

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE LOS GENES RPTOR,
KDM2A, PPAR GAMMA Y KCJ11 CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Por

DRA. PAOLA PORTILLO SANCHEZ

**Como requisito para obtener el grado de
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

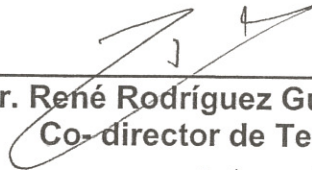
Febrero, 2018

ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE LOS GENES RPTOR,
KDM2A, PPAR GAMMA Y KCJ11 CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Aprobación de la tesis:



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Director de tesis



Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Co- director de Tesis



Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Director de Investigación del Servicio de Endocrinología Clínica



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Jefe de Enseñanza del Servicio de Endocrinología Clínica

Dr. José Gerardo González González
Jefe del Servicio de Endocrinología Clínica

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Medicina / Hospital Universitario UANL

CAPÍTULO I

Resumen

CAPÍTULO II

Introducción

CAPÍTULO III

Hipótesis

CAPÍTULO IV

Objetivos

CAPÍTULO V

Material y métodos

CAPÍTULO VI

Resultados

CAPÍTULO VII

Discusión

CAPÍTULO VIII

Conclusiones

CAPÍTULO IX

Anexos

CAPÍTULO X

Bibliografía

CAPÍTULO I

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una elevada prevalencia en la población mexicana, se considera que su etiología es multifactorial, dentro de los principales factores de riesgo se encuentra la obesidad, la resistencia a insulina, sedentarismo y la influencia genética. En la DM2 se presentan complicaciones tanto micro como macrovasculares, la neuropatía diabética es la complicación microvascular con mayor prevalencia. En este estudio se realizó un análisis en pacientes con DM2 de los genes RPTOR, KDM2A, PPAR GAMMA Y KCJ11 con algunos de sus polimorfismos que tienen implicación en diversos mecanismos de hiperglucemia, con la finalidad de valorar si se presentaba una mayor de variantes genéticas en los pacientes con neuropatía diabética. Al comparar los pacientes con DM2 que no tenían neuropatía diabética con los que si presentaban éste diagnóstico, no se encontró diferencia en la prevalencia de las variantes genéticas de los genes mencionados previamente entre ambos grupos, de igual manera no se encontró que la presencia de estas variantes genéticas fuera considerada factor de riesgo para desarrollo de neuropatía, retinopatía, nefropatía diabética o afección macrovascular, por lo que podría considerarse que éstas variantes genéticas no se relacionen directamente con la fisiopatología de neuropatía diabética, posteriormente podría realizarse el estudio de otras variantes genéticas que tengan implicación en otros procesos fisiopatológicos.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una patología que ha tenido un notable incremento a nivel mundial, de acuerdo a los datos presentados por la organización mundial de la salud (OMS), se ha documentado un aumento en adultos mayores a 18 años de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 [1]. En México, se encuentra entre las principales enfermedades crónicas, el reporte de ENSANUT 2016 indica el 9.6% de la población cuenta con diagnóstico de DM2, siendo más común en pacientes entre 60 a 69 años (27.7% en hombres y 32.7% en mujeres) [2].

La DM2 es una enfermedad que tiene un origen multifactorial donde primordialmente se ha mencionado que la presencia de resistencia a insulina, obesidad, aunado al sedentarismo e inadecuada dieta, se encuentran dentro de las causas fisiopatogénicas más comunes [3]. Sin embargo, ahora se han investigado nuevos factores de riesgo como la microbiota intestinal y predisposición genética [4-5].

En un estudio realizado en nuestra institución, se estudiaron 37 familias donde se identificaron 63 polimorfismos con la finalidad de describir la presencia de marcadores genéticos que pudieran ser considerados para síndrome metabólico,

obesidad y DM2 en la población de Noreste de México [6] , posteriormente se realizó un estudio de polimorfismos en el que se elaboró un análisis con la finalidad de describir si existe una predisposición genética en la población mexicana en la cual la DM2 se presente en una edad más prematura.

Existen diversos genes relacionados a la resistencia a insulina, entre ellos, el gen de la proteína asociada a la cadena de señalización de insulina, llamada diana de rapamicina en células de mamífero (*RPTOR*), localizado en el cromosoma 17 [7], se encuentra también el gen asociado a la desmetilasa específica de lisina 2A (*KDM2A*), el cual tiene un factor importante en la regulación de la gluconeogénesis [8]. El receptor gamma del proliferador peroxisomal (*PPAR γ*) se encarga de la regulación de grasa y metabolismo de glucosa, tiene un papel importante en la adipogénesis y tiene un relevante impacto en el desarrollo de resistencia a la insulina [9]. El gen asociado a las subunidades de canales de potasio sensibles a la molécula de adenosin trifosfato (ATP), conocido como miembro 1 de la subfamilia J de canal de potasio asociado a puerta de voltaje (*KCNJ11*), estos canales se modifican de acuerdo a los niveles de glucosa séricos, por lo que podría su implicación en mecanismos de hiperglucemia. [10]. En este estudio se realizará valoración de los alelos o formas alternas de un gen que tienen diferencia en su secuencia, siendo considerados como alelos ancestral, en el cual se tiene el mismo tipo de nucleótido, mientras que en la variante genética se presentan diferentes nucleotidos.

Uno de los principales problemas de la DM2 son las complicaciones tanto micro como macrovasculares, las cuales se ha visto que modifican la calidad de vida así como aumento en la tasa de mortalidad [11,12]. De acuerdo a las cifras presentadas en ENSANUT el 41.2% de los pacientes cursaban síntomas sugestivos de neuropatía diabética, mientras que se documentó retinopatía en solo 11.2% de la población con DM2[2]

La neuropatía diabética es una de las complicaciones mas frecuente de diabetes mellitus [13], esta condición cuenta con una amplia gama de presentaciones clínicas, dentro de las que se encuentran más estudiadas es la polineuropatía distal simétrica. Es importante el manejo sintomático de la neuropatía diabética debido a que tiene un importante impacto en calidad de vida, de igual manera es indispensable el manejo preventivo ya que una de las complicaciones mas severas consiste en el desarrollo de pie diabético, con riesgo de presentación de úlceras, necrobiosis diabética y subsecuente amputación [14].

En este estudio se desea realizar un análisis exploratorio de las variantes genéticas de algunos de los genes asociados con el metabolismo de glucosa y resistencia a insulina, con la finalidad de observar si éstas son más prevalentes en los pacientes que desarrollan neuropatía diabética comparados con pacientes diabéticos sin desarrollo de neuropatía diabética.

Planteamiento del problema

Estudios mencionan que la población mexicana presenta una predisposición genética al desarrollo de DM2, basado tanto factores de epigenética influenciados primordialmente por sedentarismo, obesidad e inadecuada dieta caracterizada por elevado consumo de carbohidratos y grasas. Sin embargo, existe poca evidencia que en la población mexicana alguna de las variantes genéticas asociadas al metabolismo de glucosa esté asociado a una mayor prevalencia de una complicación microvascular, específicamente la neuropatía diabética.

Justificación

Las complicaciones secundarias a la neuropatía diabética tienen un impacto relevante para la calidad de vida del paciente así como para el desarrollo de otras patologías como pie diabético, necrobiosis diabética y en su mayor grado amputación. La presencia de hiperglucemia se ha asociado a mayor desarrollo de complicaciones microvasculares sin embargo se desconoce si pacientes que presenten mutación en alguna de las variantes genéticas provenientes de *RPTOR*, *KDM2A*, *PPARY* y *KCNJ11* tienen mayor riesgo de presentar neuropatía diabética

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis de Trabajo

Los pacientes con DM2 que presentan variantes genéticas en los genes *RPTOR*, *KD2M*, *PPAR γ* y *KCNJ11* tienen una mayor prevalencia de neuropatía diabética.

Hipótesis nula

Los pacientes con DM2 que presentan variaciones genéticas en los genes: *RPTOR*, *KD2M*, *PPAR Y* y *KCNJ11* no tienen una mayor prevalencia de neuropatía diabética.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar si la presencia de las variantes genéticas de *RPTOR*, *KD2M*, *PPAR γ* y *KCNJ11* se asocia con una mayor prevalencia de neuropatía diabética en un grupo poblacional de adultos del noreste de México con DMT2 evaluados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Objetivos Específicos

- a) Relacionar la presencia de variantes genéticas de *RPTOR*, *KD2M*, *PPAR γ* y *KCNJ11* en pacientes con retinopatía diabética o nefropatía.
- b) Evaluar la presencia de variantes genéticas con la presencia de complicaciones macrovasculares como accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Retrospectivo, analítico, de casos y controles.

Lugar del estudio

Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio
González”

Método de reclutamiento

En este estudio se conjuntó la información obtenida de 2 estudios que analizaron las variantes genéticas de los genes mencionados anteriormente, dichos protocolos fueron previamente aprobados por comité de ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

EN-12004 “Prevalencia de genes relacionados con la obesidad en la diabetes mellitus en población de Nuevo León”

EN-12021 “Asociación de genes en diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano en el Noreste del país”

Población

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores a 18 años con diagnóstico de DMT2
- Casos
- Pacientes con DMT2 con diagnóstico clínico o de laboratorio de neuropatía secundaria a la DM
- Controles
- Pacientes con DMT2 sin datos clínicos de neuropatía

Criterios de exclusión

- Que no se cuente con datos clínicos y de laboratorio completos
- Que no se cuente con datos del análisis genético
- Hayan rechazado a participar en el estudio

Criterios de eliminación

- Expediente médico incompleto

Intervención

Se revisaron los expedientes clínicos correspondientes a 2 estudios previos realizados en conjunto por los departamentos de Endocrinología y Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” dichos protocolos fueron aprobados con número de registro EN-12004 titulado “Prevalencia de genes relacionados con la obesidad en la diabetes mellitus en población de Nuevo León y EN-12021 titulado “Asociación de genes en diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano en el Noreste del país”.

Mediciones bioquímicas

Se revisaron los expedientes de los pacientes incluidos en los estudios previos y se conjuntó la información de los valores de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, biometría hemática, ácido úrico sérico, colesterol y triglicéridos séricos.

Mediciones genéticas

En los estudios previos se analizaron las variantes genéticas de un solo nucleótido (SNPs) en una población de individuos con DM2 mediante la tecnología SNPlex por discriminación alélica por TaqMan.

Definición de Casos

Casos:

- Pacientes con DM2 con diagnóstico clínico o de laboratorio de neuropatía secundaria a la DM

Controles:

- Pacientes con DM2 sin datos clínicos de neuropatía

Definición de las variables de estudio

Presencia de diabetes mellitus 2

Pacientes que al interrogatorio de historia clínica contaran con diagnóstico de diabetes mellitus

Presencia de medición de glucosa sérica y/o hemoglobina glucosilada que se encontraran en el rango diagnóstico de diabetes mellitus: Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl , Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$, curva de tolerancia a glucosa oral con cifra posterior de 2 horas ≥ 200 mg/dl.

Uso de hipoglucemiantes orales.

Complicaciones microvasculares

Neuropatía:

Se definió de acuerdo a la presencia de alguno de los siguientes criterios: presencia de síntomas asociados a neuropatía sensitiva o autonómica, exploración física anormal, estudio de conducción previo que demuestre enfermedad o uso de tratamiento para neuropatía diabética.

Retinopatía

El diagnóstico se basó en la valoración por oftalmólogo, siendo clasificada en: I) sin retinopatía, II) no proliferativa III) proliferativa .

Nefropatía

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a tasa de filtrado glomerular

Complicaciones macrovasculares

Se consideró para definirlo el antecedente de enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio o angina inestable) y evento vascular cerebral. De igual manera pacientes que contaran con antecedente de amputación por complicaciones de pie diabético.

Análisis Estadístico

Se utilizaron los programas estadísticos JMP versión 11.0, así como SPSS versión 20.0 para el análisis estadístico.

Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes se presentarán en variables de distribución normal como media \pm desviación estándar, en las variables con distribución no normal mediana y rango intercuartil. Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de neuropatía diabética.

Se realizó prueba de T de Student para las variables continuas, chi cuadrada para variables categóricas, fue efectuado un análisis de varianza (ANCOVA) con la finalidad de comparar la presencia de neuropatía diabética de acuerdo a la presencia de variantes genéticas de los diferentes genes especificados previamente.

Fue considerado como significativo un valor de $P < 0.05$

Aspectos Éticos

Este estudio unificó los datos obtenidos por los protocolos previamente aceptados por el comité de ética con registro EN 12-004 y EN 12-021, los cuales son protocolos que habían sido finalizados y se ha recibido su carta de cierre, sin embargo se desó realizar este estudio para unificar dicha información, sin embargo en este estudio fue enfocado primordialmente a la valoración de neuropatía diabética. Estos estudios previamente fueron realizados de acuerdo con el reglamento de la Ley general de Salud así como las declaraciones sobre investigación biomédica en seres humanos de Helsinki en 1975. Los datos personales obtenidos en la recopilación de datos nunca serán difundidos. Este estudio no fue realizado hasta que fue aprobado por la comisión institucional de ética e investigación de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 243 pacientes de los cuales 225 pacientes tenían diagnóstico de DM2 sin embargo no contaban con diagnóstico de neuropatía y en el grupo con neuropatía diabética fue conformado por 18 pacientes. Se efectuó un pareamiento para edad, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de hemoglobina glucosilada A1c, glucosa sérica y tiempo de evolución de la diabetes, de esta manera el grupo control se integró por 48 pacientes y se fue comparado con 18 casos.

Descripción demográfica

Las características clínicas de la cohorte analizada se pueden observar en la tabla 1. De manera general se puede mencionar que ambos grupos contaban con una edad media similar (52 ± 14 vs. 52 ± 10 ; $P = 0.88$), con un discreto predominio a género femenino, con sobrepeso de acuerdo a su IMC (29.2 ± 5.9 vs. 28.1 ± 5.6 Kg/m^2 ; $P = 0.46$). De acuerdo a las variables metabólicas que fueron consideradas para el pareamiento de ambos grupos se pudo observar una glucemia sérica (136 [113 -170] vs. 171 [107 – 278] mg/dL ; $P = 0.17$) y hemoglobina glucosilada A1c (8.8 ± 2.0 vs. $9.8 \pm 1.9\%$; $P = 0.20$) discretamente más elevadas en el grupo control que en el de casos sin embargo no fue estadísticamente significativa, de igual manera contaban con una duración de DM2 similar (9 ± 5 vs. 10 ± 5 ; $P = 0.36$). Respecto a las otras variables metabólicas y componentes esenciales del síndrome metabólico se puede mencionar que esta población un porcentaje

importante tenía el diagnóstico previo de hipertensión arterial (81 vs. 76%; $P = 0.69$), la presión arterial sistólica se encontraba en parámetros similares, sin embargo si se encontró una discreta diferencia en la presión arterial diastólica (84 ± 7 vs. 88 ± 7 ; $P = 0.04$). Cerca de la mitad de los individuos contaban con diagnóstico de dislipidemia (50 vs. 45% ; $P = 0.85$), se encontró una mayor elevación de colesterol total en el grupo con neuropatía ($189 [165 -209]$ vs. $211 [204 - 225]$ mg/dL; $P = 0.03$), aunque no fue reflejado en las otras fracciones de lipídicas como el colesterol de baja densidad (LDL-c) ($112 [95 -133]$ vs. $122 [110 - 150]$ mg/dL; $P = 0.14$), colesterol de alta densidad ($37 [29 -50]$ vs. $42 [35 - 45]$ mg/dL; $P = 0.61$) y triglicéridos ($162 [119 -238]$ vs. $131 [91 - 223]$ mg/dL; $P = 0.86$). Respecto a la función renal, ambos grupos contaban con niveles de creatinina (1.0 ± 0.6 vs. 0.8 ± 0.3 ; $P = 0.22$) y depuración de creatinina (94 ± 26 vs. 95 ± 26 ml/min/1.73m²; $P = 0.93$).

TABLA 1.

Características Clínicas y Bioquímicas de los pacientes estudiados

	DM2 sin neuropatía	DM2 con neuropatía	P
N (%)	48	18	
Edad (años)	52 ± 14	52 ± 10	0.88
Género (F, %)	59%	62%	0.79
Peso (kgs)	72 ± 12	71 ± 12	0.65
IMC (Kg/m ²)	29.2 ± 5.9 vs.	28.1 ± 5.6	0.12
Glucosa (mg/dL)	136 [113 -170]	171 [107– 278]	0.17
Hemoglobina glucosilada A1c (%)	8.8 ± 2.0%	9.8 ± 1.9%	0.20
Duración de DM2 (años)	9 ± 5	10 ± 5	0.36
Hipertensión (%)	81%	76%	0.69
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	154 ± 21	143 ± 19	0.18
Presión arterial diastólica (mm/Hg)	84 ± 7	88 ± 7	0.04
Dislipidemia (%)	50%	45%	0.85
Colesterol sérico (mg/dL)	189 [165 -209]	211 [204–225]	0.03
LDLc sérico (mg/dL)	112 [95 -133]	122 [110–150]	0.14

HDLc sérico (mg/dL)	37 [29 -50]	42 [35–45]	0.61
Triglicéridos (mg/dL)	162 [119 -238]	131 [91–223]	0.86
Ácido úrico (mg/dL)	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.1	0.55
Creatinina (mg/dL)	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.22
Depuración de Cr (mL/min/1.73m ²)	94 ± 26	95 ± 26	0.93

F: Femenino; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IMC: Índice de masa corporal; LDLc: colesterol l de baja densidad; HDcL: colesterol de alta densidad; Cr : Creatinina. Los datos se presentan en media ± desviación estándar.

Variantes genéticas

De acuerdo al análisis genético, como se había mencionado previamente, se estudiaron las variantes de algunos genes que tienen relación con el desarrollo específico de hiperglucemia. En la figura 1, se puede observar los nucleótidos del polimorfismo *rs1801282* del gen del receptor gamma proliferador activado por peroxisoma (PPARG) inicialmente, el alelo ancestral corresponde al nucleotide de citosina (C) lo que puede observarse en la primer columna como C/C, en el polimorfismo no se observó una diferencia significativa ($P= 0.40$) con las variantes genéticas Citocina y Guanina (G) C/G o G/G.

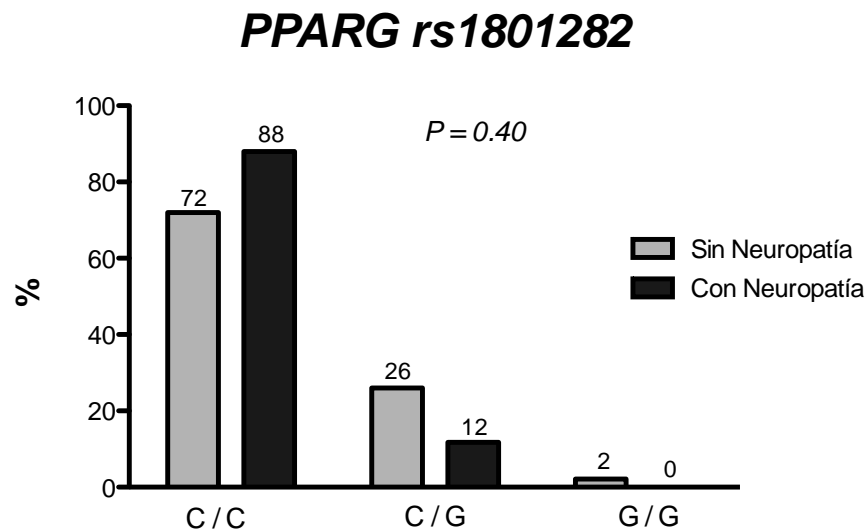


Figura 1. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen PPARG *rs1801282*. C= Citocina G= Guanina

Respecto al gen PPARG, se analizó un segundo polimorfismo *rs3856806*, se puede observar en la figura 2 que no se encontró una diferencia significativa ($P=0.78$) al comparar el alelo ancestral citosina (C) C/C, con las variantes genéticas compuestas por los nucleótidos de citosina y timina (T) C/T o T/T, en los pacientes con DM comparado con los sujetos con DM y presencia de neuropatía.

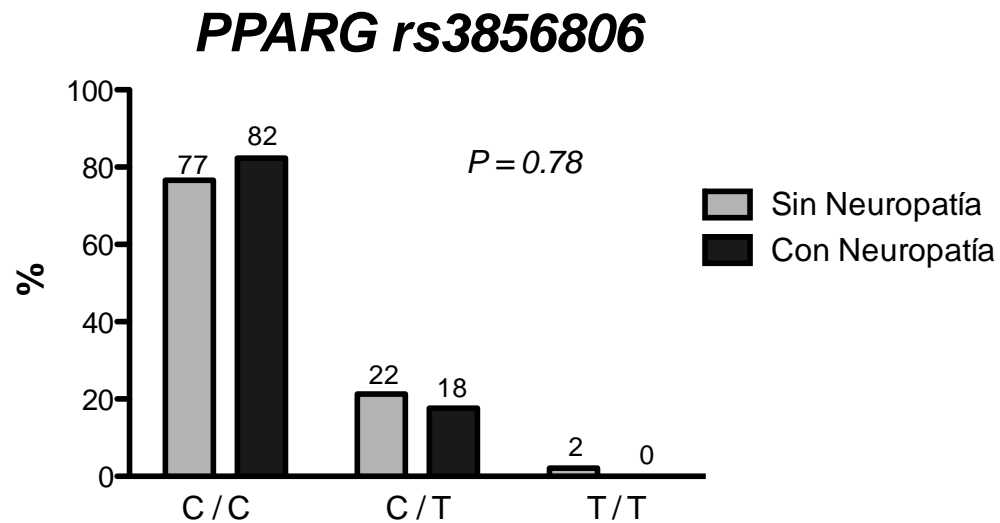


Figura 2. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen PPARG *rs3856806*. C= Citosina T= Timina

Se realizó valoración del gen que codifica a la proteína asociada a la cadena de señalización de insulina, llamada diana de rapamicina en células de mamífero (*RPTOR*). En la figura 3 se puede observar que en polimorfismo *rs129446115* se presenta ausencia de una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.72$) al analizar el alelo ancestral de adenina (A) A/A, comparada con las variantes genéticas A/C y C/C entre los casos y controles de esta cohorte.

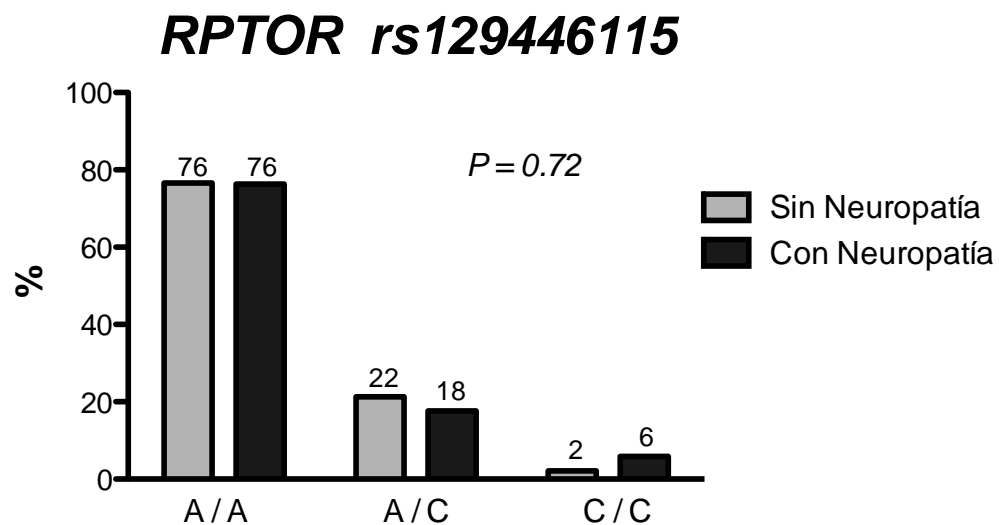


Figura 3. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen *RPTOR rs129446115*. A= Adenina C= Citosina.

Los mismos hallazgos fueron observados en otros polimorfismos del gen RPTOR . En la figura 4 se puede visualiza que en rs12946618 es similar la distribución del alelo ancestral G/G comparado con las variantes A/G y A/A (P=0.71). La figura 5 se observa que el polimorfismo rs12950541 no presenta una disparidad relevante (P=0.72) al comparar pacientes con ausencia o presencia de neuropatía respecto a su alelo ancestral G/G y variantes genéticas A/G y A/A.

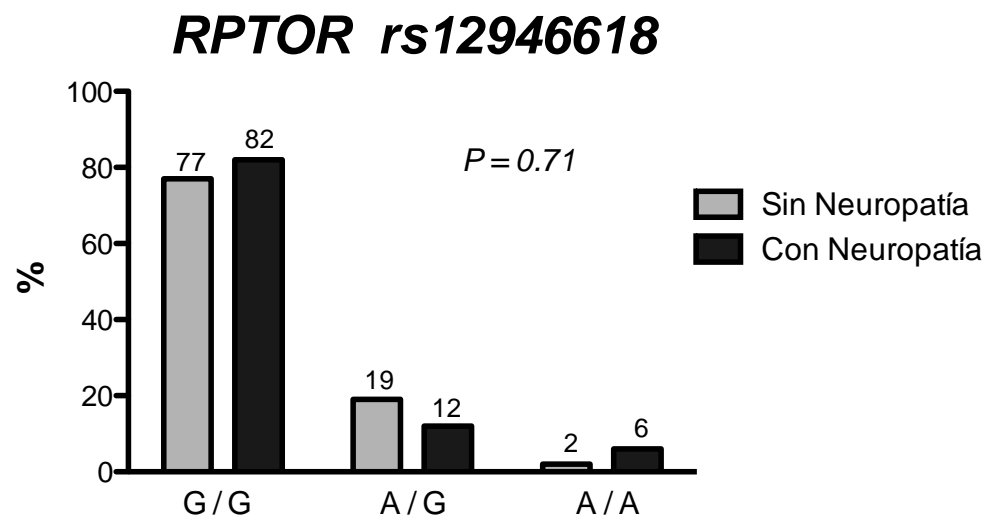


Figura 4. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen RPTOR rs12946618. G= Guanina, A= Adenina.

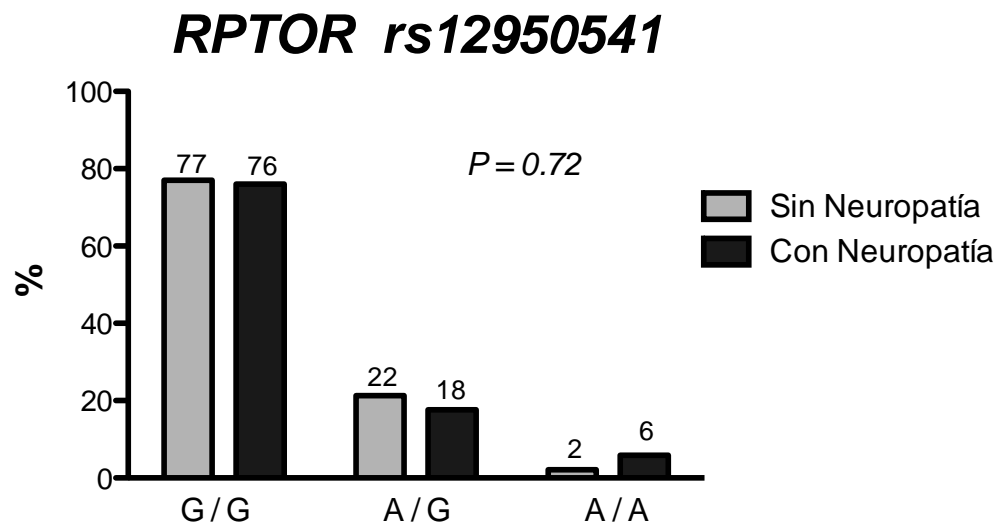


Figura 5. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen RPTOR rs12950541. G= Guanina, A= Adenina.

En este estudio se analizó un solo polimorfismo del gen asociado a la desmetilasa específica de lisina 2A (*KDM2A*), correspondiente al rs10811661, sin embargo fueron similares los resultados entre ambos grupos al comparar el porcentaje de distribución del alelo ancestral C/C comparado con las variantes genéticas C/T y T/T, como se puede observar en la figura 6.

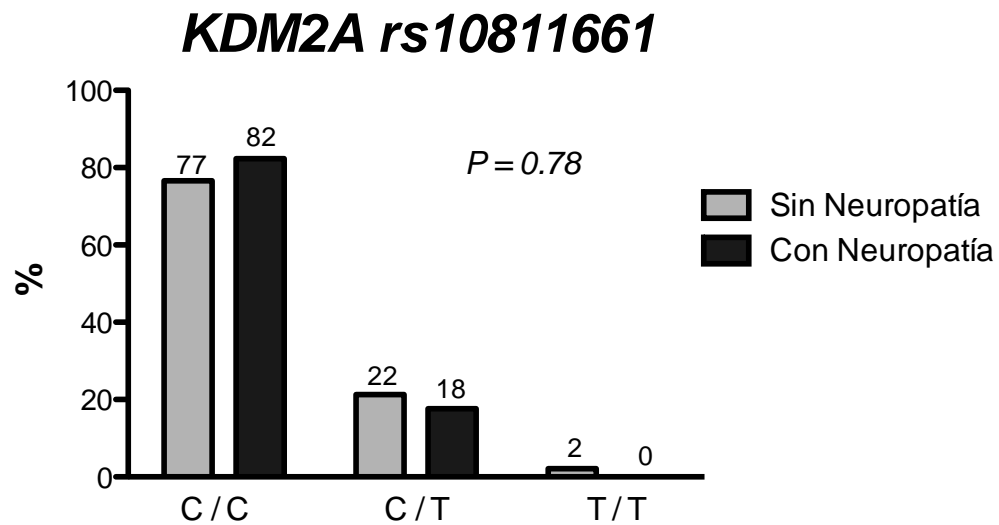


Figura 6. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen KDM2A rs10811661. C = Citocina, T= Timina.

Se evaluaron dos polimorfismos del gen asociado a las subunidades de canales de potasio sensibles a la molécula de adenosin trifosfato (ATP), considerado miembro 1 de la subfamilia J de canal de potasio asociado a puerta de voltaje (*KCNJ11*). Respecto al polimorfismo rs5210, se encontró una mayor variación entre la presencia del alelo ancestral G/G primordialmente con la variante A/G que A/A, sin embargo dicha distribución fue similar en ambos grupos ($P= 0.40$), observado en la figura 6.

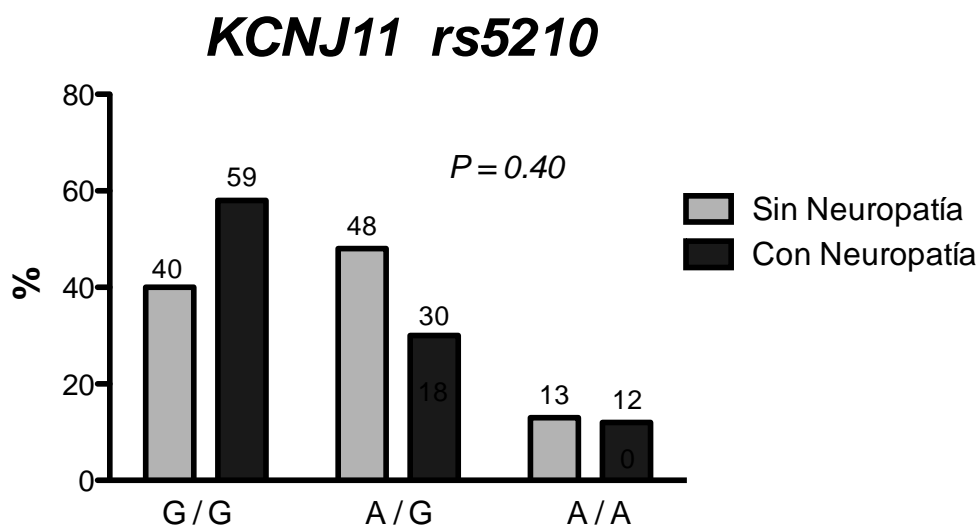


Figura 7. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen KCNJ11 rs5210. G= Guanina, A= Adenina.

Analizando al polimorfismo rs5219 del gen KCNJ11, se observó una diferencia al compararlo con los otros genes y polimorfismos descritos previamente, en éste se observa una mayor presencia de una de las variantes genéticas C/T, respecto al alelo ancestral C/C o la otra variante genética T/T, cabe destacar que esta variación fue similar en los grupos con o sin neuropatía, como se puede observar en la figura 7, que no fue considerada estadísticamente significativa ($P=0.76$).

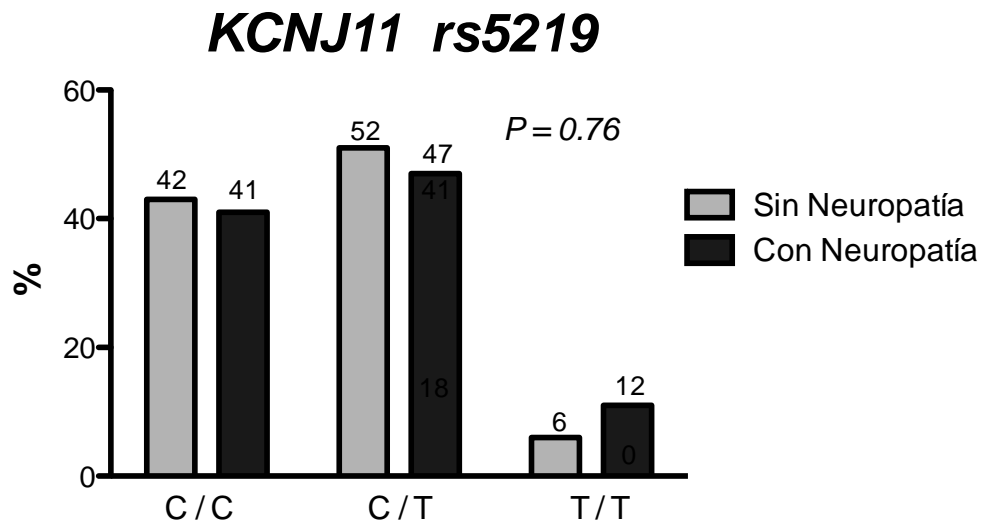


Figura 8. Distribución del alelo ancestral y las variantes genéticas del gen KCNJ11 rs5219. C = Citocina, T= Timina.

Se realizó un análisis de razón de momios para valorar la razón de presentar específicamente cada una de las patologías microvasculares en DM. En la tabla 2 se puede observar la posibilidad del evento y su intervalo de confianza, se menciona que no se obtuvo un resultado que indicará una mayor probabilidad de presencia de dicha entidad, de igual manera no se detectó el mismo hallazgo en retinopatía diabética.

Un análisis de razón de momios para valorar la razón de presentar específicamente cada una de las patologías microvasculares en DM. En la tabla 2 se puede observar la posibilidad del evento y su intervalo de confianza, se menciona que no se obtuvo un resultado que indicará una mayor probabilidad de presencia de dicha entidad, de igual manera no se detectó el mismo hallazgo en retinopatía diabética.

	Neuropatía diabética I.C. 95%	P	Retinopatía diabética I.C. 95%	P
PPARG rs1801282	0.22 (0.03-1.57)	0.13	1.05 (0.13-8.75)	0.96
PPARG rs3856806	1.46 (0.28-9.3)	0.69	1.22 (0.14-10.30)	0.86
KDM2A rs10811661	0.18 (0.01-2.69)	0.21	0 (0-0)	0.99
KCNJ11 rs5210	0.3 (0.07-1.24)	0.10	0.287 (0.40-2.06)	0.22
KCNJ11 rs5219	0.46 (0.10-2.09)	0.31	2.55(0.22-29.64)	0.45
RPTOR rs12946618	0.45 (0.05-6.62)	0.65	1.42(0.03-66.23)	0.86
RPTOR rs12946115	0.57 (0.05-6.28)	0.45	0.35 (0.01-15.72)	0.59

Tabla 2. Razón de momios de los genes y sus polimorfismos para neuropatía y retinopatía diabética. I.C. = Intervalo de confianza

Se realizó el mismo tipo de análisis para valoración de las nefropatía diabética y se agruparon las patologías macrovasculares para su evaluación, integradas por infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebro vascular y amputación de extremidades. En la tabla 3 se observa que no existe un gen o polimorfismo que se asocie significativamente a nefropatía diabética o enfermedad macrovascular.

	Nefropatía diabética	P	Macrovasculares	P
	I.C. 95%		I.C. 95%	
PPARG rs1801282	0.32 (0.02-6.5)	0.46	0(0-0)	0.99
PPARG rs3856806	5.10 (0.35-74.3)	0.23	0 (0-0)	0.99
KDM2A rs10811661	0 (0-0)	0.99	1.2 (0-0)	0.99
KCNJ11 rs5210	0.16 (0.01-2.23)	0.17	0.43(0.51-3.61)	0.44
KCNJ11 rs5219	1.1 (0.07-16.9)	0.94	0.34 (0.36-3.35)	0.36
RPTOR rs12946618	0 (0-0)	0.99	0.68 (0.20-23.48)	0.83
RPTOR rs12946115	0 (0-0)	0.99	3 (0)	0.99

Tabla 3. Razón de momios de los genes y sus polimorfismos para nefropatía diabética y macrovasculares. I.C. = Intervalo de confianza

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En este estudio se realizó una evaluación comparativa de una cohorte que incluye un grupo de pacientes con DM2 que presentan diagnóstico de neuropatía diabética comparado con pacientes con DM2, se realizó un pareamiento en algunas características clínicas como edad y género con la finalidad de equiparar grupos.

De igual manera se equipararon variables consideradas los principales factores que podrían influir en la presencia de neuropatía diabética, tales como índice de masa corporal, glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada A1c, tiempo de diagnóstico de diabetes. Al realizar estos ajustes solo se encontró diferencia en el porcentaje de dislipidemia, los pacientes con neuropatía diabética presentaron una cifra discretamente superior en presión arterial diastólica, la cual se ha considerado un factor independiente relevante para la presencia de enfermedad macrovascular.

Al analizar los genes y los diversos polimorfismos especificados de PPARG, KDM2A, KCNJ11, RPTOR y comparar los pacientes con ausencia o presencia de neuropatía diabética, no se detectó una diferencia significativa en la

distribución de alelos ancestrales o sus variantes genéticas en ambos grupos. Al realizar la razón de momios para cada uno de éstos genes con la presencia de neuropatía, retinopatía o nefropatía diabética así como enfermedad macrovascular, no fue encontrada mayor posibilidad de presentar alguna de estas patologías por lo que la presencia de las variantes genéticas no manifiesta un mayor riesgo o protección de presentar dicha patología.

Este estudio es el primero realizado en la población del Noreste de México en el que su línea de análisis se centra primordialmente en la línea de algunos de los genes asociados a hiperglucemia, siendo considerado uno de los factores mas importantes para el desarrollo de neuropatía diabética. En el estudio realizado por Witzel et al. (15) se efectuó una valoración de las variantes genéticas consideradas de riesgo implicadas en neuropatía diabética, sin embargo no se realizó una evaluación de los factores genéticos específicos de hiperglucemia sino mutaciones que implican mayor énfasis en otros procesos fisiopatológicos de neuropatía diabética tales como radicales libres, productos de la vía de polioles, productos de glucosilación avanzada y citocinas o sustancias quimiotácticas. Dichos elementos no fueron evaluados en este estudio sin embargo podría considerarse el analisis de otras vías asociadas con neuropatía diabética y observar su prevalencia en la población del Noreste de México.

Fortalezas

- Es un estudio innovador que conjunta variables genéticas asociadas a hiperglucemia con el objetivo de valorar su predisposición en una de las complicaciones mas frecuentes de DM2, siendo la neuropatía diabética.
- La población analizada es nativa del Noreste de México
- Población pareada edad, género, glucosa sérica, tiempo de evolución de la diabetes, hemoglobina glucosilada.

Limitaciones

- Es un estudio retrospectivo
- Se realizó un análisis de un número de pacientes limitado que no permite extrapolar los resultados a la población por lo que fue considerado como un estudio descriptivo.
- Se contó con una base de datos incompleta, ya que en algunos pacientes carecían algunos datos clínicos o bioquímicos y no factible realizar una recolección completa de los expedientes o la obtención de laboratorios realizados en laboratorio central.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSION

Se ha descrito previamente que la DM2 es una de las enfermedades mas prevalentes en la actualidad, teniendo una implicación relevante en la morbilidad y mortalidad de la población mexicana. La DM2 es considerada una patología multifactorial integrada por la presencia de obesidad, resistencia a la insulina, sedentarismo y se describe de igual manera una predisposición genética.



Debido a la elevada prevalencia de DM2 y el importante componente de antecedente de familiares con DM2, se decidió realizar un analisis que valorara la predisposición genética que tiene nuestra población para la complicación microvascular mas prevalente. Se decidió evaluar algunos genes y polimorfismos asociados mecanismos que inducen hiperglucemia. En esta cohorte no se encontró una asociación en la frecuencia de variantes genéticas en los pacientes con neuropatía diabética comparado con DM2 sin neuropatía, ni otras afecciones microvasculares o macrovasculares.

Es posible que estas variantes genéticas no formen parte de la fisiopatología de neuropatía diabética, posteriormente se podría considerar el análisis genético de variantes que incluyan otros mecanismos fisiopatogénicos.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

A) Aprobación por el comité de ética

 UANL <small>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN</small>	 <small>FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO</small>
---	--

DR. FERNANDO JAVIER LAVALLE GONZALEZ
Investigador principal
Servicio de Endocrinología
Presente.-

Estimado Dr. Lavalle:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso PH17-00260 con fecha del 16 de Agosto del 2017, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además: Punto 4.4, 4.7, 6.2, 6 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

*Asociación de las variantes genéticas de los genes RPTOR, KDM2A, PPAR GAMMA y KCJ11 con neuropatía diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave EN17-00023.


De igual forma los siguientes documentos:


- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha 02 de Julio del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.


Será nuestra obligación realizar vistas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-
"Alere Flammam Veritas"
Monterrey, Nuevo León 14 de Septiembre del 2017


DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación


COMITÉ DE ÉTICA

Comité de Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2874 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com


Septiembre 15, 2014

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Global report on diabetes Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
4. Panwar H, Rashmi HM, Batish VK et al. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Feb;29(2):103-12.
5. Vaxillaire M, Veslot J, Dina C et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR Prospective Study. *Diabetes*. 2008.57 :244 –254.
6. Gallardo-Blanco HL, Villarreal-Perez, JZ, Cerda-Flores RM et al. Genetic variants in KCNJ11, TCF7L2 and HNF4A are associated with type 2 diabetes, BMI and dyslipidemia in families of Northeastern Mexico: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2017 Feb;13(2):523-529.

7. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini, M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011. 12: 21-35.
8. Zlotorynski, Eytan. Protein folding: Structure-function analysis of KDM2A *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014. 15, 630–631.
9. Ahmadian M, Suh JM, Han N et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013 May;19(5):557-66.
10. Bennett K, J; Hussain, C. Pancreatic β -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 11(3):157-63.
11. Pop-Busui, Radica et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154.
12. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD trial.
13. Lofty M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review et al. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(1):3-10
14. Albers J, Pop-Busui R. Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 August ; 14(8): 473.
15. Witzel, I et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front. Endocrinol*. 6:88. Doi: 10.3389/fendo.2015.000088.