



Universidad de la Sierra Sur

División de Estudios de Posgrado
Maestría en Salud Pública

Modelo epidemiológico para el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2* como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana de escasos recursos e índice dietético bajo.

Tesis

Para obtener el grado de:
Maestro en Salud Pública

Presenta
M.C.H Luis Miguel Ruíz Gómez.

Director de tesis
Dr. Sergio Alberto Ramírez García.

Co-director de tesis
Dr. Pedro Durán Férman

Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; abril de 2015.



Universidad de la Sierra Sur

División de Estudios de Posgrado Maestría en Salud Pública

Modelo epidemiológico para el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2* como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana de escasos recursos e índice dietético bajo.

Tesis

Para obtener el grado de:
Maestro en Salud Pública

Presenta
M.C.H Luis Miguel Ruíz Gómez.

Director de tesis

Dr. Sergio Alberto Ramírez García.

Co-director de tesis

Dr. Pedro Durán Férman

Tesis realizada gracias al apoyo del PROMEP 2013, con apoyo al Fortalecimiento de los Cuerpos Académicos (UNSIIS-CA-10), número IDCA11337, así como al apoyo, PROMEP-SEP 6800- 2012, rubro de apoyo a la generación del conocimiento.

Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; abril de 2015.

Modelo epidemiológico para el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2* como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana de escasos recursos e índice dietético bajo.

Tesis realizada por **Luis Miguel Ruíz Gómez**, bajo la dirección del Comité Tutorial indicado, aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRO EN SALUD PÚBLICA

Comité tutorial

Director de tesis: Dr. Sergio Alberto Ramírez García

Co-director: Dr. Pedro Durán Férman

Asesor: M.C. Oscar Trinidad Galván Valencia

Modelo epidemiológico para el polimorfismo (CAG)ⁿ del gen *ATXN2* como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana de escasos recursos e índice dietético bajo.

El jurado que revisó y aprobó el examen de grado de **Luis Miguel Ruíz Gómez** para la presente tesis de **Maestría en Salud Pública**, estuvo constituido por:

Jurado

Presidente: Dra. Claudia Chávez López.

Secretario: M.C. José Isaías Siliceo Murrieta

Vocal: Dr. Sergio Alberto Ramírez García.

Suplente: Dr. Pedro Durán Férman.

Suplente: M.C. María Guadalupe Temores Alcántara

Dedicatoria

“Para los motores de mi vida, mis padres, quienes serán ejemplo perpetuo de esfuerzo y tenacidad.”

Luis Ruíz & María Elena Gómez.

Para ti hija mía, con todo mi amor y cariño, como parte de todos los logros futuros que compartiremos.

Samantha Ruíz.

Para ti mi compañera de vida, a quien agradezco paciencia y comprensión, así como complicidad para lograr formar un futuro mejor para los dos.

Liliana Elizabeth Ramos.

A ti mi inseparable hermana, quien sin tu apoyo y sacrificios prácticamente sería imposible cosechar un triunfo más en la vida, a mis hermanos de quienes sé que siempre tengo apoyo sin importar las circunstancias.

Jany, Toño & Beto.

A mis tías, que nunca permitirían en mí un fracaso y siempre me impulsan a lograr mis objetivos.

Amelia & Lupita Gómez.

**A todos, gracias.
Luis Miguel Ruíz Gómez.**

Agradecimientos

Agradezco de manera respetuosa y sincera al Dr. Sergio Ramírez García, por su apoyo, guía y sobre todo paciencia en la realización de este trabajo, de igual manera agradezco por sus atenciones y consejos al Dr. Pedro Durán Férman y al M.C. Oscar Trinidad Galván Valencia.

Por su colaboración en los estudios de biología molecular, agradezco de igual manera a la Dra. Diana García Cruz, Dra. Nory Dávalos Rodríguez y la Dra. Claudia Charles Niño, del Instituto de Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Así mismo agradezco el apoyo PROMEP 2013, al Fortalecimiento de los Cuerpos Académicos (UNSI-CO-10), número IDCA11337 y al apoyo PROMEP-SEP 6800-2012, rubro de Apoyo a la generación del conocimiento.

A la Universidad de la Sierra Sur, por el apoyo institucional para realizar este trabajo, y a mis maestros que me transmitieron no solo conocimientos; sino, experiencias de vida, en especial a la Dra. Fabiana Michel.

Y a todos aquellos a quienes de manera personal o institucional apoyaron en mi formación como salubrista, así como para la culminación de este trabajo de tesis.

A todos, gracias.

Luis Miguel Ruíz Gómez.

Índice

C O N T E N I D O	P Á G I N A
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO 1	
1. Introducción.....	3
CAPÍTULO 2	
2. Planteamiento del problema.....	10
CAPÍTULO 3	
3. Justificación.....	16
CAPÍTULO 4	
4. Hipótesis.....	18
CAPÍTULO 5	
5. Objetivos.....	19
5.1 Objetivo general.....	19
5.2 Objetivos particulares.....	19
CAPÍTULO 6	
6. Marco teórico.....	20
6.1 Epidemiología de la DM2.....	20
6.2 Interacción entre factores socio-ambientales (dieta y estrato socioeconómico) en el desarrollo de DM2.....	22
6.2.1 Relación entre dieta-genotipo y DM2.....	22
6.2.2 Características genotípicas de la población mexicana y su influencia en el estado nutricional para el desarrollo de DM2.....	23
6.2.3 Factores socio-ambientales asociados al desarrollo de DM2..	26
6.2.4 Relación entre estrato socioeconómico y DM2.....	31
6.3 Factores genéticos en el desarrollo de DM2.....	34
6.4 La ataxina 2 y la expansión del trinucleótido CAG en el gen <i>ATXN2</i>	40
6.5 El gen para la ataxina 2 candidato en el desarrollo de DM2....	42
6.6 Modelos utilizados en epidemiología genética.....	45

CAPÍTULO 7	
7. Diseño metodológico.....	52
CAPÍTULO 8	
8. Resultados.....	61
8.1 Identificación de alelos para <i>CAG</i> en <i>ATXN2</i>	61
8.2 Cálculo de frecuencias.....	61
8.3 Cálculo de riesgo relativo.....	64
8.4 Análisis multivariado.....	69
CAPÍTULO 9	
9. Discusión.....	71
CAPÍTULO 10	
10. Conclusiones.....	76
CAPÍTULO 11	
11. Bibliografía.....	78
ANEXOS	
Anexo 1. Técnicas de laboratorio.....	84
Anexo 2. Preparación de reactivos.....	91
Anexo 3. Productividad científica derivada de la tesis.....	94

Índice de Cuadros y figuras

CONTENIDO	PÁGINA
Figura 1: Epidemiología genética.....	4
Figura 2: Esquema de la sobreposición de la DM, mostrando la relación con los factores desencadenantes o predisponentes.....	9
Figura 3: Prevalencia de Diabetes por diagnóstico médico previo según entidad federativa.....	10
Figura 4: Genética de la disfunción β -pancreática.....	13
Figura 5: Distribución de los genes asociados a diabetes mellitus 2 en la República mexicana.....	14
Figura 6: Estimación de diabetes mellitus para el año 2030.....	20
Figura 7: Prevalencia de diabetes mellitus en adultos por diagnóstico previo en Encuestas Nacionales de Salud.....	21
Cuadro 1: Deficiencia de micronutrientes, en pacientes obesos y diabéticos.....	29
Cuadro 2: Heterogeneidad molecular de la DM2 en población mexicana.	36
Figura 8: La ataxina 2 y la expansión del trinucleótido CAG en el gen <i>ATXN2</i>	41
Figura 9: Visión desde la epidemiología genética.....	47
Cuadro 3: Modelos de herencia y estadísticos para evaluación de su efecto.....	49
Figura 10: Interpretación de medidas de asociación.....	50
Cuadro 4: Estimación de la fuerza de asociación.....	51
Cuadro 5: Características de los iniciadores para el PCR del gen <i>ATXN2</i> y <i>ATXN10</i>	56

Cuadro 6: Condiciones de amplificación por reacción para <i>ATXN2</i>	56
Figura 11: Electroforesis en poliacrilamida y tinción con Nitrato de plata.....	57
Cuadro 7: Alelos CAG en <i>ATXN2</i> a partir de los productos de PCR.....	61
Figura 12: Frecuencia relativa de los alelos del gen <i>ATXN2</i>	62
Figura 13: Frecuencia relativa de homocigotos del gen <i>ATXN2</i>	63
Figura 14: Frecuencia relativa de heterocigotos del gen <i>ATXN2</i>	63
Figura 15: Frecuencia relativa de homocigotos y heterocigotos del gen <i>ATXN2</i>	64
Cuadro 8: Análisis de regresión logística múltiple de los alelos.....	69
Cuadro 9: Análisis de regresión logística múltiple de los genotipos.....	70

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa un problema de salud pública en México, que se explica por la heterogeneidad de mecanismos moleculares, los cuales conducen a diferencias metabólicas traducidas en tasas epidemiológicas variables. Sin embargo, son pocos los genes que explican el desarrollo de DM en población mexicana, la cual presenta una gran diversidad genética. El gen *ATXN2* podría ser candidato, como modelo epidemiológico para explicar la susceptibilidad de la DM2, en población vulnerable de escasos recursos e índice dietético bajo, debido a que participa en la regulación del gen para el receptor de insulina, cuya deficiencia en el ratón *knockout* conduce a dislipidemia mixta e hígado graso los cuales son factores de riesgo para el desarrollo de DM2, apoyando la hipótesis del genotipo ahorrador. De aquí la importancia de analizar las variaciones de este gen, particularmente el polimorfismo (CAG)_n, para el caso de variantes de alelos largos dentro del rango normal. Por lo cual el objetivo de este estudio fue establecer un modelo epidemiológico para el polimorfismo (CAG)_n del gen *ATXN2* con el desarrollo de DM2 en población de escasos recursos e índice dietético bajo. Para la elaboración de este estudio, se realizó amplificación por PCR-Hot Star, electroforesis en PAGE 8% y tinción con Nitrato de plata, así como la interpretación e identificación de alelos en una n= 245 pacientes (143 con DM2 y 102 controles). La asociación se realizó por modelos de epidemiología genética, encontrando una correlación positiva, con un valor de $p < 0.01$, que sugiere al modelo recesivo y paradominante como factores de riesgo en el desarrollo de DM2.

Palabras clave: diabetes mellitus 2, polimorfismo, epidemiología genética.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a public health problem in Mexico that explains by its heterogeneity of molecular mechanisms, which lead to metabolic differences, translated rates into epidemiological variables. However there are a few genes that explain the development of diabetes in Mexican population, which has a high genetic diversity. The *ATXN2* gene may be a candidate, as epidemiological model to explain the susceptibility of DM2 in vulnerable population with limited resource and dietary rate low, because it participates in the regulation of the gene for the insulin receptor, whose deficiency in *knockout* mice, the which have a mixed dyslipidemia and fatty liver which are risk factors for the development of DM2. This supporting the hypothesis of thrifty genotype, hence the importance of analyzing the variations of this gene, in particular polymorphism (CAG)_n, in the case of variants long alleles within the normal range. The aim of this study was to establish an epidemiological model of (CAG)_n polymorphism of the *ATXN2* gene with the development of DM2 in low come population and low dietary index. To realize the study, the amplification was performed by PCR-Hot Star, PAGE 8% and staining with silver nitrate, and the interpretation and identification of alleles in a n=245 probands (143 with DM2 and 102 controls). The association was performed by genetic epidemiology models finding a positive correlation with p value <0.01 that suggests the recessive and paradominant models as risk factors in the development of DM2.

Keywords: diabetes mellitus 2, polymorphism, genetic epidemiology.