

Seminarios en línea sobre diabetes

Fecha: 26 06 2024

**Carlos A. Aguilar
Salinas**

**Diabetes tipo 2 de inicio
temprano en México**

16:00 Buenos Aires, 15:00 Santiago/La
Paz, 14:00 Lima/Bogotá, 13:00 Ciudad
de México, 21:00 Copenhague

Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland



El Dr. Carlos A. Aguilar Salinas es Director de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Su investigación clínica se enfoca en enfermedades metabólicas como la diabetes y las dislipidemias.



carlos.aguilars@incmnsz.mx



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Diabetes tipo 2 de inicio temprano: un área de oportunidad

Dr. Carlos A Aguilar Salinas

Director de Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

México



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



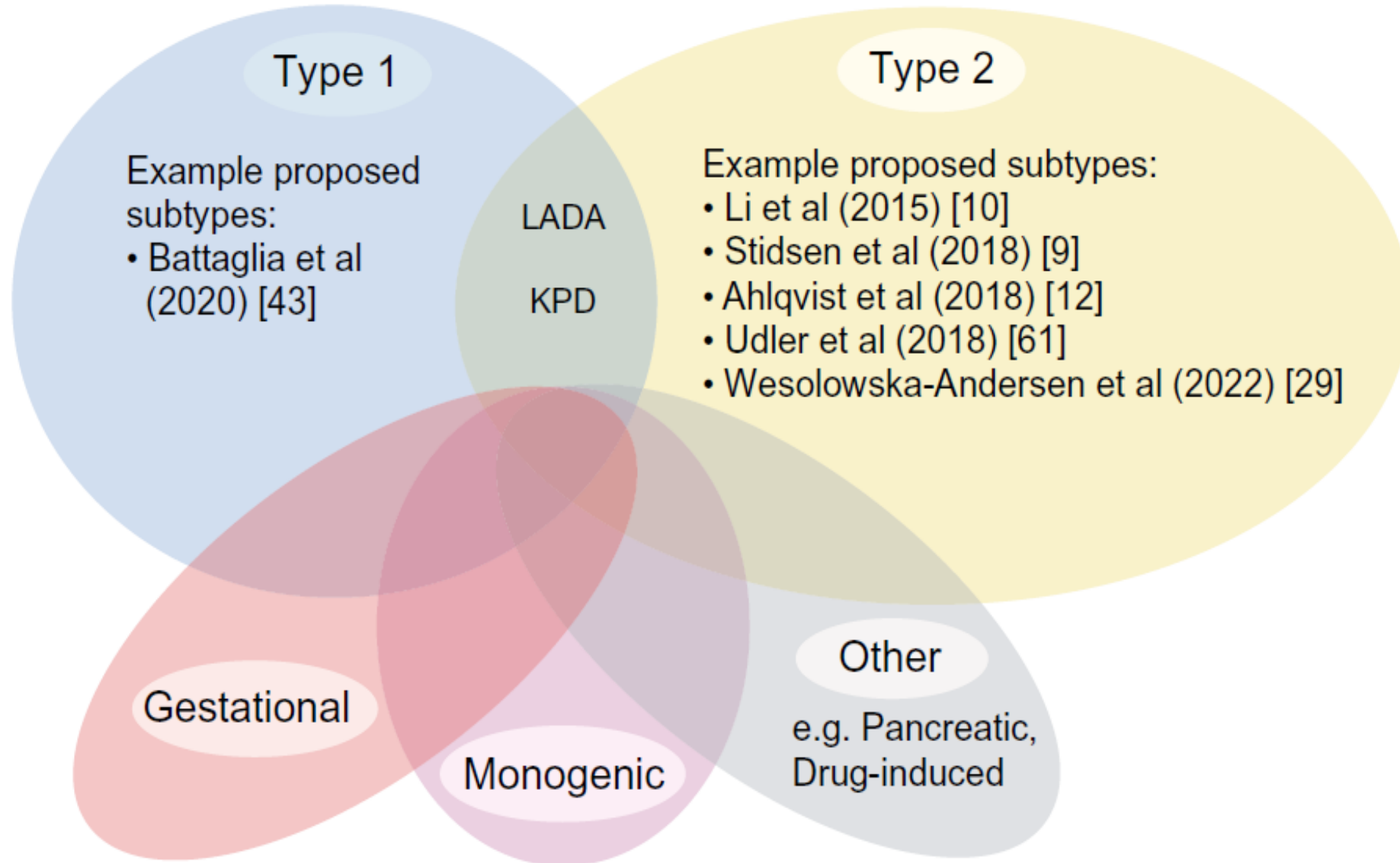
Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas



Tecnológico
de Monterrey

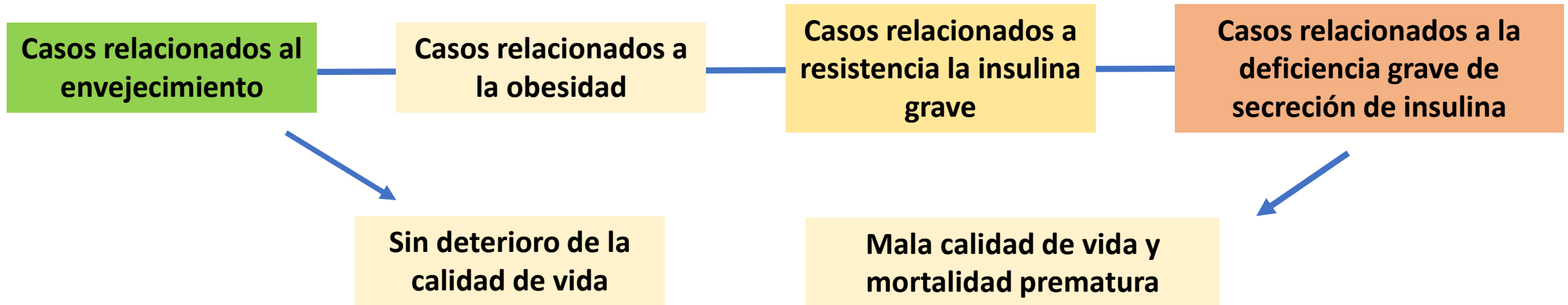
Las enfermedades metabólicas son condiciones heterogéneas

Diabetes



Heterogeneidad de las enfermedades metabólicas

Diabetes tipo 2



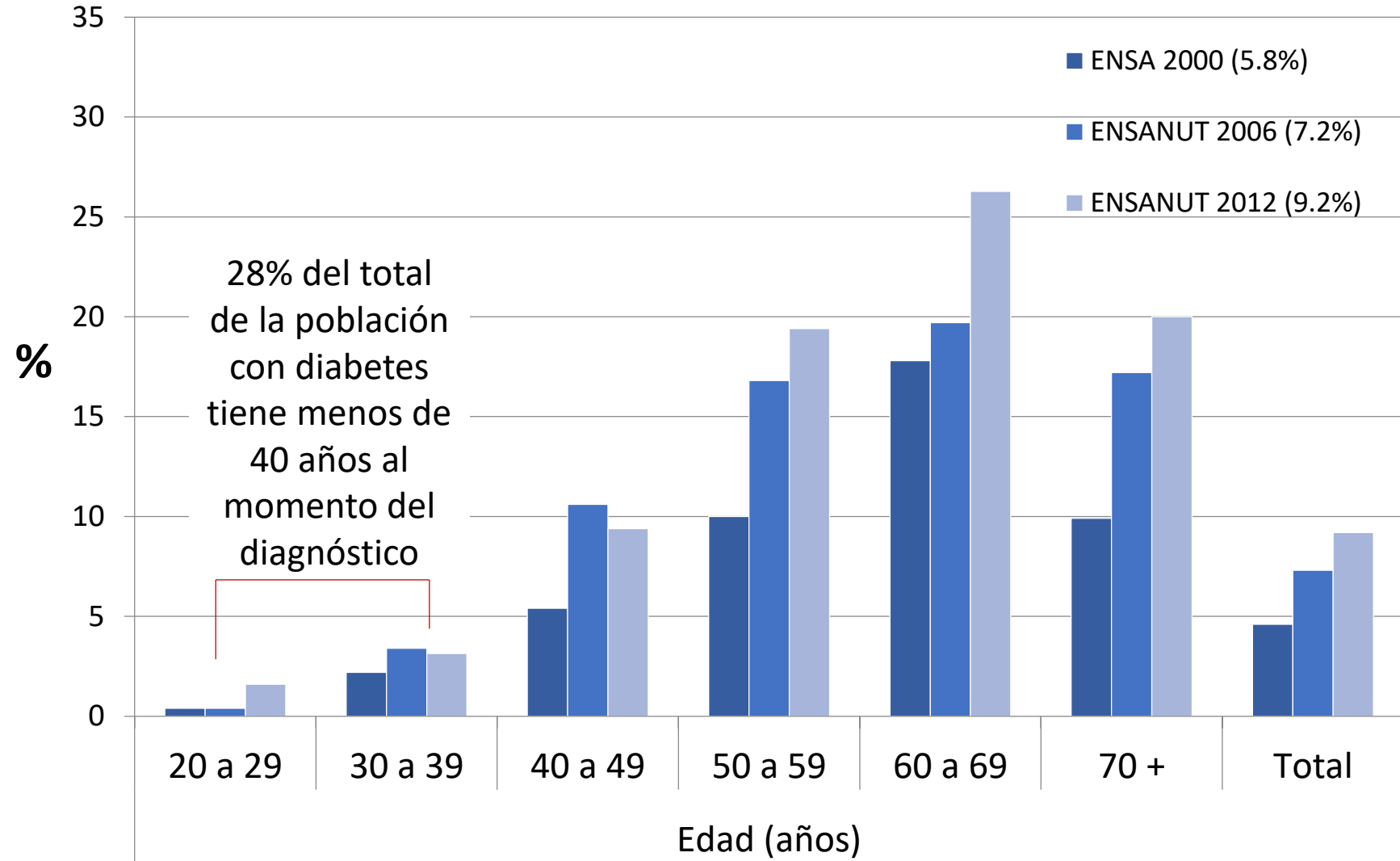
Peculiaridades clínicas de las enfermedades metabólicas en México

1. **Ocurrencia de la enfermedad en edades tempranas**
2. La adiposidad requerida para la expresión de la enfermedad es menor a la observado en otras poblaciones
3. Algunos fenotipos son más frecuentes que en otros grupos étnicos (Ej. Hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, esteatohepatitis no alcohólica)
4. Algunas complicaciones son más comunes en nuestra población (Ej. Nefropatía diabética).
5. Interacción con enfermedades infecciosas (Tuberculosis, influenza, VIH, entre otras)



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Porcentaje de adultos con diabetes en México: 2000-2022



Diabetes tipo 2 de inicio temprano: Características clínicas

Characteristic	Early-Onset Diabetes (Age 20 to 39 Years) (n = 143)	Diabetes (Age ≥40 Years) (n = 850)	P Value*	Control (Age 20 to 39 Years) (n = 8579)	P Value*
	Number (%) or Mean ± SD			Number (%) or Mean ± SD	
Fasting samples	41 (29)	159 (19)	<0.001	1482 (17)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	197 ± 68	201 ± 45	0.74	171 ± 38	0.01
Cholesterol ≥200 mg/dL	49 (34)	391 (46)	<0.001	1802 (21)	<0.001
Triglycerides (mg/dL) [†]	338 ± 267	311 ± 204	0.34	186 ± 142	<0.001
Triglycerides ≥200 mg/dL [†]	27 (66)	108 (68)	0.15	459 (31)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	33 ± 8	36 ± 8	0.01	38 ± 7	<0.001
HDL cholesterol <35 mg/dL	86 (60)	336 (40)	<0.001	2865 (33)	<0.001
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	163 ± 60	163 ± 45	0.63	133 ± 38	<0.001
Mixed hyperlipidemia [†]	11 (27)	44 (28)	0.55	129 (9)	<0.001
Severe hypertriglyceridemia [†]	6 (15)	16 (10)	<0.001	39 (3)	<0.001
Hemoglobin A _{1c} (%)	11.5 ± 3.3	11.8 ± 3.1	0.30	8.0 ± 1.0	<0.001
Insulin (μU/mL) [†]	34 ± 50	26 ± 30	0.21	17 ± 18	<0.001
Glucose (mg/dL)	223 ± 126	234 ± 126	0.14	90 ± 16	<0.001
Homeostasis model score [†]	16 ± 23	13 ± 15	0.09	4 ± 4	<0.001
Homeostasis model score >5.2 [†]	24 (59)	119 (75)	<0.001	281 (19)	<0.001
Hyperuricemia (%)	5 (4)	49 (6)	<0.001	120 (1)	<0.001
Albuminuria (%)	9 (6)	75 (9)	<0.001	163 (2)	<0.001

Diabetes tipo 2 de inicio temprano: Características clínicas

Indice de masa corporal >
30 kg/m²



Múltiples factores de riesgo
cardiovascular concurrentes
Efectividad terapéutica limitada
Frecuentemente asintomática

Indice de masa corporal <
25 kg/m²



Falla secretoria de insulina severa
Resistencia a la cetosis
Riesgo de complicaciones
microvasculares

Diabetes tipo 2 de inicio temprano: Características en Mexico

	Aged 40 years and younger (n=3128)	Older than 40 years of age (n=2878)	p value
Sex (men), %	45.8	47.0	0.553
Age (mean, s.e.)	29.3 (0.2)	55.7 (0.3)	<0.001
Schooling, %			
None or basic school	33.1	70.5	<0.001
Middle	35.9	16.7	
High school or high	31.0	12.9	
Socioeconomic income deciles, %			
1 – 2	40.9	31.6	0.001
3 – 4	22.4	27.1	
5 – 7	27.2	30.6	
8 – 10	9.5	10.7	
Current smoking, %	21.1	16.4	0.004
Alcoholism, %	36.8	28.0	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	27.0 (0.1)	28.8 (0.2)	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	117.4 (0.5)	129.1 (0.6)	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	77.6 (0.5)	82.3 (0.6)	0.001
Cholesterol, mg/dl*	191.5 (1.5)	209.4 (1.7)	<0.001



Diabetes tipo 2 de inicio temprano. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención médica

Israel Lerman-Garber,^{a*} Carlos Aguilar-Salinas,^a Teresa Tusié-Luna,^b Daniel Velásquez,^a Marlette Lobato-Valverde,^a Melannie Osornio-Flores,^a Francisco J. Gómez-Pérez,^a Julio Granados-Arreola,^c Antonio R. Villa,^d María Luisa Velasco^a y Juan A. Rull-Rodrigo^a

^aDepartamento de Endocrinología y Metabolismo, ^bUnidad de Biología Molecular y Medicina Genómica y ^cDepartamento de Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

^dDepartamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

0021-972X/01/2003-0000
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Copyright © 2001 by The Endocrine Society

Vol. 86, No. 1
Printed in U.S.A.

Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population*

CARLOS A. AGUILAR-SALINAS, EDUARDO REYES-RODRÍGUEZ, MA. LUISA ORDÓÑEZ-SÁNCHEZ, MARCELO ARELLANO TORRES, SALVADOR RAMÍREZ-JIMÉNEZ, AARÓN DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, JUAN RAMÓN MARTÍNEZ-FRANCOIS, MA. LUISA VELASCO-PÉREZ, MELCHOR ALPIZAR, EDUARDO GARCÍA-GARCÍA, FRANCISCO GÓMEZ-PÉREZ, JUAN RULL, AND MA. TERESA TUSIÉ-LUNA

Departamento de Medicina y Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (M.L.O.-S., S.R.-J., A.D.-L., J.R.M.-F., M.T.T.-L.); Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (C.A.A.-S., E.R.-R., M.A.T., M.L.V.-P., E.G.-G., F.G.-P., J.R.); and Instituto Mexicano del Seguro Social (M.A.), Mexico City 14000, Mexico

Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006

Aida Jiménez-Corona, PhD,⁽¹⁾ Rosalba Rojas, PhD,⁽¹⁾ Francisco J. Gómez-Pérez, M Esp,⁽²⁾ Carlos A. Aguilar-Salinas, M Esp.⁽²⁾

Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico

Carlos A. Aguilar-Salinas, MD, Rosalba Rojas, PhD, Francisco J. Gómez-Pérez, MD, Eduardo García, MD, Victoria Valles, PhD, Juan Manuel Ríos-Torres, MD, Aurora Franco, PhD, Gustavo Olaiz, PhD, Jaime Sepúlveda, PhD, Juan A. Rull, MD

OBJECTIVE: To investigate the prevalence and characteristics of patients with type 2 diabetes diagnosed before the age of 40 years (early-onset disease) in a nationwide, population-based study.

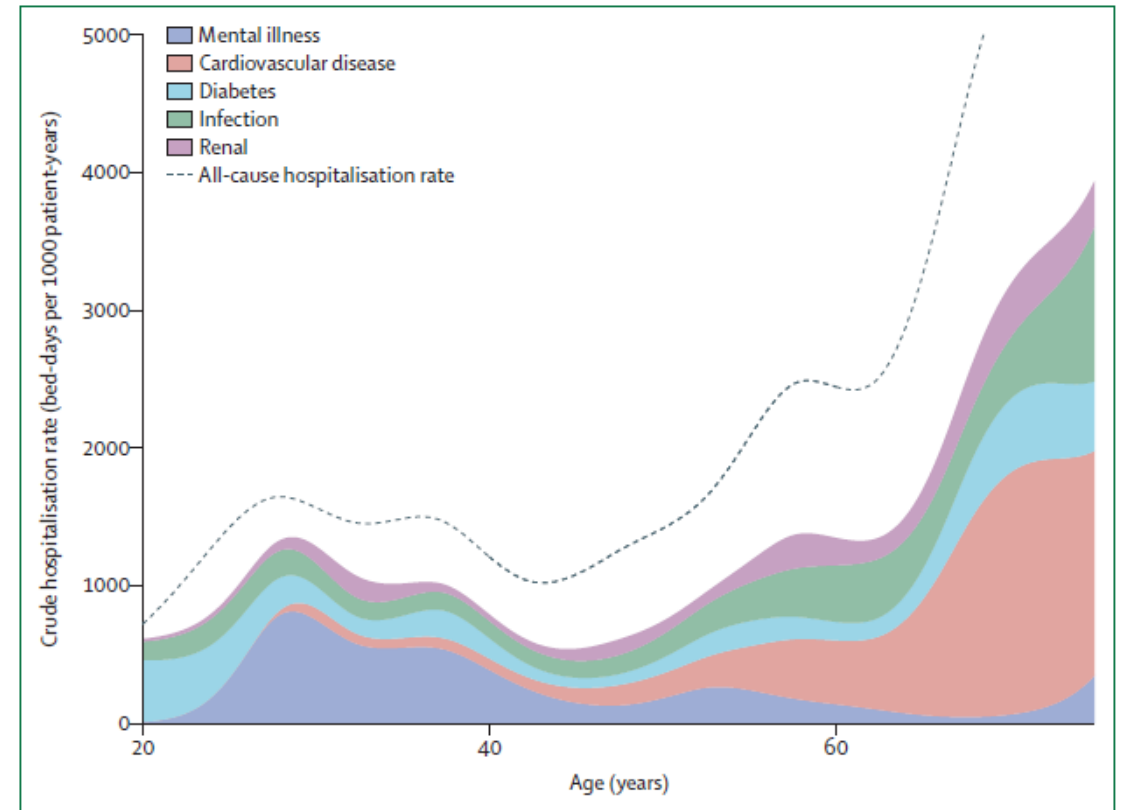
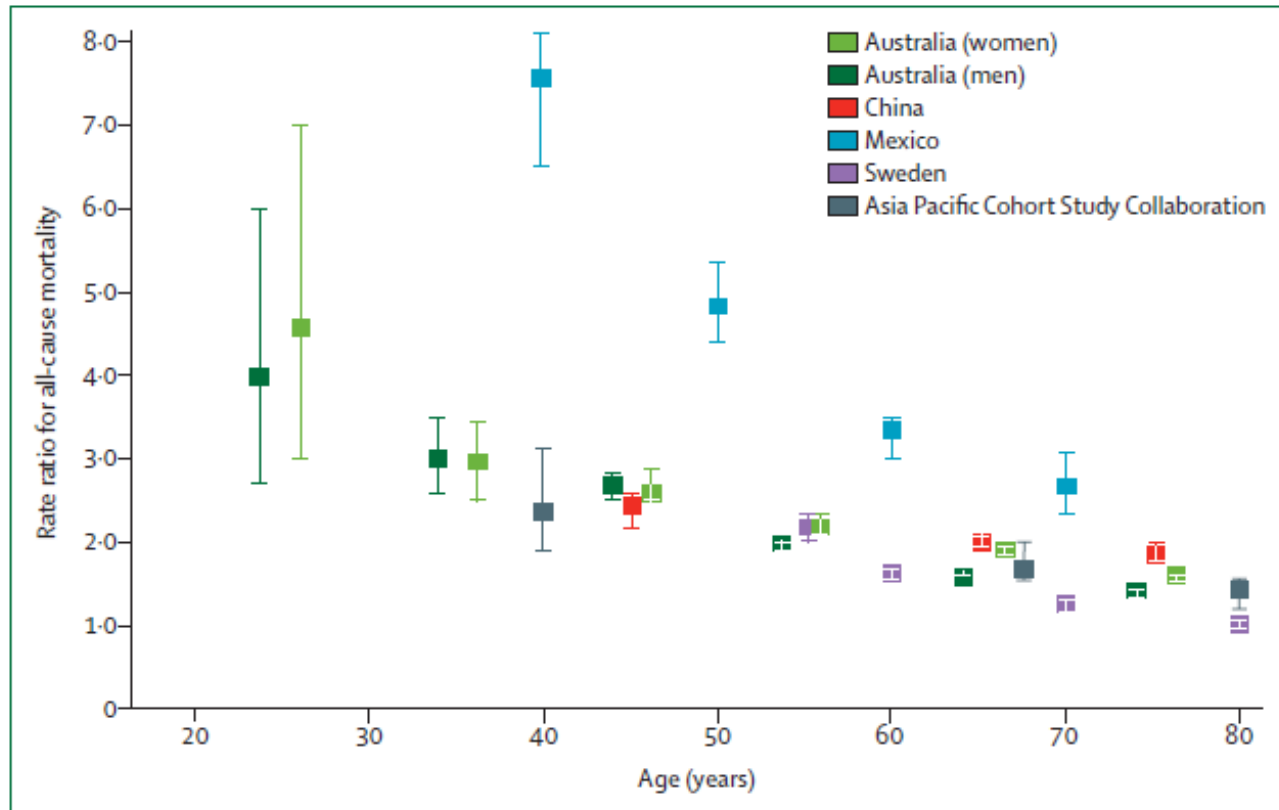
METHODS: Using a multistage sampling procedure, we enrolled a representative sample of Mexican urban adults aged 20 to 69 years. Weight, height, blood pressure, and plasma levels of glucose, insulin, and other metabolic parameters were measured in all subjects.

RESULTS: We identified 993 subjects with type 2 diabetes, including 143 subjects aged 20 to 39 years (14% of those with diabetes). Subjects with early-onset diabetes had a greater prevalence of obesity and higher plasma insulin and lipid levels than

did age-matched controls, and a greater prevalence of high-density lipoprotein cholesterol levels <35 mg/dL and severe hypertriglyceridemia than did older subjects with diabetes. Those (n = 32) with a normal body mass index (20 to 25 kg/m²) tended to have insulin deficiency as the main abnormality, whereas the "metabolic syndrome" characterized the remaining 111 subjects with early-onset diabetes.

CONCLUSION: Most patients with early-onset type 2 diabetes in Mexico are obese or overweight, suggesting that obesity treatment and prevention programs may be effective in reducing the prevalence of this disease. *Am J Med.* 2002;113:569-574. ©2002 by Excerpta Medica, Inc.

Emerging challenges: premature death and multiple morbidities due to young onset diabetes



Adapted from Ke C et al Annals Int Med 2019

Diabetes tipo 2 de inicio temprano: Evaluación clínica

Descartar autoinmunidad contra las células beta:

Anticuerpos anti GAD

Descartar diabetes tipo MODY:

Estudio de los familiares de primer grado

Evaluar la secreción de insulina:

Peptido C

Determinantes de la adherencia terapéutica:

Nivel socioeconómico, adicciones, depresión, estado de empoderamiento, conciencia de enfermedad, distress relacionado a la diabetes, uso de psicotrópicos

Buscar agregación familiar en todos los casos

Diabetes tipo 2 de inicio temprano vs Diabetes tipo MODY

MODY gene	Chromosomal location	Frequency (% from MODYs)	Pathophysiology	Other features	Treatment
HNF4A	20q13	5	β -Cell dysfunction	Neonatal hyperinsulinemia, low triglycerides	Sensitive to sulfonylurea
GCK	7p13	15–20	β -Cell dysfunction (glucose sensing defect)	Fasting hyperglycemia from newborn	Diet
HNF1A	12q24	30–50	β -Cell dysfunction	Glycosuria	Sensitive to sulfonylurea
PDX1/IPF1	13q12	<1	β -Cell dysfunction	Homozygote: pancreatic agenesis	Diet or OAD or insulin
HNF1B	17q12	5	β -Cell dysfunction	Renal anomalies, genital anomalies, pancreatic hypoplasia	insulin
NEUROD1	2q31	<1	β -Cell dysfunction	Adult onset diabetes	OAD or insulin
KLF11	2p25	<1	β -Cell dysfunction	Similar to type 2 diabetes mellitus	OAD or insulin
CEL	9q34	<1	Pancreas endocrine and exocrine dysfunction	Exocrine insufficiency, lipomatosis	OAD or insulin
PAX4	7q32	<1	β -Cell dysfunction	Possible ketoacidosis	Diet or OAD or insulin
INS	11p15	<1	Insulin gene mutation	Can also present PNDM	OAD or insulin
BLK	8p23	<1	Insulin secretion defect	Overweight, relative insulin secretion defect	Diet or OAD or insulin
ABCC8	11p15	<1	ATP-sensitive potassium channel dysfunction	Homozygote: permanent neonatal diabetes; heterozygote: transient neonatal diabetes	OAD (sulfonylurea)
KCNJ11	11p15	<1	ATP-sensitive potassium channel dysfunction	Homozygote: neonatal diabetes	Diet or OAD or insulin

MODY, maturity-onset diabetes of the young; HNF4A, hepatocyte nuclear factor 4 α ; GCK, glucokinase; PDX1, pancreatic and duodenal homeobox 1; IPF1, insulin promoter factor 1; OAD, oral antidiabetic agents; NEUROD1, neurogenic differentiation 1; KLF11, Kruppel-like factor 11; CEL, carboxyl ester lipase; PAX4, paired-box-containing gene 4; INS, insulin; PNDM, permanent neonatal diabetes; BLK, B-lymphocyte kinase; ABCC8, ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 8; ATP, adenosine triphosphate; KCNJ11, potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11.

La diabetes tipo 2 de inicio temprano: Menor secreción de insulina

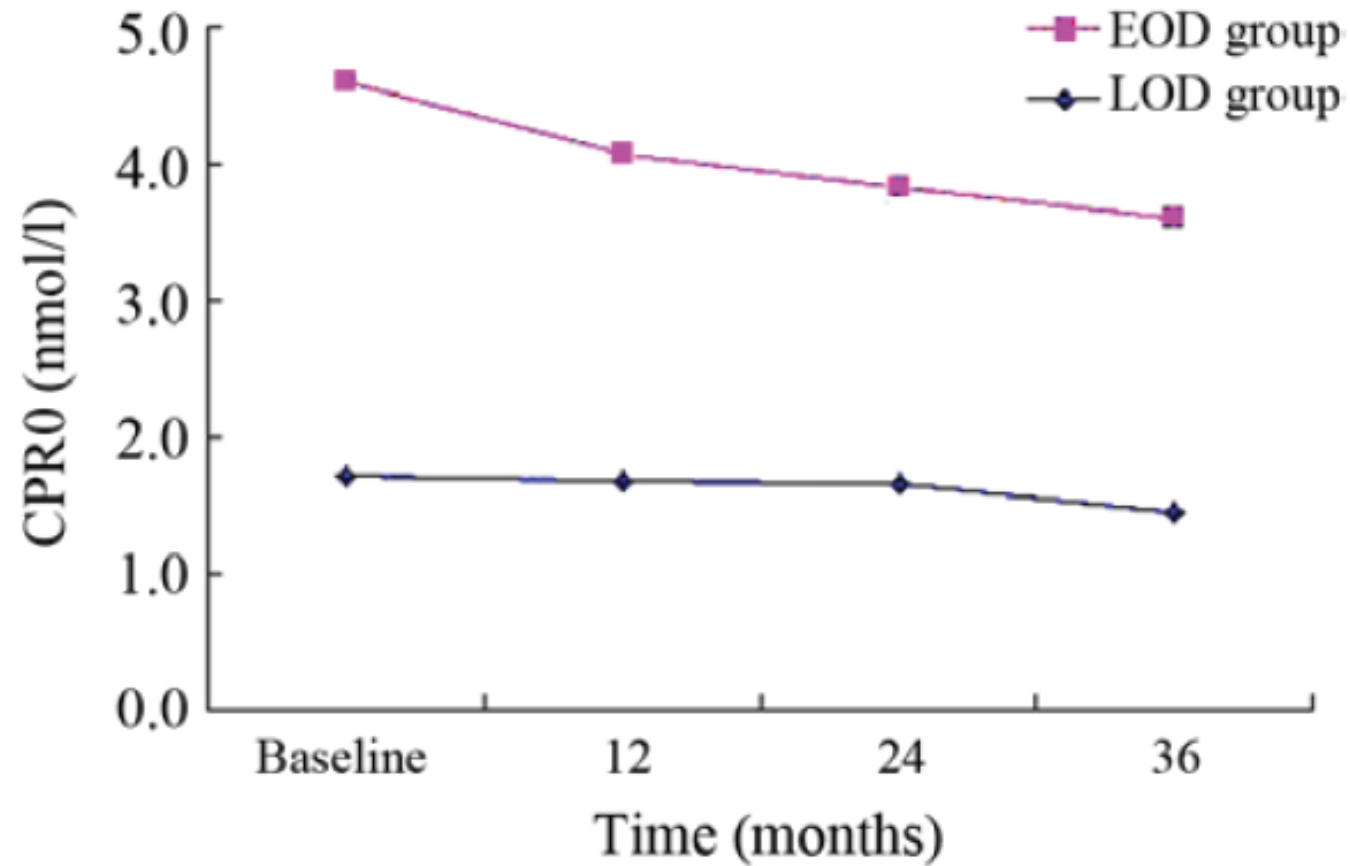
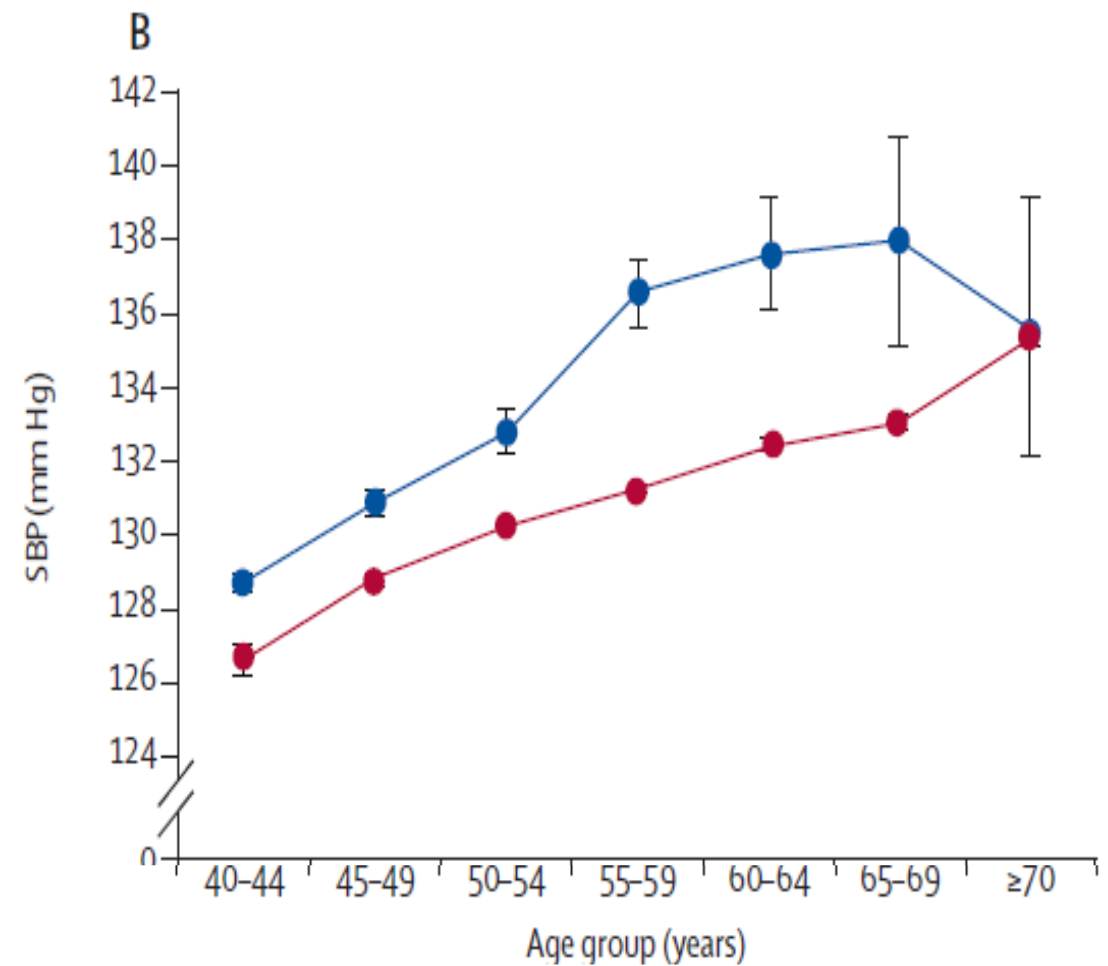
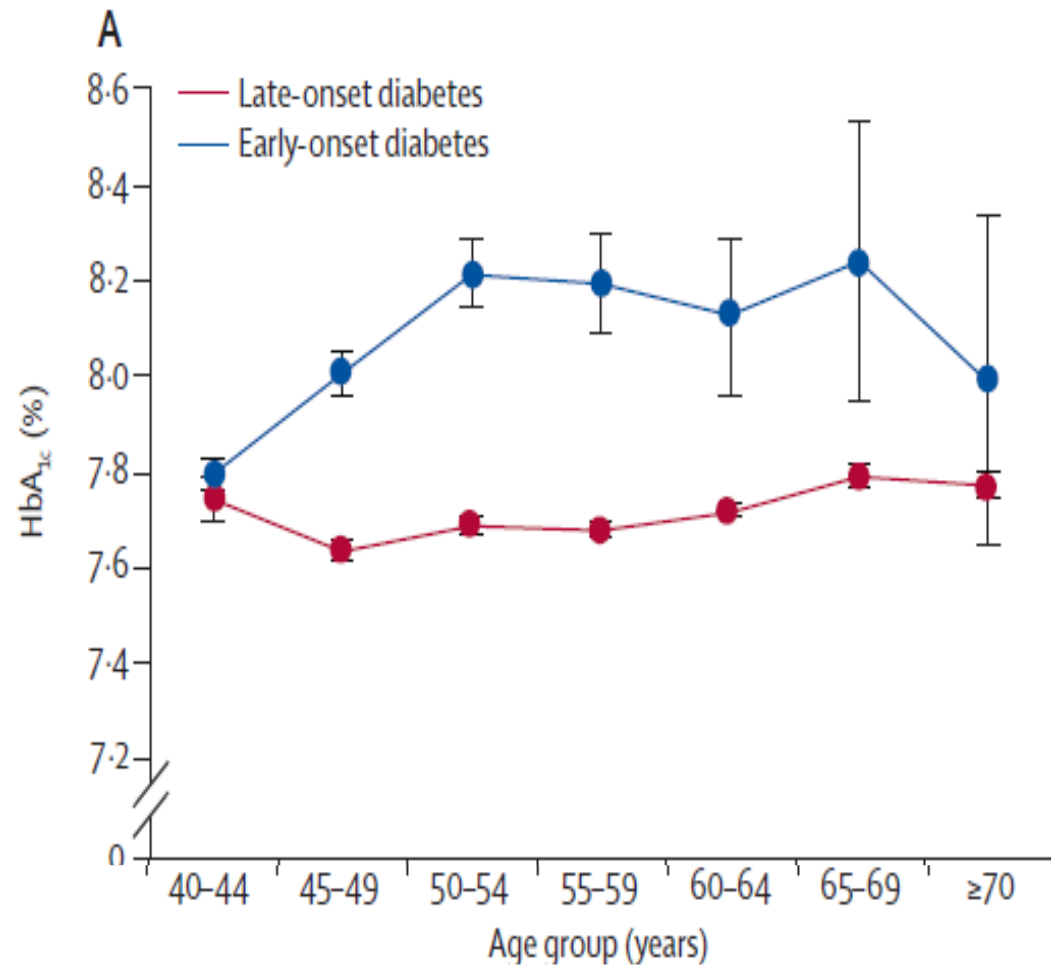


Figure 2. Changes in CPR0 in the 3-year follow-up. EOD, early-onset diabetes; LOD late-onset diabetes; CPR0, C-peptide.

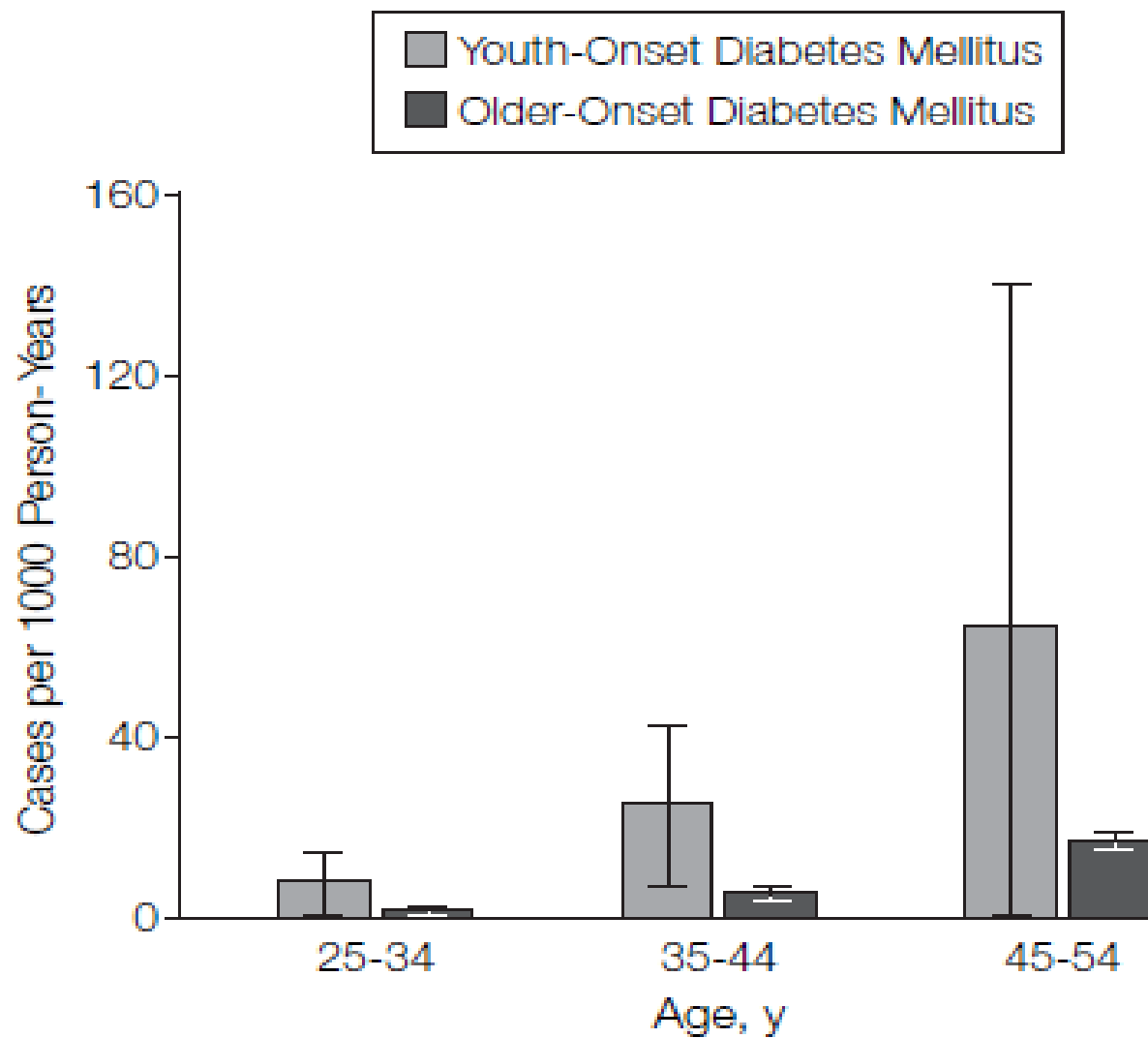
La diabetes tipo 2 de inicio temprano: Mayor complejidad terapéutica

	Early-onset (n=26 992)	Late-onset (n=195 781)	p value
Age (years)	40.9 (7.9)	60.7 (9.6)	<0.0001
Age of diabetes diagnosis (years)	34.5 (5.0)	55.3 (8.9)	<0.0001
Male sex	15 642 (58%)	104 143 (53%)	<0.0001
BMI groups			
≤23.9	12 315 (46%)	86 514 (44%)	<0.0001
24.0-27.9	11 345 (42%)	88 822 (45%)	<0.0001
≥28.0	3 332 (12%)	20 445 (10%)	<0.0001
HbA _{1c} (%)	7.9 (1.8)	7.7 (1.5)	<0.0001
Diabetes medications (p<0.0001)			
One OAD only	5 370 (20%)	39 429 (20%)	0.35
Two OADs	5 548 (21%)	53 229 (27%)	<0.0001
Three OADs	1 297 (5%)	13 617 (7%)	<0.0001
Four or more OADs	74 (<1%)	556 (<1%)	0.78
OADs plus insulin	6 936 (26%)	45 929 (23%)	<0.0001
OADs plus GLP-1	81 (<1%)	341 (<1%)	<0.0001
Insulin only	7 634 (28%)	42 354 (22%)	<0.0001

La diabetes tipo 2 de inicio temprano: Mayor complejidad terapéutica

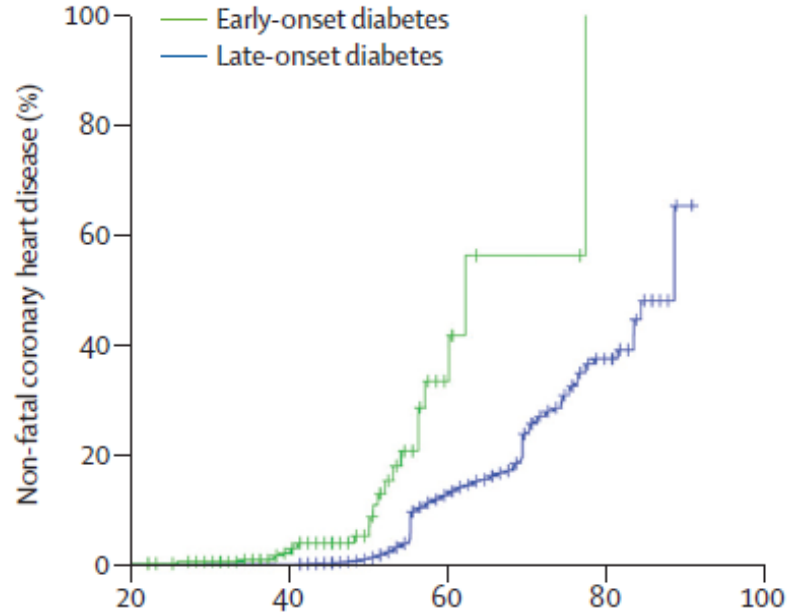


Diabetes tipo 2 de inicio temprano y nefropatía diabética

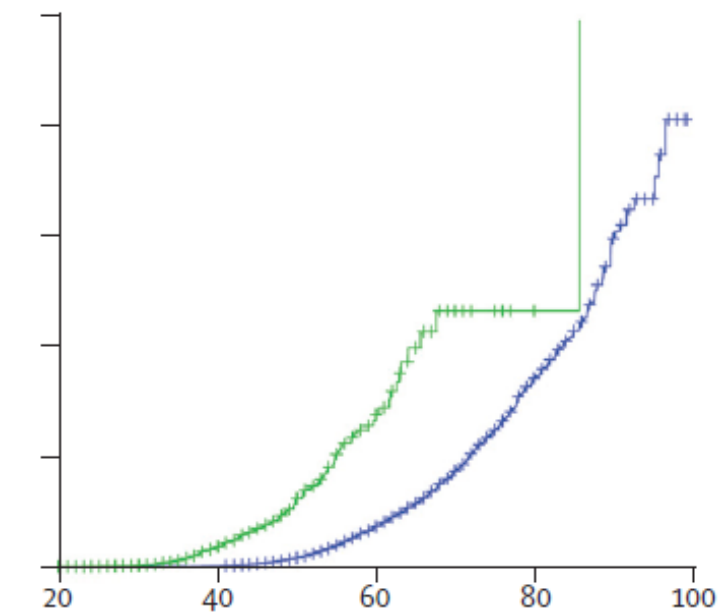


Diabetes tipo 2 de inicio temprano y cardiopatía isquémica

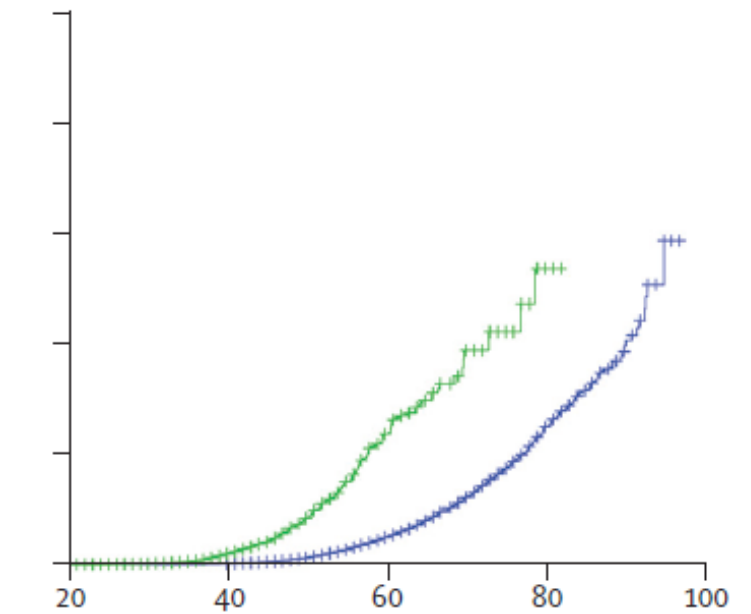
Primary hospital



Secondary hospital



Tertiary hospital



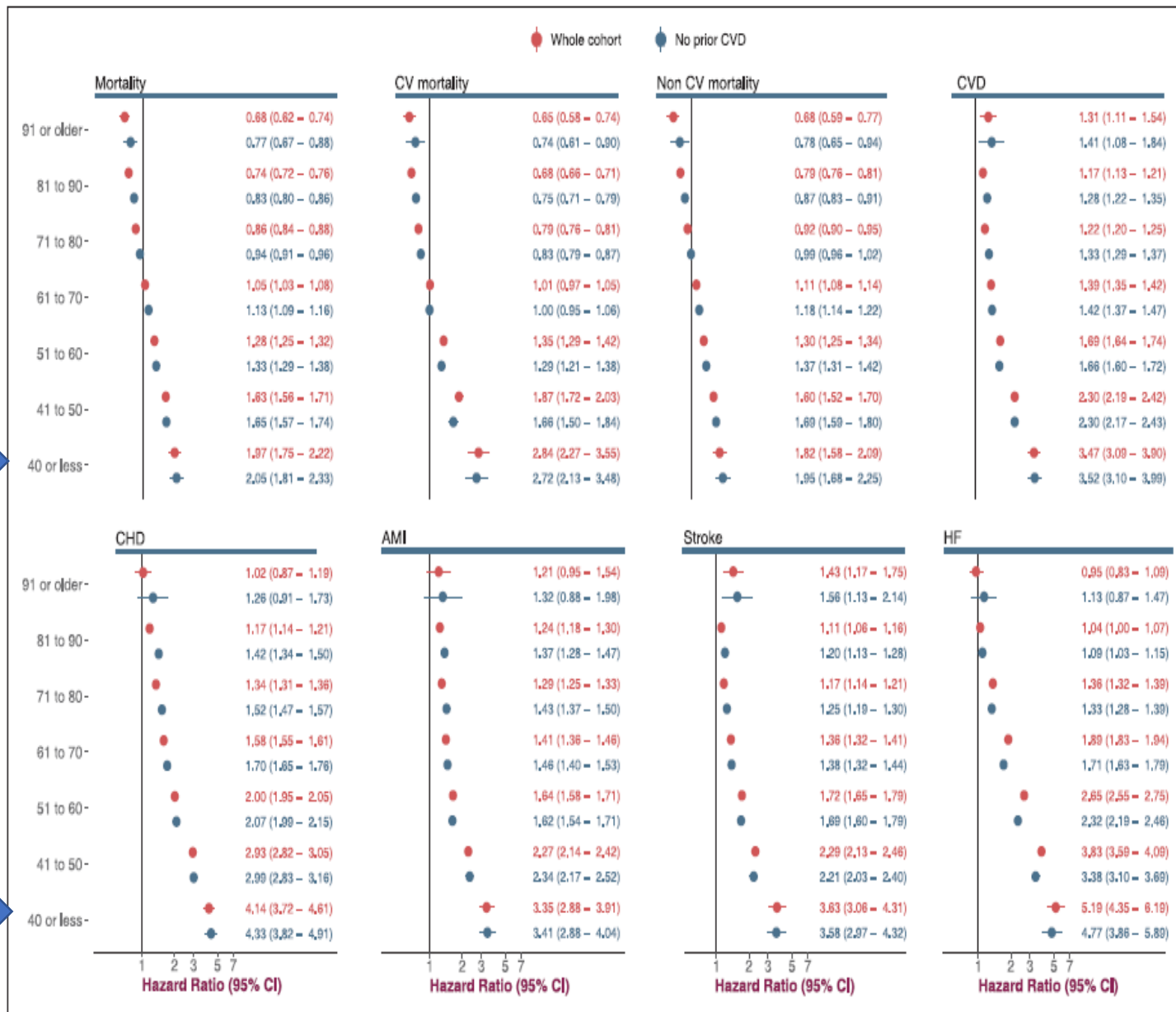
Number at risk
for coronary
heart disease

Early-onset	274	120	5	0
Late-onset	3857	3119	1120	38

Early-onset	3828	1475	42	2
Late-onset	39807	30635	11150	532

Early-onset	16783	6342	116	2
Late-onset	145238	111153	40193	1778

Diabetes tipo 2 de inicio temprano y complicaciones crónicas



En el registro sueco de diabetes:
 Diabetes diagnosticada ≤ 40 años:
 2.05 (1.81–2.33) para mortalidad total,
 2.72 (2.13–3.48) para mortalidad cardiovascular,
 1.95 (1.68–2.25) para mortalidad no cardiovascular,
 4.77 (3.86–5.89) para insuficiencia cardíaca y
 4.33 (3.82–4.91) para cardiopatía isquémica

Diabetes tipo 2 de inicio temprano y complicaciones crónicas: Hospitalizaciones

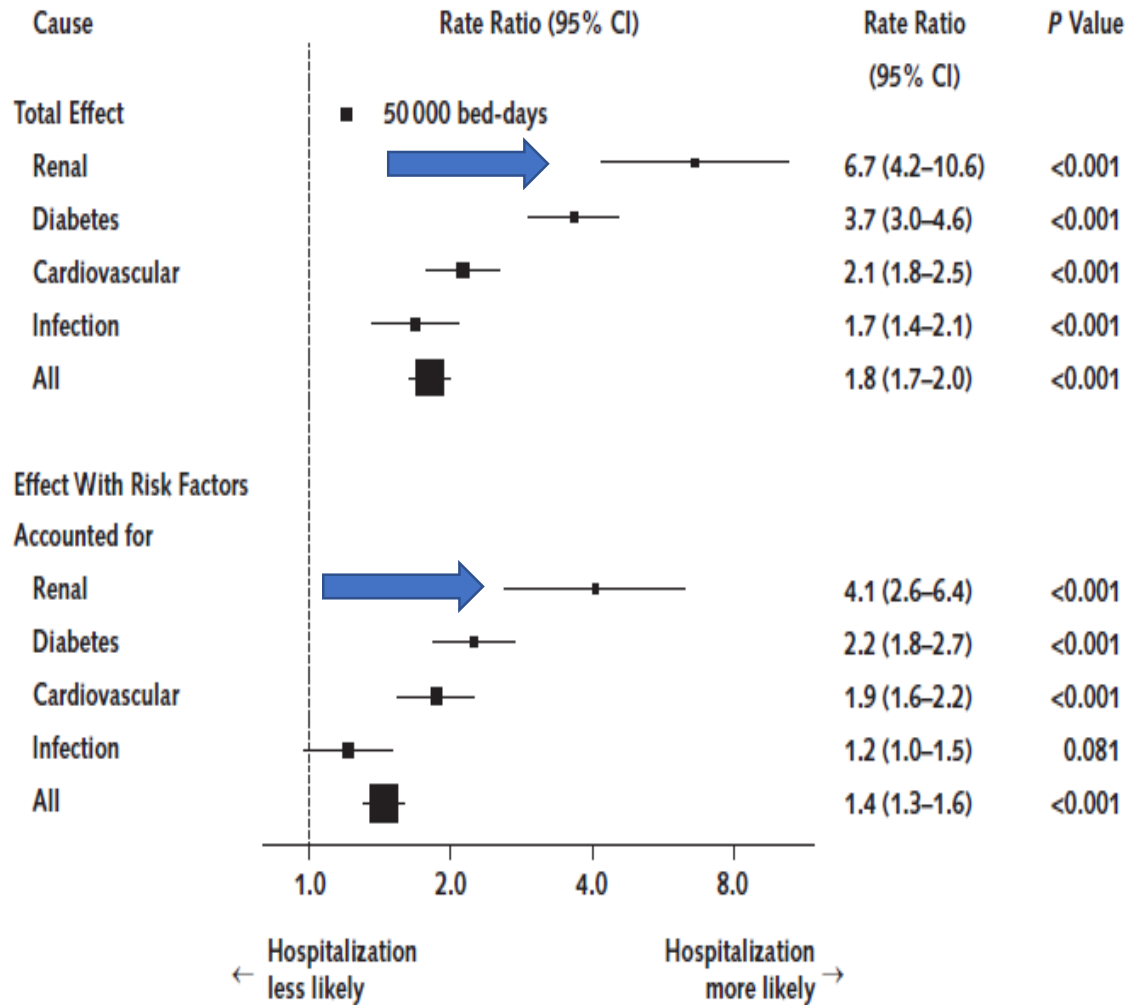
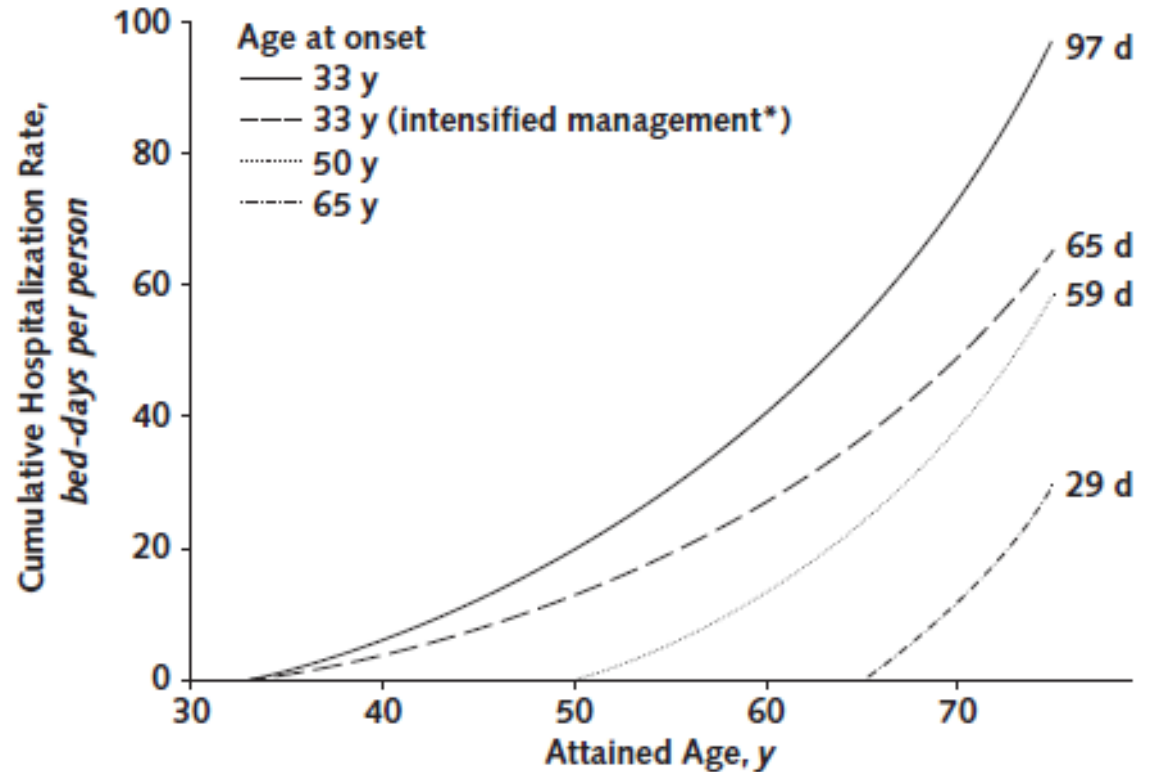


Figure 4. Estimated cumulative hospitalization rate (bed-days per person) up to age 75 y for persons with type 2 diabetes onset at ages 33, 50, and 65 y.



Sequence variants in *SLC16A11* are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico

The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium*

Hallazgos mayores

La mayor susceptibilidad de los mestizos mexicanos para tener diabetes resulta de la confluencia de una prevalencia alta de las variantes de riesgo derivadas de la ancestría caucásica y amerindia

Ancestría caucásica

TCF7L2

OR 1.42 (1.31-1.53), $p < 2 \times 10^{-17}$

23% de los casos

56 de las 68 asociaciones previamente descritas fueron confirmadas

Ancestría amerindia

SLC16A11

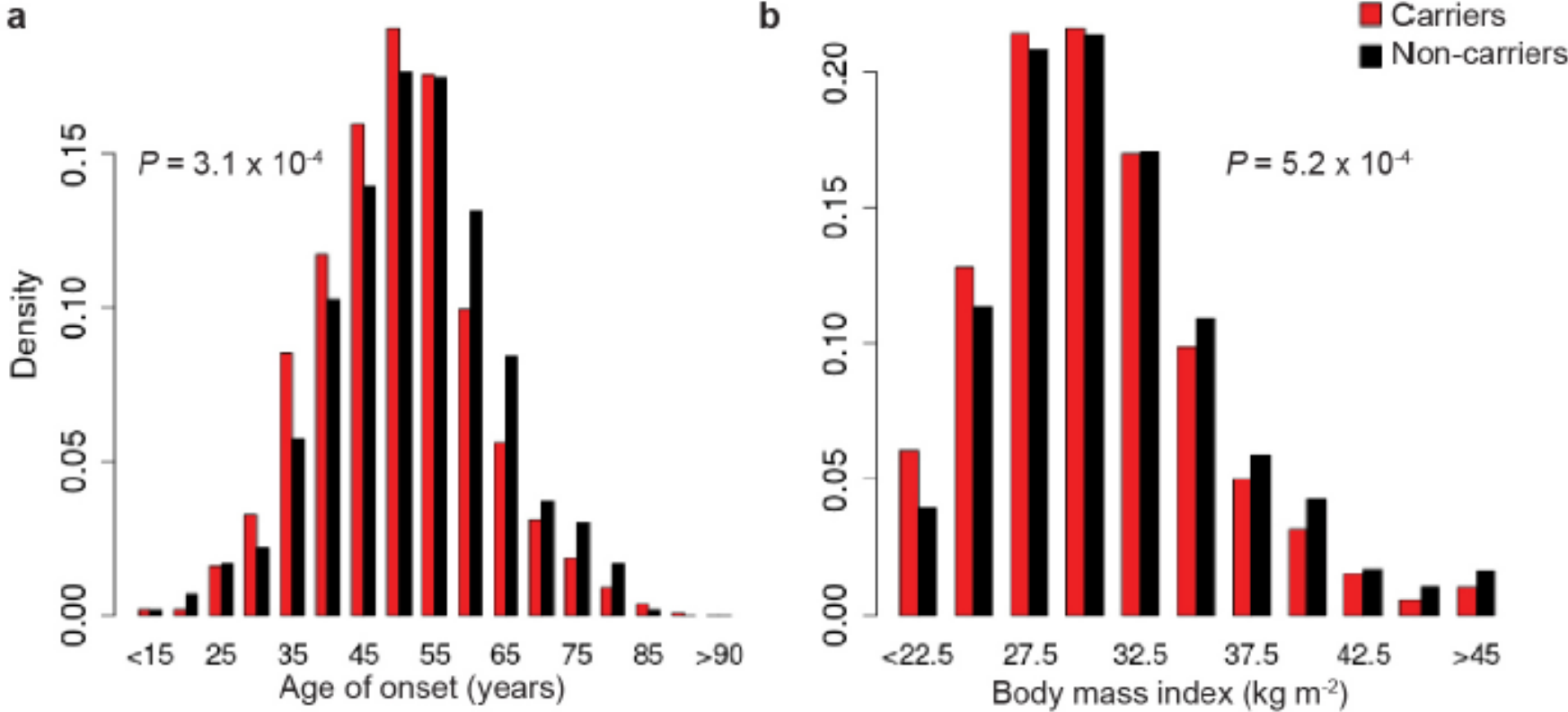
OR 1.28 (1.19-1.37), $p = 1.1 \times 10^{-12}$

HNF1alfa (p.E508K)

OR 3.28, $p = 5 \times 10^{-6}$

Sequence variants in *SLC16A11* are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico

The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium*



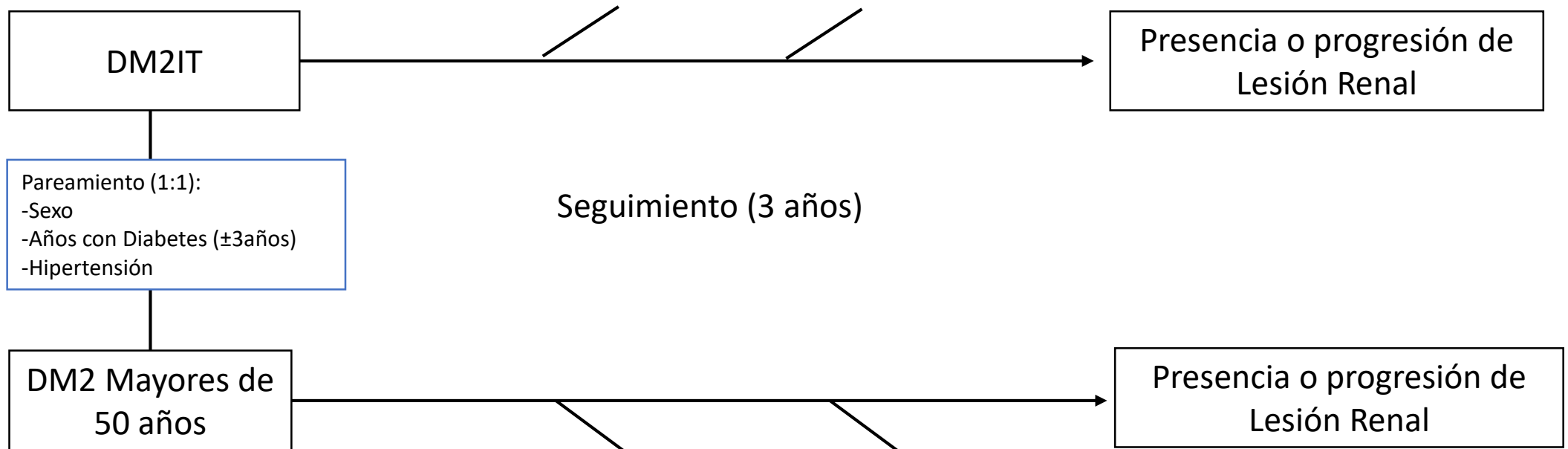
Objetivos

- Obtener datos de tasas de incidencia en albuminuria y pérdida de la función glomerular a tres años en casos con DM2 de inicio temprano.
- Identificar determinantes de aparición o progresión de la enfermedad renal en DM2 de aparición temprana.
- Obtener estimaciones en costos directos e indirectos asociados a la nefropatía en DM2 de aparición temprana.

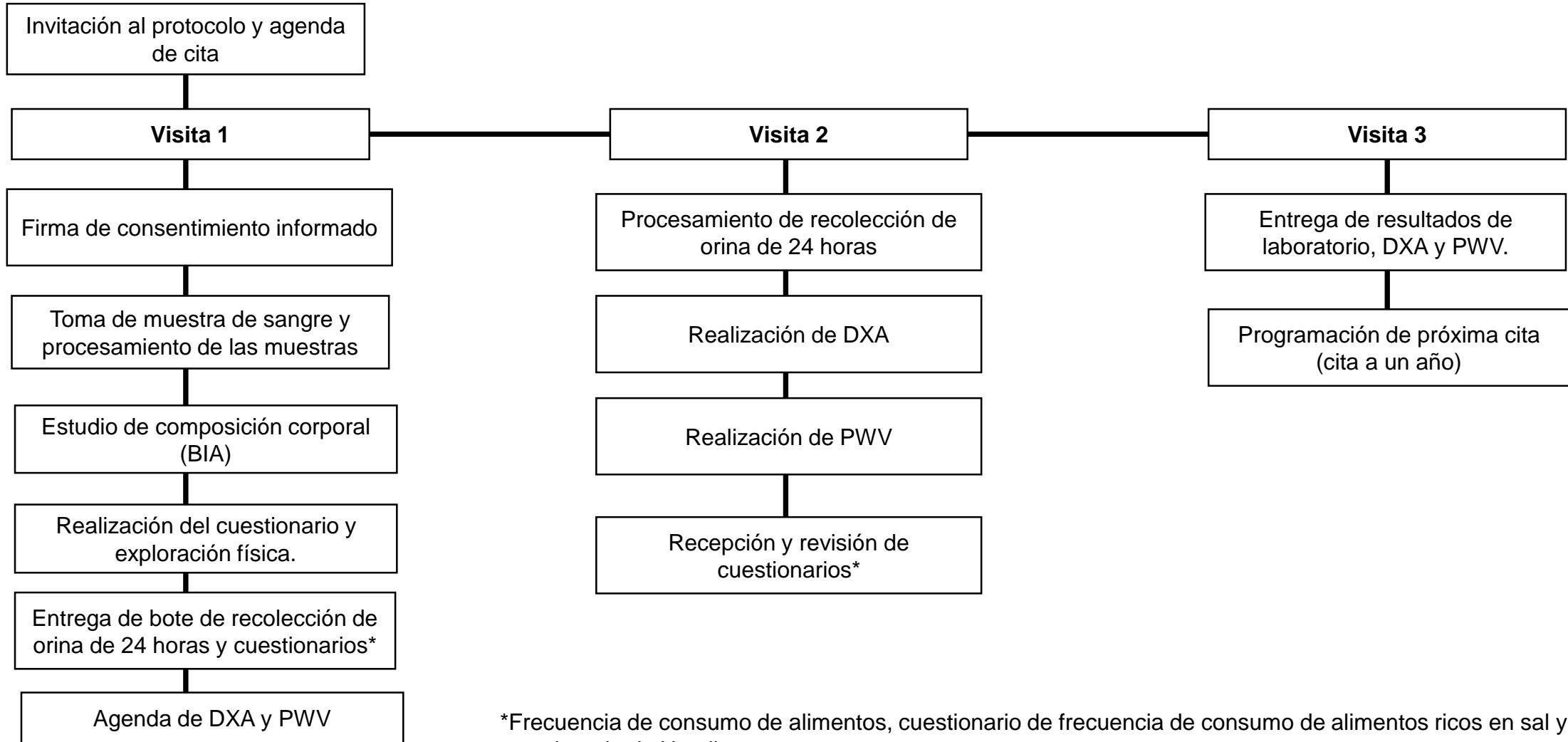
Productos

- Herramienta predictiva que integra variables clínicas, dietéticas, antropométricas y metabolómicas para detectar riesgo de desarrollo de enfermedad renal
- Desarrollo de un programa para detección y atención para pacientes y profesionales de la salud.

Metodología



Metodología



*Frecuencia de consumo de alimentos, cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos ricos en sal y cuestionario de Hamilton.

Conclusiones

- 1. La diabetes tipo 2 de inicio temprano es una variante común en grupos étnicos no Cáucaicos**
- 2. Es un modelo de estudio que permite el estudio de los determinantes de las complaciones crónicas**
- 3. Tiene retos terapéuticos específicos**
- 4. Se requieren modelos de tratamiento y de prevención de las complicaciones crónicas específicos para este grupo**

Diabetes tipo 2 de inicio temprano

Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population*

CARLOS A. AGUILAR-SALINAS, EDUARDO REYES-RODRÍGUEZ,
MA. LUISA ORDÓÑEZ-SÁNCHEZ, MARCELO ARELLANO TORRES,
SALVADOR RAMÍREZ-JIMÉNEZ, AARÓN DOMÍNGUEZ-LÓPEZ,
JUAN RAMÓN MARTÍNEZ-FRANCOIS, MA. LUISA VELASCO-PÉREZ,
MELCHOR ALPIZAR, EDUARDO GARCÍA-GARCÍA, FRANCISCO GÓMEZ-PÉREZ,
JUAN RULL, AND MA. TERESA TUSIÉ-LUNA
(J Clin Endocrinol Metab 86: 220–226, 2001)



Dr. Juan A Rull Rodrigo

Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico

Carlos A. Aguilar-Salinas, MD, Rosalba Rojas, PhD, Francisco J. Gómez-Pérez, MD,
Eduardo García, MD, Victoria Valles, PhD, Juan Manuel Ríos-Torres, MD, Aurora Franco, PhD,
Gustavo Olaiz, PhD, Jaime Sepúlveda, PhD, Juan A. Rull, MD

Am J Med. 2002;113:569–574.