



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

ASOCIACIÓN DE *NF-KB*, *IL 1* Y *LPL* CON INDICADORES DEL
CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el grado de:
LICENCIADO EN NUTRICIÓN

P R E S E N T A
TERESA NATIVIDAD BATALLA PARRALES

DIRECTORA

Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez

SINODALES

Dra. Azucena Salazar Piña

Dra. Vanessa López Guerrero

Dr. Raúl Dávila Delgado

Dra. Genoveva Bustos Rivera Bahena

Mtra. María de Lourdes Gándara Suárez

CUERNAVACA, MORELOS.

ABRIL, 2021

DEDICATORIA.

A mis padres Francisco Batalla y Anastacia Parrales primero por darme la vida, por darme a los mejores hermanos, por ser los mejores maestros en esta vida, por enseñarme y guiarme con valores, por cada pequeño gran esfuerzo que han hecho para forjarme como la persona que soy actualmente, por enseñarme a luchar día a día hasta alcanzar mis metas y sueños, porque no importa que tan complicado sea el camino al final se logra, por el amor tan grande e incondicional que me han brindado todo este tiempo.

A mis hermanos Yoloxochitl Batalla y Francisco Batalla, por ser mis primeros compañeros y maestros en este pequeño viaje llamado vida, porque en algún momento también han sido padre y madre para mí, por estar en cada paso y caída, por ser mis cómplices y a veces mis jueces, por animarme, aconsejarme, sermonearme y demostrarme que siempre a pesar de las circunstancias, siempre voy a ser su hermanita consentida, por estar en momentos que ni yo misma me soporto, porque simplemente no pude pedir mejores hermanos.

Sinceramente no me alcanzan las palabras para agradecer y dedicar cada pequeño esfuerzo de mi hacia ustedes, siempre serán mi más grande motivación en la vida y espero darles siempre lo mejor.

LOS AMO.

Agradecimientos.

A mis padres por sus consejos, amor, apoyo y comprensión incondicional. Porque sin ustedes esto no hubiera sido posible

A mis hermanos por su paciencia, cariño y sobre todo por estar en los momentos más importantes. Este logro también es de ustedes.

A mi tío Rogelio Parrales, por enseñarme que a veces la vida no es fácil, pero si luchas y te aferras a tus sueños, todo lo puedes lograr. Gracias por siempre apoyarme, motivarme y aconsejarme para dar lo mejor de mí.

A Kika por acompañarme cada noche o día que escribía acostadita en el escritorio. A pantera, chocolate y laica por enseñarme a ser más segura de mí, por ayudarme a distraerme cuando era necesario y por morderme siempre.

A la Dra. Celeste Martínez por brindarme la confianza al aceptarme en su grupo de investigación, por la dirección de esta tesis, por compartir sus conocimientos, por paciencia y apoyo en cualquier momento y situación, por guiarme y enseñarme que la ciencia es un pequeño gran mundo.

A Rebeca Garfias y Ximena Ceron por estar en mis primeros pasos de este pequeño trabajo, así como por guiarme en el camino de la ciencia y la nutrición.

A Rodian Espin, Sofia Avilés, Josué González, Rocio Acevedo, América Castillo y Alejandro Rosales por enseñarme el verdadero significado de la amistad, por permanecer todo este tiempo a mi

lado a pesar de las circunstancias, por alimentarme, por sus consejos, por ser los mejores roomies, por estar en lo bueno, lo malo y en la tesis, porque sin ustedes se que esto no sería posible, su amistad es una de las mejores cosas que la vida me ha dado. Gracias por hacer este pequeño viaje más ameno.

A mis compañeros de laboratorio Josué Rojas y Alejandro Rosales, por hacer mis prácticas y servicio más ligero y a la vez no tanto, por esas platicas, comidas, risas, momentos de frustración, por todo lo bueno y malo que pasamos día a día en el laboratorio.

A los doctores Raúl Dávila, Genoveva Bustos, Azucena Salazar, Vanessa López y a la maestra María de Lourdes Gándara, por compartir su conocimiento, por la paciencia y apoyo para que se pudiera concluir de manera exitosa este trabajo.

A la Faculta de Nutrición y a todos sus docentes, porque a lo largo de la carrera se empeñaron en formar mi perfil profesional brindándome el conocimiento y sabiduría para que pueda desempeñarme correctamente y por darme la oportunidad de desarrollar este trabajo de investigación.

A los pacientes y compañeros que colaboraron para que este proyecto fuera posible.

RESUMEN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónico-degenerativa que puede llegar a desarrollar complicaciones incapacitatorias, costosas y algunas veces mortales, por lo que es un problema epidemiológico a nivel mundial. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de la DMT2 se encuentra la obesidad, la cual dará como resultado un proceso inflamatorio en el cual se activarán citocinas proinflamatorias como la *IL-1 β* , que a su vez activará el gen de *NF-K β* . Si alguno de estos genes presenta alguna variante como en el caso de la *IL-1 β* donde hay un cambio de timina por citocina (T-C) en la región promotora -511 y en *NF-K β* existe una inserción-delección de ATTG (ins-del ATTG) en la región promotora -94 puede llegar a producir una respuesta inflamatoria excesiva, así como acelerar alguna complicación de la enfermedad. Por otro lado, también existe un descontrol en el metabolismo de lípidos, donde el gen encargado es la *LPL*, que al igual que los otros dos genes si existe un cambio de bases de citocina por timina (C-T) puede aumentar la probabilidad de desarrollar aterosclerosis. Esto en conjunto puede favorecer el descontrol metabólico en personas con DMT2 por lo que es importante determinar su frecuencia y asociación con variables como IMC, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y HbA_{1c} en población mexicana. **Objetivo:** Determinar si existe relación entre los indicadores del control metabólico y las variantes alélicas rs28362491, rs16944 y rs285 en pacientes con DMT2 de población mexicana. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional-correlacional, donde se incluyeron 199 sujetos con diagnóstico previo de DMT2, de los cuales se dividieron según IMC, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y porcentaje de HbA_{1c} y se determinaron las frecuencias alélicas en estudio por medio de PCR, por último, se realizó la asociación con riesgo de descontrol metabólico. **Resultados:** La edad media fue de 54 años (± 10.6) de los cuales el 73.8% fueron mujeres, la mayoría con sobrepeso y obesidad (IMC > 30 kg/m²), niveles de glucosa elevada (>130mg/dL) niveles óptimos de colesterol y triglicéridos (<200mg/dL y <150mg/dL) y niveles de HbA_{1c} elevados (>7%), se observó que hubo una relación entre el alelo mutante del polimorfismo *IL-1 β* y el IMC, lo que significa que las personas con un IMC > 25kg/m² tiene un factor protector para presentar obesidad o sobrepeso, por otro lado también se mostró una asociación en el consumo de pioglitazona con el heterocigoto mutante del polimorfismo *LPL-PvuII*, por lo que las personas con este polimorfismo pueden ser tratadas con pioglitazona, finalmente se muestra que los polimorfismos en conjunto aumentan el riesgo de tener un descontrol metabólico en pacientes con DMT2. **Conclusión:** Encontramos que los polimorfismos rs28362491, rs16944 y rs285 de los genes *NF-k β* , *IL-1 β* y *LPL* sí están asociados con el control metabólico en pacientes con DMT2.

ÍNDICE GENERAL.

Lista de siglas, símbolos y abreviaturas.....	VII
Lista de Tablas	IX
Lista de Figuras.....	X
1. Antecedentes	1
1.1 Definición y clasificación de Diabetes Mellitus.....	1
1.2 Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus.....	3
1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de DMT2.....	4
1.4 Polimorfismos genéticos en estudio.....	13
1.4.1 Nuclear Factor Kappa β (NF-$k\beta$).....	14
1.4.2 Interleucina 1-β (IL-1β).....	16
1.4.3 Lipoproteína Lipasa (LPL)	18
1.5 Asociación de diferentes polimorfismos con agravantes en DMT2.	20
1.6 Perfil metabólico en pacientes con DMT2.....	21
1.7 Tratamientos farmacológicos.	24
1.8 Epidemiología de la DMT2 en el mundo.....	28
1.9 Prevalencia de DMT2 en Morelos.	30
1.10 Complicaciones de la DMT2.....	30
1.11 Costo económico de la DMT2 en México.	32
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. HIPÓTESIS.....	34
3.1 Hipótesis nula.....	34
4. OBJETIVOS.	35
4.1 Objetivo general.	35
4.2 Objetivos específicos.	35
5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	35
5.1 Diseño del estudio.	36
5.2 Población de estudio	36
5.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	36
5.4 Desarrollo del proyecto.	37
5.4.1 Medidas antropométricas.....	37
5.4.2 Muestra de sangre venosa.	37
5.4.3 Recolección de datos bioquímicos.	38

5.5 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS SÉRICAS.....	38
5.5.1 Extracción de ADN genómico.....	38
5.5.2 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).....	38
5.6 DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
5.6.1 Estudio de Riesgo de descontrol metabólico.....	41
6. RESULTADOS.....	43
6.1 Indicadores de descontrol metabólico.....	52
6.2 Tratamiento de la DMT2.....	56
6.3 Interacción genética.....	60
7. DISCUSIÓN.....	63
8. CONCLUSIONES.....	69
LITERATURA CITADA.....	70

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

ADA	Asociación Americana de Diabetes del inglés: American Diabetes Association
ATP	Adenosín Trifosfato
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EVC	Enfermedad Cardiovascular
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la Alimentación
FID	Federación Internacional de Diabetes
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FMD	Federación Mexicana de Diabetes
GLUT	Transportador de Glucosa
HbA _{1c}	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de Masa Corporal
IRS	Receptor de Insulina
IMS	Isquemia Miocárdica Silenciosa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPL	Lipoproteína Lipasa
NF-K β	Factor Nuclear Kappa beta
NIH	Instituto Nacional de salud Del inglés National Institutes of Health
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa

SNP	Polimorfismos de un solo Nucleótido
TGC	Triglicéridos
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de DMT2.	4
Tabla 2. Control glucémico para pacientes con DMT2	22
Tabla 3. Niveles de lípidos	23
Tabla 4. Condiciones de PCR para cada variante alélica.	39
Tabla 5. Características generales de la población.	44
Tabla 6. Asociación de las variables de estudio con normopeso, sobrepeso y obesidad en sujetos con DMT2	45
Tabla 7. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos y elevados de glucosa en sujetos con DMT2.	47
Tabla 8. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos, limite elevado y elevado de colesterol en sujetos con DMT2.	48
Tabla 9. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos, limite elevado y elevado de triglicéridos en sujetos con DMT2.....	49
Tabla 10. Asociación de las variables de estudio con de HbA _{1c} en sujetos con DMT2.	51
Tabla 11. Riesgo de sobrepeso y obesidad asociado con frecuencias genotípicas y alélicas.	53
Tabla 12. Riesgo de descontrol en los niveles de glucosa con las frecuencias genotípicas y alélicas.	53
Tabla 13. Riesgo de descontrol en los niveles de colesterol con las frecuencias genotípicas y alélicas.	54
Tabla 14. Riesgo de descontrol en los niveles de triglicéridos con las frecuencias genotípicas y alélicas.....	55
Tabla 15. Riesgo de descontrol en los niveles HbA _{1c} con frecuencias genotípicas y alélicas.	55
Tabla 16. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de metformina.	57
Tabla 17. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de insulina.	57
Tabla 18. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de sulfonilureas.....	58
Tabla 19. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de pioglitazona.	59
Tabla 20. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de acarbosa.	60
Tabla 21. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y sobrepeso y obesidad	61
Tabla 22. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de glucosa.	61
Tabla 23. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de colesterol.	62
Tabla 24. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de triglicéridos.	62
Tabla 25. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de HbA _{1c}	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Criterios para diabetes mellitus tipo 2.....	4
Figura 2. Vía normal de la insulina.	6
Figura 3. Resistencia a la insulina.....	7
Figura 4 Activación de vías de señalización de NF- κ B.	15
Figura 5: Transcripción del gen IL-1 β	17
Figura 6. Expresión anormal de la LPL	18
Figura 7. Inicio e intensificación de terapia inyectable múltiple.	27
Figura 8. Opciones de tratamiento farmacológico combinado.....	28
Figura 9. Diagrama de flujo de la metodología de la investigación.....	35
Figura 10. Gel agarosa al 4% para verificar productos del PCR.	40
Figura 11. PCR del polimorfismo de NF- κ B	41

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición y clasificación de Diabetes Mellitus.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) menciona que la diabetes es “un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas.”¹.

La insulina es una hormona indispensable que se produce en el páncreas. La cual permite que la glucosa del torrente circulatorio ingrese en las células del cuerpo, donde se convierte en energía, así mismo ayuda al metabolismo de las proteínas y las grasas.

Cuando la insulina que se produce es insuficiente o bien no se puede utilizar debidamente, muchos de los órganos del cuerpo pueden resultar dañados, lo que derivaría en complicaciones de la salud incapacitantes y potencialmente mortales, como las enfermedades cardiovasculares (ECV), lesión de los nervios (neuropatía), enfermedad renal (nefropatía) y afección ocular (causante de la retinopatía, la pérdida de visión e incluso la ceguera)²⁻³.

- **Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1)**

También conocida como diabetes insulino dependiente o juvenil. Está causada por una reacción autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario del organismo ataca a las células beta del páncreas que producen insulina, y esto da como resultado que el cuerpo no produzca insulina o la cantidad que produce no sea suficiente²⁻³.

Este padecimiento se puede dar a cualquier edad, sin embargo, afecta principalmente a los niños y jóvenes, se han descrito diferentes factores de riesgo como factores ambientales (discordancia en la prevalencia en gemelos homocigóticos, la variación en la prevalencia según el área geográfica, etc.), nutricionales (exposición temprana a consumo de cereales), infecciones víricas (exposición a enterovirus, tanto en la vida intraútero como en la infancia) y genéticos (han identificado más de 50 segmentos del ADN, siendo el más

asociado el locus IDDM1 contribuyendo entre un 40-50% de la susceptibilidad genética)⁴⁻⁵.

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) calculó que 1,1 millones de niños y adolescentes menores de 20 años padece DMT1. Sin embargo en 2019 estimó que la detección de DMT1 al año fue de 98,200 millones de niños y jóvenes de entre 0 a 15 años en todo el mundo ³.

- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)**

Este tipo de diabetes generalmente se da en adultos mayores, pero en los últimos años, está afectando a los niños ³.

La DMT2 se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, resistencia a la insulina y alteración en la secreción relativa de insulina.

Uno de los mejores predictores en el desarrollo de DMT2 es la resistencia a la insulina, ya que se relaciona en parte con sustancias secretadas por los adipocitos, incluyendo la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la resistina. Su presencia precede en años al desarrollo de la diabetes, y se ha observado que hay un aumento en el contenido de lípidos intracelulares en el músculo en pacientes con resistencia a la insulina, lo que sugiere un proceso de descontrol en el metabolismo de ácidos grasos que puede influir en el desarrollo de resistencia a la insulina ⁵.

Actualmente este tipo de diabetes es la que presenta mayor incidencia a nivel mundial, debido a diferentes factores como el envejecimiento de la población, el sedentarismo, la urbanización y la mala alimentación, por lo que la FID calcula que 79.4% que viven en países de ingresos bajos y medios padece DMT2 ³.

- **Diabetes Mellitus gestacional (DMG)**

Se caracteriza por hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)³.

Por otro lado, la FID establece con la definición de la OMS y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que la diabetes gestacional se refiere a las embarazadas previamente diagnosticadas con diabetes o que padecen hiperglucemia diagnosticada por primera vez durante el embarazo.

Entre el 75 al 90% de los casos con hiperglicemia en el embarazo resultan en DMG³.

1.2 Criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus

La OMS menciona que en algunos casos los pacientes con diabetes no presentan manifestaciones clínicas o son mínimas durante varios años antes del diagnóstico, como pueden ser:

- Aumento de la frecuencia urinaria (poliuria), sed (polidipsia), hambre (polifagia) y baja de peso inexplicable.
- Entumecimiento de las extremidades, dolores (disestesias) de los pies y visión borrosa.
- Infecciones recurrentes o graves.
- Pérdida de la conciencia o coma; más común en pacientes con DMT2.

Los criterios de diagnóstico de la OMS, ADA y la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes (NOM-015-SSA2-2010), establecen que mediante la presencia de los signos clásicos de hiperglucemia y una prueba sanguínea anormal: una concentración plasmática de glucosa ≥ 7 mmol/L (o 126 mg/dL) o bien ≥ 11.1 mmol/L (o 200 mg/dL) 2 horas después de beber una solución con 75 g de glucosa⁵⁻⁶.

Otra prueba que toman en cuenta es la prueba de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) la cual es “el valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida. Luego de que los alimentos son digeridos, el nivel de glucosa libre que circula en torrente sanguíneo se eleva, al estar circulando libremente, la glucosa, tiene contacto con los glóbulos rojos y puede adherirse de manera permanente”, debe de ser un valor > 6.5 , esta prueba se practica para

conocer aproximadamente el control metabólico del azúcar sanguíneo en los 2 o 3 meses precedentes, a fin de orientar las decisiones de tratamiento ⁸⁻⁹.

La FID menciona que los criterios para el diagnóstico son:

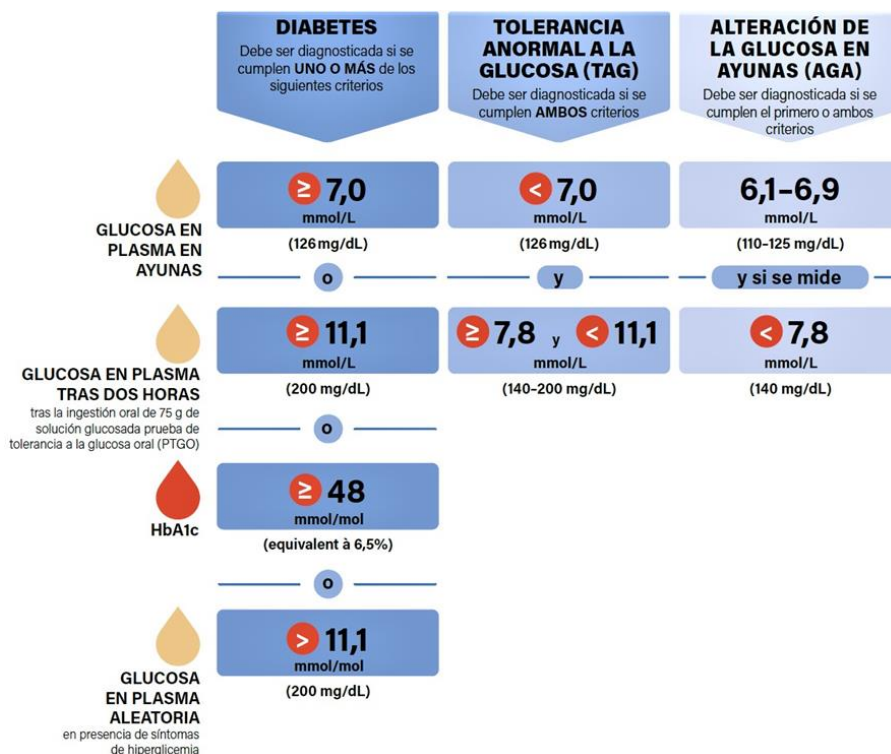


Figura 1. Criterios para diabetes mellitus tipo 2.

Tomado del Atlas de diabetes de la FID ³.

1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de DMT2

La DMT2 es causada por una combinación de factores genéticos y estilo de vida. Por lo que los factores se pueden clasificar en dos, en modificables y no modificables (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de DMT2.

Factores de riesgo modificables	Factores de riesgo no modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso y obesidad (central y total) • Inflamación • Estilo de vida • Factores dietéticos • Consumo de tabaco y/o alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Etnia • Antecedentes heredofamiliares. • Genética

Tomado de consenso sobre la prevención de la diabetes tipo 2 de la FID ⁹.

1.3.2 Factores de riesgo modificables

- **Sobrepeso y obesidad.**

Con la edad la composición corporal se va modificando por lo que hay una reducción de masa magra y un aumento de la masa grasa, por lo general esto ocurre después de los 20 a 30 años, mientras que a partir de los 40 a 60 años, se observa una redistribución de la grasa corporal y un aumento de la grasa visceral, intramuscular e intrahepática ¹⁰.

La OMS define al sobrepeso y a la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”.

Un indicador simple para poder establecer que una persona tiene sobrepeso u obesidad es el índice de masa corporal (IMC) donde se hace una relación entre el peso y la talla, se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso con un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y la obesidad $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ¹¹.

La obesidad genera condiciones que incrementan la demanda en el retículo endoplásmico y sobrecarga su capacidad funcional. Esto es particularmente importante en el caso del tejido adiposo, el cual experimenta cambios severos en su arquitectura, incrementando la síntesis de proteínas y de lípidos, perturbando los nutrientes intracelulares y el flujo de energía, lo que va a dar como resultado estados de inflamación de bajo grado y por ende resistencia a la insulina ¹².

- **Inflamación.**

La inflamación es una respuesta del organismo ante la exposición a agentes infecciosos, estímulos antigénicos o lesiones físicas que involucra a los sistemas nervioso, vascular e inmunológico ¹³.

Puede ser de tipo aguda o crónica, la inflamación aguda, se acompaña de una respuesta sistémica o general conocida como reacción de fase aguda, la cual se

caracteriza por inducción de fiebre, incremento de la síntesis de algunas hormonas, leucocitosis y elaboración de proteínas de fase aguda por el hígado. Mientras que la inflamación crónica es un proceso fisiopatológico, caracterizado por la persistencia de un antígeno, la sobreproducción de citocinas y la autodestrucción de los tejidos, con alto riesgo de que se desarrolle una enfermedad autoinmune ¹³.

En cuanto a la relación entre DMT2 e inflamación crónica, se debe a que hay resistencia a la insulina.

De manera normal, al unirse la insulina a la subunidad alfa extracelular de su receptor, provoca un cambio conformacional que permite la unión de ATP a la subunidad beta intracelular del receptor; esto promueve su autofosforilación y le confiere la actividad de tirosina cinasa, por lo que se inicia la fosforilación en tirosina de las proteínas intracelulares llamadas sustrato receptor de insulina (IRS), las cuales poseen una región conservada que, una vez activadas, les permite interactuar con otras proteínas intracelulares, como la fosfatidilinositol 3-cinasa, que a su vez, entre otras acciones, promueve la translocación del transportador de glucosa (GLUT) a la membrana celular, con la posterior entrada de glucosa ¹⁴. (figura 2).

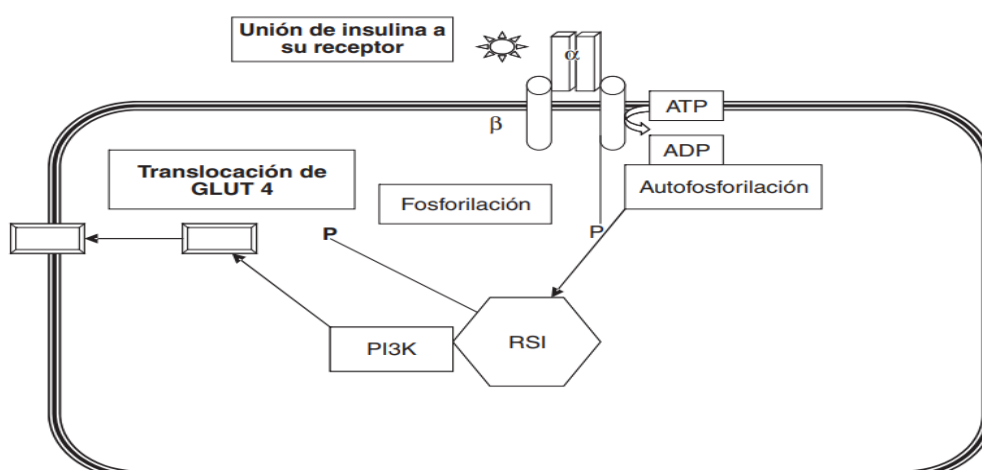


Figura 2 Vía canónica de la insulina.

Tomado de *Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes Mellitus 2007*.¹⁴ Representación esquemática de la señalización de la insulina implicada en la incorporación de la glucosa en las células.

Cuando hay inflamación ya sea generada por obesidad o por actividad endocrina de del tejido adiposo, se activan citoquinas como el TNF- α , Interleucina-6 (IL-6) e interleucina- 1 (IL-1) lo cual va a llevar a cabo una señalización diferente, donde el TNF- α va a inhibir la autofosforilación del receptor de la insulina, fosforila al IRS en serina por lo que se fosforila el propio receptor en su residuo de serina, evitando el inicio de la cascada de señalización. La IL-6 a través de la activación del SOCS-3 evita la autofosforilación del receptor, por lo que inhibe igualmente la cascada de señales, provocando resistencia a la insulina ¹⁴. (figura 3)

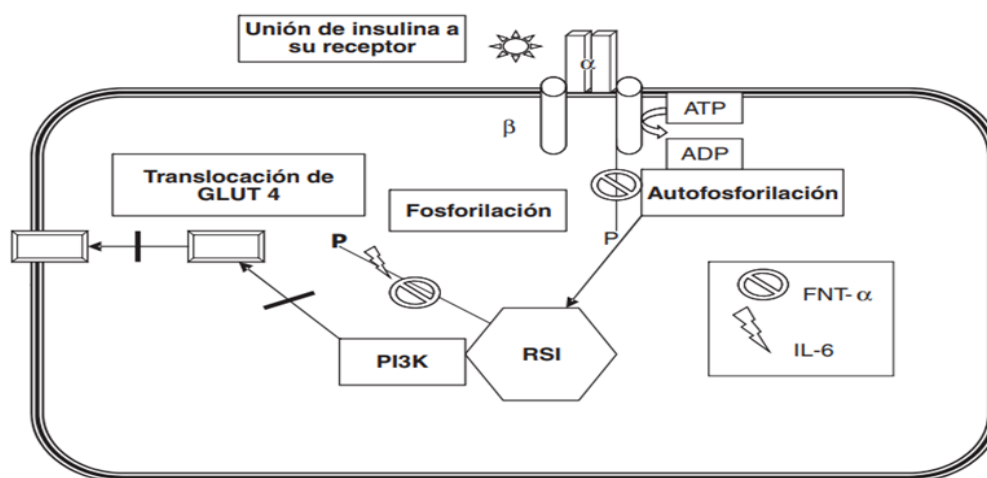


Figura 3. Esquema que representa la resistencia a la insulina.

Tomado de Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes Mellitus 2007¹⁴. Puntos de interferencia de las citoquinas en la señalización de la insulina.

- **Estilo de vida.**

La OMS en 1986 definió estilo de vida como la manera general de vivir, que se basa en la interacción entre las condiciones de vida y los patrones individuales de conducta, los cuales están determinados por factores socioculturales y por las características personales de los individuos,¹⁵ por lo que integra conductas y preferencias relacionadas con el tipo de alimentación, actividad física, consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, responsabilidad para la salud, actividades recreativas, relaciones interpersonales, prácticas sexuales, actividades laborales y patrones de consumo.¹⁶

El estilo de vida es una pieza fundamental en el desarrollo de la enfermedad, así como de sus complicaciones, por lo que es importante conocer los factores como

la alimentación, actividad física, consumo de alcohol/tabaco y como es que interactúan.

- **Alimentación.**

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO por sus siglas en inglés) define como Alimentación al proceso consiente y voluntario que consiste en el acto de ingerir alimentos para satisfacer la necesidad de comer ¹⁷. La cual debe de ser completa, variada, suficiente, inocua, adecuada y equilibrada de acuerdo con las características de cada persona (edad, sexo, hábitos de vida y grado de actividad física, el contexto cultural, los alimentos disponibles en el lugar y los hábitos alimentarios.)

Por lo que una dieta sana a lo largo de la vida ayuda a prevenir la malnutrición en todas sus formas, así como diferentes enfermedades no transmisibles y trastornos.

Actualmente gracias a la rápida urbanización, se vio un aumento en la elaboración de productos procesados y como consecuencia se ha ido modificando el tipo de alimentación de las personas, dando como resultado un bajo consumo de frutas, verduras y cereales integrales, y un aumento en el consumo de alimentos hipercalóricos, grasas, azúcares libres y sal/sodio ¹⁸.

- **Actividad física**

La OMS define como actividad física a cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.

La actividad física abarca acciones como parte de los momentos de juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de actividades recreativas, de modo que no debe confundir con ejercicio, ya que este es una actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física ¹⁹.

Un nivel adecuado de actividad física al día puede reducir la probabilidad de presentar hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes, cáncer de mama y de colon, depresión y caídas ²⁰.

Por otro lado tenemos que al menos el 60% de la población mundial no realiza ningún tipo de actividad física, lo que se conoce como inactividad física, esto gracias a la insuficiente participación en la actividad física durante el tiempo de ocio y a un aumento de los comportamientos sedentarios durante las actividades laborales y domésticas, el aumento de medios de transporte, además de algunos factores ambientales como mala calidad de aire, aumento de tráfico, aumento de la delincuencia, superpoblación, entre otros que desalientan a realizar actividad física ¹³.

Por ello se ha visto que aproximadamente el 6% de la población mundial muere a causa de la inactividad física y aproximadamente el 27% lo tiene como factor de riesgo para presentar DMT2 ²⁰.

- **Consumo de alcohol.**

Es un proceso aprobado culturalmente en la sociedad y en distintos escenarios de la socialización del hombre, esta conducta ha estado presente en la historia de la humanidad, en el cual se promueven múltiples acontecimientos como sociales, laborales, religiosos y políticos ²³⁻²⁵.

La Federación Mexicana de Diabetes (FMD) menciona que el consumo máximo de alcohol en hombres es 2 copas (<60g) y en mujeres 1 copa (<40g) ²⁴.

Los efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol incluyen una mejor sensibilidad a la insulina, un aumento de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y adiponectina y una disminución del estado inflamatorio. Mientras que el consumo excesivo de alcohol podría promover la ingesta de energía y estimular el desarrollo de la obesidad, deteriorar la función hepática y provocar pancreatitis, todo lo cual juega un papel importante en el desarrollo de DMT2 ²⁵.

En diversos estudios se han planteado la hipótesis de la interacción del alcohol con la grelina y leptina. La grelina es un péptido orexigénico endógeno potente

que desempeña un papel proliferativo o protector sobre las células β del páncreas, así como estimula la secreción de insulina, mientras que la leptina es un péptido anoréxico que tiene un papel importante en la regulación del metabolismo global de la glucosa. Por eso la interferencia del alcohol sobre la acción de estos péptidos, puede llevar a un desequilibrio que inducirá la disfunción de las células β pancreáticas y como consecuencia desarrollar DMT2²⁶.

- **Consumo de tabaco.**

Fumar es uno de los factores de riesgo modificables para muchas enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y diabetes²⁶.

El consumo de tabaco ejerce un efecto nocivo en los pacientes con DMT2, acelerando las complicaciones crónicas, tanto micro como macrovasculares, aumentando tres veces más el riesgo de morir por una enfermedad cardiovascular²⁷.

La nicotina es una de las drogas que contiene el tabaco, y es de las más adictivas que se conocen, en pequeñas concentraciones aumenta la actividad de los receptores nicotínicos, que a su vez incrementa los niveles de noradrenalina y adrenalina, lo que induce aumento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria y glucemia²⁸.

Una vez que esta sustancia entra al organismo viaja rápidamente en la sangre y se convierte en el hígado en un producto de descomposición denominado cotinina ya en la célula, las catecolaminas alteran las vías relacionadas con la producción de insulina, así como la actividad y síntesis de las proteínas que transportan la glucosa hacia las células, por lo que es posible que la nicotina altere la sensibilidad a la insulina²⁷⁻²⁹.

1.3.1 Factores de riesgo no modificables.

- **Sexo.**

El ser hombre o mujer influyen en la patogenia de diversas enfermedades, tal es el caso de la DMT2, donde los hombres tiene mayor probabilidad de desarrollarla, sin embargo, las mujeres al llegar a la menopausia sufren una serie de cambios metabólicos y hormonales, lo cual aumenta considerablemente la probabilidad de desarrollarla ³⁰.

En 2016 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2016), mencionó que el 27.7% de las personas que padecen DMT2 son hombres y el 32.7% mujeres. Por lo que en México la prevalencia de padecer DMT2 es mayor en mujeres con un 10.3% contra 8.4% en hombres ³¹.

- **Edad.**

El riesgo de desarrollar DMT2 aumenta con la edad, por lo que la ENSANUT 2016 menciona que en México solo el 3.1% de personas que tiene DMT2 son menores de 39 años, mientras que las personas de 40 a 49 años son el 8.7%, la población de entre 60 a 69 años es la que tiene un riesgo mayor de desarrollarla ya que 3 de cada 10 adultos padecen la enfermedad ³¹.

- **Etnia.**

Las personas de ciertas etnias tienen un riesgo mayor de desarrollar DMT2 esto debido a su estilo de vida. La ADA en 2017 menciona que la incidencia en hispanos latinos es de 8.5% entre centroamericanos y sudamericanos y 13.8% entre los estadounidenses de origen mexicano ³¹.

- **Antecedentes familiares.**

La DMT2 está acompañada de gran predisposición genética por lo que aquellos individuos con un padre diabético tienen un 40% de posibilidad de desarrollar la enfermedad, si ambos padres son diabéticos el riesgo se eleva a un 70% ¹⁰.

- **Genética.**

El Instituto Nacional de Salud americano (NIH por sus siglas en inglés) define a la genética como “Estudio de los genes y la herencia”, en donde la herencia es la transferencia de información y características genéticas de los padres a los hijos¹³, así que cada individuo tiene para cada carácter dos genes, uno que ha heredado de su padre y otro de su madre. Hay genes que son dominantes e imponen siempre la información que contienen. Otros en cambio son recesivos y en este caso sólo se expresan en ausencia de los genes dominantes ³³.

En la DMT2 se ha demostrado que hay genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad, los cuales pueden llegar a tener algunas mutaciones. Se define como mutaciones a una alteración permanente de la secuencia de ADN de la que se compone un gen. El tamaño de las mutaciones varía, lo que afecta desde a un solo componente básico (par de bases) del ADN hasta a un gran segmento de un cromosoma con varios genes ³⁴.

Se han estudiado muchos genes y, sin embargo, hasta el momento, pocos se han asociado claramente con un aumento de riesgo para el desarrollo de las formas más comunes de DMT2. Las pruebas científicas más sólidas indican que algunas mutaciones en el dominio N-terminal del *PPAR-γ* se asocia con un menor índice de masa corporal, una mayor sensibilidad a la insulina y una reducción del 15% en el desarrollo de diabetes. También se ha señalado que las mutaciones en el gen *Kir6.2*, implicado en la función de las células beta pancreáticas, pueden explicar un 12% del riesgo atribuible al desarrollo de DMT2 ³⁵.

En 2014 la revista Nature realizó una publicación sobre variantes del gen *SLC16A11* y un riesgo a padecer DMT2, en donde analizaron 9.2 millones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en cada uno de los 8,214 mexicanos y otros latinoamericanos: 3,848 con DMT2 y 4,366 controles no diabéticos, identificaron un nuevo locus asociado con la DMT2 con un significado de todo el genoma que abarca los portadores de solutos *SLC16A11* y *SLC16A13*. El ARN mensajero *SLC16A11* se expresa en el hígado y la proteína *SLC16A11* marcada con V5 se localiza en el retículo endoplásmico. La expresión de *SLC16A11* en

células heterólogas altera el metabolismo de los lípidos, provocando más notablemente un aumento en los niveles intracelulares de triglicéridos.

A pesar de que la DMT2 ha sido estudiada por estudios de asociación de genoma en otras poblaciones, en México e individuos latinoamericanos identificaron *SLC16A11* como un nuevo gen candidato para la DMT2 con una posible alteración en el metabolismo de triglicéridos ³⁶.

1.4 Polimorfismos genéticos en estudio.

Como se mencionó antes el ADN es el responsable de las características propias de cada individuo, pero a su vez está expuesto a un sin fin de modificaciones que pueden dar como resultado la aparición de enfermedades. Estas modificaciones pueden ser reorganizaciones cromosómicas, deleciones o duplicaciones de fragmentos o de cromosomas enteros, por lo que se conocen como polimorfismos, las cuales pueden ser un error en la replicación y/o reparación del ADN o de factores ambientales además de que proveen variación alélica entre individuos y diversidad de la misma especie ³⁷.

Los polimorfismos se distinguen de las mutaciones por su frecuencia, ya que estos tienen una frecuencia mayor al 1%. Los polimorfismos de nucleótido sencillo (PNS o SNP por sus siglas en inglés), tiene dos alelos, los cuales tienen una sustitución de bases ³⁷.

En las poblaciones, este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o “silvestre” y alelo raro o mutante, se clasifican así debido a su frecuencia, ya que un individuo puede tener tres genotipos, homocigoto para el alelo más frecuente y heterocigoto u homocigoto para el alelo menos frecuente ³⁷.

Es por esto que se busca que tipo de SNP´s, donde se encuentran y cuáles son las consecuencias que llegan a tener en personas con DMT2.

1.4.1 Nuclear Factor Kappa β (NF- κ β)

El Factor Nuclear Kappa β (NF- κ β) es una familia de proteínas que median la regulación transcripcional y que es crucial para muchas funciones biológicas. En los mamíferos, las acciones de NF- κ β son la activación compleja y extensa, y abarcan, la proliferación en células de la innato y el sistema inmune adaptativo, y la organogénesis de tejido linfoide y su microarquitectura ³⁸.

En 1986 se describió como una proteína que se une al potenciador de la cadena ligera κ de inmunoglobulinas en las células β , por lo que participa como factor de transcripción e interviene en la respuesta inmune e inflamatoria; en el desarrollo, formación, progresión y apoptosis de tumores ³⁹⁻⁴¹.

En mamíferos se han descrito cinco familias que son: NF- κ β 1 (p105 y p50), NF- κ β 2 (p100 y p52), RelA (p65), RelB y c-Rel. El heterodímero más abundante es el p50 y 65/RelA, codificada por NF- κ β y RelAgene.

Se encuentra en el citoplasma de forma inactiva, está unido a proteínas inhibitoras, las cuales después de tener un adecuado estímulo son fosforiladas, ubiquitinizadas y degradadas por el proteosoma, para así poder liberar al NF- κ β para hacer translocación al núcleo y regular la transcripción de genes diana ³⁹.

Las vías de activación son: (figura 4)

1. La canónica: se activará por una variedad de mediadores de respuesta inmune innata y adaptativa, tales como citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β)
2. La no canónica: en respuesta al factor activador de células B (BAFF), LT (3, ligando CD40, virus de leucemia humana tipo I de células T (HTLV) y virus de Epstein-Barr (EBV), y en ella participa la cinasa inductora de NF- κ β (NIK).
3. La CK2: independiente del complejo IKK, complejo que consiste en dos subunidades cinasas altamente homólogas (IKK α y IKK β) y un componente no enzimático regulador ³⁹⁻⁴¹.

El gen *NF-κβ* puede ser activado rápidamente por cualquier factor, tales como: citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, factores involucrados en la señalización de células T, o bien eventos relacionados con daño celular como radiación ultravioleta (UV) o estrés oxidativo, exposición a metales y fenómenos particulares como el aumento de los niveles citoplásmicos de calcio ⁴¹⁻⁴².

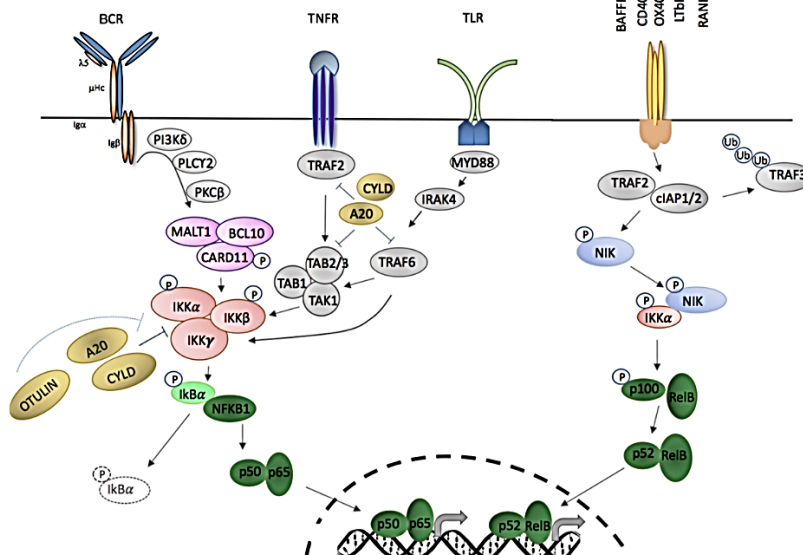


Figura 4 Activación de vías de señalización de NF-κβ.

Los miembros de la familia del TNFR y del receptor toll-like (TLR), así como los receptores de antígenos, activan la vía canónica; y la regulación del receptor del factor activador de células B (BAFFR), CD40, OX40, LTβR y el activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANK) activan la vía no canónica. La activación de la vía canónica da como resultado la activación de p50 / p65 (RelA), mientras que la señalización de la vía no canónica conduce a la activación de los complejos p52 / RelB. Ambas vías requieren fosforilación y activación de la subunidad o subunidades del inhibidor de la quinasa kappa B (IKK) para liberar moléculas de NF-κβ que son secuestradas por un inhibidor, por ejemplo, IκBα o p100 ³⁸.

En los últimos años el *NF-κβ* se ha asociado a varias enfermedades inflamatorias, metabólicas y algunos cánceres, debido a que puede tener algún SNP's, como por ejemplo el de inserción/delección (rs28362491), el cual puede aumentar la inflamación y aumentar las complicaciones en las diferentes patologías ⁴¹.

En la DMT2 hay generación de estrés oxidativo intracelular, lo que significa que hay un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS) que no pueden ser eliminadas por los antioxidantes, esto altera el estado oxido-reducción (redox) y así activar las vías de señalización que acumulan el *NF-κβ* ⁴².

Como se ha mencionado anteriormente la obesidad es un estado de inflamación crónica del tejido adiposo, y que la mayoría de los pacientes con DMT2 suelen

tener, por lo que se han descrito en diferentes estudios como es la activación de señales intracelulares activadas por la inflamación y respuesta al estrés y como es que interfieren con la señalización de la insulina.

La insulina suprime varios factores de transcripción proinflamatorios como el *NF- κ B*, el cual media la inflamación, entonces si existe una resistencia a la insulina causada por obesidad se puede activar los factores de transcripción proinflamatorios ⁴².

1.4.2 Interleucina 1- β (IL-1 β)

Las citocinas son un grupo de moléculas de señalización las cuales juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria como inmune, por lo que son claves en la patogénesis de diferentes enfermedades inflamatorias, metabólicas y cáncer ⁴³.

El gen de la interleucina-1 (IL-1) se localiza en el cromosoma 2q12, y se han identificado 11 miembros, de los cuales se ha demostrado que 7 tienen una amplia actividad proinflamatoria (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) mientras que los 4 restantes tienen propiedades antagonistas (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) o antiinflamatorias (IL-37) ⁴³⁻⁴⁴.

Los efectos notables de IL-1 en muchos tipos de células incluyen la inducción de la producción de prostaglandinas a través de la inducción de ciclooxigenasa-2; la elaboración de óxido nítrico mediante la elevación de los niveles de la isoforma inducible de óxido nítrico sintasa; inducción de la expresión de muchas citocinas, incluido el aumento de la transcripción de su propio gen; aumento de la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y mediadores trombogénicos; y activación de células implicadas en la inmunidad innata, entre las que destacan los fagocitos mononucleares ⁴⁵.

Después de varias investigaciones se identificaron dos isoformas las cuales están relacionadas, pero son funcionalmente distintas: IL-1 α e IL-1 β . A diferencia de IL-1 α , la isoforma β requiere procesamiento para ejercer sus acciones biológicas. Varios niveles de control regulan la activación de IL-1 β . La pro-IL-1 β

experimenta una escisión proteolítica para producir IL-1 β madura que posee actividad biológica ⁴⁵. (figura 5)

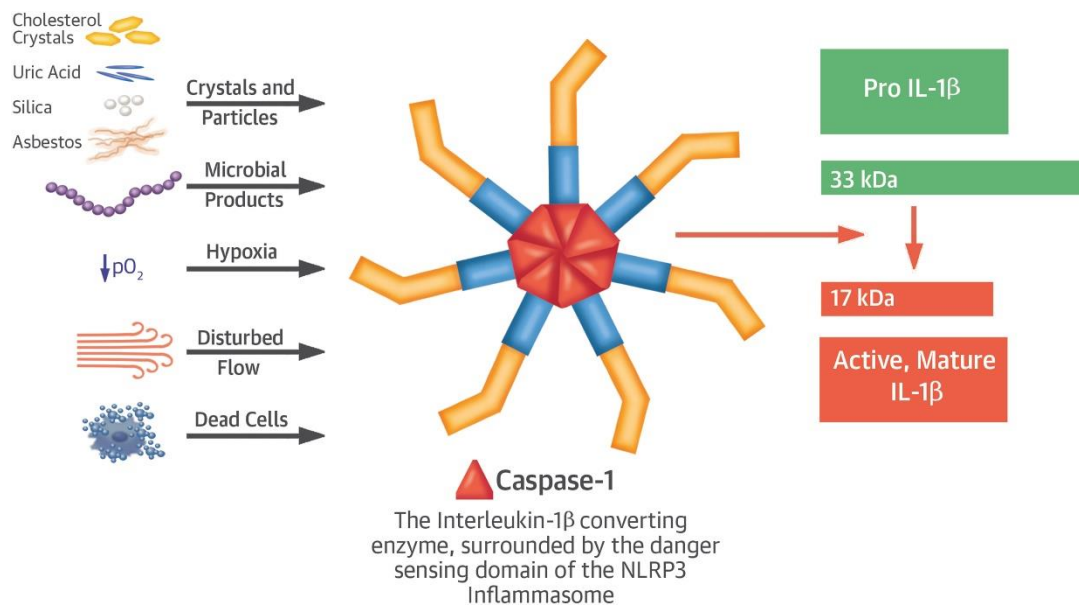


Figura 5: Transcripción del gen IL-1 β .

La transcripción del gen de IL-1 β produce proIL-1 β , una proteína de 33 kDa que carece de actividad biológica. Este precursor sufre escisión por una enzima conocida como ICE o caspasa-1, para producir la forma activa de la citoquina con un peso molecular de 17 kDa. La actividad de la casepasa-1 depende del inflammasoma NLRP3 que detecta señales de peligro como las que se muestran. El inflammasoma también activa la pro-interleucina-18 ⁴⁵.

La IL-1 β es un agente proinflamatorio que participa en la inmunoregulación, inflamación y génesis del cáncer. Este gen posee varios SNP's lo cuales pueden incrementar la inflamación, uno de ellos es el rs16944 que se encuentra en la región promotora -511 donde existe una variación de base única (C/T) ⁴⁶.

En los últimos años se ha asociado con la DMT2 y su resistencia a la insulina, debido a que altera la función de los adipocitos por lo que inhibe el transporte de la glucosa, así como en enfermedades cardiovasculares, un ejemplo de esto es un estudio publicado en 2015 por Bo Yang y colaboradores en donde se asocia el SNP con el desarrollo de aterosclerosis y hace mención que en otros estudios se ha visto que participa en la reacción inflamatoria del proceso de insuficiencia cardíaca, ya que tiene un efecto tóxico sobre el músculo cardíaco, lo que generará apoptosis de las células cardíacas ⁴⁴⁻⁴⁶.

1.4.3 Lipoproteína Lipasa (LPL)

El gen de la Lipoproteína Lipasa (LPL) se ubica en el cromosoma 8p22, abarca aproximadamente 30 kilobases, contiene 10 exones y 9 intrones ⁴⁷.

La LPL es una glucoproteína de 448 aminoácidos, es sintetizada y secretada por varios tejidos para después ser transportada a la superficie luminal de las células endoteliales vasculares. Es la encargada de hidrolizar lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGC), incluidos quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que lleva a producir restos de lipoproteínas ricas en colesterol y componentes de lipoproteínas de alta densidad (HDL), por lo que desempeña un papel importante en el metabolismo de lípidos ⁴⁷⁻⁴⁸.

La LPL se expresa principalmente en el corazón, músculo esquelético, tejido adiposo, sistema nervioso, hígado, glándula mamaria, riñón, glándulas suprarrenales, células de los islotes pancreáticos, pulmones y bazo, donde ejerce funciones fisiológicas diferenciales, además de desempeñar un papel clave en algunas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Una expresión anormal de LPL y/o función está asociado directa o indirectamente con diversas enfermedades, tales como hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, DMT2, Enfermedad de Alzheimer (EA), EVC y leucemia linfocítica crónica (CLL) ⁴⁹. (figura 6).

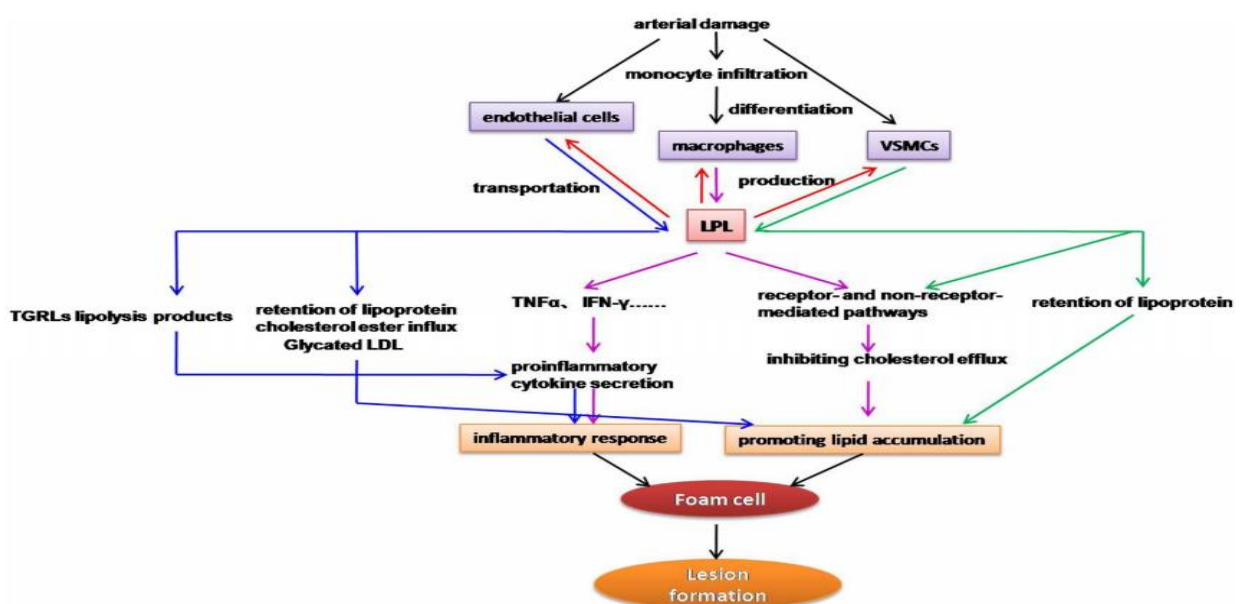


Figura 6. Expresión anormal de la Lipoproteína Lipasa (LPL).

Tomada de Biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases.

La LPL producida o presentada por macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso vascular puede inducir respuesta inflamatoria, aumentan la acumulación de lípidos y, finalmente, promueven la formación de células espumosas y placas ateroscleróticas. Por el contrario, la LPL puede promover la acumulación de macrófagos dentro de las arterias, alterar la función de barrera endotelial y estimular la proliferación de CMLV. Existen algunos cruces entre las tres celdas y LPL ⁴⁹.

Algunos estudios genéticos han demostrado al menos 100 mutaciones y SNP's, la cuales pueden afectar al desarrollo de placa aterosclerótica y con ello aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. Uno de los SNP's estudiados es el rs285 el cual se encuentra en el intrón 6 y es el resultado de una transición de C-T ⁵⁰.

Algunos de los pacientes con DMT2 suelen tener niveles altos de colesterol, así como de triglicéridos y un bajo nivel de colesterol de alta densidad (HDL), por lo que tiene una muy alta probabilidad de desarrollar aterosclerosis, por lo que se busca cualquier relación entre los pacientes con DMT2 y el polimorfismo de LPL ⁵⁰.

1.5 Asociación de diferentes polimorfismos con agravantes en DMT2.

Año	Población	n	Resultados	Conclusión
2014	India	740	El gen <i>NFKβ</i> -94 ATG polimorfismos ins / del juega un papel importante en conferir susceptibilidad genética a la disfunción ventricular izquierda en pacientes con enfermedad coronaria ⁵¹ .	Este polimorfismo al estar asociado con inflamación puede tener impacto en cualquier tipo de célula o tejido, por lo que tiene se ha visto una relación muy fuerte con enfermedades coronarias y en DMT2, ya que la mayoría de los pacientes suelen tener sobrepeso u obesidad, lo que genera inflamación y en consecuencia afectar órganos vitales como el corazón, riño, hígado, etc.
2017	Indios asiáticos	300	EL polimorfismo del gen <i>NF-kβ</i> -94 ATG ins/ins podría estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar nefropatía en sujetos indios asiáticos con DMT2 ⁵² .	
2019	China	1890	Se demostró que el genotipo mutante del gen <i>NF-kβ</i> -94 ATG (del/del) está relacionado con síndrome coronario agudo en pacientes con DMT2 ⁵³ .	
2020	China	359	El genotipo rs28362491 del gen <i>NFKβ</i> se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio y una lesión de la arteria coronaria más grave, lo que también tuvo una influencia potencial en el nivel de citocina inflamatoria IL-6 ⁵⁴ .	
2006	Hindú	423	La <i>IL-1β</i> -511 (C-T) se asociaron significativamente con complicaciones, especialmente con nefropatía diabética ⁵⁵ .	
2009	Finlandesa	6771	El rs16944 del gen <i>IL-1β</i> se asoció con una mayor glucosa, mayor insulina a las 2 horas y diabetes prevalente ⁵⁶ .	
2014	Caucásica	359	La variante <i>IL-1β</i> -511 (C-T) podría estar asociada al desarrollo de nefropatía diabética, aumentando significativamente en los portadores con alelos T ⁴⁶ .	
2015	Mexicana	149	El polimorfismo de <i>IL-1β</i> -511 (C-T) se asoció con mayor riesgo de isquemia miocárdica silenciosa en	

			pacientes con DMT2 que en pacientes sanos ⁵⁷ .	
2005	Europeos Americanos	620	El gen LPL SNP rs285 se asoció con el calcio de la arteria carótida en este estudio ⁵⁸ .	Al haber un daño en la respuesta de la LPL genera placas ateroscleróticas, lo cual es una combinación de grasa, colesterol y calcio, y con esto se va a aumentar la concentración de triglicéridos y colesterol en la sangre, así mismo provoca el riesgo de sufrir EVC.
2006	Franceses	404	El polimorfismo del gen <i>LPL PvuII</i> parecen ejercer un papel modulador en el perfil lipídico, particularmente en el varón con DMT2, contribuyendo a aumentar el riesgo de eventos macrovasculares ⁵⁹ .	
2017	Indios asiáticos	1845	La variante rs285 del gen <i>LPL PvuII</i> se ha demostrado estar asociado con fenotipos dislipidémicos, con bajo HDL y alto TGC. Los portadores del genotipo CC tiene niveles de TGC significativamente mayores a los portadores del alelo T ⁶⁰ .	

1.6 Perfil metabólico en pacientes con DMT2.

La DMT2 lleva implícita una evolución prolongada y por lo tanto un manejo terapéutico continuo, para prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo ⁶¹.

El cuidado de los pacientes con DMT2 es complejo y requiere que se aborden muchos problemas, más allá del control glucémico, sin embargo, a pesar de las recomendaciones clínicas, la mayoría de los pacientes con DMT2 no logra un grado aceptable de control metabólico ⁶²⁻⁶³.

- **Control glucémico.**

El control glucémico es una pieza fundamental en el manejo de la DMT2, ya que se asocia a tasas reducidas de retinopatía, nefropatía y neuropatía ⁶³.

La ADA muestra valores generalizados para las personas con DMT2 ⁶². (tabla 2)

Tabla 2. Control glucémico para pacientes con DMT2

	Normal	Objetivo	Acción adicional sugerida*
Valores plasmáticos			
Glucosa preprandial promedio (mg/dL)	<110	90-130	<90 / >150
Glucosa promedio a la hora de acostarse (mg/dL)	<120	110-150	<110 / >180
Valores de sangre total			
Glucosa preprandial promedio (mg/dL)	<100	80-120	<80 / >140
Glucosa promedio a la hora de acostarse (mg/dL)	<110	100-140	<100 / >160
HbA _{1c} (%)	<6	<7	>8

Tomado de Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus ⁶².

*Los valores por encima o por debajo de estos niveles no son "metas" ni son "aceptables" en la mayoría de los pacientes. Son una indicación de un cambio significativo en el plan de tratamiento. La "acción adicional sugerida" depende de las circunstancias individuales del paciente. La HbA_{1c} se refiere a un rango no diabético de 4.0 a 6.0% (media de 5.0%, DE 0.5%) ⁶².

Es importante para los pacientes con DMT2 saber cuáles son los niveles óptimos de glucosa, así como saber acerca de la dieta, actividad física y el tratamiento farmacológico que utilizan, esto con el fin de lograr su objetivo ⁶².

Una manera fácil de saber sus niveles de glucosa, es el automonitoreo, el cual va a servir para llegar a sus niveles óptimos de glucosa y en pacientes que utilizan insulina, puede prevenir hipoglucemias. Se recomienda que se realice tres o más veces al día, dependiendo el instrumento y el tipo de paciente ⁶².

- **Perfil lipídico.**

Los pacientes con DMT2 suelen tener mayor prevalencia de anomalías lipídicas las cuales se les ha atribuido tasas altas de Eventos Cerebrovasculares (EVC). Se ha demostrado que el manejo de lípidos como por ejemplo reducir el colesterol LDL, aumentar el colesterol HDL y reducir los triglicéridos reduce las enfermedades vasculares y la mortalidad en pacientes con DMT2, en particular aquellos que han tenido eventos cardiovasculares previos ⁶².

La ADA muestra los niveles de lípidos objetivo para pacientes adultos con DMT2. (tabla 3)

Tabla 3. Niveles de lípidos

	Objetivo
Colesterol Total	<200 mg/dL
Colesterol LDL	<100 mg/dL
Colesterol HDL	Hombres >45 mg/dL
	Mujeres >55 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL

Tomado de Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus ⁶².

Para poder llegar a los objetivos es necesario una intervención nutricional adecuada al paciente (sexo, edad, peso, talla, etc.) así como el aumento de la actividad física y su apego al tratamiento farmacológico con el fin de que el paciente si presenta obesidad o sobrepeso, pueda tener una pérdida de peso y con esto alcanzar los niveles óptimos de lípidos. Por otro lado, es importante tener en cuenta el control glucémico ya que puede modificar beneficiosamente los niveles de lípidos plasmáticos. En particular, los triglicéridos pueden reducirse significativamente con una reducción óptima de la glucosa ⁶².

A pesar de las recomendaciones clínicas con evidencia donde se demuestra que los pacientes con DMT2 bien controlados retrasan las complicaciones de la enfermedad, hay muchos estudios que indican que la mayoría de los pacientes no tiene un buen control, un ejemplo de esto es un estudio que se realizó en 2015 por María del Carmen Santes Bastián y colab, en Veracruz, donde se incluyeron 33 participantes con DMT2 de diferentes centros de salud, y se tomaron datos como peso, talla, glucosa en ayunas, colesterol, triglicéridos y presión arterial. El estudio concluyo que factores como hábitos de alimentación, sedentarismo y estilo de vida influyen en el control de la glucemia y por lo tanto provoca un descontrol metabólico con cifras elevadas de colesterol y triglicéridos

63-64.

1.7 Tratamientos farmacológicos.

Lo principal dentro de un tratamiento para un paciente con DMT2 es mantener un control sobre la enfermedad, de manera que debe proporcionar un control glucémico y una disminución de las complicaciones microvasculares, por medio de la reducción de la resistencia a la insulina, así como la preservación de las células β del páncreas, y de la misma manera debe de reducir la progresión de la enfermedad en el paciente, como el impacto económico en el sistema sanitario ⁶⁵.

El tratamiento farmacológico va a depender de las necesidades y características de cada paciente, como, por ejemplo, la edad, peso, control previo, nivel de HbA_{1c}, dislipidemias, enfermedades asociadas, la tolerancia y el costo ⁶⁶.

Se empieza con un control dietético, disminución de peso y actividad física, si esto no funciona se procede con el tratamiento farmacológico oral, el cual será de manera escalonada, con fármacos como metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas y/o inhibidores de las α -glucosidasas. Si el tratamiento oral no es suficiente, se puede combinar con insulina exógena ⁶⁵.

- **Metformina.**

Se recomienda en pacientes con sobrepeso, en los cuales la dieta y actividad física no son suficientes para un buen control glucémico. Puede usarse como monoterapia o combinarse con algún otro fármaco antidiabéticos o insulina ⁶⁷.

Tiene un efecto anti hiperglucemiante por actuar a nivel extra pancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos. En el hígado, reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa). En tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo, aumenta la captación y utilización tisular de la glucosa. También retrasa la absorción intestinal de glucosa ⁶⁷.

Logra disminuir de entre 1.3% a 2% los niveles de la HbA_{1c}, y presión arterial, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. Por otro lado, su uso está asociado

a una deficiencia de vitamina B₁₂, por lo que se recomienda revisar periódicamente los niveles de dicha vitamina y/o de anemia o neuropatía periférica. Es un fármaco de bajo costo y baja complejidad ⁶⁷⁻⁶⁸.

- **Sulfonilureas.**

Existen dos generaciones de sulfonilureas, las de primera generación son: clorpropamida, tolbutamida y las de segunda generación son: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida. La primera generación ya no es utilizada, debido a su vida media prolongada y su alto riesgo de hipoglucemia prolongada, mientras las de segunda generación tiene una vida media menor ⁶⁹⁻⁷⁰.

Actúan, principalmente, estimulando la secreción de insulina por las células β -pancreáticas, siempre que el paciente mantenga un páncreas mínimamente funcional ⁶⁵. Este tipo de medicamentos logra disminuir entre el 1.5% y el 2% los niveles de HbA_{1c}.

Aunque suele presentar ciertas desventajas, como la posibilidad de hipoglucemias, ganancia de peso e incluso en algunos estudios se menciona que pudieran inducir el fallo secundario de las células beta antes que la metformina o las glitazonas, además en pacientes con isquemia cardiaca la puede agravar, así como causar arritmias ⁷⁰.

- **Tiazolidindionas.**

Es uno de los medicamentos que al igual que la metformina, está indicada en pacientes con sobrepeso en los cuales la dieta y la actividad física no fueron suficientes, pero que tienen alguna intolerancia o contraindicación con la metformina ⁶⁷.

Su mecanismo de acción es activando los receptores nucleares PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos muscular y graso. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en

menor medida, la gluconeogénesis hepática ⁴⁰. Logra reducir entre el 1 al 1.5% los niveles de HbA_{1c} ⁶⁷.

La pioglitazona, presenta un efecto más favorable sobre el perfil lipídico, produciendo un aumento estadísticamente significativo de los niveles de colesterol-HDL, afectando poco o nada a los niveles de colesterol-LDL y asociándose a disminución de los niveles de triglicéridos ⁶⁷.

- **Inhibidores de las alfa-glucosidasas.**

Principalmente está indicado en pacientes que presentan hipoglucemias postprandiales recurrentes, o cuando existen contraindicaciones con algún otro fármaco oral y en tratamientos combinados ⁶⁷.

Este tipo de fármacos va a inhibir de forma competitiva y reversible a las α -glucosidasas que se encuentran en las microvellosidades intestinales, las cuales son responsables de la degradación de oligosacáridos a monosacáridos, retrasando la absorción de hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial, teniendo un efecto anti hiperglucemiante, además que contribuyen al descenso de los triglicéridos a nivel posprandial ⁶⁷⁻⁷¹.

Logra disminuir entre 0.5 - 1% los niveles de HbA_{1c} por lo que se recomienda como coadyuvante al tratamiento con sulfonilureas, metformina o insulina ⁶³.

En la actualidad no son tan utilizados debido a sus efectos secundarios como flatulencias o diarrea, lo que obligan a varios pacientes a abandonar el tratamiento ⁷⁰.

- **Insulina.**

Es la opción hipoglucemiante más potente, especialmente en pacientes insulino pénicos, en los que la reducción de HbA_{1c} media esperada está entre 1 y 2%. Actúa disminuyendo la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa ⁷⁰.

Los análogos de insulina humana han sido modificados por la bioingeniería genética, en donde se han sustituido, cambiado o añadido uno o más aminoácidos o un ácido graso con la finalidad de mejorar la farmacodinamia de

las insulinas convencionales y poder superar algunas limitaciones que pueden presentar algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado ⁶⁷. Para el tratamiento insulínico, se inicia con la insulina basal y fármacos orales para reducir los requerimientos de insulina. Los ajustes de dosis deberán realizarse de forma progresiva hasta conseguir glucemia en ayunas en objetivo. En caso de intolerancia, no alcanzar HbA_{1c} objetivo o si directamente no se ha considerado una opción válida, se puede optar por un régimen con insulina rápida o insulinas premezcladas, aunque esta última se asocia a mayor riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso y requieren horarios y patrones de ingesta y actividad física regulares ⁶⁸. (figura 7)

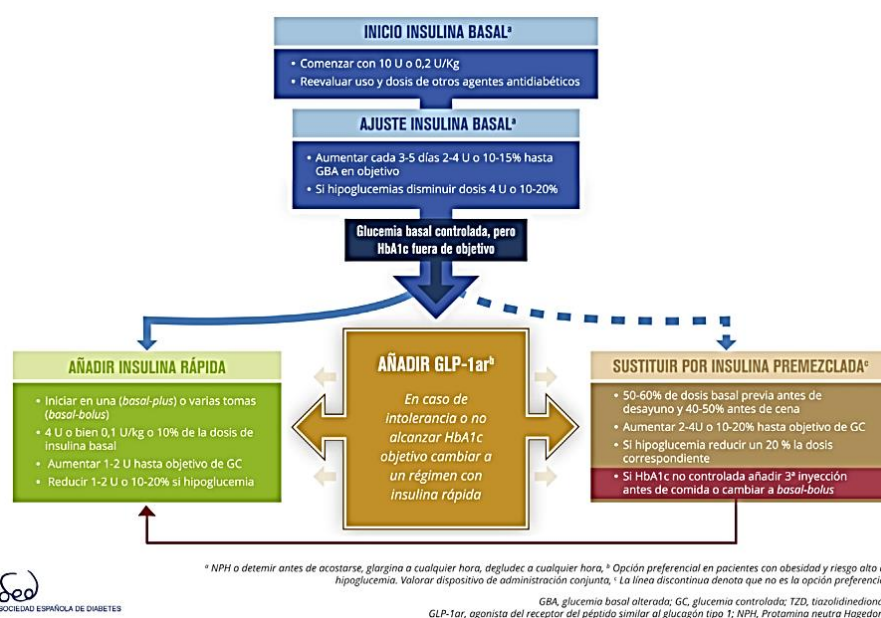


Figura 7. Inicio e intensificación de terapia inyectable múltiple.

Tomado de Actualización 2018. Endocrinología, Diabetes y Nutrición ⁴⁵.

• Tratamiento farmacológico combinado

La fisiopatología de la DMT2 encierra alteraciones en distintos órganos y mecanismos, esto hace que sea necesario un tratamiento combinado, con el fin de conseguir el objetivo de control individualizado. Se recomienda iniciar con metformina, en caso de no llegar al objetivo en 3 meses, se comienza a elegir otro tipo de fármacos que ayuden a lograr el objetivo esperado ⁶⁸.

El tratamiento combinado dependerá del criterio clínico, las características y las preferencias del paciente para que tenga una opción terapéutica oportuna ⁴⁵. Las opciones son múltiples (figura 8), algunas de administración oral e inyectable.



Figura 8. Opciones de tratamiento farmacológico combinado.

Tomado de Actualización 2018. Endocrinología, Diabetes y Nutrición ⁴⁵.

1.8 Epidemiología de la DMT2 en el mundo.

Entre las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se encuentra la DMT2, la cual actualmente es una epidemia a nivel mundial, esto debido al aumento de la población, así como el envejecimiento de esta, la urbanización, los hábitos alimentarios y la poca o nula actividad física ⁷².

La FID expone que, en 2019, el 9.3% o 463 millones de personas en el mundo padece DMT2 y estima que la cifra aumente a 578 millones (10.2%) para el año 2030, y a 700 millones (10.9%) para 2045, de los cuales dos tercios de las personas con DMT2 viven en zonas urbanas, y tres de cada cuatro están en edad activa, y que más de cuatro millones de personas de entre 20 y 79 años morirán a causa de alguna complicación de esta ³.

Por otra parte, la OMS estimó que en 2015 la DMT2 fue la causa directa de 1,6 millones de muertes. Otros 2,2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en 2012. Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años. Por lo que la OMS, pronostica que la DMT2 será la séptima causa de mortalidad en 2030 ².

En cuanto a la prevalencia por género, es mayor en hombres de entre 20 y 79 años con un 9.6% mientras que para las mujeres de la misma edad fue de un 9%, y se espera que para el 2030 aumente 0.85 y 1% respectivamente ³.

En 2019 los 10 países con mayor número de personas entre 20 y 79 años con DMT2 se encuentran China en primer lugar con 116.4 millones de personas, después India con 77 millones de personas, Estados Unidos con 31 millones de personas, Pakistán, Brasil, México, Indonesia, Alemania, Egipto y Bangladesh ³.

- **México.**

En México durante los últimos años el número de personas que padecen diabetes ha incrementado notablemente, debido a su modelo económico y social, lo que lleva a que la DMT2 sea de las principales causas de muerte ⁷³.

La FID menciona que, en 2019, México se encuentra en el sexto lugar en cuanto al número de personas entre 20 a 79 años con DMT2 con 12.8 millones de personas para lo que en 2030 el número aumentaría alcanzando a 17.2 millones de personas ³.

La ENSANUT 2012 reportó, 6.4 millones de personas (9.2%) padece DMT2 de los cuales el 9.7% son mujeres y el 8.6% son hombres, para el 2018 reportó que la cifra aumentó un 1.1% dando como resultado que el 10.3% (8.6 millones) de la población mexicana padece DMT2, donde la prevalencia en mujeres fue mayor con un 11.4% mientras que para hombres fue de 9.1% ⁷⁴.

En términos regionales la ENSANUT 2016 registró una mayor prevalencia de personas con diagnóstico médico previo de DMT2 en la región sur (10.2%). Para las mujeres, la mayor prevalencia de diabetes se observó en el centro del país (11.7%), mientras que para los hombres se observó en la región sur (11.2%) ⁷⁵.

Mientras que la ENSANUT 2018 registró que el porcentaje más alto se encuentra en Campeche con el 14% de su población, seguido por el estado de Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), Ciudad de México (12.7%) y Nuevo León (12.6%) ⁷⁴.

1.9 Prevalencia de DMT2 en Morelos.

El instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2015 contabilizó en el estado de Morelos a 1 903 811 habitantes, de los cuales el 48% son hombres y el 52% mujeres ⁷⁶.

En la ENSANUT 2006 se reportó que la prevalencia de DMT2 por diagnóstico previo en personas de 20 años y más era del 6.3%, para el 2012 esta cifra aumentó un 2.6%, donde la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo fue ligeramente mayor en mujeres (9.2%) que en hombres (8.6%), y en ambos casos el grupo de edad más afectado fue de 40 a 59 años. Actualmente en la ENSANUT 2018 solo reporta que el 12% de la población de 20 años y más padece DMT2, por lo que la cifra aumentó 3.1% ⁷⁴⁻⁷⁵.

Por lo cual sitúan a la DMT2 en el número 12 de entre las 20 principales causas de enfermedad en el estado de Morelos con un total de enfermos 8 mil 933 personas de las cuales el grupo de edad más casos es el >65 años ⁷⁷.

1.10 Complicaciones de la DMT2.

Como se ha mencionado anteriormente, la DMT2 es una enfermedad crónico-degenerativa, por lo que son de larga duración y por lo general de progresión lenta ⁵⁵. Con el tiempo la DMT2 puede dañar el corazón, los ojos, los vasos sanguíneos, riñones y nervios ¹.

- **Retinopatía Diabética.** Ocurre cuando los niveles de azúcar en sangre son altos, lo cual causa daño en los vasos sanguíneos de la retina. Estos vasos sanguíneos suelen hincharse, tener fugas de líquido, o se pueden cerrar a tal grado que no deja que la sangre fluya, debido a esto algunas veces se generan vasos sanguíneos anormales, por lo que hace que se pierda la visión ⁷⁹.

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en la población mexicana como mundial, la OMS menciona que el 2.6% de la población mundial es afectada por esta, mientras que la ENSANUT 2018 menciona que fue una de las principales afecciones que presentan los

mexicanos. Las consecuencias son devastadoras no solo a nivel personal si no como socioeconómico ^{1,3,74}.

- **Neuropatía Diabética.** Niveles altos de azúcar y grasas en sangre la pueden causar, por lo que las concentraciones altas dañan a los vasos sanguíneos, estos no son capaces de transportar correctamente oxígeno y nutrientes hacia los nervios, por lo que estos no realizaran de forma adecuada su función de transmitir impulsos a las diferentes partes del cuerpo ⁸⁰.

Va a afectar principalmente a los nervios distales, en particular a los pies. Alterando la función sensitiva, lo que va a provocar sensaciones anormales y entumecimiento progresivo, facilitando el desarrollo de úlceras debido a un traumatismo externo o a la distribución anormal de la presión ósea interna (“pie diabético”).

Si el pie diabético no es tratado a tiempo, esto puede llegar a generar una amputación del miembro afectado ³.

La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, la incidencia anual de úlceras en piernas en personas con DMT2 es del 2% y aproximadamente el 1% de la población con diabetes sufre de amputación de una extremidad inferior en alguna etapa ³.

- **Nefropatía Diabética.** Esta complicación afecta la capacidad de los riñones para eliminar los desechos y el exceso de líquido. Puede ser una complicación de la diabetes o de hipertensión, disfunción vesical, o de infecciones recurrentes del tracto urinario o angiopatía macrovascular.

A nivel mundial, más del 80% de la nefropatía terminal está causada por la diabetes o la hipertensión, o una combinación de ambas, además que la prevalencia de nefropatía terminal es de diez veces más en personas con diabetes que en aquellas que no la tienen ¹⁻³.

- **Enfermedad Cardiovascular.** Los niveles altos de glucosa en sangre se asocian a una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares que en conjunto son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo.

La prevalencia de estas asociaciones ha contribuido el 21% de arteriopatía coronaria y un 32% en EVC en adultos que viven en países de ingresos medios y altos.

Los EVC más frecuentes que se asocian con la diabetes son la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva.

La OMS refiere que los adultos con diabetes tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de sufrir un infarto al miocardio y/o un EVC ¹⁻³.

1.11 Costo económico de la DMT2 en México.

La DMT2 es una enfermedad de alto costo para los sistemas de salud, además que los gastos son variados, con esto nos referimos no solo a los gastos relacionados con el tratamiento, sino también a los ingresos perdidos por invalidez prematura ⁸¹.

- **Costos directos.**

Se denominan costos directos a los recursos relacionados con la atención hospitalaria, los servicios médicos, los medicamentos, el transporte a las visitas médicas, independientemente si el gasto queda a cargo de los pacientes, de contribuyentes privados, públicos o del gobierno ⁸¹⁻³.

La FID calculó en 2017 que el gasto económico de personas con DMT2 de 20 a 79 años fue de 727 mil millones de USD y que para el 2019 aumentó al 4.5% (760 mil millones de USD), también estimó los gastos para el año 2030 y 2045 que serán de 825 mil millones y 845 mil millones de USD respectivamente, considerando un gasto económico medio por persona y que las prevalencias de DMT2 se mantenga constante ³⁻⁸².

En 2013 se estimó que México invertía en DMT2 aproximadamente 179,495.3 millones de pesos, de los cuales el 87% fue para atender las principales complicaciones de la DMT2 ⁸².

En 2019 la FID situó a México en el lugar seis de los diez primeros países con mayores gastos en salud por DMT2 en personas de 20 a 79 años con un gasto total de 17 mil millones de USD ³.

- **Costos indirectos.**

Representan los recursos presentes y futuros perdidos por los individuos y las familias a causa de la DMT2, donde las principales causas son: abandono de la mano de obra, mortalidad, absentismo y presentismo laboral ⁸¹⁻³.

Se calculo el costo global en 2015 de DMT2 por parte de la FID la cual mostró que los de los 1.31 billones de USD, el 34.7% representan los costos indirectos, donde el abandono de la mano de obra y la mortalidad son las principales causas a nivel global con un 48.5% y 45,5% respectivamente, mientras que el absentismo y presentismo laboral solo representan el 6% ³.

Por otro lado, en México se estima que 83,364.49 millones de pesos son de costos indirectos, donde la mortalidad (72.5%) es la principal causa de pérdida económica, dejando al abandono de mano de obra, absentismo y presentismo en un mismo plano. El 80% de la carga total en México está dada en atender las complicaciones de la DMT2, así como la muerte prematura ⁸².

Es importante destacar que, si la población con DMT2 sigue creciendo exponencialmente, tendrá que destinarse un mayor presupuesto dedicado a la salud, así como adecuar el modelo de atención médica y la prestación de servicios, esto con el fin de atender a más pacientes y poder reducir la carga económica relacionada con este tipo de problemas ⁸².

2. JUSTIFICACIÓN

La DMT2 es una de las principales causas de morbimortalidad en México y se ha observado que factores como la alimentación y la carga genética son importantes en la etiología y control de la enfermedad, sin embargo aún falta mucha información del riesgo de descontrol metabólico asociado a la carga genética en población mexicana, es por esto que la investigación busca relacionar algunos factores genéticos como los polimorfismos en los genes *NF-K β* , *IL-1 β* y *LPL* y su asociación con el control metabólico en pacientes diagnosticados con DMT2, con el fin de reconocer cuales de ellos afectan en mayor proporción a tener un descontrol metabólico en la población mexicana y por medio de la alimentación y el conocimiento de los polimorfismos tratar de mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones y riesgos inherentes de un descontrol metabólico.

De la misma manera se busca abrir una brecha en investigaciones futuras ya que existen estudios sobre los polimorfismos *NF-K β* , *IL-1 β* y *LPL* y las complicaciones en pacientes con DMT2 sin embargo estos ha sido reportados individualmente y en poblaciones diferentes a la mexicana, por lo que con esta investigación se busca determinar la asociación de los polimorfismos *NF-K β* (*rs28362491*), *IL-1 β* (*rs16944*) y *LPL* (*rs285*), de manera individual y aditiva con el control metabólico en población mexicana.

3. HIPÓTESIS.

El control metabólico está asociado con las variantes alélicas *NF-K β* (*rs28362491*), *IL-1 β* (*rs16944*) y *LPL* (*rs285*) en pacientes con DTM2.

3.1 Hipótesis nula

El control metabólico no está asociado con las variantes alélicas de *NF-K β* (*rs28362491*), *IL-1 β* (*rs16944*) y *LPL* (*rs285*) en pacientes con DTM2.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo general.

Determinar si existe relación entre el control metabólico y las variantes alélicas rs28362491, rs16944 y rs285 en pacientes con DMT2 de población mexicana

4.2 Objetivos específicos.

1. Determinar el control metabólico en pacientes con DMT2 mediante la medición de glucosa en sangre, colesterol, triglicéridos y HbA_{1c}.
2. Determinar las variantes alélicas *NF-K β* (rs28362491), *IL-1 β* (rs16944) y *LPL* (rs285) en pacientes con DMT2.
3. Conocer si hay relación entre las variantes alélicas *NF -K β* (rs28362491), *IL-1 β* (rs16944) y *LPL* (rs285) con el control metabólico.

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.



Figura 9. Diagrama de flujo de la metodología de la investigación.

5.1 Diseño del estudio.

El presente estudio es un diseño observacional-correlacional.

5.2 Población de estudio

Se incluyeron 199 sujetos entre hombres y mujeres, reclutados del centro del país (Estado de México, Durango, Puebla y Morelos), con diagnóstico previo de DMT2 de acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes (NOM-015-SSA2-2010).

5.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Las muestras empleadas corresponden a sujetos mexicanos, no relacionados entre sí, los participantes brindaron información a través de un cuestionario, en el que se incluyeron las siguientes variables epidemiológicas: Lugar de nacimiento, edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol.

Inclusión

- Individuos mexicanos con diagnóstico de DMT2 de al menos un año de evolución.
- No relacionados
- Información completa

Exclusión

- Individuos extranjeros
- Diagnóstico de otro tipo de diabetes diferente al tipo 2
- Relacionados
- Información incompleta

Eliminación.

- Mujeres y hombres en las que no se pueda obtener muestra de DNA para estudio molecular.
- Muestras de DNA que no tengan la cantidad y calidad necesarias para realizar alguno de los procedimientos necesarios para la investigación.

- Pacientes con datos epidemiológicos incompletos

5.4 Desarrollo del proyecto.

Los datos bioquímicos y antropométricos fueron obtenidos de un estudio previo llamado “Asociación del polimorfismo -572 G/C de interleucina 6 con el riesgo y descontrol glucémico de la diabetes mellitus tipo 2 en una muestra de población mexicana” realizado por el Maestro en ciencias de la Nutrición Jorge Alejandro Portillo Jacobo.

Se utilizó un formato de historia clínica utilizado por los servicios de salud de Morelos de acuerdo con lo establecido por la norma oficial mexicana para el expediente clínico (NOM-004-SSA3-2012) donde se recabaron las siguientes variables: sexo, escolaridad, ocupación, tiempo con DMT2, ejercicio, IMC, porcentaje de grasa, consumo de alcohol, tabaquismo y medicamentos hipoglucemiantes empleados en el tratamiento de la DMT2.

5.4.1 Medidas antropométricas.

Las medidas antropométricas se tomaron con las siguientes recomendaciones: ayuno parcial (3-4 horas), no estar en tratamiento con medicamentos diuréticos y en mujeres no presentar periodo menstrual.

- Se realizó medición de estatura de los sujetos con un estadímetro de pared marca Zaupe.
- Se midió con la báscula OMRON HBF-511 los parámetros de peso, IMC, porcentaje de grasa visceral y porcentaje de músculo.

5.4.2 Muestra de sangre venosa.

Posterior a la firma de la carta de consentimiento informado para los casos se procedió a la obtención de una muestra de sangre venosa periférica de 5 ml obtenida mediante punción venosa, la cual se colocó en tubos vacutainer con

EDTA. Se almacenaron las muestras a -20°C en un ultracongelador Termoscientific hasta el momento de la extracción de ADN.

5.4.3 Recolección de datos bioquímicos.

Se recabaron de los expedientes médicos los siguientes valores de laboratorio en los últimos 3 meses: glucosa, colesterol, triglicéridos los cuales fueron realizados mediante espectrofotometría automatizada en un equipo Mindray y HbA_{1c} el cual se realizó mediante cromatografía de afinidad con columnas de boronato mediante un equipo Nycocard de Abbott los cuales se realizaron en laboratorios clínicos de los hospitales de los servicios de salud.

5.5 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS SÉRICAS.

5.5.1 Extracción de ADN genómico.

Se obtuvieron 199 muestras de sangre total de pacientes con DMT2 en tubos con EDTA los cuales se mantuvieron congelados a -20°C , se realizó la extracción de ADN mediante el método de extracción por gradiente de sales⁸⁵. Posteriormente se cuantificó espectrofotométricamente (A_{260}), para comprobar la integridad del ADN de las 199 muestras a través de geles de agarosa al 3%, para posteriormente almacenarlas a -20°C .

5.5.2 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se utilizó la técnica de Reacción en cadena de polimerasa (PCR) para poder amplificar los segmentos específicos de las variantes alélicas *NF- κ B*, *IL-1 β* y *LPL*.

El PCR se realizó en el termociclador de marca MultiGene OptiMax, con 1 μ l de ADN genómico, en un volumen final de 10 μ l, que contenía buffer 10x (1 μ l), Taq polimerasa (0.1 μ l), dNTP`s 2mm (1 μ l), MgCl₂ (0.2 μ l) y agua (4.6 μ l).

Tabla 4. Oligonucleótidos y condiciones del PCR.

Gen SNP (rs)	Oligos 5`-3'		Temperatura y tiempo	Ciclos
NF-κB rs28362491	(F) TGG GCA CAA GTC GTT	Desnaturalización	95°C x 2 min	35
	TAT GA	Desnaturalización	95°C x 30 seg	
	(R) CTG GAG CCG GTA GGG	Hibridación	60°C x 30 seg	
	AAG	Extensión	72°C x 1 min	
		Extensión	72°C x 5 min	
IL-1β rs16944	(F)TGG CAT TGA TCT GGT TCA	Desnaturalización	95°C x 5 min	35
	TC	Desnaturalización	95°C x 30 seg	
	(R)GTT TAG GAA TCT TCC	Hibridación	55°C x 30 seg	
	CAC TT	Extensión	72°C x 30 seg	
		Extensión	72°C x 5 min	
LPL rs285	(F)ATC AGG CAA TGC GTA	Desnaturalización	94°C x 5 min	30
	TGA GGT AA	Desnaturalización	94°C x 5 min	
	(R)GAG ACA CAG ATC TCT	Hibridación	57°C x 1 min	
	TAA GAC	Extensión	77°C x 10 min	
		Extensión	77°C x 10 min	

Para verificar los productos del PCR. Se corrieron las muestras en gel de agarosa al 3% con 4 mcg buffer de carga marca ThermoScientific y 4 mcg de muestra. En el primer pozo se depositó un marcador de peso molecular para ADN marca Invitrogen de 100 pares de bases y se corrió en una cámara de electroforesis durante 30 minutos, posteriormente el gel se impregno con bromuro de etidio en concentración al 10% durante 10 minutos y se observó con luz ultravioleta en un transiluminador modelo PrepOne Sapphire, marca Embitec, se fotografió con una cámara Samsung.

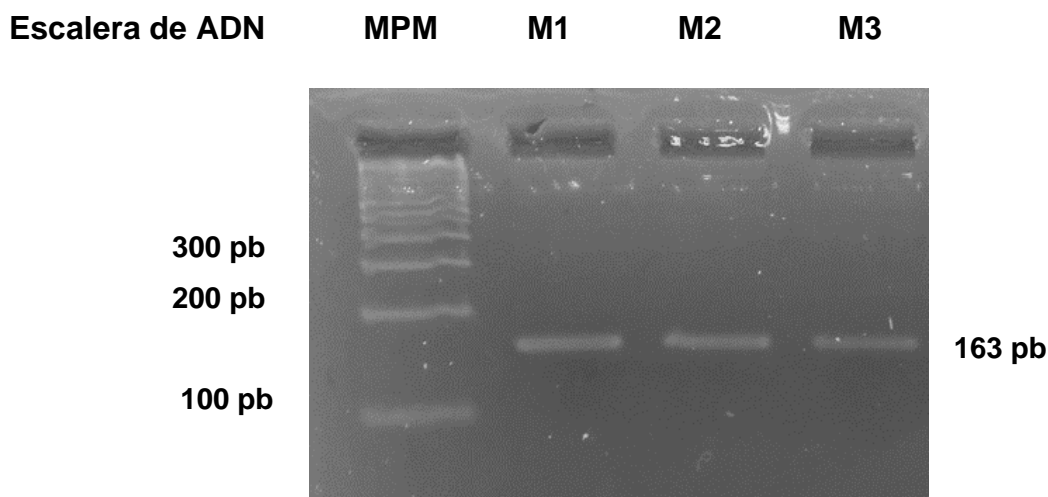


Figura 10. Gel agarosa al 4% para verificar productos del PCR.

PCR del polimorfismo *NF- κ B*, *IL-1 β* y *LPL* se utilizó un marcador de peso molecular de 100 pb marca thermoscientific (MPM) para comprobar el peso del fragmento amplificado (163 pb), M1 (muestra *NF- κ B*), M2 (muestra *IL-1 β*) M3 (muestra *LPL*).

Para la reacción de digestión el producto de PCR, para el *NF- κ B* rs28362491 se digirió con 3 unidades de enzima de restricción PflMI, mientras que para el *IL-1 β* rs16944 se utilizó nucleasa de restricción MBI Fermentas y por último para el *LPL* rs285 se utilizaron enzimas de restricción PvuII, posterior a eso se dejaron a baño maría por una noche a una temperatura de 37°C.

Para la visualización de los fragmentos se realizó mediante gel de agarosa al 3% con 10 μ l de buffer de carga marca Thermoscientific y 10 μ l de muestra. En el primer pozo se depositó un marcador de peso molecular para ADN marca Invitrogen de 100 pares de bases y se corrió en una cámara de electroforesis a 80 v por 45 min. Para finalizar se dejaron en bromuro de etidio al 10% por 30 min y se observó a luz ultravioleta.

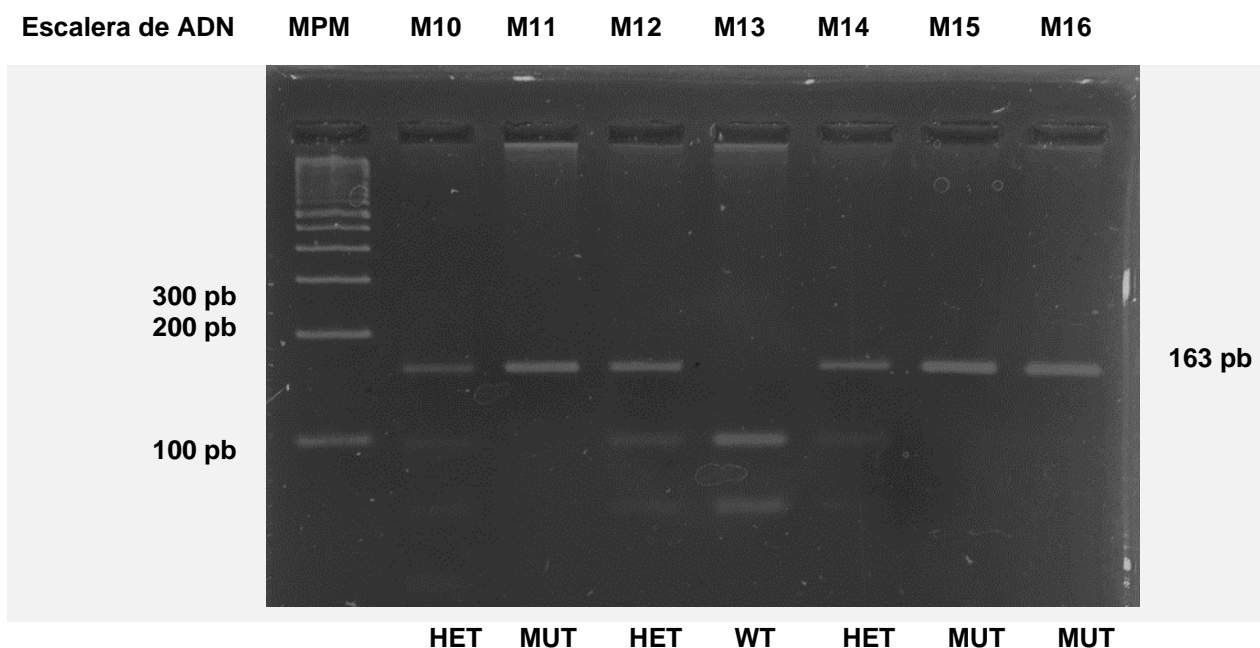


Figura 11. PCR del polimorfismo de *NF-κβ*

Gel de agarosa al 3% posterior a la aplicación de enzima de restricción PflMI se utilizó un marcador de peso molecular de 100 pb marca thermoscientific (MPM), primera columna de izquierda a derecha, los siguientes carriles corresponden al número de muestra en este caso de la muestra 10 a la 16 (M10 a M16) los heterocigotos (HET) muestran tres o hasta cuatro bandas, los mutantes (MUT) una banda, y los silvestres WT dos bandas

5.6 DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

5.6.1 Estudio de Riesgo de descontrol metabólico.

Se contó con 199 sujetos con DMT2, se realizaron tablas descriptivas con las variables: sexo, edad, tratamiento farmacológico, antecedentes heredofamiliares, medidas antropométricas y datos bioquímicos. Se calcularon las medidas de tendencia central para la edad, IMC y datos bioquímicos.

Se evaluó el riesgo de las variables de IMC, glucosa, colesterol, triglicéridos, HbA_{1c}, se tomaron en cuenta estas variables, ya que se han asociado a complicaciones.

Se dividieron en dos grupos, el Grupo 1 denominado controles (G1) fueron aquellos sujetos con un IMC 18-24.9 Kg/m², glucosa <130mg/dL, colesterol

<200mg/dL, triglicéridos <150mg/dL y HbA_{1c} <7%, mientras que el Grupo 2 (G2) denominado casos son aquellos sujetos con IMC 25->30kg/m², Glucosa >130mg/dL, colesterol 200mg/dL->240mg/dL, triglicéridos 150 mg/dL-400mg/dL, HbA_{1c} 7.1%->9%.

Para las tablas descriptivas de fármacos, el G1 fueron aquellos sujetos que consumían el fármaco y el G2 los que no lo consumían.

Se utilizó el programa estadístico Graphpad Prism 8, donde se realizó la prueba de Chi-cuadrada (χ^2) y la prueba exacta de Fisher's, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, donde se determinó la asociación de los polimorfismos con el control glicémico. Las frecuencias heterocigotas, homocigotas y mutantes se compararon con las frecuencias homocigotas silvestre, ya que son lo que presentan un riesgo menor de presentar alguna complicación, de acuerdo con el modelo codominante.

Para realizar los modelos de la interacción gen-gen se estudió con el método de reducción de dimensionalidad multifactorial (OR MDR) versión 3.0.2, el cual proporciona no solo la razón de probabilidades como una medida cuantitativa del riesgo, sino también el orden de las combinaciones de múltiples enfoques desde los grupos de mayor riesgo a los de menor riesgo.

Se tomo en cuenta la validación cruzada (VC), que es una medida del número de veces que se identifica un conjunto particular de multifactores. Se calculan los errores de predicción promedio y la de VC, y se selecciona la mejor combinación con un promedio mínimo de errores de predicción. De estas combinaciones seleccionadas, se selecciona el modelo con la combinación de genotipos que maximiza la consistencia de VC y minimiza el error de predicción. Si la consistencia de VC es máxima para un modelo y el error de predicción es mínimo para otro modelo, se selecciona el modelo con el menor número de multifactores

86.

El IC fue del 95%, las diferencias estadísticas se consideraron significativas $p < 0.05$.

Se utilizó el OR MDR con la finalidad de evaluar el efecto de las covariables en el riesgo de un descontrol metabólico en pacientes con DMT2.

6. RESULTADOS.

En el estudio se contaron con 199 sujetos de los cuales el 73.8% fueron mujeres y el 26.1% hombres, con predominio de edad >56 años (48.2%), IMC con sobrepeso (47.2%), niveles de glucosa en sangre elevada (62.8%), niveles óptimos de colesterol (48.7%) y triglicéridos (38.6%), mientras que para la HbA_{1c} fue de 7.1-8.9 (47.2%). El 63.8% de la población incluida en el estudio tiene antecedentes heredofamiliares de DMT2 y el 37% tiene más de 10 años con la enfermedad.

En cuanto a los fármacos utilizados para la regulación de los niveles de glucosa el 80.4% utiliza metformina, el 30.6% utilizan insulina, 33.6% consume sulfonilureas y solo el 5 % consumen pioglitazona y acarbosa. Con relación al consumo de tabaco y alcohol, el 83.4% no consume tabaco y 62.8% consume alcohol <1 vez al mes. (Tabla 5)

Tabla 5. Características generales de la población.

Variables	Población (n=199)	
	(f)	(%)
Sexo (%)		
Hombres	52	(26.13)
Mujeres	147	(73.86)
Edad categórica	$\bar{x} \pm ds$	
	54.93 \pm 10.6	
< 35	9	(4.5)
35-45	24	(12)
46-55	70	(35.1)
>56	96	(48.2)
IMC	$\bar{x} \pm ds$	
	29.28 kg/m² \pm 4.6	
Normo peso (18-24.9 kg/m ²)	34	(17.08)
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	94	(47.23)
Obesidad (>30 kg/m ²)	71	(35.67)
Glucosa	$\bar{x} \pm ds$	
	175.49 mg/dL \pm 83.95	
Optima (<130 mg/dL)	74	(37.18)
Elevada (>130 mg/dL)	125	(62.81)
Colesterol	$\bar{x} \pm ds$	
	198.21 mg/dL \pm 49.35	
Optimo (<200 mg/dL)	97	(48.74%)
Limite elevado (200-240mg/dL)	63	(31.65%)
Elevado (>240 mg/dL)	39	(19.59%)
Triglicéridos	$\bar{x} \pm ds$	
	185.47 mg/dL \pm 71.44	
Optimo (<150 mg/dL)	77	(38.69%)
Limite elevado (10-199 mg/dL)	49	(24.62%)
Elevado (200-400 mg/dL)	73	(36.68%)
HbA_{1c}	$\bar{x} \pm ds$	
	9.15% \pm 2	
<7	24	(12.06%)
7.1-8.9	94	(47.23%)
>9	81	(40.70%)

Variables	Población (n=199)	
	(f)	(%)
Antecedentes familiares		
Si	127	(63.81)
No	72	(36.18)
Tiempo con DMT2		
1-5 años	58	(29.14)
6-10 años	66	(33.16)
>10 años	75	(37.78)
Insulina		
Si	61	(30.65)
No	138	(69.34)
Metformina		
Si	160	(80.40)
No	39	(19.59)
Sulfonilureas		
Si	67	(33.66)
No	132	(66.33)
Pioglitazona		
Si	11	(5.52)
No	188	(94.47)
Acarbosa		
Si	10	(5.02)
No	189	(94.97)
Consumo de tabaco		
Si	33	(16.58)
No	166	(83.41)
Consumo de alcohol		
Nunca		
< 1 vez al mes	64	(32.16)
>1 vez al mes	125	(62.81)
	10	(5.02)

\bar{x} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media

Por otro lado, los sujetos fueron clasificados en aquellos que tenían un IMC <24.9 kg/m² (G1), comparándolos con aquellos sujetos con un IMC >25 kg/m² (G2). Los resultados de nuestra población muestran que los niveles de glucosa (mg/dL) son más altos en sujetos que tiene un IMC >24.9 kg/m². También, observamos que al comparar el IMC con los niveles de triglicéridos al dividirlos en niveles óptimos (<200mg/dL), limite elevado (200-240mg/dL) y elevado (>240mg/dL), obtuvimos un resultado estadísticamente significativo, ya que los sujetos incluidos en el estudio muestran mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad, así como altos niveles de triglicéridos a los que recomienda la FMD para sujetos con DMT2.

Por otra parte, se muestra que los sujetos con normopeso a diferencia de los sujetos con sobrepeso y obesidad muestran diferencias significativas en los años con la enfermedad. (Tabla 6)

Tabla 6. Asociación de las variables de estudio con normopeso, sobrepeso y obesidad en sujetos con DMT2

Variable	G1 (n=34)		G2 (n=165)		p
	(f)	(%)	(f)	(%)	
Sexo					
Hombres	7	(20.58)	45	(27.27)	0.4192
Mujeres	27	(79.41)	120	(72.72)	
Edad categórica (años)	$\bar{x} \pm ds$				
	54.79 ± 12.75		54.96 ± 10.20		0.9329
< 35	3	(8.82)	6	(3.63)	0.3914
35-45	2	(5.88)	22	(13.33)	
46-55	12	(35.29)	58	(35.15)	
>56	17	(50)	79	(47.87)	
Glucosa	$\bar{x} \pm ds$				
	147.70 ± 60.80		181.21 ± 87.02		0.0337*
Optima (<130 mg/dL)	15	(44.11)	59	(35.75)	0.3584
Elevada (>130 mg/dL)	19	(55.88)	106	(64.24)	
Colesterol	$\bar{x} \pm ds$				0.6569
	201.64 ± 49.24		197.50 ± 49.49		
Optimo (<200 mg/dL)	15	(44.11)	82	(49.69)	0.1086
Limite elevado (200-240mg/dL)	8	(23.52)	55	(33.33)	
Elevado (>240 mg/dL)	11	(32.35)	28	(16.96)	
Triglicéridos	$\bar{x} \pm ds$				
	167.91 ± 85.56		189.09 ± 67.90		0.1156
Optimo (<150 mg/dL)	20	(58.82)	57	(34.54)	0.0153*
Limite elevado (150-199 mg/dL)	8	(23.52)	41	(24.84)	
Elevado (200-400 mg/dL)	6	(17.64)	67	(40.60)	
HbA_{1c}	$\bar{x} \pm ds$				
	8.82 ± 1.94		9.22 ± 2.01		0.2983
<7	6	(17.64)	18	(10.90)	0.1439
7.1-8.9	11	(32.35)	83	(50.30)	
>9	7	(20.58)	64	(38.78)	

Antecedentes familiares			
Si	19 (55.88)	108 (65.45)	0.2902
No	15 (44.11)	57 (34.54)	
Tiempo con DMT2			
1-5 años	3 (8.82)	55 (33.33)	0.0161*
6-10 años	14 (41.17)	52 (31.51)	
>10 años	17 (50)	58 (35.15)	
Insulina			
Si	8 (23.52)	53 (32.12)	0.3224
No	26 (76.47)	112 (67.87)	
Metformina			
Si	28 (82.35)	132 (80)	0.7530
No	6 (17.64)	33 (20)	
Sulfonilureas			
Si	13 (38.23)	54 (32.72)	0.5360
No	21 (61.76)	111 (67.27)	
Pioglitazona			
Si	3 (8.82)	8 (4.84)	0.3557
No	31 (91.17)	157 (95.15)	
Acarbosa			
Si	2 (5.88)	8 (4.84)	0.8016
No	32 (94.11)	157 (95.15)	
Consumo de tabaco			
Si	5 (14.70)	28 (16.96)	0.7466
No	29 (85.29)	137 (83.03)	
Consumo de alcohol			
Nunca	14 (41.17)	50 (30.30)	0.4205
< 1 vez al mes	18 (52.94)	107 (64.84)	
>1 vez al mes	2 (5.88)	8 (4.84)	

\bar{x} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media * $p < 0.05$. Prueba de X^2
G1: IMC <24.9 kg/m² **G2**: IMC >25 kg/m²

En la asociación de las variables de estudio con los niveles de glucosa, observamos que las mujeres, así como los sujetos que tienen niveles elevados de colesterol, triglicéridos y HbA_{1c} presentan niveles elevados de glucosa. Por otro lado, los antecedentes heredofamiliares también muestran una diferencia estadísticamente significativa, mostrando un valor de $p=0.0274$ (OR=1.94) lo que significa que hay riesgo de presentar DMT2 aquellos sujetos que tienen antecedentes heredofamiliares y una glucosa elevada, por último, la variable de consumo de tabaco también muestra un valor de $p=0.0239$ (OR=0.42), lo cual es estadísticamente significativa por lo que si hay consumo de tabaco se presentan niveles elevados de glucosa. (Tabla 7)

Tabla 7. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos y elevados de glucosa en sujetos con DMT2.

Variable	G1 (n=74)		G2 (n=125)		p
	(f)	(%)	(f)	(%)	
Sexo					
Hombres	13	(17.56)	39	(31.20)	0.0344*
Mujeres	61	(82.43)	86	(68.80)	
Edad categórica (años)	$\bar{x} \pm ds$				
	55.74 ± 10.75		54.45 ± 10.59		0.4112
< 35	2	(2.70)	7	(5.60)	0.8159
35-45	9	(12.16)	15	(12)	
46-55	26	(35.13)	44	(35.20)	
>56	37	(50)	59	(47.20)	
IMC	$\bar{x} \pm ds$				
	29.80 ± 5.18		28.98 ± 4.34		0.2351
Normo peso (18-24.9 kg/m ²)	15	(20.27)	19	(15.20)	0.2128
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	29	(39.18)	65	(52)	
Obesidad (>30 kg/m ²)	30	(40.54)	41	(32.80)	
Colesterol	$\bar{x} \pm ds$				
	188.86 ± 44.59		203.74 ±		0.0395*
51.33					
Óptimo (<200 mg/dL)	37	(50)	60	(48)	0.0915
Límite elevado (200-240mg/dL)	28	(37.83)	35	(28)	
Elevado (>240 mg/dL)	9	(12.16)	30	(24)	
Triglicéridos	$\bar{x} \pm ds$				
	149.85 ± 52.78		206.56 ± 72.82		<0.0001*
Óptimo (<150 mg/dL)	46	(62.16)	31	(24.80)	<0.0001*
Límite elevado (150-199 mg/dL)	16	(21.62)	33	(26.40)	
Elevado (200-400 mg/dL)	12	(16.21)	60	(48)	
HbA_{1c}	$\bar{x} \pm ds$				
	7.70 ± 1.08		10.01 ± 1.93		<0.0001*
<7%	23	(31.08)	1	(0.80)	<0.0001*
7.1%-8.9%	42	(56.75)	52	(41.60)	
>9 %	9	(12.16)	72	(57.60)	
Antecedentes familiares					
Si	40	(54.05)	87	(69.6)	0.0274*
No	34	(45.94)	38	(30.4)	
Tiempo con DMT2					
1-5 años	19	(25.67)	39	(31.20)	0.5892
6-10 años	24	(32.43)	42	(33.60)	
>10 años	31	(41.89)	44	(35.20)	
Insulina					
Si	21	(28.37)	40	(32)	0.5923
No	53	(71.62)	85	(68)	
Metformina					
Si	59	(79.72)	101	(80.80)	0.8542
No	15	(20.27)	24	(19.20)	
Sulfonilureas					
Si	26	(35.13)	41	(32.80)	0.7362
No	48	(64.86)	84	(67.20)	
Pioglitazona					
Si	6	(8.10)	5	(4)	0.2203
No	68	(91.89)	120	(96)	
Acarbosa					
Si	4	(5.40)	6	(4.8)	0.8501
No	70	(94.59)	119	(95.2)	
Consumo de tabaco					
Si	18	(24.32)	15	(12)	0.0239*
No	56	(75.67)	110	(88)	
Consumo de alcohol					

Nunca	28 (37.83)	36 (28.8)	0.2331
< 1 vez al mes	41 (55.40)	84 (67.2)	
>1 vez al mes	5 (6.75)	5 (4)	

\bar{X} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media *p<0.05. Prueba de χ^2
G1: glucosa <130 mg/dL **G2:** Glucosa >130 mg/dL

En cuanto al colesterol, muestran que los sujetos del G2 tiene niveles elevados de triglicéridos, de igual manera cuando se dividieron los niveles de triglicéridos entre optimo, limite elevado y elevado, esto debido a que la mayoría de nuestra población en estudio presentan obesidad o sobrepeso la cual esta se asocia con insulinoresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemias. (Tabla 8)

Tabla 8. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos, limite elevado y elevado de colesterol en sujetos con DMT2.

Variable	G1 (n=97)		G2 (n=102)		p
	(f)	(%)	(f)	(%)	
Sexo					
Hombres	28	(28.86)	24	(23.52)	0.3917
Mujeres	69	(71.13)	78	(76.47)	
Edad categórica (años)	$\bar{X} \pm ds$				
	54.51 ± 10.59		55.33 ± 10.73		0.5893
< 35	4	(4.12)	5	(4.90)	0.7267
35-45	14	(14.43)	10	(9.80)	
46-55	36	(37.11)	34	(33.33)	
>56	43	(44.32)	53	(51.96)	
IMC	$\bar{X} \pm ds$				
	28.80 ± 4.01		29.74 ± 5.20		0.1568
Normo peso (18-24.9 kg/m ²)	15	(15.46)	19	(18.62)	0.4919
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	50	(51.54)	44	(43.13)	
Obesidad (>30 kg/m ²)	32	(32.98)	39	(38.23)	
Glucosa	$\bar{X} \pm ds$				
	175.38 ± 90.56		175.59 ± 77.59		0.9855
Optima (<130 mg/dL)	37	(38.14)	37	(36.27)	0.7850
Elevada (>130 mg/dL)	60	(61.85)	65	(63.72)	
Triglicéridos	$\bar{X} \pm ds$				
	171.11 ± 66.77		199.13 ± 73.35		0.0054*
Optimo (<150 mg/dL)	45	(46.39)	32	(31.37)	0.0073*
Limite elevado (150-199 mg/dL)	27	(27.83)	22	(21.56)	
Elevado (200-400 mg/dL)	25	(25.77)	48	(47.05)	
HbA_{1c}	$\bar{X} \pm ds$				
	8.93 ± 1.95		9.36 ± 2.04		0.1376
<7	17	(17.52)	7	(6.86)	0.0576
7.1-8.9	45	(46.39)	49	(48.03)	
>9	35	(36.08)	46	(45.09)	
Antecedentes familiares					
Si	58	(59.79)	69	(67.64)	0.2492
No	39	(40.20)	33	(32.35)	
Tiempo con DMT2					
1-5 años	23	(23.71)	35	(34.31)	0.2565
6-10 años	35	(36.08)	31	(30.39)	
>10 años	39	(40.20)	36	(35.29)	

Insulina			
Si	32 (32.98)	29 (28.43)	0.4857
No	65 (67.01)	73 (71.56)	
Metformina			
Si	76 (78.35)	84 (82.35)	0.4771
No	21 (21.64)	18 (17.64)	
Sulfonilureas			
Si	30 (30.92)	37 (36.27)	0.4250
No	67 (69.07)	65 (63.72)	
Pioglitazona			
Si	7 (7.21)	4 (3.92)	0.3093
No	90 (92.78)	98 (96.07)	
Acarbosa			
Si	6 (6.18)	4 (3.92)	0.4649
No	91 (93.81)	98 (96.07)	
Consumo de tabaco			
Si	14 (14.43)	19 (18.62)	0.4265
No	83 (85.56)	83 (81.37)	
Consumo de alcohol			
Nunca	40 (41.23)	24 (23.52)	0.0203*
< 1 vez al mes	54 (55.67)	71 (69.60)	
>1 vez al mes	3 (3.09)	7 (6.86)	

\bar{X} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media *p<0.05. Prueba de χ^2

G1: Colesterol <200 mg/dL **G2:** Colesterol 200 mg/dL->240 mg/dL

Para los niveles de triglicéridos, los resultados de la población en estudio, se observó que hay resultados estadísticamente significativos en relación con IMC y niveles de colesterol cuando se dividió en óptimo, límite elevado y elevado, por lo que los sujetos con hipertrigliceridemia presentan sobrepeso u obesidad. (Tabla 9)

Tabla 9. Asociación de las variables de estudio con niveles óptimos, límite elevado y elevado de triglicéridos en sujetos con DMT2.

Variable	G1 (n=77)		G2 (n=122)		p
	(f)	(%)	(f)	(%)	
Sexo					
Hombres	18	(23.37)	34	(27.86)	0.4824
Mujeres	59	(76.62)	88	(72.13)	
Edad categórica (años)					
	$\bar{x} \pm ds$				
	54.97 ± 11.42		54.90 ± 10.17		0.9671
< 35	4	(5.19)	5	(4.09)	
35-45	9	(11.68)	15	(12.29)	0.9865
46-55	27	(35.06)	43	(35.24)	
>56	37	(48.05)	59	(48.36)	
IMC					
	$\bar{x} \pm ds$				
	28.66 ± 4.70		29.68 ± 4.63		0.1334
Normo peso (18-24.9 kg/m ²)	20	(25.97)	14	(11.47)	
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	36	(46.75)	58	(47.54)	0.0158*
Obesidad (>30 kg/m ²)	21	(27.27)	50	(40.98)	
Glucosa					
	$\bar{x} \pm ds$				
	152.16 ± 80.35		190.21 ± 83.14		0.0017*
Óptima (<130 mg/dL)	46	(59.74)	28	(22.95)	<0.0001*
Elevada (>130 mg/dL)	32	(40.25)	94	(77.04)	

Colesterol	$\bar{x} \pm ds$		
	192.85 ± 46.83	201.59 ± 50.77	0.2250
Optimo (<200 mg/dL)	45 (58.44)	52 (42.62)	
Limite elevado (200-240mg/dL)	16 (20.77)	47 (38.52)	0.0272*
Elevado (>240 mg/dL)	16 (20.77)	23 (18.85)	
HbA_{1c}	$\bar{x} \pm ds$		
	8.67 ± 1.92	9.45 ± 2	0.0071*
<7%			
7.1%-8.9%	16 (20.77)	8 (6.55)	0.0111*
>9%	33 (42.85)	61 (50)	
	28 (36.36)	53 (43.44)	
Antecedentes familiares			
Si	44 (57.14)	83 (68.03)	0.1195
No	33 (42.85)	39 (31.96)	
Tiempo con DMT2			
1-5 años	17 (22.07)	41 (33.60)	0.2082
6-10 años	29 (37.66)	37 (30.32)	
>10 años	31 (40.25)	44 (36.06)	
Insulina			
Si	23 (29.87)	38 (31.14)	0.8490
No	54 (70.12)	84 (68.85)	
Metformina			
Si	61 (79.22)	99 (81.14)	0.7388
No	16 (20.77)	23 (18.85)	
Sulfonilureas			
Si	22 (28.57)	39 (31.96)	0.6128
No	55 (71.42)	83 (68.03)	
Pioglitazona			
Si	3 (3.89)	8 (6.55)	0.4236
No	74 (96.10)	114 (93.44)	
Acarbosa			
Si	5 (6.49)	5 (4.09)	0.4513
No	72 (93.50)	117 (95.90)	
Consumo de tabaco			
Si	14 (18.18)	19 (15.57)	0.6300
No	63 (81.8)	103 (84.42)	
Consumo de alcohol			
Nunca	29 (37.66)	35 (28.68)	0.1074
< 1 vez al mes	42 (54.54)	83 (68.03)	
>1 vez al mes	6 (7.79)	4 (3.27)	

\bar{x} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media *p<0.05. Prueba de X²

G1: Triglicéridos <150 mg/dL **G2:** Triglicéridos 150 mg/dL – 400mg/dL

Por último, se asociaron las variables con la HbA_{1c}, donde nuestra población estudiada nos muestran que los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos (mg/dL) son más altos en sujetos que tienen una HbA_{1c} entre 7.1-9, así mismo la variable que tuvo un resultado estadísticamente significativo fue el consumo de alcohol. (Tabla 10)

Tabla 10. Asociación de las variables de estudio con de HbA_{1c} en sujetos con DMT2.

Variable	G1 (n=24) (f) (%)	G2 (n=175) (f) (%)	p
Sexo			
Hombres	3 (12.50)	49 (28)	0.1051
Mujeres	21 (87.50)	126 (72)	
Edad categórica (años)	$\bar{x} \pm ds$		
	54.20 ± 9.79	55.03 ± 10.78	0.7225
< 35	1 (4.16)	8 (4.57)	0.2235
35-45	2 (8.33)	22 (12.57)	
46-55	13 (54.16)	57 (32.57)	
>56	8 (33.33)	88 (50.28)	
IMC	$\bar{x} \pm ds$		
	30.26 ± 6.05	29.15 ± 4.45	0.2756
Normo peso (18-24.9 kg/m ²)	6 (25)	28 (16)	0.4553
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	9 (37.50)	85 (48.57)	
Obesidad (>30 kg/m ²)	9 (37.50)	62 (35.42)	
Glucosa	$\bar{x} \pm ds$		
	102.45 ± 13.14	185.50 ± 84.62	<0.0001*
Optima (<130 mg/dL)	23 (95.83)	51 (29.14)	<0.0001*
Elevada (>130 mg/dL)	1 (4.16)	124 (70.85)	
Colesterol	$\bar{x} \pm ds$		
	174.04 ± 52.33	201.52 ± 48.14	0.0102*
Optimo (<200 mg/dL)	17 (70.83)	80 (45.71)	0.0058*
Limite elevado (200-240mg/dL)	1	63 (36)	
Elevado (>240 mg/dL)	7 (29.16)	32 (18.28)	
Triglicéridos	$\bar{x} \pm ds$		
	135.37 ± 37.68	192.34 ± 72.29	0.0002*
Optimo (<150 mg/dL)	16 (66.66)	61 (34.85)	0.0011*
Limite elevado (150-199 mg/dL)	7 (29.16)	42 (24)	
Elevado (200-400 mg/dL)	1 (4.16)	72 (41.14)	
Antecedentes familiares (%)			
Si	12 (50)	115 (65.71)	0.1330
No	12 (50)	60 (34.28)	
Tiempo con DMT2 (%)			
1-5 años	5 (20.83)	53 (30.28)	0.0827
6-10 años	5 (20.83)	61 (34.85)	
>10 años	14 (58.33)	61 (34.85)	
Insulina (%)			
Si	6 (25)	55 (31.42)	0.5218
No	18 (75)	120 (68.57)	
Metformina (%)			
Si	17 (70.83)	143 (81.71)	0.2079
No	7 (29.16)	32 (18.28)	
Sulfonilureas (%)			
Si	12 (50)	55 (31.42)	0.0710
No	12 (50)	120 (68.57)	
Pioglitazona (%)			
Si	2 (8.33)	9 (5.14)	0.5213
No	22 (91.66)	166 (94.85)	
Acarbosa (%)			
Si	3 (12.50)	7 (4)	0.0723
No	21 (87.50)	169 (96)	
Consumo de tabaco (%)			
Si	4 (16.66)	29 (16.57)	0.9906
No	20 (83.33)	146 (83.42)	

Consumo de alcohol (%)

Nunca	14 (58.33)	50 (28.57)	0.0133*
< 1 vez al mes	9 (37.5)	116 (66.28)	
>1 vez al mes	1 (4.16)	9 (5.14)	

\bar{x} : Media aritmética f: frecuencia %: porcentaje ds: Desviación Media *p<0.05. Prueba de χ^2

G1: HbA_{1c} <7% **G2:** HbA_{1c} 7.1% - >9%

Después de asociar las diferentes variables en estudio entre sí, observamos que en algunas obtuvimos más resultados estadísticamente significativos que en otras, como en el caso de asociar el IMC con las variables en donde solo obtuvimos tres resultados estadísticamente significativos (niveles de glucosa, triglicéridos y tiempo con DMT2), para la asociación de glucosa obtuvimos cinco resultados estadísticamente significativos (sexo, niveles de colesterol, triglicéridos, porcentaje de HbA_{1c} y consumo de tabaco), para colesterol obtuvimos solo dos (niveles de triglicéridos y consumo de alcohol), para triglicéridos fueron cuatro (IMC, niveles de glucosa, colesterol y porcentaje de HbA_{1c}) y finalmente para la HbA_{1c} obtuvimos resultados estadísticamente significativos en todas las variables, por lo que los niveles de HbA_{1c} están fuertemente asociados con todas las variables en estudio.

6.1 Indicadores de descontrol metabólico

Después de evaluar las variables de estudio, se evaluó las frecuencias genotípicas y alélicas con las diferentes variables en estudio, donde se establecieron dos perfiles, el Perfil 1 fueron aquellos sujetos con un descontrol metabólico (IMC >25 kg/m², glucosa >130mg/dL, colesterol >200mg/dL, triglicéridos >150mg/dL y HbA_{1c} >7.1%) mientras que el Perfil 2 aquellos sujetos con un buen control metabólico (IMC <24.9 kg/m², glucosa <130mg/dL, colesterol <200mg/dL, triglicéridos <150mg/dL y HbA_{1c} <7%) .

Primero se evaluaron las frecuencias genotípicas y alélicas con relación al IMC, donde se observa que solo el alelo mutante del polimorfismo *IL-1 β* rs16944 mostró una relación estadísticamente significativa con el IMC. (Tabla 11)

Tabla 11. Riesgo de sobrepeso y obesidad asociado con frecuencias genotípicas y alélicas.

Gen rs	Frecuencias	Perfil 1 (n=165) (f) (%)	Perfil 2 (n=34) (f) (%)	OR (95% IC)	p
NF-kβ rs28362491	Genotipo				
	ins/ins	41 (24.8)	10 (29.4)	1 ^a	
	ins/del	56 (33.9)	9 (26.4)	1.51 (0.59 - 3.88)	0.4548
	del/del	68 (41.2)	15 (44.1)	1.10 (0.44 - 2.73)	0.8232
	Alelo				
	Ins	138 (41.8)	29 (42.6)	1 ^a	
Del	192 (58.2)	39 (57.4)	1.035 (0.60-1.77)	0.8936	
IL-1β rs16944	Genotipo				
	T/T	40 (24.2)	7 (20.5)	1 ^a	
	T/C	39 (23.6)	7 (20.5)	0.97 (0.33 - 2.83)	>0.9999
	C/C	86 (52.1)	20 (58.8)	0.75 (0.29 - 1.88)	0.6497
	Alelo				
	T	211 (63.9)	21 (30.9)	1 ^a	
C	119 (36.1)	47 (69.1)	0.25 (0.14-0.44)	<0.0001*	
LPL rs285 PvuII	Genotipo				
	C/C	60 (36.3)	14 (41.1)	1 ^a	
	C/T	31 (18.7)	8 (23.5)	0.90 (0.35 - 2.41)	>0.9999
	T/T	74 (44.8)	12 (35.2)	1.43 (0.61 - 3.25)	0.5197
	Alelo				
	C	151 (45.8)	36 (52.9)	1 ^a	
T	179 (54.2)	32 (47.1)	1.18 (0.70-1.98)	0.5178	

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **Perfil 1:** IMC 25- >30 kg/m²
Perfil 2: IMC 18-24.9 kg/m

En cuanto a la relación con los niveles de glucosa, solo se observó una relación estadísticamente significativa con el alelo mutante del rs16944 del gen *IL-1 β* . (Tabla 12)

Tabla 12. Riesgo de descontrol en los niveles de glucosa con las frecuencias genotípicas y alélicas.

Gen rs	Frecuencias	Perfil 1 (n=125) (f) (%)	Perfil 2 (n=74) (f) (%)	OR (95% IC)	p
NF-kβ rs28362491	Genotipo				
	ins/ins	33 (26.4)	18 (24.3)	1 ^a	
	ins/del	34 (27.2)	31 (41.8)	0.59 (0.27-1.30)	0.1914
	del/del	58 (46.4)	25 (33.7)	1.26 (0.60-2.57)	0.5708
	Alelo				
	Ins	100 (40)	67 (45.3)	1 ^a	
Del	150 (60)	81 (54.7)	1.24 (0.81-1.88)	0.3444	
IL-1β rs16944	Genotipo				
	T/T	33 (26.4)	14 (18.9)	1 ^a	
	T/C	31 (24.8)	15 (20.2)	0.87 (0.37-2.19)	0.8251

	C/C	61 (48.8)	45 (60.88)	0.57 (0.28-1.19)	0.1534
	Alelo				
	T	97 (38.8)	43 (29.1)	1 ^a	
	C	153 (61.2)	105 (70.9)	0.64 (0.41-0.99)	0.0514*
LPL rs285 PvuII	Genotipo				
	C/C	45 (36)	29 (39.1)	1 ^a	
	C/T	30 (24)	9 (12.1)	2.14 (0.92-4.98)	0.0974
	T/T	50 (40)	36 (48.6)	0.89 (0.47-1.67)	0.7494
	Alelo				
	C	120 (48)	67 (45.3)	1 ^a	
	T	130 (52)	81 (54.7)	0.89 (0.59-1.35)	0.6052

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **Perfil 1:** glucosa >130 mg/dL

Perfil 2: glucosa <130 mg/dL

Para la asociación de descontrol metabólico y las frecuencias genotípicas y alélicas con niveles de colesterol, no observamos ningún resultado estadísticamente significativo. (Tabla 13)

Tabla 13. Riesgo de descontrol en los niveles de colesterol con las frecuencias genotípicas y alélicas.

Gen rs	Frecuencias	Perfil 1 (n=102) (f) (%)	Perfil 2 (n=97) (f) (%)	OR (95% IC)	p
NF-κβ rs28362491	Genotipo				
	ins/ins	23 (22.5)	28 (28.8)	1 ^a	
	ins/del	36 (35.2)	29 (29.8)	1.51 (0.69-3.10)	0.3497
	del/del	43 (42.1)	40 (41.2)	1.30 (0.65-2.68)	0.4808
	Alelo				
	Ins	82 (40.2)	85 (43.8)	1 ^a	
Del	122 (59.8)	109 (56.2)	1.16 (0.78-1.72)	0.4784	
IL-1β rs16944	Genotipo				
	T/T	25 (24.5)	22 (22.6)	1 ^a	
	T/C	22 (21.5)	24 (24.7)	0.80 (0.36-1.74)	0.6802
	C/C	55 (53.9)	51 (52.5)	0.94 (0.47-1.87)	>0.9999
	Alelo				
	T	72 (35.3)	68 (35.1)	1 ^a	
C	132 (64.7)	126 (64.9)	0.98 (0.64-1.50)	>0.9999	
LPL rs285 PvuII	Genotipo				
	C/C	38 (37.2)	36 (37.1)	1 ^a	
	C/T	21 (20.5)	18 (18.5)	1.10 (0.50-2.47)	0.8448
	T/T	43 (42.1)	43 (44.3)	0.94 (0.51-1.73)	0.8754
	Alelo				
	C	97 (47.5)	90 (46.4)	1 ^a	
T	107 (52.5)	104 (53.6)	0.95 (0.64-1.40)	0.8412	

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **Perfil 1:** Colesterol 200 mg/dL- >240 mg/dL **Perfil 2:** Colesterol <200 mg/dL

Se muestra la asociación de las frecuencias genotípicas y alélicas con los niveles de triglicéridos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos y los niveles de triglicéridos. (Tabla 14)

Tabla 14. Riesgo de descontrol en los niveles de triglicéridos con las frecuencias genotípicas y alélicas.

Gen rs	Frecuencias	Perfil 1 (n=122) (f) (%)	Perfil 2 (n=77) (f) (%)	OR (95% IC)	p
NF-κB rs28362491	Genotipo				
	ins/ins	29 (23.7)	22 (28.5)	1 ^a	
	ins/del	43 (35.2)	22 (28.5)	1.48 (0.70-3.15)	0.3392
	del/del	50 (40.9)	33 (42.8)	1.14 (0.55-2.35)	0.7208
	Alelo				
	Ins	101 (41.4)	66 (42.9)	1 ^a	
	Del	143 (58.6)	88 (57.1)	1.06 (0.70-1.60)	0.8349
IL-1β rs16944	Genotipo				
	T/T	29 (23.7)	18 (23.3)	1 ^a	
	T/C	31 (25.4)	15 (19.4)	1.28 (0.54-3.08)	0.6660
	C/C	62 (50.8)	44 (57.1)	0.87 (0.44-1.74)	0.7254
	Alelo				
	T	89 (36.5)	51 (33.1)	1 ^a	
	C	155 (63.5)	103 (66.9)	0.86 (0.55-1.30)	0.5192
LPL rs285 PvuII	Genotipo				
	C/C	42 (34.4)	32 (41.5)	1 ^a	
	C/T	26 (21.3)	13 (16.8)	1.52 (0.67-3.49)	0.3217
	T/T	54 (44.2)	32 (41.5)	1.28 (0.68-2.42)	0.5178
	Alelo				
	C	110 (45.1)	77 (50%)	1 ^a	
	T	134 (54.9)	77 (50%)	1.21 (0.81-1.82)	0.3547

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **Perfil 1:** Triglicéridos 150 mg/dL – 400 mg/dL **Perfil 2:** Triglicéridos <150 mg/dL

Por último, se muestra la asociación de las frecuencias genotípicas y alélicas con los niveles de HbA_{1c}, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 15)

Tabla 15. Riesgo de descontrol en los niveles HbA_{1c} con frecuencias genotípicas y alélicas.

Gen rs	Genotipo	Perfil 1 (n=175) (f) (%)	Perfil 2 (n=24) (f) (%)	OR (95% IC)	p
NF-κB rs28362491	Genotipo				
	ins/ins	44 (25.1)	7 (29.1)	1 ^a	

	ins/del	56 (32)	9 (37.5)	0.98 (0.37-2.80)	>0.9999
	del/del	75 (42.8)	8 (33.3)	1.49 (0.55-4.58)	0.5745
	Alelo				
	Ins	144 (41.1)	23 (47.9)	1 ^a	
	Del	206 (58.9)	25 (52.1)	1.31 (0.72-2.35)	0.4359
IL-1β rs16944	Genotipo				
	T/T	42 (24)	5 (20.8)	1 ^a	
	T/C	39 (22.2)	7 (29.1)	0.66 (0.21-2.16)	0.5516
	C/C	94 (53.7)	12 (50)	0.93 (0.34-2.88)	>0.9999
	Alelo				
	T	123 (35.1)	17 (35.4)	1 ^a	
	C	227 (64.9)	31 (64.6)	1.01 (0.53-1.91)	>0.9999
LPL rs285 PvuII					
	C/C	64 (36.5)	10 (41.6)	1 ^a	
	C/T	38 (21.7)	1 (4.1)	5.93 (0.92-66.11)	0.0938
	T/T	73 (41.7)	13 (54.1)	0.87 (0.35-2.10)	0.8243
	Alelo				
	C	166 (47.4)	21 (43.8%)	1 ^a	
	T	184 (52.6)	27 (56.3%)	0.86 (0.46-1.60)	0.6474

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **Perfil 1:** HbA_{1c} 7.1% - >9%

Perfil 2: HbA_{1c} <7%

Los indicadores de descontrol metabólico solo mostraron dos resultados estadísticamente significativos, el primero al asociar el riesgo de descontrol con el IMC y frecuencias genotípicas y alélicas y el segundo al asociar los niveles de glucosa y frecuencias genotípicas y alélicas, en donde ambos casos el resultado fue con el alelo mutante del polimorfismo de *IL-1 β rs16944*.

6.2 Tratamiento de la DMT2.

Se buscó asociación de los tres diferentes polimorfismos con los algunos de los fármacos que se utilizan para el control de la DMT2, en donde se dividieron los sujetos en dos grupos, para el grupo de los casos fueron aquellos sujetos que, si ingerían el fármaco (C1), mientras para los controles fueron aquellos sujetos que no lo ingerían (C2).

La primera asociación que se buscó fue con la metformina, donde no se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo. (Tabla 16.)

Tabla 16. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de metformina.

Gen rs	Frecuencias	C1		C2		OR (95% IC)	p
		(n=61)	(n=138)	(n=138)	(n=138)		
		(f)	(%)	(f)	(%)		
NF-kβ rs28362491	Genotipo						
	ins/ins	14	(22.9)	37	(26.8)	1 ^a	
	ins/del	17	(27.8)	48	(34.8)	0.93 (0.42-2.16)	>0.9999
	del/del	30	(49.1)	53	(38.4)	1.49 (0.67-3.09)	0.3464
	Alelo						
	Ins	45	(36.9)	122	(44.2)	1 ^a	
	Del	77	(63.1)	154	(55.8)	1.35 (0.87-2.10)	0.1872
IL-1β rs16944	Genotipo						
	T/T	18	(29.5)	29	(21)	1 ^a	
	T/C	12	(19.7)	34	(24.6)	0.56 (0.24-1.38)	0.2685
	C/C	31	(50.8)	75	(54.3)	0.66 (0.31-1.34)	0.3477
	Alelo						
	T	48	(39.3)	92	(33.3)	1 ^a	
	C	74	(60.7)	184	(66.6)	0.77 (0.49-1.19)	0.2567
LPL rs285 PvuII	Genotipo						
	C/C	25	(40.9)	49	(35.5)	1 ^a	
	C/T	9	(14.8)	30	(21.7)	0.58 (0.25-1.37)	0.2847
	T/T	27	(44.2)	59	(42.7)	0.89 (0.47-1.69)	0.8657
	Alelo						
	C	59	(48.4)	128	(46.4%)	1 ^a	
	T	63	(51.6)	148	(53.6%)	0.92 (0.60-1.41)	0.7445

f: Frecuencia %: porcentaje ^avalor de referencia. Prueba de Fisher. **C1:** Si ingieren el fármaco. **C2:** No ingieren el fármaco.

Al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas con el uso de insulina, no se obtuvo alguna diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 17)

Tabla 17. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de insulina.

Gen rs	Frecuencias	C1		C2		OR (95% IC)	p
		(n=160)	(n=39)	(n=39)	(n=39)		
		(f)	(%)	(f)	(%)		
NF-kβ rs28362491	Genotipo						
	ins/ins	42	(26.2)	9	(23.1)	1 ^a	
	ins/del	54	(33.8)	11	(28.2)	1.05 (0.42-2.83)	>0.9999
	del/del	64	(40)	19	(48.7)	0.72 (0.30-1.69)	0.5184
	Alelo						
	Ins	138	(43.1)	29	(37.2)	1 ^a	
	Del	182	(56.9)	49	(62.8)	0.78 (0.47-1.28)	0.3720
IL-1β rs16944	Genotipo						
	T/T	39	(23.4)	8	(20.5)	1 ^a	
	T/C	34	(21.2)	12	(30.8)	0.58 (0.20-1.63)	0.3221
	C/C	87	(54.4)	19	(48.7)	0.93 (0.38-2.27)	>0.9999
	Alelo						
	T	112	(35)	28	(35.9)	1 ^a	
	C	208	(65)	50	(64.1)	1.04 (0.62-1.72)	0.8953
LPL rs285 PvuII	Genotipo						

C/C	63 (39.4)	11 (28.2)	1 ^a	
C/T	29 (18.1)	10 (25.6)	0.50 (0.18-1.30)	0.2046
T/T	68 (42.5)	18 (46.2)	0.65 (0.30-1.54)	0.4112
Alelo				
C	155 (48.4)	32 (41)	1 ^a	
T	165 (51.6)	46 (59)	0.74 (0.44-1.23)	0.2568

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. Prueba de Fisher. **C1**: Si ingieren el fármaco. **C2**: No ingieren el fármaco.

Por otro lado, al comparar los diferentes polimorfismos tanto sus variantes genotípicas como alélicas y el uso de sulfonilureas, nuevamente no se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo. (Tabla 18).

Tabla 18. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de sulfonilureas.

Gen rs	Frecuencias	C1		C2		OR (95% IC)	p
		(n=67)	(n=132)	(n=67)	(n=132)		
		(f)	(%)	(f)	(%)		
NF-κB rs28362491	Genotipo						
	ins/ins	17	(25.4)	34	(25.7)	1 ^a	
	ins/del	21	(31.3)	44	(33.3)	0.95 (0.43-2.16)	>0.9999
	del/del	29	(43.3)	54	(41)	1.07 (0.50-2.25)	>0.9999
	Alelo						
	Ins	55	(41)	112	(42.4)	1 ^a	
	Del	79	(59)	152	(57.6)	1.05 (0.70-1.61)	0.8302
IL-1β rs16944	Genotipo						
	T/T	16	(23.8)	31	(23.5)	1 ^a	
	T/C	15	(22.4)	31	(23.5)	0.93 (0.38-2.26)	>0.9999
	C/C	36	(53.7)	70	(53)	0.99 (0.48-2.06)	>0.9999
	Alelo						
	T	47	(35)	93	(35.2)	1 ^a	
	C	87	(65)	171	(64.8)	1.00 (0.65-1.55)	>0.9999
LPL rs285 PvuII	Genotipo						
	C/C	22	(32.8)	52	(39.4)	1 ^a	
	C/T	14	(20.9)	25	(19)	1.32 (0.57-2.88)	0.5296
	T/T	31	(46.3)	55	(41.6)	1.33 (0.67-2.56)	0.4063
	Alelo						
	C	58	(43.3)	129	(48.8)	1 ^a	
	T	76	(56.7)	135	(51.2)	1.25 (0.83-1.89)	0.3389

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. Prueba de Fisher. **C1**: Si ingieren el fármaco. **C2**: No ingieren el fármaco.

También se compararon las variantes genotípicas y alélicas y el uso de pioglitazona donde se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, en la frecuencia heterocigota del polimorfismo *LPL rs285 PvuII*, así mismo obtuvimos valor de OR (odds ratio) con el genotipo *NF- κ B rs28362491* en la frecuencia de

ins/del y del/del con un valor de (OR=5.08) y (OR= 2.53) respectivamente, mientras que para el genotipo *LPL rs285 Pvull* en las frecuencias C/T Y T/T con valores de (OR=10.74) y (OR=4.50). Esto nos quiere decir que existe un riesgo entre el consumo de pioglitazona y que lo sujetos en estudio tengan los polimorfismos y como resultado no tengan un buen control en sus glicemias.

(Tabla 19).

Tabla 19. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de pioglitazona.

Gen rs	Frecuencias	C1		C2		OR (95% IC)	p
		(n=11) (f) (%)	(n=188) (f) (%)	(n=188) (f) (%)	(n=188) (f) (%)		
<i>NF-κβ rs28362491</i>	Genotipo						
	ins/ins	1 (9)	50 (26.6)	1 ^a			
	ins/del	6 (54.5)	59 (31.4)	5.08 (0.77-59.41)		0.1329	
	del/del	4 (36.4)	79 (42)	2.53 (0.39-31.53)		0.6491	
	Alelo						
	Ins	8 (36.4)	159 (42.3)	1 ^a			
Del	14 (63.6)	217 (57.7)	1.28 (0.52-2.99)		0.6610		
<i>IL-1β rs16944</i>	Genotipo						
	T/T	3 (27.3)	44 (23.4)	1 ^a			
	T/C	3 (27.3)	43 (22.9)	1.02 (0.22-4.57)		>0.9999	
	C/C	5 (45.4)	101 (53.7)	0.72 (0.18-2.84)		0.7018	
	Alelo						
	T	9 (41)	131 (34.8)	1 ^a			
C	13 (59)	245 (65.2)	0.77 (0.31-1.92)		0.6470		
<i>LPL rs285 Pvull</i>	Genotipo						
	C/C	1 (9)	73 (38.8)	1 ^a			
	C/T	5 (45.4)	34 (18.1)	10.74 (1.34-127.9)		0.0182*	
	T/T	5 (45.4)	81 (43.1)	4.50 (0.59-53.74)		0.2179	
	Alelo						
	C	7 (32)	180 (47.9)	1 ^a			
T	15 (68)	196 (52.1)	1.96 (0.79-5.15)		0.1876		

f: Frecuencia %: porcentaje ^avalor de referencia. *p<0.05. Prueba de Fisher. **C1:** Si ingieren el fármaco. **C2:** No ingieren el fármaco.

Por último, se buscó asociación de las variantes genotípicas y alélicas con el uso de acarbose, donde no obtuvimos resultados estadísticamente significativos. (Tabla 20).

Tabla 20. Asociación de polimorfismos genéticos y uso de acarbosa.

Gen rs	Frecuencias	C1		C2		OR (95% IC)	p
		(n=10) (f) (%)	(n=189) (f) (%)	(n=189) (f) (%)	(n=189) (f) (%)		
NF-κB rs28362491	Genotipo						
	ins/ins	5 (50)	46 (24.3)	1 ^a			
	ins/del	1 (10)	64 (33.8)	0.14 (0.01-1.13)		0.0854	
	del/del	4 (40)	79 (41.8)	0.46 (0.13-1.67)		0.3003	
	Alelo						
Ins	11 (55)	156 (41.3)	1 ^a				
Del	9 (45)	222 (58.7)	0.57 (0.23-1.37)		0.2506		
IL-1β rs16944	Genotipo						
	T/T	2 (20)	45 (23.8)	1 ^a			
	T/C	2 (20)	44 (23.3)	1.02 (0.15-6.74)		>0.9999	
	C/C	6 (60)	100 (52.9)	1.35 (0.32-6.77)		>0.9999	
	Alelo						
T	6 (30)	134 (35.4)	1 ^a				
C	14 (70)	244 (64.6)	1.28 (0.47-3.31)		0.8108		
LPL rs285 P_{vull}	Genotipo						
	C/C	5 (50)	69 (36.5)	1 ^a			
	C/T	2 (20)	83 (43.9)	0.33 (0.06-1.63)		0.2520	
	T/T	3 (30)	37 (19.6)	1.11 (0.28-4.60)		>0.9999	
	Alelo						
C	12 (60)	221 (58.5)	1 ^a				
T	8 (40)	157 (41.5)	0.93 (0.38-2.20)		>0.9999		

f: Frecuencia %: porcentaje ^a valor de referencia. Prueba de Fisher. **C1:** Si ingieren el fármaco. **C2:** No ingieren el fármaco.

Al asociar los polimorfismos genéticos de estudio y los diferentes fármacos que se utilizan para el tratamiento de la DMT2, solo obtuvimos un resultado estadísticamente significativo en la frecuencia heterocigota del polimorfismo *LPL rs285 P_{vull}*.

6.3 Interacción genética.

Realizamos la asociación de riesgo aditivo de los polimorfismos incluidos en este estudio con los diferentes factores que se relacionan con una pobre prognosis de los pacientes con DMT2, estos factores son IMC 25- >30 kg/m², glucosa >130 mg/dL, colesterol >240 mg/dL, triglicéridos de 200 a 400 mg/dL y HbA_{1c} >9.

La primera asociación que se realizó fue con el IMC, donde observamos que al tener un mayor número de polimorfismos aumenta significativamente el riesgo de tener un IMC 25->30 kg/m², lo que podría transformarse en un riesgo para tener un descontrol metabólico en pacientes con DMT2 (Tabla 21).

Tabla 21. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y sobrepeso y obesidad

No. De genes de riesgo	Modelo	Prueba balanceada. Exactitud	VC	OR-MDR	95% IC	P
2	NFKB - IL1B	0.5834	7/10	1.9648	1.08-3.56	0.0254*
3	NFKB - IL1B - LPL	0.6429	10/10	3.257	1.76-6.015	0.0001*

*p< 0.05. Prueba de X²

Cuando se realizó la asociación con niveles de glucosa, observamos que cuando los sujetos que tienen los tres polimorfismos en estudio, poseen un riesgo mayor de presentar niveles altos de glucosa (>130 mg/dL) ya que obtuvimos una p=0.0001 (OR=4.6367) lo cual nos dice que el riesgo de tener un descontrol glucémico es cuatro veces mayor en pacientes con DMT2. (Tabla 22)

Tabla 22. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de glucosa.

No. De genes de riesgo	Modelo	Prueba balanceada. Exactitud	VC	OR-MDR	95% IC	P
2	NFKB - IL1B	0.5932	7/10	2.1512	1.17 - 3.92	0.012*
3	NFKB - IL1B - LPL	0.6374	10/10	3.1011	1.68 - 5.710	0.0002*

*p< 0.05. Prueba de X²

Por otro lado, al asociar los niveles de colesterol, los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos cuando existían dos polimorfismos como cuando se presentaban los tres, por lo que aquellos sujetos que presentaran dos o los tres polimorfismos en estudio, pueden llegar a tener niveles de colesterol >240

mg/dL, lo cual es un riesgo de hasta 3 veces mayor de presentar descontrol glucémico. (Tabla 23)

Tabla 23. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de colesterol.

No. De genes de riesgo	Modelo	Prueba balanceada. Exactitud	VC	OR-MDR	95% IC	P
2	NFKB - IL1B	0.5875	6/10	2.0495	1.10-3.80	0.0221*
3	NFKB - IL1B - LPL	0.6487	10/10	3.6894	1.89-7.19	< 0.0001*

*p < 0.05. Prueba de X²

Para la asociación de niveles de triglicéridos, podemos observar que existe un riesgo ya se cuándo se presentan dos o tres de los polimorfismos en estudio, por lo tanto, aquellos sujetos con los tres polimorfismos tienen tres veces más riesgo de tener niveles de triglicéridos de 200 a 400 mg/dL y por consiguiente tener un descontrol glucémico. (Tabla 24)

Tabla 24. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de triglicéridos.

No. De genes de riesgo	Modelo	Prueba balanceada. Exactitud	VC	OR-MDR	95% IC	P
2	NFKB - IL1B	0.6099	6/10	2.6499	1.36-5.15	0.0036*
3	NFKB - IL1B - LPL	0.6486	10/10	4.6367	2.13-10.04	0.0001*

*p < 0.05. Prueba de X²

Por último, se asoció el porcentaje de HbA_{1c}, donde obtuvimos resultados estadísticamente significativos al tener dos polimorfismos, así como al tener los tres, sin embargo, los sujetos que tienen DMT2 y los tres polimorfismos en estudio tienen un riesgo de 22 veces más de presentar porcentajes de HbA_{1c} 7.1% a 9% y por consiguiente tener un descontrol glucémico. (Tabla 25).

Tabla 25. OR multivariante estimado de la interacción genética de los mutantes homocigotos de genes con riesgo de DMT2 y niveles de HbA_{1c}.

No. De genes de riesgo	Modelo	Prueba balanceada. Exactitud	VC	OR-MDR	95% IC	P
2	IL1 β - LPL	0.6486	9/10	3.6975	1.30-10.47	0.0096*
3	NFK β - IL1 β - LPL	0.7006	10/10	22.8615	2.0691-252.59	0.0003*

*p < 0.05. Prueba de X²

Al asociar la interacción genética con las variables en estudio, podemos observar que en cada variable al conjuntar dos o los tres polimorfismos encontramos resultados estadísticamente significativos.

7. DISCUSIÓN.

En México la DMT2 se encuentra en las primeras causas de muerte, ya que solo 1 de cada 4 personas (5.3%) tiene un control metabólico adecuado, aproximadamente el 80% de la población con un diagnóstico previo recibe tratamiento, de los cuales el 13% recibe insulina sola o insulina con algún otro fármaco. La principal complicación reportada fue la disminución de la visión seguida por insuficiencia renal crónica ⁸⁷.

Se han realizado numerosos estudios sobre los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la DMT2, uno de ellos es la obesidad, por ejemplo, Ana García y Colab, en 2016 asociaron a la obesidad con la DMT2, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia ⁸⁹, nuestros resultados coinciden ya que observamos que los sujetos con DMT2 y sobrepeso u obesidad, presentan niveles más elevados de glucosa y triglicéridos, esto debido a que la obesidad genera un proceso inflamatorio que da como resultado una resistencia a la insulina y un descontrol en el metabolismo de lípidos, elevando así los niveles de colesterol y triglicéridos.

Otro factor de riesgo a considerar son los antecedentes heredofamiliares, los cuales nos ayudan a determinar si las siguientes generaciones pueden padecer una enfermedad, en 2013 Luis Romero realizó un estudio, donde examinó la

prevalencia de que los hijos de padres con DMT2 la heredaran, su resultado arrojó que solo el 9.8% presentó prediabetes ⁹⁰, aunque es una cifra poco significativa, se observa que hay relación para poder heredar la enfermedad, lo que en nuestro estudio también resultó significativo, ya que se relaciona a niveles elevados de glucosa en sangre. Esto en conjunto de otros factores que están más asociados como la edad y el IMC pueden influir en el desarrollo de DMT2 en generaciones siguientes.

El consumo de tabaco es otro factor de riesgo importante para el desarrollo de la DMT2, ya que se ha visto que esto aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares así como cáncer, asma, etc., no obstante a esto, la Dra. Deborah Lycett en 2015 asoció el dejar de fumar con el control glucémico en pacientes con DMT2, sus resultados fueron que dejar de fumar está relacionado con un deterioro glucémico que dura al menos 3 años, por lo que puede haber complicaciones microvasculares ⁹¹, sin embargo en nuestro estudio se obtuvo un resultado estadísticamente significativo con un $p=0.0239$ ($OR=0.42$) en su asociación con niveles elevados de glucosa en sangre, por lo tanto el consumo como la abstinencia después de cierto tiempo del consumo de tabaco, puede ser perjudicial para los pacientes con DMT2 porque además de elevar tres veces el riesgo de sufrir algún EVC, también genera un descontrol glucémico y con este una serie de complicaciones microvasculares.

Como se ha mencionado anteriormente el control metabólico es de gran importancia en los pacientes con DMT2, y a pesar de las recomendaciones clínicas basadas en evidencia, solo el 30% de la población latinoamericana que padece DMT2 tiene un buen control metabólico ⁹², en consecuencia se han realizado diversos estudios donde se evalúa el control metabólico y su asociación con diversos factores, por ejemplo en Ariel Rodríguez y Colab, midieron los parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos como predictores de complicaciones vasculares en pacientes con DMT2, sus resultados asociaron fuertemente a la edad, sexo, alcoholismo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, entre otros ⁹³, así mismo Luis Cárdenas asoció la hipertrigliceridemia a niveles elevados de HbA_{1c} ⁹⁴, y Joaquín Millán demostró que si hay una asociación entre un IMC >25 kg/m², así como para glucosa ⁹⁵, de

modo que nuestros resultados son similares, ya que en nuestra población observamos que aquellos sujetos con niveles de colesterol altos tenían también niveles altos de triglicéridos, además que presentaban sobrepeso u obesidad y niveles elevados de HbA_{1c}. Si bien se ha visto que tener un IMC > 25 kg/m² más hipercolesterolemias e hipertrigliceridemia y una HbA_{1c} > 7% son factores desencadenantes para desarrollar complicaciones de la enfermedad más tempranamente.

Un factor que también se vio relacionado con el descontrol metabólico, fue el consumo de alcohol, Jae Hong lo trato de asociar a niveles de HbA_{1c} sin embargo no encontró alguna asociación ⁹⁶, por lo que diferimos con sus resultados, ya que nosotros obtuvimos una relación con niveles de HbA_{1c}, esto puede ser por factores como la población en estudio, el tratamiento farmacológico, así como la ingesta de alcohol. Aunque está documentado que el consumo de alcohol puede tener un efecto cardioprotector, la mayoría de la población desconoce cuál es la porción correcta para tener este efecto, lo que se traduciría que la mayoría de la población excede la recomendación establecida por la FMD.

Cuando las personas con DMT2 no están correctamente contraladas, muestran una serie de desórdenes metabólicos y hormonales, lo que se verá representado en la síntesis de y utilización de hidratos de carbono, aminoácidos, así como de lípidos, lo que tendrá como consecuencia un aumento en los niveles de triglicéridos como de colesterol ⁹⁷.

En relación con las variantes alélicas y genotípicas en estudio, se han realizado estudios de manera individual de cada polimorfismo y así se ha podido describir las asociaciones con diferentes enfermedades, como lo fue en 2015 por Gilberto Vargas y Colab, donde asociaron al polimorfismo *IL-1β rs16944* y el riesgo de desarrollar isquemia miocárdica silenciosa en pacientes con DMT2 ⁹⁸, sus resultados concuerdan con los nuestros ya que nuestra población en estudio que presenta este polimorfismo en su mayoría tiene sobrepeso u obesidad, lo que podría ser de riesgo para desarrollar IMS, por otro lado diferimos de un estudio realizado por Ana Antolí donde correlaciona al genotipo-fenotipo en síndrome metabólico ⁹⁹, dando como resultado una relación entre el polimorfismo y

dislipidemias, lo cual en nuestra población al hacer la relación entre niveles de colesterol y triglicéridos, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos, esto puede ser debido el estudio de Ana Antolí asocia al polimorfismos con enfermedades del síndrome metabólico y no nosotros a las posibles causas de descontrol metabólico.

Por lo que se refiere a la asociación de descontrol metabólico y el polimorfismo *LPL* diferimos de los resultados obtenidos por María Ariza y Colab., en el cual analizaron este polimorfismo y lo asociaron significativamente a niveles altos de triglicéridos ¹⁰⁰, mientras que en nuestro estudio se buscó la asociación tanto para niveles normales como para niveles altos de triglicéridos, sin obtener un resultado estadísticamente significativo, aunque se sabe que este gen es el encargado del buen funcionamiento en cuanto al metabolismo de lípidos y al tener un cambio puede llegar a generar un descontrol.

El último polimorfismo que se asoció a descontrol metabólico fue *NF-κβ* el cual ha sido asociado con enfermedades inflamatorias, metabólicas y algunas cánceres, como muestra, está un estudio publicado en 2017 por Amar Gautam donde se encontró una asociación positiva entre el polimorfismo de *NF-κβ*, y la nefropatía diabética, así mismo menciona que este SNP puede ser un marcador genético de susceptibilidad para detección oportuna ¹⁰¹, a pesar de esta importante asociación, en nuestro estudio no obtuvimos alguna asociación con algunas de las variables de estudio, las cuales son importantes en el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad.

Cuando las personas con DMT2 no están correctamente contraladas, muestran una serie de desórdenes metabólicos y hormonales, lo que se verá representado en la síntesis de y utilización de hidratos de carbono, aminoácidos, así como de lípidos. Por lo que aumentan el riesgo de tener una serie de complicaciones, como retinopatía, neuropatía, nefropatía, etc. ¹⁰².

El tratamiento farmacológico de las pacientes con DMT2, es un factor importante a la hora de establecer metas para un buen control metabólico, por lo que se evaluó la asociación con las variantes alélicas y fenotípicas *NF-κβ* (rs28362491), *IL-1β*(rs16944) y *LPL*(rs285), donde solo obtuvimos un resultado

estadísticamente significativo, con respecto al uso de pioglitazona y la frecuencia heterocigota del polimorfismo de *LPL* con una $p=0.0182$ ($OR=10.74$) lo que quiere decir que los sujetos que tienen este polimorfismo tienen una alta probabilidad de ser tratados con este fármaco, si bien, se sabe que la pioglitazona ayuda a disminuir la resistencia a la insulina mediante la activación de los receptores PPAR γ , los cuales son receptores nucleares activando la transcripción de diversos genes que promueven el anabolismo de lípidos ¹⁰³.

A pesar de obtener este resultado, aun no hay suficiente evidencia en relación a los polimorfismos estudiados y el tratamiento farmacológico para pacientes con DMT2, por lo que tendríamos que aumentar nuestra población de estudio para poder obtener un resultado estadísticamente significativo y así poder extrapolar los resultados obtenidos y generar un poco de evidencia para las investigaciones futuras.

Para establecer modelos de predicción de riesgo para enfermedades complejas se requieren instrumentos estadísticos avanzados que consideren tanto el efecto de las múltiples interacciones genéticas como del ambiente. El análisis MDR ya ha sido utilizado en estudios de asociación de enfermedades complejas como cáncer, DMT2, hipertensión esencial, enfermedad coronaria y polineuropatía amiloide ¹⁰⁴.

En cuanto a los polimorfismos de los genes *NF-K β* , *IL-1 β* y *LPL*, existe suficiente evidencia donde se han asociado de manera individual a diferentes complicaciones de la DMT2, como enfermedad coronaria, nefropatía, infarto agudo al miocardio, IMS, entre otras. Un ejemplo de esta asociación fue en 2014 en población india, donde Avshesh y Colab, determinaron que el polimorfismo del gen *NF-K β* confiere una susceptibilidad genética a la disfunción ventricular en pacientes con enfermedad coronaria, por otro lado, Gautam y Colab, lo asociaron a desarrollar nefropatía diabética en la misma población ⁵¹⁻⁵². Mientras que para el polimorfismo de *IL-1 β* en 2014 Stefanidis y Colab, lo asociaron a nefropatía diabética, aumentado significativamente en portadores de los alelos T, un año más tarde Vargas Alarcón y colab lo asociaron a IMS en población mexicana ⁴⁷⁻⁵⁷, finalmente para el polimorfismo de *LPL*, Ayyappa

demonstró que está asociado con fenotipos dislipidémicos, con bajo HDL y alto TGC. Los portadores del genotipo CC tiene niveles de TGC significativamente mayores a los portadores del alelo T ⁶⁰.

En este estudio, se buscó la asociación de los tres polimorfismos en conjunto en relación con una pobre prognosis de los pacientes con DMT2 (IMC, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y HbA_{1c}), donde logramos observar que conformen aumenta el número de polimorfismos en interacción, aumenta el riesgo de tener un IMC>25 kg/m², niveles elevados de glucosa, colesterol, triglicéridos y/o HbA_{1c}, no obstante a esto, el resultado que más llamo nuestra atención fue el riesgo aditivo para tener una HbA_{1c} descontrolada, ya que al unir los homocigotos de los genes *NF-Kβ*, *IL-1β* y *LPL* los sujetos tienen 22.86 veces más de riesgo de presentar niveles descontrolados de HbA_{1c}, lo que hace evidente en esta investigación que los polimorfismos de manera individual no presentan una significancia tan elevada ni un riesgo elevado como cuando reunimos a los tres polimorfismos.

Finalmente sería ideal investigar este conjunto de polimorfismos y observar cómo aumenta el riesgo de las complicaciones antes descritas por distintos autores.

8. CONCLUSIONES

- En este trabajo encontramos que a mayor número de polimorfismos presentes en pacientes con DMT2 de población mexicana generan un mayor riesgo de presentar un IMC $25 < \text{kg/m}^2 < 30$, glucosa >130 mg/dL, colesterol >240 mg/dL, triglicéridos de 200 a 400 mg/dL y HbA_{1c} >9 , lo que puede generar un descontrol metabólico.
- También encontramos que los polimorfismos rs28362491, rs16944 y rs285 de los genes *NF- κ B*, *IL-1 β* y *LPL* sí están asociados con el control metabólico en pacientes con DMT2 de población mexicana.

LITERATURA CITADA.

1. Diabetes Mellitus: clasificación y diagnóstico - Artículos - IntraMed [Internet]. Intramed.net. 2010.
2. Diabetes [Internet]. Who.int. 2018.
3. Nuevo Atlas de la Diabetes de la FDI 2019 [Internet]. Ciberdem.org. 2019.
4. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):481–97; DOI:10.1016/j.ecl.2010.05.011
5. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. *Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine.* 2016;12(17):935-946.
6. OMS | Qué es la diabetes [Internet]. Who.int. 2018.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus [Internet]. Dof.gob.mx. 2010
8. Hemoglobina glucosilada, ¿Qué es? [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2016.
9. Hernández-Ávila M, Gutiérrez J, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia [Internet]. Saludpublica.mx. 2018
10. Qué hay de la genética y su relación con la diabetes [Internet]. Secretaria de Salud. 2018.
11. Nicolalde Cifuentes Tomas Marcelo, Guevara Castillo Mónica Susana, Betancourt Ortiz Sarita Lucila. Obesidad visceral, razón masa grasa/masa muscular y dislipidemia aterogénica: estudio transversal realizado en Riobamba, Ecuador. *Rev Esp Nutr Hum Diet [Internet].* 2015 Sep; 19(3): 140-145.
12. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. 2018.
13. Miranda Garduño L, Reza Albarrán A. Obesidad, inflamación y diabetes [Internet]. Anmm.org.mx. 2007.
14. Rosado Pérez J, Mendoza Núñez V. Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus [Internet]. Medigraphic.com. 2007.
15. World Health Organization. Lifestyles and health. *Soc Sci Med* 1986;22(2):117-124.

16. Checa Caratachea M. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones [Internet]. Medigraphic.com. 2007. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>
17. López-Carmona J, Ariza-Andraca C, Rodríguez-Moctezuma J, Munguía-Miranda C. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Scielo.org.mx. 2003.
18. FAO Glosario de términos. [Internet]. Fao.org.
19. Alimentación sana [Internet]. Who.int. 2018.
20. OMS | Actividad física [Internet]. Who.int
21. OMS | Inactividad física: un problema de salud pública mundial [Internet]. Who.in.
22. Solís Torres A, Alonso Castillo M, López García K. PREVALENCIA DE CONSUMO DE ALCOHOL EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. Revista Electrónica Salud Mental Alcohol y Drogas. 2009;5(2):2-13.
23. Durán Agüero S, Carrasco Piña E, Araya Pérez M. Alimentación y diabetes [Internet]. Scielo.isciii.es. 2012.
24. Vivir con diabetes y el consumo de alcohol - Federación Mexicana de Diabetes [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2014.
25. Diabetes F. Diabetes y alcohol [Internet]. Fundaciondiabetes.org.
26. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes: Risk Factors of Type 2 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28:32-9
27. Herranz Martín E. Consumo de alcohol, síndrome metabólico y desarrollo de diabetes tipo 2 [Licenciatura]. Universidad JAUME I; 2018.
28. Ah Chang S. Smoking and Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Korean Diabetes Association. 2012.
29. Fabian San Miguel M, Cobro Abreu C. Tabaquismo y diabetes. REV INST NAL ENF RESP MEX. 2007;20(2):149-158.
30. Soto I. N. Tabaquismo y Diabetes. Revista chilena de enfermedades respiratorias. 2017;33(3):222-224.

31. Edad, raza, sexo y antecedentes familiares [Internet]. American Diabetes Association. 2014.
32. Shamah-Levi T, Cuevas-Nasu L, Dommarco-Rivera J, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Inst Nac Salud Pública [Internet]. 2016;2016(Ensanut):151.
33. KGMM A, Zimmet P, Shaw J. Federación Internacional de Diabetes: un consenso sobre la prevención de la diabetes tipo 2. *Diabetic medicine*
34. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute.
35. ¿Qué es la genética? [Internet]. IB BIOTECH.
36. Mutación génica - EUPATI [Internet]. EUPATI. 2015.
37. Sanhueza C Julio, Valenzuela B Alfonso. Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada. *Rev. chil. nutr.* 2012 Mar; 39(1): 71-85.
38. Miraghazadeh Bahar, Cook Matthew C. Nuclear Factor-kappaB in Autoimmunity: Man and Mouse. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9 (1) 613-623.
39. Echeverri R Nancy P, Mockus S Ismena. Factor Nuclear κ B (NF- κ B): señalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *rev.fac.med.* Junio de 2008; 56 (2): 133-146.
40. Gautam A, Gupta S, Mehndiratta M, Sharma M, Singh K, Kalra O et al. Asociación del polimorfismo del gen NFKB1 (rs28362491) con niveles de biomarcadores inflamatorios y susceptibilidad a la nefropatía diabética en indios asiáticos [Internet]. 2017.
41. Escárcega R. El factor de transcripción nuclear kappa en las enfermedades humanas [Internet]. *Salud.edomex.gob.mx.* 2010.
42. López-Bojorquez Lucia Nikolaia. La regulación del factor de transcripción NF- κ B. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. *Rev. invest. clín.* [revista en la Internet]. 2004 feb; 56(1): 83-92.
43. Moran Y, Cañas M, Grimán P, Camargo M, Belén Rivero M, Chiurillo M. Distribution of Interleukin-1 Genetic Polymorphisms in Central-Western Region Individuals of Venezuela [Internet]. *Scielo.org.co.* 2009.

44. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Marchand-Brustel Y, Tant J. Interleukin-1 β -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. Oxford Academy. 2007.
45. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis : Journal of the American College of Cardiology 2017-10-31 70(18): 2278-2289
46. Stefanidis I, Kreuer K, Dardiotis E, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Hadjigeorgiou G et al. Association Between the Interleukin-1 β Gene (IL1B) C-511T Polymorphism and the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes : A Candidate-Gene Association Study. DNA and Cell Biology. 2014 ;33(7):463-468.
47. Bahrami M, Barati H, Mehdi Jahani M, Fatemi A, Sharifi Z, Eydi A et al. Lipoprotein lipase gene variants : Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. Elsevier. 2015 ;16(4):327-332.
48. Velásquez Pereira, L. C., Vargas Castellanos, C. I., & Silva Sieger, Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene as genetic markers for stroke in colombian population: a case control study. *Colombia medica (Cali, Colombia)*, F. A. (2016) 47(4), 189–195.
49. Ping-Ping H., Ting J., Xin-Ping O., Ya-Qin L., Jie-Qiong Z., Yan W., Qian-Qian S., Li L., Xi-Long Z., Lipoprotein lipase: Biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases, *Clinica Chimica Acta*, 2018; 480 (1): 126-137.
50. Socquard E, Durlach A, Clavel C, Nazeyrollas P, Durlach V. Association of HindIII and PvuII genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism and macrovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*. 2006;32(3):262-269.
51. Avshesh M., Anshika S., Tulika M., Naveen G., Balraj M., Genetic predisposition to left ventricular dysfunction: a multigenic and multi-analytical approach, *Gene* 2014; 546 (2): 309-317.
52. Gautam A, Gupta S, Mehndiratta M, Sharma M, Singh K, Kalra OP, Agarwal S, Gambhir JK. Association of *NFKB1* gene polymorphism (rs28362491) with levels of inflammatory biomarkers and susceptibility to diabetic nephropathy in Asian Indians. *World J Diabetes*. 2017 Feb 15;8(2):66-73.

53. Jin SY, Luo JY, Li XM, Liu F, Ma YT, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 polymorphism is associated with the susceptibility of acute coronary syndrome. *Biosci Rep*. 2019 Apr 17;39(4)
54. Luo, JY., Li, YH., Fang, BB. *et al.* NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *Sci Rep* 10, 19518 (2020).
55. Achyut BR, Srivastava A, Bhattacharya S, Mittal B. Genetic association of interleukin-1beta (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clin Chim Acta*. 2007 Feb;377(1-2):163-9.
56. Luotola K, Pääkkönen R, Alanne M, Lanki T, Moilanen L, Surakka I, Pietilä A, Kähönen M, Nieminen MS, Kesäniemi YA, Peters A, Jula A, Perola M, Salomaa V; Health 2000 AIRGENE Study Groups. Association of variation in the interleukin-1 gene family with diabetes and glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4575-83.
57. Vargas-Alarcón G, Cruz-López M, Valladares A, Álvarez-León E, Juárez-Cedillo T, Pérez-Méndez Ó, de-la-Peña JE, Escobedo G, Fragoso JM. The interleukin-1 β -511 T>C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients. *Immunol Lett*. 2015 Nov;168(1):7-12.
58. Burdon KP, Langefeld CD, Beck SR, Wagenknecht LE, Carr JJ, Freedman BI, Herrington D, Bowden DW. Association of genes of lipid metabolism with measures of subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *J Med Genet*. 2005 Sep;42(9):720-4.
59. E Socquard, A Durlach, C Clavel, P Nazeyrollas, V Durlach. Association of HindIII and PvuII genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism and macrovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*. 2006 ; 32 (3) ;262-269.
60. Ayyappa KA, Shatwan I, Bodhini D, Bramwell LR, Ramya K, Sudha V, Anjana RM, Lovegrove JA, Mohan V, Radha V, Vimalaswaran KS. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism

- with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutr Metab (Lond)*. 2017 Jan 19;14:8.
61. Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología Suplementos [Internet]*. 2007;7(8):3H-11H.
 62. SIGMA Type 2 Diabetes consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506:97–101.
 63. López Portillo A, Bautista Vidal R, Rosales Velásquez O, Galicia Herrera L, Rivera y Escamilla J. Control clínico posterior a sesiones grupales en pacientes con diabetes e hipertensión. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;45(1):29-36.
 64. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. 2008.
 65. Jasso-Huamán Luis Eduardo, Villena-Pacheco Arturo, Guevara-Linares Ximena. Metabolic control in diabetic patients attended as outpatients in a general hospital. *Rev Med Hered [Internet]*. 2015 Jul; 26(3): 167-172.
 66. Santes Bastián M, Mar Cervantes A, Martínez Díaz N, Meléndez Chávez S. Estado nutricional y control metabólico en pacientes diabéticos. *Revista Medica de la Universidad Veracruzana*. 2016;16(1):7-17.
 67. Carretero M. Tratamiento de la diabetes tipo 2 [Internet]. Elsevier.es. 2002.
 68. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2011;26(5):331-338.
 69. Del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud [Internet]*. 2008.
 70. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín F, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García J, Ezkurra Loiola P et al. Recomendaciones de la

- Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2018;65(10):611-624.
71. Reyes Sanamé F, Pérez Álvarez M, Figueredo E, Ramírez Estupiñan M, Jiménez Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Scielo* [Internet]. 2016; 20(1).
72. Pando-Alvarez RM. Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *diagnostico* 59(1):16-2
73. Castro Conde A, Marzal Martín D, Tejera Pérez C, González Gallarza R, García Moll Marimon X, Gómez Doblas J et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. 2016;6-9.
74. Wild S, Roglic G, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030 [Internet]. American Diabetes Association. 2004.
75. Estrategia Estatal para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes [Internet]. Secretaria de Salud Morelos. 2014.
76. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 [Internet]. Ensanut.insp.mx. 2018.
77. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 [Internet]. Fmdiabetes.org. 2017.
78. Número de habitantes. Morelos [Internet]. Cuentame.inegi.org.mx. 2015
79. Veinte principales enfermedades en el estado de Morelos [Internet]. *Epidemiologia.salud.gob.mx*. 2018.
80. Enfermedades crónicas [Internet]. Organización Mundial de la Salud.
81. Boyd K. ¿Qué es la retinopatía diabética? [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2019.
82. ¿Qué es la neuropatía diabética? | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
83. Reporte de Diabetes [Internet]. *Salud.edomex.gob.mx*. 2013.

84. Tovar M. Carga económica de la diabetes mellitus 2 en México - Med Comunicación Médica Continua - [Internet]. Revista MED Comunicación Médica Continua. 2015.
85. Ríos Sánchez E, Calleros E, González Zamora A, Rubio J, Martínez O, Martínez A et al. Comparative analysis of different DNA extraction methods and their genotyping efficiency in Mexican population. *Acta Universitaria*. 2016;26(4):56-65.
86. Chung Y, Yeoun-Lee S, C.-Elston R, Park T, Método de reducción de dimensionalidad multifactorial basado en la razón de probabilidades para detectar interacciones gen-gen. *Bioinformatics* . 2007; 23 (1): 71-76
87. Diabetes en México - Federación Mexicana de Diabetes [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2014.
88. Bazhan M, Mirmiran P, Mirghotbi M, Vafae R. Lifestyle interventions and risk of Type 2 diabetes. 2013;4(1).
89. García Milian Ana Julia, Creus García Eduardo David. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Rev Cubana Med Gen Integr* .2016 Sep; 32(3)
90. Romero Mora L, Durán Íñiguez F, Castro Barajas F. Hiperglucemia en ayuno e intolerancia a la glucosa El papel de los antecedentes familiares directos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(3):308-313
91. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA, et al. The association between smoking cessation and glycemic control in patients with type 2 diabetes : a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (6): 423-30
92. Jasso-Huamán Luis Eduardo, Villena-Pacheco Arturo, Guevara-Linares Ximena. Metabolic control in diabetic patients attended as outpatients in a general hospital. *Rev Med Hered*. 2015 Jul; 26(3): 167-172
93. Sarduy Rodríguez A, Valdés Ramos E, Cruz Manzano E, Milanés Ojea M, Mompié Gómez G. Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de complicaciones vasculares en diabéticos tipo 2. *Multimed Revista Médica Granma [Internet]*. 2017;24(1):135-152.

94. Cárdenas Cruzado L. Asociación entre hipertrigliceridemia y hemoglobina glucosilada aumentada en pacientes diabéticos [Licenciatura]. UPAO; 2017.
95. Millán Pérez J. Perfil clínico de la hipertrigliceridemia asociada a riesgo cardiometabólico [Doctorado]. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2017.
96. Jae Won H, Jung Hyun N, Dong-Jun K. Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [Internet]. PLOS ONE. 2016.
97. Guerra M, Lujan D, Alvarado M, Moreno D. Estudio del perfil lipídico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en Bogota. 2005.
98. Vargas Alarcón G, Cruz López M, Valladares A, Álvarez León E, Juárez Cedillo T, Pérez Méndez Ó et al. The interleukin-1 β -511 T > C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients. *Immunology Letters*. 2015 ;168(1):7-12.
99. Antolí Royo A. Correlación fenotipo-genotipo de variantes génicas en síndrome metabólico [Doctorado]. Universidad de Salamanca; 2015.
100. Ariza M, Hornos A, Barón F, Calvo Bonacho E, Rioja J, Valdivielso P et al. Análisis de la influencia de polimorfismos en APOE, APOA5, LPL, LIPC y CETP sobre los niveles de triglicéridos en población laboral malagueña. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2011; 23(2):62-71
101. Gautam, A., Gupta, S., Mehndiratta, M., Sharma, M., Singh, K., Kalra, O. P., Agarwal, S., & Gambhir, J. K. (2017). Association of NFKB1 gene polymorphism (rs28362491) with levels of inflammatory biomarkers and susceptibility to diabetic nephropathy in Asian Indians. *World journal of diabetes*, 8(2), 66–73.
102. Sarduy Rodríguez A, Valdés Ramos E, Cruz Manzano E, Milanés Ojea M, Mompié Gómez G. Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de complicaciones vasculares en diabéticos tipo 2. *Multimed Revista Médica Granma*. 2017;24(1):135-152.
103. Sánchez Solares A. Desarrollo, optimización y validación de un método bioanalítico para la determinación de Pioglitazona en plasma [Maestría].

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; 2019.

104. García-González I, López-Díaz R, Canché-Pech J, Solís-Cárdenas C, Flores-Ocampo J, Análisis de epistasia de polimorfismos de genes metabólicos asociados a cardiopatía isquémica en Yucatán. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2018; 30 (3): 102-111.
105. Wang Y, Koh W, Talaei M, Yuan J, Pan A. Association between the ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and incident type 2 diabetes in Singapore Chinese men and women [Internet]. PubMed. 2017.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



Cuernavaca, Morelos, a 14 de enero 2021
Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que, en mi calidad de jurado para examen de grado de la estudiante de Licenciatura en Nutrición Teresa Natividad Batalla Parrales, he leído y revisado la tesis titulada ASOCIACIÓN DE NF-KB, IL 1 Y LPL CON INDICADORES DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M. en C. Raúl Dávila Delgado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

RAUL DAVILA DELGADO | Fecha:2021-01-28 10:49:30 | Firmante

WEG+h8DzA0N9EJQCJIIRGC31dr0acbYZrqk/T5dTZo3TUitsq1+Uv/yyHyrenvdXf5x6a7yvw2plHTgdRQJTIOzNCQJMwkTbo3zndJzpY0CZ2f3GrhmcPNmzL0xAuvcsdZMVgG8fWqjsgpinAdcFUILtU3J2SMRbrj/fobKezh+eQNbGL8pZLQO91lxXwG5xeyt9Q2IsrIDijZs5cY6d1NPIU/iHpmK278Z5PYsbc0hwjd0RUV+Rq3eh2kEKOVjedWZ1X8jk8g1JfY41IL8gwUIetUg9otbxGWBZ5PPYC72ctPO6/k7Nh8apeS8JtzwpRluvgolapjEdXMBYDkBSg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Oqz0Av

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/LetFbdPEQMM0WLa7jxZO4x4PbuudhOUI>





Cuernavaca, Morelos, a 09 de febrero de 2021.

Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición Teresa Natividad Batalla Parrales, he leído y revisado la tesis titulada ASOCIACIÓN DE NF-KB, IL 1 Y LPL CON INDICADORES DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA
PROFESOR INVESTIGADOR DE TIEMPO COMPLETO
FACULTAD DE NUTRICIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA | Fecha:2021-02-09 12:07:04 | Firmante

DwaL2J8zCN3t4zN3XU07r8W3D5+ynG/xKWIDe3Zj+LbQeE9TKNgNYou/HOIPhJUaZKi1W8ggnlZp7es9f/h/92o+uFB0DpnbLOt+CWMUjSXRpJyXdjTqITDtWf6wtV0kVH/zXUpSqje2tiqJm98NkhG4sFibhPMd+3wC12Qi1QgLoWq100ff9qybZT+m7P/WvHIR/BGRMzGQBfulmXE5AxPW3lMrU0wOFDeJmtanShcbSuZuS434yu4/r94I9TH1FYfS9LH4xLVEUpGzZ F/TM+ce/Cluw0KPNMwUZrxul8yqMrUC1WC74eT0Nx6fE1GCprZVP6lOr7ArSJeZPXbA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



8W4Z00

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/TQAWZllqtgFtHGQ6d1GfV1t4z4o99ZTY>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



Cuernavaca, Morelos, a
Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición Teresa Natividad Batalla Parrales, he leído y revisado la tesis titulada ASOCIACIÓN DE NF-KB, IL 1 Y LPL CON INDICADORES DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MCB. Genoveva Bustos Rivera Bahena



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GENOVEVA BUSTOS RIVERA BAHENA | Fecha:2021-01-25 17:47:03 | Firmante

O6XanUbuscab4UHoswdWGxwqOlbEv+1VYGUNcfHVBtwH0oUFQpnG84x6riVnCdCcwI77J17Mx/xBHWsno01y52deys450GcJGasuWiIDHXSBtg8pHFjFslrvzQJLtsHJr0PrcC
UtSSjyFy3zywIzd5imso5ytBto4QBT8/WFwd5gkU6iYSwHGWD+ZD3sekikWPz7gwBlZz5JuRHCKJ2VmiSak+n66std9vy1t2mCH6KNz3XMLLLWNgu9auhm6dsRm1qL7Dk+7k2/4
FGfHkzYRrDZl58uJBRq+Vh+q2e3qP4s2d5DA/HAjFSm5EkPB8PP4hv9rOUNFmjPhU3AQyGhQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



7U45Xn

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ZxYEb6gc5tBTHS3Hodbuz9zUXW0J3V74>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



Cuernavaca, Morelos, a
Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición Teresa Natividad Batalla Parrales, he leído y revisado la tesis titulada ASOCIACIÓN DE NF-KB, IL 1 Y LPL CON INDICADORES DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MCB. Genoveva Bustos Rivera Bahena



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GENOVEVA BUSTOS RIVERA BAHENA | Fecha:2021-01-25 17:47:03 | Firmante

O6XanUbuscab4UHoswdWGxwqOlbEv+1VYGUNcfHVBtwH0oUFQpnG84x6riVnCdCcwI77J17Mx/xBHWsno01y52deys450GcJGasuWiIDHXSBtg8pHFjFslrvzQJLtsHJr0PrcC
UtSSjyFy3zywIzd5imso5ytBto4QBT8/WFwd5gkU6iYSwHGWD+ZD3sekikWPz7gwBlZz5JuRHCKJ2VmiSak+n66std9vy1t2mCH6KNz3XMLLLWNgu9auhm6dsRm1qL7Dk+7k2/4
FGfHkzYRrDZl58uJBRq+Vh+q2e3qP4s2d5DA/HAjFSm5EkPB8PP4hv9rOUNFmjPhU3AQyGhQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



7U45Xn

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ZxYEb6gc5tBTHS3Hodbuz9zUXW0J3V74>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



Cuernavaca, Morelos, a 10 de enero del 2021

Asunto: Voto aprobatorio.

MCS. JÉSICA LÓPEZ BUCIO FABIÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE NUTRICIÓN, UAEM
P R E S E N T E

Por este conducto me permito comunicarle que en mi calidad de jurado para examen de grado del (a) estudiante de Licenciatura en Nutrición Teresa Natividad Batalla Parrales, he leído y revisado la tesis titulada ASOCIACIÓN DE NF-KB, IL 1 Y LPL CON INDICADORES DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, y considero que ésta cubre los requisitos señalados en los lineamientos de Titulación de la Universidad para tesis profesional. Por lo tanto, el estudiante puede continuar con los trámites correspondientes para solicitar fecha de examen.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M. en C. María de Lourdes Gándara Suárez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIA DE LOURDES GANDARA SUAREZ | Fecha:2021-01-19 12:55:23 | Firmante

IxtOXwo/ma4/S4Y6wllgGh9qHIGNhCx2REr9ts+gzHPe6i2K5Tjl4z8+wmRHKB4PL1iPPKRjkZ3F7HZICYr1R/XJ0ecFY9Y2mDNBExwKCJ6rx+t5Lik0SyMRADopgxGzibs7DpTvjjwWl6DiTajf+P2CdzXbKNBDsA+VqPqwOS6+y7IOsE2RSMzlgHSIulM+kw2noDXI7qd+Bnk2Nv1oykjSQMjFwsEGXnInO+OCVNWwoehcQbCfJVVEdxzLGrEOAJNiqPIS6a7Q2KLstYFI0z0Ww+nJUBzdmwt26TIlv88rtj+0OQQISqD5z9CxQSWnFqQKJGR63UvgB+LZAGvLvcg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[pBe0Sw](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/uXuY7HVvYJKXKhp6woM6WlcFg5zxckfb>

