



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Variantes polimórficas y riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes
con *diabetes mellitus* tipo 2: Revisión sistemática y metaanálisis

TESIS

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

AUTORAS

Suasnabar Campos, Carmen Elizabeth (0000-0001-7287-9059)

Vinelli Arzubiaga, Daniella (0000-0002-8793-2446)

ASESOR

Abarca Barriga, Hugo Hernán (0000-0002-0276-2557)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

AUTORAS

Suasnabar Campos, Carmen Elizabeth

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 74944405

Vinelli Arzubiaga, Daniella

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 70480661

ASESOR

Abarca Barriga, Hugo Hernán

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 23982195

Datos del jurado

PRESIDENTE

La Serna Infantes, Jorge Estanislao

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 44736829

MIEMBRO

Quiñones Laveriano, Dante Manuel

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 46174499

MIEMBRO

Hernández Patiño, Rafael Iván

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 09391157

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Nosotras, Carmen Elizabeth Suasnabar Campos, con código de estudiante N° 201512663, con DNI N° 74944405, con domicilio en Av. Arnaldo Marquez N° 954, distrito de Jesús María, provincia y departamento de Lima, y Daniella Vinelli Arzubiaga, con código de estudiante N° 201511921, con DNI N° 70480661, con domicilio en Calle Gómez del Carpio N° 169, distrito de Surquillo, provincia y departamento de Lima, en nuestra condición de bachilleres en Medicina Humana, de la Facultad de Medicina Humana, declaramos bajo juramento que:

La presente tesis titulada; **“Variantes polimórficas y riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática y metaanálisis”**, es de nuestra única autoría, bajo el asesoramiento del docente Hugo Hernán Abarca Barriga, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; la cual ha sido sometida al antiplagio Turnitin y tiene el 4 % de similitud final.

Dejamos constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en la tesis, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumimos responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratificamos plenamente que el contenido íntegro de la tesis es de nuestro conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumimos toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en la tesis, y somos conscientes de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, nos sometemos a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 18 de marzo de 2024



Carmen Elizabeth Suasnabar Campos

DNI N° 74944405

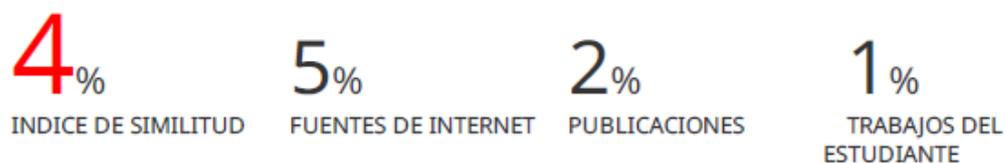


Daniella Vinelli Arzubiaga

DNI N°70480661

Variantes polimórficas y riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	1%
4	repositorio.uax.es Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DEDICATORIA

A mi papá y mis hermanos, quienes son mi motor y motivo, y a mi mami, que es mi guía.

- Daniella V.

A mis padres por apoyarme incondicionalmente, a mi abuelita Carmela por ser mi soporte; a mis abuelos Segundo y Sixto, y a Baloo quienes no llegaron a ver el producto final, pero estuvieron alentándome en cada paso.

- Carmen S.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor, el Dr. Hugo Abarca Barriga, por su paciencia, buen humor y disposición para apoyarnos en esta investigación.

Al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, director de tesis, y al Instituto de Ciencias Biomédicas (INICIB) por brindarnos los recursos necesarios y motivarnos a participar con la investigación científica.

RESUMEN

Introducción: La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes mellitus, enfermedad que crece exponencialmente en todo el mundo. Por su parte, la investigación genética ha surgido como una herramienta importante para comprender mejor su predisposición, aunque se necesita una síntesis sistemática de la evidencia existente para comprender mejor su relación. **Objetivo:** Determinar la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA 2020, mediante una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos clave. Posteriormente, se extrajeron datos relevantes de cada estudio, y se procedió a realizar un análisis cualitativo de los datos, incluyendo metaanálisis cuando fue posible. **Resultados:** Con la estrategia de búsqueda se identificaron 370 estudios, de los cuales 7 fueron elegidos para revisión sistemática. La calidad de los estudios fue buena en su mayoría, pero se encontró una gran heterogeneidad en la metodología. Se encontró una asociación significativa entre la neuropatía periférica y varias SNVs, sugiriendo una menor probabilidad de esta complicación con la presencia de ciertas variantes genéticas, solo la SNV rs10555080 del gen THEG5 mostró una mayor probabilidad de neuropatía (OR:1,34; IC 95%: 1,19 - 1,49). **Conclusión:** Se han identificado múltiples variantes de nucleótido simple mediante pruebas genómicas que se asociaron con la neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: polimorfismo genético; neuropatías diabéticas; estudios de asociación genética.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic neuropathy is a common complication of diabetes mellitus, a disease that is growing exponentially worldwide. Genetic research has emerged as an important tool to better understand its predisposition, although a systematic synthesis of existing evidence is needed to better understand its relationship. **Objective:** To determine the association between polymorphic variants identified through genomic testing and the risk of peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A systematic review was conducted following the recommendations of the PRISMA 2020 guideline, through an exhaustive search in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using key terms. Subsequently, relevant data from each study were extracted, and a qualitative data analysis was carried out, including meta-analysis when possible. **Results:** The search strategy identified 370 studies, of which 7 were chosen for the systematic review. The quality of the studies was mostly good, but great heterogeneity in methodology was found. A significant association was found between peripheral neuropathy and several SNVs, suggesting a lower probability of this complication with the presence of certain genetic variants, only the SNV rs10555080 of the THEG5 gene showed a higher probability of neuropathy (OR:1.34; 95% CI: 1.19 - 1.49). **Conclusions:** Multiple single nucleotide variants have been identified through genomic testing that are associated with peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes.

Keywords: polymorphism, genetic; diabetic neuropathies; genetic association studies.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	2
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA	3
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.5 DELIMITACIÓN	4
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6.1 OBJETIVO GENERAL.....	4
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	6
2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES	7
2.2 BASES TEÓRICAS	7
2.2.1 DIABETES MELLITUS (DM)	7
2.2.2 NEUROPATÍA DIABÉTICA.....	10
2.2.3 POLIMORFISMOS GENÉTICOS	14
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	17
3.1 HIPÓTESIS	17
3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL.....	17
3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	17
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN	17
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	18
4.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	18
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	18

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	18
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	19
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	20
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	20
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	21
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
5.1 RESULTADOS	22
5.1.1 ELECCIÓN DE ESTUDIOS	22
5.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	22
5.1.3 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO	22
5.1.4 METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS.....	30
5.2 DISCUSIÓN	34
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
6.1 CONCLUSIONES	38
6.2 RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	48
ANEXO 1. ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	48
ANEXO 2. CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS.....	49
ANEXO 3. CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS.....	50
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	52
ANEXO 5. ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	53
ANEXO 6. CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	54
ANEXO 7. MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	56
ANEXO 8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	57
ANEXO 9. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	58
ANEXO 10. ESTUDIOS EXCLUIDOS	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática	24
Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios de casos y controles utilizando la escala de Newcastle Ottawa	28
Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios transversales utilizando la escala de Newcastle Ottawa	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios sobre variantes polimórficas en pacientes con neuropatía en diabetes mellitus tipo 2.....	23
Figura 2. Diagrama de forest plot de la asociación entre la SNV NOS1AP (rs1963645)..	30
Figura 3. Diagrama de forest plot para estudios acerca de las SNVs asociadas a la NDP.	31
Figura 4. Diagrama de forest plot de estudios heterogéneos de las SNVs asociadas a NDP	32
Figura 5. Diagrama que representa la red de interacción entre proteínas	33

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética, es una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, la cual repercute la calidad de vida del paciente diabético, llegando a ser el causante de úlceras, pie diabético e incluso amputaciones de miembros inferiores. Esta enfermedad crónica no transmisible afecta principalmente a los países de ingresos bajos y medios como el nuestro. Es por lo que, en los pacientes diabéticos es de suma importancia el cuidado y evaluación de los miembros inferiores, particularmente los pies.

Aunque la base de esta enfermedad es multifactorial, las recientes investigaciones resaltan la importancia de los factores genéticos en su predisposición. Los estudios de polimorfismos genéticos han emergido como una herramienta para comprender mejor esta relación, brindando información crucial para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más específicas para la neuropatía diabética, en especial la periférica por ser la más común.

Aunque se han identificado diversos polimorfismos asociados a la neuropatía diabética periférica, su complejidad ha llevado al desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genómico, por lo tanto, crea una necesidad de síntesis sistemática de la evidencia existente. Por lo mencionado anteriormente, el presente estudio llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis a con el propósito determinar la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el primer capítulo, se aborda la realidad problemática que respalda esta investigación. El segundo capítulo se detalla la revisión integra realizada de la literatura existente, analizando estudios previos e investigaciones más recientes en relación con las variantes polimórficas detectadas por nueva tecnología y la neuropatía diabética. El tercer capítulo presenta las hipótesis. El cuarto capítulo describe de manera minuciosa la metodología empleada para llevar a cabo la investigación. El quinto capítulo presenta los resultados y se discuten con la literatura existente. Para terminar, el sexto capítulo reúne las conclusiones de la investigación y se brindan recomendaciones en base a lo encontrado.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Descripción de la realidad problemática

La diabetes (DM) es una enfermedad crónica cuya prevalencia se ha ido incrementando en las últimas décadas y se estima que aproximadamente el 79% de las personas afectadas por esta patología residen en países con ingresos bajos y medios.¹ Por su parte, se ha estimado que la DM tipo 2 (DM2) afectó a 462 millones de personas en todo el mundo, lo que corresponde al 6,28 % de la población total para el año 2020.² En este contexto, la Organización mundial de la salud (OMS), incluyó a la DM como una de las enfermedades objetivo en su “Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las Américas”.³

A nivel latinoamericano, los estudios evidencian también un incremento en la prevalencia de DM, siendo México, Haití y Puerto Rico las regiones más afectadas;⁴ además se reporta que aproximadamente el 50 % de las personas no tenían conocimiento de padecer DM.⁴ En el Perú, para el año 2022 un aproximado de 5,1 % de personas fueron diagnosticadas con DM, y el 30,6 % de estos pacientes, un porcentaje importante, no recibieron tratamiento médico.⁵ En adición, hasta el 30 de noviembre del 2023, la sala situacional de la diabetes mostraba que el 95,7 % de los casos de DM correspondían a DM2, siendo los departamentos más afectados Lima Metropolitana, La Libertad, Piura y Lambayeque.⁶

Por otro lado, las neuropatías son un conjunto de síndromes clínicos pertenecientes a las complicaciones microvasculares que desarrollan los pacientes diabéticos, y se caracterizan por su presentación variable en los síntomas, patrón de afectación neurológica, factores de riesgo y mecanismos que las producen.⁷ Aunque su prevalencia es difícil de calcular por su definición heterogénea, se ha podido estimar una prevalencia de 46,5% en países de Latinoamérica y el Caribe.⁸ Además, más de la mitad de los casos de neuropatía diabética (ND) se presenta en su forma más típica como polineuropatía distal simétrica (PDS), la cual es un tipo específico y frecuente de ND periférica (NDP), y surge en un contexto de disfunción metabólica, y puede manifestarse en aproximadamente el 10 % - 15 % de las personas recientemente diagnosticadas con DM2, y el 50 % de pacientes con 10 años de enfermedad.^{9,10}

La prevalencia aproximada de NDP a nivel global es del 31,5 % en pacientes con DM2,¹¹ y se caracteriza por presentar expresiones clínicas variables, abarcando desde la ausencia de síntomas hasta la presencia de molestias neuropáticas dolorosas, y dada la amenaza de

úlceras de pie diabético, artropatía de Charcot e incluso llegar a amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, es de suma importancia la detección temprana y los trabajos de prevención.¹²⁻¹⁴

Si bien la DM2 es una enfermedad con una herencia multifactorial y actualmente se conocen diferentes factores de riesgo ambientales, como son la obesidad, el sedentarismo o el consumo de alcohol y tabaco, que influyen en la aparición de la enfermedad y sus complicaciones;¹⁵ el peso de los factores genéticos no se puede obviar, pues en los últimos años la investigación de polimorfismos genéticos ha surgido como una herramienta importante para comprender las vías de predisposición genética que aumentan el riesgo de NDP, proporcionando información valiosa que puede guiar estrategias preventivas y terapéuticas más personalizadas en la gestión de esta complicación diabética.¹⁶

Aunque múltiples estudios previos han encontrado varios tipos de polimorfismos asociados al riesgo de DM2 y sus complicaciones,¹⁷⁻¹⁹ la complejidad intrínseca de la NDP y la heterogeneidad de los estudios individuales, así como el uso de nuevas tecnologías, enfatizan la necesidad de una síntesis sistemática de la evidencia existente, la cual es necesaria para discernir patrones consistentes y robustos en la relación genética subyacente, y que hasta el momento no se ha realizado.

1.2 Formulación del problema

¿Existe asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

1.3 Línea de investigación nacional y de la URP vinculada

Este estudio responde a problema sanitario de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y pertenece a la prioridad nacional de investigación en salud en Perú 2019 – 2023, de “Conocimientos de los determinantes biológicos, sociales, culturales, ambientales, conductuales y de los sistemas sanitarios para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y rehabilitación de las enfermedades crónicas y cardio-metabólicas” del Instituto Nacional de Salud (INS).²⁰ Asimismo, este estudio corresponde al área de conocimiento de medicina de la Universidad Ricardo Palma y a la línea de investigación del periodo 2021 – 2025, de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.²¹

1.4 Justificación de la investigación

La realización de este estudio resulta importante para comprender los factores subyacentes que contribuyen al desarrollo de neuropatía diabética en pacientes con DM2, pues la complejidad de esta patología y su creciente prevalencia resaltan la importancia de investigar las variantes polimórficas como posibles determinantes genéticos que puedan modular el riesgo de neuropatía diabética. Abordar estas variantes, ya sean en único nucleótido, múltiples nucleótidos o en el número de copias, puede ayudar a comprender mejor los mecanismos genéticos que predisponen a esta complicación, estableciendo una base teórica para futuras intervenciones preventivas.

Desde una perspectiva práctica, dada la naturaleza asintomática en las primeras etapas de las neuropatías diabéticas periféricas, la identificación de variantes genéticas asociadas al riesgo de padecerlas se convierte en un determinante importante para poder diseñar estrategias de prevención. En este contexto, los resultados de este estudio permitirán realizar recomendaciones para implementar intervenciones preventivas, marcando un avance en la gestión clínica de pacientes con DM2.

Por otro lado, la elección de realizar una revisión sistemática se justifica en la necesidad de consolidar la evidencia científica disponible de manera exhaustiva y objetiva; ya que, dada la amplitud de la literatura relacionada con las variantes polimórficas y la neuropatía diabética en pacientes con DM2, este enfoque metodológico resulta ideal para poder sintetizar datos de diversos estudios.

1.5 Delimitación

La delimitación temática de este estudio se centró exclusivamente en la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con DM2, excluyendo otras complicaciones diabéticas. Se realizó una revisión sistemática de artículos con diseño observacional analítico que contenían información relevante sobre las variables de estudio.

1.6 Objetivos de la investigación

1.6.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1.6.2 Objetivos específicos

- Describir las características de los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar las variantes en el número de copias identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Antecedentes internacionales

Mansour et al. (2023),²² en Emiratos Árabes, realizaron un análisis de asociación de exoma completo (EWAS) de las variantes de nucleótido único (SNV) de 310 pacientes con DM2 y diagnóstico de ND. En el análisis se pudieron evidenciar 10 SNV que guardaban relación con la ND, dentro de los cuales encontramos la SNV rs4802605 del gen 19q13.33 (OR: 3,94; IC 95 %: 2,01 – 7,76), rs4148883 en el cromosoma 4q23 (OR: 2,52; IC 95 %: 1,57 – 4,01), rs6173100 en el cromosoma 6p21.2 (OR: 5,68; IC 95 %: 2,32 - 13,8), rs11558767 en el cromosoma 21q22.2 (OR: 3,17; IC 95 %: 1,74 – 5,77), rs2499486 en el cromosoma 6p12.2 (OR: 0,38; IC 95 %: 0,23 – 0,63), rs17235409 en el cromosoma 2q35 (OR: 5,04; IC 95 %: 2,16 – 11,75), rs2072788 en el cromosoma 20q13.12 (OR: 2,29; IC 95 %: 1,47 – 3,58), rs4644955 en el cromosoma 19q13.42 (OR: 3,35; IC 95 %: 1,71 – 6,55), rs4253772 en el cromosoma 22q13.31 (OR: 3,64; IC 95 %: 1,77 – 7,47) y rs78680419 en el cromosoma 3q21.2 (OR: 2,53; IC 95%: 1,50 – 4,28). En base a estos resultados se concluye que existen múltiples polimorfismos genéticos que se asocian de manera importante a la ND y que pueden ser identificados mediante pruebas genómica.

Ustinova et al. (2021),²³ en Letonia, llevaron a cabo un estudio con la finalidad de identificar los polimorfismos genéticos que influían en la susceptibilidad de presentar complicaciones de la DM2. Los autores utilizaron datos secundarios de un estudio genético previo realizado en su población. En cuanto a la ND, se incluyeron a 600 pacientes que habían sido diagnosticados con esta complicación, y presentaban el código clínico E11.4 y E11.5 según el CIE.10, así como a aquellos con antecedentes de amputación de miembros inferiores (pie o dedos), síntomas de claudicación intermitente, pie diabético o antecedente de requerir angioplastia. Se llevó a cabo un estudio genómico mediante el GEAS, y se encontró que la SNV rs1132787 del cromosoma 4 se presentaba en el 37 % de los casos y 16 % de los controles, y se asociaba a mayor riesgo de presentar ND (OR: 2,71; IC 95 %: 2,02 – 3,64). Por otro lado, la SNV rs522521 del cromosoma 17 se presentaba en 37 % del grupo de casos y en el 56 % de los controles, y se presentaba como un factor protector de la ND (OR: 0,49; IC 95 %: 0,38 – 0,64). Se concluye que existen polimorfismos genéticos identificados mediante GWAS están implicados en el desarrollo de la ND y otras complicaciones.

Tang et al. (2019),²⁴ en Estados Unidos, realizaron una búsqueda sistemática de polimorfismos genéticos asociados al riesgo de NDP, utilizando como método de análisis el “genome-wide association study (GWAS)”. Mediante este método se pudo evaluar cerca de siete millones de variantes de nucleótido único (SNV). La muestra estuvo conformada por pacientes con DM2, de los cuales 4384 fueron diagnóstico con NDP utilizando el “Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)”, y 784 sin evidencia de NDP. Además, con los resultados de esta primera cohorte, se intentó reproducir la presencia de marcadores genéticos relevantes en 791 pacientes con NDP y 158 controles negativos de una segunda cohorte. Los resultados finales mostraron en la primera cohorte que, en el cromosoma 2q24, el alelo menor del polimorfismo de nucleótido único principal (rs13417783) se asoció a un menor riesgo de NDP (OR: 0,64; IC 95 %: 0,55 - 0,74). Este locus pudo ser validado en la segunda cohorte, en la que también mostró ser un factor protector para la NDP (OR: 0,57; IC 95% 0,42 - 0,80). Además, este alelo protector se asoció a un gen que codifica los canales de sodio dependientes de voltaje. Por lo tanto, se concluye que, existen locus que tienen un efecto protector frente a la NDP en pacientes con DM2, y esto pudo ser determinado utilizando el método de GWAS.

2.1.2 Antecedentes nacionales

Después de una búsqueda extensa, no se han encontrado antecedentes nacionales que contengan información acerca del tema de investigación del presente estudio.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Diabetes Mellitus (DM)

Es un grupo de enfermedades metabólicas cuya base es la hiperglicemia, la cual se desarrolla por defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Los síntomas de una hiperglicemia franca son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa. Actualmente, se sabe que tanto la diabetes tipo 1 como el tipo 2 se puede presentar tanto en niños como en adultos, con algunas diferencias en ambos grupos etarios.²⁵

Dado que la DM tiene una fisiopatología complicada y una amplia gama de presentaciones, cualquier clasificación del trastorno es subjetiva, y con frecuencia se ve afectada por las variables fisiológicas existentes en el momento del diagnóstico y la evaluación;²⁶ en este contexto, la Asociación Americana de Diabetes (ADA),²⁵ basa

tanto en la fisiopatología como en la etiología de la enfermedad, ha clasificado la DM en 4 grupos, para determinar el tratamiento necesaria:

1. Diabetes tipo 1 (DM1): Se origina por la destrucción de las células beta del páncreas, la cual usualmente lleva a una deficiencia absoluta de insulina, usualmente se presenta con síntomas agudos de hiperglicemia, niveles de glucosa muy elevados y más de la mitad desarrollan cetoacidosis diabética. Se divide en dos tipos:²⁵
 - Diabetes tipo 1 autoinmune: Representa el 5-10 % de los casos de diabetes. Es el resultado de una destrucción autoinmune tipo celular de las células beta del páncreas, en la cual alrededor del 85-90% de los individuos con hiperglicemia en ayunas se les detectan marcadores de destrucción inmune de las células beta del páncreas como autoanticuerpos contra la insulina, la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), el antígeno 2 de los islotes o el transportador 8 del zinc; la presencia de dos o más autoanticuerpos es un verdadero predictor de diabetes. Hay una fuerte relación con los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus silgas en inglés).
 - Diabetes tipo 1 idiopática: En donde los presentan insulinopenia y son susceptibles a presentar cetoacidosis aún sin etiología conocida pero no está asociada al HLA, carece de evidencia inmunológica de autoinmunidad de las células beta del páncreas y está fuertemente asociada a la heredabilidad.
2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): Entre el 90 y 95 % de los casos de diabetes son DM2, antes conocida como diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), y se caracteriza por una pérdida progresiva de la secreción adecuada de las células beta sin origen autoinmune, la cual frecuentemente es acompañada de una resistencia a la insulina de fondo y síndrome metabólico, lo que se traduce en una disminución de la capacidad de respuesta en tejidos periféricos como el hígado, el músculo y el tejido adiposo.^{25,26} Aunque en las fases iniciales, la reducción de la sensibilidad a la insulina desencadena una hiperfunción compensatoria de las células β para preservar la normoglicemia, pero con el tiempo, la actividad de las células β se deteriora, provocando hiperglicemia e insuficiencia insulínica. Los pacientes con DM2 pueden no presentar sintomatología aun teniendo un grado de hiperglicemia suficiente como para provocar cambios patológicos y funcionales en diversos

tejidos diana, incluso puede estar presente un largo periodo de tiempo antes de la detección de la enfermedad.^{25,26} Además, las predisposiciones genéticas y las variables ambientales forman parte de la complicada etiología, y al ser la DM2 una enfermedad crónica, las alteraciones metabólicas que provoca a lo largo de la vida aumentan el riesgo de problemas microvasculares y macrovasculares en etapas posteriores de la vida.²⁶

3. Otros tipos específicos de diabetes: Defectos genéticos de la función de las células beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades de páncreas exocrino, endocrinopatías, diabetes inducida por drogas o químicos, infecciones, formas poco comunes de diabetes autoinmune, otros síndromes genéticos asociados con diabetes.²⁵
4. Diabetes Mellitus Gestacional: Es cualquier grado de diabetes o intolerancia a la glucosa que se identifica al inicio del embarazo o a lo largo de la gestación, a menudo en el segundo o tercer trimestre, y a diferencia de los otros tipos de DM subyacente en mujeres embarazadas, la diabetes mellitus gestacional suele desaparecer rápidamente tras el parto o la interrupción del embarazo.²⁶

En los adultos, puede confundirse el diagnóstico entre DM1 y DM2, ya que la aparición reciente del tipo I puede tener una evolución lenta o un tiempo de enfermedad corto de entre 1-4 semanas. Las características clínicas que pueden orientar al diagnóstico de diabetes tipo 1 son: menor edad en el momento del diagnóstico (< 35 años), bajo porcentaje de índice de masa corporal (IMC < 25 kg/m²), pérdida de peso involuntaria, cetoacidosis y glucosa > 360 mg/dl al momento de la presentación. Una característica clínica por sí sola confirma diabetes tipo 1, además pacientes con diabetes tipo II también pueden presentar cetosis, asimismo se tiene que valorar la etnicidad del paciente.^{27,28}

Los criterios diagnósticos establecidos por la ADA²⁹ y la OMS³⁰ para DM se basan en la glucosa plasmática en una de las siguientes pruebas diagnósticas, requiere dos resultados anormales de una misma muestra o de dos muestras separadas excepto se tenga un diagnóstico clínico claro:

- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (Sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas)

- Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5$ %
- Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglucémica (En estas condiciones no se necesita otra prueba para confirmar el diagnóstico).^{29,30}

Esta hiperglicemia crónica está relacionada con daños a largo plazo, pudiendo ocasionar disfunción y falla en distintos órganos y sistemas siendo estas el efecto de un daño directo o indirecto en el aparato vascular del ser humano, tanto a nivel macrovascular como microvascular.²⁶

Las complicaciones microvasculares de la diabetes se pueden dividir en 3 grandes grupos: retinopatía diabética pudiendo terminar en la pérdida de la visión; nefropatía diabética conduciendo a una falla renal; neuropatía diabética dividida en neuropatía diabética autonómica con síntomas cardiovasculares, gastrointestinales, genitourinarios y disfunción sexual, y neuropatía diabética periférica con alto riesgo de úlceras los pies, artropatía de Charcot y amputaciones.³¹ Estas complicaciones son desencadenadas por distintos mecanismos, como lo son el estrés osmótico que se genera por el aumento en la conversión de glucosa en sorbitol generando acumulación de este por acción de la aldosa reductasa en la vía de los polioles; la formación no enzimática de productos de la glicosilación avanzada (AGEs); el estrés oxidativo con la producción de radicales libres y formación de especies reactivas de oxígeno; proceso inflamatorio inmune.^{32,33}

2.2.2 Neuropatía diabética

Las neuropatías diabéticas (ND) hacen referencia a un grupo heterogéneo de alteraciones en el sistema nervioso que difieren en sus síntomas, evolución, factores de riesgo, alteraciones patológicas y mecanismos causantes.³⁴ Se debe de tener en cuenta que la neuropatía diabética es un diagnóstico de exclusión, ya que estos pacientes pueden presentar neuropatías no diabéticas que pueden ser tratables, como enfermedades metabólicas, sistémicas, infecciosas, carencias nutricionales, intoxicaciones por drogas, metales pesados, agentes industriales o enfermedades hereditarias.³⁵

Debido a la amplia variedad de neuropatías diabéticas, estas se pueden clasificar dependiendo de la distribución anatómica (ej. Simétrica/asimétrica; proximal/distal;

focal/multifocal), curso de la enfermedad (ej. Crónica/aguda), elementos característicos (ej. Dolorosa/no dolorosa; autonómica; difusas; sensorial; motora), patofisiológicos (ej. Inducido por tratamiento; inflamatoria; inmunológica; metabólico; hipóxico; microvascular; por compresión) u ocurrencia (ej. Típicas/atípicas).^{9,33,36,37}

La forma más habitual dentro de las neuropatías diabéticas periféricas (NDP), es polineuropatía crónica distal simétrica sensomotora dependiente de la longitud (PDS), la cual conforma casi el 75 % de ellas,¹² y se define como “la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de nerviosa periférica en personas con diabetes luego de la exclusión de otras causas”.³⁷ La PDS se puede dividir dependiendo de la longitud en : neuropatía predominantemente de fibras pequeñas, neuropatía predominantemente de fibras grandes y neuropatía mixta de fibras pequeñas y grandes (la más frecuente).⁹

Las neuronas periféricas encargadas de la irrigación más distal (pies) son las neuronas más extensas del cuerpo, éstas requieren un suministro adecuado de mitocondrias, así como del metabolismo equilibrado de la glucosa y los lípidos, aspectos que pueden ser perturbados en la DM.³⁸ El patrón de lesión del nervio periférico en la PDS sigue la presentación clínica, afectando inicialmente a las terminales distales de las fibras nerviosas sensoriales (fibras pequeñas), no obstante, esta progresa hasta afectar la totalidad del sistema nervioso periférico, abarcando los axones nerviosos mielinizados, no mielinizados, el pericarion neuronal, la vasculatura nerviosa, las células gliales, los axones autonómicos y en menor medida los axones motores.^{7,38}

La causa de las neuropatías no es bien conocida, pero se ha mencionado que la patogénesis de la NDP sería de origen multifactorial,⁹ siendo una interacción compleja entre el adecuado control glicémico, la hiperglicemia, el tiempo de enfermedad de la diabetes, inflamación, factores de riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas como la hipertensión arterial y las dislipidemias.³⁹ Todos estos factores inducen una cadena de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación, aumentando la glicólisis y activando vías como la de los polioles, vía de la hexosamina, vía de la proteína cinasa C (PKC), entre otros, causando finalmente disfunción endotelial y muerte celular.¹⁰

La vía de los polioles es la vía con más investigación y se postula como la base de la ND, en la que la glucosa se convierte en sorbitol por acción de la aldosa reductasa, la cual en un contexto de DM se encuentra aumentada, provocando estrés osmótico y

disfunción de la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, la cual también se ve afectada por el incremento en la activación de la PCK resultante del metabolismo exagerado del diacilglicerol, derivando finalmente en el deterioro de la conducción nerviosa normal y afectando el flujo sanguíneo neurovascular por incremento de la vasoconstricción.^{38,40}

La actividad de la aldosa reductasa consume las reservas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), la cual es necesaria para la generación de óxido nítrico (NO) y la regeneración del antioxidante glutatión; resultando en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el citoplasma, causando lesiones intracelulares y disfunción celular.⁴⁰ El estrés oxidativo se produce al haber un desequilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes, el cual se encuentra aumentado en la NDP; es más, la generación de superóxido en las mitocondrias se ha propuesto como una hipótesis integradora de las complicaciones microvasculares de la DM.^{41,42}

La glicación o reducción no enzimática de la glucosa, en donde la unión de la glucosa a proteínas o lípidos conduce a la producción de productos finales de la glicación avanzada (AGES), en la NDP estos se forman a lo largo del sistema nervioso periférico en los axones, pericitos, células endoteliales y células de Schwann; interfiriendo además con los neurofilamentos y microtúbulos de los nervios, obstaculizando el transporte axonal y su presencia en la mielina puede conducir a una desmielinización localizada.^{43,44} La interacción de los AGEs con sus receptores (RAGES) gatilla la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB), encargada de controlar marcadores inflamatorios, provocando estrés oxidativo, degradación del DNA nuclear y neurodegeneración e incapacidad de autorreparación.^{43,44}

Al haber un exceso de glucosa, como en la DM, las lipoproteínas oxidadas son nocivas para el ganglio de la raíz dorsal (DRG) y las células endoteliales vasculares, esta sobrecarga de ácidos grasos libres producen ROS así como de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina 6 (IL-6) y proteína c reactiva sérica, los cuales están ligados a la PDS dolorosa.^{38,44} Asimismo, la oxidación del colesterol induce aún más la apoptosis mediante los oxisteroles.⁴⁴

La ADA recomienda que los pacientes con DM2 deberían someterse a una evaluación de NDP a partir del diagnóstico de la DM2 y a partir de entonces, por lo menos 1 vez al año mediante la anamnesis y el examen físico, el cual debe incluir la evaluación de la sensación de temperatura o sensación de pinchazo (evaluar función de fibra pequeña) y

la sensación de vibración mediante un diapasón de 128 Hz (evaluar función de fibra grande), además de la prueba con monofilamento de 10 gr.^{9,45}

Para el reconocimiento temprano de la NDP se debe tener en cuenta que éste es un diagnóstico de exclusión, además, la mitad de los pacientes pueden presentar NDP asintomática, es importante tener en cuenta que los pacientes con DM2 se encuentran en riesgo de sufrir lesiones, úlceras e incluso amputaciones por pie diabético.⁴⁵

Clásicamente, los pacientes refieren sensación de quemazón, hormigueo, dolor tipo eléctrico lancinante y adormecimiento; en aquellos que experimentan dolor, éste suele ser predominantemente nocturno.³² Los síntomas varían dependiendo del tipo de fibras involucradas; por ejemplo los síntomas iniciales comúnmente son debido a la afectación de fibras pequeñas como dolor punzante, sensación de quemazón y hormigueo, sensación de descargas eléctricas, en cambio, la implicancia de fibras largas puede involucrar adormecimiento y pérdida de la sensación protectora de la piel, la cual pone al paciente en riesgo de úlcera del pie.^{9,45} Asimismo, el dolor neurítico puede estar acompañado de hiperalgesia (respuesta exagerada al estímulo doloroso) y alodinia (dolor provocado por el contacto), además, los pacientes suelen referir la sensación de que sus pies están envueltos en lana o que caminan con medias gruesas.⁹

Estas diferencias en las fibras involucradas también se pueden valorar en el examen físico al hacer el diagnóstico clínico, por ejemplo, al evaluar fibras pequeñas se valora la sensación de pinchazo (reducida/ausente) y la discriminación de temperatura (frío/caliente); por otra parte, la evaluación de fibras largas incluye valorar los reflejos de las extremidades inferiores, percepción de vibraciones con diapasón, test de monofilamento de 10 gr y reflejo aquileo.⁴⁵

En el campo de la investigación clínica, en donde es fundamental identificar correctamente a la población objetivo, es importante tener un diagnóstico válido y cuidadoso de la NDP; por lo tanto, se recomienda el uso de instrumentos clínicos validados los cuales pueden combinarse con pruebas de electrofisiología y de medidas de daño y reparación de fibras pequeñas como la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.⁹

Los instrumentos clínicos validados son los siguientes:

- Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI): Es el instrumento más usado para la evaluación de NDP tanto en DM1 como en DM2.⁹ Consiste en un cuestionario de 15 preguntas sobre los síntomas de NDP y un examen físico que evalúa deformidades, úlceras en pies, sequedad excesiva, infecciones y callosidades en pies, reflejo aquileo (normal/reducido/ausente) y percepción distal de vibraciones; el criterio para NDP es una puntuación ≥ 7 las preguntas sobre los síntomas y ≥ 2 en el examen físico.⁴⁶
- Toronto Clinical Neuropathy Scale (mTCNS): El instrumento califica presencia y severidad de la NDP, el cual consiste en la evaluación de síntomas, reflejos de miembros inferiores y pruebas de sensibilidad; el puntaje varía de 0 (sin neuropatía) a un máximo de 19 puntos.⁴⁷
- Utha Early Neuropathy Scale (UENS): El instrumento es útil para reflejar la pérdida de fibras pequeñas sensitivas en las etapas iniciales de la PND, se evalúa mediante el examen motor a la extensión del dedo gordo del pie, sensación de agua de ambos miembros inferiores, alodinia/hiperestesia, sensación de fibras grandes utilizando el diapasón y reflejos de tendones profundos; el puntaje total se da sobre 42 puntos.⁴⁸
- Neuropathy Disability Score (NDS): El instrumento consiste de un examen de reflejo aquileo, evaluación de la sensación de vibración, sensación de pinchazo y temperatura; la puntuación máxima total es de 10, siendo el puntaje de 3-5 evidencia de signos neuropáticos leves, de 6-8 moderado y 9-10 severo.⁴⁹

2.2.3 Polimorfismos genéticos

Las tecnologías de secuenciación genética han revolucionado la investigación biomédica, pues al posibilitar el análisis exhaustivo de miles de marcadores genéticos simultáneamente, han abierto nuevas perspectivas en la identificación de factores genéticos subyacentes a enfermedades y consecuentemente la personalización de enfoques terapéuticos en medicina de precisión.⁵⁰ Dos tecnologías destacadas en este campo son la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y el Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS). La PCR, una técnica de amplificación de ADN *in vitro*, permite la replicación exponencial de segmentos específicos de ADN, facilitando la detección de secuencias genéticas particulares.⁵¹ Por otro lado, la GWAS examina

variantes genéticas en todo el genoma para identificar asociaciones entre determinadas variantes y rasgos fenotípicos. Utilizando tecnologías de secuenciación de nueva generación, la GWAS ha permitido avanzar significativamente en la comprensión de la base genética de enfermedades complejas y la variabilidad genética entre individuos.⁵²

En este contexto, las variantes genéticas han cobrado importancia como un factor importante en el desarrollo de la NDP, hasta el momento numerosos genes y polimorfismos implicados están relacionados con el metabolismo de la glucosa y los procesos bioquímicos inflamatorios e inmunológicos, por lo tanto, pueden formar un grupo genético en común que influya en el desarrollo de la NDP.⁵³

Los polimorfismos es cualquier diferencia entre la secuencia de nucleótido entre individuos y se asocian con una variante común en una población más o menos definida y no es casa directa de ninguna patología, sin embargo, pueden contribuir en alguna medida en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades.^{54,55}

Las variantes o polimorfismos de único nucleótido (SNV o SNP) constituyen cerca del 90 % de los polimorfismos del ADN humano y representan un cambio en un único nucleótido (adenina, guanina, tiamina y citocina).^{56,57} Esta diferencia puede ser de inserción (I) (un nucleótido añadido), deleción (D) (un nucleótido faltante) o sustitución (un nucleótido distinto), comparado con el genoma de referencia secuenciado en el proyecto genoma humano; si estas SNV se encuentran ubicados en un gen o en un región reguladora próxima o dentro del propio gen, tienen la capacidad de influir directamente en su función o expresión, lo cual incrementa la posibilidad de desarrollar ciertas enfermedades.⁵⁵

Por otro lado, las variantes de múltiples nucleótidos (MNV o MNP) es una variación genética que involucra cambios en múltiples nucleótidos dentro de un segmento genómico de menos de 300 pares de bases; es decir, se trata de un conjunto de SNVs dispersos en una región específica del ADN. Estos MNVs presentan un desafío para las herramientas de anotación genética, ya que suelen abordar las variantes de manera independiente, sin considerar el impacto conjunto de las variaciones agrupadas.⁵⁸

Las variantes en el número de copias (CNV) implican una alteración en la configuración cromosómica, uniendo dos secuencias de NDA previamente separadas, estas uniones ofrecen información crucial sobre la forma en que ocurrió el cambio estructural; muchos de estos cambios se observan puntos finales recurrentes, los que significa que la mayoría

de los eventos en un locus específico tienen sus uniones limitadas a unas pocas posiciones genómicas.⁵⁹ Las CNV incluyen las deleciones (ausencia de un segmento de NDA) o duplicaciones (copias adicionales a un fragmento de secuencia del NDA).⁵⁵

Múltiples estudios han investigado el riesgo genético y los factores protectores de la NDP en la DM2, llamando la atención una posible asociación con determinados polimorfismos en los genes ACE, AKR1B1, ADRA2B, APOE, GPx-1, IL-4, IL-10, IFN- γ , MTHFR, NOS1AP, NOS3, TLR4, UCP2, VEGF, CAT.^{18,53,60}

2.3 Definición de conceptos operacionales

- **Neuropatía diabética periférica:** Clínica compatible con disfunción de nervios periféricos en pacientes con diabetes, luego de la exclusión de otras causas.³⁷
- **Polimorfismos genéticos:** Variación en la secuencia de ADN que existe naturalmente entre individuos de una población y puede o no contribuir en alguna medida en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades.⁵⁴
- **Variantes nucleótido simple:** Es una variación genética que implica un cambio en una sola base de nucleótido (adenina, citosina, guanina, timina) en el ADN.⁵⁵
- **Variantes en el número de copias:** Consiste en la variación de un gran tramo de ADN, inclusive genes enteros, que se han copiado varias veces y se han insertado juntos a su ubicación original. Estas variaciones pueden involucrar duplicaciones de regiones, deleciones (pérdida de regiones) o duplicaciones inversas (inversiones de regiones)⁵⁵

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

3.1.1 Hipótesis general

Ha: Existe asociación entre las variantes polimórficas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

H0: No existe asociación entre las variantes polimórficas y el riesgo de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

3.1.2 Hipótesis específicas

H1a: Existe asociación entre las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

H10: No existe asociación entre las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

H2a: Existe asociación entre las variantes en el número de copias identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

H20: No existe asociación entre las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

3.2 Variables principales de la investigación

Variable dependiente

Neuropatía diabética periférica

Variable independiente

Polimorfismo genético (SNV, CNV)

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis teniendo en cuenta las recomendaciones de la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para su reporte.⁶¹

4.2 Población y muestra

4.2.1 Población

La población estuvo conformada por estudios observacionales analíticos de tipo casos y controles, y cohortes que evaluaban la relación entre los polimorfismos genéticos y el riesgo de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

4.2.2 Tamaño de muestra

La muestra abarcó la totalidad de los artículos encontrados que cumplían con los criterios de selección.

4.2.3 Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Estudios de casos y controles, cohorte y analítico-transversales que evalúen la asociación entre las variantes polimórficas y el riesgo de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Estudios que hayan utilizado las pruebas genómicas como el Genome-wide association study (GWAS), Exome-wide association study (EWAS), o Microarray para identificar los polimorfismos genéticos.
- Estudios realizados en adultos.
- Artículos en inglés o español.

Criterios de exclusión

- Estudios que no sean de libre acceso o que no pueda obtenerse la versión completa.
- Estudios que sean reporte de casos, serie de casos, estudios ecológicos, cartas al editor, artículos de revisión, estudios secundarios.
- Resúmenes de congresos.

4.3 Operacionalización de variables

Se muestra en el Anexo 8.

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.4.1 Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Scopus y Web of Science. Esta búsqueda se realizó utilizando términos y combinaciones de las siguientes palabras clave: “Diabetes Mellitus; Peripheral Nervous System Diseases; Diabetic Neuropathies”; “Genome-Wide Association Study”; “Exome Sequencing”; “Oligonucleotide Array Sequence Analysis”. La fórmula de búsqueda para cada base de datos se muestra en el Anexo 9.

4.4.2 Selección de estudios

Todos los artículos identificados a través de la búsqueda en las bases de datos hasta el 23 de enero de 2024 fueron trasladados al programa Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), y se realizó la eliminación de los artículos duplicados. Las autoras de este estudio realizaron de forma independiente y a ciegas una primera revisión de los títulos y resúmenes de los artículos, lo que permitió la selección de aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Un tercer revisor, especialista en genética, resolvió las discrepancias surgidas y asumió la responsabilidad de tomar la decisión definitiva. Esta medida se implementó para garantizar un proceso de revisión imparcial y objetivo.

Las dos revisoras hicieron una lectura y revisión individual del texto completo de cada estudio incluido en el proceso. De igual manera, cuando surgieron discrepancias entre la inclusión o calidad de un estudio, se involucró al tercer revisor. Se anotó la razón de exclusión de aquellos artículos que no se incluyeran en esta revisión (Anexo 10).

Una vez elegidas las investigaciones procedentes de diversas bases de datos, se hizo una revisión minuciosa de sus fuentes bibliográficas y de los estudios referidos a dichas investigaciones. Este proceso tuvo como objetivo detectar posibles nuevos estudios que no hubieran sido considerados en la búsqueda inicial. También se llevó a cabo una exhaustiva revisión de los artículos que citaban los estudios seleccionados, empleando el motor de búsqueda proporcionado por *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>). La inclusión y valoración de estos estudios siguieron la metodología descrita anteriormente.

4.5 Recolección de datos

4.5.1 Recolección de datos

Se llevó a cabo la extracción de datos relevantes de cada estudio seleccionado, incluyendo información sobre los autores, año de estudio, país, diseño del estudio, número de participantes, sexo, edad, etnia, características clínicas, tipo de variante polimórfica estudiada, tecnología de diagnóstico utilizada, y las medidas de asociación encontradas, es decir los valores de odds ratio (OR) entre las variantes polimórficas y la neuropatía diabética periférica, con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y el valor p.

Las dos revisoras realizaron la extracción y verificación de los datos requeridos de cada estudio incluido en el proceso. De igual manera, cuando surgieron discrepancias se involucró al tercer revisor. Finalmente, los datos recolectados fueron registrados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2019.

4.5.2 Evaluación de riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios seleccionados se llevó a cabo por las dos revisoras de forma independiente, y cualquier discrepancia se resolvió con la intervención de un tercer revisor. Para evaluar la calidad de los estudios se utilizó la Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle Ottawa,⁶² para los estudios de casos y controles, así como la adaptación de esta escala para estudios transversales analíticos realizada por Modesti et al.⁶³ Esta escala consta de tres categorías: selección, comparabilidad y exposición para los estudios de casos y controles, y selección, comparabilidad y desenlace para los estudios transversales. A cada categoría se le asignó un puntaje en función de las características específicas de cada estudio, y se valoró la calidad del estudio como buena cuando se obtenía de 7 a 9, aceptable cuando se obtenía de 5 a 6 puntos y mala cuando se obtenía de 0 a 4 puntos.⁶⁴ Este proceso garantizó una evaluación rigurosa de la calidad metodológica de los estudios incorporados en la revisión.

4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos

4.6.1 Flujograma de recolección de datos

El procedimiento de selección de los artículos de este estudio se presentó con un diagrama de flujo PRISMA, para aumentar la transparencia y la capacidad de reproducibilidad. Este diagrama incluyó datos relativos al número de estudios que

fueron incluidos,⁶¹ así como aquellos que fueron excluidos durante el proceso de selección.

4.6.2 Análisis cualitativo

Durante el análisis cualitativo de esta revisión sistemática, se llevó a cabo una lectura cuidadosa de todos los estudios recopilados y se proporcionó una descripción detallada de las características clínicas y metodológicas presentes en los estudios incluidos, asimismo, se identificaron las fortalezas y debilidades inherentes a cada uno de los estudios. Además, se prestó atención a la estructura de los estudios, considerando su potencial para sesgar los resultados, y se exploró la relación entre las características de los estudios y los resultados informados.

4.6.3 Análisis cuantitativo

Se llevó a cabo un metaanálisis cuando en la revisión sistemática se encontraban al menos dos estudios que evaluaban las mismas SNV. Al ser las variables de este estudio de naturaleza categórica, se calculó el Odds Ratio (OR) como medida de resumen, junto con los intervalos de confianza al 95 %, considerando significativa la asociación cuando el valor p fue menor a 0,05. En adición, la heterogeneidad entre estudios se evaluó mediante el índice I^2 , considerando que un valor menor al 40 % indica poca variabilidad entre los estudios.

4.7 Aspectos éticos

En la presente investigación no se recolectaron datos que permitan identificar a los pacientes, tampoco se realizaron intervenciones, sino que se basó en la recopilación y análisis de datos de estudios previos; por lo que no fue necesario contar con un consentimiento informado.

Por otro lado, el proyecto de este estudio fue presentado para su evaluación y aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas (INICIB), de la Universidad Ricardo Palma.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

5.1.1 Elección de estudios

Se identificaron 370 estudios publicados mediante la fórmula de búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed (75), Scopus (116) y Web of Science (179). Luego de retirar 173 estudios duplicados reconocidos mediante el programa Rayaan se procedió a evaluar 197 publicaciones por título y resumen, quedando excluidos 179 publicaciones por no cumplir con los criterios requeridos. Posteriormente, se analizaron a texto completo los 18 artículos restantes, y se excluyeron 12 artículos, por motivos que se detallan en el Anexo 10. Se identificaron dos artículos desde las citas de los artículos incluidos, y se excluyó uno por el tipo de diseño. Finalmente, se incluyeron siete artículos en la revisión sistemática.

5.1.2 Características de los estudios

El periodo de publicación de los siete estudios incluidos en esta revisión sistemática abarca desde 2013 hasta 2023, identificándose cuatro estudios de casos y controles y tres estudios transversales prospectivos. La población estudiada fue mayoritariamente blanca y árabe; únicamente el estudio de Margolis et al.⁶⁵ evaluó las variantes genéticas asociadas a neuropatía periférica en población afroamericana.

En cuanto a la metodología de los estudios, se observó heterogeneidad en la definición de la NDP. Solo en el estudio de Tang et al.²⁴ se definió la presencia de NDP mediante el MNSI, un instrumento validado para el diagnóstico de esta patología. Además, en la evaluación de las variantes genéticas también se encontró heterogeneidad en el método de genotipificación y la cantidad de SNVs. Se identificaron un total de 66 SNVs en diversos genes que fueron estudiados para evaluar su asociación con la NDP, como se detalla en la **Tabla 1**.

5.1.3 Evaluación de riesgo de sesgo

Se evaluaron cuatro artículos mediante la herramienta NOS para estudios de casos y controles, y tres artículos evaluados usando la herramienta NOS modificada por Modesti et al.⁶³ para estudios transversales. Sin embargo, debido a la cantidad de estudios (<10) no fue posible realizar la evaluación de riesgo de sesgo de publicación mediante el gráfico de *funnel-plot*.⁶⁶ En general, la evaluación de los artículos mostró que eran de “buena calidad”, únicamente el artículo de Margolis et al.⁶⁵ mostró una “calidad aceptable”; los puntajes y juicios de cada artículo se detallan en las **Tablas 2 y Tabla 3**.

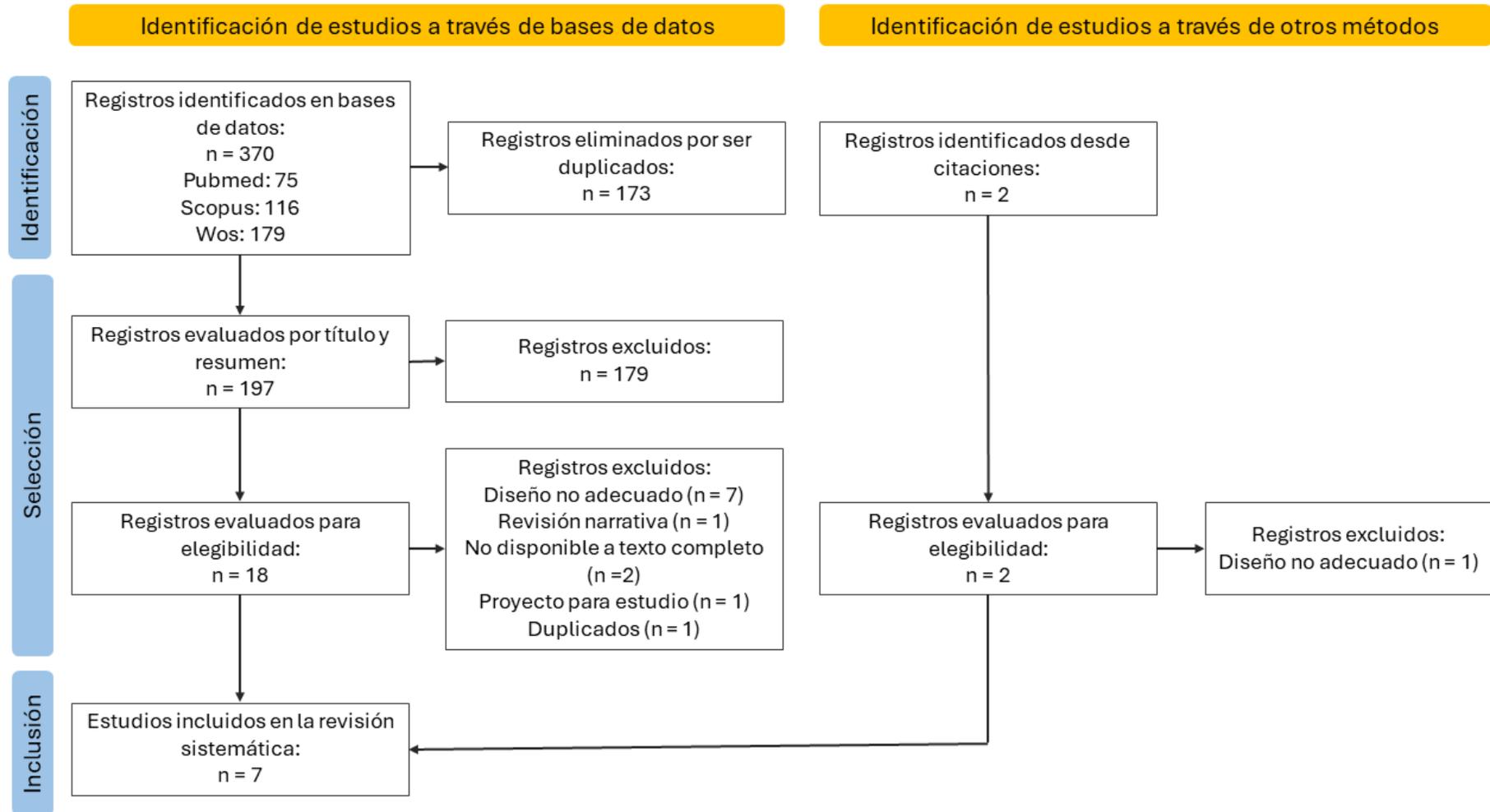


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios sobre variantes polimórficas en pacientes con neuropatía en diabetes mellitus tipo 2

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor y año	País / Etnia	Diseño del estudio	Número de participantes	Variables de ajuste	Definición de NDP	Método de genotipificación	Número de SNV estudiados	Gen y SNV evaluado
Margolis et al. ⁶⁵ 2013	Estados Unidos / Blancos y afroamericanos	Transversal prospectivo	26 (casos: 12; controles: 14)	No especifica	Evaluación de monofilamento táctil de un solo uso. La pérdida de la capacidad de detectar esta presión en uno o más puntos de cada pie se registró como Pérdida de la Sensación de Protección (LOPS)	Se utilizó el Chip ITMAT-Broad-CARE array (IBC)	Aproximadamente 50,000 SNV. De los chips IBC se seleccionó a priori el marcador NOS1AP, siendo 44 para la cohorte blanca y 51 para la cohorte afroamericana.	NOS1AP (rs1963645)*
								NOS1AP (rs6659759)
								NOS1AP (rs16849113)
								NOS1AP (rs880296)
Meng et al. ⁶⁷ 2015	Escocia / Blancos	Casos y controles	4221 (casos: 961 / controles: 3260)	Masculino: 470 Femenino: 491 Edad: 72.6 ± 10.54 IMC: 27.79 ± 6.01	Caso de dolor neuropático como individuo con antecedentes de uso múltiple (al menos dos veces) de al menos un medicamento recomendado y eficaz en la neuropatía diabética periférica y prescrito con poca frecuencia para otros trastornos (duloxetina, gabapentina, pregabalina, crema de capsaicina (o parche) y parche de lidocaína)	3673 genotipados mediante chips Affymetrix SNP6.0 y 3254 por chips Illumina OmniExpress - Genome wide association analyses (GWAS). Se utilizó SHAPEIT e IMPUTE2 para imputar SNV's no genotipados basándose de los archivos de los conjuntos de datos de la fase I de 1000 genomas.	Se analizaron 6 906 962 SNV genotipados e imputados	ZSCAN20 (rs4652898)
								ZSCAN20 (rs2336244)
								ZSCAN20 (rs71647933)
								ZSCAN20 (rs35260355)
Meng et al. ⁶⁸ 2015	Escocia / Blancos	Casos y controles	6529 (casos: 3063/ controles: 3466)	Masculino: 1800 Femenino: 1263 Edad: 66.82 ± 10.69 IMC: 33.28 ± 6.20	Caso de dolor neuropático como un individuo diabético tipo 2 con antecedentes de al menos una prescripción de	3673 pacientes genotipados por Affymetrix SNP6.0 chips y 3254 pacientes genotipados Illumina OmniExpress chips -	No especifica	Intergénico - GFRA2 (rs17428041)
								Intergénico - GFRA2 (rs4872521)
								Intergénico - GFRA2 (rs4872522)

					<p>cualquiera de los siguientes 5 medicamentos, que son efectivos y recomendados en la neuropatía periférica diabética y que se utilizan con menos frecuencia para otras indicaciones: duloxetina, gabapentina, pregabalina, crema/parche de capsaicina y parche de lidocaína. Además, pruebas de monofilamento positivas en al menos un pie, lo que indica la probable presencia de neuropatía sensorial.</p>	<p>Genome wide association analyses (GWAS). Se utilizó para imputación de SNV's no genotipados SHAPEIT e IMPUTE2 utilizando archivos de referencia del 1000 conjuntos de datos de la fase I del genoma.</p>		<p>Intergénico - GFRA2 (rs10098807)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs11774105)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs17615364)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs11776842)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs12545534)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs11780601)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs10492090)</p> <p>Intergénico - GFRA2 (rs11615866)</p> <p>RP11-1038A11.3 (rs16933383)</p> <p>RP11-1038A11.3 (rs16933389)</p> <p>RP11-1038A11.3 (rs7979058)</p> <p>RP11-1038A11.3 (rs7137245)</p> <p>RP11-1038A11.3 (rs11063602)</p>
Tang et al. ²⁴ 2019	Estados Unidos-Canadá / Blancos	Transversal prospectivo	Discovery set ACCORD 5168 (casos: 4384 / controles: 784)	<p>Masculino: 2846 Femenino: 1538 Edad: 63.2±6.5 años IMC: 33.2 ± 5.2 HbA1c (%): 8.22 ± 0.93 Duración de DM2: 10.9±7.5 años</p>	Examen clínico Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) >2 al inicio del estudio y/o durante el seguimiento	6 085 muestras fueron genotipadas mediante chips Illumina Human OmniExpressExome-8 (v1.0) y 8 174 muestras mediante chips Affymetrix Axiom1 Biobank1. Imputación independiente mediante IMPUTEv2.3.1 utilizando el panel completo de 1 000 genomas Fase 3 como referencia. Estadística realizada mediante	951 1178 SNV's de los chips Illumina Human OmniExpressExome-8 (v1.0). 628 679 SNVs de los chips Affymetrix Axiom1 Biobank1	<p>XIRP2 (rs13417783)*</p> <p>NOS1AP (rs1963645)*</p> <p>NTRK3 (rs11073752)*</p> <p>HDAC4 (rs12988669)*</p> <p>LOC101-927394 (rs60770880)*</p> <p>GUF1 (rs11932946)*</p> <p>WBSCR17 (rs1202660)*</p> <p>CSMD1 (rs13265430)*</p> <p>KIAA1279 (rs2491019)*</p> <p>OPCML (rs77494074)*</p>

						Genome-wide association analysis (GWAS)		ESRRB (rs201655918)* IMPA2 (rs9948095)* MX1 (rs34948558)* THEG5 (rs10555080)*
			Validation set BARI2D 949 (casos: 791 / controles:158)	Masculino: 587 Femenino: 204 Edad: 63.33± 8.47 años IMC: 31.8 ± 5.41 HbA1c (%): 7.54 ± 1.54 Duración de DM2: 10.5 ± 8.38 años	Examen clínico Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) >2 al inicio del estudio y/o durante el seguimiento	Se utilizó el Infinium Multi-Ethnic Global Array (Illumina, San Diego, CA). Las muestras se pre-fasaron con SHAPEIT y se imputaron utilizando el software IMPUTE2. Estadística realizada mediante Genome-wide association analysis (GWAS)	Se evaluaron 28 SNVs que fueron significativos en el locus 2q24	XIRP2 (rs13417783)* HDAC4 (rs12988669) LOC101-927394 (rs60770880) GUF1 (rs11932946) WBSCR17 (rs1202660) CSMD1 (rs13265430) KIAA1279 (rs2491019) OPCML (rs77494074) ESRRB (rs201655918) NTRK3 (rs11073752) IMPA2 (rs9948095) THEG5 (rs10555080) MX1 (rs34948558)
Chehadeh et al. ⁶⁹ 2021	Emiratos Árabes Unidos / Árabes	Casos y controles	46 (casos: 14 / controles: 32)	Masculino: 9 Femenino: 5 Edad: 52.07 ± 3.44 años	Presencia de úlceras en los pies, pérdida de sensación o entumecimiento en los pies, pérdida de un dedo del pie, pie o pierna debido a la diabetes, dolor en los músculos de la pantorrilla al caminar o diagnóstico de enfermedad vascular periférica en las piernas	Se utilizó el chip Infinium Omni5ExomeHuman (Illumina Inc., San Diego). El microarray incluía un total de 4 641 218 SNVs.	Se evaluaron 83 SNVs, de los cuales 18 mostraron asociación con complicaciones de la diabetes	NOS3 (rs4496877)*

Ustinova et al. ²³ 2021	Letonia / Blancos	Casos y controles	600 (casos: 218 / controles: 382)	Masculino: 98 Femenino: 120 Edad: 55.28 ± 10.24 años IMC: 33.27 ± 6.29 HbA1c(%): 7.20 (1.70) Duración de la DM2: 6.72 ± 6.09 años	Códigos de diagnóstico clínico (CIE-10) E11.4 y E11.5, registros de amputación de la pierna/dedo del pie, gangrena, derivación y angioplastia, y presencia de claudicación intermitente o úlceras recientes desde el diagnóstico de DM2.	Se utilizó el Infinium Global Screening Array (Illumina, USA) para el genotipado y el SHAPEIT v2.r900 para la fase de genotipos y IMPUTE2 para la imputación de genotipos. Estadística mediante Genome-wide association analysis (GWAS)	Se evaluaron 5 378 539 SNVs que pasaron el control de calidad.	GYPA (rs1132787)*
								LOC105371557 (rs522521)*
								MAPK14, SLC26A8 (rs3761980)*
								MAPK14 (rs80028505)*
Mansour et al. ²² 2023	Emiratos Árabes Unidos / Árabes	Transversal prospectivo	310 (casos: 47 / controles: 263)	Masculino: 22 Femenino: 25 Edad: 61.7 ± 10.03 años IMC: 31.53 ± 6.57 kg/m ² HbA1c: 7.21 ± 1.85 % Duración de la DM2: 18.68 ± 10.17 años	Antecedentes de úlceras en los pies, gangrena, amputación del dedo/pie/pierna, dolor en el músculo de la pantorrilla al caminar, derivación y angioplastia en arteria de la pierna.	Se utilizó el Infinium Exome BeadChip (Illumina, EE. UU.), el cual contenía un total de 244 883 marcadores fijos. Estadística mediante Exome Wide Association Analyses (EWAS)	En total se evaluaron 39 840 SNVs que pasaron el control de calidad.	GFY (rs4802605)*
								ADH4 (rs4148883)*
								LRFN2 (rs6173100)*
								GET1 (rs11558767)*
								PKHD1 (rs2499486)*
								SLC11A1 (rs17235409)*
								MATN4 (rs2072788)*
								TMEM86B (rs4644955)*
PPARA (rs4253772)*								
HEG1 (rs78680419)*								

*SNVs que mostraron asociación significativa con el NDP en los estudios incluidos en esta revisión

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios de casos y controles utilizando la escala de Newcastle Ottawa

Autores y año	Selección				Comparabilidad		Exposición			Puntaje	Juicio
	¿Es adecuada la definición de casos? (1)	Representatividad de los casos (2)	Selección de los controles (3)	Definición de los controles (4)	Control de estudio por el factor más importante (5)	Control del estudio para cualquier factor (es) adicional (es) importante (s) (6)	Determinación de la exposición (7)	Mismo método de determinación de casos y controles (8)	Tasa de no respuesta* (9)		
Meng et al. 2015	--	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	NA	7	Buena calidad
Meng et al. 2015	--	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	NA	7	Buena calidad
Chehadeh et al. 2021	--	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	NA	7	Buena calidad
Ustinova et al. 2021	--	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	NA	7	Buena calidad

1. **¿Es adecuada la definición de casos?:** Se le asignó una estrella a los estudios que tuvieron algún tipo de validación independiente.

2. **Representatividad de los casos:** Se les asignó una estrella a los estudios con una serie de casos y representativas.

3. **Selección de los controles:** Se le asignó una estrella si su serie de controles fueron comunitarios

4. **Definición de los controles:** Se le asignó una estrella si los controles no tenían antecedentes de NDP.

5. **El estudio controla por el factor más importante:** Se le otorga una estrella si se ha realizado un ajuste, metodológico o estadístico, por la covariable más importante.

6. **El estudio controla por cualquier factor adicional:** Se le otorga una estrella si se ha realizado un ajuste, metodológico o estadístico, por otras covariables.

7. **Determinación de la exposición:** Se le asignó una estrella si el estudio menciona que fue una tuvieron un registro seguro y/o una entrevista estructurada donde el participante desconoce su estado de caso/control.

8. **Mismo método de determinación de casos y controles:** Se otorgó una estrella si el estudio menciona el mismo método.

9. **Tasa de no respuesta (*):** En los estudios considerados para esta revisión sistemática no se utilizaron encuestas, por lo que se colocó “ninguna de las anteriores” (NA).

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios transversales utilizando la escala modificada de Newcastle Ottawa

Autores y año	Selección				Comparabilidad		Desenlace		Puntaje (9)	Juicio
	Representatividad de la muestra (1)	Tamaño de la muestra (2)	No encuestados (3)	Determinación de la exposición (factor de riesgo) (4)	El estudio controla por el factor más importante (5)	El estudio controla por cualquier factor adicional (6)	Evaluación del desenlace (7)	Análisis estadísticos (8)		
Margolis et al. 2013	☆	--	--	☆	☆	--	☆☆	--	6	Calidad aceptable
Tang et al. 2019	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆☆	☆	10	Muy buena calidad
Mansour et al. 2023	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	9	Muy buena calidad

- 1. Representatividad de la muestra:** Se le asignó una estrella a los estudios que tuvieron una representación adecuada de la población objetivo.
- 2. Tamaño de la muestra:** Se les asignó una estrella a los estudios con un tamaño de muestra justificado y satisfactorio.
- 3. No encuestados:** Se le asignó una estrella si se estableció la comparabilidad entre las características de los encuestados y no encuestados y el índice de respuesta fue satisfactorio.
- 4. Determinación de la exposición:** Se le asignó dos estrellas si la variable dependiente ha sido medida con un instrumento validado y una estrella si no es un instrumento validado, pero se encuentra disponible o está descrito.
- 5. El estudio controla por el factor más importante:** Se ha realizado un ajuste, metodológico o estadístico, por la covariable más importante.
- 6. El estudio controla por cualquier factor adicional:** Se ha realizado un ajuste, metodológico o estadístico, por otras covariables.
- 7. Evaluación del desenlace:** Se le asignó dos estrellas si el estudio menciona que fue una evaluación ciega independiente o tiene vinculados sus registros y una estrella si fue un autoinforme.
- 8. Análisis estadístico:** Se otorgó una estrella si el estudio menciona si los sujetos de los distintos grupos de resultados son comparables, según el diseño o el análisis del estudio y los factores de confusión están controlados.

5.1.4 Metaanálisis de los estudios

En el metaanálisis se incluyeron dos estudios que evaluaron la asociación de la SNV rs1963645 del gen NOS1AP y la NDP; no obstante, debido a la heterogeneidad que presentaban ambos estudios, no se tomó en consideración el estudio de Margolis et al.,⁶⁵ para los resultados del análisis por sus valores atípicos, obteniéndose un OR de 0,84 (IC 95%: 0,75 - 0,93; $p \leq 0,0001$), como se evidencia en la **Figura 2**.

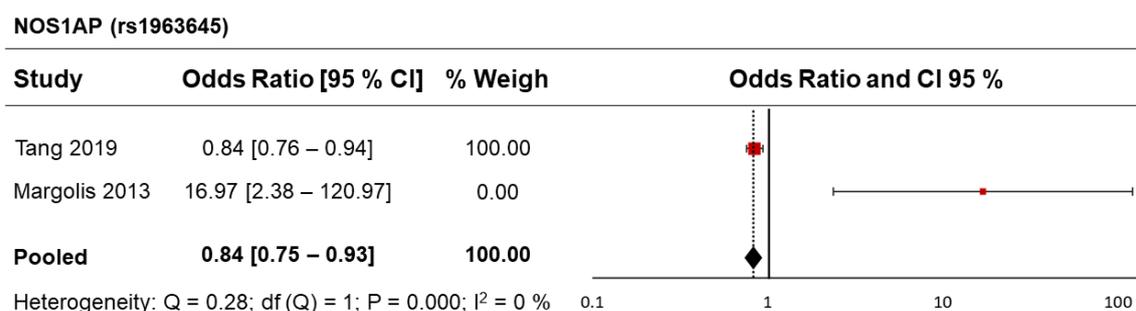
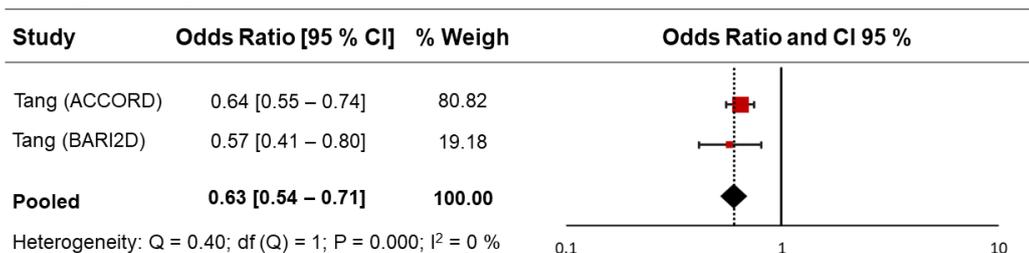


Figura 2. Diagrama de *forest plot* de la asociación entre la SNV NOS1AP (rs1963645)

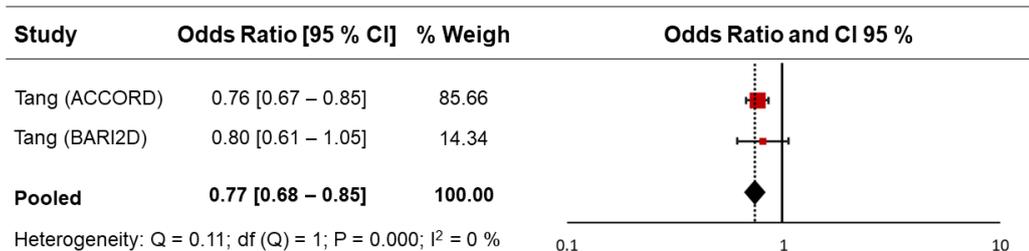
Por otro lado, al realizar el metaanálisis del estudio de Tang et al.,²⁴ se evaluó la asociación entre la NDP y varios SNV en sus cohortes BARI2D y ACCORD. Se encontró una asociación significativa entre la NDP y los SNP rs13417783 del gen XIRP2 (OR: 0,63; IC 95%: 0,54 - 0,71), rs11073752 del gen NTRK3 (OR: 0,77; IC 95%: 0,68 - 0,85), rs1202660 del gen WBSCR17 (OR: 0,75; IC 95%: 0,66 - 0,84), rs60770880 del gen LOC101–927394 (OR: 0,77; IC 95 %: 0,68 – 0,85), y rs9948095 del gen IMPA2 (OR: 0,73; IC 95%: 0,63 - 0,83), lo que sugiere una menor probabilidad de NDP con la presencia de estas variantes genéticas. Sin embargo, la SNV rs10555080 del gen THEG5 mostró un OR de 1,34 (IC 95%: 1,19 - 1,49), indicando una mayor probabilidad de NDP, como se puede observar en la **Figura 3**.

Además, se evaluó la asociación de la NDP con otras SNV del estudio de Tang et al.,²⁴ donde se encontró una asociación significativa con las SNV rs12988669 del gen HDAC4 (OR: 0,73; IC 95%: 0,63 - 0,83), rs11932946 del gen GUF1 (OR: 0,71; IC 95%: 0,60 - 0,82), rs13265430 del gen CSMD1 (OR: 0,66; IC 95%: 0,54 - 0,78), rs2491019 del gen KIAA1279 (OR: 1,24; IC 95%: 1,11 - 1,37), rs77494074 del gen OPCML (OR: 0,64; IC 95%: 0,52 - 0,76), rs201655918 del gen ESRRB (OR: 0,77; IC 95%: 0,68 - 0,87), rs34948558 del gen MX1 (OR: 0,78-, IC 95 %: 0,70 – 0,87). Aunque todas estas asociaciones fueron significativas ($p < 0,0001$), se observó una heterogeneidad considerable entre los estudios, con valores de I^2 por encima del 40%, como se muestra en la **Figura 4**.

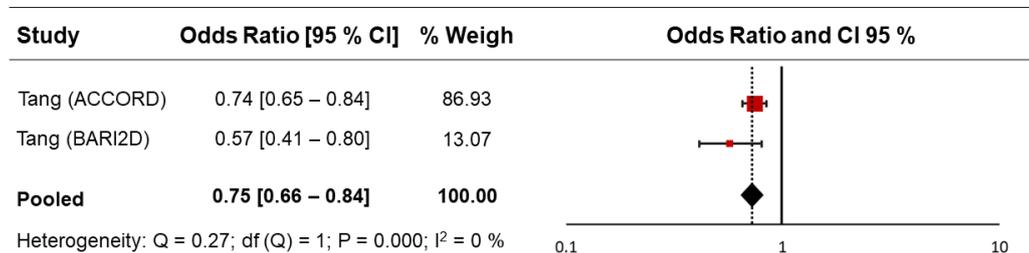
XIRP2 (rs13417783)



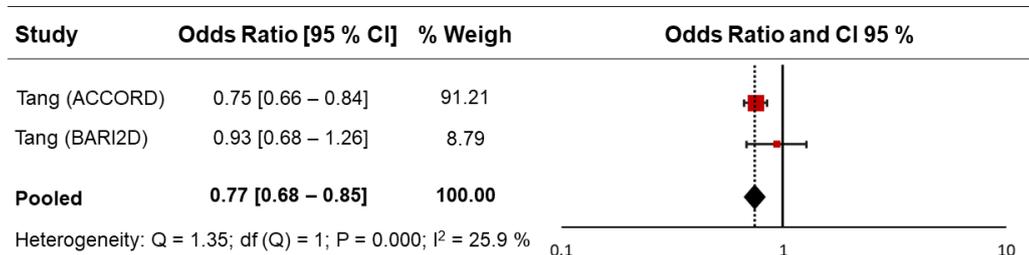
NTRK3 (rs11073752)



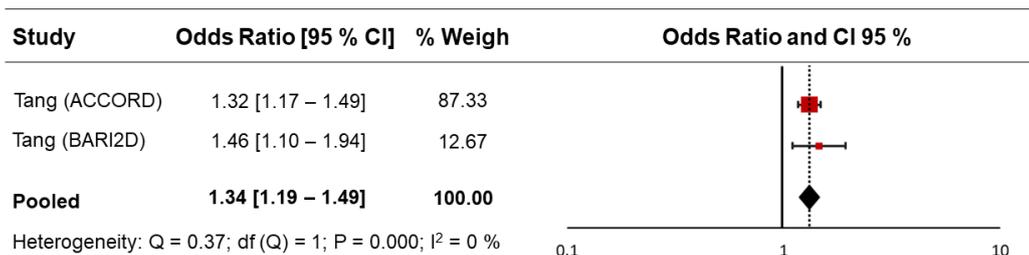
WBSCR17 (rs1202660)



LOC101-927394 (rs60770880)



THEG5 (rs10555080)



IMPA2 (rs9948095)

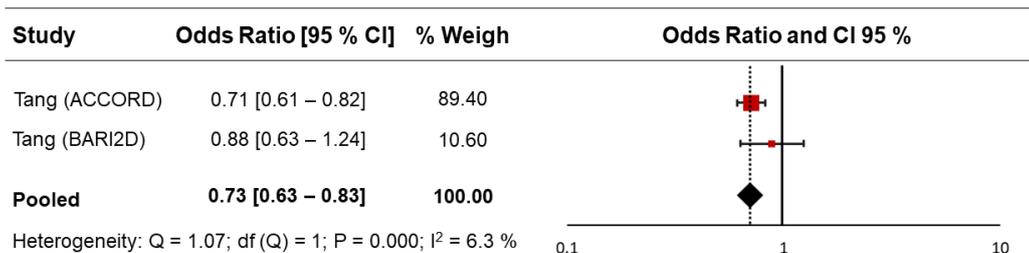
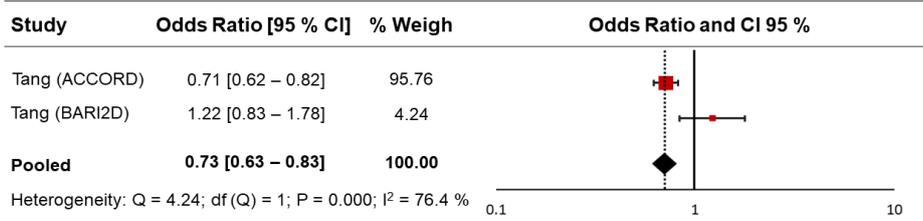
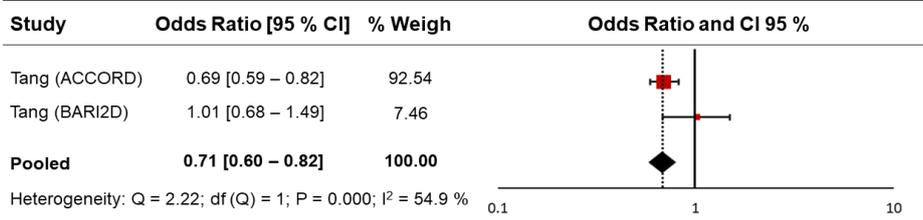


Figura 3. Diagrama de *forest plot* para estudios acerca de las SNVs asociadas a la NDP

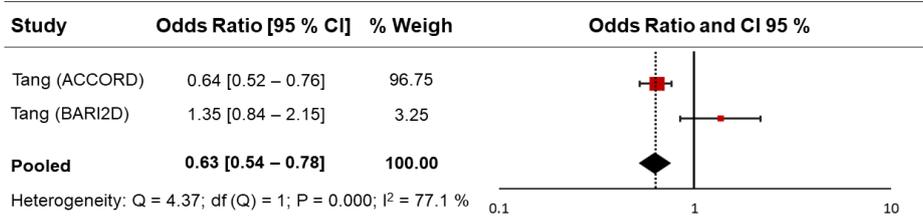
HDAC4 (rs12988669)



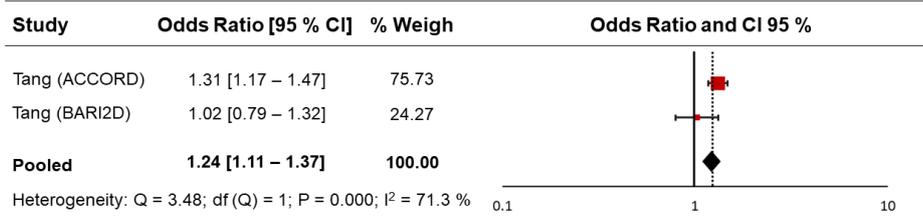
GUF1 (rs11932946)



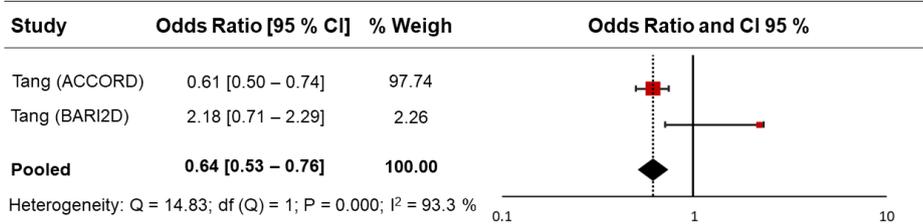
CSMD1 (rs13265430)



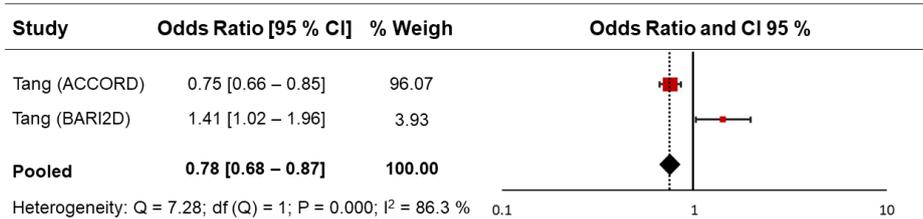
KIAA1279 (rs2491019)



OPCML (rs77494074)



ESRRB (rs201655918)



MX1 (rs34948558)

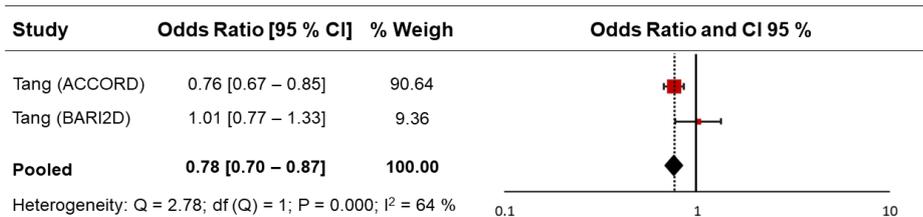


Figura 4. Diagrama de *forest plot* de estudios heterogéneos de las SNVs asociadas a NDP

Por último, todos los genes cuyos polimorfismos mostraron asociación significativa con la NDP en los artículos incluidos en esta revisión sistemática, fueron introducidos en la plataforma STRING CONSORTIUM 2023, la cual es una base datos que recopila información de interacciones proteína-proteína y crea redes de asociación entre proteínas funcionales. No obstante, solo se encontraron asociación entre XIRP2 y CSMD1, y ESRRB, PPARA, EDN1 y NOS3, como se detalla en la **Figura 5**.

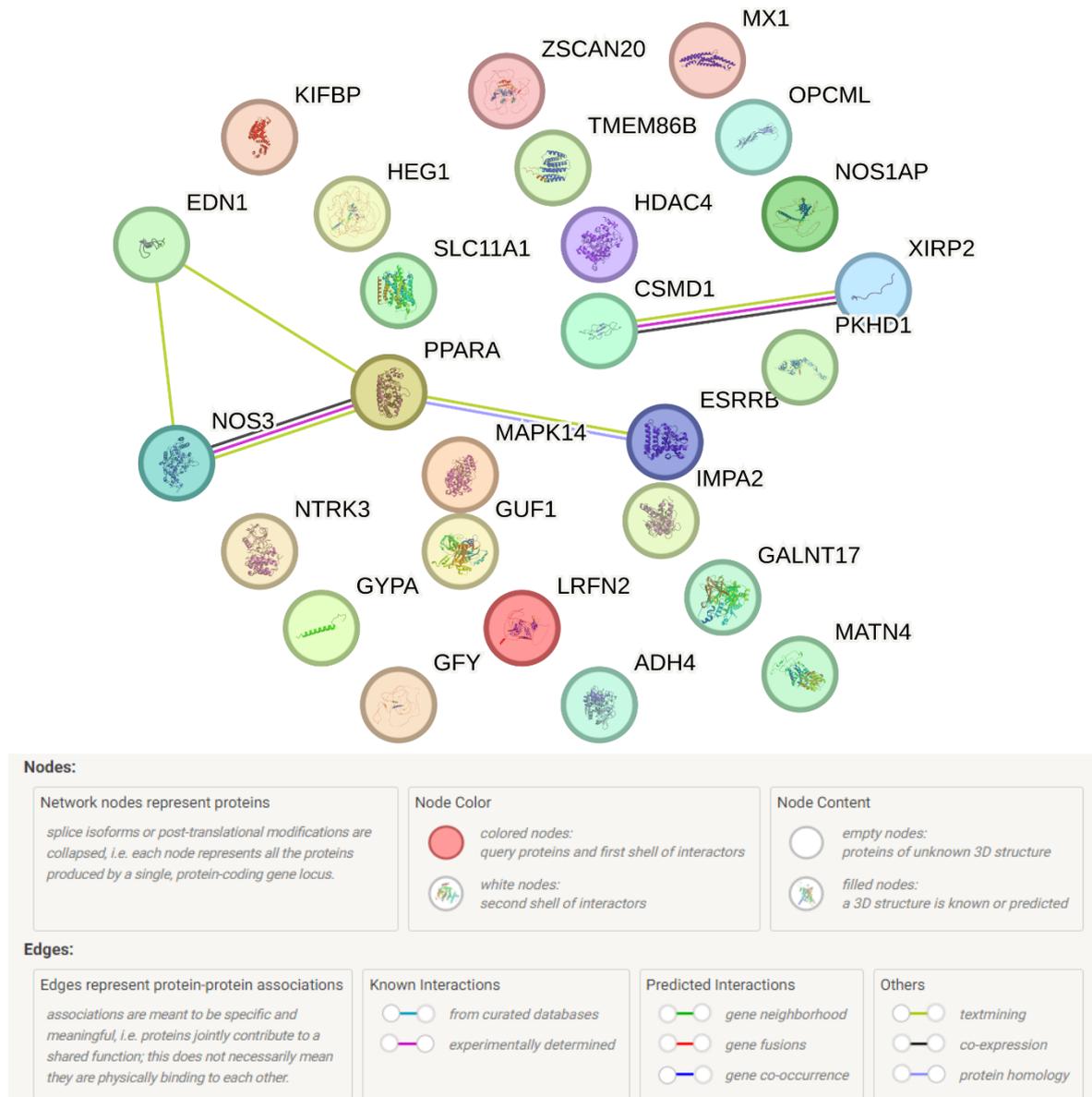


Figura 5. Diagrama que representa la red de interacción entre proteínas

5.2 Discusión

Los resultados de esta revisión sugieren una asociación significativa entre varias variantes genéticas y la NDP; sin embargo, se evidenció que los estudios incluidos se centraban mayormente en pacientes blancos. En concordancia, el estudio de Vujkovic et al.,⁷⁰ menciona que a pesar de que existen grandes disparidades en la prevalencia y gravedad de las complicaciones de la DM2, la mayoría de los estudios realizados son en pacientes de ascendencia europea o asiática. Además, Chehadeh et al.,⁶⁹ mencionan que previo a su estudio en población árabe, no se había identificado a la SNV rs4496877 del NOS3 como factor asociado a la NDP. Por lo tanto, a pesar de evidenciarse una asociación significativa entre variantes genéticas y la NDP, resalta la limitación de la falta de diversidad étnica en los estudios realizados.

En cuanto al riesgo de sesgo, aunque la mayoría de los estudios presentaba una buena calidad, se encontró diferencias importantes en la definición de los casos. Esta variabilidad en el diagnóstico de la NDP ha sido mencionada también por Chicharro-Luna et al.,⁷¹ quienes refieren que existen diversos criterios establecidos para el diagnóstico de NDP, siendo este un diagnóstico complejo que no debería ser realizado solamente con la prueba de monofilamento. Por su parte, la ADA recomienda que el diagnóstico de NDP debería realizarse con 3 pruebas clínicas, las cuales permitan la evaluación de fibras largas y pequeñas de distal a proximal.⁹

En cuanto a la asociación entre SNVs y NDP, se debe considerar que la Sociedad Italiana de Diabetología (ISD), para el año 2017, mencionaba que la investigación acerca de estos determinantes genéticos que podrían influir en la presentación y desarrollo de las neuropatías diabéticas se encontraba en sus inicios, y que aún no se disponía de evidencia suficiente para poder utilizar estos marcadores genéticos para evaluar el riesgo de ND en los pacientes.⁷² Por lo que, los resultados de este estudio permiten ampliar el conocimiento actual sobre la genética de la NDP, aunque, como se mencionó anteriormente aún existe la necesidad de investigaciones adicionales.

El NOS1AP codifica una proteína que se une a la óxido nítrico sintasa neuronal (NOS1), que está involucrada en la señalización neuronal y la neurotransmisión.⁷³ Sin embargo, en estudios anteriores las SNVs de este gen no había mostrado una asociación importante con la DM2 o sus complicaciones.⁷⁴ Esto podría deberse a la diferencia entre las poblaciones estudiadas, ya que los estudios que se incluyeron en esta revisión sistemática y que encontró

asociación significativa con la NDP, fueron realizados en blancos americanos, mientras que los estudios previos habían sido realizado en asiáticos.

Por su parte el gen NOS3, codifica la enzima óxido nítrico sintasa que es responsable de producir óxido nítrico en el endotelio vascular.⁷⁵ Este gen había sido evaluado mediante PCR en otros estudios mostrando asociación con la NDP.⁷⁶ Esto concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de Chehadeh et al.,⁶⁹ en el que se utilizaron nuevas tecnologías para el análisis genómico de pacientes diabéticos. El rol de este gen en la NDP podría deberse a que en los diabéticos se genera una producción excesiva de compuestos altamente reactivos debido al estado de hiperglucemia, lo que puede provocar estrés oxidativo, llevar a la disfunción mitocondrial y daño directo a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos en las células nerviosas.⁴²

El gen XIRP2 interviene en la formación del tejido muscular cardiaco, la organización de las conexiones celulares y el desarrollo de la pared del corazón.⁷⁷ La asociación de la SNV rs7595556 de este gen con las redes neuronales había sido recientemente observada en americanos mexicanos, mencionándose además que podría estar relacionada con características metabólicas, como la neuropatía diabética.⁷⁸ Sin embargo, antes del estudio de Tang et al.,²⁴ este gen no había sido evaluado en la NDP o en la DM2. Esto podría ser atribuible a la complejidad inherente de enfermedades multifactoriales como la NDP y la diabetes tipo 2 DM2, lo que podría haber causado que algunos genes no hayan sido considerados o pasen desapercibidos en estudios anteriores.

El gen NTKR3 codifica receptores neurotróficos de tirosina quinasa, que son receptores de membrana que, al unirse a neurotrofinas, se fosforilan a sí mismos y a miembros de la vía MAPK; estos receptores desempeñan un papel crucial en el desarrollo de neuronas propioceptivas, responsables de detectar la posición del cuerpo.⁷⁹ En este sentido, las variantes genéticas que afectan a los receptores de tirosina quinasa, pueden influir en la neuropatía diabética al afectar la mielinización del sistema nervioso periférico y la respuesta a neurotrofinas clave en el desarrollo neuronal. Estas variantes podrían alterar la capacidad de las células de Schwann para formar mielina alrededor de las fibras nerviosas, lo que contribuiría a la disfunción neuronal.⁸⁰ No obstante, su relación con la neuropatía periférica no ha sido estudiada previamente.

El gen WBSCR17, conocido oficialmente como GALNT17, codifica a la enzima N-acetilgalactosaminiltransferasa 17, que transfiere residuos de N-acetil-D-galactosamina a

serina o treonina en receptores proteicos; además, se sugiere que puede tener un rol importante en el tráfico de membranas.⁸¹ En este contexto se debe recordar que, en el caso de la NDP, las alteraciones en la glicosilación pueden afectar la función de las proteínas en los nervios periféricos; además la DM2 está asociada con cambios metabólicos, incluida la glicosilación anormal de proteínas.^{43,44} Por lo que, aunque no hay evidencia definitiva, el gen GALNT17 podría estar relacionado con la neuropatía diabética periférica a través de su función en la glicosilación de proteínas y su expresión en los nervios.

El gen IMPA2 codifica la enzima inositol monofosfatasa 2, que cataliza la desfosforilación del inositol monofosfato, convirtiéndolo en inositol, y desempeña un papel crucial en la señalización del fosfatidilinositol.⁸² En pacientes con diabetes, se observa un déficit de myo-inositol en los nervios debido a la inhibición de la absorción de myo-inositol dependiente del sodio y a alteraciones significativas en la vía del poliol.⁸³ Además, la actividad de la enzima ATP-asa Na/K, vital para la conducción de impulsos nerviosos, disminuye cuando los niveles de myo-inositol son bajos.⁸³ Asimismo, la disminución de óxido nítrico y la producción deficiente de glutatión debido a la depleción de NADPH pueden afectar la vasodilatación y aumentar las especies reactivas de oxígeno, lo que daña la función de las células endoteliales.⁸⁴

Por otro lado, se ha encontrado también asociación entre los intergenes, como el LOC101–927394 y el THEG5, y la NDP. Las regiones intergénicas son los tramos de ADN ubicados entre los genes, no codifican proteínas y constituyen la mayor parte del genoma. Se sabe que el ADN intergénico regula la expresión de los genes cercanos, las cuales a menudo contienen secuencias de ADN potenciadoras, que pueden activar la expresión de conjuntos discretos de genes a distancias de varios miles de pares de bases.⁸⁵ Los cambios en las proteínas unidas a los potenciadores pueden reprogramar la expresión génica y afectar el fenotipo celular.⁸⁵

Algunos polimorfismos en estas regiones intergénicas podrían aumentar la susceptibilidad individual a desarrollar NDP, al interactuar con factores ambientales y metabólicos. En este sentido, Guo et al.,⁸⁶ exploraron las relaciones entre la HbA1c, la metilación del ADN y los patrones de expresión génica, mediante la integración de datos epigenómicos y transcriptómicos, y descubrieron que el 44% de estas variaciones genéticas estaban ubicadas en regiones intergénicas. De igual manera, un estudio reciente encontró asociación entre cinco SNVs que aumentaban el riesgo de NDP, y se localizan en una región intrónica de los genes.⁸⁷ Por lo tanto, aunque se necesita más investigación, es posible que los polimorfismos

en las regiones intergénicas afecten la susceptibilidad a la NDP al modular la expresión de genes relacionados con la función nerviosa y la respuesta metabólica.

Los estudios de los genes implicados en enfermedades metabólicas y sus complicaciones es un área activa y en constante desarrollo de la genética, y comprender los polimorfismos de involucrados podría ayudar a diseñar estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes con NDP, debido a que los tratamientos actuales a menudo no consiguen detener o revertir el desarrollo de la NDP en pacientes con DM2.⁸⁸ Por ejemplo, se ha evidenciado que, al limitar la cantidad de radicales libres producidos por el estrés oxidativo, la suplementación con ácido alfa lipoico en combinación con epalrestat o metilcobalamina, mejora claramente la eficacia clínica de estos últimos, reduce los eventos adversos, y acelera la conducción nerviosa, lo que se interpreta en el paciente como una mejoría de los síntomas neuropáticos.^{89,90}

En este estudio no se encontraron artículos que hayan reportado la asociación entre las CNVs y la NDP utilizando pruebas genómicas. No obstante, el estudio realizado por Latini et al.,⁹¹ analizó las variaciones en el número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) en presencia del polimorfismo rs3746444 del gen MIR499A y su asociación con la NDP; encontrando que el genotipo homocigótico variante se asociaba con una reducción importante del número de copias de ADNmt, lo que fue especialmente notable en pacientes con NDP ($p = 0,009$). En este sentido, Gamazón y Stranger⁹² mencionan que, los estudios del transcriptoma seguirán revelando las consecuencias funcionales de las CNVs, por lo cual es relevante mejorar los mapas de variación estructural en el genoma para comprender mejor su impacto en la expresión génica.

Finalmente, se debe mencionar que una limitación de este estudio fue la heterogeneidad observada en la definición de NDP entre los estudios analizados, lo que dificulta comparabilidad de los resultados. De igual manera, la heterogeneidad en la metodología utilizada para la genotipificación de las variantes polimórficas y la cantidad de variantes estudiadas debe ser tomada en consideración. Otra limitación fue que la mayoría de los estudios incluidos se centraron en poblaciones blancas y árabes, lo que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones étnicas. Por último, en este estudio solo se consideraron artículos en inglés o español, por lo que podrían existir otras investigaciones relevantes en otros idiomas, como el chino.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- Los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas y el riesgo de NDP en pacientes con DM2 mostraron gran heterogeneidad en su metodología, difiriendo en el método de genotipificación utilizado y la cantidad de variantes de nucleótido simples evaluadas; además, solo un estudio utilizó un instrumento validado para medir la neuropatía diabética periférica.
- La calidad de los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de NDP en pacientes con DM2 en general fue buena, ya que solo un estudio mostró una calidad aceptable.
- Hasta la fecha se han reportado 66 variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas que mostraron asociación con el riesgo de NDP en pacientes diabéticos tipo 2, de las cuales solo algunas mostraron una asociación significativa.
- Las variantes en el número de copias identificadas mediante pruebas genómicas y su asociación con la neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no han sido reportadas en estudios anteriores.

6.2 Recomendaciones

- Es fundamental mantener altos estándares de calidad en el diseño y la ejecución de los estudios futuros; por lo cual se recomienda que, para asegurar una adecuada representatividad de la muestra, se utilicen instrumentos validados.
- Dado que no se han reportado estudios previos sobre la asociación entre variantes en el número de copias y NDP, se sugiere explorar esta área para obtener una imagen más completa de los factores genéticos involucrados.
- Se recomienda actualizar regularmente la revisión sistemática para incorporar nuevos estudios y evidencia relevante, esto debido a la evolución constante de la investigación en este campo.
- Para mejorar la gestión clínica de estos pacientes y reducir la incidencia de la enfermedad se recomienda, una vez consolidada la evidencia, realizar estudios que evalúen la implementación de estrategias preventivas basadas en las variantes genéticas identificadas como de riesgo para la neuropatía diabética periférica en pacientes con DM2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;138:271-81.
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11.
3. OMS. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2013 [citado 2 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/94384>
4. Avilés-Santa ML, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, Lindberg NM. Current state of diabetes mellitus prevalence, awareness, treatment, and control in Latin America: Challenges and innovative solutions to improve health outcomes across the continent. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):62.
5. INEI. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2022 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; p. 35-7. (Capítulo I: Programa de Enfermedades No Transmisibles). Disponible en: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2022/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2022.pdf
6. CDC. Sala situacional de diabetes [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2023 [citado 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_diabetes/
7. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41.
8. Yovera-Aldana M, Velásquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osores-Flores M, Espinoza R, et al. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. Negida A, editor. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0251642.
9. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
10. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):473.

11. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2020;14(5):435-44.
12. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86.
13. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(12):938-48.
14. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):65-76.
15. Morales EV, Ramos ZGC, Rico JA, Ledezma JCR, Ramírez LAR, Moreno ER. Sedentarismo, alimentación, obesidad, consumo de alcohol y tabaco como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2019;4(10):1011-21.
16. Jankovic M, Novakovic I, Nikolic D, Mitrovic Maksic J, Brankovic S, Petronic I, et al. Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4887.
17. Witka BZ, Oktaviani DJ, Marcellino M, Barliana MI, Abdulah R. Type 2 diabetes-associated genetic polymorphisms as potential disease predictors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2019;12:2689-706.
18. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(10):1996-2013.
19. Wu S, Han Y, Hu Q, Zhang X, Cui G, Li Z, et al. Effects of common polymorphisms in the MTHFR and ACE genes on diabetic peripheral neuropathy progression: A meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2435-44.
20. INS. Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en el Perú 2019-2013 [Internet]. Resolución Ministerial N° 658-2019/MINSA P 2019 p. 7. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/343478/Resolución_Ministerial_N__658-2019-MINSA.PDF
21. Consejo Universitario URP. Líneas de Investigación 2021 - 2025 [Internet]. Universidad Ricardo Palma; 2021 [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.urp.edu.pe/pdf/id/33876/n/lineas-de-investigacion-urp.-periodo-2021-2025-a.c.u.-n-0510-2021>

22. Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D, Tay G, Hassoun A, Alsafar H. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(1143067):1-11.
23. Ustinova M, Peculis R, Rescenko R, Rovite V, Zaharenko L, Elbere I, et al. Novel susceptibility loci identified in a genome-wide association study of type 2 diabetes complications in population of Latvia. *BMC Medical Genomics*. 2021;14(1):18.
24. Tang Y, Lenzini PA, Pop-Busui R, Ray PR, Campbell H, Perkins BA, et al. A Genetic Locus on Chromosome 2q24 Predicting Peripheral Neuropathy Risk in Type 2 Diabetes: Results From the ACCORD and BARI 2D Studies. *Diabetes*. 2019;68(8):1649-62.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(S1):S81-90.
26. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020;10(4):174-88.
27. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-625.
28. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009088.
29. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S19-40.
30. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006 [citado 6 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43588>
31. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl_1):s5-20.
32. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82.

33. Tracy JA, Dyck PJB. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(1):1-26.
34. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
35. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):406-15.
36. Thomas P. Classification, Differential Diagnosis, and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes.* 1997;46(S2):S54-7.
37. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508-14.
38. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):400-20.
39. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metabolism Res.* 2011;27(7):620-8.
40. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296-313.
41. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25(4):612-28.
42. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20.
43. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1043:598-604.
44. Smith S, Normahani P, Lane T, Hohenschurz-Schmidt D, Oliver N, Davies AH. Pathogenesis of distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Life (Basel).* 2022;12(7):1074.
45. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S203-15.
46. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17(11):1281-9.

47. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2048.
48. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripheral Nervous Sys*. septiembre de 2008;13(3):218-27.
49. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-4.
50. Ragoussis J. Genotyping technologies for genetic research. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2009;10(1):117-33.
51. Kim S, Misra A. SNP genotyping: Technologies and biomedical applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007;9(1):289-320.
52. He J, Gai J. Genome-Wide Association Studies (GWAS). En: Shavrukov Y, editor. *Plant Genotyping: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2023 [citado 15 de diciembre de 2023]. p. 123-46. (Methods in Molecular Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3024-2_9
53. Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, Lee S, Khandoker AH, Alsafar H. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:88.
54. Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm*. 2002;21(5):122-5.
55. Alzu'bi AA, Zhou L, Watzlaf VJM. Genetic Variations and Precision Medicine. *Perspect Health Inf Manag*. 2019;16(Spring):1a.
56. Altshuler D, Pollara VJ, Cowles CR, Van Etten WJ, Baldwin J, Linton L, et al. An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing. *Nature*. 2000;407(6803):513-6.
57. Varela MA, Amos W. Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence. *Genomics*. 2010;95(3):151-9.
58. Degalez F, Jehl F, Muret K, Bernard M, Lecerf F, Lagoutte L, et al. Watch out for a second SNP: Focus on multi-nucleotide variants in coding regions and rescued stop-gained. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:1-8.
59. Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet*. agosto de 2009;10(8):551-64.

60. Politi C, Ciccacci C, D'Amato C, Novelli G, Borgiani P, Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. octubre de 2016;120:198-208.
61. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
62. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2021 [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
63. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0147601.
64. McPheeters ML, Kripalani S, Peterson NB, Idowu RT, Jerome RN, Potter SA, et al. Thresholds for quality assessment. En: *Closing the Quality Gap: Revisiting the State of the Science* [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107322/>
65. Margolis DJ, Gupta J, Thom SR, Townsend RR, Kanetsky PA, Hoffstad O, et al. Diabetes, lower extremity amputation, loss of protective sensation, and neuronal nitric oxide synthase associated protein in the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Wound Repair and Regeneration*. 2013;21(1):17-24.
66. Fernandez Chinguel JE, Zafra Tanaka JH, Goicochea Lugo S, Peralta CI, Taype Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Med Peru*. 2019;36(2):157-69.
67. Meng W, Deshmukh H, Donnelly L, Torrance N, Colhoun H, Palmer C, et al. A genome-wide association study provides evidence of sex-specific involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) with diabetic neuropathic pain. *EBIOMEDICINE*. 2015;2(10):1386-93.
68. Meng W, Deshmukh H, van Zuydam N, Liu Y, Donnelly L, Zhou K, et al. A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA2) with diabetic neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2015;19(3):392-9.

69. Chehadeh S, Sayed N, Abdelsamad H, Almahmeed W, Khandoker A, Jelinek H, et al. Genetic Variants and their associations to type 2 diabetes mellitus complications in the United Arab Emirates. *Front Endocrinol.* 2022;12(751885.):1-15.
70. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* julio de 2020;52(7):680-91.
71. Chicharro-Luna E, Pomares-Gómez FJ, Ortega-Ávila AB, Coheña-Jiménez M, Gijon-Nogueron G. Variability in the clinical diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *Primary Care Diabetes.* 2020;14(1):53-60.
72. Buzzetti R, Prudente S, Copetti M, Dauriz M, Zampetti S, Garofolo M, et al. Clinical worthlessness of genetic prediction of common forms of diabetes mellitus and related chronic complications: A position statement of the Italian Society of Diabetology. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2017;27(2):99-114.
73. National Institutes of Health. NOS1AP nitric oxide synthase 1 adaptor protein [Homo sapiens (human)] [Internet]. Gene-NCBI. 2024 [citado 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9722#summary>
74. Hu C, Wang C, Zhang R, Ng MC, Bao Y, Wang C, et al. Association of genetic variants of NOS1AP with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia.* 2010;53(2):290-8.
75. National Institutes of Health. NOS3 nitric oxide synthase 3 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Gene-NCBI. 2024 [citado 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4846>
76. Shah V. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and the Risk of Diabetic Neuropathy in Asian Indian Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism.* 2013;4(2):1-7.
77. National Institutes of Health. XIRP2 xin actin binding repeat containing 2 [Homo sapiens (human)] [Internet]. National Library of Medicine. 2024 [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/129446#summary>
78. Colmenarez M, Silzer T, Royall DR, Palmer RF, Barber R, Phillips N. ‘ δ ’ is for dementia: Genomic architecture of the latent variable δ homolog (dEQ) in Mexican Americans and non-Hispanic Whites. *Alzheimer’s & Dementia.* 2020;16(S3):e044205.

79. National Institutes of Health. NTRK3 neurotrophic receptor tyrosine kinase 3 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Gene-NCBI. 2024 [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4916#summary>
80. Cosgaya JM, Chan JR, Shooter EM. The Neurotrophin Receptor p75NTR as a Positive Modulator of Myelination. *Science*. 2002;298(5596):1245-8.
81. National Institutes of Health. GALNT17 - polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 17 (human) [Internet]. Gene-NCBI. 2024 [citado 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/GALNT17/human>
82. National Institutes of Health. IMPA2 inositol monophosphatase 2 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Gene-NCBI. 2024 [citado 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3613#summary>
83. Clements RS. Diabetic neuropathy—New concepts of its etiology. *Diabetes*. 1979;28(6):604-11.
84. Singh R, Rao HK, Singh TG. Neuropathic pain in diabetes mellitus: Challenges and future trends. *Obesity Medicine*. 2020;18:100215.
85. Yadav ML, Mohapatra B. Intergenic. En: Vonk J, Shackelford T, editores. *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 9 de marzo de 2024]. p. 1-5. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_64-1
86. Guo K, Eid SA, Elzinga SE, Pacut C, Feldman EL, Hur J. Genome-wide profiling of DNA methylation and gene expression identifies candidate genes for human diabetic neuropathy. *Clin Epigenet*. 2020;12(1):123.
87. Tordai DZ, Hajdú N, Rácz R, Istenes I, Békeffy M, Vági OE, et al. Genetic Factors Associated with the Development of Neuropathy in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1815.
88. Bondar A, Popa AR, Papanas N, Popoviciu M, Vesa CM, Sabau M, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1):1-9.
89. Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and safety of mecobalamin on peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2020;26(12):1117-29.

90. Xu Q, Pan J, Yu J, Liu X, Liu L, Zuo X, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;101(2):99-105.
91. Latini A, Borgiani P, Benedittis GD, D'Amato C, Greco C, Lauro D, et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood is reduced in type 2 diabetes patients with polyneuropathy and associated with a MIR499A gene polymorphism. *DNA and Cell Biology*. 2020;39(8):1-6.
92. Gamazon ER, Stranger BE. The impact of human copy number variation on gene expression. *Briefings in Functional Genomics*. 2015;14(5):352-7.

ANEXOS

Anexo 1. Acta de aprobación del proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Unidad de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “**VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**”, que presentan la SRTA. CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS, y la SRTA. DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA, para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Hugo Hernán Abarca Barriga
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 18 de diciembre de 2023

Anexo 2. Carta de compromiso del asesor de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

Carta de compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente, acepto el compromiso para desempeñarme como Asesor de Tesis de las bachilleres de Medicina Humana, CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS y DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA, de acuerdo a los siguientes principios;

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como el Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos

Lima, 18 de diciembre de 2023

DR. HUGO HERNÁN ABARCA BARRIGA
ASESOR

Anexo 3. Carta de aprobación del proyecto de tesis



Oficio Electrónico N°0033-2024-INICIB-D

Lima, 16 de febrero de 2024

Señorita
CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis "VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS", con la propuesta de 02 autores, presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

"Formamos seres humanos para una cultura de paz"

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Gardenias – Surco
Apartado postal 1801, Lima 33 – Perú
www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000
Anexo 6016



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N°040-2016 SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas



Oficio Electrónico N°0034-2024-INICIB-D

Lima, 16 de febrero de 2024

Señorita
DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis “**VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**”, con la propuesta de 02 autores, presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

“Formamos seres humanos para una cultura de paz”

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Gardenias – Surco
Apartado postal 1801, Lima 33 – Perú
www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000
Anexo 6016

Anexo 4: Carta de aceptación por el Comité de Ética en Investigación

COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



CONSTANCIA

La presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación:

Título: **VARIANTES POLIMORFICAS Y RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISION SISTEMATICA Y METAANALISIS**

Investigadoras: **CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS /**

DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA

Código del Comité: **PG 264 2023**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de exento de revisión por el periodo de un año.

Exhortamos a las investigadoras a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con el desarrollo científico del país.

Lima, 31 de diciembre del 2023

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

Anexo 5. Acta de aprobación del borrador de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas Unidad de
Grados y Títulos

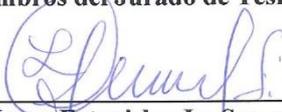
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

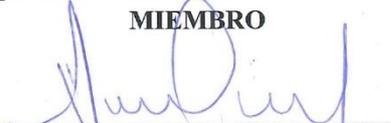
Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada “VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, que presentan las Señoritas CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS y DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA para optar el Título Profesional de Médicas Cirujanas, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

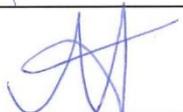
Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

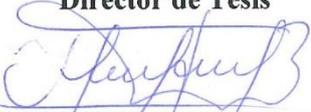
En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:


MC. Jorge Estanislao La Serna Infantes
PRESIDENTE


Mg. Dante Manuel Quiñones Laveriano
MIEMBRO


Mg. Rafael Iván Hernández Patiño
MIEMBRO


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis


Mg. Hugo Hernán Abarca Barriga
Asesor de Tesis

Lima, 15 de marzo de 2024

Anexo 6. Certificado de asistencia al curso taller



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

IX CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS – MODALIDAD HÍBRIDA

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la señorita:

CARMEN ELIZABETH SUASNABAR CAMPOS

Ha cumplido con los requisitos del Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de octubre, noviembre, diciembre 2022 - enero y febrero 2023 con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: “**VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**”, con la propuesta de 2 autores.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 16 de febrero 2024.





UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**IX CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS –
MODALIDAD HÍBRIDA**

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la señorita:

DANIELLA VINELLI ARZUBIAGA

Ha cumplido con los requisitos del Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de octubre, noviembre, diciembre 2022 - enero y febrero 2023 con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: **“VARIANTES POLIMÓRFICAS Y RIESGO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**, con la propuesta de 2 autores.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 16 de febrero 2024.



Anexo 7. Matriz de consistencia

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>¿Existe asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?</p>	<p>Objetivo general Determinar la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describir las características de los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. - Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron la asociación entre las variantes polimórficas identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. - Determinar las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. - Determinar las variantes en el número de copias identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 	<p>Hipótesis general Existe asociación entre las variantes polimórficas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe asociación entre las variantes de nucleótido único identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. - Existe asociación entre las variantes en el número de copias identificadas mediante pruebas genómicas y el riesgo de neuropatía diabética periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 	<p>Dependiente Neuropatía diabética periférica</p> <p>Independiente Polimorfismos genéticos (SNV, CNV)</p>	<p>Tipo y diseño Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis.</p> <p>Población y muestra Estudios que evalúen la relación entre los polimorfismos genéticos y el riesgo de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>Técnicas e instrumentos Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos; además, se realizará la evaluación de riesgo de sesgo.</p> <p>Análisis de datos Se empleó la medida I² para evaluar la heterogeneidad entre los estudios, se utilizó un modelo de efectos aleatorios, se realizaron análisis de subgrupos para explorar fuentes de variabilidad, se calculó el riesgo de sesgo de publicación y se presentó la información en un forest plot.</p>

Anexo 8. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores finales
Neuropatía diabética periférica	Clínica compatible con disfunción de nervios periféricos en pacientes con diabetes, luego de la exclusión de otras causas. ³⁷	Diagnóstico de neuropatía diabética periférica realizado utilizando un cuestionario diagnóstico	Cualitativa categórica	Dicotómica	- Ausencia - Presencia
Polimorfismo genético	Diferencia entre la secuencia de nucleótido entre individuos de una población más o menos definida y pueden contribuir en alguna medida en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades. ⁵⁴	Presencia de polimorfismos genéticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados por pruebas genómicas.	Cualitativa categórica	Dicotómica	- Ausencia - Presencia

Anexo 9. Estrategias de búsqueda

<p>PubMed</p>	<p>#1: Diabetes Mellitus[MH] OR Diabetes Mellitus[TIAB] OR Diabetes Mellitus[OT]</p> <p>#2: Peripheral Nervous System Diseases[MH] OR Peripheral Nervous System Disease*[TIAB] OR PNS Disease*[TIAB] OR Peripheral Neuropath*[TIAB] OR Peripheral Nerve Disease*[TIAB] OR Peripheral Nervous System Disorder*[TIAB] OR Peripheral Nervous System Disease*[OT] OR PNS Disease*[OT] OR Peripheral Neuropath*[OT] OR Peripheral Nerve Disease*[OT] OR Peripheral Nervous System Disorder*[OT]</p> <p>#3: Diabetic Neuropathies[MH] OR Diabetic Neuropath*[TIAB] OR Diabetic Autonomic Neuropath*[TIAB] OR Diabetic Neuralgia*[TIAB] OR Diabetic Mononeuropath*[TIAB] OR Diabetic Amyotroph*[TIAB] OR Diabetic Polyneuropath*[TIAB] OR Diabetic Neuropath*[OT] OR Diabetic Autonomic Neuropath*[OT] OR Diabetic Neuralgia*[OT] OR Diabetic Mononeuropath*[OT] OR Diabetic Amyotroph*[OT] OR Diabetic Polyneuropath*[OT]</p> <p>#4: Genome-Wide Association Study[MH] OR Genome Wide Association Stud*[TIAB] OR Whole Genome Association Analysis[TIAB] OR Whole Genome Association Study[TIAB] OR Genome Wide Association Scan[TIAB] OR Genome Wide Association Analysis[TIAB] OR GWA Stud*[TIAB] OR GWAS[TIAB] OR Genome Wide Association Stud*[OT] OR Whole Genome Association Analysis[OT] OR Whole Genome Association Study[OT] OR Genome Wide Association Scan[OT] OR Genome Wide Association Analysis[OT] OR GWA Stud*[OT] OR GWAS[OT]</p> <p>#5: Exome[MH] OR Exome*[TIAB] OR Exome*[OT]</p> <p>#6: Exome Sequencing[MH] OR Exome Sequencing*[TIAB] OR Transcriptome Sequencing*[TIAB] OR Exome Sequencing*[OT] OR Transcriptome Sequencing*[OT]</p> <p>#7: Exome Wide Association Stud*[TIAB] OR Exome Wide Association Stud*[OT]</p> <p>#8: Oligonucleotide Array Sequence Analysis[MH] OR Oligonucleotide Array Sequence Analysis[TIAB] OR cDNA Microarray*[TIAB] OR cDNA Array*[TIAB] OR Gene Expression Microarray Analysis[TIAB] OR Gene Chip*[TIAB] OR Oligonucleotide Array*[TIAB] OR Oligonucleotide Microarray*[TIAB] OR DNA Microarray*[TIAB] OR DNA Chip*[TIAB] OR DNA Microchip*[TIAB] OR DNA Array*[TIAB] OR Oligonucleotide Array Sequence Analysis[OT] OR cDNA Microarray*[OT] OR cDNA Array*[OT] OR Gene Expression Microarray Analysis[OT] OR Gene Chip*[OT] OR Oligonucleotide Array*[OT] OR Oligonucleotide Microarray*[OT] OR DNA</p>
----------------------	---

	<p>Microarray*[OT] OR DNA Chip*[OT] OR DNA Microchip*[OT] OR DNA Array*[OT]</p> <p>((#1 AND #2) OR #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7) OR #8)</p>
Scopus	<p>#1: INDEXTERMS(“Diabetes Mellitus”) OR TITLE-ABS-KEY(“Diabetes Mellitus”)</p> <p>#2: INDEXTERMS(“Peripheral Nervous System Diseases”) OR TITLE-ABS-KEY(“Peripheral Nervous System Disease*” OR “PNS Disease*” OR “Peripheral Neuropath*” OR “Peripheral Nerve Disease*” OR “Peripheral Nervous System Disorder”)</p> <p>#3: INDEXTERMS(“Diabetic Neuropathies”) OR TITLE-ABS-KEY(“Diabetic Neuropath*” OR “Diabetic Autonomic Neuropath*” OR “Diabetic Neuralgia*” OR “Diabetic Mononeuropath*” OR “Diabetic Amyotroph*” OR “Diabetic Polyneuropath”)</p> <p>#4: INDEXTERMS(“Genome-Wide Association Study”) OR TITLE-ABS-KEY(“Genome Wide Association Stud*” OR “Whole Genome Association Analysis” OR “Whole Genome Association Study” OR “Genome Wide Association Scan” OR “Genome Wide Association Analysis” OR “GWA Stud*” OR GWAS)</p> <p>#5: INDEXTERMS(Exome) OR TITLE-ABS-KEY(Exome*)</p> <p>#6: INDEXTERMS(“Exome Sequencing”) OR TITLE-ABS-KEY(“Exome Sequencing*” OR “Transcriptome Sequencing*” OR “Exome Sequencing*” OR “Transcriptome Sequencing”)</p> <p>#7: TITLE-ABS-KEY(“Exome Wide Association Stud”)</p> <p>#8: INDEXTERMS(“Oligonucleotide Array Sequence Analysis”) OR TITLE-ABS-KEY(“Oligonucleotide Array Sequence Analysis” OR “cDNA Microarray*” OR “cDNA Array*” OR “Gene Expression Microarray Analysis” OR “Gene Chip*” OR “Oligonucleotide Array*” OR “Oligonucleotide Microarray*” OR “DNA Microarray*” OR “DNA Chip*” OR “DNA Microchip*” OR “DNA Array”)</p> <p>((#1 AND #2) OR #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7) OR #8)</p>
Web of Science	<p>#1: TS=(“Diabetes Mellitus”)</p> <p>#2: TS=(“Peripheral Nervous System Disease*” OR “PNS Disease*” OR “Peripheral Neuropath*” OR “Peripheral Nerve Disease*” OR “Peripheral Nervous System Disorder”)</p> <p>#3: TS=(“Diabetic Neuropath*” OR “Diabetic Autonomic Neuropath*” OR “Diabetic Neuralgia*” OR “Diabetic Mononeuropath*” OR “Diabetic Amyotroph*” OR “Diabetic Polyneuropath”)</p>

	<p>#4: TS=(“Genome Wide Association Stud*” OR “Whole Genome Association Analysis” OR “Whole Genome Association Study” OR “Genome Wide Association Scan” OR “Genome Wide Association Analysis” OR “GWA Stud*” OR GWAS)</p> <p>#5: TS=(Exome*)</p> <p>#6: TS=(“Exome Sequencing*” OR “Transcriptome Sequencing*” OR “Exome Sequencing*” OR “Transcriptome Sequencing”)</p> <p>#7: TS=(“Exome Wide Association Stud”)</p> <p>#8: TS=(“Oligonucleotide Array Sequence Analysis” OR “cDNA Microarray*” OR “cDNA Array*” OR “Gene Expression Microarray Analysis” OR “Gene Chip*” OR “Oligonucleotide Array*” OR “Oligonucleotide Microarray*” OR “DNA Microarray*” OR “DNA Chip*” OR “DNA Microchip*” OR “DNA Array”)</p> <hr/> <p>((#1 AND #2) OR #3) AND (#4 OR (#5 OR #6 OR #7) OR #8)</p>
--	--

Anexo 10. Estudios excluidos

Autores	Año	Título	Motivo de exclusión
Rasmussen KL, et al.	2018	Complement C3 and Risk of Diabetic Microvascular Disease: A Cohort Study of 95202 Individuals from the General Population	Análisis estadístico no permite discriminar variables
Chang YC, et al.	2015	Recent progress in the genetics of diabetic microvascular complications	Artículo de revisión narrativa
Luo L, et al.	2017	Gene Expression Profiling Identifies Downregulation of the Neurotrophin-MAPK Signaling Pathway in Female Diabetic Peripheral Neuropathy Patients	Diseño de estudio no adecuado para evaluar las variables
Meng W, et al.	2017	A genome-wide association study suggests that MAPK14 is associated with diabetic foot ulcers	Diseño de estudio no adecuado para evaluar pacientes con NDP: Grupo control son pacientes con neuropatía
Wu SY, et al.	2023	Differential Expression of Long Non-Coding RNA between Xinjiang Uygur and Han Population with Diabetic Peripheral Neuropathy	Diseño de estudio no adecuado para evaluar las variables: Evalúa la expresión aumentada o disminuida de los ARN largos no codificantes
Luo L, et al.	2018	Microarray Analysis of Long Noncoding RNAs in Female Diabetic Peripheral Neuropathy Patients	Diseño de estudio no adecuado para evaluar las variables: Evalúa la expresión aumentada o disminuida de los ARN largos no codificantes
Hubacek JA, et al.	2018	The FTO variant is associated with chronic complications of diabetes mellitus in Czech population	Diseño de estudio no cumple con los criterios de selección: Estudio genómico realizado mediante PCR
Corapcioglu D, et al.	2010	Association of the G894T polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene with diabetic foot syndrome foot ulcer, diabetic complications, and comorbid vascular diseases: a Turkish case-control study.	Diseño de estudio no cumple con los criterios de selección: Estudio genómico realizado mediante PCR
Motsinger-Reif A, et al.	2019	Statistical Genetics of Outcomes and Drug Response in Patients with Type 2 Diabetes	No se encuentra disponible a texto completo

Paterson A.	2006	Genome-wide association of common alleles with long-term diabetic complications	Es un proyecto para un estudio, no un artículo
Li X, et al.	2006	Gene microarray analysis of peripheral blood mononuclear cells in type 2 diabetes patients with distal symmetric polyneuropathy	No se encuentra disponible a texto completo
Tang Y, et al.	2018	A Genetic Locus on Chromosome 2q24 Predicting Peripheral Neuropathy Risk in Type 2 Diabetes	Estudio duplicado en revisión a texto completo
Vujkovic M, et al.	2020	Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ethnic meta-analysis	Diseño de estudio no adecuado para evaluar NDP: No distingue entre neuropatía periférica y autonómica