americanos nativos y compromete un 30% de nuevos casos de diabetes en la segunda década de la vida y se encuentra asociada con la obesidad. En niños japoneses la diabetes tipo 2 es 7 veces más común que la DM tipo 1 y su incidencia ha incrementado más de 30 veces en los últimos 20 años, junto con cambios en los patrones de alimentación e incremento en la frecuencia de obesidad. Las formas de diabetes que se ven en niños y jóvenes incluyen la DM tipo 1, que ocurre en todas las razas, DM2 vista en una minoría de jóvenes; diabetes atípica, vista como un trastorno transmitido de manera autosómica dominante en poblaciones Africo-Americanas y MODY vista raramente y únicamente en caucásicos. De las formas no autoinmunes la única que ha incrementado su incidencia en jóvenes es la DM2. De particular interés es la evidencia de que la nutrición anormal en fetos e infantes está asociada con el desarrollo de diabetes en la vida adulta.

La gran mayoría de diabetes tipo 2 en adultos es poligénica y asociada con obesidad. Las formas monogénicas (MODY) son raras y aparecen durante la infancia.

La diabetes mellitus constituye una de las principales causas de morbi mortalidad, en el país, con enormes repercusiones económicas y sociales. La atención del paciente debe idealmente ofrecer como resultado: la ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad y la prevención de las complicaciones agudas y tardías de la misma.

Las perspectivas actuales resultan alarmantes; su incidencia va en aumento, se presenta a edades más tempranas, el diagnóstico se establece en forma tardía y el tratamiento es muchas veces inadecuado. En base a las estimaciones actuales, hay cerca de 6 millones de pacientes con diabetes en México (1-3). En nuestro país en base a estimaciones de la Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas, el 14% de los pacientes con diabetes son menores de 40 años, se caracterizan por requerir en forma más temprana insulina y tienen un riesgo muy alto de desarrollar con el transcurso de los años complicaciones de la enfermedad (3,4). Existen también evidencias de mayores problemas de seguimiento y adherencia al tratamiento en este grupo de edad. Al intentar realizar un estudio retrospectivo en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, cuya edad al diagnóstico de la diabetes comprendía los 20-40 años de edad (la mayoría con diabetes tipo 2 de inicio temprano), encontramos que 3 a 4 de cada 5 pacientes se pierden en su seguimiento por la consulta externa, probablemente por encontrarse en plena edad productiva y darle prioridad a su trabajo y resolver las necesidades familiares, descuidando su salud.

En otro estudio realizado en el Distrito Federal, en el INCMNSZ en conjunto con centros pediátricos de tercer nivel de atención médica, que atienden niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (Instituto Nacional de Pediatría y CMN Siglo XXI), encontramos, que el 70% de los pacientes, abandonan su atención en centros especializados (no acuden a donde fueron referidos) al adquirir la

mayoría de edad y continúan con el manejo previamente establecido sin ningún seguimiento médico o exclusivamente por el de su médico de primer contacto. La mayoría regresan muchos años después para continuar su control, a veces por un embarazo o ante la evidencia de alguna complicación asociada a su diabetes (5).

Independientemente del estrato socioeconómico y del modelo de atención médica, uno de los problemas principales en el manejo de la diabetes son las propias condiciones biológicas y psico-sociales del individuo. Es difícil lograr cambios en el estilo de vida; particularmente en el paciente que toda la vida ha sido obeso, sedentario, con malos hábitos de alimentación y más aún si coexiste depresión y poco soporte social (6-8). Publicaciones recientes, describen el alarmante problema de la diabetes tipo 2 de inicio temprano, particularmente en niños y adolescentes. En un estudio en los Estados Unidos (9), se reportaron los siguientes datos; en población hispana y afro americana la prevalencia de diabetes tipo 2 de inicio temprano en los adolescentes es similar o mayor que la diabetes tipo 1 y se diagnóstica alrededor de los 14 años de edad. En el 70-80 % de los casos hay antecedentes heredo-familiares positivos de diabetes en familiares de primer grado, y en el 20-30% ambos padres son diabéticos. La gran mayoría son obesos y con antecedentes heredo-familiares de obesidad y el 60% presentan evidencias clínicas de resistencia a la insulina; acantosis nigricans y/o co morbilidades asociadas al síndrome metabólico. El grado de control metabólico en las madres diabéticas de estos pacientes resultó ser alarmantemente malo con HbA1c promedio de 13.5%. En un grupo significativo de estas familias hay problemas serios de disfunción familiar y problemas psiquiátricos, particularmente depresión, tanto en los pacientes como en sus familiares y agravados por importantes carencias económicas.

El deterioro de la tolerancia a la glucosa y el desarrollo de diabetes tipo 2 es reflejo de la resistencia a la insulina con deterioro de la secreción. Una capacidad limitada de la célula β podría ser insignificante en ausencia de obesidad. La emergencia de la diabetes tipo 2 en todas las sociedades así como el incremento en la frecuencia de obesidad y una fuerte tendencia familiar al desarrollo de diabetes mellitas tipo 2 indican que pudo haber habido una ventaja al fenotipo metabólico que es perjudicial.

En un estudio en México, basado en población, que tuvo como objetivo investigar la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano (diagnosticados antes de los 40 años de edad), se encontró que los sujetos con DM2 de inicio temprano tenían una mayor prevalencia de obesidad, niveles plasmáticos de insulina y lípidos más elevados, que sujetos controles pareados para su edad y mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia severa que los sujetos con diabetes mas viejos. Los sujetos con índice de masa corporal normal presentaron tendencia a tener deficiencia de insulina como principal anomalía, considerando que seguía habiendo la presencia de síndrome metabólico característico de los diabéticos tipo 2 de inicio temprano (7).

La identificación de ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) como el gen afectado en la enfermedad de Tangier, ha contribuido substancialmente para entender su papel clave en el transporte de colesterol y fosfolípidos a través de las membranas celulares al aceptar moléculas como la apolipoproteína (Apo) A-I. Aunque el papel de ABCA1 en la formación de HDL es bien conocido, este tiene múltiples y diversas funciones en otros tejidos. ABCA1 es expresado en células β pancreáticas y es regulado por una red de reguladores transcripcionales, incluyendo varias proteínas y fármacos envueltos en el control del metabolismo de la glucosa y lípidos. Muy recientemente ratones con inactivación específica de ABCA1 en células β , mostraron acumulación celular de colesterol, alteración en la secreción de insulina e intolerancia a la glucosa, estableciendo un papel importante de ABCA1 en la función de la célula β

pancreática. Aunque se conoce el papel de ABCA1 en el metabolismo de la glucosa, la asociación de ABCA1 con la diabetes tipo 2 no ha sido completamente estudiada. En un estudio previo se encontró una variante de ABCA1 significativamente asociada no solo con niveles séricos de HDL bajos, también con obesidad y síndrome metabólico, que es aparentemente exclusivo de amerindios, Mestizos-Mexicanos. En un estudio reciente en México se buscó la asociación de la variante de ABCA1 con diabetes tipo 2, encontrando que la variante R230C de ABCA1 asociada de manera significativa con diabetes tipo 2, con una prevalencia del 24.6%, y encontrando una asociación más significativa con diabéticos tipo 2 de inicio temprano (≤ 45 años).

JUSTIFICACION.

Existe poca información sobre la diabetes tipo 2 de inicio temprano en nuestro país. No existen estudios que determinen la prevalencia, características clínicas, metabólicas y variables psicosociales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano que acuden a la clínica de diabetes del INNCOMSZ.

Se ha asociado la variante R230C del gen de ABCA1 con la presencia de diabetes tipo 2 de inicio temprano, sin embargo no ha sido bien estudiada la relación de este gen con la presencia de complicaciones en éste tipo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la prevalencia, características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano de los pacientes que acuden a la clínica de diabetes del INNCMSZ?

¿Cuál es la relación de la variante R230C del gen ABCA1 con la presencia de diabetes y sus complicaciones en este grupo de pacientes?

HIPOTESIS.

Si la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano en México en población abierta es del 14%, la prevalencia de la población que acude a la clínica de diabetes será mayor debido a que es una población seleccionada.

Si la prevalencia de la variante R230C del gen ABCA1 se ha descrito ser mayor en los diabéticos tipo 2 de inicio temprano comparados con la población abierta (10.4%), entonces la prevalencia en la población estudiada será mayor y la presencia de las variables de riesgo de este gen estarán asociadas con la presencia de complicaciones.

OBJETIVOS.

Investigar la prevalencia de DT2 de inicio temprano en pacientes que asisten a la clínica de diabetes del Instituto, describir sus características clínicas y metabólicas y la relación de la variante R230C del gen ABCA1 con la presencia de diabetes y sus complicaciones.

Estudiar características familiares, adherencia al tratamiento y barreras de tipo psicosocial.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyeron únicamente pacientes que asisten a la consulta externa de diabetes del INNCOMSZ.

Con diabetes mellitus tipo 2 en base a parámetros clínicos y de evolución y diagnóstico antes de los 40 años de edad.

Pacientes con anticuerpos anti-GAD negativo.

Pacientes con 2 o más años a partir del diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, anticuerpos anti-GAD positivos.

Pacientes con diabetes tipo MODY.

Pacientes con diabetes secundaria a pancreatitis o secundaria a tratamiento con glucocorticoides.

Pacientes con diagnóstico de diabetes después de los 40 años de edad.

Pacientes con menos de 2 años de diagnóstico de diabetes.

Pacientes que no puedan contestar los cuestionarios aplicados.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prolectivo y transversal.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diabetes que se atendieron durante un periodo de seis semanas en la clínica de diabetes de la Institución, esto con el objetivo de investigar la prevalencia de la DT2 de inicio temprano en nuestra población.

En total fueron 866 expedientes; 241(27.8%) fueron diagnosticados con DT2 de inicio temprano, 433 (50%) tenían DT2 diagnosticados después de los 40 años de edad, 140 (16.1%) DM tipo 1, de estos el 62% con diagnóstico en la infancia o adolescencia, 24(2.8%) tenían DM secundaria a pancreatitis, 20(2.3%) tenían DM relacionada al uso de esteroides u otros padecimientos y 8(0.9%) de los casos correspondieron a MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth).

Sujetos.

De los 241 pacientes con DT2 de inicio temprano, 102 pacientes se incluyeron en forma consecutiva para el presente estudio. A todos se les realizó una historia clínica, una serie de cuestionarios previamente validados y análisis de laboratorio.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y el consentimiento informado fue obtenido de cada uno de los participantes.

Estudios de laboratorio.

La evaluación incluyó química sanguínea, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada, recolección de orina de 24 hrs para determinación de microalbuminuria. La glucosa se midió con el método de glucosa oxidasa, (Equipo Synchron Lx20 de Beckamn Coultier con un coeficiente de variación del 4%), la hemoglobina glucosidasa con el método de cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (VARIANT II Hemoglobin A1c con coeficiente de variación del 1.6%). La medición de colesterol total y triglicéridos se realizó con el método enzimático (Equipo Synchron Lx20 de Beckamn

Coultier con un coeficiente de variación máximo de 4%). El colesterol HDL fue precipitado con ácido fosfotungstístico y Mg₂₁ (coeficiente de variación 2.5%), La concentración de colesterol LDL fue estimada utilizando la fórmula de Friedewald y la medición directa con el método enzimático (Equipo Synchrom Lx20 de Beckman Coulter con un coeficiente de variación máximo de 4%). La evaluación para microalbuminuria de 24 horas se realizó por el método de Nefelometría (IMMAGE 800 con un coeficiente de variación de 4.6). También se obtuvo una muestra para medición de anticuerpos contra ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD).

Estudios genéticos.

El DNA genómico se obtuvo en 97 pacientes (5 muestras se perdieron) a partir de sangre total utilizando un método libre de fenol (Buffone y Darlington, 1985), o utilizando el kit de Qiagen, Cat. 51162. La genotipificación en todos los sujetos estudiados se realizó mediante la técnica de PCR en tiempo real, a través de sonda TaqMan (Perkin-Elmer) prediseñada específicamente para la variante rs9282541 del gen ABCA1, en un termociclador ABI Prism 7900 HT (Applied Biosystems). Se corrieron duplicados y controles de genotipificación. Se confirmó el 10% los genotipos por secuenciación directa, utilizando los reactivos de Big Dye Terminators v3 de ABI Prism y un secuenciador automático ABI 3100 (Applied Biosystems).

Instrumentos de Evaluación.

Los pacientes completaron una serie de cuestionarios previamente validados en población mexicana o de origen hispano en los Estados Unidos.

Adherencia al tratamiento: Para éste propósito se incluyeron 4 preguntas acerca del auto-cuidado de la diabetes, basándose en el Self Care Inventory. Con escalas que van desde 1 (nunca) a 5 (siempre) para las 4 áreas específicas: medición de los niveles de glucosa, toma de medicamentos, consumo correcto de las raciones de los alimentos y la realización de ejercicio (13). Se consideró como buena adherencia una calificación igual o mayor a 4 en cada una de las áreas mencionadas.

Depresión: Se evaluó con dos preguntas relacionadas a cómo se ha sentido el paciente en las últimas semanas; ¿Durante las últimas semanas le ha ocurrido con frecuencia el haberse sentido “bajo de pilas”, deprimido, sin esperanza?, ¿Durante las últimas semanas ha sentido poco interés o placer en hacer las cosas?, que han mostrado excelente correlación con evaluaciones más extensas. (14)

Disfunción emocional asociada a diabetes: Se utilizó el cuestionario PAID (una versión corta del mismo), el cual evalúa las diferentes áreas que pueden representar un problema para una persona con diabetes. Este instrumento mide la disfunción emocional asociada con la diabetes y ha demostrado ser válido y clínicamente útil en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, el puntaje más alto indica una mayor disfunción emocional asociada a la diabetes y valores superiores a los 6 puntos indican una disfunción significativa que puede requerir atención por un especialista (15).

Definiciones.

Diabetes tipo 2 de inicio temprano se definió como pacientes con diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 establecido antes de los 40 años de edad, que no requirieran del uso de insulina en por lo menos los primeros 2 años a partir del diagnóstico, con anticuerpos antiGAD (Descarboxilasa del ácido glutámico) negativos y sin antecedentes familiares sugestivos de MODY. El diagnóstico de diabetes y sus complicaciones se establecieron de acuerdo a los criterios de la ADA (16).

Obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m², Hipertensión arterial se diagnosticó cuando la tensión arterial fue $\geq 130/80$ mmHg, o si se estaba utilizando medicamentos antihipertensivos. Dislipidemia fue definida de acuerdo al Programa Nacional de Educación en Colesterol III (17).

Análisis estadístico.

La muestra estudiada estuvo integrada por pacientes con DT2 de inicio temprano que acudieron de manera consecutiva a la consulta externa y que aceptaron participar en el estudio. Para probar diferencias estadísticas entre variables continuas se empleó la prueba *t*-Student para muestras independientes, reportándose como medidas de descripción la media y desviación estándar. Las diferencias entre variables categorizadas fueron probadas a través de la prueba exacta de Fisher (2 colas) cuando se contrastaron dos variables binarias y por medio de la χ^2 de Pearson cuando se compararon variables con más de dos categorías. El nivel de significancia se estableció en un valor $\alpha=0.05$. La descripción se estableció mediante el reporte de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para evaluar el efecto de la variante genética R230C del gen ABCA1 sobre los fenotipos de interés relacionados con complicaciones de DT2 de inicio temprano se utilizó un modelo dominante, comparando a los sujetos con el genotipo "silvestre" R230R (TT) *versus* los sujetos portadores del alelo de riesgo R230C y C230C (genotipos TC y CC) en una o ambas copias. Se obtuvieron las razones de momios (RR) realizando análisis de regresión logística ajustando por variables confusoras, incluyendo en el modelo la edad, IMC, tratamiento, antecedentes familiares de diabetes y antecedentes de obesidad (cuando el estadístico de Wald arrojó $p \leq 0.05$) así como por niveles de HDL. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo para la asociación. Estos análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 para Windows SPSS, Inc. Chicago, IL. USA. Al realizar la prueba de χ^2 mediante el programa R 2.7.1 para determinar el ajuste de la muestra con el equilibrio de Hardy-Weinberg se obtuvo una *p* de 0.40, que indica que no parece haber factores distorsionadores sobre la población seleccionada que provocaran una desviación de este equilibrio y lo cuál valida su análisis.

RESULTADOS.

Características de los pacientes

Las características generales de los pacientes se aprecian en la tabla 1.

La edad media fue de 51 ± 12 años, 55.9% fueron mujeres y el IMC de 27.6 ± 5.8 kg/m². El 86.3% tenían antecedentes familiares de diabetes en línea directa y 72.5% habían sido obesos. Al diagnóstico la edad promedio fue de 33 ± 6 años y la duración promedio de la diabetes de 18 ± 11 años. El 30.3% eran obesos, 56.9% hipertensos, 62.7% tenían hipertrigliceridemia y 61.8% hipoalfalipoproteinemia.

Como parte de su tratamiento, 79.4% se aplicaban insulina, misma que se inicio en promedio 9 ± 9 años después de establecido el diagnóstico. El 73% de estos pacientes, en combinación con hipoglucemiantes orales. La mayoría cursaba con descontrol metabólico importante (HbA1c; $10 \pm 2.4\%$). Los pacientes tomaban en promedio 5 diferentes medicamentos (polifarmacia) incluyendo; estatinas (42.2%), fibratos (51%), antihipertensivos (63.7%) y aspirina (71.6%).

Factores socioeconómicos, psicosociales y adherencia al tratamiento

La gran mayoría de los pacientes pertenecían a un estrato socioeconómico bajo y uno de cada tres no habían rebasado la educación primaria. El 94.1% refirieron una buena adherencia al tratamiento farmacológico, 53.9% una buena adherencia a su plan de alimentación y 47.1% realizaban ejercicio 3 o más veces por semana. El 35.3% tenía algún grado de depresión y 81.4% mostraron disfunción emocional significativa asociada a la diabetes. Al comparar pacientes de ambos sexos, las mujeres tenían mayor prevalencia de depresión (47.4% vs 20% $p=0.006$). (Tabla 2).

Variables asociadas con la presencia de complicaciones y el descontrol glucémico

El 76.6% de los pacientes presentaba alguna de las complicaciones tardías de la diabetes (tabla 2): neuropatía periférica sintomática (28.4%), disfunción eréctil (66.7%), retinopatía proliferativa (30.4%), microalbuminuria (52%), insuficiencia renal en fase terminal (12.7%), cardiopatía isquémica (9.8%), claudicación intermitente (5.9%) e historia de pie diabético (15.7%). Al comparar ambos sexos, las pacientes del sexo femenino tenían mayor prevalencia de obesidad (40.4% vs 17.8% $p < 0.01$) y menor prevalencia de cardiopatía isquémica (3.5% vs 17.8% $P = 0.02$).

Ajustado por la duración de la diabetes, no se demostró mayor prevalencia de complicaciones en los pacientes con inicio de la diabetes en edades más tempranas

(<30 años). La duración de la diabetes (>20 años) fue la variable más importante asociada al desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares ($p < 0.001$). Los pacientes sin evidencia de complicaciones, fueron más jóvenes ($p < 0.01$), con menor duración conocida de la diabetes ($p < 0.004$), insulino requirientes en menor proporción ($p < 0.01$), con mejor adherencia al plan de alimentación ($p = 0.08$) a la práctica de ejercicio ($p = 0.007$) y una menor disfunción emocional asociada a la diabetes ($p = 0.05$).

Refirieron episodios severos de hipoglucemia 18 de los pacientes (17.6%) y 13 de ellos (12.7%) mencionaron antecedentes de cetoacidosis. Pocos pacientes (9.8%), tuvieron un excelente control de la glucemia ($HbA1c < 7\%$) y por otro lado, 64.7% presentaban un descontrol glucémico importante ($HbA1c > 9\%$). Al comparar a los pacientes en función de su control glucémico ($HbA1c < 8\%$, 8-10% o $> 10\%$), los pacientes con mayor descontrol metabólico tenían mayor duración de la diabetes y mayor prevalencia de neuropatía periférica sintomática ($p = 0.008$). La prevalencia de las otras complicaciones y comorbilidades asociadas a la diabetes no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Antecedentes familiar y variante R230C del gen ABCA1

El 86.3% de los pacientes tenían antecedentes heredo familiares de diabetes. En aquellos con antecedentes de diabetes en alguno de sus padres, la edad promedio al diagnóstico en el padre fue de 56 ± 15 años y de 47 ± 10 en la madre. Refirieron insuficiencia renal en fase terminal, ceguera o amputaciones en el 17.7% de sus padres y 16.7% de sus madres

Los pacientes que tenían antecedentes familiares de diabetes en ambos padres (20.6%), se caracterizaron por un menor IMC ($p=0.03$) y una tendencia a mayor descontrol glucémico (NS).

Las frecuencias genotípicas observadas en la muestra estudiada fueron; 72.2% de homocigotos del alelo común (R230R) y 26.5% con los genotipos de riesgo R230C/C230C. Al comparar a los sujetos con el genotipo "silvestre" R230R (TT) *versus* los sujetos portadores del alelo de riesgo R230C y C230C (genotipos TC y CC), estos últimos se caracterizaron por un inicio más temprano en la aplicación de insulina. (5.5 ± 1.6 años vs 10.9 ± 1.0 años, $p=0.01$), una menor prevalencia de complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes (RR 0.287, IC 1.04-12.27, $p=0.04$) y de acantosis nigricans (RR 0.339 $p=0.038$). No se encontraron diferencias en los antecedentes personales de obesidad o en las otras alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico (tabla 3).

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas de los pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano.

VARIABLE	Masculino (n= 45)	Femenino (n= 47)	Valor de p	Grupo total
Edad (años)	50.8 ± 10.4	51 ±13	0.94	51 ± 12
IMC (m ² /kg)	26.7 ± 4.5	28.4 ± 6.5	0.15	27.6 ± 5.8
Antecedentes personales de obesidad n(%)	32 (71.1)	42 (73.7)	0.82	74 (72.5)
Acantosis nicgricans n(%)	23 (51.1)	28 (49.1)	1.0	49 (47)
Duración de la diabetes (años)	18.1 ± 8.6	18.7 ± 12.0	0.55	18.4 ± 10.6
HbA1c n(%)	10.4 ± 2.6	9.7 ± 2.2	0.15	10.0 ± 2.4
Insulino requirientes	36 (80)	45 (78.9)	1.0	81 (79.4)
Tiempo transcurrido para el inicio de insulina (años)	8.7 ± 7.4	9.8 ± 9.9	0.52	9.3 ± 8.9
Alguna complicación asociada a la diabetes n(%)	38 (84.4)	40 (70.2)	0.10	78 (76.6)
Microalbuminuria n(%)	22 (48.9)	25 (43.9)	0.69	47 (46.1)
IRCT n(%)	3 (6.7)	4 (7)	1.0	7 (6.9)
Retinopatía proliferativa n(%)	16 (35.6)	15 (26.3)	0.38	31 (30.4)
Neuropatía periférica n(%)	14 (31.1)	15 (26.3)	0.66	29 (28.4)
Cardiopatía isquémica n(%)	8 (17.8)	2 (3.5)	0.02	10 (9.8)
Pie diabético n(%)	8 (17.8)	8 (14)	0.78	16(15.7)
Hipertensión n(%)	27 (60)	31 (54.4)	0.68	58 (56.9)
Hipertrigliceridemia n(%)	28 (62.2)	36 (63.2)	1.00	64 (62.7)
Hipoalfalipoproteinemia n(%)	29 (64.4)	34 (60.7)	0.83	63 (61.8)

Tabla 2. Adherencia al tratamiento y variables psicosociales en los pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano.

VARIABLE	MASCULINO N= 45	FEMENINO N= 57	P	Grupo total
----------	--------------------	-------------------	---	----------------

Monitoreo de glucemia n(%)	22 (48.9)	30 (52.6)	0.84	52 (51)
Administración correcta de tabletas y/o insulina n(%)	42 (93.3)	54 (94.7)	1.00	96 (94.1)
Comer porciones correctas de alimentos n(%)	21 (46.7)	34 (59.6)	0.23	55 (53.9)
Ejercicio tres o más veces a la semana n(%)	21 (46.7)	27 (47.4)	1.00	48 (47.1)
Depresión n(%)	9 (20)	27 (47.4)	0.006	36 (35.3)
Disfunción emocional asociada a la diabetes n(%)*	38 (84.4)	45 (78.9)	0.61	83 (81.4)

* PAID >6

Tabla 3. Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano distribuidos por la presencia o no del alelo C230.

VARIABLE	R230R	R230C/C230C	P
Antecedentes personales de obesidad n(%)	51 (71.8)	20 (28.2)	0.315

Acantosis nigricans n(%)	39 (55.7)	10 (37.0)	0.033
Edad al diagnóstico de la Diabetes (años)	33.13±6.00	32.33±6.15	0.514
Duración promedio de la diabetes (años)	19.83±11.05	15.52±8.94	0.950
Insulino requirientes n(%)	15 (21.4)	5 (18.5)	0.519
Tiempo transcurrido para el inicio de insulina (años)	10.91±1.03	5.59±1.66	0.010
HbA1c <8% n(%)	54 (77.1)	19(70.4)	0.752
Microalbuminuria n(%)	34 (48.6)	13 (48.1)	0.375
IRCT n(%)	3 (4.3)	3 (11.1)	0.062
Retinopatía proliferativa n(%)	22 (31.4)	7 (25.9)	0.443
Neuropatía periférica n(%)	23 (32.9)	4 (14.8)	0.157
Disfunción eréctil n(%)	24 (34.3)	4 (14.8)	0.084
Cardiopatía isquémica n(%)	9 (12.9)	0 (0.0)	0.998
HTA n(%)	39 (55.7)	17 (63.0)	0.070
Hipertrigliceridemia n(%)	46 (65.7)	16 (59.3)	0.201
Hipoalfalipoproteinemia n(%)	42 (60.0)	18 (66.7)	0.406
AHF + de diabetes en ambos padres n(%)	16 (22.9)	4 (14.8)	0.380

DISCUSION.

Los pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano constituyen en México, el 14% de toda la población con diabetes, esto se deriva de nuestra pirámide poblacional, con una amplia base de gente joven, (4,6,7). La prevalencia es mayor a la reportada en países desarrollados de Europa (2) y menor a la de 26% en grupos indígenas de los Estados Unidos (18). El rápido incremento observado en la prevalencia de la DT2 de inicio temprano se relaciona estrechamente con la epidemia de obesidad en la infancia, misma que se

atribuye predominantemente a factores ambientales que promueven el excesivo suplemento de energía y un estilo de vida más sedentario (8).

Los pacientes con DT2 de inicio temprano, constituyen el 27.8% del total de pacientes con diabetes que se atienden regularmente en la clínica de diabetes del Instituto, se caracterizaron por tener antecedentes familiares positivos de diabetes, antecedentes personales de obesidad y comorbilidades asociadas al síndrome metabólico.

La distinción entre DT1 de inicio tardío y DT2 de inicio temprano es un reto para el clínico. Los datos que ayudan a distinguir a la DT2 de inicio temprano de la DT1 de inicio tardío son la obesidad, la asociación con otras manifestaciones de resistencia a la insulina como el síndrome metabólico y la acantosis nigricans, niveles elevados de péptido C y la buena respuesta a hipoglucemiantes orales. En México, la DT1 es poco frecuente y representa probablemente el 1% del total de casos de diabetes. Sin embargo, es cada vez más común que pacientes con DT1 sean obesos y tengan antecedentes familiares de DT2, lo que dificulta aún más el diagnóstico de certeza del tipo de diabetes que corresponde (19,20). En nuestra Institución, siendo un hospital de concentración a donde son referidos muchos pacientes con DT1 de Instituciones pediátricas, el 16.1% de la consulta de diabetes corresponden a DT1 (versus 27.8 con DT2 de inicio temprano). En algunos Centros que atienden pacientes con diabetes en la infancia y adolescencia, la DT2 ya representa la mitad de los casos de diabetes, esto particularmente en grupos étnicos con una mayor carga genética para DT2 (21).

Los pacientes con DT2 de inicio temprano son un grupo heterogéneo clínica y genéticamente, que hace difícil obtener una clara imagen acerca de la historia natural de la enfermedad. Esto se confirma en estudios previos en población mexicana. En un estudio (n = 40), con edad promedio de 28 años, el 35% de los pacientes tenían anormalidades metabólicas asociadas a resistencia a la insulina, la mayoría no tenían sobrepeso y eran insulino-dependientes. Al igual que en el presente estudio prevalecieron antecedentes familiares de DT2 y 20% tenía historia de diabetes en ambos padres (6). El presente estudio

incluye otro tipo de población (pacientes de mayor edad y más años de evolución de la diabetes y se excluyeron pacientes con MODY). En otro estudio, como parte de la Encuesta Nacional en Salud realizado en población abierta, los pacientes con DT2 de inicio temprano tenían características muy similares a las de pacientes con DT2 de inicio tardío (7).

En el presente estudio, cuatro de cada cinco pacientes se aplicaban insulina (en promedio iniciaron su aplicación 9 años después de establecido el diagnóstico) y la mayoría estaban muy descontrolados a juzgar por los niveles promedios de HbA1c

($\pm 10.0\%$). Está descrito que el paciente con DT2 de inicio temprano requiere insulina en forma mucho más temprana que aquellos con DT2 de inicio tardío (1, 2, 4, 5). No es claro si esto es producto del descontrol glucémico crónico, la detección tardía de la enfermedad (en un estudio la mitad de sujetos hispanos con DM de inicio temprano no sabían que tenían diabetes) (22), a una menor reserva pancreática de insulina y/o una mayor carga genética para desarrollar la enfermedad.

La acantosis nigricans se asocia con obesidad, diabetes y resistencia a la insulina. Se presentó en el 47% de los casos, aunque se ha documentado hasta en un 90% de niños y adolescentes con DT2 (22). Por otro lado, existen pacientes con DT2 que debutan con cetoacidosis diabética. En el presente estudio, 12.7% de los pacientes presentaron cetoacidosis. En un estudio en población americana, aproximadamente 30% de jóvenes adolescentes hispanos con DT2 se presentaron con cetoacidosis y después del inicio del tratamiento, recuperaron una buena parte de su capacidad de secreción de insulina (9,10).

La presencia de complicaciones micro y macro vasculares pareciera ocurrir con mayor frecuencia y en forma más temprana en este tipo de diabetes(1,23,24) En pacientes de Hong Kong con DT2 diagnosticada antes de los 35 años de edad, 18% eran hipertensos y 27% tenían albuminuria(25). En otro estudio en pacientes Japoneses con DT2 de inicio temprano se reportó mayor prevalencia

de neuropatía y retinopatía proliferativa (26). En Manitoba y Ontario en Canadá, en un estudio de seguimiento a largo plazo (20 años) de pacientes con diagnóstico de DT2 en la adolescencia, reveló una elevada mortalidad (9%) y morbilidad con evidencias de diálisis, ceguera y/o amputaciones en uno de cada 3 pacientes (24), todos estos datos son parecidos a los observados en el presente estudio. Al realizar un ajuste por la duración de la diabetes (variable más estrechamente relacionada con la presencia de complicaciones), no logramos demostrar una mayor prevalencia de complicaciones en los pacientes con inicio de la diabetes en edades más tempranas (<30 años). En todos los estudios publicados se destaca el mal control metabólico que prevalece en estos pacientes, en uno de ellos, los autores estudian también a los padres y madres con diabetes, siendo la HbA1c de estos de $\pm 13\%$, lo que se constituye en una barrera importante que dificulta lograr los objetivos terapéuticos. En el presente estudio, los pacientes refirieron antecedentes de insuficiencia renal en fase terminal, ceguera o amputaciones en 17.7% de sus padres y 16.7% de madres con diabetes.

Siendo este un estudio descriptivo y no longitudinal, incluyó una cohorte de pacientes que son sobrevivientes y con una duración promedio de la diabetes de 18 años. A pesar de ser una población relativamente joven (edad promedio de 51 años) la mayoría presentaba ya complicaciones tardías, con evidencias de daño renal en uno de cada dos pacientes, afección severa de la retina y neuropatía periférica sintomática en uno de cada tres, 16% tenían historia de problemas de pie diabético y 10% antecedentes de un evento isquémico cardiovascular. Estos datos reflejan la magnitud y gravedad del problema, la aparición temprana y la larga evolución de la enfermedad, aunado al descontrol crónico favorecido por un pobre nivel educativo y bajo estatus socio-económico contribuyen a la elevada frecuencia de complicaciones crónicas (24). Un estudio transversal como el presente, no nos permite obtener datos de mortalidad, mismos que seguramente serían elevados (la cifra de IRCT que reportamos fue baja probablemente por esta razón) .Al revisar expedientes de pacientes con DT2 menores de 40 años que ingresaron hace 20-30 años, el

70% de los pacientes se pierden a su seguimiento de la consulta externa de nuestra Institución.

La adherencia al tratamiento fue similar a la reportada en DT2 de inicio tardío en nuestro medio, con dificultades fundamentalmente para seguir un plan de alimentación y practicar ejercicio (27). Los pacientes sin complicaciones de la diabetes se caracterizaron por tener una mejor adherencia al plan de alimentación y de ejercicio y una menor disfunción emocional asociada a la diabetes. Uno de cada 3 pacientes estaba deprimido y la gran mayoría refería a la diabetes como una causa de estrés importante en sus vidas. Las pacientes del sexo femenino al igual que en otros estudios se caracterizaron por presentar mayor IMC y depresión que el paciente de sexo masculino.

El 20% de los pacientes que tenían antecedentes familiares de diabetes en ambos padres, se caracterizaron por un menor IMC y una tendencia a mayor descontrol glucémico.

ABCA1 es una proteína integral de membrana que participa en el transporte de colesterol y fosfolípidos. Hay muchas evidencias que sugieren que su presencia protege contra el desarrollo de diabetes, esto derivado de estudios en animales de experimentación con ablación selectiva de ABCA1 y estudios en humanos en diferentes grupos étnicos, incluyendo población mexicana, donde se ha confirmado que diversos polimorfismos de ABCA1 se asocian con diabetes de inicio temprano y con las complicaciones macro vasculares asociadas a la misma (11,12). La variante R230C del gen ABCA1 representa un importante alelo de riesgo para el desarrollo de DT2 de inicio temprano en sujetos de la población mestiza-mexicana (12). En población japonesa se han descrito también variantes de secuencia (un diplotipo específico) asociadas al riesgo de manifestar DT2 (29).

Evidencia generada de modelos animales muestra que la inactivación específica de la proteína ABCA1 en la célula β en el ratón reduce significativamente la secreción de insulina (30), esto aparentemente es resultado de la acumulación excesiva de colesterol al interior de la célula β ,

apoyando con ello un nuevo mecanismo de daño de célula β mediado por colesterol (e.g lipotoxicidad mediada por colesterol a diferencia de la lipotoxicidad por ácidos grasos).

En el presente estudio la frecuencia de los genotipos R230C/C230C, portadores del alelo de riesgo fue de 26.5%, cifra elevada respecto a la población general pero significativamente más baja que la frecuencia reportada previamente para pacientes con DT2 de inicio temprano captados en población abierta (33.1%) (12). Los genotipos R230C/C230C (alelo de riesgo) se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que iniciaron en forma más temprana con insulina y en menor frecuencia en aquellos con acantosis nigricans (marcador de resistencia a la insulina) lo que sugiere que el alelo C230 condiciona más un defecto secretor y no se relaciona directamente con la sensibilidad a la insulina, esto es consistente con hallazgos previos en pacientes mestizos mexicanos y japoneses, así como en el modelo animal de inactivación de este transportador de colesterol (11,12,29,30). También se encontró una asociación de este alelo de riesgo con una menor prevalencia de complicaciones microvasculares. No se encontraron diferencias en los antecedentes personales de obesidad, antecedentes familiares de diabetes o en las otras variables asociadas al síndrome metabólico.

CONCLUSIONES.

La DT2 de inicio temprano constituye un grave problema de salud pública. La aparición temprana y la larga evolución de la enfermedad, aunado al descontrol crónico contribuyen a la alta frecuencia de complicaciones y muy probablemente a tasas elevadas de mortalidad. Los genotipos R230C/C230C constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de DT2 de inicio temprano y pudiera asociarse a un defecto en la secreción de insulina. Se requieren en forma urgente medidas de Salud Pública que ayuden a frenar la epidemia de obesidad, promover una mayor actividad física, educación en salud y el diagnóstico temprano de la enfermedad.

REFERENCIAS.

- 1- Hillier TA, Pedula KL. Complication in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003; 26:2999-3005.
- 2- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995– 2025. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414–1431.
- 3-. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP: The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286:1195–1200, 2001
- 4- Hillier TA, Pedula KL: Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* 24: 1522–1527, 2001
- 5- Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clín N Am* 2005; 52: 1579-1609
- 6- - Aguilar Slinas Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin EndocrinolMetab* 86: 220–226, 2001
- 7- Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico. *Am J Med*. 2002; 113:569 –574.
- 8 - American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23: 381–389, 2000
- 9- Neufeld N, Raffel L, Landon C, et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21:80 –6.
- 10- Hale DE, Danney KM. Non-insulin dependent diabetes in Hispanic youth (type 2). *Diabetes* 1998; 47(Suppl 1):A82.

- 11- Oram JF and Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005; 85:1343-1372.
- 12- Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, Huertas-Vázquez A, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Wachter NH, Tusie-Luna MT, Cruz M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S; Metabolic Study Group. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008; 57:509-13.
- 13- Greco P, La Greca AM, Ireland S et al. Assessing adherence in IDDM: A comparison of two methods. *Diabetes* 1990; 1: 64.
- 14- Whooley MA, Avins AL, Mirnada J, Browner WS. Case finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439-445.
- 15- Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al. Assessment of diabetes related distress. *Diabetes Care* 1995; 18: 754-760.
- 16 - Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997 Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20:1183–1197.
- 17- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA*. 2001; 285:2486–2497.
- 18- Rios Burrows N, Geiss L, Engलगau M, Acton K. Prevalence of diabetes among native American and Alaska natives 1990–1997. *Diabetes Care*. 2000;23:1786–1790.
- 19- Zimmet P, Turner R, McCarty D, et al. Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl 2):B59– 64.

20- Sobngwi E, Gautier JF: Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 45:283–285, 2002

21-.L Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM: Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136: 664–672, 2000

22- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:

709 –29.

23-. Matthews DR, Wallace TM: Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm. Res* 57 (Suppl. 1):S34–S39, 2002

24- Dean H, Flett B. Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: long-term follow-up in young adult years. *Diabetes* 2002; 51(S2):A24.

25- Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, et al. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med* 1993;69:204-10.

26- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 1997; 20: 844–7.

27- Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández-Jiménez S, Weinger K, Caballero AE, Aguilar Salinas C, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ, Rull J A. Psychosocial factors associated with poor diabetes self care management in a specialized Center in Mexico City. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004;58: 566- 570.

28- Salinas CA, Cruz-Bautista I, Mehta R, Villarreal-Molina MT, Perez FJ, Tusié-Luna MT, Canizales-Quinteros S. The ATP-binding cassette transporter

subfamily a member 1 (ABC-A1) and type 2 diabetes: an association beyond HDL cholesterol. *Curr Diabetes Rev.* 2007; 3:264-7.

29- Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, Marsh BJ, Rodrigues B, Johnson JD, Parks JS, Verchere CB, Hayden MR. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med.* 2007 Mar; 13:340-347.

30- Daimon M, Kido T, Baba M, Oizumi T, Jimbu Y, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M, Muramatsu M, Kato T. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Apr 1; 329(1):205-10.

31- Meda E, Pavkov, Peter H. Bennett, William C Knowler, Jonathan Krakoff, Maurice L. Sievers, Robert G. Nelson. Effect of Youth-Onset type 2 Diabetes Mellitus on incidence of End-Stage Renal Disease and Mortality in Young and Middle-Aged Pima Indians. *JAMA.* 2006; 296: 421-426.

Anexo-1

Hoja de informe al paciente para participar en el estudio

Nombre

del

participante _____

Investigador Principal: *Dr. Israel Lerman Garber*

Título del proyecto: **La diabetes tipo 2 de inicio antes de los 40 años.**

Experiencia en una Institución de tercer nivel de atención médica.

Esta porción debe ser leída y firmada por el participante:

Esta forma de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Puede preguntarle al médico o algún otro miembro del equipo de investigación para que le explique cualquier palabra o alguna información que usted no entienda.

PROPOSITO DEL PROYECTO:

El propósito de este estudio, es el de conocer las características generales del paciente con diabetes tipo 2 que inicia antes de los 40 años de edad y que se atiende en una institución de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

PARTICIPACION VOLUNTARIA

Su participación en este estudio será completamente voluntaria y usted puede salirse del estudio en cualquier momento sin estar sujeto a ninguna sanción y sin que se vea afectada su atención médica a futuro en el instituto.

ALTERNATIVAS:

Usted puede decidir no participar en este estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

En caso de aceptar participar en el estudio, deberá contestar una entrevista que le será entregada por el investigador o su representante. Para la realización de este cuestionario deberá dedicar aproximadamente 30 minutos de su tiempo. Además a sus padres se les realizará una breve entrevista y en caso de tener diabetes se les tomará un estudio de laboratorio para hemoglobina glucosilada. A usted también se le podrán tomar una muestra de sangre. Esto no tendrá ningún costo para usted o para sus padres.

RIESGOS Y MOLESTIAS:

El presente estudio no representa riesgo alguno para usted.

Información importante.

Si tiene usted cualquier pregunta sobre el estudio, angustia o duda que se genere durante la realización del cuestionario, esta será resuelta por personal capacitado (médico).

No es política del Instituto proveer compensación económica por este tipo de estudios.

BENEFICIOS:

No existe garantía alguna de que usted resulte beneficiado por participar en el estudio. De todas formas usted mismo u otras personas en el futuro podrán tal vez tener un beneficio de esta investigación médica.

COSTO/PAGO

Durante este estudio no se le cobrará costo alguno excepto por los estudios que sean parte de la rutina de su atención médica habitual.

CONFIDENCIALIDAD:

Toda la información adquirida en este estudio utilizada para su identificación estará sujeta a las políticas de información confidencial del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y no será revelada o compartida con nadie que no sea miembro de el equipo de investigación. Sin embargo, no es posible eliminar por completo el riesgo de ruptura de confidencialidad. Para minimizar este riesgo, los expedientes del estudio van a ser guardados en áreas restringidas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el acceso a la computadora será restringido por una clave conocida sólo por los miembros autorizados de el equipo de investigación.

A pesar de estos esfuerzos para proteger la confidencialidad de la información persiste el riesgo de que información sensible sea obtenida por otros o descubierta o inferida por miembros de su familia. Su nombre o cualquier otro tipo de dato que pueda identificarlo no aparecerán en ninguna presentación o publicación que resulte de este estudio.

Mientras participa en el estudio, si tiene alguna pregunta o preocupación relacionadas al estudio, deberá de contactar al Dr. Israel Lerman Garber. Si desea también puede contactar el Comité de Estudios en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Anexo-2

Forma de Consentimiento Informado

He sido informado y entiendo el propósito del proyecto descrito anteriormente y sus procedimientos. También he sido informado y entiendo los posibles riesgos, incomodidades y beneficios. He sido informado que efectos impredecibles pueden ocurrir.

He sido informado y entiendo que la información colectada en el estudio puede ser publicada o diseminada con fines científicos. Sin embargo, también entiendo que mi nombre no va a ser publicado y que se harán todos los esfuerzos posibles para proteger mi confidencialidad. Entiendo que puedo salir del estudio u omitir cualquier procedimiento en cualquier momento y sin perjuicios hacia mí.

Yo voluntariamente acepto participar en este proyecto y tengo una copia de esta forma.

Entiendo que nadie ha contactado sobre mi participación en este estudio a mi médico general (primario) o a cualquier otro médico que me proporcione atención médica. Entiendo que puedo consultar con cualquiera de estos médicos antes de entrar al estudio para discutir si hay alguna razón que el / ella conozca por lo que yo no deba entrar al estudio.

He sido informado y entiendo que tengo acceso al Comité de Estudios Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en caso que tenga preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación de este estudio a través de su presidente o representante administrativo del Comité cuyos nombres aparecen abajo. Entiendo que el Comité puede tener acceso a mi y/o información colectada y así asistir en sus funciones.

Firma del Participante
(o Representante)

Fecha

Testigo

Fecha

Relación con el participante

Testigo

Fecha

Relación con el participante

Esta Parte Debe ser Completada por el Investigador (o Representante):

He explicado al sujeto nombrado anteriormente (arriba) la naturaleza y el propósito de los procedimientos descritos anteriormente (arriba) así como los posibles riesgos, incomodidades y beneficios que puedan resultar. Le he preguntado al participante si ha surgido cualquier pregunta en relación con los procedimientos y he contestado estas preguntas en la mayor medida posible.

Firma del Investigador
(o Representante)

Fecha

Anexo-3

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

PROTOCOLO SOBRE DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO.

EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ

La siguiente entrevista es de carácter totalmente confidencial y la información que usted nos proporcione servirá para comprender mejor sus necesidades y brindarle un mejor servicio.

PRIMERA PARTE (a ser llenado junto con su médico)

Nombre:

Edad: _____ Sexo: _____

Dirección:

Teléfono a donde se le pueda localizar _____

Escolaridad:

Ninguna: __ Primaria: __ Secundaria: __ Preparatoria: __ Universitaria: __

Ocupación: _____

Nivel socioeconómico _____

Preguntas relacionadas con la Diabetes

1) Fecha en que se le estableció el diagnóstico de diabetes? _____

2) Edad a la que se le estableció el diagnóstico _____

3) Duración de la diabetes _____ años

4) Antecedentes familiares de diabetes: Si ___ No ___

Abuelos () Padres () Hermanos () * indicar entre paréntesis el número de miembros afectados

5) El paciente se aplica insulina Si ___ No ___

6) En caso de respuesta afirmativa, cuantos años después del diagnóstico inició tratamiento con insulina _____

7) Medicamentos para la diabetes:

Metformina ___ Sulfonilurea ___ Metformina + SU HO+ insulina _____

Insulina ___

Ha abandonado en alguna ocasión el tratamiento de su diabetes Si ___ No

En caso de respuesta afirmativa por cuantos años _____

8) Tratamientos para otros problemas médicos

Antihipertensivos___ Fibratos ___ Statinas___ Aspirina___

9) Evidencia de complicaciones tardías de la diabetes

- Microalbuminuria si_____ no_____
- Retención azoada o Sd. nefrótico si_____ no_____
- Retinopatía proliferativa si_____ no_____
- Neuropatía periférica significativa si_____ no_____
- Disfunción eréctil si_____ no_____
- Cardiopatía isquémica si_____ no_____
- Claudicación si_____ no_____
- Pie diabético si_____ no_____
- Infecciones recurrentes urinarias si_____ no_____

10) Historia previa de cetoacidosis si_____ no_____

11) Historia previa de hipoglucemia severa si___ no___

12) En el último año la diabetes lo ha incapacitado Si ___ No

En caso de respuesta afirmativa por cuantos días_____

13) El tratamiento de su diabetes lo obtiene de

Propios recursos___ IMSS___ Seguro popular___ Otro_____

14) Problemas asociados al síndrome metabólico

Antecedentes obesidad Si___ No___

En caso de respuesta positiva a partir de que edad_____

AHF positivos de obesidad Si___ No___

Circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres

Si___ No___ Hipertrigliceridemia Si___ No___

Hipoalfalipoproteinemia Si___ No___ HTA (> 130-80 mmHg) Si___ No___

Historia de gota Si___ No___

Ovarios poliquísticos Si___ No___

Peso al nacer menor de 2 Kg Si___ No___

Historia de diabetes gestacional en su madre Si___ No___

15) Antecedentes de tabaquismo Si___ No___

Examen Físico

Peso_____ Talla_____ IMC_____ TA_____ / _____

Circunferencia de cintura _____ Acantosis nigricans Si__ No__

Laboratorio

Glucemia_____ HbA1c_____

HbA1c en el último año (incluir fecha) _____

CT_____ CLDL _____

TG_____ CHDL _____ Ac úrico _____

Anticuerpos antiGAD Positivos_____ Negativos_____ No se tienen _____

Marcador genético_____

Anexo-4
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR
ZUBIRAN"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

PROTOCOLO SOBRE DIABETES TIPO 2 DE INCIO TEMPRANO.
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ

SEGUNA PARTE. Cuestionarios a ser llenados por el paciente

Nombre _____
Número asignado en el protocolo _____

**Para las siguientes preguntas encierre con un círculo la respuesta que
corresponde a cada una de ellas.**

**1- ¿Qué tan bien ha llevado a cabo su plan de tratamiento para la diabetes en los
últimos meses?**

Por favor encierre en un círculo la respuesta de cada pregunta que mejor describa lo
que usted hace en forma habitual.

	Nunca	Rara vez	Alguna vez	Usualmente	
Siempre					
1- Medir la glucosa con un monitor o glucómetro	1	2	3	4	5
2- Administrar la dosis correcta de tabletas	1	2	3	4	5
3- Comer las porciones correctas de alimentos	1	2	3	4	5
4- Hacer ejercicio tres o más veces por semana	1	2	3	4	5

2. Preguntas respecto a su estado personal.

A continuación encontrará usted una serie de preguntas, por favor marque con una X en la casilla de **si**, si usted considera que la aseveración es correcta, o con una X en la casilla de **no**, si usted considera que la misma es incorrecta.

- 1 ¿Durante las últimas semanas le ha ocurrido con frecuencia el haberse sentido “bajo de pilas”, deprimido, sin esperanza? Si ___ No ___
- 2 ¿Durante las últimas semanas ha sentido poco interés o placer en hacer las cosas? Si ___ No ___
- 3 Considera que su diabetes está bien controlada. Si ___ No ___
- 4 ¿Se siente usted suficientemente cómodo de preguntarle al médico sus dudas acerca de la diabetes? Si ___ No ___
- 5 ¿Acude usted a tratamiento de medicina alternativa? Si ___ No ___
- 6 Solamente si usted bebe alcohol con frecuencia: ¿ha recibido recientemente críticas por su forma de beber? Si ___ No ___
- 7 ¿Conoce usted el resultado más reciente de su hemoglobina glucosilada?
Si ___ No ___

3- Cuestionario de calidad de vida.

Por favor, encierre en un círculo para cada una de las cinco afirmaciones cual define mejor como se ha sentido usted durante la últimas dos semanas.

Observe que cifras mayores significan mayor bienestar. **Ejemplo:** Si se ha sentido **alegre y de buen humor más de la mitad del tiempo durante las últimas dos semanas**, marque una cruz en el recuadro con el número 3 de la primera pregunta.

Durante las Últimas dos semanas	Todo el tiempo	la mayor parte del tiempo	Más de la mitad del tiempo	Menos de la mitad del tiempo	De vez en cuando	Nunca
1-Me he sentido 0 alegre y de buen humor.	5	4	3	2	1	
2- Me he sentido 0 tranquilo y relajado.	5	4	3	2	1	
3-Me he sentido 0 activo y enérgico.	5	4	3	2	1	
4-Me he despertado 0 fresco y descansado.	5	4	3	2	1	
5-Mi vida cotidiana 0 ha estado llena de cosas que me interesan.	5	4	3	2	1	

4- Diabetes distress screening instrument.

Vivir con diabetes puede ser difícil para algunas personas. A continuación se le presentan dos situaciones que pueden representar o no un problema para usted. Describa el grado en que éstas le han generado ansiedad o molestia en el último mes.

A continuación, encierre en un círculo la respuesta que usted considere más correcta. Recuerde que la pregunta se refiere a que tanto le molesta o le genera ansiedad, no simplemente si es una afirmación que es verdadera para usted. Si no le afecta y no es un problema para usted puede encerrar en un círculo el número 1, si representa una situación que le genera mucha ansiedad o molestia puede encerrar el número 6.

No es Problema Problema
problema moderado serio

1-El sentirse sobrepasado/a (“es demasiado para usted”)

por su diabetes 1 2 3 4 5

2-El sentir que está fallando frecuentemente con su

tratamiento para la diabetes 1 2 3 4 5

INFORMACIÓN RESPECTO A LOS PADRES DEL PACIENTE

Historia de DM en la madre Si___ No___ Edad al diagnóstico ___

Ultima Hb glucosilada _____ Fecha_____

Historia de DM en el padre Si___ No___ Edad al diagnóstico ___

Ultima Hb glucosilada _____ Fecha_____

Historia de complicaciones graves asociadas a la DM en algún miembro de la familia

Si___ No___